



www.ofthalmoloji.org

ISSN 1300-0659

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO

Özgün Araştırmalar

Keratokonus Hastalarına Uygulanan Standart Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Beş Yıllık Uzun Dönem Sonuçları

Yelda Yıldız Taşçı ve ark.; Ankara, Afyon, Mardin, Türkiye

Penetran Keratoplasti Sonrası Gelişen Mikrobiyal Keratitlerin Erken ve Geç Postoperatif Döneme Göre Dağılımı

Onur Özalp ve ark.; Eskişehir, Burdur, Türkiye

Femtosaniye Lazer Destekli LASIK Cerrahisi Sonrası Erken Dönemde Retinal Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığının Değerlendirilmesi

Kemal Özülken ve Çağrı İlhan; Ankara, Hatay, Türkiye

Östrojen Reseptör Genlerinde İzlenen Genetik Polimorfizmler ile Oküler Hastalık Riski Arasındaki İlişki: Bir Meta-Analiz

Zulvika Syambani Ulhaq; Batu, Endonezya

Graves Oftalmopatiye Proptozisin Koroid Kalınlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Gamze Yıldırım ve ark.; Niğde, Ankara, Türkiye

Sağlıklı Çocuklarda Optik Disk ve Makülanın Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi

Erel İçel ve ark.; Erzincan, Türkiye

Derleme

Keratokonusta Kontakt Lens Tedavisine Güncel Bakış

Tomris Şengör ve Sevdâ Aydın Kurna; İstanbul, Türkiye

Olgu Sunumları

Anne Karnında Katarakt Tanısı Konması ve Takibi

Sevinç Aksay ve ark.; Mersin, İstanbul, Türkiye

İndosyanin Yeşil Anjiyografi ile Gözlenen Beyaz Nokta Benzeri Koroid Tutulumu ile Seyreden Tek Taraflı Akut Maküler Toksoplazma Koryoretiniti

Şefik Can İpek ve ark.; İzmir, Ankara, Türkiye

Akraba Evliliği Olan Ailede Kız Çocuklarında X'e Bağlı Retinoskizis: Nadir Bir Antite

Mehmet Önen ve ark.; Ankara, Niğde, Türkiye

İyot ile İlişkili Retinopati: Olgu Sunumu

Sabiha Güngör Kobat ve ark.; Elazığ, Çanakkale, Türkiye

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

Baş Editör

Dr. Murat İRKEÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

İlgi Alanı: Kornea ve Oküler Yüze Hastalıkları, Glukom, Alerji ve İmmünoloji

E-mail: mirkec@hacettepe.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8892-4811

Editör Yardımcıları

Dr. Tomris ŞENGÖR

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İlgi Alanı: Kornea ve Oküler Yüze Hastalıkları, Kontakt Lens

E-posta: tomris.sengor@gmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9436-5582

Dr. Sait EĞRİLMEZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

İlgi Alanı: Kornea ve Oküler Yüze Hastalıkları, Kontakt Lens, Refraksiyon, Katarakt ve Refraktif Cerrahi

E-mail: saitegrilmez@gmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6971-527X

Dr. Özlem YILDIRIM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

İlgi Alanı: Uvea, Tıbbi Retina, Glukom

E-mail: dryildirimoz@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3773-2497

Dr. Banu BOZKURT

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

İlgi Alanı: Kornea ve Oküler Yüze Hastalıkları, Glukom, Alerji ve İmmünoloji

E-mail: drbanubozkurt@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9847-3521

İstatistik Danışmanı

Ahmet DİRİCAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İngilizce Dil Editörü

Jacqueline Renee GUTENKUNST, Maryland, ABD

Yayınevi

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sokak No: 21,
34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr / Yayıncı Sertifika No: 14521

Baskı: Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti.

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114 34204

Bağcılar-İstanbul-Türkiye / Sertifika No: 42419

Tel.: +90 (212) 429 10 00

Baskı Tarihi: Ağustos 2020 Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın

ISSN: 1300-0659 E-ISSN: 2147-2661

Yayın Kurulu

Yonca AYDIN AKOVA,

Bayındır Kavaklıdere Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Mustafa Kemal ARICI,

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atilla BAYER,

Göz Hastalıkları Kliniği, Dünyagöz Hastanesi, Ankara, Türkiye

Kamil BİLGİHAN,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

İzzet CAN,

Göz Hastalıkları Bölümü, Bağımsız Doktor, Ankara, Türkiye

Jose M. BENİTEZ-del-CASTILLO,

Madrid Complutense Üniversitesi, San Carlos Kliniği, Madrid, İspanya

Murat DOĞRU,

Keio Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokyo, Japonya

Şansal GEDİK,

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Ömur UÇAKHAN GÜNDÜZ,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Banu Melek HOŞAL,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sibel ÇALIŞKAN KADAYIFÇILAR,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Murat KARAÇORLU,

İstanbul Retina Enstitüsü, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sarper KARAKÜÇÜK,

Anadolu Sağlık Merkezi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Tero KİVELÄ,

Helsinki Üniversitesi, Helsinki Üniversite Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Helsinki, Finlandiya

Hayyam KIRATLI,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Anastasio G.P. KONSTAS,

Aristotle Thessaloniki Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Selanik, Yunanistan

Anat LOEWENSTEIN,

Tel Aviv Üniversitesi, Tel Aviv Tıp Merkezi, Sackler Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tel Aviv, İsrail

Mehmet Cem MOCAN,

University of Illinois at Chicago, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Chicago

Pınar AYDIN O'DWYER,

Göz Hastalıkları Bölümü, Bağımsız Doktor, Ankara, Türkiye

Şengül ÖZDEK,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Hakan ÖZDEMİR,

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Banu TURGUT ÖZTÜRK,

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Seyhan Bahar ÖZKAN,

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Afsun ŞAHİN,

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

H. Nida ŞEN,

George Washington Üniversitesi, Ulusal Göz Enstitüsü, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Washington, ABD

İlknur TUĞAL-TUTKUN,

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Nilgün YILDIRIM,

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Nurşen YÜKSEL,

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Türk Oftalmoloji Dergisi, Türk Oftalmoloji Derneği'nin resmi yayın organıdır.

Türk Oftalmoloji Derneği Adına İmtiyaz Sahibi

İzzet CAN

Serbest Hekim, Ankara, Türkiye

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

HAKKIMIZDA

Türk Oftalmoloji Derneği'nin süreli, bilimsel ve tek yayın organı olan Türk Oftalmoloji Dergisi, Ocak 1929 tarihinde yayın hayatına başlamıştır. Türk oftalmologlarının çalışmalarını uluslararası bilim dünyasına tanıtmak amacıyla ilk yıllarda Türkçe ve Fransızca yayınlanan dergimiz, çeşitli olanaksızlıklar nedeniyle bazı dönemlerde yayın hayatına ara vermek zorunda kalmıştır. 1971 yılından itibaren kesintisiz olarak yayınlanan Türk Oftalmoloji Dergisi, oftalmoloji ile ilgili tüm konularda, Türkçe ve İngilizce dillerinde, bağımsız ve önyargısız tek-kör hakemlik ilkeleri ile değerlendirilerek kabul edilmiş eserleri yayınlar. Dergi düzenli aralıklarla yılda altı sayı olarak basılır, gereksinim duyulur ise özel sayılar da çıkartılır.

Türk Oftalmoloji Dergisi'nin hedefi, oftalmoloji konusunda uluslararası düzeyde, nitelikli ve özgün araştırmaları düzenli aralıklarla yayınlamaktır. Bununla birlikte, derleme yazıları, olgu sunumları, editör görüşü, editör mektupları, eğitim yazıları ve kongre/toplantı duyuruları da yayınlanır.

Göz Hastalıkları alanlarında çalışan hekimler ve bu konulara ilgi duyan diğer tüm sağlık profesyonelleri derginin hedef kitlesini oluşturmaktadır.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Türk Oftalmoloji Dergisi **PubMed/MEDLINE, PubMed Central (PMC), Web of Science-Emerging Sources Citation Index (ESCI), Scopus, TÜBİTAK/ULAKBİM, Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Database, CINAHL, Proquest, Embase, British Library, Index Copernicus, J-Gate, ROOT INDEXING, IdealOnline, Türk Medline, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA** ve **Türk Atf Dizini** tarafından indekslenir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmektedir.

Abone İşlemleri

Türk Oftalmoloji Dergisi, Türk Oftalmoloji Derneği üyelerine ücretsiz gönderilir. Adres değişiklikleri bağlı olduğu şube ve yazı işleri sorumlusuna derhal bildirilmelidir. Ait olduğu dönemler içinde dergi eline ulaşmamış aboneler, yazı işleri sorumlusuna müracaat etmelidirler. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.ofthalmoloji.org adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler Türk Oftalmoloji Derneği'ne başvurmalıdır.

Üyelik İşlemleri

Türk Oftalmoloji Derneği

Banka Hesabı: Yapı Kredi Bankası, Şehremini Şubesi 65774842

IBAN: TR 10 0006 7010 0000 0065 7748 42

Yıllık Abone: Yurt içi: 100.-TL (KDV Dahil)

Yurt Dışı: 100 USD (Tax Incl.)

Yazışma Adresi

Baş Editör, Prof. Dr. Murat İrkeç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
06100 Sıhhiye / Ankara

Tel: +90 212 801 44 36/37 Fax: +90 212 801 44 39

E-posta: mirkec@hacettepe.edu.tr

Sekreteryası, Selvinaz Arslan

E-posta: dergi@ofthalmoloji.org - sekreter@ofthalmoloji.org

Adres: Avrupa Konutları Kale, Maltepe Mah. Yedikule Çırpıcı Yolu Sk.

9. Blok No: 2 Kat:1 Ofis:1 Zeytinburnu-İstanbul-Türkiye

Tel: +90 536 656 87 26 Fax: +90 212 801 44 39

İnternet Sayfası: www.ofthalmoloji.org

İzinler

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.

Editör: Prof. Dr. Murat İrkeç

Adres: Avrupa Konutları Kale, Maltepe Mah. Yedikule Çırpıcı Yolu Sk.

9. Blok No: 2 Kat:1 Ofis:1 Zeytinburnu-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 801 44 36/37 Fax: +90 212 801 44 39

İnternet Sayfası: www.ofthalmoloji.org

E-posta: dergi@ofthalmoloji.org - sekreter@ofthalmoloji.org

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editörüne yapılmalıdır

Adres: Avrupa Konutları Kale, Maltepe Mah. Yedikule Çırpıcı Yolu Sk.

9. Blok No: 2 Kat:1 Ofis:1 Zeytinburnu-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 801 44 36/37 Fax: +90 212 801 44 39

İnternet Sayfası: www.ofthalmoloji.org

E-posta: dergi@ofthalmoloji.org - sekreter@ofthalmoloji.org

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve www.ofthalmoloji.org web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Türk Oftalmoloji Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Dergimizde acid-free kağıt kullanılmaktadır.

Bu eser Creative Commons Atıf-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY TJO



www.ofthalmoloji.org

YAZARLARA BİLGİ

Türk Oftalmoloji Derneği'nin tek süreli yayın organı olan Türk Oftalmoloji Dergisi, Türkçe ve İngilizce dillerinde yazıları kabul eder. Her sayı Türkçe olarak basılır ve Türkçe ve İngilizce dillerinde elektronik olarak yayınlanır.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır. Kullanılan terimler "TODNET Sözlük"ten kontrol edilmeli ve Türkçe kullanılışına özen gösterilmelidir (<http://www.todnet.org/sozluk/>).

Türk Oftalmoloji Dergisi makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Dergiyeye kabul edilen eserlerin özgün ve daha önceden başka ortamlarda yayınlanmamış olması esas alınır.

Hakemler tarafından kabul edilen yazıların Türkçe'den İngilizce'ye ya da İngilizce'den Türkçe'ye çevirisi dergimiz tarafından profesyonel çeviri hizmeti alınarak yaptırılır. Yayın öncesinde, çevirisi yapılan yazının onay süreci 7 gün içinde tamamlanır. Bu süre içinde sorumlu yazarından yanıt gelmeyen yazıların çeviri kontrolü editörler kurulu tarafından yapılır.

Türk Oftalmoloji Dergisi'nin kısaltması TJO'dur, ancak kaynaklarda kullanılırken Turk J Ophthalmol şeklinde belirtilmelidir. Uluslararası indekslerde ve veritabanında, derginin adı Turkish Journal Ophthalmology, İngilizce kısaltması Turk J Ophthalmol olarak kaydedilmiştir.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise TJO'ya aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yayın Hakları Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiyeye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar.

Dergiyeye yayımlanmak üzere gönderilen tüm yazılar 'iThenticate' programı ile taranarak intihal kontrolünden geçmektedir. İntihal taraması sonucuna göre yazılar red ya da iade edilebilir.

Türk Oftalmoloji Dergisi'nde yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>). Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu

(konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Tüm yazılar, editör ve editör yardımcılarını ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir.

Türk Oftalmoloji Dergisi bağımsız, önyargısız ve tek-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli yayın bir organıdır. Hakemler, yazının konusuyla ilgili uluslararası literatürde yayınları ve atıfları olan bağımsız uzmanlar arasından seçilmektedir. Makale baş editöre ulaşınca değerlendirilir ve bölüm editörüne gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 3 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir. Ve son kararı hakem verir. Hakemlerin kararları çatışırsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Dergide yayınlanacak yazıları değerlendiren hakemler dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı konu ile ilgili uzmanlar arasından seçilir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcılarını, biyoistatistik uzmanı ve İngilizce dil uzmanının düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılırlar.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

GENEL KURALLAR

Yazarlar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (<http://journalagent.com/tjo/>) kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir. Bu sistem çevrim-içi yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE, PubMed ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir.

Sayfa düzeni: Makaleler, A4 sayfasınının iki yanında 2.5 cm boşluk bırakacak şekilde, Arial yazı stilinde, 12 font büyüklüğünde, 1.5 satır aralığıyla, Microsoft Word programında yazılmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Editöre sunum sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiyeye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Metin içinde: Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda noktadan hemen sonra üst simge olarak belirtilmelidir. Eğer kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde üst simge olarak yazılmalıdır. Türkçe kaynak var ise, belirtilmesine özen gösterilmelidir.

Kongrelerde sunulan bildiriler, basılmamış yayınlar, tezler, internet kaynaklı adresler, kişisel görüşme ya da deneyimler kaynak olarak belirtilmemelidir. Adı geçen kaynaklardan bahsedilmek isteniyorsa, yazıda geçtiği cümlelerin sonunda kaynak numarası belirtilmeden, açık yazı ile parantez içine alınarak kaynağın niteliği belirtilmelidir.

Kaynaklar bölümünde: Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kaynaklarda tüm yazarlar belirtilmelidir. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere göre kısaltılmalıdır.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi: Yazar(lar)ın soy isim(ler) ve yazar isim(ler)inin ilk harfi, makale başlığı, dergi adı (dergide belirtilen orijinal kısaltması), yıl, cilt ve sayfa numaraları.

Örnek: Collin JR, Rathbun JE. Involutional entropion: a review with evaluation of a procedure. Arch Ophthalmol. 1978;96:1058-1064.

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

YAZARLARA BİLGİ

Kitap: Yazar(lar)ın soy isim(ler)i ve yazar isim(ler)inin ilk harfi, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, basıldığı şehir, basım yeri, yayınevi, basım yılı ve sayfa numaraları.

Örnek: Herbert L. The Infectious Diseases (1st ed). Philadelphia; Mosby Harcourt; 1999:11;1-8.

Kitap bölümü: Yazar(lar)ın soy isim(ler)i ve yazar isim(ler)inin ilk harfi, bölüm ve kısım, editörün(lerin) ismi, kitap adı, basım yeri, yayınevi adı, basım yılı, sayfa numaraları.

Örnek: O'Brien TP, Green WR. Periocular Infections. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases (4th ed). Philadelphia; W.B. Saunders Company; 1998:1273-1278.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitap: Yazar(lar)ın/editör(ler)in soy ismi ve isim(ler)inin ilk harfi, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, baskı sayısı, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar.

Örnek: Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997:145-210.

RESİM, TABLO, GRAFİK VE ŞEKİLLER

Tüm görsel materyaller metnin sonunda ayrı birer sayfa olarak hazırlanmalıdır. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Resimler: Resimlere metindeki geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Başka bir yayından alıntı yapılıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğrafların ayrıntıları seçilmeli, JPEG formatında ve en az 300 piksel/inç olarak kaydedilmelidir.

Tablolar, Grafikler, Şekiller: Tüm tablolara, grafiklere ve şekillere metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır.

BIYOİSTATİSTİK

Araştırma bulgularının denetlenebilirliğini sağlamak için, araştırma düzeni, örneklem, yöntem, bilimsel yaklaşımlar ve uygulamalar tanımlanarak kaynakları sunulmalıdır.

Anlamlılık sınırı olarak seçilen "p" değeri ile birlikte uygun hata ve belirsizlik payları (güven aralıkları, vs) belirtilmelidir. Kullanılan istatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalı, kullanılan yazılım (software) belirtilmelidir. İstatistik terminolojisi (random, signifikant, korelasyon, vs.) istatistik dışı anlamlarda kullanılmamalıdır.

Verilerin ve analiz tüm sonuçları tablo, şekil veya grafik olarak "Bulgular" bölümünde, kullanılan biyoistatistiksel yöntemler ve uygulama ayrıntıları yazının "Gereç ve Yöntem" bölümünde veya ayrı bir başlık altında sunulmalıdır.

YAZI ÇEŞİTLERİ

Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, özet, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, gereç

ve yöntem, bulgular, tartışma, çalışmanın kısıtlılıkları, sonuç, teşekkür, kaynaklar, tablolar, grafikler, resimler//// bölümlerini içermelidir. Başlık, özet ve anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Makale yukarıda belirtilen yazım kuralları ile yazılı 16 A4 sayfasını aşmamalıdır.

Başlık sayfası: Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır;

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, boşluklar dahil 135 karakteri geçmemeli, kısaltma içermemelidir.

2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce), en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.

3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.

4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.

5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

Özet: Yazının ana hatlarını içeren, en fazla 250 kelimedenden oluşan özet Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanmalıdır. Özet bölümünde kaynak gösterilmemeli, kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindekilerden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde özet 5 alt başlık olarak hazırlanmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

Anahtar kelimeler: En az 3, en çok 5 anahtar kelime özeti sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH) uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.

Araştırma makalelerinde ana metin aşağıdaki başlıkları içermelidir;

Giriş: Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablo ve resimler//// numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistiksel analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir. Görsel materyallerin yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Genel Kurallar" başlığı altında bulunan "Resim, Tablo, Grafik ve Şekiller" bölümünde bulunmaktadır.

Tartışma: Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Bu bölümde çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmeli ve gelecek çalışmalara ilişkin öneriler sunulmalıdır.

Sonuç: Çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Teşekkür: Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, başlı ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Genel Kurallar" başlığı altında bulunan "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 150 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış özet ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Sunum metni, giriş, olgu sunumu, tartışma ve kaynaklardan oluşmalıdır. Metnin tümü yukarıda bahsedilen yazım kuralları çerçevesinde 5 (A4) sayfayı geçmemelidir.

Derlemeler

Derlemeler, klinik veya temel oftalmolojinin herhangi bir konusunu ele alabilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Derlemelerin çoğu davet ile hazırlanmaktadır ancak davetli olmayan derleme başvuruları da kabul edilmektedir. Derleme başvurusu yapılmadan önce konunun editör ile görüşülmesi önerilir.

Güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine inceleyen yazılardır. Yazının ilk bölümünde Türkçe ve İngilizce başlık, özet, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Özet bölümü yapılandırılmamalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmelidir. Tümü 25 A4 sayfayı geçmemelidir.

Editöre Mektuplar

Oftalmoloji alanında güncel gelişmeleri, bilimsel ve sosyal yönden irdeleyen veya özellikle Türk Oftalmoloji Dergisi'nde yayınlanan yazılarla ilgili soru veya katkı içerikli 1000 kelimeyi geçmeyen ve kaynak belirten yazılar olmalıdır. Başlık ve özet bölümleri içermez. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.

YAZIŞMA

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Türk Oftalmoloji Derneği

Avrupa Konutları Kale, Maltepe Mah. Yedikule Çırpıcı Yolu Sk. 9. Blok No: 2 Kat:1 Ofis:1 Zeytinburnu-İstanbul-Türkiye
Tel.: +90 212 801 44 36/37 Fax: +90 212 801 44 39

İnternet Sayfası: www.ofthalmoloji.org

E-posta: dergi@ofthalmoloji.org/sekreter@ofthalmoloji.org

İÇİNDEKİLER

Özgün Araştırmalar

- 200 Keratokonus Hastalarına Uygulanan Standart Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Beş Yıllık Uzun Dönem Sonuçları
Yelda Yıldız Taşçı, Ayşe Güzin Taşlıpınar Uzel, Demet Eyidoğan, Özge Saraç, Nurullah Çağlı; Ankara, Afyon, Mardin, Türkiye
- 206 Penetran Keratoplasti Sonrası Gelişen Mikrobiyal Keratitlerin Erken ve Geç Postoperatif Döneme Göre Dağılımı
Onur Özalp, Eray Atalay, Zülfiye Köktaş, Nilgün Yıldırım; Eskişehir, Burdur, Türkiye
- 211 Femtosaniye Lazer Destekli LASIK Cerrahisi Sonrası Erken Dönemde Retinal Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığının Değerlendirilmesi
Kemal Özülsen, Çağrı İlhan; Ankara, Hatay, Türkiye
- 216 Östrojen Reseptör Genlerinde İzlenen Genetik Polimorfizmler ile Oküler Hastalık Riski Arasındaki İlişki: Bir Meta-Analiz
Zulvıkar Syambani Ulhaq; Batu, Endonezya
- 221 Graves Oftalmopatiye Proptozisin Koroid Kalınlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
Gamze Yıldırım, Esra Şahlı, Mehmet Numan Alp; Niğde, Ankara, Türkiye
- 228 Sağlıklı Çocuklarda Optik Disk ve Makülanın Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi
Erel İçel, Hayati Yılmaz, Turgay Uçak, Nurdan Gamze Taşlı, Adem Uğurlu, Yücel Karakurt; Erzinan, Türkiye

Derleme

- 234 Keratokonusta Kontakt Lens Tedavisine Güncel Bakış
Tomris Şengör, Sevda Aydın Kurna; İstanbul, Türkiye

Olgu Sunumları

- 245 Anne Karnında Katarakt Tanısı Konması ve Takibi
Sevinç Aksay, İbrahim Bildirici, Cemile Banu Coşar, Yasemin Alanay, Engin Çiğercioğulları; Mersin, İstanbul, Türkiye
- 248 İndosiyanın Yeşil Anjiyografi ile Gözlenen Beyaz Nokta Benzeri Koroid Tutulumu ile Seyreden Tek Taraflı Akut Maküler Toksoplazma Koryoretiniti
Şefik Can İpek, Pınar Çakar Özdal, Salih Kavukçu, Ali Osman Saatci; İzmir, Ankara, Türkiye
- 252 Akraba Evliliği Olan Ailede Kız Çocuklarında X'e Bağlı Retinoskizis: Nadir Bir Antite
Mehmet Önen, Kürşat Zor, Erkut Küçük, Gamze Yıldırım; Ankara, Niğde, Türkiye
- 255 İyot ile İlişkili Retinopati: Olgu Sunumu
Sabiha Güngör Kobat, Fatih Cem Gül, Burak Turgut, Elazığ, Çanakkale, Türkiye

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



EDITÖRDEN

Bir bakışta 2020 yılı 4. sayı;

Dergimizin bu sayısında, farklı konuları içeren güncel 6 özgün araştırma, 1 derleme ve 4 olgu sunumu yer almaktadır.

Taşçı ve ark.'nın "Keratokonus Hastalarına Uygulanan Standart Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Beş Yıllık Uzun Dönem Sonuçları" başlıklı çalışmalarında kornea kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi uygulanan ve en az 5 yıl takip edilen 37 keratokonuslu gözde 1. ve 5. yıllarda düzeltilmiş ve düzeltilmemiş görme keskinliğinde artış, astigmatizma değerlerinde azalma, dik ve apeks keratometri değerlerinde azalma ve 5. yılın sonunda yüksek sıralı ve sferik aberasyonda belirgin düzelme izlenmiştir. Sonuç olarak yazarlar, KÇB tedavisinin uzun dönemde hastalığı büyük oranda durdurduğunu, bulgulara düzelmeye yol açtığını ve özellikle ilerleme gösteren olgularda ilk yapılması gereken tedavi olduğunu vurgulamışlardır (bakınız sayfa 200-205).

Penetran keratoplasti sonrası %1,8-12,1 oranında görülen mikrobiyal keratit greft yetmezliği ve görme kaybına yol açabilmektedir. Gevşek sütür varlığı, sütürlerin gereğinden fazla kalması ve topikal steroid kullanımı risk faktörleri arasındadır. Özalp ve ark.'nın "Penetran Keratoplasti Sonrası Gelişen Mikrobiyal Keratitlerin Erken ve Geç Postoperatif Döneme Göre Dağılımı" başlıklı çalışmalarında 36 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve %55,5'ine bakteriyel, %41,7'sine viral ve 1 hastaya fungal keratit tanısı konulmuştur. En sık görülen etken *Staphylococcus* olarak saptanmıştır. Gram-pozitif bakteriler özellikle ilk 1 sene içinde görülürken, geç dönemde ortaya çıkan gram-negatif ve viral kaynaklı enfeksiyonların uzamış topikal kortikosteroid kullanımına bağlı olduğu bildirilmiştir (bakınız sayfa 206-210).

Özülken ve İlhan "Femtosaniye Lazer Destekli LASIK Cerrahisi Sonrası Erken Dönemde Retinal Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığının Değerlendirilmesi" başlıklı özgün araştırmalarında çalışmaya dahil ettikleri 40 hastanın sağ gözlerinden spektral domain-optik koherens tomografi ile ölçtükleri retina ganglion hücre kalınlığı, peripapiller retina sinir lifi kalınlığı ve santral maküla kalınlığının postoperatif 1. saat ve 3. haftada cerrahi öncesine göre farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (bakınız sayfa 211-215).

Ulhaq'ın "Östrojen Reseptör Genlerinde İzlenen Genetik Polimorfizmler ile Oküler Hastalık Riski Arasındaki İlişki: Bir Meta-Analiz" başlıklı araştırmasında kriterlere uyan 5 çalışma değerlendirme kapsamına alınmış ve *ESR1* ve *ESR2* genlerindeki 9 tek nükleotid polimorfizm arasından *ESR2* rs1256031 gen polimorfizminin oküler hastalıklara

karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (olasılık oranı 0,55, %95 güven aralığı: 0,41-0,74, $p<0,001$) (bakınız sayfa 216-220).

Graves hastalığı hipertiroidizm, diffüz guatr, oftalmopati ve nadiren dermopati ile karakterizedir. Yıldırım ve ark.'nın "Graves Oftalmopati Proptozisin Koroid Kalınlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmasında proptozisi olan ($n=25$) ve olmayan ($n=25$) toplam 50 hastanın Cirrus HD-OKT cihazı ile alınan subfoveal koroid kalınlığı ve foveadan 500 mikron aralıklarla 6 noktada ölçülen koroid kalınlıkları 25 sağlıklı bireyle karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Aktif hastalarda koroid kalınlıkları inaktif ve sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunsada da çoklu lineer regresyon analizi ile ilişki gösterilememiştir (bakınız sayfa 221-227).

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) retina ve koroidin mikrovasküler yapısını 3 boyutlu olarak değerlendiren, girişimsel olmayan, floresein gerektirmeyen ve kısa sürede ölçüm alan bir görüntüleme cihazıdır. İçel ve ark.'nın "Sağlıklı Çocuklarda Optik Disk ve Makülanın Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi" başlıklı özgün araştırmalarında yaşları 6-16 yıl arasında değişen 146 sağlıklı çocuğun OKT ve OKTA ölçümleri alınarak normatif bir veri tabanı oluşturulmaya çalışılmıştır. OKTA parametreleri, sferik eşdeğer ve aksiyel uzunluk arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (bakınız sayfa 228-233).

Bu sayı için seçtiğimiz "Keratokonusta Kontakt Lens Tedavisine Güncel Bakış" başlıklı derlemede Şengör ve Aydın Kurna, keratokonus tedavisinde kullanılan yumuşak ve rijid gaz-geçirgen lensleri, hibrit ve skleral kontakt lensleri, kişiye özel lensleri, uygulama özelliklerini, karşılaşılan problemleri ve çözümlerini bilimsel literatür eşliğinde ayrıntılı olarak okuyucuya aktarmışlardır (bakınız sayfa 234-244).

Aksay ve ark.'nın "Anne Karnında Katarakt Tanısı Konması ve Takibi" başlıklı olgu sunumunda in-utero 21 haftalıkken ultrasonografide konjenital katarakt tanısı konulan ve medikal abortus yapılan bir fetüste tüm ekzom dizi analizinde, konjenital kataraktla ilişkili *CRYBB1* geninde, daha önce gösterilmemiş bir varyant (c755A>G[P.Lys252Arg]) homozigot olarak saptanmıştır. Anne ve babada heterozigot saptanması üzerine izole otozomal resesif konjenital katarakt tanısı konulmuştur (bakınız sayfa 245-247).

İpek ve ark.'nın "İndosyanin Yeşil Anjiyografi ile Gözlenen Beyaz Nokta Benzeri Koroid Tutulumu ile Seyreden Tek Taraflı Akut Maküler Toksoplazma Koryoretiniti" başlıklı olgu sunumunda sağ gözünde görme

TÜRK OFTALMOLOJİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

TJO



www.ofthalmoloji.org

EDITÖRDEN

azlığı ile başvuran 9 yaşındaki bir erkek çocukta aktif koryoretinit odağı, indosiyanın yeşil anjiyografide lezyon etrafında çok sayıda hiposiyanesan nokta ve OKTA koryokapillaris kesitinde siyah nokta şeklinde defektler saptanmış ve yapılan kan tetkiklerinde *Toxoplasma gondii* serolojisi pozitif bulunmuştur. Tedavisi oral trimetoprim-sülfametoksazol, azitromisin ve steroid ile başarılı bir şekilde yapılmıştır (bakınız sayfa 248-251).

Önen ve ark. "Akraba Evliliği Olan Ailede Kız Çocuklarında X'e Bağlı Retinoskizis: Nadir Bir Antite" başlıklı olgu sunumlarında akraba evliliği mevcut anne ve babanın X'e bağlı juvenil retinoskizis tanısı konulan 3 kız çocuğunun fundus muayenesi, anjiyografi, OKT ve elektroretinografi bulgularını literatür eşliğinde ayrıntılı olarak tartışmışlardır (bakınız sayfa 252-254).

Son olarak, Güngör Kobat ve ark.'nın "İyot ile İlişkili Retinopati: Olgu Sunumu" başlıklı çalışmasında 2 hafta önce başlayan ani görme

kayıbı olan 39 yaşında erkek hastada retinada ve makülada yaygın hipopigmente ve hiperpigmente odaklar, anjiyografide yaygın pencere defektleri, OKT'de retina pigment epitel üzerinde hiperreflektif birikintiler ve görsel uyarılmış potansiyeller testinde uzamış p100 dalga latansları saptanmış ve yaklaşık 20 gün önce çalıştığı tuz fabrikasında intihar amaçlı yaklaşık 200 mL hafif seyreltilmiş iyot tükettiği öğrenilmiştir. Hastaya iyotla ilişkili retinopati tanısıyla B vitamini ve mikronütrisyon takviyesi verilmiştir (bakınız sayfa 255-257).

Bu sayımızda yayınlanan makalelerin ilginizi çekeceğini ve okumaktan keyif alacağınızı umuyoruz.

Saygı ve Sevgilerimizle,

Editöryel Kurul Adına

Dr. Banu Bozkurt



Keratokonus Hastalarına Uygulanan Standart Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Beş Yıllık Uzun Dönem Sonuçları

Five-Year Long-Term Results of Standard Collagen Cross-Linking Therapy in Patients with Keratoconus

Yelda Yıldız Taşçı*, Ayşe Güzin Taşlıpınar Uzel**, Demet Eyidoğan***, Özge Saraç****, Nurullah Çağıl****

*Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Sandıklı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Afyon, Türkiye

***Midyat Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye

****Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Keratokonus hastalarına uygulanan standart kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisinin beş yıllık görsel, topografik ve aberometrik uzun dönem sonuçlarını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Progresif keratokonus nedeniyle standart KÇB tedavisi uygulanan hastaların dosyaları ve topografik ölçümleri geriye dönük incelendi. Hastaların düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK), refraksiyon değerleri ve topografik verileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 27 hastanın 37 gözü dahil edildi. Hastaların kadın erkek oranı 15 (%56)/12 (%44), yaş ortalaması 22,16±6,4 (12-39) yılıdır. Postoperatif 1-5. yıllarda DGK ve DEGK'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (tüm p değerleri <0,05). KÇB sonrası sferik eşdeğerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p>0,05), manifest astigmatizma değerlerinin 3, 4, 5. yıllarda azalması anlamlı bulundu (p<0,05). K2 (dik keratometri) ve K apeks değerlerinde azalma 1-5. yıllarda istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). En ince kornea kalınlığı preoperatif değerlere kıyasla, KÇB sonrası 6. ay ve 1-4. yıllarda istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı (p<0,05), 5. yılda ise anlamlı değişim yoktu (p=0,08). KÇB sonrası yüksek sıralı aberasyonların 5. yılda ve sferik aberasyonların 3-5. yıllarda azalması anlamlı bulundu (p<0,05).

Sonuç: KÇB tedavisinin uzun dönem takibinde; keratokonus hastalığının progresyonunu durdurduğu, görme artışı sağladığı, yüksek sıralı aberasyonları azaltarak görme kalitesini artırdığı görülmektedir. Bu nedenlerden dolayı, KÇB tedavisi progresyon gösteren keratokonus hastalarında ilk tedavi yöntemi olarak yerini korumaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, kollajen çapraz bağlama, standart Dresden protokolü

Abstract

Objectives: We aimed to demonstrate the 5-year visual, topographic, and aberrometry long-term results of standard collagen cross-linking (CCL) treatment in keratoconus patients.

Materials and Methods: The files and topographic measurements of patients who underwent standard CCL treatment for progressive keratoconus were retrospectively reviewed. Uncorrected visual acuity (UCVA), best corrected visual acuity (BCVA), refraction values, and topographic values were evaluated.

Results: Thirty-seven eyes of 27 patients were included in the study. The female to male ratio was 15 (56%)/12 (44%) and the mean age was 22.16±6.4 (12-39) years. The increase in UCVA and BCVA was statistically significant at postoperative 1-5 years (all p values <0.05). The changes in the spherical equivalent after CCL were not statistically significant (p>0.05), but the decrease in the manifest

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yelda Yıldız Taşçı, Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 737 02 34 E-posta: yeldayldz83@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-2741-1646

Geliş Tarihi/Received: 23.09.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.02.2020

Cite this article as: Taşçı YY, Taşlıpınar Uzel AG, Eyidoğan D, Saraç Ö, Çağıl N. Five-Year Long-Term Results of Standard Collagen Cross-Linking Therapy in Patients with Keratoconus. Turk J Ophthalmol 2020;50:200-205

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

astigmatism values were significant after CCL at 3-5 years ($p<0.05$). Decrease in K2 (steep keratometry) and K apex values were statistically significant at 1-5 years ($p<0.05$). There was a significant decrease in the thinnest corneal thickness compared to the preoperative values up to 6 months and 1-4 years ($p<0.05$), but the change at 5 years was not significant ($p=0.08$). Post-CCL reductions in high-order aberrations and spherical aberrations were significant at postoperative 5 years and 3-5 years ($p<0.05$).

Conclusion: In long-term follow-up, CCL treatment is seen to arrest keratoconus progression, increase vision, and improve visual quality by reducing higher-order aberrations and spherical aberrations. For these reasons, CCL treatment continues to be the first treatment modality in patients with progressive keratoconus.

Keywords: Keratoconus, collagen cross-linking, standard Dresden protocol

Giriş

Keratokonus, korneada dikleşme ve incelmeyle karakterize ilerleyici bir kornea ektazi durumudur. Genellikle bilateral olup asimetrik veya simetrik seyredir.^{1,2} Görülme sıklığı 1/2000 oranındadır ve her iki cinste de eşit oranda görülmektedir.¹ Etiyolojisi henüz tam olarak ortaya konulmasa da çevresel, genetik ve enflamatuvar faktörler sorumlu tutulmaktadır.^{3,4,5,6}

Keratokonusda gerek patolojisi gerekse patogenezini ile ilgili yapılan çalışmalar neticesinde, kollajenler arası çapraz bağların azaldığı, kollajen liflerinin çaplarında azalma meydana geldiği ve enzimatik direncin zayıfladığı gösterilmiştir.⁷ Tedavide gözlük, kontakt lens, kornea kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi, kornea içi halka ve ileri olgularda ise lameller veya penetran keratoplasti uygulanmaktadır. Wollensak ve ark.⁸ ultraviyole A (UVA) eşliğinde verilen riboflavinin korneada ek kimyasal bağ ile çapraz bağları artırarak, korneanın mekanik gücünün kuvvetlendirilebileceğini ve bunun klinik sonucunda da keratokonusun ilerlemesini durdurulabileceğini 2003'te göstermişlerdir. Günümüzde keratokonus hastalığında ilk basamak tedavisi olan KÇB tedavisi ilerlemeyi durduran, dolayısıyla ilerleyen zamanlarda kornea nakil ihtiyacını azaltan tek tedavi yöntemidir.

Biz de çalışmamızda keratokonus hastalarına uyguladığımız standart KÇB tedavisinin beş yıllık görsel, topografik ve aberometrik uzun dönem sonuçlarını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak yapılan bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Keratokonus Merkezi'nde yapıldı ve Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun şekilde yürütüldü. Çalışmanın etik kurul onayı, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Kliniğimizde 2012-2018 yılları arasında ilerleyici keratokonus nedeniyle standart KÇB tedavisi uygulanan ve düzenli kontrollerine gelen hastaların dosyaları ve topografik ölçümleri geriye dönük olarak tarandı. Keratokonus hastalarından 18 yaşından küçük olanlarda ilerlemeye bakılmaksızın tümü, 18 yaşından büyük olanlarda ilerleme gösterenler çalışmaya dahil edildi. Hastaların K apeks değerinde son bir yılda 1 D'den fazla artış olması keratokonusda ilerleme olarak kabul edildi. Çalışmaya kornea skarı, herpetik keratit ve oküler cerrahi öyküsü olanlar, en ince kornea kalınlığı (EİKK) 370 μm 'nin altında olanlar ve düzenli kontrollerine gelmeyenler dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara standart Dresden protokolü ile KÇB tedavisi uygulandı. Cerrahi teknik olarak topikal %0,5 proparakain HCl (Alcaine, Novartis, Alcon-Couvreur, Belçika) veya genel anestezi altında kornea epiteli 8,5 mm çapında mekanik olarak kaldırıldı ve 30 dk boyunca her dakikada bir %0,1 hipotonik riboflavin solüsyonu (Merribohipo-osmalar, Meran Medical, İstanbul, Türkiye) korneaya damlatıldı. Kornea kalınlığı $>400 \mu\text{m}$ olunca 3 mW/cm² UVA (Meran Tıp, BNM, İstanbul) 30 dk boyunca uygulandı ve sonrasında bandaj kontakt lens takıldı. Postoperatif 1. hafta topikal fluometalon %0,1 (Flarex %0,1 oftalmik solüsyon, Novartis, Alcon-Couvreur, Belçika) günde 4 defa, %0,3 ofloksasin (Exocin oftalmik solüsyon %0,3, Allergan, İrlanda) günde 4 defa, prezevansız polivinil alkol + povidone (Refresh, Allergan, İrlanda) günde 6 defa damlatılacak şekilde reçete edildi ve 2 ayda florometalon azaltılarak kesildi. Hastaların preoperatif ve postoperatif 6. ay, 1-5. yıllarda yapılan kontrolleri değerlendirildi. Hastaların düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK), düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK), manifest silendirik değeri ve sferik eşdeğeri, kornea haze oranları, topografi cihazı (Sirius Scheimpflug Kamera, İtalya) ile K1 (düz keratometri), K2 (dik keratometri), K apeks, topografik korneal astigmatizma, EİKK, kornea aberasyonları [total aberasyonların standart sapmasını ifade eden root mean square (RMS), yüksek sıralı aberasyonlar (HORMS), vertikal trefoil, vertikal koma, horizontal koma, oblik trefoil, oblik kuadrifoil, oblik sekonder astigmatizma, sferik aberasyon, vertikal sekonder astigmatizma, vertikal kuadrifoil] değerlendirildi.

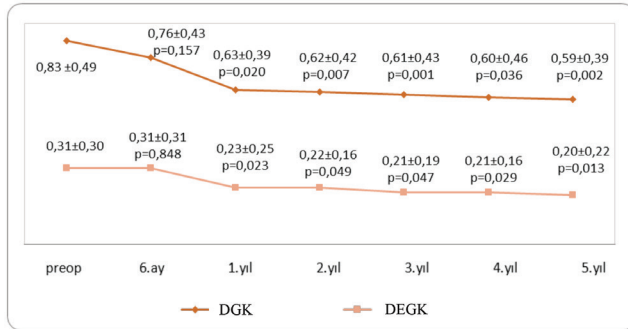
İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler IBM Statistics SPSS versiyon 21,0 (IBM Corp., Armonk, NY) ve MedCalc versiyon 12,3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belçika) ortamında bilgisayara kaydedildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerin ortalamaları ve standart sapmaları alındı. Farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde sayısal değerler için paired samples t-testi, kategorik veriler için Marginal Homogeneity testi uygulandı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapıldı, p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

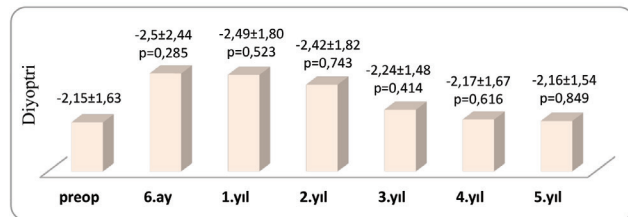
Bulgular

Çalışmaya 27 hastanın 37 gözü dahil edildi. Hastaların kadın/erkek oranı 15 (%56)/12 (%44), yaş ortalaması 22,16 \pm 6,4 (12-39) yıl idi. Hastaların preoperatif ve postoperatif 6. ay, 1-5. yıllardaki logMAR'a göre ortalama DGK ve DEGK Şekil 1'de görülmektedir. Hastaların KÇB öncesi ve sonrası 6. ay, 1, 2, 3,

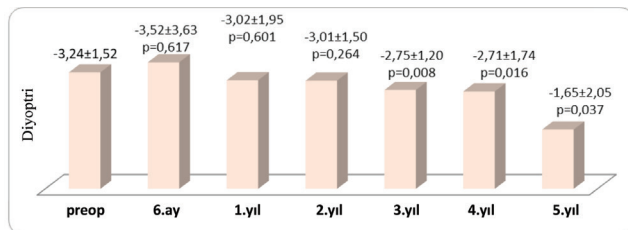
4, 5. yıllardaki DGK ve DEGK seviyelerinin seyri birbirine paralel seyretilmekteydi (Şekil 1). Postoperatif 6. aydan sonra 1-5. yıllardaki DGK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve 1, 2, 3, 4, 5. yıldaki p değerleri sırasıyla 0,020, 0,007, 0,001, 0,036, 0,002 idi (Şekil 1). Postoperatif 6. aydan sonra 1-5. yıllardaki DEGK artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve 1, 2, 3, 4, 5. yıldaki p değerleri sırasıyla 0,023, 0,049, 0,047, 0,029, 0,013 idi (Şekil 1). Snellen eşeline göre DEGK'de tedavisi sonrası 1, 2, 3, 4, 5. yıllık takiplerinde sırasıyla ortalama 0,8, 0,5, 0,7, 0,7, 0,9 sıra görme artış gözlemlendi. Hiçbir hastada 1 sıra ve üzeri görme kaybı olmadı. Hastaların KÇB tedavisi sonrası grade 0, 1, 2, 3 haza oranı sırasıyla 6. ayda; %64, %30, %6, %0, 1. yılda; %61, %36, %3, %0, 2. yılda; %78, %18, %4, %0, 3. yılda; %85, %15, %0, %0, 4. yılda; %81, %19, %0, %0, 5. yılda; %87, %13, %0, %0 idi. İkinci yıldan sonra kornea haze oranının düşmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Hastaların preoperatif ve postoperatif 6. ay, 1-5. yıllardaki ortalama sferik eşdeğer ve manifest astigmatizma değerleri sırasıyla Şekil 2 ve Şekil 3'te verilmektedir. KÇB tedavisi sonrası sferik eşdeğerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0,05$,



Şekil 1. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif logMAR'a göre ortalama düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK)



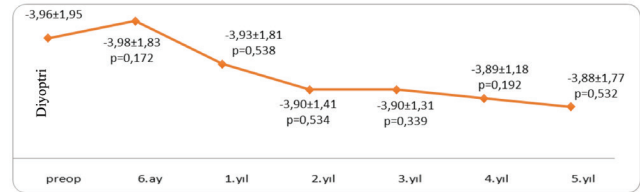
Şekil 2. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif ortalama sferik eşdeğerleri



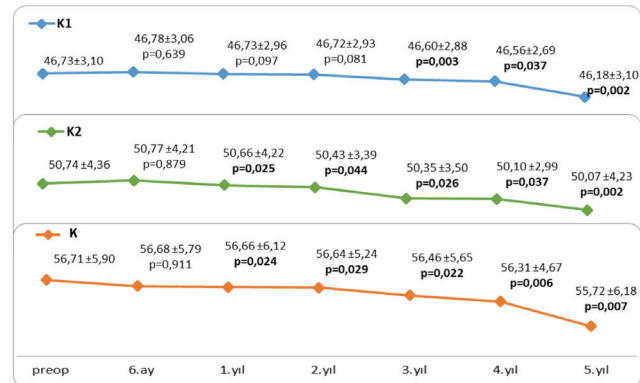
Şekil 3. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif ortalama manifest astigmatizma değerleri

Şekil 2), manifest astigmatizma değerlerinin 3, 4 ve 5. yıllarda azalması anlamlı bulundu ($p < 0,05$, Şekil 3).

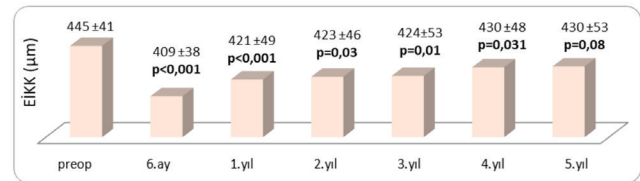
Topografik korneal astigmatizma değerlerinde KÇB sonrası anlamlı değişim görülmedi ($p > 0,05$, Şekil 4). Hastaların preoperatif ve postoperatif ortalama K1, K2 ve K apeks değerleri Şekil 5'te görülmektedir. Tedavi sonrası 3, 4 ve 5. yıllardaki K1'de azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ve 3, 4, 5. yıllardaki değişimin p değerleri sırasıyla 0,003, 0,037, 0,002 idi (Şekil 5). K2 ve K apeks değerlerinde KÇB sonrası birinci yılda başlayan azalma 2, 3, 4 ve 5. yıllarda da gözlemlendi ve bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (1, 2, 3, 4, 5. yıllardaki tüm p değerleri $< 0,05$, Şekil 5). Preoperatif ve postoperatif ortalama EİKK ölçümleri Şekil 6'da görülmektedir. KÇB sonrası EİKK'de preoperatif değerlere göre 6. ayda başlayan belirgin azalma postoperatif 1-4. yıllarda da anlamlı olarak devam etti ve 6. ay, 1, 2, 3 ve 4 yıllardaki p değerleri sırasıyla 0,001, 0,001, 0,03, 0,01, 0,031 idi (Şekil 6), Postoperatif 5. yıldaki EİKK ile preoperatif EİKK arasında anlamlı fark gözlemlenmedi ($p = 0,08$, Şekil 6). İki hastanın iki gözünde (%5,4) ilerleme gözlemlendi. Bu hastalara 2. kez aynı protokol ile KÇB tedavisi uygulandı ve sonrası takiplerinde ilerleme görülmedi. Tedavi sonrası kornea



Şekil 4. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif topografik ortalama kornea astigmatizma değerleri



Şekil 5. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif ortalama K1 (düz keratometri), K2 (dik keratometri) ve K apeks değerleri



Şekil 6. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif ortalama en ince kornea kalınlığı (EİKK)

aberasyon parametrelerinden RMS, vertikal trefoil, vertikal koma, horizontal koma, oblik trefoil, oblik kuadrifoil, oblik sekonder astigmatizma, vertikal sekonder astigmatizma, vertikal kuadrifoil değerinde anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0,05$), HORMS'de 5. yıl takibindeki azalma, sferik aberasyonlarda 3. yıl ve sonrası takiplerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$, Tablo 1). Beşinci yılın sonunda HORMS ile DEGK arasında anlamlı korelasyon saptanmazken ($p=0,096$, $r=0,278$), sferik aberasyon ile DEGK arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,009$, $r=-0,423$).

Tartışma

Keratokonus özellikle genç hastalarda görülen, tedavi edilmediğinde ilerleyerek ciddi görme kaybı yapabilen önemli bir kornea hastalığıdır. Keratokonus hastalığında gözlük veya kontakt lensle yeterli görme seviyesine ulaşamadığında, hasta içinde ciddi komplikasyonlar barındıran kornea nakil ameliyatına sürüklenebilmektedir. Bu nedenle keratokonus hastalığının erken dönemde tanınması ve durdurucu tedavi olan KÇB tedavisinin zamanında yapılması önem arz etmektedir. KÇB tedavisi sayesinde korneada biyomekanik sağlamlılık kazanılarak keratokonus hastalığının ilerlemesi durdurulmaktadır.⁹ Uluslararası yapılan çalışmalarda KÇB tedavisinin 5 yıl ve üzeri sonuçlarını gösteren az sayıda yayın bulunmaktadır.^{10,11,12} Yurdumuzda ise en fazla 2 yıllık sonuçları gösteren çalışmalar mevcuttur.^{13,14} Bu nedenle bu çalışma yurdumuzda KÇB tedavisinin 5 yıllık sonuçlarını gösteren ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda KÇB tedavisi sonrasında hastaların DGK ve DEGK ilk 6 ay stabil seyrederken; 1, 2, 3, 4, 5. yıllık takiplerinde artış görüldü. Yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde KÇB tedavisi sonrası hastaların DEGK'de artış gözlenirken,^{13,15,16} başka çalışmalarda ise KÇB sonrası hastaların görme düzeyinin değişmediği

görülmüştür.^{17,18} Bu çalışmada KÇB tedavisi sonrası hastaların ortalama sferik eşdeğerlerindeki değişimler anlamlı değildi, manifest astigmat değerlerindeki azalma ise anlamlıydı. Bu çalışmayla uyumlu olacak şekilde KÇB tedavisi sonrası sferik eşdeğerlerin değişmediğini gösteren çalışmalar varken,^{19,20,21} KÇB tedavisi sonrası sferik eşdeğerlerinde azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{22,23,24} Epi-off yöntemle yapılan KÇB tedavisi sonrasında manifest astigmat değerlerinin azaldığını gösteren pek çok çalışma da günümüzde vardır.^{15,25,26,27} Epi-off yöntemle yapılan KÇB tedavisi sonrasında hastaların kornea ön yüzündeki düzleşmenin silindirik refraksiyon değerinde iyileşmeye neden olduğu bizim çalışmamızın sonucuyla da desteklenmektedir. Keratokonus hastalarının refraksiyon muayenesi oldukça değişkenlik göstermektedir ve hastanın refraksiyon değerlerini ve görme seviyesini belirlemek bazen zor olabilmektedir ve bu durumlarda subjektif refraksiyon muayenesi bize yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle KÇB tedavisi planlanan hastalara ve hastaların ebeveynlerine tedavi sonrası görme artışı olabileceğini söylemekle beraber, görmenin aynı kalabileceği veya gelişebilecek komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda görme kaybının dahi yaşanabileceği anlatılmalıdır.

Çalışmamızda KÇB tedavisi sonrası korneal astigmatizma değerlerindeki değişim anlamlı değildi. Buna neden olarak da, KÇB tedavisi sonrası hem K1 hem de K2'de benzer oranda düzleşme olması ve dolayısıyla aradaki farkın korunması şeklinde düşünüldü. KÇB tedavisi sonrası daha çok K apeks değerlendirilmekte ve K apekte anlamlı düşüşlerin olduğu bilinmektedir.^{27,28,29,30} Bizim çalışmamızda da K apeks değerlerinde postoperatif 6. aydan sonraki takiplerinde anlamlı düşme görüldü. KÇB tedavisinin etkinliğini değerlendirmede, K apeks değerlerininin 1. yıldan sonra azalması veya stabil kalması keratokonus hastalarının takibinde bizlere oldukça yol gösterici olmaktadır.

Tablo 1. Hastaların preoperatif (preop) ve postoperatif ortalama kornea aberasyon değerleri

	Preop	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	P preop-5. yıl
RMS (μm)	4,21 \pm 0,30	4,28 \pm 0,29	4,20 \pm 0,30	4,52 \pm 0,33	4,41 \pm 0,36	4,56 \pm 0,35	4,07 \pm 0,30	0,182
HOA (μm)	2,52 \pm 0,19	2,45 \pm 0,19	2,40 \pm 0,20	2,57 \pm 0,21	2,38 \pm 0,23	2,57 \pm 0,23	2,18 \pm 0,19	<0,001
Vertikal trefoil (μm)	0,59 \pm 0,10	-0,63 \pm 0,09	-0,60 \pm 0,09	-0,59 \pm 0,11	-0,63 \pm 0,11	-0,69 \pm 0,14	-0,54 \pm 0,10	0,622
Vertikal koma (μm)	1,68 \pm 0,20	1,73 \pm 0,17	1,66 \pm 0,18	1,75 \pm 0,21	1,58 \pm 0,20	1,76 \pm 0,23	1,48 \pm 0,18	0,295
Horizontal koma (μm)	0,25 \pm 0,18	0,16 \pm 0,18	0,25 \pm 0,19	0,40 \pm 0,22	0,38 \pm 0,22	0,42 \pm 0,26	0,15 \pm 0,17	0,110
Oblik trefoil (μm)	0,03 \pm 0,05	0,09 \pm 0,06	0,05 \pm 0,06	0,06 \pm 0,07	0,07 \pm 0,06	0,07 \pm 0,08	0,08 \pm 0,06	0,363
Oblik kuadrifoil (μm)	0,03 \pm 0,06	0,0008 \pm 0,04	0,01 \pm 0,04	0,009 \pm 0,04	0,009 \pm 0,05	0,01 \pm 0,05	-0,01 \pm 0,04	0,358
Oblik sekonder astigmatizma (μm)	-0,01 \pm 0,08	-0,06 \pm 0,08	-0,08 \pm 0,07	-0,06 \pm 0,08	-0,05 \pm 0,08	-0,07 \pm 0,09	-0,02 \pm 0,06	0,857
Sferik aberasyon (μm)	0,33 \pm 0,09	0,28 \pm 0,071 p=0,467	0,22 \pm 0,07 p=0,058	0,28 \pm 0,10 p=0,091	0,22 \pm 0,10 p=0,032	0,22 \pm 0,10 p=0,024	0,09 \pm 0,07 p<0,001	<0,001
Vertikal sekonder astigmatizma (μm)	-0,01 \pm 0,07	-0,06 \pm 0,07	-0,05 \pm 0,08	-0,07 \pm 0,10	-0,10 \pm 0,09	-0,01 \pm 0,11	-0,03 \pm 0,06	0,542
Vertikal kuadrifoil (μm)	-0,04 \pm 0,03	-0,01 \pm 0,03	-0,03 \pm 0,03	-0,0007 \pm 0,04	-0,06 \pm 0,03	-0,07 \pm 0,04	-0,04 \pm 0,03	0,995

RMS: Root mean square, HOA: Higher-order aberration

Bu çalışmada KÇB tedavisi sonrası Sirius topografisi ile EİKK'de ilk 6. ayda belirgin azalma ve sonraki 5. yıla kadar olan takiplerinde 6. aydan sonra artış olsa da preoperatif değerlere göre anlamlı incelmeye vardı. Beşinci yılda İEKK preoperatif değerlere ancak ulaşmıştı. Sarac ve ark.'nın³¹ yaptığı bir çalışmada mekanik ve fototerapötik keratektomi ile yapılan KÇB tedavisi sonrası her iki grupta da 3 yıllık takipte EİKK'de anlamlı azalma görülmüştür. Wittig-Silva ve ark.'nın³² modifiye Dresden Protokolü ile KÇB tedavisini uyguladığı bir çalışmada; 3 yıllık takipte hastaların ultrasonik pakimetri ile ölçülen EİKK'de kontrol grubunda anlamlı azalma ve KÇB grubunda ise değişimin olmadığı, Orbiscan bilgisayarlı videokeratografi ile ölçülen EİKK'de ise bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde anlamlı azalma görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada yine KÇB tedavisinin 1 yıllık takibinde Pentacam ile yapılan kornea kalınlık ölçümlerinde anlamlı incelmeye görülmüştür.³³ Postoperatif haze varlığı optik yöntemlerle yapılan kornea kalınlık ölçümlerinde bizim hatalı sonuçlar almamıza neden olmaktadır. Uzun dönem takiplerde kornea haze oranının azalması nedeniyle hem Orbiscan bilgisayarlı videokeratografi ile hem de ultrasonik pakimetri ile yapılan ölçümlerde kornea kalınlığında anlamlı bir değişimin olmadığını gösteren çalışmalar vardır.^{23,32} Fakat bu çalışmalarda Orbiscan kompüterize videokeratografi ile ölçülen EİKK preoperatif değerlere 3 yıllık takip sonrası ulaşırken, bizim çalışmada KÇB tedavisinin 2. yılından sonra haze oranında azalma olmasına rağmen, EİKK ölçümlerinin preoperatif değerlere ulaşması daha uzun sürmektedir. KÇB tedavisinin kornea kalınlığına etkisi henüz çok net açıklanamamıştır. Bu etkide stromal yapı, postoperatif dehidratasyon, epitelyal iyileşme ve dağılım gibi pek çok faktörün rolü olabileceği ileri sürülmektedir.^{34,35} Aynı zamanda artefaktlar ve haze nedeniyle postoperatif erken dönemlerde kullanılan ölçüm teknikleri hatalı sonuçlar verebilmektedir.

KÇB tedavisinin optik kaliteyi nasıl etkilediğini araştıran çalışmalar günümüzde vardır.^{36,37,38} Bizim çalışmamızda KÇB sonrası kornea aberasyonlarından HORMS, sferik aberasyonun anlamlı olarak azaldığı ve DEGK'nin arttığı görüldü. Kosekahya ve ark.³⁵ 1 yıllık KÇB tedavisi sonrası Pentacam ile yaptıkları kornea aberasyon ölçümlerinde total RMS, HORMS, vertikal koma ve sferik aberasyon değerlerinde anlamlı düşme ve DEGK'de anlamlı artış görmüşlerdir. Wisse ve ark.'nın³⁷ 164 hastanın 1 yıllık takibinde total HORMS, koma ve trefoil aberasyonlarda değişim gözlenmezken, sadece sferik aberasyonlarda anlamlı azalma ve hastaların DEGK'de anlamlı artış görülmüştür. Bizim çalışmamızda aynı zamanda KÇB tedavisinin 5 yıllık takibinde, 3. yılından sonra sferik aberasyonların azaldığı ve buna paralel olarak da DEGK arttığı gözlemlendi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın geriye dönük olarak yapıyor olması, daha geniş hasta popülasyonuna ihtiyacının olması, ultrasonik pakimetri ölçümünün yapılamaması bu çalışmanın kısıtlayıcı yönleridir.

Sonuç

Sonuç olarak ilerleyici keratokonus hastalarında standart KÇB tedavisinin beş yıllık uzun dönem takibinde; klinik ve topografik veriler ışığında hastalığın ilerlemesini %95 oranında durdurmakta, görme artışı sağlamakta, yüksek sıralı aberasyonları ve sferik aberasyonları azaltmakta ve artık çoğu korneanın nakile gidişini durdurmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı ilerleyici keratokonus hastaları için KÇB tedavisinin uzun dönem sonuçları oldukça yüz güldürücüdür ve KÇB tedavisi ilerleme gösteren keratokonus hastalarında ilk yapılması gereken tedavi yöntemi olarak yerini korumaya devam etmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nin onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.S., N.Ç., Konsept: Ö.S., Y.Y.T., Dizayn: Y.Y.T., Ö.S., Veri Toplama veya İşleme: A.G.T.U., D.E., Y.Y.T., Analiz veya Yorumlama: Ö.S., N.Ç., Y.Y.T., Literatür Arama: Ö.S., Y.Y.T., Yazan: Y.Y.T., Ö.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:297-319.
2. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:293-322.
3. Mc Monnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens.* 2007;33:265-271.
4. Eran P, Almogit A, David Z, Wolf HR, Hana G, Yaniv B, Elon P, Isaac A. The D144E substitution in the VSX1 gene: a non-pathogenic variant or a disease causing mutation? *Ophthalmic Genet.* 2008;29:53-59.
5. Kolozsvari BL, Petrovski G, Gogolak P, Rajnavölgyi E, Tóth F, Berta A, Fodor M. Association between mediators in the tear fluid and the severity of keratoconus. *Ophthalmic Res.* 2014;51:46-51.
6. Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Taheri N, Ahoor MH. Tear film inflammatory mediators in patients with keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2015;35:467-472.
7. Or H. Keratokonusün etiopatogenezine güncel bir bakış. *Turk J Ophthalmol.* 2011;41: 339-347.
8. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:1780-1785.
9. Aslan L, Aslankurt M, Başkan AM, Aksoy A. Collagen cross-linking therapy in patients with keratoconus. *Review. Dicle Medical Journal.* 2012;39:604-608.
10. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, O'Brart NA. Corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus and corneal ectasia: Seven-year follow up. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:1154-1163.
11. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten year results. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41:41-46.
12. Hashemi H, Seyedian MA, Mirafab M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology.* 2013;120:1515-1520.

13. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Kurt T, Demirok A. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. *J Refract Surg.* 2014;30:843-849.
14. Eliacık M, Kırgız A. İlerleyici Keratokonusta Hızlandırılmış (9 Mw/Cm²) Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisi: 12 Aylık Takip Sonuçları. *Med Res Rep.* 2018;1:15-19.
15. Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57:111-114.
16. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:585-593.
17. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial crosslinking for pediatric keratoconus. *Cornea.* 2013;32:597-601.
18. Marino GK, Torricelli AA, Giacomini N, Santhiago MR, Espindola R, Netto MV. Accelerated corneal collagen cross-linking for postoperative LASIK ectasia: Two-Year outcomes. *J Refract Surg.* 2015;31:380-384.
19. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: Preliminary results. *J Refract Surg.* 2008;24:720-725.
20. Salgado JP, Khoramnia R, Lohmann CP, Winkler von Mohrenfels C. Corneal collagen crosslinking in post-LASIK keratectasia. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:493-497.
21. Woo JH, Iyer JV, Lim L, Hla MH, Mehta JS, Chan CM, Tan DT. Conventional versus accelerated collagen cross-linking for keratoconus: A comparison of visual, refractive, topographic and biomechanical outcomes. *Open Ophthalmol J.* 2017;11:262-272.
22. Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Bernilla C, Zakrzewski PA, Mannis M. Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: Visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea.* 2011;30:281-286.
23. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: Preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:837-845.
24. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1258-1265.
25. Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:97-101.
26. Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M, Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal crosslinking: a randomized controlled trial. *J Refract Surg.* 2014;30:837-842.
27. Coskunseven E, Jankov MR II, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25:371-376.
28. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:149-160.
29. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121:812-821.
30. Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S, Kutchoukov B, Böhringer D, Reinhard T, Maier P. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal crosslinking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:78.
31. Sarac O, Kosekahya P, Caglayan M, Tanriverdi B, Taslipinar Uzel AG, Cagil N. Mechanical versus transepithelial phototherapeutic keratectomy epithelial removal followed by accelerated corneal crosslinking for pediatric keratoconus: Long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44:827-835.
32. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121:812-821.
33. Kosekahya P, Koc M, Tekin K, Uzel M, Ucgul Atilgan C, Caglayan M, Yilmazbas P. Evaluation of the shifting of the line of sight and higher order aberrations of eyes with keratoconus after corneal cross-linking. *Cont Lens Anterior Eye.* 2017;40:311-317.
34. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:691-700.
35. Kontadakis GA, Ginis H, Karyotakis N, Pennos A, Pentari I, Kymionis GD, Pallikaris IG. In vitro effect of corneal collagen cross-linking on corneal hydration properties and stiffness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:543-547.
36. Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38:292-302.
37. Wisse RPL, Gadiot S, Soeters N, Godefrooij DA, Imhof SM, Van Der Lelij A. Higher-order aberrations 1 year after corneal collagen crosslinking for keratoconus and their independent effect on visual acuity. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42:1046-1052.
38. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea.* 2014;33:43-48.



Penetran Keratoplasti Sonrası Gelişen Mikrobiyal Keratitlerin Erken ve Geç Postoperatif Döneme Göre Dağılımı

Distribution of Microbial Keratitis After Penetrating Keratoplasty According to Early and Late Postoperative Periods

Onur Özalp*, Eray Atalay*, Zülfiye Köktaş**, Nilgün Yıldırım*

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Burdur Gölhisar Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Burdur, Türkiye

Öz

Amaç: Penetran keratoplasti (PK) sonrası mikrobiyal keratit (MK) gelişen olgularda mikrobiyal etkenlerin erken ve geç postoperatif döneme göre dağılımının incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde PK uygulanan ve sonrasında MK tanısı alan 36 hastanın olgu kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kültür sonuçları mikrobiyoloji kayıtlarından alınarak kültürde üreyen mikroorganizmalar kaydedildi. Klinik görünümü nedeniyle antiviral tedavi başlanarak yanıt alınan ve kültürü negatif çıkan hastalar viral keratit olarak değerlendirildi. Keratit gelişme süreleri; erken (ilk 1 yıl içerisinde) ve geç (1 yıl sonrasında) postoperatif dönem olmak üzere iki kategoride değerlendirildi. Çalışmada yapılan istatistiklerde normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: MK gelişen olguların çoğunluğunun bakteriyel (%55,5 n=20) kaynaklı olduğu bunu viral (%41,7 n=15) ve fungal (%2,8 n=1) etkenlerin takip ettiği izlendi. Erken dönemde görülen 15 MK'nin 10'unun bakteriyel, 4'ünün viral ve 1'inin mantar kaynaklı; geç dönemde ise 21 MK'nin 10'unun bakteriyel, 11'inin viral kaynaklı olduğu kaydedildi. Erken ve geç dönemde bakteriyel keratit etkeni olarak en sık gram-pozitif bakteriler (%65, en sık etken *Staphylococcus*) görüldü. Gram-pozitif bakterilerin gram-negatif bakterilere göre erken dönemde daha sık MK etkeni olduğu saptandı (p=0,037). Viral ve gram-negatif bakterilerle oluşan MK'lerin geç dönemde görülme oranının daha fazla olduğu izlendi ancak karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda PK sonrası MK'lerde bakteriyel keratitlerin sık görüldüğü ve etken olarak gram-pozitif bakterilerin ilk sırada yer aldığı saptandı. Geç postoperatif dönemde gram-negatif bakteriyel etkenlerin ve viral keratitlerin görülme oranının artması, uzun süreli topikal steroid kullanımı ile açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyal keratit, penetran keratoplasti, keratit

Abstract

Objectives: The aim of this study was to investigate the distribution of microbial agents in the early and late postoperative periods in patients with microbial keratitis (MK) after penetrating keratoplasty (PK).

Materials and Methods: The records of 36 patients who were clinically diagnosed as having MK after PK were retrospectively reviewed. Culture results were obtained from microbiology records and the organisms that were produced were noted. A case was deemed as viral keratitis based on the clinical appearance, negative cultures, and response to antiviral treatment. Keratitis development times were evaluated in 2 categories: early (within the first year) and late (after year 1) postoperative period. Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used to compare numerical variables that did not show normal distribution and chi-square test was used to compare categorical variables.

Results: The majority of MK cases were of bacterial origin (55.5%, n=20), followed by viral (41.7%, n=15) and fungal (2.8%, n=1). Of the 15 cases of early postoperative MK, 10 were bacterial, 4 were viral, and 1 was fungal; however, among cases of late postoperative

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilgün Yıldırım, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
Tel.: +90 542 422 39 09 E-posta: nyildirim@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8198-2605

Geliş Tarihi/Received: 27.10.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.01.2020

Cite this article as: Özalp O, Atalay E, Köktaş Z, Yıldırım N. Distribution of Microbial Keratitis After Penetrating Keratoplasty According to Early and Late Postoperative Periods. Turk J Ophthalmol 2020;50:206-210

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

MK, 10 were bacterial and 11 were viral. The majority (65%) of early and late bacterial infections were caused by gram-positive strains (most commonly staphylococci). Gram-positive bacteria caused keratitis significantly earlier than gram-negative bacteria ($p=0.037$). Viral and gram-negative bacterial MK was more frequent in the late postoperative period, but the difference was not statistically significant.

Conclusion: In our study, bacterial keratitis was more common in post-keratoplasty MK than viral and fungal keratitis. Gram-positive bacteria were the most common causative agents. The increased incidence of gram-negative bacterial agents and viral keratitis in the late postoperative period can be explained by long-term topical steroid use.

Keywords: Microbial keratitis, penetrating keratoplasty, keratitis

Giriş

Penetran keratoplasti (PK) yapılan hastalarda mikrobiyal keratit (MK), cerrahi sonrası herhangi bir dönemde görülebilmekte ve greft yetmezliği, görme kaybı gibi ciddi oküler morbiditelere yol açabilmektedir.^{1,2,3} Yapılan çalışmalarda PK sonrası MK görülme sıklığı %1,8 ile %12,1 arasında bildirilmiştir.^{1,2,4,5,6} Gevşek sütün varlığı, sütünlerin gereğinden uzun süre tutulması ve topikal steroid kullanımı keratoplastili gözlerde MK için bildirilen risk faktörleri arasındadır.^{7,8} Tanının erken konularak tedavinin bir an önce başlatılması, oküler morbiditeyi azaltması açısından önemlidir.⁹

PK sonrası MK gelişiminde çok çeşitli etkenler rol oynayabilir.^{2,8,10} Oküler florada da yer alan gram-pozitif bakterilerin, çoğunlukla da *Staphylococcus* türlerinin, PK sonrası en sık MK etkeni olduğu saptanmıştır.^{3,6} Gram-negatif ve mantar keratitleri, gram-pozitiflere kıyasla daha az oranlarda görülmektedir.¹⁰

Herpes simplex virüs (HSV) keratiti klinikte klasik dendritik veya jeografik ülser, standart tedaviyle iyileşmeyen atipik formlarda epitel defekti şeklinde görülebilmektedir.^{11,12,13,14} HSV keratitine bağlı yüksek oranda greft yetmezliği gelişmesi nedeniyle erken tanı ve tedavi önemlidir.¹⁴

PK sonrası MK gelişmesi erken ya da geç postoperatif dönemde olabilir.¹⁰ Erken dönemde görülen MK; sıklıkla alıcının oküler yüzey problemlerine, donör korneanın kontamine oluşuna, intraoperatif kontaminasyona bağlı iken geç dönemde görülen MK'nin çevresel patojenlere bağlı olduğu düşünülmüştür.^{9,15,16,17,18}

Bu çalışmanın amacı; primer keratoplasti endikasyonu geçirilmiş keratit olmayan veya enfeksiyon nedeni terapötik keratoplasti yapılmayan PK sonrası MK gelişen olgularda mikrobiyal etkenleri araştırmak ve etkenlerin erken ve geç postoperatif döneme göre dağılımını incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde, 2002-2019 yılları arasında MK dışı endikasyonlarla PK yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi ve PK sonrası MK gelişen 36 hastanın 36 gözü çalışmaya dahil edildi. PK öncesi geçirilmiş bakteriyel, viral ya da fungal keratit öyküsü olması ve bu nedenle terapötik amaçlı keratoplasti yapılması dışlanma kriteri olarak kabul edildi. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlandı ve ESOĞÜ Etik Kurul Komitesi'nden etik kurul onayı alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalıkları, antiglokomatöz ilaç kullanımı, keratoplasti endikasyonları,

cerrahi sonrası MK gelişme süreleri ve kornea kazıntısı yayma, kültür ve antibiyogram sonuçları not edildi.

Korneal kazıntı örneğinden yapılan direkt yayma ve kültürde üreme pozitifliğiyle bakteri veya fungal keratit; klinik görünümü nedeniyle antiviral tedavi başlanarak yanıt alınan ve kültürü negatif çıkan hastalar viral keratit olarak değerlendirildi.

Polimikrobiyal keratit; bakteri, virüs ya da mantar grubundan olması fark etmeksizin birden fazla etkenin patojen olarak rol aldığı enfeksiyon olarak tanımlandı.¹⁰ Keratit gelişme süreleri; erken (ilk 1 yıl içerisinde) ve geç (1 yıl sonrasında) postoperatif dönem olmak üzere iki kategoride değerlendirildi.

Keratoplasti öncesi oftalmolojik muayenede hastalarda blefarit ve nazolakrimal kanal tıkanıklığı mevcut değildi. Keratoplasti yapılan tüm hastalara, postoperatif en az 4-6 hafta topikal antibiyotik ile azalan dozlarda en az 1 yıl süre ile topikal steroid tedavi protokolü uygulandı. MK gelişen hastalara topikal antibiyotik tedavisi ampirik (örn. kombine vankomisin-amikasin) olarak başlandı. Yayma ve kültür sonuçlarına göre tedavi tekrar düzenlendi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics, versiyon 21,0 (IBM, Inc., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Analize dahil edilen değişkenlerin Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım göstermediği görüldü. Sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum) olarak ifade edildi. Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Kliniğimizde 2002-2019 yılları arasında MK dışı sebeplerle PK yapılan 255 hastanın 314 gözü incelendi ve 36 hastanın 36 gözünde (%11,5) postoperatif MK geliştiği ve bunların 15'inin (%41,7) erken postoperatif dönemde olduğu görüldü. PK sonrası MK gelişen olguların ortalama yaşı $57,9\pm 20$ yıl (ortanca 63,5 yıl, 10-85 yıl) ve %58,3'ü erkekti. Erken postoperatif dönemde MK gelişen hastalarda ortalama yaş $49,7\pm 21,9$ yıl (ortanca 41 yıl, 10-82 yıl) ve geç postoperatif dönemde MK gelişenlerde ise ortalama yaş $63,9\pm 16,6$ yıl (ortanca 68 yıl, 35-85 yıl) idi ($p=0,06$). Her iki grupta da erkek oranları benzerdi (%60 ve %57,1).

MK olgularının 20'sinin (%55,5) bakteriyel, 15'inin (%41,7) viral ve 1'inin (%2,8) fungal kaynaklı olduğu tespit edildi. Dört hastada MK etkeni polimikrobiyal idi (3 hastada 2 farklı gram-pozitif suşu, 1 hastada gram-pozitif ve negatif suşlar). Hiçbir

hastada bakteri-virüs, bakteri-mantar ya da virüs-mantar keratit birlikteliği görülmedi.

PK sonrası MK gelişme süreleri bakteriyel etkenlerde ortalama 10,5 ay (1-39 ay), viral etkenlerde ortalama 19 ay (1-127 ay) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$, Tablo 1). Viral keratitlerin %73,3'ünün geç postoperatif dönemde MK etkeni olduğu görüldü. Bakteriyel keratit olgularında enfeksiyon gelişme süreleri etkene göre incelendiğinde gram-pozitif bakterilerde ortalama 5 ay (1-36 ay), gram-negatif bakterilerde ortalama 23 ay (9-39 ay) olup gram-pozitif bakterilerin gram-negatiflere kıyasla daha erken MK etkeni olduğu saptandı ($p=0,037$).

Bir hasta hariç tüm bakteriyel ve mantar kaynaklı keratitlerde kültürde üreme saptanmış olup kültürde üreme görülmeyen tek hastanın yapılan direkt yaymasında gram-pozitif diplokok saptandı. Kültürde üreme görülen bakteriyel ve mantar keratit etkenleri, erken ve geç postoperatif dönemde görülme oranlarına göre Tablo 2'de özetlenmiştir. Kültür sonuçlarına göre gram-pozitif bakteriler; bunların içindeyse en sık koagülaz negatif *Staphylococcus*'lara (%33,3) rastlandı. Gram-negatif bakteriler içinde *Pseudomonas* ve *Serratia* eşit oranda (%42,9) izlendi (Tablo 2).

On dört gram-pozitif ve 6 gram-negatif bakteriye ait antibiyogram sonuçları değerlendirildi. Gram-pozitif bakterilerde çalışılmayan 1 suş haricinde hepsi vankomisine duyarlı saptandı (Tablo 3). Gram-negatif bakterilerde tüm suşlar siprofloksasine duyarlı saptanırken amikasin, seftazidim ve gentamisine çalışılmayan birer suş haricinde tümü duyarlı saptandı (Tablo 4).

Erken postoperatif dönemde (1. ay) gelişen ve kültürde mantar üreyen tek keratit olgusunda *Candida* görüldü ve hastanın sistemik kandidiyazisi mevcuttu. Antibiyogramında ise flukonazol ve vorikonazol duyarlı saptandı.

PK sonrası MK gelişen ve gelişmeyen olguların diabetes mellitus (DM) oranlarının (sırasıyla %25 ve %23,5) benzer olduğu görüldü ($p=0,77$).

PK sonrası MK gelişen olgularda en sık primer PK endikasyonu psödofovakik büllöz keratopati (%38,9) idi. Cerrahi sonrası MK gelişen olguların %50'sinin ($n=18$) antiglokomatöz ilaç kullandığı izlendi ve MK gelişmeyen PK olgularıyla (%38,2) karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık olmadığı görüldü ($p=0,10$). Hastaların kullandığı antiglokomatöz ilaç dağılımına bakıldığında; 10'u (%47,6) beta bloker + alfa-2

Tablo 1. Etkenlere göre penetran keratoplasti sonrası mikrobiyal keratit gelişim süresi	
Etkenler	Penetran keratoplasti sonrası mikrobiyal keratit gelişim süresi (ortalama [minimum - maksimum])
Bakteri	10,5 ay (1-39 ay)
Gram-pozitif bakteri	5 ay (1-36 ay)
Gram-negatif bakteri	23 ay (9-39 ay)
Virüs	19 ay (1-127 ay)
Mantar	1 ay

Tablo 2. Kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımı			
Mikroorganizmalar	Erken postoperatif dönem (ilk 1 yıl)	Geç postoperatif dönem (>1 yıl)	Genel n (%)
	N (%)	N (%)	
Gram-pozitif			
Koagülaz negatif <i>Staphylococcus</i>	3 (30)	3 (37,5)	6 (33,3)
Koagülaz pozitif <i>Staphylococcus</i>	4 (40)	1 (12,5)	5 (27,8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (20)	2 (25)	4 (22,2)
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (10)	1 (12,5)	2 (11,1)
<i>Micrococcus</i>	0	1 (12,5)	1 (5,6)
Total	10 (100)	8 (100)	18 (100)
Gram-negatif			
<i>Pseudomonas</i>	2 (100)	1 (20)	3 (42,9)
<i>Serratia</i>	0	3 (60)	3 (42,9)
<i>Moraxella</i>	0	1 (20)	1 (14,3)
Total	2 (100)	5 (100)	7 (100)
Fungal			
<i>Candida albicans</i>	1 (100)	0	1 (100)
Total	1 (100)	0	1 (100)

Tablo 3. Gram-pozitif etkenlerin antibiyotik duyarlılığı			
Antibiyotik	Duyarlı	Dirençli	Çalışılmamış
Ampisilin	3	3	8
Oksasilin	5	3	6
Sefazolin	2	1	11
Gentamisin	6	0	8
Tobramisin	2	1	11
Fusidik asit	6	1	7
Vankomisin	13	0	1
Ofloksasin	3	3	8
Siprofloksasin	4	0	10
Levofloksasin	6	0	8

Tablo 4. Gram-negatif etkenlerin antibiyotik duyarlılığı			
Antibiyotik	Duyarlı	Dirençli	Çalışılmamış
Amikasin	5	0	1
Seftazidim	5	0	1
Seftriakson	2	1	3
Gentamisin	5	0	1
Ofloksasin	1	0	5
Siprofloksasin	6	0	0
Levofloksasin	1	0	5

agonist sabit kombinasyonu, 8'i (%38) beta bloker, 1'i (%4,8) alfa-2 agonist, 1'i (%4,8) karbonik anhidraz inhibitörü ve 1'i (%4,8) karbonik anhidraz inhibitörü + beta bloker sabit kombinasyonu şeklindeydi.

Tartışma

PK sonrası MK, yapılan çalışmalarda %1,8² ile %12,1⁵ gibi değişken oranlarda görülürken çalışmamızda %11,5 olarak saptandı.

Çalışmamızda PK sonrası ortanca MK gelişim süresi bakterilerde 10,5 ay iken yapılan diğer çalışmalarda 9 ile 17 ay arasında değişmektedir.^{2,17,19} Chen ve ark.'nın²⁰ yaptığı çalışmada bakteriyel ve fungal keratitlerin çoğunluğu erken postoperatif, Sun ve ark.'nın¹⁰ çalışmasında ise MK'lerin yarısından fazlasının geç postoperatif dönemde geliştiği görülmüştür. Viral keratitlerle yapılan çalışmalardan Remeijer ve ark.'nda²¹ çoğunluğu erken postoperatif, Rezende ve ark.'nda¹⁴ sıklıkla geç postoperatif dönemde keratit geliştiği izlenmiştir. Ancak literatüre bakıldığında bakteri ve virüslerin ya da gram-pozitif ve negatif bakterilerin PK sonrası MK gelişme sürelerinin karşılaştırıldığı bir çalışma olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda MK gelişim süresi bakteriyel etkenlerde ortanca 10,5 ay (1-39 ay), viral etkenlerde ortanca 19 ay (1-127 ay) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,06). Sıklıkla erken postoperatif dönemde görülen gram-pozitif bakterilere karşın gram-negatif bakteriler geç postoperatif dönemde MK etkeni olarak görüldü ve bu fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,037).

PK sonrası en sık MK etkeni oküler florada da bulunan gram-pozitif bakteriler olarak görülmüştür.^{3,10,19,22} Yapılan bazı çalışmalarda^{3,10,19} en sık gram-pozitif etken *Staphylococcus aureus* olarak saptanırken; bizim çalışmamızda Davila ve Mian²² çalışmasına benzer olarak koagülaz negatif *Staphylococcus* lara rastlandı (Tablo 2). Mikrobiyal keratite sebep olan en sık gram-negatif bakteri bazı çalışmalarda^{10,22} *Pseudomonas*, bazı çalışmalarda^{2,6,19} *Moraxella* olarak görülmüş olup bizim çalışmamızda *Pseudomonas* ve *Serratia* eşit oranda görüldü (Tablo 2).

MK etkenlerinin antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildiğinde, gram-pozitif etkenlerin vankomisine, gram-negatif etkenlerin ise siprofloksasin, amikasin, seftazidim ve gentamisine duyarlı olduğu görüldü (Tablo 3 ve 4). Bu sonuçlar göz önüne alındığında bakteriyel keratit ön tanısı alan hastalarda gram-pozitif ve negatif etkinlik açısından vankomisin ile diğer dört antibiyotik kombinasyonu ampirik tedavide kullanılabilir.

Keratoplasti sonrası mantar etkenine bağlı gelişen göz enfeksiyonlarında etken kaynağı olarak kontamine donör kornea dokusu olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{23,24} Bizim olgumuzda da 1. ayda *Candida* keratiti gelişme sebebi donör korneanın kontamine olmasına bağlı olabileceği düşünülebilir ancak donör kornea biriminden yapılan kültürde üreme saptanmadı ve hastanın sistemik kandidiyazisi mevcuttu.

Vajpayee ve ark.'nın²⁵ yaptığı çalışmada PK sonrası MK gelişen hastaların yalnızca 4'ünde (%8) DM mevcut iken; Saini ve ark.'nın²⁶ yaptığı çalışmada DM'nin MK gelişme riskini artırdığı izlenmiştir. Bizim hasta grubumuzda ise 9 kişide (%25) DM olduğu ve PK yapılan tüm hastalar değerlendirildiğinde MK gelişen ve gelişmeyen grup arasında DM'ye sahip olmanın istatistiksel anlamlılığı olmadığı görüldü (p=0,77).

Glokomu olan hastalarda sık görülen, koruyucu ya da aktif molekül kaynaklı gelişen oküler yüzey hastalıklarının oranı, artan anti-glokomatöz sayısıyla yükselmektedir.²⁷ Oküler yüzey, MK gelişiminde önemli bir faktördür.⁹ Bu bağlamda anti-glokomatöz kullanımının MK gelişiminde dolaylı yoldan etkisinin olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda ise MK gelişen ve gelişmeyen PK yapılan olguların anti-glokomatöz kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı görüldü (p=0,10).

Sonuç

Sonuç olarak MK olgularının önemli oranda (%58,3) bir yıldan sonra meydana geldiği göz önüne alındığında PK olgularının postoperatif takip sürelerinin uzun olması önem kazanmaktadır. Kültürde üreme olmayan olguların keratit yönetiminde; erken postoperatif dönemde oküler flora üyesi gram-pozitif bakterilerin, geç postoperatif dönemde ise gram-negatif bakteriler ve viral etkenlerin daha sık keratit etkeni olabileceği akılda tutulmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (9 Kasım 2017).

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurusu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Y., Konsept: N.Y., E.A., Dizayn: N.Y., Veri Toplama veya İşleme: O.Ö., E.A., Z.K., N.Y., Analiz veya Yorumlama: E.A., N.Y., Literatür Arama: O.Ö., E.A., Z.K., N.Y., Yazan: O.Ö., E.A., Z.K., N.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Al-Hazzaa SA, Tabbara KF. Bacterial keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1988;95:1504-1508.
2. Bates AK, Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. Microbial keratitis after penetrating keratoplasty. *Eye (Lond)*. 1990;4:74-78.
3. Fong LP, Ormerod LD, Kenyon KR, Foster CS. Microbial keratitis complicating penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1988;95:1269-1275.
4. Akova YA, Onat M, Koc F, Nurozler A, Duman S. Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30:449-455.
5. Huang SC, Wu SC, Wu WC, Hong HL. Microbial keratitis—a late complication of penetrating keratoplasty. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:315-317.

6. Wagoner MD, Al-Swailem SA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Bacterial keratitis after penetrating keratoplasty: incidence, microbiological profile, graft survival, and visual outcome. *Ophthalmology*. 2007;114:1073-1079.
7. Leahey AB, Avery RL, Gottsch JD, Mallette RA, Stark WJ. Suture abscesses after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 1994;12:489-492.
8. Wright TM, Afshari NA. Microbial keratitis following corneal transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:1061-1062.
9. Vajpayee RB, Sharma N, Sinha R, Agarwal T, Singhvi A. Infectious keratitis following keratoplasty. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:1-12.
10. Sun JP, Chen WL, Huang JY, Hou YC, Wang IJ, Hu FR. Microbial Keratitis After Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2017;178:150-156.
11. Driebe WT, Stern G. Microbial keratitis following corneal transplantation. *Cornea*. 1983;2:41-45.
12. Salisbury JD, Berkowitz RA, Gebhardt BM, Kaufman HE. Herpesvirus infection of cornea allografts. *Ophthalmic Surg*. 1984;15:406-408.
13. Beyer CE, Byrd TJ, Hill JM, Kaufman HE. Herpes simplex virus and persistent epithelial defects after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1990;109:95-96.
14. Rezende RA, Uchoa UB, Raber IM, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. New onset of herpes simplex virus epithelial keratitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:415-419.
15. Chittum ME, Grutzmacher RD, Oiland DM, Kalina RE. Contamination of corneal tissue from infected donors. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:802-804.
16. Gandhi SS, Lamberts DW, Perry HD. Donor to host transmission of disease via corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 1981;25:306-311.
17. Harris DJ, Jr, Stulting RD, Waring GO, 3rd, Wilson LA. Late bacterial and fungal keratitis after corneal transplantation. Spectrum of pathogens, graft survival, and visual prognosis. *Ophthalmology*. 1988;95:1450-1457.
18. Tseng SH, Ling KC. Late microbial keratitis after corneal transplantation. *Cornea*. 1995;14:591-594.
19. Das S, Constantinou M, Ong T, Taylor HR. Microbial keratitis following corneal transplantation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35:427-431.
20. Chen HC, Lee CY, Lin HY, Ma DH, Chen PY, Hsiao CH, Lin HC, Yeh LK, Tan HY. Shifting trends in microbial keratitis following penetrating keratoplasty in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5864.
21. Remeijer L, Doornenbal P, Geerards AJ, Rijneveld WA, Beekhuis WH. Newly acquired herpes simplex virus keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1997;104:648-652.
22. Davila JR, Mian SI. Infectious keratitis after keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27:358-366.
23. Wilhelmus KR, Hassan SS. The prognostic role of donor corneoscleral rim cultures in corneal transplantation. *Ophthalmology*. 2007;114:440-445.
24. Hassan SS, Wilhelmus KR, Medical Review Subcommittee of the Eye Bank Association of A. Eye-banking risk factors for fungal endophthalmitis compared with bacterial endophthalmitis after corneal transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:685-690.
25. Vajpayee RB, Boral SK, Dada T, Murthy GV, Pandey RM, Satpathy G. Risk factors for graft infection in India: a case-control study. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:261-265.
26. Saini JS, Rao GN, Aquavella JV. Post-keratoplasty corneal ulcers and bandage lenses. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1988;66:99-103.
27. Stewart WC, Stewart JA, Nelson LA. Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Curr Eye Res*. 2011;36:391-398.



Femtosaniye Lazer Destekli LASIK Cerrahisi Sonrası Erken Dönemde Retinal Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığının Değerlendirilmesi

Evaluation of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness in the Early Period After Femtosecond LASIK Surgery

© Kemal Özülken*, © Çağrı İlhan**

*TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Hatay Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Hatay, Türkiye

Öz

Amaç: Femtosaniye lazer destekli in situ keratomilezis (LASIK) cerrahisinin, sağlıklı örneklem grubunda uygulanması sonrası erken dönemde, spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile elde edilen retinal ganglion hücre kalınlığı (GHK), peripapiller retina sinir lifi kalınlığı (SLK) ve santral maküla kalınlığı (SMK) üzerine olan etkilerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Olgu kontrol çalışmasına femtosaniye LASIK cerrahisi uygulanan, kırma kusuru dışında herhangi bir hastalığı bulunmayan, 40 hastanın sağ gözlerinin verileri dahil edilmiştir. Hastaların SD-OKT ile cerrahi öncesi, cerrahi sonrası 1. saat ve cerrahi sonrası 3. haftada elde edilen GHK, SLK ve SMK değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 27,54±5,99 yıl (18-45 yıl) idi. Hastaların ortalama GHK, SLK ve SMK değerleri sırasıyla cerrahi öncesi 18,43±6,03 µm, 107,90±9,01 µm, 234,3±21,2 µm, cerrahi sonrası 1. saatte 18,05±5,93 µm, 108,08±8,92 µm, 230,1±22,6 µm ve cerrahi sonrası 3. haftada 17,86±5,27 µm, 107,98±10,13 µm, 236,3±25,1 µm idi (p değerleri sırasıyla 0,159, 0,851, 0,254).

Sonuç: Femtosaniye LASIK cerrahisi sonrası erken dönemde SD-OKT ile değerlendirilen GHK, SLK ve SMK değerlerinde değişiklik olmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: LASIK, ganglion hücre tabakası, retina sinir lifi, göz içi basıncı, OKT

Abstract

Objectives: To evaluate the early effects of femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK) surgery on retinal ganglion cell thickness (GCT), peripapillary retinal nerve fiber thickness (NFT), and central macular thickness (CMT) obtained by spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in a healthy population.

Materials and Methods: This case-control study included data from the right eye of 40 subjects without any disease other than refractive error and who had undergone femtosecond LASIK surgery. The preoperative, postoperative 1-hour, and postoperative 3-week GCT, NFT, and CMT values obtained by SD-OCT were compared.

Results: The mean age was 27.54±5.99 years (18-45 years). GCT, NFT, and CMT were 18.43±6.03 µm, 107.90±9.01, and 234.3±21.2 µm preoperatively; 18.05±5.93 µm, 108.08±8.92 µm, and 230.1±22.6 µm at postoperative 1 hour; and 17.86±5.27 µm, 107.98±10.13, and 236.3±25.1 µm at postoperative 3 weeks (p=0.159, 0.85, and 0.254, respectively).

Conclusion: There were no changes in GCT, NFT, and CMT values evaluated with SD-OCT in the early period after femtosecond LASIK surgery.

Keywords: LASIK, ganglion cell layer, retinal nerve fiber, intraocular pressure, OCT

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kemal Özülken, TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 635 65 30 E-posta: kozulken@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-2604-2981

Geliş Tarihi/Received: 24.09.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.02.2020

Cite this article as: Özülken K, İlhan Ç. Evaluation of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness in the Early Period After Femtosecond LASIK Surgery. Turk J Ophthalmol 2020;50:211-215

Giriş

Lazer destekli in situ keratomilozis (LASIK) güncel refraktif cerrahide dünya çapında en sık kullanılan yöntemdir.¹ Kornea dokusu kaldırıldıktan sonra, önceden belirlenmiş miktarda doku kornea stromasında lazer enerjisi ile ablasyona uğrattılır ve çok çeşitli kırma kusurları düzeltilebilir. Genel olarak etkili ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen, hem mekanik mikrokeratom hem de femtosaniye LASIK cerrahisinde korneal flep oluşumu aşamasında göz içi basıncı (GİB) kısa bir süre için bile olsa çok yüksek seviyelere çıkmaktadır.² Bu bakımdan glokom hastalarında veya glokom şüphesi olan hastalarda LASIK cerrahisinin uygulanması halen tartışmalıdır.³

Glokom, retina ganglion hücreleri ve retina sinir liflerinde hasarın izlendiği progresif bir optik nöropatidir. GİB yüksekliği glokom için en önemli ve değiştirilebilir risk faktörü olarak kabul edilir. Progresif hastalık optik disk topografisinde ve retina sinir lifi kalınlığında (SLK) değişikliklere neden olur.³

Optik koherens tomografisi (OKT), retinanın gerçek zamanlı *in vivo* görüntülenmesini sağlayan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir.⁴ Spektral domain OKT (SD-OKT), 840 nm diyot lazer kullanarak saniyede 20.000 veya daha fazla aksiyel tarama yapar ve yüksek çözünürlüklü, düşük artefaktlı görüntüleme sağlar.⁵ SD-OKT ile elde edilen peripapiller sinir lifi tabakasının niceliksel ve niteliksel analizi, uzun yıllardır glokomatöz hasarın saptanmasında kullanılan son derece hassas bir tanı yöntemidir.⁶ Ayrıca, gelişmiş SD-OKT yazılımları, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka gibi iç retina tabakalarının seçici olarak değerlendirilmesine olanak tanır.⁷ Bu çalışmanın amacı femtosaniye LASIK cerrahisinin retinanın farklı tabakaları üzerine etkilerini SD-OKT görüntüleri kullanarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1 Ağustos 2018 - 1 Mart 2019 tarihleri arasında bilateral femtosaniye LASIK cerrahisi uygulanan hastalar dahil edildi. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı. Tüm girişimsel işlemlerden önce hastalara ayrıntılı bilgi verildi ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmanın tüm aşamalarında Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı.

Çalışmaya -6,00 ila +4,0 diyoptri (D) arasında sferik kırma kusuru ve/veya <3 D silindirik kırma kusuru olan, Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) en az 20/20 (0,00 logMAR) olarak ölçülen, bilinen göz hastalığı (glokom, üveit veya retinal distrofi gibi), nörolojik hastalığı (epilepsi veya kalıtsal nöropatiler gibi) veya sistemik hastalığı (şiddetli vitamin eksikliği veya metabolik hastalıklar gibi) olmayan, merkezi kornea kalınlığı (MKK) >500 µm olan, SLK ve santral maküla kalınlığı (SMK) normal sınırlarda ve SD-OKT'de maküla yapısı normal olan hastalar dahil edildi. Bu kriterlerden herhangi birini karşılayamayan, bilinen herhangi bir göz veya sistemik hastalığı, göz travması veya cerrahi öyküsü olan, ilaç kullanımı veya bağımlılık öyküsü olan, gebe veya emziren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara detaylı göz muayenesi yapıldı ve hastalardan ameliyattan en az 1 hafta önce yumuşak kontakt lens kullanmayı bırakmaları istendi. Manifest ve objektif kırma kusuru, düzeltilme yapılmamış görme keskinliği (DYGK) ve EİDGK değerleri ölçüldü. Snellen görme keskinliği değerleri logMAR değerlerine dönüştürüldü. GİB, Goldmann aplanasyon tonometresi ile, ön ve arka segment muayenesi ise biyomikroskop ile yapıldı. SLK, ganglion hücre kalınlığı (GHK) ve merkezi maküla kalınlığı değerleri, pupilla dilatasyonu yapılmaksızın SD-OKT (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Almanya) ile ölçüldü. MKK ve kornea topografisi Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Almanya) ile detaylı olarak değerlendirildi.

Tüm cerrahi işlemler deneyimli bir refraktif cerrah (K.O.) tarafından tek bir merkezde gerçekleştirildi. Standart preoperatif asepsi koşulları sağlandıktan sonra topikal %0,5 proparakain (Alcaine, Alcon, Fort Worth, TX, ABD) anestezisi altında kapak spekulumu yerleştirildi ve ameliyata başlandı. Alcon/WaveLight® FS200 (Alcon Surgical, Fort Worth, TX, ABD) kullanılarak 120 µm kalınlığında ve 9 mm çapında flep oluşturuldu. Flep kaldırılıp stromal yatak kurutulduktan sonra Wavelight EX500 (Wavelight, Erlangen, Almanya) ile stromal ablasyon yapıldı. Stromal yatak dengeli tuz çözeltisi ile temizlendikten sonra flep stromal yatağa tekrar yerleştirilerek operasyona son verildi. Postoperatif topikal %0,5 moksifloksasin (Vigamox, Alcon, Fort Worth, TX, ABD), günde 3 kez 1 hafta süreyle verildi. Deksametazon (Maxidex, Alcon, Fort Worth, TX, ABD) ise günde 5 kez olarak başlandı ve azaltılarak 3 hafta süreyle verildi. Tedaviye prezervansız yapay gözyaşı damlaları (Refresh, Allergan, Irvine, CA, ABD) 2 ay boyunca günde 8 kez olacak şekilde eklendi. Tüm hastalardan flebin yer değiştirmesini ve enfeksiyöz keratiti önlemek için ilk ay gözlerini ovuşturmamaları ve yüzmemeleri istendi.

SD-OKT postoperatif 1. saatte tekrarlandı. Sonuçlar optimal düzeyde değilse güvenilir sonuçlar elde edilinceye kadar tarama tekrarlandı. Şekil 1'de, SD-OKT ile ölçülen GHK ve SLK sonuçlarından birer örnek gösterilmektedir. Postoperatif 1. gün, 1. hafta ve 3. haftada manifest refraksiyon, görme keskinliği, GİB, ön ve arka segment muayenelerinden oluşan detaylı oftalmolojik değerlendirme yapıldı. Ayrıca, SD-OKT değerlendirmesi postoperatif 3. haftada tekrarlandı. İzlem muayeneleri tüm olgulara yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analize tüm hastaların sağ gözlerinden elde edilen veriler dahil edildi. Çalışmada elde edilen veriler "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) 24,0 yazılımı (IBM Corp., NY, ABD) kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı. Veriler normal dağılıma uymadığı için, tekrarlı ölçümler arasındaki farklar parametrik olmayan Friedman testi kullanılarak analiz edildi. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon analizi kullanılarak incelendi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın 18'i (%45) erkek, 22'si (%55) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $27,54 \pm 5,99$ yıl (aralık 18-45 yıl) idi. Hastaların preoperatif ortalama sferik eşdeğeri $-2,13 \pm 1,82$ D (+2,73 ila 5,25 D) iken postoperatif 3. haftada $-0,23 \pm 0,18$ D (+0,45 ila 0,38 D) idi. Preoperatif ortalama DYGK $0,84 \pm 0,22$ logMAR (+1,60 ila 0,30 logMAR) iken postoperatif 3. haftada $0,11 \pm 0,04$ logMAR (0,20 ila -0,10 logMAR) olarak ölçüldü. Tablo 1'de hastaların preoperatif ve postoperatif 3. hafta elde edilen klinik verileri özetlenmiştir.

SD-OKT sonuçlarına göre, preoperatif ortalama GHK $18,43 \pm 6,03$ μm (11 ila 32 μm) idi ve bu değer postoperatif 1. saatte $18,05 \pm 5,93$ μm (10 ila 31 μm) ve postoperatif 3. haftada $17,86 \pm 5,27$ μm (11 ila 32 μm) bulundu ($p=0,159$). Ortalama peripapiller global SLK preoperatif değerlendirmede $107,90 \pm 9,01$ μm (90 ila 134 μm), postoperatif 1. saatte $108,08 \pm 8,92$ μm (88 ila 131 μm) ve postoperatif 3. haftada $107,98 \pm 10,13$ μm (91 ila 135 μm) olarak ölçüldü ($p=0,851$).

Benzer şekilde, preoperatif SMK $234,3 \pm 21,2$ μm (212 ila 255 μm) iken, bu değer postoperatif 1. saatte $230,1 \pm 22,6$ μm (207 ila 253 μm) ve postoperatif 3. haftada $236,3 \pm 25,1$ μm (205 ila 267 μm) bulundu ($p=0,254$) (Tablo 2). Preoperatif, postoperatif 1. saat ve postoperatif 3. haftada GHK, SLK ve SMK değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (tüm p değerleri $<0,001$) (Tablo 3). Şekil 2'de preoperatif,

Tablo 1. Preoperatif ve postoperatif 3. haftada olguların klinik özellikleri.

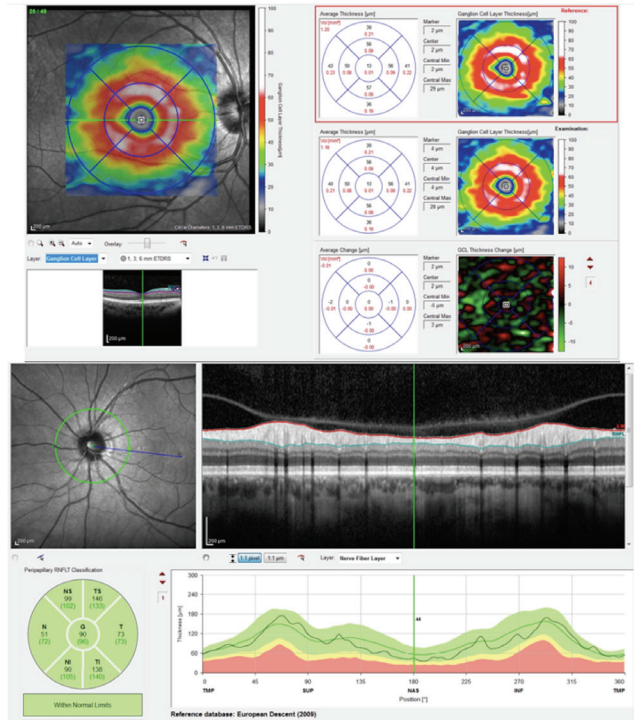
	Preoperatif	Postoperatif 3. hafta
Sferik RK (D)	$-1,70 \pm 2,92$ (-6,00 ila 4,00)	$-0,42 \pm 0,35$ (-1,00 ila 0,75)
Silindirik RK (D)	$-0,86 \pm 0,79$ (-3,00 ila 0,00)	$-0,39 \pm 0,21$ (-0,75 ila 0,00)
Sferik RK (D)	$-2,13 \pm 1,82$ (+2,75 ila 5,25)	$-0,40 \pm 0,18$ (-1,13 ila 0,00)
DGK (logMAR)	$0,84 \pm 0,22$ (1,60 ila 0,30)	$0,11 \pm 0,04$ (0,20 ila -0,10)
EİDGK (logMAR)	$-0,12 \pm 0,11$ (0,10 ila -0,30)	$-0,09 \pm 0,06$ (0,00 ila -0,20)
MKK (μm)	$549,81 \pm 23,52$ (515 ila 606)	$489,00 \pm 32,44$ (430 ila 543)

RK: Refraksiyon kusuru, DYGK: Düzeltileme yapılmamış görme keskinliği, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, MKK: Merkezi kornea kalınlığı

postoperatif 1. saat ve postoperatif 3. haftada ölçülen GHK, SLK ve SMK değerleri gösterilmektedir (Şekil 2).

Tartışma

LASIK ameliyatı sırasında GİB'in bir süre için çok yüksek düzeylere çıktığı bilinmektedir. Hernandez-Verdejo ve ark.² deneysel çalışmalarında mekanik mikrokeratom ile yapılan LASIK cerrahisinde GİB'in emme ve kesme aşamalarında sırasıyla ortalama 21,4 sn ve 15 sn süre ile 122,5 mmHg ve 160,5 mmHg'ye yükseldiğini bildirmişlerdir. Femtosaniye LASIK cerrahisinde bu değerlerin sırasıyla 40 sn ve 52,8 sn süre ile 89,2 mmHg ve 119,3 mmHg olduğu bulunmuştur.² Hem mikrokeratom hem de femtosaniye LASIK cerrahisinde normal düzeylerin üzerindeki GİB değerinin yapısal ve fonksiyonel etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, son



Şekil 1. Spektral domain optik koherens tomografi ile ölçülen ganglion hücresi ve sinir lifi kalınlıkları için bir örnek

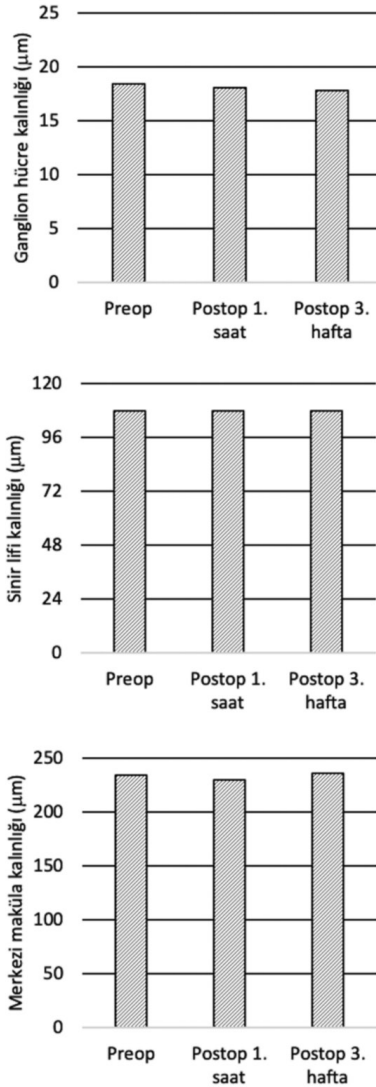
Tablo 2. SD-OKT ile ölçülen GHK, SLK ve SMK değerleri

	Preoperatif	Postoperatif 1. saat	Postoperatif 3. hafta	P değeri	
GHK (μm)	$18,43 \pm 6,03$	$18,05 \pm 5,93$	$17,86 \pm 5,27$	0,159	
SLK (μm)	Global	$107,90 \pm 9,01$	$108,08 \pm 8,92$	$107,98 \pm 10,13$	0,851
	Üst	$110,95 \pm 9,82$	$111,15 \pm 9,63$	$111,05 \pm 10,91$	0,352
	Alt	$111,62 \pm 10,74$	$110,92 \pm 10,78$	$111,75 \pm 8,42$	0,843
	Temporal	$84,90 \pm 16,14$	$85,31 \pm 15,69$	$86,30 \pm 15,56$	0,481
	Nazal	$78,74 \pm 7,11$	$78,31 \pm 7,24$	$77,82 \pm 7,14$	0,287
SMK (μm)	$234,29 \pm 21,20$	$230,07 \pm 22,63$	$236,31 \pm 25,12$	0,254	

GHK: Ganglion hücre kalınlığı, SLK: Sinir lifi kalınlığı, SMK: Santral maküla kalınlığı, SD-OKT: Spektral domain optik koherens tomografi

yıllarda yapılan çalışmalarda glokom hastalarında veya glokom şüphesi olan hastalarda LASIK cerrahisinin güvenliği ile ilgili endişelerin giderilmesi amaçlanmıştır.

Bilgisayar destekli görüntüleme yöntemleri etkili, güvenilir ve objektiftir ve glomatöz hastaların takibinde önemli bir role sahiptir. Bunlar arasında yer alan OKT, diğer



Şekil 2. Preoperatif (preop) ve postoperatif (postop) 1. saat ve 3. haftada ganglion hücresi, sinir lifi ve santral maküla kalınlıkları ölçümleri

yöntemlere göre daha sık kullanılmaktadır. OKT, arka segment yapılarından kızılötesine yakın bir ışının yansımaları prensibine dayanarak kalınlık ölçümü ile doğrudan yapısal değerlendirme yapılmasına olanak sağlar.⁸ Son yıllarda OKT ile yapılan birçok çalışmada hem mekanik mikrokeratom hem de femtosaniye LASIK cerrahisi sonrası SLK'de anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.^{9,10,11,12} Glomatöz hastalarda ganglion hücre kompleksinin (maküler alanda iç pleksiform tabakalar, sinir lifi ve ganglion hücresi) değerlendirilmesinin peripapiller SLK'nin değerlendirilmesine katkıda bulunmadığı bildirilmesine rağmen LASIK cerrahisinden sonra GHK'nin değerlendirilmesi daha yeni bir yaklaşımdır.^{13,14}

Zivkovic ve ark.¹⁵ mikrokeratom destekli LASIK cerrahisinden sonra ganglion hücre içi pleksiform tabakasının kalınlığında anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Zhang ve ark.⁷ femtosaniye LASIK cerrahisi sonrası sinir lifi tabakası ve ganglion hücre kompleksi kalınlığında anlamlı değişiklik olmadığını saptamışlardır. Femtosaniye LASIK cerrahisinden sonra erken dönemde GHK'nin SD-OKT ile değerlendirdiğimiz çalışmamızda literatüre benzer şekilde GHK ve SLK değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş ve sonuçlar SMK ile korele bulunmuştur.

Başka bir çalışmada Katsanos ve ark.¹⁶ lazer destekli subepitelyal keratomilozis ve femtosaniye LASIK cerrahisi sonrası SLK'yi değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızın aksine femtosaniye LASIK sonrası temporal-alt ve ortalama SLK değerlerini preoperatif değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca LASIK kaynaklı kornea değişikliklerinin postoperatif görüntü eldesini etkilemiş olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca postoperatif SLK'de gözlenen artışın aksonal ödem bir bulgusunu olup olmadığını belirleyemediklerini belirtmişlerdir.

Zhang ve Zhou¹⁷ tarafından yapılan çalışmaya Ziemer LDV femtosaniye lazer (Ziemer Group, Port, İsviçre) ile tedavi edilen 102 göz ile M2 mikrokeratom ile tedavi edilen 102 göz dahil edilmiş ve LASIK sırasında gözlenen GİB yüksekliğinin oküler kan akımı ve aksiyal transportu önleyerek postoperatif dönemde retina ödemeine yol açabileceği gösterilmiştir. Maküla, ganglion hücre kompleksi ve sinir lifi tabakası kalınlıklarını değerlendirmek için Fourier-domain OKT kullanmışlar ve her iki grupta da ortalama foveal ve parafoveal SLK değerlerinin LASIK sonrası 30 dakikada preoperatif değerlere göre arttığını bulmuşlardır. Ayrıca SLK ölçümlerindeki farkın postoperatif ilk günde ortadan kalktığını ve 1 yıllık izlemde preoperatif değerler ile istatistiksel fark olmadığını gözlemlemişlerdir.

Tablo 3. Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat ve 3. haftada GHK, SLK ve SMK değerleri arasındaki korelasyonlar

	Preoperatif		Postoperatif 1. saat		Postoperatif 3. hafta	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
GHK ve SLK	0,786	<0,001	0,792	<0,001	0,798	<0,001
GHK ve SMK	0,822	<0,001	0,816	<0,001	0,812	<0,001
SLK ve SMK	0,844	<0,001	0,848	<0,001	0,882	<0,001

GHK: Ganglion hücre kalınlığı, SLK: Sinir lifi kalınlığı, SMK: Santral maküla kalınlığı

Benzer şekilde bu çalışmada da femtosaniye LASIK cerrahisi sonrası SLK ve GHK'de kısa dönem değişiklikleri araştırmak için işlemden 1 saat sonra SD-OKT ölçümleri yapılmış ve preoperatif ve postoperatif ölçümler arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Bu durum bu çalışmada kullanılan OKT cihazının farklı olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca farklı lazer cihazlarında vakum altında geçen ortalama süre ve işlem sırasında maksimum GİB değerlerindeki artış postoperatif sonuçları etkileyebilir. Bu çalışmada kullanılan yeni nesil femtosaniye lazer platformunda vakum altında geçen ortalama sürenin nispeten kısa olması, SLK ve GHK'de artış olmamasının nedeni olabilir.

Erken dönemde SD-OKT ile ölçülen GHK, SLK ve SMK'de değişiklik olmadığını gösteren bu çalışmanın sonuçlarına rağmen glokom veya glokom şüphesi olan bireylerde femtosaniye LASIK cerrahisinin tamamen güvenli olduğu sonucuna varılmamalıdır. Bu bağlamda refraktif cerrahi adayı olan her olgu detaylı olarak değerlendirilmeli ve glokom risk faktörleri belirlenmelidir. Çünkü bu cerrahi korneanın viskoelastik özellikleri, kornea geçirgenliği ve topikal antiglokom ilaçlara yanıtı değiştirebilir.¹⁸ Femtosaniye LASIK cerrahisinin uzun dönem etkilerini yeni tanı araçları ile değerlendiren daha fazla sayıda çalışma, glokomlu veya glokom şüphesi olan hastalarda tanı ve tedavideki bu zorluklarının aşılmasına yardımcı olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın güçlü yönleri, yüksek hassasiyet ve çözünürlüğe sahip yeni nesil bir SD-OKT cihazı kullanmış olmamız ve çalışmaya dahil edilen hastaların nispeten homojen bir grup olmasıdır. Ancak hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması ve postoperatif 1. günde SD-OKT ölçümlerinin yapılmaması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir.

Sonuç

Sonuç olarak femtosaniye LASIK cerrahisi sonrası erken dönemde SD-OKT ile ölçülen GHK, SLK ve SMK'de değişiklik saptanmadı.

Etik

Etik Kurul Onayı: TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (tarih: 19.06.2019 no: KA EK 118/048).

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.Ö., Ç.İ., Konsept: K.Ö., Ç.İ., Dizayn: K.Ö., Ç.İ., Veri Toplama veya İşleme: K.Ö., Ç.İ., Analiz veya Yorumlama: K.Ö., Ç.İ., Literatür Arama: K.Ö., Ç.İ., Yazan: K.Ö., Ç.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Lume M, Salgado R, Vaz F, Pinto MC, Furtado MJ, Reimao P. RNFL thickness after Lasik, LASEK and PRK. *Ophthalmology Times Europe*. 2009;1.
2. Hernandez-Verdejo JL, Teus MA, Román JM, Bolívar G. Porcine model to compare real-time intraocular pressure during LASIK with a mechanical microkeratome and femtosecond laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:68-72.
3. Shrivastava A, Madu A, Schultz J. Refractive surgery and the glaucoma patient. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22:215-221.
4. Pablo LE, Ferrera A. Imaging of the retinal fiber layer with spectral domain optical coherence tomography in patients with glaucoma. *Eur Ophthalmic Rev*. 2010;4:17-20.
5. Citirik M, İlhan C, Teke MY. Optical Coherence Tomography. *Current Retina*. 2017;1:58-68.
6. Arthur SN, Smith SD, Wright MM, Grajewski AL, Wang Q, Terry JM, Lee MS. Reproducibility and agreement in evaluating retinal nerve fibre layer thickness between Stratus and Spectralis OCT. *Eye (Lond)*. 2011;25:192-200.
7. Zhang J, Zhou Y, Zheng Y, Liu Q, Zhai C, Wang Y. Effect of suction on macular and retinal nerve fiber layer thickness during femtosecond lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *Cataract Refract Surg*. 2014;40:1994-2001.
8. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103:1889-1898.
9. Gürses- Özden R, Pons ME, Barbieri C, Ishikawa H, Buxton DE, Liebmann JM, Ritch R. Scanning laser polarimetry measurements after laser-assisted in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:461-464.
10. Hosny M, Zaki RM, Ahmed RA, Khalil N, Mostafa HM. Changes in retinal nerve fiber layer thickness following mechanical microkeratome-assisted versus femtosecond laser-assisted LASIK. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1919-1922.
11. Whitson JT, McCulley JP, Cavanagh HD, Song J, Bowman RW, Hertzog L. Effect of laser in situ keratomileusis on optic nerve head topography and retinal nerve fiber layer thickness. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29: 2302-2305.
12. Tsai YY, Lin JM. Effect of laser-assisted in situ keratomileusis on the retinal nerve fiber layer. *Retina*. 2000;20:342-345.
13. Tan O, Chopra V, Lu ATH. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116:230514.e1-2.
14. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:8323-8329.
15. Zivkovic M, Jaksic V, Giarmoukakis A, Grentzelos M, Zlatanovic M, Zlatanovic G, Miljkovic A, Jovanovic S, Stamenkovic M, Kymionis G. The Effect of LASIK Procedure on Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in Myopic Eyes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8923819.
16. Katsanos A, Arranz-Marquez E, Cañones R, Lauzirika G, Rodríguez-Perez I, Teus MA. Retinal nerve fiber layer thickness after laser-assisted subepithelial keratomileusis and femtosecond LASIK: a prospective observational cohort study. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1213-1218.
17. Zhang J, Zhou Y. Effect of suction on macular thickness and retinal nerve fiber layer thickness during LASIK used femtosecond laser and Moria M2 microkeratome. *Int J Ophthalmol*. 2015;8:777-783.
18. Kozobolis V, Konstantinidis A, Sideroudi H, Labiris G. The effect of corneal refractive surgery on glaucoma. *J Ophthalmol*. 2017;2017:8914623.



Östrojen Reseptör Genlerinde İzlenen Genetik Polimorfizmler ile Oküler Hastalık Riski Arasındaki İlişki: Bir Meta-Analiz

The Association Between Genetic Polymorphisms in Estrogen Receptor Genes and the Risk of Ocular Disease: A Meta-Analysis

© Zulvikar Syambani Ulhaq

Maulana Malik İbrahim Devlet İslam Üniversitesi Malang, Tıp ve Sağlık Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Bilimi Bölümü, Batu, Endonezya

Öz

Amaç: Östrojen reseptörü (*ER*) genlerinde izlenen polimorfizmler ile oküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: *ER* gen polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi araştıran mevcut tüm çalışmaların meta-analizi yapıldı.

Bulgular: Dahil edilme kriterlerine dayanarak seçilen çalışmalarda; *ESR1* (*ERα*) (rs2234093, rs12154178, rs1884054, rs1801132 ve rs9340799) ve *ESR2* (*ERβ*) (rs1268656, rs7159462, rs1256031 ve rs4986938) genlerinde sırasıyla 5 ve 4 adet tek nükleotit polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır. *ESR2* rs1256031 gen polimorfizmi ile oküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (olasılık oranı: 0,55, %95 güven aralığı: 0,41-0,74, p<0,0001).

Sonuç: *ESR2* rs1256031 gen polimorfizminin resesif genotipinin oküler hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Bu bilgi, östrojen sinyal yolağının *ERβ* üzerinden göz hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Östrojen reseptörü, gen, polimorfizm, oküler hastalık

Abstract

Objectives: To evaluate the association between estrogen receptor (*ER*) genes polymorphisms and the risk of ocular disease.

Materials and Methods: A meta-analysis was performed of all available studies that investigated the association between *ER* gene polymorphisms and the risk of ocular disease.

Results: Studies that were selected based on inclusion criteria reported 5 and 4 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) identified in the *ESR1* (*ERα*) (rs2234093, rs12154178, rs1884054, rs1801132, and rs9340799) and *ESR2* (*ERβ*) (rs1268656, rs7159462, rs1256031, and rs4986938) genes, respectively. The pooled result showed a significant association between *ESR2* rs1256031 gene polymorphism and ocular disease (odds ratio: 0.55, 95% confidence interval: 0.41-0.74, p<0.0001).

Conclusion: The recessive genotype of *ESR2* rs1256031 gene polymorphism had a protective effect against ocular disease, which supports the hypothesis that the estrogen-signaling pathway through *ERβ* plays a pivotal role in the pathogenesis of ophthalmic disorders.

Keywords: Estrogen receptor, gene, polymorphism, ocular disease

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zulvikar Syambani Ulhaq, Maulana Malik İbrahim Devlet İslam Üniversitesi Malang, Tıp ve Sağlık Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Bilimi Bölümü, Batu, Endonezya

Tel.: +6282145074847 E-posta: zulhaq@kedokteran.uin-malang.ac.id **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2659-1940

Geliş Tarihi/Received: 11.10.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.02.2020

Cite this article as: Ulhaq ZS. The Association Between Genetic Polymorphisms in Estrogen Receptor Genes and the Risk of Ocular Disease: A Meta-Analysis. Turk J Ophthalmol 2020;50:216-220

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Steroid kadın cinsiyet hormonu olan östradiol (E_2), östrojenin önemli bir formu olarak kabul edilmektedir.¹ E_2 biyosentezi, *cyp19a1* geni tarafından kodlanan hız sınırlayıcı enzim aromataz tarafından düzenlenir.^{2,3,4,5} E_2 sentezi özellikle overlerde gerçekleşmekle birlikte beyin, adipositler, kemik, karaciğer ve retina gibi birçok dokuda lokal E_2 sentezi görülmektedir.^{6,7} Bazı veriler, gonadal hormonların diyabet, obezite ve miyokard infarktüsü gibi üreme organlarıyla ilgili olmayan çeşitli hastalıklar ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.^{4,8,9} Ancak, E_2 ile göz hastalıkları arasındaki ilişki hakkında bilgiler sınırlıdır.

Memelilerde *cyp19a1* gen ifadesi gözde iç nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka ve fotoreseptörlerde saptanırken, östrojen reseptörü (ER) hemen hemen tüm retina tabakalarında, korneada, lenste, konjonktivada, lakrimal ve meibomian bezlerde ifade edilmektedir ve bu durum E_2 sentezi ve sinyal mekanizmasının göz için gerekli olduğunu göstermektedir.^{7,10} E_2 'nin retina ve optik sinirde nöroprotektif etkili olduğu bildirilmiştir.¹¹ Ayrıca, E_2 'nin glokom, miyopi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) ve katarakt gibi bazı göz hastalıklarında rol oynadığı düşünülmektedir.^{12,13,14,15} Ayrıca, kuru göz hastalığı prevalansı, özellikle menopozal ve postmenopozal yaş grubunda olmak üzere, kadınlarda daha yüksektir.¹⁶ Bu bilgiler birlikte ele alındığında, östrojenin oküler hastalık gelişimine katkıda bulunduğu görüşünü desteklemektedir.

DNA polimorfizmleri, bireyler ve popülasyonlar arasında yaygın olarak görülen farklı DNA dizileridir. En sık görülen DNA polimorfizm türü, DNA dizisindeki tek bir nükleotid değişikliği ile tanımlanan tek nükleotid polimorfizmidir (SNP). Bununla birlikte, DNA dizilerinde meydana gelen değişiklikler, ilgili genin ifade düzeyi ve fonksiyonel etkisinde değişikliğe yol açarak doğrudan ya da dolaylı olarak hastalık gelişimi ile ilişkili olabilir.¹⁷ Östrojenin aracılık ettiği etkiler, başlıca, *ESR1* ve *ESR2* genleri tarafından kodlanan sırasıyla $ER\alpha$ and $ER\beta$ tarafından düzenlenir.¹⁸ *ER* genlerinin genetik polimorfizmi ve hastalık riski arasındaki ilişki özellikle kanser ile ilgili olarak kapsamlı düzeyde bildirilmiştir.^{19,20} *ESR1* (rs223469, rs9340799) ve *ESR2* (rs1256031, rs4986938) için iki yaygın SNP saptanmıştır.^{21,22} Nitekim, *ESR* genlerinde görülen SNP'ler, östrojenin normal fizyolojik işlevlerini ve oküler hastalık riskini doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyebilmektedir. Buna nedenle, bu çalışmada, *ER* gen polimorfizmleri ve oküler hastalık riski arasındaki ilişkinin doğru şekilde tahmin edilebilmesi amacıyla ilgili mevcut tüm çalışmaların meta-analizi yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

PubMed, Google Akademik, Scopus ve Web of Science kullanılarak literatür taraması yapıldı. Tarama yapılırken *ER*, polimorfizm ve oküler hastalık gibi anahtar kelimeler birlikte kullanıldı. Literatür taraması son olarak Eylül 2019'da güncellendi. Dahil etme kriterleri şu şekilde belirlendi: (1) *ER*

gen polimorfizmleri ve oküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren ve (2) olgu-kontrol tasarımı kullanılan çalışmalar. *ER* polimorfizmleri için genotip frekansı Hardy-Weinberg dengesi (HWE) ile test edilmiştir. *ER* polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişki birleştirilmiş olasılık oranı (OO) ve %95 güven aralığı (GA) hesaplanarak tahmin edilmiştir. Heterojeniteyi göz önüne almak için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Heterojenite Q -testi ve I^2 ile değerlendirilmiştir. Yayın yanlılığını Egger regresyon testi ile değerlendirilmiştir. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Literatür taramasında çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 5 çalışma seçilmiştir. Seçilen çalışmaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Mabuchi ve ark.¹² tarafından yapılan çalışmaya dahil edilen 425 glokom hastasının (220 erkek ve 205 kadın) yaş ortalaması 63,55 yıl iken, Kosior-Jarecka ve ark.²¹ yaş ortalaması 75,7 yıl olan 235 glokom hastasını (72 erkek ve 163 kadın) çalışmalarına dahil etmiştir. Seitzman ve ark.¹⁴ ve Imbert ve ark.²³ çalışmalarına yaş ortalaması sırasıyla 65 ve 62,2 yıl olan sadece kadın hastaları dahil etmiştir. Škiljić ve ark.¹⁵ çalışmalarına dahil edilen hastaların cinsiyeti ve yaşı hakkında bilgi vermemiştir. Ancak çalışmada yaşa bağlı kataraktlarda östrojen ilişkili polimorfizm değerlendirilmiştir. Tüm çalışmalarda cinsiyet ve yaş uyumlu kontrol grupları kullanılmıştır. Bu nedenle, bu çalışmada ağırlıklı olarak menopoz dönemindeki kadın hastalardan elde edilen veriler kullanılmıştır.

ESR1 (rs2234093, rs12154178, rs1884054, rs1801132 ve rs9340799) ve *ESR2* (rs1268656, rs7159462, rs1256031 ve rs4986938) genlerinde sırasıyla 5 ve 4 adet SNP tanımlanmıştır. Tüm SNP'ler HWE ile uyumludur ($p>0,05$) Sonuç olarak, *ESR1* (rs2234093 ve rs9340799) ve *ESR2* (rs1256031 ve rs4986938) polimorfizmleri ile oküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz meta-analiz çalışmamıza sadece 3 çalışma dahil edilmiştir. *ER* polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişki açısından birleştirilmiş veriler Tablo 2'de gösterilmektedir. *ESR1* gen polimorfizmi ile oküler hastalık riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, *ESR2* rs1256031 resesif gen polimorfizmi OO'da %45'lik bir azalma göstermiştir (OO: 0,55, %95 GA: 0,41-0,74, $p<0,0001$, düşük heterojenite I^2 : %15), bu da *ESR2* rs1256031'de resesif genotipin oküler hastalığa karşı koruyucu etkisini düşündürmektedir. Yayınlarında *ER* polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişki açısından yanlılık olmadığı belirlenmiştir ($P_{Egger\ testi} >0,05$).

Tartışma

Bu çalışmada 4 oküler hastalık (primer açık açılı glokom (PAAG), kuru göz, katarakt ve YBMD) analiz edilmiştir. İlginç şekilde, bu hastalıklar genellikle ilerleyen yaş ile ilişkilidir. Öyle ki, menopoz dönemindeki kadınlarda düşük östrojen seviyeleri gözlenmekte ve bu

Tablo 1. ER polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların özeti																
Yazar	Ülke	Oküler hastalık	Cinsiyet (K/E)	Yaş ^a	SNP	Genotip dağılımı						PHWE ^b	Allel dağılımı			
						Olgu			Kontrol				Olgu		Kontrol	
						WW	WM	MM	WW	WM	MM		W	M	W	M
ESR1																
Imbert ve ark. ²³	ABD	Kuru göz	82*	62,2/59	rs2234093	12	22	12	5	9	7	0,536114	34	34	14	16
Kosior-Jarecka ve ark. ²¹	Polonya	PAAG	163/ 72	75,75**/ NA	rs12154178	127	93	13	90	68	6	0,111733	220	106	158	74
					rs1884054	107	93	23	79	67	19	0,410095	200	116	146	86
Seitzman ve ark. ¹⁴	ABD	YBM	1123#	65	rs2234093	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	453	415	478	430
					rs9340799	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	555	307	588	328
					rs1801132	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	673	187	707	209
Škiljić ve ark. ¹⁵	Estonya	Katarakt	Yok	Yok	rs2234693	130	240	121	54	96	35	0,053831	370	361	150	131
					rs9340799	249	195	47	96	72	17	0,513599	444	242	168	89
ESR2																
Kosior-Jarecka ve ark. ²¹	Polonya	PAAG	163/ 72	75,75**/ NA	rs1268656	154	53	13	124	33	5	0,142854	207	66	157	38
					rs7159462	177	38	6	142	22	1	0,883193	215	44	164	23
Mabuchi ve ark. ¹²	Japonya	PAAG	326/ 290	65,45**/ 63,55**	rs1256031	112	220	93	49	84	58	0,101595	313	332	142	133
					rs4986938	328	89	8	137	48	7	0,287639	417	97	185	55
Škiljić ve ark. ¹⁵	Estonya	Katarakt	Yok	Yok	rs1256031	178	228	84	53	101	31	0,143495	406	312	154	132
					rs4986938	192	225	74	69	95	21	0,168862	417	299	164	116
#sadece kadın olgular, *cinsiyete göre sınıflandırılmamıştır, **birleşik ortalama, aolgu ve kontrollerin yaş ortalaması, bkontrollerde HWE denge testi için p, WW: Yabani tip homozigot, WM: Heterozigot, MM: Mutant homozigot, W: Yabani tip allel, M: Mutant allel. PAAG: Primer açık açılı glokom, YBM: Yaşa bağlı makülopati, SNP: Tek nükleotid polimorfizmi																

durum sitokin üretimi ve oküler hastalıklarda artış ile ilişkilendirilmektedir.^{23,24} Ayrıca, hormon replasman terapisi ile tedavi edilen menopoz dönemindeki kadınlarda östrojenin koruyucu etkisine işaret eder şekilde göz içi basıncında azalma görülmektedir.^{25,26} Ancak, *cyp19a1* polimorfizmi açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. *cyp19a1* (rs10046) polimorfizmi olan bir kadın hastada miyopiye yatkınlık görülmüştür²⁴, ancak *cyp19a1* polimorfizminin katarakt riski ile ilişkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.¹⁵ Ayrıca, Nishikawa ve ark.²⁷ vitreoretinal hastalığı olan olgularda steroid cinsiyet hormonu seviyelerinde bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Ancak, östrojenin oküler hastalıklar üzerindeki etkisinin araştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Östrojen etkisini reseptörlerine bağlanarak gösterdiğinden, ER polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için ER genetik varyasyonlarının belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada, aynı zamanda tip 2 diabet mellitus gelişiminde koruyucu faktör olduğu belirlenen *ESR2* rs1256031 resesif gen polimorfizminin oküler hastalık riskini azalttığı bildirilmektedir.²⁸ ERβ ifadesi olmayan farelerde, ERβ'nın koruyucu etkisini destekler şekilde, RPE hücrelerinin *in vivo* hasara daha duyarlı olduğu görülmüştür.²⁹ ERβ ifade düzeyinin, retina dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminde ERα'ya göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.^{2,4,30} Ayrıca, insan gözünde ERβ'nın, ERα'dan daha stabil düzeylerde ifade ediliyor olması, ERβ'nın gözün

normal fizyolojik işlevleri için belirgin bir rolü olduğunu düşündürmektedir.³¹

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlı olduğu yönler bulunmaktadır. İlk olarak, konu hakkında yayınlanmış sınırlı sayıda makale bulunması sebebiyle meta-analize az sayıda çalışma dahil edilmiştir. Yayınlanan 5 makaleden sadece 3 tanesi ileri analiz için uygun bulunmuştur, diğer çalışmalarda ise farklı SNP'ler incelenmiştir. İkinci olarak, SNP'lerin majör ve minör allellerinin oküler hastalık riski açısından farklı rolleri olabilir. Bu da çalışmalarda heterojeniteye neden olmaktadır. Üçüncü olarak, bu çalışmada başlıca menopoz dönemindeki kadınların birleştirilmiş verileri kullanılmış olsa da, bazı çalışmalarda hem erkek hem de kadın olgular dahil edilmiştir. Bu durum birleştirilmiş tahmin değerini etkileyebilir. Dolayısıyla, bu bulguların dikkatle yorumlanması gerekir.

Sonuç

Özet olarak, meta-analiz sonucumuz *ESR2* rs1256031 gen polimorfizminin oküler hastalık riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. *ESR2* rs1256031 resesif gen polimorfizmi, oküler hastalık gelişim riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonucun doğrulanması için ER ile oküler hastalıklar arasındaki ilişkinin doğru tahmin edilmesine yardımcı olabilecek daha fazla çalışmanın yapılması beklenmektedir.

Tablo 2. ER polimorfizmleri ile oküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren meta-analiz					
Model	Çalışma sayısı	OO	%95 GA	I ² (%)	p değeri
<i>ESR1 rs2234093</i>					
Allel modeli	3	1,05	0,89-1,24	0	0,61
Dominant model	2	1,37	0,92-2,04	0	0,12
Resesif model	2	0,86	0,60-1,22	0	0,39
Homozigot model	2	2,53	0,11-60,68	78	0,57
Heterozigot model	2	0,93	0,64-1,36	0	0,05
<i>ESR1 rs9340799^a</i>					
Allel modeli	2	0,99	0,82-1,19	0	0,90
<i>ESR2 rs1256031</i>					
Allel modeli	2	1,16	0,97-1,40	0	0,10
Dominant model	2	1,29	0,99-1,68	0	0,06
Resesif model	2	0,55	0,41-0,74	15	<0,0001*
Homozigot model	2	0,75	0,53-1,07	0	0,11
Heterozigot model	2	0,85	0,44-1,64	77	0,63
<i>ESR2 rs4986938</i>					
Allel modeli	2	1,15	0,83-1,59	54	0,40
Dominant model	2	1,2	0,93-1,56	0	0,37
Resesif model	2	0,93	0,35-2,44	66	0,09
Homozigot model	2	0,86	0,34-2,19	62	0,11
Heterozigot model	2	1,09	0,48-2,49	52	0,15
^a ESR1 rs9340799 polimorfizmi için bir çalışmada genotip frekansı verisi bildirilmediğinden, sadece allel modeli karşılaştırması yapılmıştır. *p<0,05, OO: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı, ER: Östrojen reseptörü					

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Hutchinson CV, Walker JA, Davidson C. Oestrogen, ocular function and low-level vision: a review. *J Endocrinol.* 2014;223:R9-18.
- Ulhaq ZS, Kishida M. Brain Aromatase Modulates Serotonergic Neuron by Regulating Serotonin Levels in Zebrafish Embryos and Larvae. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:230.
- Ulhaq ZS. Brain aromatase modulates cardiac functions in embryonic zebrafish. *International Journal of Veterinary Science and Medicine.* 2019.
- Ulhaq ZS. Estrogen-serotonin interaction and its implication on insulin resistance. *Alexandria Journal of Medicine.* 2019;55:76-81.
- Ulhaq ZS. Aromatase and neuroregeneration. *Malang Neurol J.* 2019;5:48-50.
- Barakat R, Oakley O, Kim H, Jin J, Ko CJ. Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function. *BMB Rep.* 2016;49:488-496.
- Cascio C, Russo D, Drago G, Galizzi G, Passantino R, Guarneri R, Guarneri P. 17beta-estradiol synthesis in the adult male rat retina. *Exp Eye Res.* 2007;85:166-172.
- Newton KM, LaCroix AZ, Heckbert SR, Abraham L, McCulloch D, Barlow W. Estrogen therapy and risk of cardiovascular events among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2810-2816.
- Lizcano F, Guzmán G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *Biomed Res Int.* 2014;2014:757461.
- Kazama S, Kazama JJ, Ando N. Eye diseases in women. *Fukushima J Med Sci.* 2019;65:30-36.
- Nuzzi R, Scalabrini S, Becco A, Panzica G. Sex Hormones and Optic Nerve Disorders: A Review. *Front Neurosci.* 2019;13:57
- Mabuchi F, Sakurada Y, Kashiwagi K, Yamagata Z, Iijima H, Tsukahara S. Estrogen receptor beta gene polymorphism and intraocular pressure elevation 2 in female patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:826-830.
- Chen ZT, Wang J, Liao YT, Shih YF, Lin LL. Polymorphisms in steroidogenesis genes, sex steroid levels, and high myopia in the Taiwanese population. *Mol Vis.* 2011;17:2297-2310.
- Seitzman RL, Mahajan VB, Mangione C, Cauley JA, Ensrud KE, Stone KL, Cummings SR, Hochberg MC, Hillier TA, Sinsheimer JS, Yu F, Coleman AL. Estrogen receptor alpha and matrix metalloproteinase 2 polymorphisms and age-related maculopathy in older women. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1217-1225.
- Škiljić D, Nilsson S, Seibt Palmér M, Tasa G, Juronen E, Behndig A, Karlsson JO, Petersen A, Zetterberg H, Zetterberg M. Estrogen-related Polymorphisms in Estonian Patients with Age-related Cataract. *Ophthalmic Genet.* 2015;36:188-191.
- Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry Eye Syndrome in Menopause and Perimenopausal Age Group. *J Midlife Health.* 2017;8:51-54.
- Figtree GA, Noonan JE, Bhindi R, Collins P. Estrogen receptor polymorphisms: significance to human physiology, disease and therapy. *Recent Pat DNA Gene Seq.* 2009;3:164-171.
- Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol.* 2015;294:63-69.
- Chae YK, Huang HY, Strickland P, Hoffman SC, Helzlsouer K. Genetic polymorphisms of estrogen receptors alpha and beta and the risk of developing prostate cancer. *PLoS One.* 2009;4:e6523.

20. Cai Q, Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Cheng JR, Gao YT, Zheng W. Genetic polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and risk of breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:853-859.
21. Kosior-Jarecka E, Sagan M, Wróbel-Dudzifiska D, Łukasik U, Aung T, Khor CC, Kocki J, Żarnowski T. Estrogen receptor gene polymorphisms and their influence on clinical status of Caucasian patients with primary open angle β glaucoma. *Ophthalmic Genet.* 2019;40:323-328.
22. de Voogd S, Wolfs RC, Jansonius NM, Uitterlinden AG, Pols HA, Hofman A, de Jong PT. Estrogen receptors alpha and beta and the risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:110-114.
23. Imbert Y, Foulks GN, Brennan MD, Jumblatt MM, John G, Shah HA, Newton C, Pouranfar F, Young WW Jr. MUC1 and estrogen receptor alpha gene polymorphisms in dry eye patients. *Exp Eye Res.* 2009;88:334-348.
24. Chen ZT, Wang JJ, Liao YT, Shih YE, Lin LL. Polymorphisms in steroidogenesis genes, sex steroid levels, and high myopia in the Taiwanese population. *Mol Vis.* 2011;17:2297-2310.
25. Altıntaş O, Çağlar Y, Yüksel N, Demirci A, Karabaş L. The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. *Ophthalmologica.* 2004;218:120-129.
26. Ulhaq, ZS (In press). The association of estrogen-signaling pathways and susceptibility to open-angle glaucoma. *Beni-Suef univ J Basic Appl Sci.* doi: 10.1186/s43088-020-0034-8.
27. Nishikawa Y, Morishita S, Horie T, Fukumoto M, Sato T, Kida T, Oku H, Sugasawa J, Ikeda T, Nakamura K. A comparison of sex steroid concentration levels in the vitreous and serum of patients with vitreoretinal diseases. *PLoS One.* 2017;12:e0180933.
28. Herrera-Lopez EE, Castelan-Martinez OD, Suarez-Sanchez F, Gomez-Zamudio JH, Peralta-Romero JJ, Cruz M, Valladares-Salgado A. The rs1256031 of estrogen receptor β gene is associated with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12:631-633.
29. Ellior SJ, Catanuto P, Espinosa-Heidmann DG, Fernandez P, Hernandez E, Saloupis P, Korach K, Karl M, Cousins SW. Estrogen receptor beta protects against in vivo injury in RPE cells. *Exp Eye Res.* 2010;90:10-16.
30. Wu WE, Tan XJ, Dai YB, Krishnan V, Warner M, Gustafsson JÅ. Targeting estrogen receptor β in microglia and T cells to treat experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:3543-3548.
31. Munaut C, Lambert V, Noël A, Frankenne F, Deprez M, Foidart JM, Rakic JM. Presence of oestrogen receptor type beta in human retina. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:877-882.



Graves Oftalmopatiinde Proptozisin Koroid Kalınlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effect of Proptosis on Choroidal Thickness in Graves' Ophthalmopathy

© Gamze Yıldırım*, © Esra Şahlı**, © Mehmet Numan Alp***

*Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Niğde, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Graves oftalmopatisi olan hastalarda proptozisin koroid kalınlığı üzerine etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Graves hastalığı tanısı alan hastalardan proptotik göz tutulumu olan 25 hastanın, proptozisi olmayan 25 hastanın ve kontrol grubu olarak 25 sağlıklı bireyin tek gözleri alınarak prospektif olarak yapıldı. Subfoveal koroid kalınlığı ve foveadan 500 µm aralıklarla 6 noktada koroid kalınlıkları Cirrus HD-OCT ile ölçüldü. Proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubunun koroid kalınlıkları karşılaştırıldı. Ayrıca klinik aktif hastalar, inaktif hastalar ve kontrol grubu koroid kalınlıkları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Proptotik grupta ortalama subfoveal koroid kalınlığı, 289,7±68,5 µm; non-proptotik grupta 322,5±55,8 µm; kontrol grubunda 316,1±63,0 µm bulundu. Ortalama nazal koroid kalınlığı, proptotik grupta 260,5±63,5 µm, non-proptotik grupta 293,9±57,9 µm ve kontrol grubunda 279,5±63,1 µm idi. Ortalama temporal koroid kalınlığı, proptotik grupta 261,8±60,9 µm, non-proptotik grupta 289,0±51,8 µm, kontrol grubunda 287,8±56,2 µm idi. Proptotik grupta ortalama koroid kalınlığı 264,7±58,5 µm, non-proptotik grupta 296,2±47,5 µm, kontrol grubunda 288,3±55,1 µm idi. Koroidal kalınlık ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: Proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubu koroid kalınlıkları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Klinik aktivasyonun koroid kalınlığı üzerine etkisi bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Graves oftalmopatisi, koroid kalınlığı, optik koherens tomografi, proptosis

Abstract

Objectives: To evaluate the effect of proptosis on choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy.

Materials and Methods: Twenty-five eyes of 25 Graves' patients with proptosis, 25 eyes of 25 Graves' patients without proptosis, and 25 eyes of 25 healthy individuals were included in this prospective study. The subfoveal choroidal thickness and choroidal thicknesses at 6 points from the fovea at 500 µm intervals were measured by Cirrus HD-OCT. All measurements were compared among the proptosis, non-proptosis, and control groups and the active, inactive, and control groups.

Results: The mean subfoveal choroidal thickness in the proptosis group was 289.7±68.5 µm, 322.5±55.8 µm in the non-proptosis group, and 316.1±63.0 µm in the control group. The mean nasal choroidal thickness was 260.5±63.5 µm in the proptosis group, 293.9±57.9 µm in the non-proptosis group, and 279.5±63.1 µm in the control group. The mean temporal choroidal thickness was 261.8±60.9 µm in the proptosis group, 289.0±51.8 µm in the non-proptosis group, and 287.8±56.2 µm in the control group. Mean choroidal thickness was 264.7±58.5 µm in the proptosis group, 296.2±47.5 µm in the non-proptosis group, and 288.3±55.1 µm in the control group. There were no statistically significant differences among the groups with respect to choroidal thickness measurements (p>0.05).

Conclusion: No significant difference in choroidal thickness was detected between Graves' patients with and without proptosis and the controls. There was no effect of clinical activation on choroidal thickness.

Keywords: Graves' ophthalmopathy, choroidal thickness, optical coherence tomography, proptosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gamze Yıldırım, Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Niğde, Türkiye

Tel.: +90 505 353 28 32 E-posta: gmz_y_06@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-3058-6308

Geliş Tarihi/Received: 02.01.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.01.2020

Cite this article as: Yıldırım G, Şahlı E, Alp MN. Evaluation of the Effect of Proptosis on Choroidal Thickness in Graves' Ophthalmopathy. Turk J Ophthalmol 2020;50:221-227

Giriş

Graves oftalmopatisi sıklıkla tiroid disfonksiyonu ile gelişen bir oküler hastalıktır. Genellikle Graves hastalarında görülür.¹ Graves hastalığı hipertiroidizm, diffüz guatr, oftalmopati ve nadiren dermopati ile karakterizedir. Graves hastalığında serbest tiroid hormonu düzeyinde artış ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinde baskılanmanın yanı sıra serumda anti-tiroglobulin antikoru, anti-tiroid peroksidaz ve TSH reseptör antikoru saptanabilir.²

Graves oftalmopatisi kadınlarda 2,5-6 kat daha sık görülürken, erkeklerde şiddetli hastalık daha yaygındır. Hastalık genellikle 30-50 yaş arasında başlar ve 50 yaşından sonra seyri daha da şiddetlenir.³ Graves hastalarının %25-50'sinde en sık görülen tiroid dışı bulgu oftalmopatidir. Çoğu olguda subklinik tutulum izlenirken, Graves oftalmopatisi olan hastaların sadece yaklaşık %3-5'inde şiddetli oftalmopati görülür.³ Hastalığın başlıca klinik belirtileri periorbital ödem, göz kapağı retraksiyonu, proptozis, restriktif miyopati ve optik nöropati olarak özetlenebilir. Proptozis, enflamasyon ve ekstraoküler kasları da kapsayan orbital yumuşak dokuların hacminin artmasından kaynaklanır.⁴

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, tiroid bezi ve orbitadaki ortak antijenlere karşı gelişen otoimmüitenin ana rol oynadığı bilinmektedir. Bu antijenleri tanıyan reaktif T-lenfositleri orbita ve ekstraoküler kaslara infiltre olur. T-lenfositler tarafından salgılanan sitokinler, fibroblastlardan glikozaminoglikanların (GAG) sentezini ve salgılanmasını uyararak orbita içeriğinin genişlemesine neden olur.⁵ Orbital basınç arttıkça venöz dolaşım bozukluğu ve venöz staz meydana gelebilir.⁶

Koroid, dış retina, optik sinir ve avasküler fovea için kanlanmayı sağlayan bir damar ağından oluşur. Koroid dokusunun kalınlığı, çeşitli uyarılara yanıt olarak hızla değişebilir. Koroid dolaşımındaki değişiklikler, otonom sinir sistemi girdileri veya enflamasyon koroid kalınlığında değişikliğe yol açabilir.⁷ Nispeten yeni bir teknik olan, artırılmış derinlik görüntüleme optik koherens tomografisi (EDI-OKT) ile dalga boyu daha uzun ışık kullanılarak koroid kalınlığı hızlı ve hassas şekilde ölçülebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, Graves oftalmopatisi olan hastalarda proptozisin koroid kalınlığı üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu ileriye dönük çalışma 2014-2016 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Graves hastalığı tanısı alan ardışık 50 hasta (25 proptotik göz tutulumu olan ve 25 proptozisi olmayan) ve 25 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylandı (17.07.2014, karar no:14 -257). Tüm hasta ve kontrollerden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı.

Miyopik, hipermetropik veya astigmatik refraktif kusuru 3,0 diyopriden (D) büyük olan; üveit, retina ve koroid hastalığı, optik

sinir patolojisi, şaşılık veya ambliyopi gibi göz hastalığı bulunan; oküler travma veya cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. On sekiz yaşından küçük, hamile veya emziren hastalar da çalışmaya alınmadı. Göz polikliniğine başvuran, yaş ve cinsiyete uyumlu sağlıklı kontroller çalışma için seçildi.

Tüm hasta ve kontrollerden ayrıntılı anamnez alındı. Her olguya en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, primer bakış ve yukarı bakış pozisyonunda temassız tonometre ile göz içi basınç (GİB) ölçümü, 90,0 D lens kullanılarak biyomikroskop altında pupil dilatasyonu sonrası fundus değerlendirmesi, renkli görme, doğrudan-dolaylı pupil reaksiyonu ve göz hareketlerini içeren tam oftalmik muayene yapıldı. GİB değerleri merkezi kornea kalınlığına göre düzeltilti. GİB ve kornea kalınlığı ölçümleri, pakimetreli tam otomatik temassız tonometre olan Canon TX -20P (Canon Medical Systems Europe B.V., Zoetermeer, Hollanda) ile yapıldı. Aksiyel uzunluk ultrason (Aviso A/B scan) ve ultrason biyomikroskopi (UBM) (Quantel Medical, Cournon d'Auvergne Cedex, Fransa) ile ölçüldü. Tüm olguların proptozis miktarı tek bir hekim (G.Y.) tarafından Hertel ekzoftalmometre kullanılarak ölçüldü. Graves hastalığı olan tüm hastalarda ekstraoküler kasların tutulumunu değerlendirmek için orbitanın bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. BT görüntülemeye ekstraoküler kas büyümesi ve apikal kalabalıklaşma bulguları ekstraoküler kas tutulumu olarak değerlendirildi.

Proptotik gruba sadece Hertel ekzoftalmometre ölçümü 20 mm'den büyük olan, iki göz arasında 2 mm veya daha fazla fark olan ve radyolog tarafından orbital BT'de proptozis bildirilen hastalar dahil edildi. Hertel ekzoftalmometre ile proptotik olarak ölçülen hastalar, orbital BT'de de aynı şekilde proptotik olarak bildirilmiştir. BT ile proptozis ölçümü, aksiyel görüntülerde orta glob seviyesinde arka glob kenarından interzigomatik hatta kadar olan dikey mesafe ölçülerek hesaplandı. Arka sklera kenarından interzigomatik hatta olan mesafe normalde $9,9 \pm 1,7$ mm'dir.⁸

Tüm hastalarda oftalmopatinin evresi ve aktivitesi Avrupa Graves Orbitopati Grubu (EUGOGO) evreleme ve Klinik Aktivite skoru (KAS) kullanılarak belirlendi.^{9,10} EUGOGO tarafından önerilen şekilde, aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılayan hastalarda hastalığın derecesi hafif olarak sınıflandırıldı: Minör kapak retraksiyonu (2 mm'den az), hafif yumuşak doku tutulumu, 3 mm'den az ekzoftalmi, geçici diplopi veya diplopi olmaması ve nemiendiriciye yanıt veren kornea etkilenmesidir. Kapak retraksiyonu 2 mm veya daha fazla olan, orta veya şiddetli yumuşak doku tutulumu izlenen, 3 mm veya daha büyük ekzoftalmi görülen veya aralıklı veya sürekli diplopi olan hastalar ortadan şiddetliye doğru sınıflandırıldı. Optik nöropati ve/veya kornea hasarı olan hastalar görmeyi tehdit eden hastalık grubunda sınıflandırıldı.⁹ Mevcut her bulgu için 1 puan (spontan orbital ağrı, bakışla uyarılan orbital ağrı, göz kapağı ödemi, göz kapağı eritemi, konjonktival hiperemi, kemozis ve karünkül/plika enflamasyonu) verilerek KAS hesaplandı. Aktif hastalık KAS puanının 3 veya daha yüksek olması, inaktif hastalık ise 3'ün altında olması şeklinde tanımlandı.¹⁰

Hastaların kullandığı medikal tedaviler, medikal tedavi almıyor, anti-tiroid ilaç tedavisi alıyor ve anti-tiroid ilaçlar ve β -bloker ilaçlar ile kombinasyon tedavisi alıyor şeklinde kategorize edildi.

Her hastanın bir gözü seçildi ve değerlendirildi. Proptotik gruptaki hastaların Hertel ekzoftalmometri ölçümü daha yüksek olan gözü ve non-proptotik grupta yer alan hastaların EUGOGO sistemine göre daha ileri evredeki gözü çalışmaya dahil edildi. Hastanın her iki gözünden de benzer sonuçlar elde edilirse, OKT taramasında sinyal gücü daha yüksek olan göz değerlendirilmek üzere seçildi. Kontrol grubundaki olguların OKT taramasında sinyal gücü daha yüksek olan gözü çalışmaya dahil edildi. Her iki gözün sinyal güçleri eşit olduğu durumlarda, göz seçimi rastgele yapıldı.

Hastaların hepsinde OKT görüntüleme Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) ile yapıldı. "HD 5 Line Raster" tarama protokolü aralık mesafesi 0,25 mm seçilerek kullanıldı ve fovea üzerinde merkezlendi. Bu tarama modunda her biri 1024 A-taramadan oluşan 5 paralel B-tarama elde edilmektedir. HD çizgi taramaları EDI-OKT modunda yapıldı. Koroid kalınlığı manuel olarak retina pigment epiteline karşılık gelen hiperreflektif hattın dış kenarı ile sklera iç yüzeyi arasındaki dikey mesafe olarak ölçüldü. Foveaya 500 μ m, 1000 μ m ve 1500 μ m temporal ve nazal mesafelerdeki koroid kalınlıkları ve subfoveal koroid kalınlığı eş zamanlı olarak ölçüldü. Sinyal gücü 6 veya daha yüksek olan görüntüler çalışmaya dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde subfoveal ölçüm, 3 temporal ölçümün ortalaması, 3 nazal ölçümün ortalaması ve 7 ölçümün hepsinin ortalaması (ortalama koroid kalınlığı) kullanıldı. İstatistiksel analiz Windows için SPSS 22,0 kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak bildirildi. Kategorik veriler arasındaki farklar ki-kare testi ile değerlendirildi. Kolmogorov-Smirnov ve Levene testleri kullanılarak değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği ve homojenliği test edildi. Sayısal değişkenler için gruplar arası farklar bağımsız örneklemeler t-testi ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Verilerin analizinde tek değişkenli (univariate) analiz ve Tukey HSD testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak değerlendirildi.

Koroid kalınlığının belirleyicilerini ortaya koymak için çoklu lineer regresyon analizleri yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Proptotik 25 Graves hastası (5 erkek, 20 kadın), proptotik olmayan 25 Graves hastası (8 erkek, 17 kadın) ve 25 sağlıklı birey (9 erkek, 16 kadın) çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Proptotik grubun yaş ortalaması $42,2 \pm 10,8$ yıl, non-proptotik grubun yaş ortalaması $36,4 \pm 10,4$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması $40,2 \pm 10,9$ yıldır. Üç grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ortalama hastalık süresi proptotik grupta 24 ay (1 ila 360 ay arasında), non-proptotik grupta ise 6 ay (1 ile 262 ay arasında) idi. Hipertiroidili hasta sayısı proptotik grupta 12 (%48), non-proptotik grupta ise 13 (%52) idi. Proptotik grupta 4 (%16), non-proptotik grupta 1 (%4) hastada radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi öyküsü mevcuttu. İki hasta grubu arasında hastalık süresi, hipertiroidizm prevalansı veya RAİ tedavisi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeye devam eden hastaların sayısı her 3 grupta da istatistiksel olarak benzer bulundu (veriler sunulmadı). Gruplar arasında medikal tedavi durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (veriler sunulmadı). Proptotik ve non-proptotik gruptaki hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Proptotik gruptaki hastaların ortalama aksiyel uzunluğu $23,1 \pm 0,9$ mm, non-proptotik hastaların ortalama aksiyel uzunluğu $23,0 \pm 0,8$ mm ve kontrol grubundaki olguların ortalama aksiyel uzunluğu ise $23,7 \pm 0,9$ mm idi. Non-proptotik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,016$).

Ortalama Hertel ekzoftalmometrik ölçüm sonuçları proptotik grupta $22,6 \pm 1,8$ mm (19-27), non-proptotik grupta $16,0 \pm 2,2$ mm (14-20) ve kontrol grubunda $15,0 \pm 1,2$ mm (14-18) idi ($p<0,001$). Primer bakış pozisyonu ve yukarı bakışta düzeltilmiş GİB ölçümleri 3 grup arasında karşılaştırıldı (Tablo 2). Primer bakış pozisyonunda düzeltilmiş GİB ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yukarı bakış pozisyonunda proptotik grupta düzeltilmiş GİB değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,003$).

Tablo 1. Proptotik ve non-proptotik gruplardaki hastaların klinik bulguları

	Proptotik grup (n=25)	Non-proptotik grup (n=25)
Kapak retraksiyonu	22 (%88)	15 (%60)
Aşağı bakışta üst göz kapağının normalden yüksek kalması (Von Graefe belirtisi)	8 (%32)	5 (%20)
Gözlerinin sabit bakması ve korkmuş görünmesi (Kocher belirtisi)	7 (%28)	1 (%4)
Konjonktiva, plika veya karünlük tutulumu	9 (%36)	5 (%20)
Ekstraoküler kas tutulumu	11 (%44)	7 (%28)
Periorbital ödem	17 (%68)	9 (%36)
Diplopi	4 (%16)	0 (%0)
Optik sinir tutulumu	0 (%0)	0 (%0)
Kornea tutulumu	0 (%0)	0 (%0)

Subfoveal koroid kalınlığı, ortalama nazal koroid kalınlığı, ortalama temporal koroid kalınlığı ve ortalama koroid kalınlığı değerleri Tablo 3'de gösterilmektedir. Gruplar arasında koroid kalınlığı ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Proptotik grupta aktif hastalığı (KAS 3 ve üzeri) olan 9 hasta (%36) vardı. Non-proptotik gruptaki hastaların hiçbirinde klinik açıdan aktif hastalık görülmedi. Hastalık şiddeti sınıflamasına (EUGOGO) göre proptotik grupta 12 hastada (%48) hafif oftalmopati, 10 hastada (%40) orta ila şiddetli tutulum, 3 hastada (%12) ise görmeyi tehdit eden hastalık mevcuttu. Non-proptotik gruptaki hastaların hepsinde hastalık şiddeti hafif olarak sınıflandırıldı.

Hastaları KAS'ye göre klinik olarak aktif (n=9), inaktif (n=41) ve kontrol (n=25) olarak sınıflandırdıktan sonra aktif, inaktif ve kontrol gruplarında demografik verilerin, GİB ölçümlerinin ve aksiyel uzunluk değerlerinin dağılımını değerlendirdik. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve sigara içen kişi sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Primer bakış pozisyonu ve yukarı bakışta düzeltilmiş GİB ölçümleri aktif, inaktif ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak benzerdi. Hastaların ortalama aksiyel uzunlukları aktif grupta 23,5±0,9 mm, inaktif grupta 22,9±0,8 mm ve kontrol grubunda 23,7±0,9 mm bulundu. İnaktif grupta ortalama aksiyel uzunluk anlamlı düzeyde kısaydı (p=0,003).

Aktif, inaktif ve kontrol gruplarını subfoveal koroid kalınlığı, ortalama nazal koroid kalınlığı, ortalama temporal koroid kalınlığı ve ortalama koroid kalınlığı değerleri açısından

karşılaştırdık. Koroid kalınlığı ölçümlerinin tamamı aktif grupta, inaktif ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu (Tablo 4).

Çoklu lineer regresyon analizine göre hastalık aktivitesi artık koroid kalınlığı ile ilişkili değildi (subfoveal, nazal, temporal ve ortalama koroid kalınlıkları için p değerleri sırasıyla 0,725, 0,712, 0,772 ve 0,737). Yaş ve aksiyel uzunluk koroid kalınlığı için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

Hastaları kas tutulumuna göre sınıflandırmadık, ancak subfoveal, nazal, temporal ve ortalama koroid kalınlıkları açısından kontrol grubu ile EUGOGO'ya göre hafif, orta ve şiddetli gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,198; p=0,325; p=0,264; p=0,229).

Tartışma

Graves oftalmopatisi, ekstraoküler kaslarda ve orbital yumuşak dokuda otoimmün kaynaklı enflamasyon ile karakterizedir. GAG, lenfositler ve immün kompleksler ile ekstraoküler kaslar ve orbital yağ dokusunun infiltrasyonunun ödem, yumuşak doku büyümesi, intraorbital hacim artışı ve bunların sonucunda intraorbital basınç artışına neden olduğu gösterilmiştir.¹¹

Artan intraorbital basınç hemodinamiyi etkileyebilir ve venöz dolaşım yetmezliği ile üst oftalmik venöz kan akımında azalmaya neden olabilir.^{6,12,13} Alp ve ark.⁶, oftalmopati görülen hastalarda, oftalmopati görülmeyen Graves hastaları ve sağlıklı kontrollere kıyasla, üst oftalmik vende akım hızının azaldığını ve orbital venöz konjesyonun arttığını göstermişlerdir. Graves

Tablo 2. Proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubunda primer bakış ve yukarı bakış pozisyonlarında ortalama GİB değerleri

	Proptotik grup (n=25)	Non-proptotik grup (n=25)	Kontrol grubu (n=25)	p değerleri
Primer pozisyon GİB (mmHg)				
Ortalama ± SS	16,4±2,7	14,5±3,2	15,6±2,9	0,075
Min - maks	13-21	8-20	10-22	
Yukarı bakış pozisyonu GİB (mmHg)				
Ortalama ± SS	17,8±2,7	14,8±3,6	15,6±2,9	0,003
Min - maks	14-23	8-22	10-22	

GİB: Göz içi basıncı, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 3. Proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubunda koroid kalınlıkları

	Proptotik grup (n=25)	Non-proptotik grup (n=25)	Kontrol grubu (n=25)	p değerleri
Subfoveal koroid kalınlığı (µm)	289,7±68,5	322,5±55,8	316,1±63,0	0,153
Ortalama nazal koroid kalınlığı (µm)	260,5±63,5	293,9±57,9	279,5±63,1	0,164
Ortalama temporal koroid kalınlığı (µm)	261,8±60,9	289,0±51,8	287,8±56,2	0,164
Ortalama koroid kalınlığı (µm)	264,7±58,5	296,2±47,5	288,3±55,1	0,107

Tablo 4. Klinik olarak aktif ve inaktif hastalar ile kontrol grubunda koroid kalınlıkları

	Aktif grup (n=9)	İnaktif grup (n=41)	Kontrol grubu (n=25)	p değerleri
Subfoveal koroid kalınlığı (µm)	249,1±45,4	318,6±61,0	316,1±63,0	0,008
Ortalama nazal koroid kalınlığı (µm)	225,0±51,6	288,7±59,2	279,5±63,1	0,019
Ortalama temporal koroid kalınlığı (µm)	226,0±55,3	286,2±52,8	287,8±56,2	0,009
Ortalama koroid kalınlığı (µm)	228,3±43,6	291,7±51,1	288,3±55,1	0,005

oftalmopatisi izlenen hastaların %13'ünde üst oftalmik vende geriye akım olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Nik ve ark.¹⁴ kompresif optik nöropati izlenen Graves oftalmopatisi hastalarında indosiyenin yeşili anjiyografide koroid dolumunda anlamlı gecikme ve koroid damarlarda detay kaybı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada orbita enflamasyonu ve intraorbital basınç artışının, koroid dolum paternlerinde izlenen bozulma için patogenezde rol oynayan bir mekanizma olabileceği ileri sürülmektedir.

Tiroid hastalarında koroid kalınlığı çok az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Ulaş ve ark.¹⁵ sağlıklı kontrollere kıyasla hipotiroidi hastalarının tüm alt gruplarında (subklinik hipotiroidi hastaları, belirgin hipotiroidi hastaları ve levotiroksin tedavisi alan ötiroid hastalar) koroid kalınlığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Koroid kalınlığındaki artıştan bağ dokuda GAG üretimi ve birikmesinin sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir.

Graves oftalmopatisi görülen 31 hastanın 62 gözünün değerlendirildiği bir çalışmada, oftalmopati izlenen hastalarda subfoveal koroid kalınlığının sağlıklı kontrollere göre arttığı bulunmuş ve koroid kalınlığının KAS ile korele olduğu bildirilmiştir. Yazarlar bu hastalarda koroid kalınlığındaki artışın venöz obstrüksiyon ve orbital konjesyona bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹⁶ Çalışkan ve ark.¹⁷ aktif ve inaktif Graves oftalmopatisi hastalarında subfoveal koroid kalınlığını kontrol hastaları ile karşılaştırmıştır. Aktif hastalığı olan hastalarda ortalama subfoveal koroid kalınlığı inaktif hastalığı olan hastalar ve kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca KAS ile subfoveal koroid kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Aktif oftalmopatisi hastalarda koroid kalınlığındaki artışın orbita boşluğundaki vasküler kompresyonun neden olduğu orbital venöz drenajdaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür. Bruscolini ve ark.¹⁸ Graves oftalmopatisi hastalarında da subfoveal koroid kalınlığının arttığını gözlemlemiş ve koroid kalınlığı ile KAS skoru ve Hertel ekzoftalmometri ile ölçülen proptozis düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Cagiltay ve ark.¹⁹ hipertiroidizmin koroid dolaşımına etkisini dışlamak için ötiroid hastaları çalışmaya dahil etmiş ve hastalık aktivitesini VISA (görme, enflamasyon, şaşılık ve görünüm) skoru ile değerlendirmiştir. Çalışma grubunda ortalama subfoveal ve temporal koroid kalınlıkları daha yüksek bulunmuş ve ortalama koroid kalınlığının VISA skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.¹⁹ Bu çalışmalar ile uyumlu olarak Yu ve ark.²⁰ Graves oftalmopatisi izlenen hastalarda koroid kalınlığının anlamlı olarak arttığını bulmuştur. Ancak koroid kalınlığı ile KAS, proptozis derecesi, tiroid fonksiyon testleri veya TSH reseptör antikör düzeyleri arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada subfoveal ve temporal koroid kalınlığı değerleri aktif oftalmopati grubunda stabil gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.²¹ Yazarlar aktif grupta koroid kalınlığında görülen artışın, intraorbital basınç artışına bağlı venöz drenajda bozulma ve enflamasyon nedeniyle geliştiğini ileri sürmüşlerdir. Hasta sayısının az

olması ve aktivite skorlarının eşit dağılım göstermemesi nedeniyle koroid kalınlığı ile KAS arasında bir korelasyon görülmediğini bildirmişlerdir.²¹

Bu çalışmaların aksine proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubu arasında koroid kalınlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptamadık. Bu sonuçlar kan akımı ile koroid kalınlığı arasındaki korelasyonun çok belirgin olmadığını göstermektedir. Hastalarda koroid kalınlığının beklediğimiz şekilde kontrol grubundan neden daha kalın olmadığını açıklayabilmemiz gerekir. Koroid içinde yer alan avasküler düz kasların hem sempatik hem parasempatik sistem tarafından kontrol edildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu otonomik iletiler kasların kasılmasına, koroid dokusundan sıvının çıkışına ve koroidin incelmeye neden olabilir.^{7,22} Otonom sinir sisteminin koroid kalınlığının düzenlenmesindeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte Graves hastalığında artan sempatik aktiviteden koroid de etkilenebilir. Daha önceki çalışmalarda koroid kalınlaşmasının nedeninin enflamasyon olabileceği öne sürülmüştür. Koryokapillaris ve koroidal vasküler tabakaların fibroblast açısından zengin dokular olduğu ayrıca bilinmektedir.²² Enflamasyon, fibrozis ve koroid dokuda incelmeye neden olabilir.

Bu alanda yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak, koroid kalınlığının aktif hastalığı olan hastalarda, inaktif hastalığı olan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince olduğunu saptadık. Çoklu regresyon analizi ile KAS, koroid kalınlığı için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirildiğinde, KAS bağımsız bir risk faktörü olarak artık anlamlı bulunmadı ($p=0,737$); koroid kalınlığı ile aksiyel uzunluk ($p=0,001$) ve yaş ($p=0,004$) arasında ilişki olduğu saptandı. Bunun nedeni olgularımızın KAS'ye göre gruplandırılmış olmaması olabilir. Çalışma gruplarımız öncelikle proptozis varlığına göre oluşturuldu. Aktif grupta sadece 9 hasta varken, inaktif grupta 41 hasta vardı. Gruplar arasında eşit dağılım olmaması nedeniyle bu sonuç çalışmamızın sonuçlarına dahil edilmeyebilir. Aktif ve inaktif proptozis gruplarına benzer sayıda hastanın dahil edildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk, sigara kullanımı ve diüurnal ritmin koroid kalınlığı üzerine etkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur.^{23,24,25,26,27,28,29} Fujiwara ve ark.³⁰ Japon popülasyonunda subfoveal koroid kalınlığının her 10 yılda bir, 20 μ m azaldığını göstermiştir. Başka bir çalışmada koroid kalınlığının erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede kalın olduğu gösterilmiştir.³¹ Li ve ark.²⁴, aksiyel uzunlukta her 1 mm artış için subfoveal koroid kalınlığının 58,2 μ m azaldığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde sadece yaş ve aksiyel uzunluk koroid kalınlığı için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Koroid kalınlığı üzerine diüurnal değişimin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, koroid kalınlığının sabahları en düşük, geceleri ise en yüksek olduğu saptanmıştır.³² Ölçümlerimiz sabah 10:00-15:00 saatleri arasında yapıldı.

Graves oftalmopatisi hastalarında episkleral venöz basıncın artışının, GİB artışının en önemli nedeni olduğu gösterilmiştir.³³

Çalışmamıza glokomatöz hastalar dahil edilmedi ve proptotik ve non-proptotik gruplar arasında ve klinik olarak aktif ve inaktif gruplar arasında düzeltilmiş GİB açısından fark saptanmadı. Çalışmamızda, proptotik grupta ölçülen yukarı bakışta düzeltilmiş GİB değerleri, non-proptotik grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Proptotik grupta izlenen bu GİB artışı, fibrotik ve gergin ekstraoküler kaslardan kaynaklanan bulbus basıncına bağlı olabilir.

Kullanılan OKT cihazında koroid oto-segmentasyon özelliğinin olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Graves oftalmopatisinde koroid kalınlığı ile ilgili literatürde yapılan iki çalışmada, hastaların her iki gözü çalışmaya dahil edilirken, biz çalışmamızda her hastanın sadece bir gözünü analize dahil ettik. Bu yaklaşım, bir hastadan alınan iki ölçümün istatistiksel sonucu olumsuz etkileyebileceği ihtimaline dayanarak planlanmıştır.

KAS skoru ile koroid kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiş olmamız çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Hastaları, hastalığın aktif veya inaktif olmasına göre iki gruba ayırdık ve gruplarda yer alan hasta sayıları eşit değildi.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız Graves oftalmopatisinde koroid kalınlığının proptozis varlığına göre değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Venöz konjesyon veya proteoglikan birikimi nedeniyle proptotik grupta koroid kalınlığının artmasını beklememize rağmen, proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubu arasında koroid kalınlığında anlamlı bir fark bulamadık. Bu sonuç proptozeğin spontan dekompresyon etkisi ile ilişkili olabilir. Proptozeğin, intraorbital basıncın arttığına bir işareti olmayabilir, çünkü proptozeğin intraorbital basınçta azalmaya neden olabilir ve venöz konjesyonun azalmasını ve dolaşımın iyileşmesini sağlayabilir. Graves oftalmopatisi ile koroid kalınlığı arasındaki ilişki halen netlik kazanmamıştır. Graves hastalarında koroid kalınlığı üzerinde henüz tam olarak bilinmeyen çeşitli mekanizmalar rol oynuyor olabilir.

Sonuç

Bu çalışmada koroid kalınlığının proptozeğin veya klinik aktivasyon skoru ile ilişkili olmadığını saptadık. Sadece yaş ve aksiyel uzunluğun koroid kalınlığı üzerinde etkili olduğu bulundu.

Etik

Etik Kurul Onayı: E-14-257 (Tarih: 17.07.2014)

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurusu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.N.A., **Dizayn:** G.Y., E.Ş., M.N.A., **Veri Toplama veya İşleme:** G.Y., **Analiz veya Yorumlama:** G.Y., **Literatür Arama:** G.Y., E.Ş., M.N.A., **Yazan:** G.Y., E.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Bartolena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000;21:168-199.
- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ.* 2003;168:575-585.
- Gharib S, Moazzezi Z, Bayani MA. Prevalence and severity of ocular involvement in Graves' disease according to sex and age: A clinical study from Babol, Iran. *Caspian J Intern Med.* 2018;9:178-183.
- Bartley GB, Fatourehchi V, Kadmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:284-290.
- Şahli E, Gündüz K. Thyroid-associated ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:94-105.
- Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves's disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1027-1030.
- Sander BP, Collins MJ, Read SA. The effect of topical adrenergic and anticholinergic agents on the choroidal thickness of young healthy adults. *Exp Eye Res.* 2014;128:181-189.
- Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, Graeb DA. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology.* 1990;177:675-682.
- Bartolena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European group on Grave's orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:273-285.
- Mourits MP, Prummel ME, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47:9-14.
- Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The Evaluation and Treatment of Graves Ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 2012;96:311-328.
- Pérez-López M, Sales-Sanz M, Rebolledo G, Casas-Llera P, González-Gordaliza C, Jarrín E, Muñoz-Negrete FJ. Retrobulbar ocular blood flow changes after orbital decompression in Graves' ophthalmopathy measured by color doppler imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5612-5317.
- Nakase Y, Osanai T, Yoshikawa K, Inoue Y. Color Doppler imaging of orbital venous flow in dysthyroid optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol.* 1994;38:80-86.
- Nik N, Fong A, Derdzakyan M, Adamopoulou C, et al. Changes in Choroidal Perfusion after Orbital Decompression Surgery for Graves' Ophthalmopathy. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12:183-186.
- Ulaş F, Doğan Ü, Dikbaş O, Çelebi S, Keleş A. Investigation of the choroidal thickness in patients with hypothyroidism. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63:244-249.
- Özkan B, Koçer ÇA, Altıntaş Ö, Karabaş L, Acar AZ, Yüksel N. Choroidal changes observed with enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with mild Graves orbitopathy. *Eye.* 2016;30:917-924.
- Çalışkan S, Acar M, Gürdal C. Choroidal thickness in patients with Graves' Ophthalmopathy. *Curr Eye Res.* 2017;42:484-490.
- Bruscolini A, La Cava M, Gharbiya M, Sacchetti M, Restivo L, Nardella C, Marengo M, Lambiase A. Management of Patients with Graves' Disease and Orbital Involvement: Role of Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Immunol Res.* 2018;2018:1454616.
- Cagiltay E, Akay E, Demir O, Aydın E, Akmaz B, Pamuk B. The increment of choroidal thickness in euthyroid Graves' ophthalmopathy: Is it an early sign of venous congestion? *J Ophthalmol.* 2018;2018:5891531.
- Yu N, Zhang Y, Kang L, Gao Y, Zhang J, Wu Y. Analysis in choroidal thickness in patients with Graves' Ophthalmopathy using Spectral-domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol.* 2018;2018:3529395.
- Gul A, Basural E, Ozturk HE. Comparison of choroidal thickness in patients with active and stable thyroid eye disease. *Arq Bras Oftalmol.* 2019;82:124-128.
- Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:144-168.
- Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:811-815.

24. Li XQ, et al. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:8438-8441.
25. Ding X, Li J, Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, Yu S, Tang S. Choroidal Thickness in Healthy Chinese Subjects. *Invest Vis Sci.* 2011;52:9555-9560.
26. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and Choroidal Biometry in Highly Myopic Eyes with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3876-3880.
27. Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 2013;120:175-180.
28. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SVR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:261-266.
29. Toyokawa N, Kimura H, Fukumoto A, Kuroda S. Difference in morning and evening choroidal thickness in Japanese subjects with no chorioretinal disease. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging.* 2012;43:109-114.
30. Fujiwara A, Shiragami C, Shirakata Y, Manabe S, Izumibata S, Shiraga E. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of subfoveal choroidal thickness in normal Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:230-235.
31. Zeng J, Liu R, Zhang XY, Li JQ, Chen X, Pan JY, Tang SB, Ding XY. Relationship between gender and posterior pole choroidal thickness in normal eyes. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2012;48:1093-1096.
32. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal Variations in Axial Length, Choroidal Thickness, Intraocular Pressure, and Ocular Biometrics. *Invest Vis Sci.* 2011;52:5121-5129.
33. Jorgensen JS, Guthoff R. The role of episcleral venous pressure in the development of secondary glaucomas. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1988;193:471-475.



Sağlıklı Çocuklarda Optik Disk ve Makülanın Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of the Optic Disc and Macula in Healthy Children Using Optical Coherence Tomography Angiography

© Erel İçel, © Hayati Yılmaz, © Turgay Uçak, © Nurdan Gamze Taşlı, © Adem Uğurlu, © Yücel Karakurt

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Öz

Amaç: Sağlıklı çocuklarda optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) cihazı ile optik disk ve maküla ölçümlerinin yapılarak normatif data değerlerinin belirlenmesi ve bu değerlerin yaş, sferik ekivalan ve aksiyel uzunluk (AU) ile karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 6 ile 16 yaş arasında olan 146 sağlıklı çocuğun (74 kız, 72 erkek) 146 gözü dahil edildi. Katılımcıların refraksiyon ve biyometri ölçümleri yapıldı. Hastaların dilatasyon sonrası optik koherens tomografi (OKT) cihazı ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK), santral maküler hacim (SMH), santral maküler kalınlık (SMK) ölçümleri yapıldı. OKTA cihazı ile foveal avasküler zon (FAZ), makülada yüzeysel ve derin tabaka kapiller pleksusta vasküler dansite (YKP-VD, DKP-VD) ölçümleri değerlendirildi. Optik diskte radyal peripapiller kapiller pleksus vasküler dansite (RPKP-VD) ölçümleri kaydedildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 11,27±3 yıl olan çalışma grubunda AU ortalaması 23,39±1,18 mm ve sferik ekivalan değerleri ortalaması -1,31±1,61 diyoptri idi. FAZ ölçümü ortalaması 0,3±0,09 mm² ve YKP-VD ortalaması %43,88±3,4 iken; DKP-VD ortalaması %39,6±3,55 idi. Optik diskte yapılan ölçümde RPKP-VD değerleri ortalaması %52,47±3,42 idi. OKTA ile yapılan ölçümler sferik ekivalan ve AU değerleri ile kıyaslandığında anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05). Yaş ile OKTA ölçümleri kıyaslandığında sadece derin retinal vasküler dansite değerinin yaş artışı ile anlamlı azaldığı saptandı (p=0,015). OKTA ölçümlerinde cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). Bunun yanında yaş ile RSLTK, SMH, SMK değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: OKTA kısa çekim süresi, boya kullanımına ihtiyaç duyulmaması ile çocuklarda optik disk ve maküler perfüzyonun değerlendirilmesinde güvenle kullanılabilir. Çocuklarda normatif değerlerin belirlenmesi retinal hastalığı olan olgularda dokudaki patolojik değişiklikleri saptamak açısından yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Retina, optik koherens tomografi, damar dansitesi, foveal avasküler zon, Nidek RS-3000 Advance

Abstract

Objectives: To perform the measurements of the optic disc and macula in healthy children using optical coherence tomography angiography (OCTA) in order to determine the normative data values and compare these by age, gender, spherical equivalent (SE), and axial length (AL).

Materials and Methods: A total of 146 eyes belonging to 146 healthy children (74 girls, 72 boys) aged 6 to 16 years were included in this prospective study. Refraction and biometry measurements were performed. Retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT), central macular volume, and central macular thickness (CMT) were measured by optical coherence tomography (OCT) after dilatation. Using the OCTA device, foveal avascular zone (FAZ) area, vascular density (VD) of the superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) of the macula, and the VD of the radial peripapillary capillary plexus (RPCP) of the optic disc were recorded.

Results: The mean age of the study group was 11.27±3 years, the mean AL was 23.39±1.18 mm and the mean SE was -1.31±1.61 diopters. The mean FAZ area was 0.3±0.09 mm², the mean SCP-VD was 43.88±3.4%, the mean DCP-VD was 39.6±3.55%, and the mean RPCP-VD was 52.47±3.42%. When the relationship between the OCTA measurements and the SE and AL values were analyzed, there was no statistical significance (p>0.05). When age and OCTA measurements were compared, only DCP-VD values were found to

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Erel İçel, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye
Tel.: +90 506 608 37 82 E-posta: dr_eral@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-7150-5581

Geliş Tarihi/Received: 21.10.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.02.2020

Cite this article as: İçel E, Yılmaz H, Uçak T, Taşlı NG, Uğurlu A, Karakurt Y. Evaluation of the Optic Disc and Macula in Healthy Children Using Optical Coherence Tomography Angiography. Turk J Ophthalmol 2020;50:228-233

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

significantly decrease with increasing age ($p=0.015$). There was no significant difference in OCTA measurements based on gender ($p>0.05$). Similarly, no statistical age-based differences were observed in RNFLT, CMV and CMT values ($p>0.05$).

Conclusion: With its short procedure time and no dye requirement, OCTA can be safely used in the evaluation of the optic disc and macular perfusion in children. Determination of normative values in children will be useful in detecting pathologic changes in tissue in patients with retinal diseases.

Keywords: Retina, optic coherence tomography, vessel density, foveal avascular zone, Nidek RS-3000 Advance

Giriş

Optik koherens tomografi (OKT), oküler dokuların yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülenmesine olanak sağlayan, yaygın olarak kullanılan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Ancak, OKT görüntülerinde, eritrositlerin hareketlerinden kaynaklanan ışığın saçılması nedeniyle kan damarları iyi tanımlanamaz.¹ Bu saçılma kan damarlarının arkasında veya altında gölge etkisi yaratarak bölgenin derin katmanlarında görüntü kaybına neden olur.² Ayrıca koroid ve retinadaki sızıntı ve/veya perfüzyon bozukluklarını göstermez. Bu değişiklikleri gözlemek için floresin anjiyografi (FA) ve indosyanin yeşili anjiyografi gibi görüntüleme sırasında boya kullanılan yöntemler tercih edilmektedir. Ancak bu yöntemlerin iki boyutlu, düşük çözünürlüklü görüntüler vermesi ve bulanıklık, kusma, alerjik reaksiyonlar gibi olumsuz etkilere neden olabilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır.^{2,3}

OKT sistemlerinin artan hassasiyeti ve hızı sayesinde kan damarlarını tekrarlayan taramalar ile görüntülemek artık mümkündür. Spektral domain OKT'den (SD-OKT) sonra geliştirilen OKT anjiyografi (OKTA) ile, retina ve koroidin mikrovasküler yapısı hakkında ayrıntılı üç boyutlu veri elde edilebilmektedir.⁴ Bu teknolojinin sunduğu ardışık OKT B taramaları kullanılarak, belirli bir retina bölgesinde damarlardaki eritrosit hareketlerinin kontrastı işlenerek damar ağları görüntülenebilmektedir.⁵ Son araştırmalarda bu yöntemin diyabetik retinopati ve glaukoma dahil olmak üzere oküler hastalıklarda tanı ve izlemi kolaylaştırdığı bildirilmiştir.^{6,7}

Glaukoma ve retina hastalıkları çocukluk çağında görme kaybına neden olabilir. Tanıda kullanılan oftalmoskopi retina hasarını değerlendirmede subjektif bir yöntemdir.⁸ Pediatrik olgularda FA ve görme alanı testi gibi uzun süren işlemlere uyumsuzluk nedeniyle tanı ve takip ile ilgili sorunlar yaşanabilmektedir. Aksine, OKTA çocuklarda tanı ve izlemi kolaylaştırmak için rahatlıkla kullanılabilir.

Bildiğimiz kadarıyla, Nidek RS -3000 Advance OKT sisteminin AngioScan yazılımı kullanılarak sağlıklı pediatrik olgularda saptanan OKTA bulguları ile ilgili literatürde herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Bu nedenle bu gruptaki normatif değerleri belirlemek için OKTA cihazını kullanarak çocuklarda optik disk ve makülayı değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca bu değerler ile yaş, cinsiyet, sferik eşdeğer (SE) ve aksiyel uzunluk (AU) arasındaki ilişkileri analiz ettik. Bu yaklaşım ile diyabetik retinopati gibi retinal hastalığı olan veya glaukoma bağlı optik disk hasarı oluşabilecek pediatrik hastalar için referans değerler elde etmeyi planladık.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif gözlemsel kesitsel çalışma, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma protokolü için yerel etik kuruldan onay alındı (Tarih: 10.09.2019 No: 33216249-604.01.02-E.43258). Tüm olguların ebeveynleri veya yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışma Popülasyonu

Rutin muayene için göz hastalıkları kliniğine başvuran 6-16 yaş arası sağlıklı çocuklar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; termde doğan (gestasyonel yaş ≥ 37 hafta) normal doğum ağırlığına (≥ 2500 g) sahip, refraksiyon kusuru $\leq \pm 4$ diyoptri (D), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği $\geq 20/20$, her iki gözün göz içi basınç düzeyi ≤ 21 mmHg olan, midriyatik fundus muayenesinde optik disk veya maküla patolojisi saptanmayan çocuklar olarak belirlendi. Herhangi bir sistemik hastalığı olan, şaşılık, ambliyopi ve glaukoma gibi herhangi bir oküler patolojinin mevcut olduğu veya ailede optik sinir veya retina patolojisi öyküsü olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamayan, OKT ve/veya OKTA işlemine uyum sağlayamayan ve ebeveynleri tarafından yazılı onam verilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olguların demografik verileri kaydedildi ve detaylı göz muayeneleri yapıldı. Katılımcıların AU ölçümleri biyometri (ALSCAN, Nidek Co. Ltd., Aichi, Japan) ile yapıldı ve her iki göze 5 dakika arayla 3 kez %1 siklopentolat damlatıldı. Otuz dakika sonra otorefraksiyon ölçümleri otorefraktometre (Tonoref III, Nidek Co. Ltd., Aichi, Japonya) ile gerçekleştirildi. Ölçümler her iki göz için 3 kez tekrarlandı. Ayrıca her göz için SE değerleri (sferik değer + silindirik kusurun %50'si) hesaplandı. Göz içi basınç düzeyleri (Tonoref III, Nidek Co. Ltd., Aichi, Japan) kaydedildi ve biyomikroskopik muayene yapıldı. Maküler ve peripapiller kalınlıklar SD-OKT (Nidek Co. Ltd., Aichi, Japonya) ile ölçüldü. Foveal avasküler zon (FAZ) alanı, makülanın yüzeysel kapiller pleksusu (YKP) ve derin kapiller pleksusunun (DKP) damar dansitesi (VD) ve optik diskin radyal peripapiller kapiller pleksusunun (RPKP) VD'si OKTA (RS -3000 Advance, Nidek Co. Ltd., Gamagori, Japonya) ile ölçüldü.

Tarama Protokolü

SD-OKT ve OKTA görüntüleri Nidek RS-3000 Advance OKT sistemi ve güncellenmiş AngioScan yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Bu cihaz 880 nm dalga boyunda ışık kaynağına, z ekseninde 7 μ m, x ve y eksenlerinde 20 μ m optik çözünürlüğe ve saniyede 53.000 A-tarama hızına sahiptir. Bir OKTA prototipi dahili fiksasyon lambası kullanılarak foveaya odaklanır

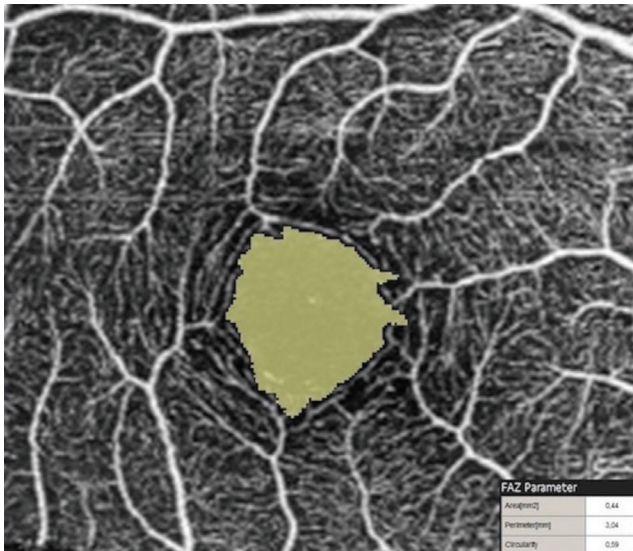
ve her biri 256 B-taramadan oluşan 3x3 mm boyutunda maküla küpleri oluşturulur. Yakın zamanda, Nidek tarafından AngioScan yazılımının yeni bir sürümü geliştirildi. Bu güncelleme ile FAZ alanının yanı sıra maküler ve peripapiller VD otomatik olarak hesaplanabilmektedir. Cihaz otomatik olarak DKP'deki FAZ alanı ölçümünü yapmadığı için, sadece bu değer manuel olarak hesaplanır.

SD-OKT ve OKTA ölçümleri deneyimli bir hekim tarafından pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra yapıldı. Sinyal gücü indeksi <7/10 olan çekimler tekrarlandı. Görüntüler, fovea üzerine merkezlenmiş 3x3 mm'lik maküler harita ve optik disk üzerine merkezlenmiş 2,4x4 mm'lik bir disk haritasından oluşmaktadır. Nidek RS-3000 Advance sisteminin "tracing HD plus" fonksiyonu hareket ve göz kırpmadan kaynaklanan artefaktları azaltmaktadır.

YKP ve DKP'deki FAZ alanı ve VD tüm olguların her iki gözünde ölçüldü. Yüzeysel pleksus için FAZ otomatik olarak hesaplandı. YKP tabakasında FAZ ölçümünü gösteren bir OKTA görüntüsü Şekil 1'de verilmiştir. Mikrodamarların kantitatif değerlendirmesi için makülanın hem YKP hem de DKP'sinde kapiller VD ölçüldü. VD, seçilen bölgede kan akımı olan damarların kapladığı alanın yüzdesi olarak hesaplandı. YKP ve DKP'deki retinal VD ölçümlerini gösteren OKTA görüntüleri Şekil 2a ve 2b'de sunulmuştur. Peripapiller bölgedeki RPKP-VD'de ayrıca kaydedildi (Şekil 3). Retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK), santral maküler kalınlık (SMK) ve santral maküler hacim (SMH) SD-OKT analizi ile ölçüldü. Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması ("Early Treatment Diabetic Retinopathy Study", [ETDRS]) maküla tablosunda yer alan 9 sektörde maküler kalınlıklar ölçüldü.

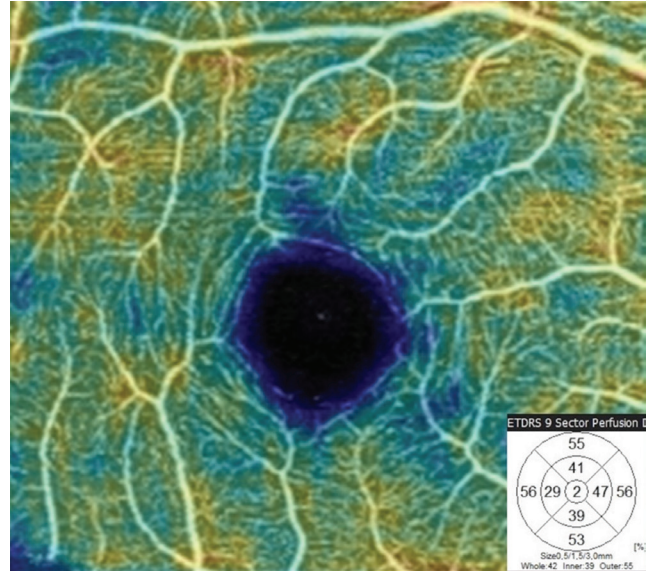
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS v.21,0 kullanıldı. Verilerin dağılımını belirlemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov

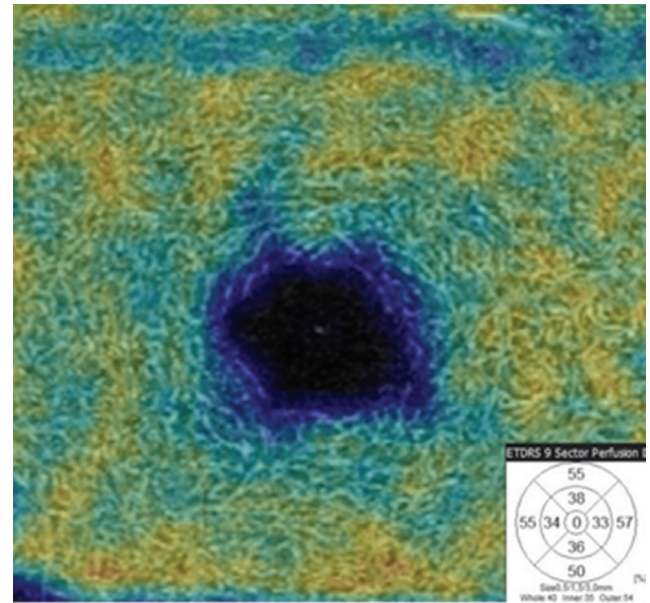


Şekil 1. Yüzeysel kapiller pleksus tabakasında FAZ ölçümünü gösteren optik koherens tomografi anjiyografi görüntüsü
FAZ: Foveal avasküler zon

testi yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler Spearman's korelasyon analizi ile analiz edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Cinsiyet karşılaştırılırken bağımsız t-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.



Şekil 2a. Dokuz sektörlü Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması ("Early Treatment Diabetic Retinopathy Study", [ETDRS]) tablosuna göre sağlıklı bir olgunun yüzeysel kapiller pleksusa ait renkli damar dansite haritası ve damar dansite dağılımı



Şekil 2b. Dokuz sektörlü Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması ("Early Treatment Diabetic Retinopathy Study", [ETDRS]) tablosuna göre sağlıklı bir olgunun derin kapiller pleksusa ait renkli damar dansite haritası ve damar dansite dağılımı

Bulgular

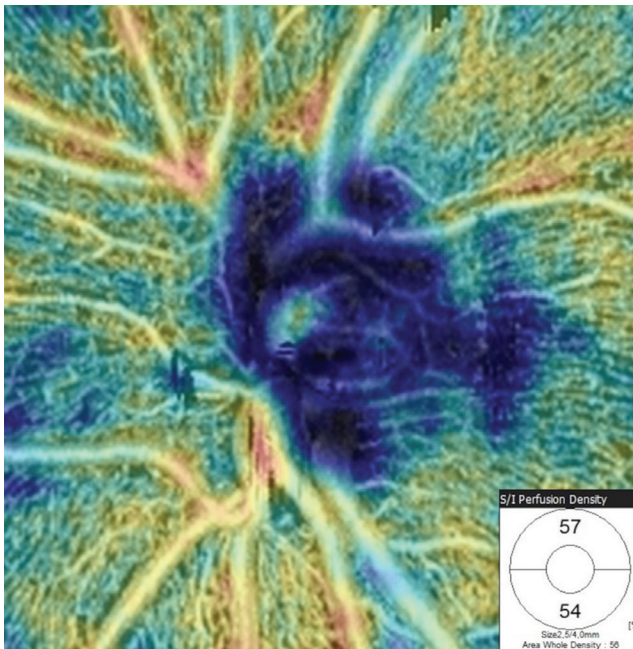
Çalışma grubu: Çalışma süresince kliniğimize rutin muayene için başvuran toplam 163 sağlıklı çocuk dahil edilme kriterlerini karşıladı. Üç çocuk için ebeveyn onamı alınamadı ve 14 çocuk OKTA ölçüm sürecine uyum gösteremedi; sonuç olarak 146 çocuğa (74 [%51] kız ve 72 [%49] erkek) ait toplam 146 rastgele göz çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 11,27±3 yıldır.

Ölçüm sonuçları: Ortalama AU 23,39±1,18 mm, ortalama SE -1,31±1,61 D idi. RSLTK, SMK ve SMH ortalama değerleri sırasıyla 105,6±11,66 µm, 257,56±18,73 µm ve 9,13±0,59 mm³ bulundu ve bu değişkenlerde yaşa göre anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,31, p=0,88, p=0,67).

Ortalama FAZ alanı 0,3±0,09 mm², ortalama YKP-VD %43,88±3,4 ve ortalama DKP-VD %39,6±3,55 idi. Optik disk ölçümlerinde ortalama RPKP-VD değeri %52,47±3,42 idi. FAZ, YKP-VD ve RPKP-VD'de yaşa göre anlamlı fark bulunmazken, DKP-VD'nin yaş arttıkça anlamlı olarak azaldığı bulundu (sırasıyla p=0,52, p=0,32, p=0,96 ve p=0,015). Ne SE ne de AU ile FAZ, YKP-VD, DKP-VD veya RPKP-VD arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (p>0,05).

FAZ alanı ile diğer parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde FAZ alanı arttıkça YKP-VD, DKP-VD, RPKP-VD, SMK ve SMH'nin anlamlı olarak azaldığı saptandı (sırasıyla p=0,008, p=0,004, p=0,036, p<0,0001 ve p=0,023).

SE, AU, RSLTK, SMK, SMH, FAZ, YKP-VD, DKP-VD ve RPKP-VD değerleri kız ve erkek çocuklar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 1).



Şekil 3. Sağlıklı bir olgunun radyal peripapiller kapiller pleksusa (RPKP) ait renkli peripapiller damar dansite haritası ile üst ve alt RPKP alt alanlarında damar dansitesi dağılımı

Tartışma

Son zamanlarda işlem süresinin kısa olması, non-invaziv olması, görüntüleme sırasında boya kullanımına gerek duyulmaması ve hasta üzerinde olumsuz etkisi olmaması nedeniyle OKTA yaygın olarak kullanılan bir cihaz haline gelmiştir.⁶ FA gibi diğer görüntüleme yöntemlerinde, görüntülemenin uzun sürmesi ve boya kullanımının gerekliliği göz önüne alındığında, OKTA özellikle pediatrik olgularda retina ve optik disk patolojilerinin tanısında yararlı ve kolay bir yöntemdir.⁹

Nidek yakın zamanda AngioScan yazılımını güncelleştirir, ancak literatürde cihazın yeni sürümü ile elde edilen mevcut normatif veri miktarı sınırlıdır.⁴ Farklı OKTA cihazlarında farklı teknikler kullanıldığından, ölçümleri standartlaştırmak mümkün değildir.^{10,11} Literatürü incelediğimizde Nidek RS-3000 Advance için OKTA tarama parametrelerine ait normatif verilerin pediatrik olgular için henüz yayımlanmamış olduğunu gördük.

Bu çalışmada OKTA kullanılarak 146 sağlıklı çocukta YKP tabakasında FAZ, YKP ve DKP tabakalarında VD ve optik diskin RPKP-VD ölçümü gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma Türkiye'de sağlıklı çocuklarda OKTA verilerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Literatürde OKTA ile ilgili çalışmalar çoğunlukla yetişkinler üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmalarda erişkin olgularda diyabetik retinopati ve retina ven oklüzyonu gibi retina hastalıklarında FAZ alanında ve VD'de morfolojik değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir.^{12,13}

Pediatrik olgularda OKTA bulgularına ilişkin veriler sınırlıdır.^{14,15,16} Zhang ve ark.¹⁷ yaş ortalaması 11,51±1,91 olan sağlıklı çocukları değerlendirmiş ve FAZ alanı için çalışmamızda benzer yaş grubundan elde ettiğimiz ortalama FAZ alanı değerlerinden daha düşük değerler (0,290±0,109 mm²) bildirmişlerdir. Bu durum iki çalışma arasındaki

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri ve OKT ile OKTA ölçümlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Parametreler	Tümü (n=146)	Kızlar (n=74)	Erkekler (n=72)	p
SE (diyoptri)	-1,31±1,61	-1,05±1,71	-1,58±1,48	0,872
AU (mm)	23,39±1,18	22,99±0,9	23,8±1,29	0,250
RSLTK (µm)	105,6±11,66	108,43±12,02	102,69±10,67	0,882
SMK (µm)	257,56±18,73	253,73±18,4	261,5±18,48	0,804
SMH (mm ³)	9,13±0,59	9,17±0,6	9,09±0,59	0,758
FAZ (mm ²)	0,30±0,09	0,31±0,09	0,29±0,09	0,726
YKP VD (%)	43,88±3,4	44,16±3,34	43,58±3,48	0,920
DKP VD (%)	39,6±33,55	39,59±3,44	39,61±3,72	0,336
RPKP VD (%)	52,47±3,42	52,81±2,68	52,11±4,05	0,166

SE: Sferik eşdeğer, AU: Aksiyel uzunluk, RSLTK: Retinal sinir lif tabakası kalınlığı, SMK: Santral maküler kalınlık, SMH: Santral maküler hacim, FAZ: Foveal avasküler zon, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, VD: Damar dansitesi, RPKP: Radyal peripapiller kapiller pleksus, OKTA: Optik koherens tomografi anjiyografi, OKT: Optik koherens tomografi

örneklem büyüklüğü, katılımcıların etnik kökeni veya ölçme cihazı farklılıklarından kaynaklanabilir. Aynı çalışmada FAZ alanının kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha büyük olduğu görülmüştür.¹⁷ Sağlıklı ve diyabetli çocuklarda yapılan başka bir çalışmada, FAZ, hem çalışma hem de kontrol grubunda erkeklerde kızlara göre daha küçük bulunmuştur.¹⁸ Buna karşılık, çalışmamızda FAZ değerleri karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,726). Benzer şekilde Samara ve ark.'da¹⁹ kız ve erkek olgular arasında FAZ alanı açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Cinsiyetin FAZ üzerinde bir etkisi olup olmadığı ancak ileride yapılacak daha büyük örneklemeye sahip çalışmalar ile net olarak belirlenebilir.

Yetişkinlerle yapılan çalışmalarda, FAZ alanı 0,25 mm² ile 0,35 mm² arasında değişmektedir.^{20,21} Farklı cihazlar ve ölçüm yöntemleri kullanılsa da sağlıklı çocuklarda FAZ değerlerinin sağlıklı yetişkinlere benzer olduğu kabul edilebilir. Çalışmamızda FAZ alanı ile YKP-VD ve DKP-VD arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Ayrıca FAZ alanı arttıkça SMK azalmıştır ki bu da önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile uyumludur.^{22,23}

Yaşın OKTA ölçümleri üzerine etkisi incelendiğinde, sadece DKP-VD yaş arttıkça anlamlı olarak azalmıştır (p=0,015). Benzer çalışmalarda hem YKP-VD hem de DKP-VD değerlerinin yaşla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{24,25} Bazvand ve ark.²⁶ gibi, RPKP-VD'nin yaş veya cinsiyetten etkilenmediğini gözlemledik. Yu ve ark.'nın²⁷ sonuçlarının aksine RPKP-VD ile RSLTK arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Bu karşılaştırmaların sonuçları, kullanılan cihazların farklı ölçüm teknikleri ve katılımcıların etnik kökenleri nedeniyle çalışmalarda elde edilen sonuçlarının farklılık gösterebileceği fikrini desteklemektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kısıtlılıkları; katılımcı sayısının az olması, uyum sorunu nedeniyle 6 yaş altı çocukların dışlanması, örneklemin ortak etnik kökeni, FAZ ve VD değerlerinin cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmesi ve mevcut çalışmada cihazın güncel yazılımının kullanılması nedeniyle sonuçların önceki araştırmalarla karşılaştırılmasında objektifliğin azalmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise derin tabakadaki FAZ alanının manuel ölçümü ile ilgilidir. Bu kısıtlılıklara rağmen bu çalışmanın sonuçlarının değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmada, Türkiye'de sağlıklı çocuklarda normatif veriler, patolojik bulguları olan olgulardan elde edilen verilerle gelecekte yapılacak karşılaştırmaları mümkün kılmak üzere Nidek OKTA cihazının yeni güncellenen AngioScan yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sunulan verilerin diğer cihazlardan elde edilen veriler ile karşılaştırılması ve pediatrik popülasyonda normatif verilerin değerlendirilmesi için gelecekte daha geniş popülasyonda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bildirim: Bu çalışma, 6-10 Kasım 2019 tarihleri arasında Antalya, Türkiye'de düzenlenen Türk Oftalmoloji Derneği 53. Ulusal Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Etik

Etik Kurul Onayı: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı/Tarih:10/09/2019 No:33216249-604.01.02-E.43258.

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.İ., H.Y., **Konsept:** E.İ., **Dizayn:** E.İ., T.U., **Veri Toplama veya İşleme:** T.U., H.Y., A.U., N.G.T., **Analiz veya Yorumlama:** Y.K., **Literatür Arama:** E.İ., **Yazan:** E.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Drexler W, Liu M, Kumar A, Kamali T, Unterhuber A, Leitgeb RA. Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality. *J Biomed Opt.* 2014;19:071412.
- Leitgeb RA, Werkmeister RM, Blatter C, Schmetterer L. Progress in Retinal and Eye Research Doppler Optical Coherence Tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2014;41:26-43.
- Johnson RN, Fu AD, McDonald HR, Jumper JM, Ai E, Cunningham ET, Lujan BJ. Fluorescein angiography: basic principles and interpretation. In: *Retina*. 5th ed. London: Elsevier Inc.; 2012.p.2-50.e1.
- Yılmaz H, Karakurt Y, Icel E, et al. Normative Data Assessment of Vessel Density and Foveal Avascular Zone Metrics Using AngioScan Software. *Curr Eye Res.* 2019;0:1-8.
- Burns SA, Elsner AE, Sapoznik KA, Warner RL, Gast TJ. Adaptive optics imaging of the human retina. *Prog Retin Eye Res.* 2019;68:1-30.
- Jiaa Y, Bailey ST, Hwanga TS, McClintic SM, Gao SS, Pennesi ME, Flaxel CJ, Lauer AK, Wilson DJ, Hornegger J, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:E2395-E2402.
- Werner AC, Shen LQ. A Review of OCT Angiography in Glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 2019;34:279-286.
- Varma R, Steinmann WC, Scott IU. Expert agreement in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology.* 1992;99:215-221.
- Araki S, Miki A, Goto K, Yamashita T, Yoneda T, Haruishi K, Ieki Y, Kiryu J, Maehara G, Yaoeda K. Foveal avascular zone and macular vessel density after correction for magnification error in unilateral amblyopia using optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol.* 2019;19:171.
- Ghassemi F, Mirshahi R, Bazvand F, Fadakar K, Faghihi H, Sabour S. The quantitative measurements of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography in normal volunteers. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29:293-299.
- Pilotto E, Frizziero L, Crepaldi A, Dora ED, Deganello D, Longhin E, Convento E, Parrozzani R, Midena E. Repeatability and Reproducibility of Foveal Avascular Zone Area Measurement on Normal Eyes by Different Optical Coherence Tomography Angiography Instruments. *Ophthalmic Res.* 2018;59:206-211.
- Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, Khan MA, Chiang A, Maguire JI, Hsu J, Ho AC. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity. *Ophthalmology.* 2016:1-10.

13. Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, McCann J, Dhrami-Gavazi E, Yannuzzi LA, Freund KB. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016;1-17.
14. Yılmaz I, Ocak OB, Yılmaz BS, Inal A, Gokyigit B, Taskapili M. Comparison of quantitative measurement of foveal avascular zone and macular vessel density in eyes of children with amblyopia and healthy controls: an optical coherence tomography angiography study. *J AAPOS*. 2017;21:224-228.
15. Balasubramanian S, Borrelli E, Lonngi M, Velez F, Sarraf D, Sadda SVR, Tsui I. Visual Function and Optical Coherence Tomography Angiography Features in Children Born Preterm. *Retina*. 2018;1.
16. Gołębiewska J, Olechowski A, Wysocka-Mincewicz M, Odrobina D, Baszyńska-Wilk M, Groszek A, Szalecki M, Hautz W. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One*. 2017;12:e0186479.
17. Zhang Z, Huang X, Meng X, Chen T, Gu Y, Wu Y, Wu Z. In vivo assessment of macula in eyes of healthy children 8 to 16 years old using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2017;1-9.
18. Niestrata-ortiz M, Stankiewicz W. Sex-Related Variations of Retinal and Choroidal Thickness and Foveal Avascular Zone in Healthy and Diabetic Children Assessed by Optical Coherence Tomography Imaging. *Ophthalmologica*. 2019;241:173-178.
19. Samara WA, Say EAT, Khoo CTL, Higgins TP, Magrath G, Ferenczy S, Shields CL. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2188-2195.
20. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, Bauman CR, Crawford C, Reichel E, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2364-2370.
21. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2377-2383.
22. Munk MR, Giannakaki-zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebner A, Wolf S, Zinkernagel MS. OCT-angiography : A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. *PLoS One*. 2017;12:e0177059.
23. Tang FY, Ng DS, Lam A, Luk F, Wong R, Chan C, Mohamed S, Fong A, Lok J, Tso T, Lai F, Brelen M, Wong TY, Tham CT, Cheung CY. Determinants of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Patients with Diabetes. *Sci Rep*. 2017;1-10.
24. Yoshikawa Y, Shoji T, Kanno J, Kimura I, Hangai M, Shinoda K. Optic disc vessel density in nonglaucomatous and glaucomatous eyes : an enhanced-depth imaging optical coherence tomography angiography study. *Clin Ophthalmol*. 2018;19;12:1113-1119.
25. Arrigo A, Aragona E, Capone L, Pierro L, Romano F, Bandello F, Parodi MB. Advanced optical coherence tomography angiography analysis of age-related macular degeneration complicated by onset of unilateral choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:233-242.
26. Bazvand F, Mirshahi R, Fadakar K, Faghihi H, Sabour S, Ghassemi F. The Quantitative Measurements of Vascular Density and Flow Area of Optic Nerve Head Using Optical Coherence. *J Glaucoma*. 2017;26:735-741.
27. Yu J, Jiang C, Wang X, Zhu L, Gu R, Xu H, Jia Y, Huang D, Sun X. Macular perfusion in healthy chinese: An optical coherence tomography angiogram study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:3212-3217.



Keratokonusta Kontakt Lens Tedavisine Güncel Bakış

Update on Contact Lens Treatment of Keratoconus

© Tomris Şengör*, © Sevda Aydın Kurna**

*Serbest Hekim, İstanbul, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Keratokonüs (KK), görme kalitesinde ve bununla bağlantılı olarak yaşam kalitesinde çok önemli kayıplara neden olan ilerleyici bir hastalıktır. Kontakt lens (KL) uygulaması, bu hastalığa bağlı ortaya çıkan optik sorunların düzeltilmesinde birincil yere ve öneme sahiptir. KK'nin ilerlemesi ile paralel değişen kornea yapısı ve artan düzensiz astigmatizma, özel KL tasarımı ve metodlarına gereksinimi ortaya çıkarır. KK hastalarındaki KL uygulamalarında hastalığın evresi yanında hastanın lens toleransı da önemli rol oynar. Günümüzde materyal ve tasarım teknolojilerinde kaydedilen aşamalar sayesinde KK tedavisinde kullanılan KL'ler de büyük ölçüde gelişmiş ve çeşitlenmiştir ve farklı tipler mevcuttur. Bu derlemede, sert ve yumuşak lens materyallerinden üretilen lensler, hibrit ve skleral KL tipleri ve kişiye özel lens tasarımlarına kadar ulaşan geniş KL yelpazesi, son bilimsel gelişmelerin ışığında anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Keratokonüs, kontakt lensler, gaz geçirgen sert lensler, yumuşak lensler, piggyback lensler, hibrit lensler, skleral lensler

Abstract

Keratoconus (KC) is a progressive disease that leads to major losses of visual quality and related quality of life. Contact lens (CL) application has a primary place and importance in the correction of the optic problems due to the disease. The corneal changes and increased irregular astigmatism that occur with KC progression necessitate special CL designs and fitting methods. In addition to disease stage, the patient's lens tolerance also plays a role in the application of CLs in KC patients. With recent advances in materials and design technology, the CLs used in the treatment of KC have developed considerably and there are various types available. In this review, we discuss the wide range of CLs, including rigid and soft lenses, hybrid and scleral lenses, and even custom lens designs, in light of recent scientific advances.

Keywords: Keratoconus, contact lenses, rigid gas-permeable lenses, soft lenses, piggyback lenses, hybrid lenses, scleral lenses

Giriş

Keratokonusta (KK) kontakt lens (KL) uygulaması uzun ve karmaşık bir süreci barındırır da hastanın yaşamını olumlu yönde değiştirebilecek önemli bir etkiye sahiptir ve bu nedenle de dikkat ve sabırla yapılması gereken özgün bir çalışmadır. Başka bir deyişle, KK'de KL uygulaması için gösterilen bilinçli ve özverili her çaba, bulanık ve biraz da umutsuz bir dünyada

yaşayan bu insanlar için aydınlığa açılan bir kapı veya geleceği şekillendiren sihirli bir dokunuş olabilir.

KK progresif, non-enflamatuvar bir kornea hastalığı olup santral ve çoğu kez parasantral alt kadranda korneada incelme, kurvatürde dikleşme, üst ve alt keratometrik değerlerde asimetri ve buna bağlı düzensiz miyopik astigmatizma ile karakterizedir. Korneal değişiklikler çoğunlukla bilateral fakat asimetrikdir. Tek taraflı KK %0,5-4,5 oranında tanımlanmakla beraber güncel

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sevda Aydın Kurna, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 636 89 80 E-posta: sevdadaydin@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-1183-8776

Geliş Tarihi/Received: 09.12.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.04.2020

Cite this article as: Şengör T, Aydın Kurna S. Update on Contact Lens Treatment of Keratoconus. Turk J Ophthalmol 2020;50:234-244

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

topografi ve kornea aberasyon ölçüm teknikleri ile normal gözüken diğer gözde subklinik KK ile bağlantılı olabilecek değişikliklerin saptanabileceği de bildirilmiştir.¹ Başlangıç yaşı erken onlu, yirmili yaşlar olup ilerleme süreci 3. veya 4. dekada kadar devam eder ve ilerleme hızı kişiye göre değişkenlik gösterir.² KK'de göz bulguları ve belirtilere göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalığın ileri dönemlerinde korneadaki inceltme ve öne doğru bombeleşme arttıkça yüksek sıralı aberasyonlar da artar ve görme keskinliği belirgin ölçüde azalır.³

Hastalığın prevalansı, coğrafi konum gibi birçok faktörden etkilendiği ve tanı kriterleri değişiklik gösterdiği için dünyanın farklı bölgelerinde farklı oranlar bildirilmiştir.^{4,5} Bununla beraber yakın zamana ait çalışmalarda korneal topografi gibi gelişmiş teknoloji ürünlerinin ve ortak tanı kriterlerinin kullanılması nedeniyle KK'nin yıllık insidans ve prevalansının önceki değerlerin 5 ile 10 katına kadar çıkabildiği bildirilmektedir.⁶ KK her iki cinsiyette görülmektedir. Daha önceki araştırmalarda cinsiyetler arasında belirgin bir farklılığın olmadığı belirtilmişse de yine yapılan son çalışmalar ile erkeklerde daha fazla rastlandığı tespit edilmiştir.^{6,7}

Aile hikayesi pozitifliği %10-20 kadardır ve genetik geçişin önemli rol oynadığı konusunda çalışmalar mevcuttur.⁸ KK'nin sık görülen birliktelikleri, atopi, vernal keratokonjonktivit, astım, uyku apnesi, mitral kapak prolapsusu, retinitis pigmentosa, Down sendromu, bazı non-enflamatuvar bağ dokusu hastalıkları yanında çevresel, mekanik etkiler temelinde sert KL kullanımı ve göz kaşımadır.^{7,8,9,10}

Sebepler-sonuç ilişkisinin kurulması çoğu kez güç olmakla beraber KK ile birlikteliklerin bazıları genetik faktörleri, bazıları da tekrarlayan mekanik travmayı işaret etmektedir.⁹ Sonuçta birleşilen nokta, KK'nin multifaktöriyel, multigenetik özelliğe sahip olduğu ve çevresel faktörlerin de hastalığın oluşmasında önemli rol oynadığı veya başka bir deyişle genetik yatkınlığın yanında bu çevresel etkilerin birlikte hastalığı geliştirdiği şeklindedir.¹⁰ Yapılan son çalışmalarda; patogenetik mekanizma olarak, göz kaşımının epitel tabakasında yarattığı travmaya bağlı ortaya çıkan sitokinlerin kornea dokusunun dayanıklılığını azaltabileceği ve kon oluşumu şeklinde yapı değişikliğine sebep olabileceğine dikkat çekilmektedir.¹⁰ Diğer taraftan KK'li gözlerde korneada antioksidan enzim seviyelerinin azalması sonucu okside edici maddelerin yapım/yıkım dengelerinin bozulması ile oksidatif stresin arttığı birçok çalışma ile gösterilmiş olup ortaya çıkan reaktif oksijen/nitrojen türlerinin yarattığı doku yıkımının KK'deki stromal incelmeye katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir.¹¹

Bu özelliklerin her biri, hastalığın tedavisinin programlanmasında, hastanın bu kronik hastalık ile yaşamaya hazırlanmasında ve KL'ler başta olmak üzere optik düzeltme sistemlerinin uygulanması ve takibinde akılda bulundurulmalıdır.

Ön segment görüntüleme sistemlerindeki güncel gelişmeler KK'nin erken tanı, tedavi ve patolojik değişikliklerinin takibinde önemli katkılar sağlamıştır. Günümüzde gelişmiş bilgisayarlı kornea topografi ve tomografi sistemleri sayesinde KK'de kornea ön ve arka yüzlerinde ortaya çıkan değişiklikler ve

hastalığın ilerlemesi ile kornea kalınlığında oluşan farklılaşmalar detaylı olarak değerlendirilebilmektedir. Ayrıca optik koherens tomografi ile kornea epitel kalınlığındaki, *in vivo* konfokal mikroskopisi ile de hücresel düzeydeki farklılaşmalar saptanmakta, bu sayede bu ilerleyici hastalığın doğal seyri yanında KL uygulamasının yönlendirilmesi, denetlenmesi ve tedaviye yanıtın yakından izlenmesi mümkün olabilmektedir.¹²

KK hastalığının kesin tedavisi mevcut değildir. Bununla beraber korneanın biyomekanik özelliklerini değiştirerek ektazinin ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak amacıyla kornea kollajen çapraz bağlama işlemi uygulanabilmektedir. Bununla beraber günümüzde KK hastalığının stabilizasyonu amaçlı bu işlemlerin öncesinde ve sonrasında yine görme kalitesinin geliştirilmesi amacıyla KL'lere gereksinim duyulmaktadır.¹⁰

KK hastalığı, yaşam boyu sürmesi ve görme kalitesinde giderek artan bozulma ile ilerleyici seyir göstermesi nedeniyle hastaların yaşam kalitesinde de önemli kayıplara neden olur. National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) ile yapılan anket araştırmaları, KK hastalarında görme ilişkili yaşam kalitesi kaybına dikkat çekmektedir. Bununla beraber en yüksek yaşam kalite skorlarının KL kullanan hastalara ait olduğu da bildirilmektedir.^{13,14,15}

KK'de görme kalitesinin artırılması genellikle karmaşıktır ve hastalığın gelişme düzeyi ile yakından ilişkilidir. Düzenli astigmatizmanın olduğu erken dönemlerde gözlükler ile tatmin edici sonuçlar elde edilebilir. Hastalığın daha ileri dönemlerinde düzensiz astigmatizma nedeniyle çok çeşitli KL seçeneklerinden yararlanılabılır.¹⁶

Yapılan çok merkezli ve uzun süreli Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) çalışmasının 1998'de yayınlanan temel bulgularında, KK tanısı almış hastaların ancak %16'sının primer optik araç olarak gözlük ve %65-75'inin, çoğunluğu keratokonusta gaz geçirgen sert kontakt lens (GSKL) olmak üzere KL kullandıkları, ancak bu yöntemler ile başarılı olunamayan %10-20 hastada da cerrahi yöntemler tercih edildiği bildirilmiştir.⁹ Mandathara ve ark.'nın¹⁷, günümüze uzanan son 20 yıllık süreçte uygulanan tedavi yöntemlerini değerlendirdikleri çalışmalarında KL'lerin KK tedavisinde ana yöntem olma özelliklerini korudukları, ayrıca bu uygulama ile geri dönüşlü ve görmeyi tehdit etmeyen komplikasyonlar ile karşılaşıldığı bildirilmiştir. KL takamayan hastalarda kornea içi segment ve fakik intraoküler lens yerleştirilmesi gibi cerrahi yöntemlerin uygulanabildiğini, aşırı korneal inceltme veya skar mevcut ise lameller veya tam kat kornea naklinin gerekli hale gelebileceğini belirtmişler, fakat bu cerrahi girişimlerin genellikle geçici enflamatuvar cevaplar ve kalıcı sekeller oluşturabildiğine dikkat çekmişlerdir.¹⁷

KL uygulaması hem hasta hem de uygulayıcı için uzun ve yorucu bir işlem olup optimum rahatlığı elde etme, görme kalitesini artırma ve düzensiz kornea yapısı ile mümkün olan en yüksek uyumu sağlama üç temel hedefi oluşturmaktadır. Günümüzde bu hedeflere ulaşmak amacıyla çapı dikkate alındığında korneal, semiskleral veya skleral, materyal temelinde

sert, yumuşak ve hibrit lensler veya piggyback lens sistemleri gibi çok geniş lens seçenekleri kullanılmaktadır.^{9,13}

Bu derlemede sözü geçen lenslerin görme başarısı, uygulama özellikleri, başarıyı artırmak amacıyla değişim ve birlikte kullanım seçenekleri, olası komplikasyonları güncel bir bakış açısı ile teknolojik gelişmeler ve bilimsel çalışmaların ışığı altında değerlendirilmiştir.

Keratokonusta Gaz Geçirgen Sert Kontakt Lensler (GGSKL)

GGSKL'ler, KK'de en sık kullanılan, optik başarısı en yüksek olan ve bu nedenle de cerrahi dışı tedavi şansını artıran lens tiplerindedir.^{9,10} Bilgin ve ark.¹⁸ tarafından 518 KK hastası ile yapılan çalışmada olguların %98,9'unda GGSKL'lerin, cerrahi gereksinimi geciktirdiği bildirilmiştir.

KK'de GGSKL'lerin optik başarısının temel nedenleri, ana kırıcı etkiyi oluşturan, düzgün, sferik bir optik ön yüzey oluşturmaları, ayrıca lens ile kornea arasındaki gözyaşı tabakasını sıvı bir lens olarak şekillendirmeleri ve böylece ektatik kornea nedeniyle ortaya çıkan düzensiz ön yüzey özelliklerini ve bunlarla bağlantılı olarak artan yüksek seviyeli optik sapmaları maskelemeleridir.¹⁹ Bunun yanında, Negishi ve ark.'ları²⁰, kontrast duyarlılık fonksiyonu ölçümü yoluyla yaptıkları görme performansı çalışmasında, GGSKL'li keratokonik gözde, düzeltilmiş görme keskinliği iyi dahi olsa, görme performansının GGSKL'li ve GGSKL'siz normal gözlerden daha düşük seviyede olduğuna dikkat çekmişlerdir. Yazarlar görme performansındaki bu düşüklüğün GGSKL'li keratokonik gözde arta kalan yüksek sıralı optik sapmalara bağlanabileceğini belirtmişlerdir.

Diğer taraftan rijit materyal özellikleri nedeniyle GGSKL ile optimal konforu elde etmek güçtür. Bu nedenle hasta motivasyonu KL kullanımında anahtar rol oynar. Tanı konduktan sonra, hastanın birlikte yaşamak zorunda olduğu ilerleyici hastalığı ve KL'lerin bu hastalıkta diğer girişimsel seçeneklere göre olumlu özellikleri konusunda gerçekçi olarak bilgilendirilmesi hastanın psikolojik olarak hazırlanmasında önem taşır.^{13,14}

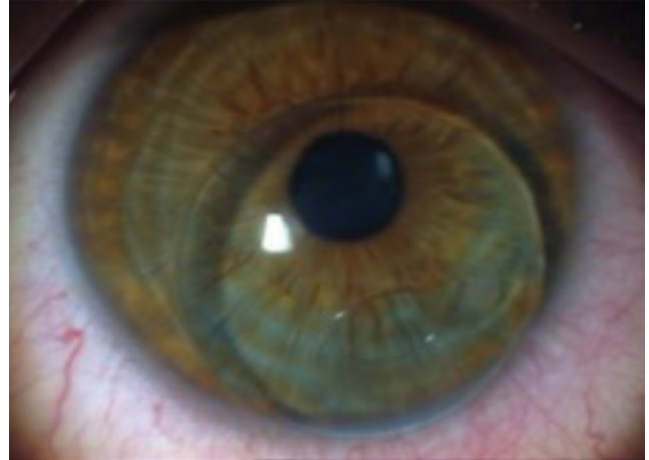
Ayrıca KK'de KL uygulamasında keratokonik topografi lens stabilizasyon konusunda teknik sorunlar ortaya çıkarır. KK'de kornea topografisinde dik ektatik alan genellikle aşağı, alt nazal veya temporale kaymıştır. Kon şekilleri; merkeze yakın yuvarlak veya aşağı kaymış oval tarzda olabilir. KK'de morfolojik değişim şeması çizilecek olursa, üst paralimbal yüzey daha düz ve geniş, alt paralimbal yüzey daha dik ve kısadır. Bu topografik yapı, KL uygulamasında, GGSKL'nin üst korneal alandan kayarak konun bulunduğu alt kadrana yer değiştirmesine ve hareketsizleşmesine neden olur (Resim 1). Santral yerleşimli konlarda ise sert KL ile sürekli temas ile kon apeksinde epitel travması, erozyonlar ve hipertrofik skar ortaya çıkabilir (Resim 2). Bütün bu özellikler KL uygulamasında dikkat edilmesi gereken önemli noktalar.^{13,21}

Bu sorunları aşmak amacıyla farklı çap ve temel eğim (TE) parametrelerine sahip GGSKL tasarımları üretilmiştir. Korneal GGSKL'lerin çapı 8-10 mm'dir ve santral veya hafif konlarda daha başarılı sonuçlar elde edilir. Ayrıca çapı 10,5-12 mm

arasında intralimbal lensler de kullanılmaktadır.²¹ Diğer önemli parametre olan TE seçenekleri ise; standart tek eğim, ikili eğim, veya çok eğimli lenslerden, ters geometri lenslere kadar değişebilmektedir.^{22,23,24}

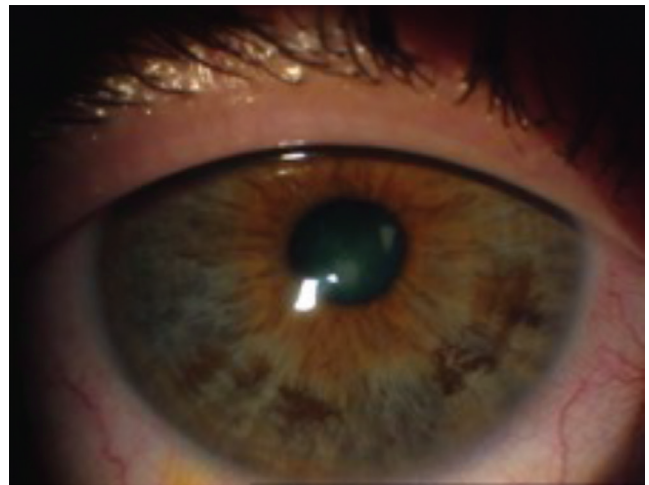
Erken KK'de sferik ve asferik tasarımlar kullanılabilirse de ileri KK'de aşırı değişen kornea topografisi ile uyumlu olarak geliştirilen ve daha iyi stabilizasyon sağlayan çok eğimli arka yüzey tasarımları ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Çok eğimli GGSKL'lerden literatürde klinik uygulama sonuçları ile ilgili çalışmalara sık rastlanan Rose K2 lenslerinde, optik zon çapı düşüktür ve arka yüzde 5-6 sferik eğim mevcut olup asferik tasarıma benzer şekilde yumuşak geçişler ile birleştirilmiştir (Resim 3).^{25,26} Ayrıca yine sferik arka optik zonların birleştirildiği diğer çok eğimli lensler ile kişiye özel eğim parametreleri kullanılarak üretilen tasarımlar da günümüzde başarılı klinik uygulamaları rapor edilmiş çok eğimli lens seçenekleridir.^{17,23}

Uygulamada kornea ile teması en aza indirmek ve aşağı kaymayı önlemek amacıyla özellikli KL uygulama teknikleri



Resim 1. Gaz geçirgen sert KL üst korneal alandan kayarak konun bulunduğu alt kadrana yer değiştirmesi ve hareketsizleşmesi

KL: Kontakt lens



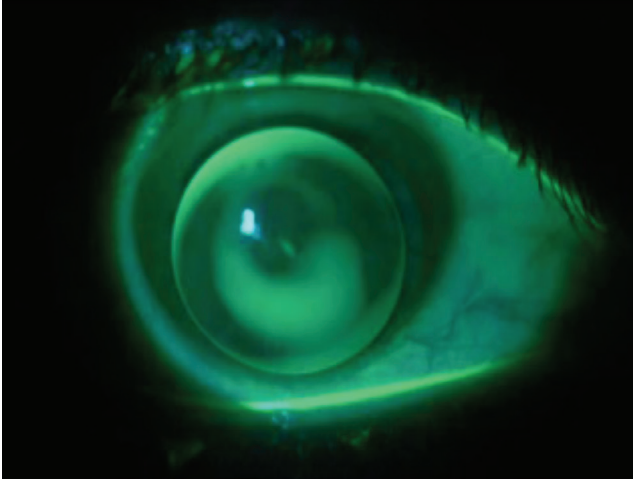
Resim 2. Gaz geçirgen sert KL'nin aşırı santral temasına bağlı hipertrofik skar

KL: Kontakt lens

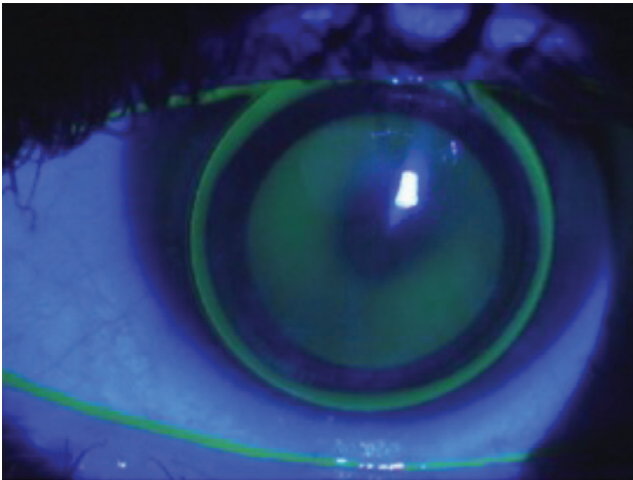
geliştirilmiştir. KK'de GGSKL uygulama teknikleri; Apikal destek, apikal boşluk/periferal destek ve üç noktadan destektir.²¹

Apikal destek tekniğinde geniş çaplı, düz TE'ye sahip sert KL'ler ile apeks destek olarak kullanılır. Fakat bu uygulama, aşırı apikal baskı nedeniyle epitel erozyonlarına ve ileri aşamada yüzeysel hipertrofik skara neden olabilmektedir. Apikal boşluk olarak tanımlanan yöntemde kornea apeksi ile rijit lens arasındaki teması tamamen ortadan kaldırmak amaçlanır. Bu amaçla küçük çaplı, dik TE'ye sahip lensler kullanılır. Bu tekniğin uygulanmasında en sık rastlanan sorun, lensin periferde oturması ve hareketsiz kalmasına bağlı mekanik ve hipoksik kornea etkileşimleridir.^{21,23,27,28}

Üç noktadan destek yönteminde hedef lensin kornea apeksine çok hafif değmesi ile beraber apeksin 180 derece orta periferinde iki ayrı noktadan daha destek almasıdır (Resim 4). Bu yöntem ile lens ağırlığı büyük ölçüde sağlıklı kornea alanlarına dağıtılmakta, apeks mümkün olduğunca korunmaktadır.^{13,23,27,28} Günümüzde



Resim 3. Çok eğimli lens floresein paterni; santralde minimal floresein, parasantralde göllenme, periferde floreseinsiz alan



Resim 4. Üç noktadan destek yöntemi; lensin kornea apeksine çok hafif değmesi ile beraber apeksin 180 derece orta periferinde iki ayrı noktadan daha destek alması

gerekli durumlarda diğer yöntemler de kullanılmakla beraber güncel uygulamalarda en fazla tercih edilen üç noktadan destek yöntemidir.

Yumuşak veya sert KL kullanıcılarında, KL kullanmayanlara oranla, göz yüzeyi ve gözyaşı film tabakasında hücre ve moleküler düzeyde olumsuz etkiler ortaya çıkabildiği birçok çalışma ile gösterilmiştir.^{29,30} Pisella ve ark.³⁰, sert ve yumuşak lenslerin göz yüzeyine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, asemptomatik KL kullanıcılarında, sert lenslerde yumuşak KL'lere oranla daha düşük düzeyde olmakla beraber subklinik bir enflamasyonun varlığını göstermişlerdir.

Moon ve ark.³¹, GGSKL kullanan KK hastaları ve miyop hastalar ile KL kullanmayan KK hastaları ve normal kontrol grubunu göz yüzeyi ve gözyaşı değişiklikleri yönünden karşılaştırmışlardır. Çalışma verileri değerlendirildiğinde; KL kullanan her iki grupta gözyaşı kırılma zamanı ve goblet hücre sayısı ile epitelyal hücre morfolojisinde KL kullanmayanlara göre belirgin değişikliklerin ortaya çıktığı saptanmıştır. Sonuçta yazarlar KL kullanan hastalardaki değişikliklerin, keratokonik morfolojiden çok direkt olarak KL kullanımı ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Diğer taraftan GGSKL takan KK hastalarında gözyaşı interlökin-6, tümör nekroz faktör-alfa, ICAM-1, ile VCAM-1 seviyelerinin yüksek bulunduğu ve bu artışın ileri KK hastalarında daha da fazla olduğu saptanmıştır.³² KK hastalarında yapılan benzer çalışmalarda, GGSKL kullanımı ile gözyaşı proenflamatuvar sitokin ekspresyonunda artış bildirilmiş; bu mediatörlerin seviyesi ve dinamiğindeki değişikliklerin hastalığın ilerlemesinde etkili olabileceğine dikkat çekilmiştir.^{33,34} Bitirgen ve ark.³⁵, KK kornealarında bazal epitel hücrelerinde ve ön stromal keratosit yoğunluğunda azalma saptamışlar fakat arka stromal keratosit yoğunluğunda, endotel hücre sayısında ve subbazal korneal sinir morfolojisinde bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Bozkurt ve ark.³⁶, endotel yoğunluğunda KK'nin değişik evrelerinde oluşabilecek değişiklikleri korneal topografi ve non-kontakt endotel mikroskop verileri yardımı ile incelemişler, endotel sayısında KK'nin ilerlemesi ile azalma olduğunu saptamışlardır.

Erie ve ark.³⁷, konfokal mikroskopi ile yaptıkları başka bir çalışmada GGSKL kullanan hastalarda yumuşak torik lens kullananlara göre keratosit yoğunluğunda azalma olduğunu saptamışlar, bunun nedeninin epitelyal hasara bağlı artmış sitokin salınımı ve apoptotik hücre ölümü olabileceğini belirtmişlerdir.

KL kullanımına bağlı kornea kurvatür değişiklikleri tüm lenslerde ortaya çıkabilmekle beraber rijit KL'lerde görülme sıklığı daha fazladır ve hatta KK ile karışabilen klinik tablolar (korneal warpage sendromu) oluşturabilmektedir. Bu değişiklikler lenslerin materyal özellikleri, tasarım, uygulama teknikleri ve KL'nin gün boyu kullanım süresi ile bağlantılı olarak artış gösterir. KK hastaları için bu kullanım süresi daha uzun olacağından risk artar ve korneada kalıcı değişikliklere neden olabilir.³⁸ Bununla beraber, Hwang ve ark.³⁹ yaptıkları çalışmada başarı ile uygulanmış çok eğimli GGSKL'lerin KK'nin ilerlemesi üzerinde morfolojik temelde etkisinin olmadığı sonucuna ulaşmışlardır.

Günümüzde GGSKL'ler, KK'ye ait vurgulanan tüm özellikler dikkate alınarak uygulandığında optik başarıları yüksek, pratik ve güvenli lensler olarak ilk tercih sırasında yerlerini korumaktadırlar.

Keratokonusta Yumuşak Kontakt Lensler

GGSKL'lerin optik başarılarının yanında rijiditeleri nedeniyle kornea ön yüzünde ve kapakta yarattıkları iritasyona bağlı lens tolerans bozukluğu bazı hastalarda yumuşak lenslerin kullanımını gerekli kılmaktadır. Diğer taraftan yumuşak kontakt lensler (YKL) düzensiz kornea ön yüzey özelliklerini büyük ölçüde kendi ön yüzeylerine taşırlar, bu nedenle görsel başarıları düşüktür. Hastalığın erken dönemlerinde sferik YKL'ler ve torik YKL'ler miyopiyi ve astigmatizmayı düzelterek başarılı olabirler fakat ilerleyen dönemlerde bu başarıyı yakalayamazlar.⁴⁰

KK hastalarının torik YKL, GGSKL ve gözlük ile görme başarıları ve oküler aberasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada 22 KK hastasına (16 GGSKL ve 6 gözlük kullanıcısı) torik YKL uygulanmış; GGSKL kullanan hastalarda düşük kontrastlı görme keskinliğinin torik YKL'lere göre belirgin oranda yüksek olduğu; yüksek kontrastlı görme keskinliğinin ise GGSKL'lerde yine yüksek olmakla beraber aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca gözlük kullanan grupta, torik YKL'ler ile görme başarısının gözlüklerle benzer olduğu, bununla beraber torik YKL'lerin sferik aberasyonlar dışarıda tutulduğunda yüksek seviyeli sapmaları azaltmada gözlüklerden daha başarılı bulunduğu da belirtilmiştir.⁴⁰

Ayrıca son yıllarda geliştirilen özellikli yumuşak torik KK lenslerde ise; merkez kalınlığı artırılarak maskeleme etkisi yükseltilmiş, ön yüzey torik ve asferik yüzeyler ile aberasyonlar azaltılmış, kalınlık artışına bağlı oksijen geçirgenliğinin azalması nedeniyle silikon hidrojel materyali kullanılmış ve periferik zon inceltirilerek oksijen geçişi ve rahatlık artırılmıştır. KK için tasarlanan bu özellikli yumuşak KL'lerden bazıları; HydroCone® (Toris K) (SwissLens, Prilly, Switzerland) ve KeraSoft® IC (Bausch & Lomb Inc., Rochester, NY).

Toris K KL'leri, ön yüzey torik olup dinamik stabilizasyon özelliklerine sahiptir. Silikon hidrojel (Definitive %74, Igel %77) materyalden yapılmıştır. KK düzeyine göre tercih edilen iki farklı merkez kalınlık seçeneği mevcuttur: Toris K 12 (merkez kalınlık: 0,45mm) grade 1-2 KK hastaları ve Toris K 34 (merkez kalınlık: 0,52 mm) grade 3-4 KK hastaları için kullanılabilir (Resim 5).

Kerasoft IC lensler, ön yüzey asferik torik, prizma denge sistemli, aberasyon kontrollü, silikon hidrojel (Filcon V3, %74 su içerikli) materyalden üretilmiş lenslerdir. Lens periferi temel eğimden bağımsız olarak düzenlenebilir ve standart periferik eğim seçeneğinin yanında sektör kontrol sistemi ile kişiye özel kadran tasarımını değiştirme olanağı mevcuttur. Böylece KL'nin birçok farklı kornea şekillerinde kullanılması ve görme kalitesinde artış sağlanabilmektedir.

Sultan ve ark.'nın⁴¹, KK hastalarında (50 hasta, 64 göz), Toris K lenslerinin görme başarıları ve güvenilirliğini araştırdıkları

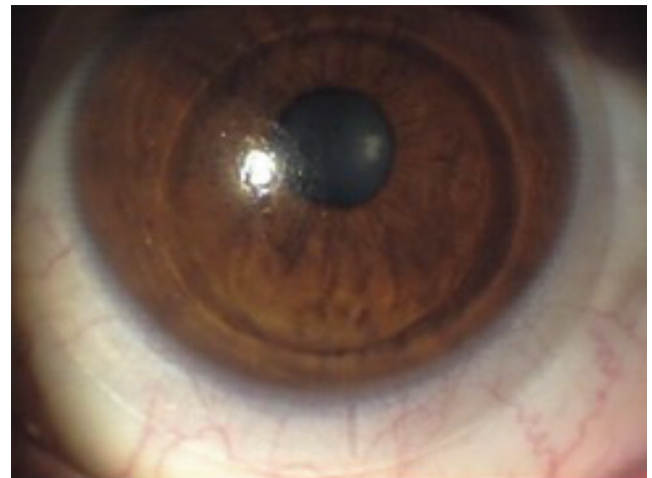
çalışmalarında, Toris K lenslerin en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİDGK) gözlüklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, buna karşılık GGSKL ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmış, Toris K lenslerin GGSKL'yi tolere edemeyen KK hastalarında iyi bir seçenek olduğu bildirilmiştir. Gumus ve ark.'nın⁴², Toris K lenslerin görme başarıları ve konforlarını değerlendirdikleri çalışmalarında ise, EİDGK'de Toris K lensler ile ortalama 4,5 sıra artış olduğu, nokta dağılım fonksiyonu değerlerinin belirgin ölçüde daha iyi saptandığı ve rahatlık derecelendirmelerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir.

Yıldız ve ark.⁴³, GGSKL ile silikon hidrojel KK lenslerin (Kerasoft IC ve Toris K) KK hastalarının yaşam kalitesi üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, KL ilişkili yaşam kalitesi sorgulama sistemi ile belirlenen yaşam kalitesi değerlerinin her iki lens grubunda benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Bu kalınlık ve perifer yapıları özelleştirilmiş yumuşak torik lens tasarımlarının travma sonrası ortaya çıkan düzensiz astigmatizma ve ektazilerde, ayrıca kornea içi halka takılmış KK hastalarında görme kalitesini artıran, konforlu seçenekler olabildikleri de bildirilmektedir.^{44,45,46}

Diğer taraftan optik sapma kontrollü, kişiye özel YKL'ler, KK'de KL uygulamaları alanında güncel araştırma başlıklarından bir tanesidir. Bu konudaki çalışmalar KK'deki optik sapmaların özellikleri temelinde bilgilerimizin artması ve teknolojinin bu konuda seçenek üretebilmesi nedeniyle son yıllarda hız kazanmıştır.

Üst ve alt kadran asimetrisi nedeniyle KK hastalarında ön ve arka yüzlerden kaynaklanan vertikal koma benzeri yüksek seviyeli optik sapmaların belirgin ölçüde artmış olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuş, pakimetrik ve topometrik indekslerin yanında vertikal koma değerlerinin tanı ve tedavinin programlanmasındaki yeri vurgulanmıştır.^{47,48,49,50} Jinabhai ve ark.'nın⁵¹, KK hastalarında koma tipi optik sapmaları düzelterek daha kaliteli bir görmeye ulaşmayı amaçlayan güncel çalışmalarında, dalga cephesi analiz sistemi kontrolünde üretilen kişiye özel KL ile optik sapmalarda belirgin azalma olduğu



Resim 5. Toris K lensi uygulaması

fakat görme başarısının beklenen düzeyin altında kaldığı, bunda da lensin desantralizasyonunun önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir.

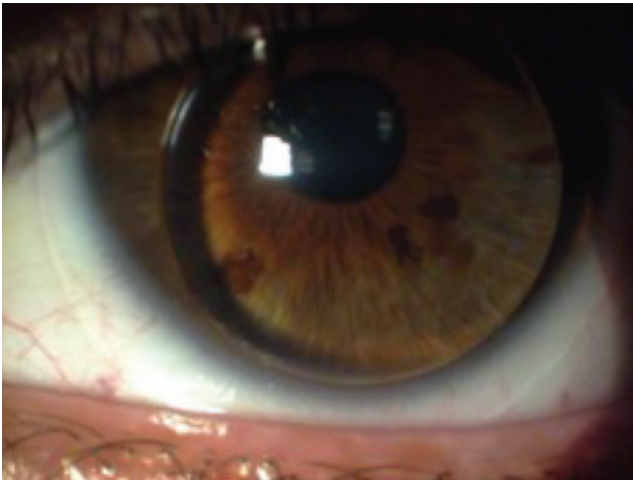
Suzaki ve ark.⁵², optik sapma kontrollü lenslerin üretim maliyetini düşürmek amacıyla tümüyle kişiye özel KL yerine çoğu KK hastası için benzer olan standart miktar ve açıda koma sapmaları düzeltici eğimler taşıyan KL'lerin üretim çalışmalarını yapmışlardır. Araştırmacılar bu lensleri GGSKL kullanan ve arka yüzeye ait sapmalar nedeniyle görme kalitesi tam olmayan hafif veya şüpheli KK hastalarında uygulamışlar ve hastaların bir kısmında vertikal koma aberasyonları azaltmada ve gözlükler ile birlikte görme keskinliğini artırmada başarılı olabildiklerini saptamışlardır.

Sonuç olarak, günümüzde yumuşak KK lensleri ile konfor ile görme başarısını buluşturan önemli aşamalar kaydedilmiş olsa da tam olarak hedefe ulaşamadığı görülmekte ve bu konudaki arayışın süreceği ön görülmektedir.

Keratokonusta Piggyback Kontakt Lens Sistemi

Piggyback veya birlikte lens sistemi, yüksek oksijen geçirgenliğine sahip yumuşak bandaj lens üzerine GGSKL uygulaması ile elde edilen ve yumuşak lensin rahatlığı ile sert lensin optik başarısını buluşturan lens uygulamasıdır (Resim 6).

Piggyback KL (PGBKL) sistemi de ilk kez 1970'de rijit lenslerini kullanamayan KK hastalarına çözüm aramak amacıyla uygulanmış fakat kullanılan lenslerin materyallerinin oksijen geçirgenliğinin düşük olması nedeniyle başarısı sınırlı kalmıştır.⁵³ Günümüzde, yüksek Dk'li silikon hidrojel ve gaz geçiren sert materyallerin üst üste birlikte kullanımı ile oluşturulan PGBKL sistemleri ile her iki lens materyalinin oksijen geçirgenliklerinin yüksek olması sayesinde korneaya yeterli oksijenin ulaşabildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu sistemin uygulanmasında her iki lensin de hareketi ile lens altında gözyaşı değişimine imkan verildiğinden gözyaşında eriyen oksijenden de faydalanmak mümkün olabilmektedir.⁵⁴



Resim 6. Piggyback KL uygulaması; altta yumuşak lens, üstte onunla uyumlu GGSKL KL: Kontakt lens, GGSKL: Gaz geçiren sert kontakt lens

PGBKL sistemi, GGSKL ile rahatsızlık ve tolerans bozukluğu olan, yeterli lens stabilizasyonu sağlanamayan veya apikal epitel erozyonu bulunan KK hastalarında tercih edilebilmektedir.^{55,56} Ayrıca bu sistemin, kornea içi halka yerleştirilmesi ve kornea nakli gibi cerrahi işlemlerden sonra arta kalan veya artarak değişen kornea düzensizliklerinin varlığı durumunda da optimal KL uygulaması sağladığı konusunda da bildirimler mevcuttur.^{57,58}

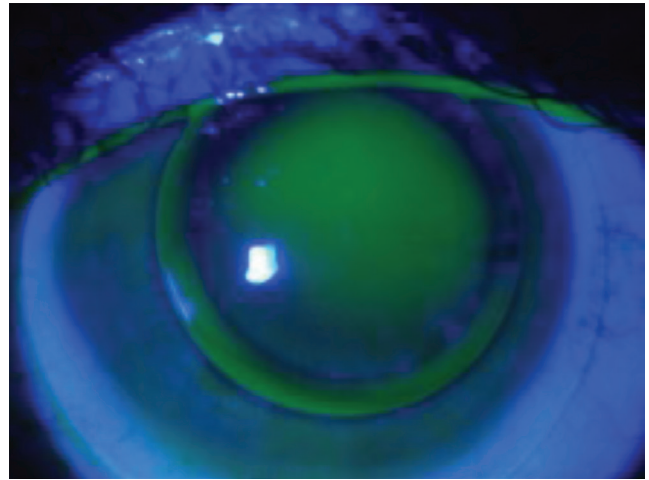
Optimal bir PGBKL uygulamasında yumuşak ve sert KL'lerin her biri diğerinden bağımsız fakat birbiri ile uyumlu olarak hareket etmesi amaçlanır. İlk olarak yumuşak lens takılıp göz yüzeyindeki hareketi değerlendirildikten sonra bu lensin ön yüzünün keratometrik ölçümleri alınır ve ona göre sert lensin TE'si belirlenir. Sert lens uygulandıktan sonra floresein ile lenslerin göz ve birbirleriyle olan uyumu denetlenir (Resim 7). PGBKL sisteminin uygulamasında, sert lensin stabilizasyonunu artırmak amacıyla bir çok araştırmacı tarafından ön yüzey eğimi daha dik olması nedeniyle pozitif güçte (+0.50 ile +4.0 D aralığında) yumuşak KL'ler tercih edilmektedir.^{55,56,59}

Diğer taraftan Sengor ve ark.'nın⁵⁵ yaptığı araştırmada hastaların büyük çoğunluğunun ortalama 6 ay (3-12 ay) sonra kendi rijit lenslerini yumuşak lens olmaksızın takabildikleri görülmüş, bunun nedeninin oluşan göreceli duyarlılık ve gelişen alışkanlık olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, günümüzde PGBKL uygulaması, yumuşak lensin bandaj etkisi ile kornea yüzeyini mekanik etkilerden korumak, düzensiz korneada GGSKL stabilizasyonunu sağlamak ve bunun yanında KL toleransını artırmak amacıyla KK hastalarında kullanılacak başarılı ve güvenilir bir yöntemdir.

Keratokonusta Hibrit Kontakt Lensler

Hibrit KL'ler (HKL), merkezde sert, periferde yumuşak olmak üzere iki farklı materyalden yapılan parçaların özel bir



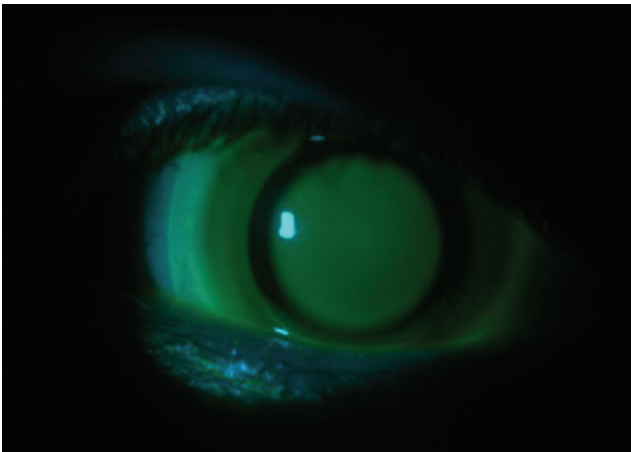
Resim 7. Piggyback KL uygulamasının floresein ile denetlenmesi; santralde hafif göllenme, periferde floreseinsiz alan ve lens kenarında ince floresein birikimi KL: Kontakt lens

teknoloji ile kaynaştırılması ile oluşturulan lenslerdir. Bu tip KL'lerde sert lenslerin görme başarısı ile yumuşak lenslerin rahatlığının tek bir lenste birleştirilmesi amaçlanmıştır.⁶⁰

İlk üretilen hibrit lensler olan Saturn II (OPSM, Contact Lenses, ABD) ve SoftPerm lens (Sola/Barnes-Hind Incorporated), düşük oksijen geçirgenlikleri nedeniyle hipoksik kornea sorunları, ayrıca dayanıksızlıkları nedeniyle de özellikle birleşim yerinden yırtılma gibi lens hasarları ve maddi kayıplar ortaya çıkarmışlardır.⁶¹

Günümüzde yüksek oksijen geçirgenliği olan materyallerin kullanımı ile bu sorunlar büyük ölçüde aşılmıştır. Bunlardan SynergEyes KC (SynergEyes Inc., Carlsbad, CA) HKL'leri, KK temel eğimi dikkate alınarak, merkezde yüksek Dk değerli sert, periferde hidrojel materyal ve güçlendirilmiş birleşim bölgesi ile üretilmişlerdir. Hemen arkasından diğer bir HKL olan ClearKone lensleri kullanıma sunulmuştur. ClearKone lenslerinde sert lens bölümü Paragon HDS 100 (Paragon Vision Sciences, Mesa, AZ) gaz geçirgen sert materyalden yapılmış olup kubbe (vault) çapı 7,4 mm ve oksijen geçirgenliği 100×10^{-11} (cm²/saniye) [mLO₂/(mL x mmHg)]'dir. Rijit merkez bölümü sferik optik zon ve ters geometri eğime sahiptir. Yumuşak etek bölümü %27 su içeren, oksijen geçirgenliği $9,3 \times 10^{-11}$ (cm²/saniye) [mLO₂/(mL x mmHg)] olan non-iyonik hidrojel materyalden oluşur ve 14,5 mm çapa ulaşır.

Bu lenslerin uygulamasında sert ve yumuşak bölümler ayrı ayrı dikkate alınmalıdır; sert bölümde kon üzerinde minimal boş alan kalacak şekilde santral kubbe yüksekliği ve yumuşak bölümde yeterli desteği sağlayacak etek kurvatürü ölçüleri gereklidir. Optimal uygulamada, merkezde bütünüyle temassızlık (hava kabarcığı olmaksızın) ve lens birleşim bölgesinde yumuşak temas hedeflenmiştir (Resim 8). Bu tasarımda etek dikleştikçe lensin hareketi artar ve lens adezyonundan kaçınılır. Optik özellik olarak lentiküler astigmatizmayı düzeltemezler ve artakalan astigmatizması olmayan düzensiz kornealarda iyi sonuç verirler. Günümüzde hidrojel eteğin düşük Dk değeri nedeniyle oluşturabileceği



Resim 8. Hibrit KL uygulaması; santralde temassız alan, sert-yumuşak lens birleşim bölgesinde minimal temas
KL: Kontakt lens

hipoksi ve damarlanma sorunlarını önlemek amacıyla etek materyali silikon hidrojel olarak değiştirilerek SynergEyes UltraHealth lensleri üretilmiştir.^{60,62}

Hibrit lensler konusunda yapılmış çalışmalar sınırlı olmakla beraber, yeni nesil hibrit lenslerden SynergEyes KC ile yapılan bir araştırmada KK (58 olgu) ve pellusid marjinal dejenerasyonu (PMD) olan (3 olgu) toplam 61 gözün %87'sinde başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir.⁶³ ClearKone lensleri ve GGSKL takan KK hastalarının klinik ve yaşam kalitesi verilerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada görme kalitesinin her iki lens tipinde benzer olduğu, bunun yanında görme bağlantılı yaşam kalitesi değerlerinin ClearKone SynergEyes HKL'lerde daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir.⁶⁴

Diğer taraftan Fernandez-Velazquez⁶⁵, ClearKone HKL'nin kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlara dikkati çekmiş, erken dönemde dairesel korneal bulanıklığın önemli bir sorunun habercisi olabileceğini ve bu durumda HKL kullanımının sonlandırılması gerektiğini vurgulamıştır

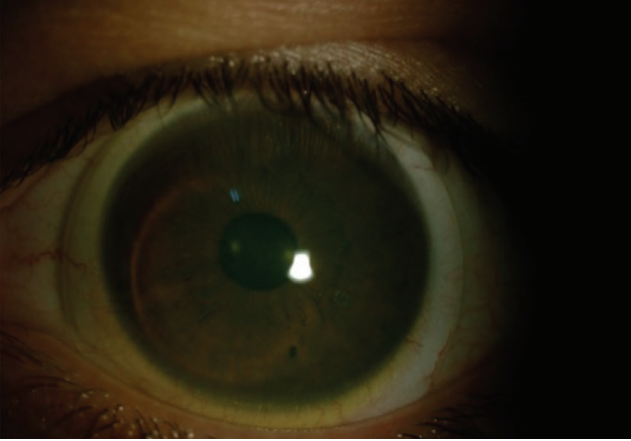
Sonuç olarak, günümüzde HKL'ler sert ve yumuşak lenslerin olumlu özelliklerini tek bir lenste birleştiren ileri teknoloji ürünü lensler olmakla beraber uzun dönemde kornea ve göz yüzeyine etkilerinin değerlendirilmesi ile ilgili daha fazla araştırma çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Keratokonusta Skleral Lensler

Skleral lensler sklera üzerinde yerleşen 15 mm ve üzerinde büyük çaplı lenslerdir. Mini skleral lensler 15-18 mm arasında iken gerçek skleral lensler 18 mm'den büyüktür ve lensin 6 mm'den büyük kısmı skleraya dayanır.²¹ Skleral lens eğitim komitesi (Scleral Lens Education Society) 2019 yılında yeni bir bakış açısı ile skleral lensler için "Korneayı limbusu içerecek şekilde kubbe şeklinde kaplayarak sklera ve üzerindeki konjonktivaya yerleşen lens" tanımını yapmıştır. Böylece mini-büyük skleral tanımını kaldırılarak skleraya yerleşen tüm lenslerin skleral lens olarak adlandırılması kabul edilmiştir.⁶⁶

Skleral lensler sklerada yerleşirler ve kornea ile temas etmezler, lens ve kornea arasında lensin kubbe yapısından (vault) kaynaklanan ve korneal klirens olarak adlandırılan bir boşluk vardır. Lens göze uygulanmadan önce salin (%0,9 sodyum klorid) solüsyon ile doldurulur (Resim 9). Lens ile kornea arasındaki bu sıvı deposu skleral lensi destekler, korneanın kurummasını engeller ve kornea yüzeyindeki düzensizliklerin yarattığı aberasyonları optik olarak nötralize eder.^{66,67}

Skleral lensler en sık olarak yüksek düzensiz astigmatizma yaratan KK hastalarında kullanılırlar. Gaz geçirgen skleral KL'ler diğer KL seçenekleri başarısız olduğunda görme keskinliği ve konfor yönünden başarılı ve güvenli bir tedavi seçeneği oluşturarak KK hastalarında keratoplasti ihtiyacını azaltmaya yardımcı olurlar.^{68,69,70} Diğer endikasyonlar ise, PMD, keratoglobus, post keratoplasti astigmatizma gibi kornea ektazik hastalıkları ve sıvı bandaj etkisi ile Stevens-Johnson sendromu, kuru göz, graft versus host hastalığı ve oküler sikatriyel pemfigoid gibi oküler yüzey hastalıklarıdır.^{67,71,72}



Resim 9. Skleral lens uygulaması; sklera üzerinde hafif temas, baskı bulgusu mevcut değil

Skleral lensler hassas kornea ile temas etmediği için lens farkındalığı ve kornea üzerindeki mekanik stresi diğer lens tiplerine göre çok azdır. Lens ile oküler yüzey arasında sıvı kompartman varlığı oküler yüzeyin nemlenmesine katkıda bulunarak KL'ye bağlı kuru göz yönünden avantaj sağlar.⁷² Bergmanson ve ark.⁷³, KK hastalarında konfor ve görme yönünden skleral lenslerin yumuşak, piggyback, hibrit ve sert gaz geçirgen lenslere göre daha avantajlı olduğunu ve tercih edildiğini gözlemlemişlerdir. Diğer taraftan skleral lensler ile kuruluk hissi daha az olmasına rağmen bu lensleri kullanan hastaların yarısından fazlasında gün ortasında görmede buğulanma şikayeti bildirilmiştir.

Skleral lens uygulamalarında lensin toplam çap seçimi başarılı bir uygulama sağlamak açısından önem taşır. Modern skleral lenslerin çapları orijinal lenslere göre daha küçük üretilmektedir. Landing zon çapı, horizontal görülebilen iris çapı ve limbus genişliği ile uyumlu en küçük çaplı skleral lens çapı ile uygulamaya başlamak önerilir ve gerektiğinde daha büyük çaplı lenslere geçilir.

Mini-skleral lensler daha ince yapıda üretilebilir bu da oksijen geçirgenliği yönünden avantaj getirir. Lens kitlesinin azalması ve daha büyük lenslere göre daha az hareketli olması daha kolay tolere edilmelerini sağlar.⁷⁴ Mini-skleral lenslerde korneal açıklık (klirens), büyük skleral lenslere göre daha azdır çünkü lens çapı azaldıkça lensin kornea apeksini kaplaması için gerekli sagittal derinlik azalır. Korneal açıklığın ideal olarak santral alanda 100-300 µm arasında olması önerilir. Santral açıklığın az olması oksijen iletiminde artış, daha iyi görme keskinliği ve daha az baloncuk oluşumuna sebep olur. Mini skleral lensler ile limbal açıklık da daha az olduğu için lens altına debri girişi azalır ve limbusdaki mekanik stres ile lensin ağırlığa bağlı aşağıya desantralizasyonu daha az olur. Ayrıca mini skleral lensler sklera torisitesinden daha az etkilenirler.^{71,75} Buna karşılık, küçük çaplı lensler daha sıkı uygulama sağlar ve vakum etkisi ile korneaya yapışabilir, lensin çıkarılması büyük çaplı lenslere göre daha zordur. Vakum etkisini azaltmak için lens

üzerinde açılan delikler veya lens arkasındaki oluklar vasıtası ile hava ventilasyonu sağlanabilir.⁷⁶

Büyük skleral lensler ise daha fazla sagittal derinliğe ihtiyaç duyulan dik konlar, PMD, keratoglobus olgularında ve oküler yüzey hastalıklarında tercih edilirler. Büyük skleral lenslerde kubbe daha fazladır, lens ağırlığı sklera üzerinde daha iyi dağılır ve lens kapak etkileşimi daha azdır. Fakat lens kütlesi de daha fazladır ve yerçekiminden daha fazla etkilenirler, kapak etkisi ile lenste desantralizasyon olabilir ve takması daha güçtür. Büyük skleral lenslerde özel tasarımlar ve arka torik yapı, sektöryel bası, baloncuk oluşumu, gözyaşı değişimi, konjonktiva prolapsı ile lens desantralizasyonu ve distorsiyonunu önlemede yardımcı olabilir.⁷⁴

Skleral lensler 3 kısımdan oluşurlar: Sklera üzerinde yerleşen skleral (haptik) kısım, lensin korneal ve limbal klirensini sağlayan kubbe ve optik kısım. Optik kısım genellikle irisin horizontal çapından 0,2 mm daha büyüktür. Skleral lens uygulanmasında haptik kısmı, korneal, limbal açıklık ve lens kenarı lensin gözdeki performansını etkiler. Skleral lens uygulaması sert lens uygulamasından farklıdır. Uygulanan lens göz üzerinde hareket etmez, en önemli nokta haptik ve skleranın uyumudur. Skleranın torik yapısına bağlı olarak bazı hastalarda lens kenarında kalkıklık olabilir. Bu durumda skleral lenslere torik yapı eklenebilir, böylece kornea ve lens arasında debri birikimi daha az olur ve hastanın kullanım zamanı uzayarak konforu artar.⁷⁷

Sert korneal lenslerde kornea topografisi büyük önem taşır iken skleral lens uygulanmasında yardımcı olmadığı düşünülmektedir.⁷⁸ Fernández-Velázquez ve ark.⁷⁹ ise miniskleral (15 mm) lens uyguladıkları hastalarında, kornea topografisinde ölçülen kon merkez yerleşim ve büyüklük indeksi değerlerini kullanarak yaptıkları uygulamada, kornea apeks kurvatür (diyoptri) değerlerinin son uygulanan lensin ortalama sagittal derinliği ile pozitif korrelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada son lens seçiminde ön segment optik koherens tomografi (OKT) ile lens arka yüzü ve kornea arası uyum dikkate alınmıştır.

Ön segment OKT görüntüleme günümüzde skleral lens uygulamalarında ilk lens seçimi, lensin kornea ve skleraya uyumunun değerlendirilmesi ve lens kullanıcılarında gözün yanıtlarını değerlendirmede kullanılmaktadır. Sklera kalınlığı, kurvatürü, torisitesi ve kornea skleral limbal bileşke anatomisinin ayrıntılı değerlendirilmesinde de faydalı bilgiler sağlayabilir.⁸⁰

Skleral lenslerde artmış lens kalınlığı ve lens altı sıvı tabakası korneada hipoksi bulgularına sebep olabilir. Günümüzde yüksek Dk oranlı materyaller ve ince lens tasarımları nedeni ile modern skleral lenslerin korneada hipoksik etki oluşturmayacağı düşünülmektedir fakat bu konuda kesin kanıt yoktur. Teorik olarak Dk değeri 100 olan bir skleral lensin yeterli oksijen geçirgenliği sağlayacağı hesaplanmıştır fakat gözyaşının Dk değeri 80'dir ve skleral lens altındaki gözyaşı rezervuarının kalınlığı oksijen geçirgenliğini azaltabilir.⁸¹ Pullum ve Stapleton⁸², Dk değeri 115 barrer olan 0,6 mm kalınlığındaki skleral lensin 3 saat kullanımı sonrası korneada fizyolojik sınır olan %3'ten daha az ödem oluştuğunu göstermişlerdir. Skleral

lenslerde korneada hipoksi bulguları ve ödem gelişmemesi için 200 µm kalınlığındaki bir skleral lensin yüksek Dk materyalden >125 barrer ve 150 µm'den az açıklık ile uygulanması önerilmektedir.⁸³

“Skleral KL’ler” son yıllarda materyal özellikleri, tasarım ve üretim yöntemleri yönünden önemli gelişmeler gösterdi.⁷⁶ PROSE, Boston skleral lens veya Boston skleral lens prostetik device veya Boston oküler yüzey protezi, bilgisayar destekli kişiye özel tasarlanan bir lensdir. Spline teknolojisi ile lens haptığı skleraya daha iyi oturur, indentasyon minimaldir ve istendiğinde lense kanallar eklenebilir. Ayrıca ön yüzey ekzantrisitisi ile ileri KK’de de görme düzeyi artırılabilir.⁸⁴ KK hastalarında, wavefront düzeltme bazlı optik yapı skleral lenslere uygulanarak yüksek dereceli aberasyonlarda azalma ve görme artışı sağlanabilir.⁸⁵ Ön yüzey ekzantrisitisi ve asferisite de lensin merkezden periferde doğru düzleşmesini sağlayarak ileri KK’de görme düzeyini artırılabilir.^{86,87} Presbiyobik KK hastaları için günümüzde multifokal skleral lensler de üretilmektedir.⁸⁸

Günümüzde skleral lensler, genişleyen kullanım alanı ve artan teknolojik gelişimi ile özellikle ileri KK’de güncel KL uygulamasında başarılı bir seçenek olmaya aday lenslerdir.

Sonuç olarak, KK’de KL uygulaması bu hastalığa bağlı ortaya çıkan optik sorunların giderilmesinde birincil yerini korumaktadır. Günümüzde sert, yumuşak materyaller ile bunların olumlu özelliklerini buluşturan ve kişiye özel tasarımlara kadar ulaşan geniş yelpazede yer alan çeşitli KL tipleri geliştirilmiştir. Böylece KK hastalarının optik sorunlarına cevap bulabilme olasılığı çok yükselmiş ve cerrahi bir işlemden önce geri dönüşümlü ve çeşitlendirilebilir bu seçeneklerin hastalara sunulması mümkün hale gelmiştir. Bütün bu güncel gelişmeler kronik hastalığı ile birlikte yaşama ve gelecekteki bir cerrahi şansını kaybetmemiş olma konusunda yeterince bilgilendirilmiş bir hasta için önemli bir şans olabilmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Yazan: S.A.K., T.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Aksoy S, Akkaya S, Özkurt Y, Kurna S, Açıkalin B, Şengör T. Topography and higher order corneal aberrations of the fellow eye in unilateral keratoconus. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:249-254.
- Millodot M, Ortenberg I, Lahav-Yacouel K, Behrman S. Effect of ageing on keratoconic corneas. *J Optom.* 2016;9:72-77.
- Tuncer Z, Soylu T. Use of Contact Lenses in Eyes with Severe Keratoconus: Long-term Results. *Turk J Ophthalmol.* 2012;42:202-206
- Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and associations of keratoconus in rural Maharashtra in Central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:760-765.
- Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:267-273.
- Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:169-172.
- Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus: an analysis of a nationwide health care claims database. *Ophthalmology.* 2016;123:457-465.
- Karolak JA, Gajicka M. Genomic strategies to understand causes of keratoconus. *Mol Genet Genomics.* 2017;292:251-269.
- Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DE, Jameson M, McMahon TT, Shin JA, Sterling JL, Wagner H, Gordon MO. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2537-2546.
- Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio Jr R, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS, Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015; 34:359-369.
- Atilano SR, Lee DH, Fukuhara PS, Chwa M, Nesburn AB, Udar N, Cristina Kenney M. Corneal Oxidative Damage in Keratoconus Cells due to Decreased Oxidant Elimination from Modified Expression Levels of SOD Enzymes, PRDX6, SCARA3, CPSF3, and FOXM1. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019;14:62-70.
- Gokul A, Vellara HR, Patel DV. Advanced anterior segment imaging in keratoconus: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46:122-132.
- Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye.* 2007;30:223-232.
- Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, et al. Collaborative longitudinal evaluation of keratoconus study group. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:527-535.
- Aydin Kurna S, Altun A, Gencaga T, Akkaya S, Sengor T. Vision related quality of life in patients with keratoconus. *J Ophthalmol.* 2014;2014:694542
- Rico-Del-Viejo L, Garcia-Montero M, Hernández-Verdejo JL, García-Lázaro S, Gómez-Sanz FJ, Lorente-Velázquez A. Nonsurgical Procedures for Keratoconus Management. *J Ophthalmol.* 2017;2017:9707650.
- Mandathara PS, Stapleton FJ, Willcox MDP. “Outcome of keratoconus management: review of the past 20 years’ contemporary treatment modalities”. *Eye Contact Lens.* 2017;43:141-154.
- Bilgin IK, Yilmaz S, Araz B, Yuksel SB, Sezen T. 30 years of contact lens prescribing for keratoconic patients in Turkey. *Cont Lens Anterior Eye.* 2009;32:16-21.
- Dorronsoro C, Barbero S, Llorente L, Marcos S. On-Eye Measurement of Optical Performance of Rigid Gas Permeable Contact Lenses Based on Ocular and Corneal Aberrometry. *Optom Vis Sci.* 2003;80:115-125.
- Negishi K, Kumanomido T, Utsumi Y, Tsubota K. Effect of Higher-Order Aberrations on Visual Function in Keratoconic Eyes with a Rigid Gas Permeable Contact Lens. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:924-929.
- Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea.* 2011;30:1510-1516.
- Lunardi LH, Arroyo D, Andrade Sobrinho MV, Lipener C, Rosa JM. Descriptive analysis of the type and design of contact lenses fitted according to keratoconus severity and morphology. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79:82-84.
- Hwang JS, Lee JH, Wee WR, Kim MK. Effects of multicurve RGP contact lens use on topographic changes in keratoconus. *Korean J Ophthalmol.* 2010;24:201-206.
- Hu CY, Tung HC. Managing keratoconus with reverse-geometry and dual-geometry contact lenses: a case report. *Eye Contact Lens.* 2008;34:71-75.
- Betts AM, Mitchell GL, Zadnik K. Visual performance and comfort with the Rose K lens for keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2002;79:493-501.
- Ozkurt YB, Sengor T, Kurna S, Evciman T, Acikgoz S, Haboglu M, Aki S. Rose K contact lens fitting for keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2008;28:395-398.

27. Leung KKY. RGP fitting philosophies for keratoconus. *Clin Exp Optom.* 1999;82:230-235.
28. Downie LE, Lindsay RG. Contact lens management of keratoconus. *Clin Exp Optom.* 2015;98:299-311.
29. Sengor T, Kurna SA, Ozbay N, Ertek S, Aki S, Altun A. Contact lens-related dry eye and ocular surface changes with mapping technique in long-term soft silicone hydrogel contact lens wearers. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22:17-23.
30. Pisella PJ, Malet F, Lejeune S, Brignole F, Debbasch C, Bara J, Rat P, Colin J, Baudouin C. Ocular surface changes induced by contact lens wear. *Cornea.* 2001;20:820-825.
31. Moon JW, Shin KC, Lee HJ, Wee WR, Lee JH, Kim MK. The effect of contact lens wear on the ocular surface changes in keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2006;32:96-101.
32. 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;27:758-763.
33. Fodor M, Kolozsvári BL, Petrovski G, Kettesy BA, Gogolák P, Rajnavölgyi E, Ujhelyi B, Módos L, Petrovski BE, Szima GZ, Berta A, Facskó A. Effect of contact lens wear on the release of tear mediators in keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2013;39:147-152.
34. Wisse RP, Kuiper JJ, Gans R, Imhof S, Radstake TR, Van der Lelij A. Ocul Surf. Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review. 2015;13:272-283.
35. Bitirgen G, Ozkagnici A, Malik RA, Oltulu R. Evaluation of contact lens-induced changes in keratoconic corneas using in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:5385-5391.
36. Bozkurt B, Yılmaz M, Meşen A, Karamış Ü, Ekinci Köktekir B, Okudan S. Correlation of Corneal Endothelial Cell Density with Corneal Tomographic Parameters in Eyes with Keratoconus. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:255-226.
37. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Nau CB, Hodge DO, Bourne WM. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:689-695.
38. Shokrollahzadeh F, Hashemi H, Jafarzadehpur E, Mirzajani A, Khabazkhoob M, Yekta A, Asgari S. Corneal aberration changes after rigid gas permeable contact lens wear in keratonic patients. *J Curr Ophthalmol.* 2016;28:194-198.
39. Hwang JS, Lee JH, Wee WR, Kim MK. Effects of multicurve RGP contact lens use on topographic changes in keratoconus. *Korean J Ophthalmol.* 2010;24:201-206.
40. Jinabhai A, Radhakrishnan H, Tromans C, O'Donnell C. Visual performance and optical quality with soft lenses in keratoconus patients". *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012;32:100-116.
41. Sultan P, Dogan C, Iskeleli G. A retrospective analysis of vision correction and safety in keratoconus patients wearing Toris K soft contact lenses. *Int Ophthalmol.* 2016;36:799-805.
42. Gumus K, Kahraman N. A new fitting approach for providing adequate comfort and visual performance in keratoconus: soft HydroCone (Toris K) lenses. *Eye Contact Lens.* 2016;42:225-230.
43. Yildiz EH, Erdurmus M, Elibol ES, Acar B, Vural ET. Contact lens impact on quality of life in keratoconus patients: rigid gas permeable versus soft silicone-hydrogel keratoconus lenses. *Int J Ophthalmol.* 2015;8:1074-1077.
44. Altun A, Kurna SA, Sengor T, Altun G, Olcaysu O, Simsek MH. Success of hydrocone (TORIS-K) soft contact lens for keratoconus and traumatic keratopathy. *Pak J Med Sci.* 2015;31:995-998.
45. Carballo-Alvarez J, Puell MC, Cuina R, Diaz-Valle D, Vazquez JM, Benitez-Del-Castillo JM. Soft contact lens fitting after intrastromal corneal ring segment implantation to treat keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye.* 2014;37:377-381.
46. Fernandez-Velazquez FJ, Fernandez-Fidalgo MJ. Feasibility of custom-made hydrogel contact lenses in keratoconus with previous implantation of intracorneal ring segments. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015;38:351-356.
47. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus". *J Refract Surg.* 2006;22:539-545.
48. Kosaki R, Maeda N, Bessho K, Hori Y, Nishida K, Suzuki A, Hirohara Y, Mihashi T, Fujikado T, Tano Y. Magnitude and orientation of Zernike terms in patients with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3062-3068.
49. Hashemi H, Beiranvand A, Yekta A, Maleki A, Yazdani N, Khabazkhoob M. Pentacam top indices for diagnosing subclinical and definite keratoconus. *J Curr Ophthalmol.* 2016;28:21-26.
50. Negishi K, Kumanomido T, Utsumi Y, Tsubota K. Effect of higher-order aberrations on visual function in keratoconic eyes with a rigid gas permeable contact lens. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:924-929.
51. Jinabhai A, O'Donnell C, Tromans C, Radhakrishnan H. Optical quality and visual performance with customised soft contact lenses for keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2014;34:528-539.
52. Suzaki A, Maeda N, Fuchihata M, Koh S, Nishida K, Fujikado T. Visual performance and optical quality of standardized asymmetric soft contact lenses in patients with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:2899-2905.
53. Polse KA, Decker MR, Sarver MD. Soft and hard contact lenses worn in combination. *Am J Optom Physiol Opt.* 1977;54:660-665.
54. Alemayehu AL, Meijome JMG, Almedia JB, Parafita MA, Refojo MF. Oxygen transmissibility of piggyback systems with conventional soft and silicone hydrogel contact lenses. *Cornea.* 2006;25:214-219.
55. Sengor T, Kurna SA, Aki S, Ozkurt Y. High Dk piggyback contact lens system for contact lens-intolerant keratoconus patients. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:331-335.
56. O'Donnell C, Maldonado-Codina C. A hyper-Dk piggyback contact lens system for keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2004;30:44-48.
57. Smith KA, Carrell JD. High Dk piggyback contact lenses over intacs for keratoconus: a case report. *Eye Contact Lens.* 2008;34:238-241.
58. Wietharn BE, Driebe WT. Fitting contact lenses for visual rehabilitation after penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens.* 2004;30:31-33.
59. Andreanos KD, Hashemi K, Petrelli M, Droustas K, Georgalas I, Kymionis GD. Keratoconus Treatment Algorithm. *Ophthalmol Ther.* 2017;6:245-262.
60. Nau AC. A comparison of Synerg Eyes versus traditional rigid gas permeable lens designs for patients with irregular corneas. *Eye Contact Lens.* 2008;34:198-200.
61. Ozkurt Y, Oral Y, Karaman A, Ozgur O, Dogan OK. A retrospective case series: use of SoftPerm contact lenses in patients with keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2007;33:103-105.
62. Downie LE, Lindsay RG. Contact lens management of keratoconus. *Clin Exp Optom.* 2015;98:299-311.
63. Abdalla YF, Elsahn AF, K. M. Hammersmith KM, Cohen EJ. Synerg Eyes lenses for keratoconus. *Cornea.* 2010;29:5-8.
64. Hashemi H, Shaygan N, Asgari S, Rezvan F, Asgari S. ClearKone-SynergEyes or rigid gas-permeable contact lens in keratoconic patients: a clinical decision. *Eye Contact Lens.* 2014;40:95-98.
65. Fernandez-Velazquez FJ. Severe epithelial edema in Clear-Kone SynergEyes contact lens wear for keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2011;37:381-385.
66. Michaud L, Lipson M, Kramer E, Walker M. The official guide to scleral lens terminology. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019 Sep 24. pii: S1367-0484(19)30219-X.
67. Jacobs DS. Update on scleral lenses. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:298-301.
68. Koppen C, Kreps EO, Anthonissen L, Hoey MV, Dhuhghaill SN, Vermeulen L. Scleral lenses reduce the need for corneal transplants in severe Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2018;185:43-47.
69. DeLoss KS, Fatteh NH, Hood CT. Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem (PROSE) scleral device compared to keratoplasty for the treatment of corneal ectasia. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:974-982.
70. Segal O, Barkana Y, Hourvitz D, Behrman S, Kamun Y, Avni I, Zadok D. Scleralcontact lenses may help where other modalities fail. *Cornea.* 2003;22:308-310.
71. Pullum KW. Scleral contact lenses: indications and current clinical methods, *Optometry Today.* 2006:26-32.

72. Alipour F, Kheirkhah A, Jabarvand Behrouz M. Use of mini scleral contact lenses in moderate to severe dry eye. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35:272-276.
73. Bergmanson JP, Walker MK, Johnson LA. Assessing Scleral Contact Lens Satisfaction in a Keratoconus Population. *Optom Vis Sci*. 2016;93:855-860.
74. Fadel D. Modern scleral lenses: Mini versus large. *Cont Lens Anterior Eye*. 2017;40:200-207.
75. Michaud, Sclerals for normal corneas. Beyond irregular: scleral lenses for everyday use, *Cont. Lens Spectr*. 2015;30:30-36.
76. Rathi VM, Mandathara PS, Taneja M, Dumpati S, Sangwan VS. Scleral lens for keratoconus: technology update. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2013-2018.
77. Visser ES, Visser R, Van Lier HJ. Advantages of toric scleral lenses. *Optom Vis Sci*. 2006;83:233-236.
78. Schornack MM, Patel SV. Relationship between corneal topographic indices and scleral lens base curve. *Eye Contact Lens*. 2010;36:330-333.
79. Fernández-Velázquez FJ. Performance and predictability of a new large diameter contact lens design in keratoconic corneas. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42:289-294.
80. Vincent SJ, Alonso-Caneiro D, Collins MJ. Optical coherence tomography and scleral contact lenses: clinical and research applications. *Clin Exp Optom*. 2019;102:224-241.
81. Bergamson JPG, Ezekiel DE, van der Worp E. Scleral contact lenses and Hypoxia. Theory versus practice, *Cont. Lens Anterior Eye*. 2015;38:145-147.
82. Pullum KW, Stapleton FJ. Scleral lens induced corneal swelling: what effect of varying Dk and lens thickness? *CLAO J*. 1997;23:259-263.
83. Compan V, Oliveira C, Aguilera-Arzo M, Mollá S, Peixoto-de-Matos SC, González Méijome JM. Oxygen diffusion and edema with modern scleral rigid gas permeable contact lenses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014;55:6421-6429.
84. Rosenthal P, Croteau A. Fluid-ventilated, gas-permeable scleral contact lens is an effective option for managing severe ocular surface disease and many corneal disorders that would otherwise require penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens*. 2005;31:130-134.
85. Marsack JD, Ravikumar A, Nguyen C, Ticak A, Koenig DE, Elswick JD, Applegate RA. Wavefront-guided scleral lens correction in keratoconus. *Optometry Vision Sci*. 2014;91:1221-1230.
86. Gumus K, Gire A, Pflugfelder SC. The impact of the Boston ocular surface prosthesis on wavefront higher-order aberrations. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:682-690.e2.
87. Hussoin T, Le HG, Carrasquillo KG, Johns L, Rosenthal P, Jacobs DS. The effect of optic asphericity on visual rehabilitation of corneal ectasia with a prosthetic device. *Eye Contact Lens*. 2012;38:300-305.
88. Vincent SJ, Fadel D. Optical considerations for scleral contact lenses: A review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42:598-613.



Anne Karnında Katarakt Tanısı Konması ve Takibi

Intrauterine Cataract Diagnosis and Follow-up

Sevinç Aksay*, İbrahim Bildirici**, Cemile Banu Coşar***, Yasemin Alanay****, Engin Çiğercioğulları*****

*Mersin Şehir Hastanesi, Göz Kliniği, Mersin, Türkiye

**Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

***Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

****Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

*****Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Bu makalede 21 haftalık iken ultrasonografi ile konjenital katarakt tanısı konulan fetüs sunuldu. Ebeveynler gebeliğin sonlandırılması ve fetüsün incelenmesine karar verdi. Fetal karyotip için amniyosentez yapıldı. Gebeliğin sonlandırılmasından sonra fetal otopsi yapıldı. Anne ve babanın periferik kan örneklerinden tüm ekzom dizi analizi (Trio-WES) yapıldı. Otopsi patoloji raporunda bilateral ön ve arka subkapsüler katarakt teyit edildi. Tüm ekzom dizi analizinde, konjenital kataraktla ilişkili *CRYBB1* geninde daha önce gösterilmemiş, sınıf 3-önemi bilinmeyen varyant (c755A>G [PLys252Arg]), fetüste homozigot, anne ve babada heterozigot saptandı. Elde edilen sonuç genetik olarak izole otozomal resesif konjenital katarakt ile uyumlu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Sınıf 3-önemi bilinmeyen varyant (c755A>G [PLys252Arg]), konjenital katarakt, otozomal resesif kalıtım

Abstract

In this article, we report a 21-gestational-week fetus diagnosed with congenital cataract by ultrasonography. The parents decided to terminate the pregnancy and asked for examination of the fetus. An amniocentesis was performed for fetal karyotyping. After termination of the pregnancy, fetal autopsy was conducted. Whole exome sequencing (Trio-WES) analysis of the mother and father was done from peripheral blood samples. In the pathologic autopsy report, bilateral anterior and posterior subcapsular cataracts were confirmed. Whole exome sequencing analysis revealed a previously unreported class 3 variant of uncertain significance (c755A>G [PLys252Arg]) of the *CRYBB1* gene, which is associated with congenital cataract, that was homozygous in the fetus and heterozygous in the parents. The obtained result is consistent with a genetic diagnosis of isolated autosomal recessive congenital cataract.

Keywords: Class 3 variant of uncertain significance (c755A>G [PLys252Arg]), congenital cataract, autosomal recessive inheritance

Giriş

Konjenital katarakt, çocuklarda görme kaybının en önemli nedenidir ve insidansı 4000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmiştir.¹ Konjenital katarakt etiyolojisinde intrauterin enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar ve genetik bozukluklar gibi farklı nedenler rol oynar. Katarakt, izole özellik olarak

kalıtım gösterebilirken (konjenital katarakt olgularının yaklaşık %70'i), olguların %15'i mikrokornea ve mikroftalmi gibi diğer oküler anomalilerle ilişkilidir. Olguların geri kalan %15'i bir sendromun parçasıdır. Çoğu izole konjenital kataraktın kalıtımı otozomal dominanttır, ancak otozomal resesif ve X'e bağlı formlar da yayınlanmıştır.^{2,3,4,5} Günümüze kadar izole veya primer konjenital katarakt ile ilişkili 39 genetik mutasyon bildirilmiştir

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sevinç Aksay, Mersin Şehir Hastanesi, Göz Kliniği, Mersin, Türkiye

Tel.: +90 532 688 80 82 E-posta: saksay2000@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-5080-7043

Geliş Tarihi/Received: 19.09.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.03.2020

Cite this article as: Aksay S, Bildirici İ, Coşar CB, Alanay Y, Çiğercioğulları E. Intrauterine Cataract Diagnosis and Follow-up. Turk J Ophthalmol 2020;50:245-247

ve bu sayı artmaya devam etmektedir. Bu mutasyonların 26'sı spesifik genlerdedir. Konjenital katarakt için mutant geni bilinen ailelerde mutasyonların yaklaşık yarısı lens ile ilişkili kristalin ve yaklaşık dörtte biri ise konneksinlerdedir.⁶ Bu olgu sunumunda in utero konjenital katarakt tanısı alan bir fetüs sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Otuz beş yaşında gravida: 1 parite: 0 olan hasta, *in vitro* fertilizasyon sonrası 21. gebelik haftasında perinatolog tarafından yapılan ultrasonografik muayenede fetüste bilateral yoğun ekojenik lensler saptaması üzerine göz kliniğimize sevk edildi (Şekil 1). Hastanın öyküsünde konjenital anomaliler açısından özellik yoktu. Hasta ve eşi ikinci derece kuzendi. Annenin hemogram, biyokimya ve mikrobiyolojik tetkikleri yapıldı. Fetal karyotipleme ve kromozomal mikroarray analizi için amniyosentez yapıldı. Ebeveynler konjenital kataraktın tedavisi ve takibi hakkında bilgilendirildi ve genetik danışmanlık sunuldu. Ebeveynlerin gebeliği sonlandırmaya karar vermesi durumunda ultrasonografi ile saptanamayacak olası defektler için fetal otopsi ve yeni nesil genetik test yapılması önerildi. Tedavinin olası zorlukları nedeniyle çiftin isteği ve Perinatoloji Konseyi'nin onayıyla medikal abortus ve otopsi gerçekleştirildi. Amniyosentez kültüründen alınan fetal DNA ve periferik kandan elde edilen ebeveyn DNA örnekleri kullanılarak tam ekzom dizi analizi (trio-WES) uygulandı.

Maternal hemogram ve biyokimya sonuçları normal sınırlardaydı. Mikrobiyolojik incelemede sitomegalovirüs (CMV) IgG antikoru pozitif (165,1 AU/mL), CMV IgM antikoru negatif (0,13 AU/mL), herpes simpleks virüsü (HSV) tip 2 IgG antikoru negatif (0,1 RU/mL), HSV tip 2 IgM antikoru negatif (0,1), rubella IgG antikoru pozitif (64 IU/mL), rubella IgM antikoru negatif (0,35 IU/mL), Toksoplazma IgG antikoru negatif (0,1 IU/mL), Toksoplazma IgM antikoru negatif (0,17 IU/mL), Zührevi Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı testi negatif ve varisella-zoster virüsü IgG antikoru pozitif (549 mIU/mL) olarak saptandı. Ebeveynlerin oftalmolojik muayeneleri normal ve lensleri saydamdı. Fetüsün ultrasonografik muayenesi gebelik haftası ile korele bulundu. Lenslerde bilateral yoğunluk artışı dışında fetal anomali saptanmadı. Otopside 20-21 gestasyon haftası

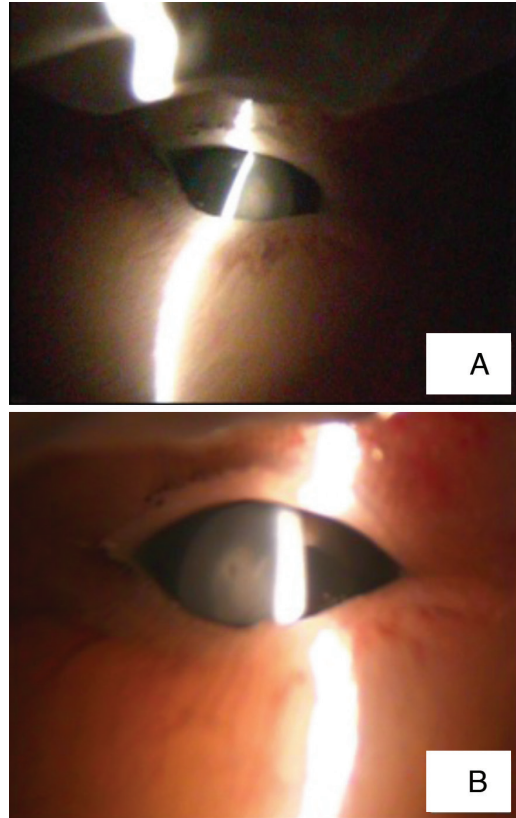


Şekil 1. Gebeliğin 21. haftasında fetüsün in utero ultrason görüntüsü. Gözlerde (oklar) içinde hiperekoik diskler şeklinde konjenital kataraktlar izlenmektedir

ile uyumlu erkek fetüste, makroskopik olarak başparmakların geniş olduğu ve katarakt ve/veya persistan hiperplastik primer vitreus ön tanısı konan bilateral opak lensler görüldü. Kornea saydamdı ve lens ön kapsülünün altında ve arka kutupta opaklık mevcuttu (Şekil 2A, B). Mikroskopik incelemede bilateral ön ve arka subkapsüler konjenital katarakt mevcuttu ve vitreus saydamdı. Santral sinir sistemi bulgusu yoktu. Trio-WES analizinde konjenital kataraktla ilişkili *CRYBB1* geninde (sınıf 3) önemi bilinmeyen varyant (c755A>G [PLys252Arg]), fetüste homozigot, anne ve babada heterozigot saptandı. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiştir.

Tartışma

Katarakt, kristal lensin kırılma endeksinde farklılıklara neden olan herhangi bir opasite olarak tanımlanmaktadır. Konjenital kataraktların birçok klinik ve genetik varyasyonu vardır. Konjenital kataraktların %8,3 ile %25'inin kalıtsal olduğu ve yaklaşık yarısında kristalin genlerinde mutasyon olduğu düşünülmektedir.⁶ Kristalin genleri, kristal lens omurgasında bulunan suda çözünebilir proteinlerin %95'inden fazlasını kodlar ve alfa, beta ve gama alt gruplarına ayrılır.⁷ Normal göz lensinin şeffaflığı ve yüksek refraksiyon kapasitesi, yüksek konsantrasyonlarda ve belirli bir spasyal düzende kristalin proteinlerini içermesine bağlıdır. Kristalin genlerindeki mutasyonların kalıtsal konjenital kataraktın en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir.⁴ Olgumuzda lens



Şekil 2. Sağ (A) ve sol gözde (B) kataraktların makroskopik görünümü

şeffaflığı ve homeostazisinde önemli rol oynayan beta kristalini kodlayan *CRYBB1* geninde mutasyon saptadık. *CRYBB1* gen mutasyonlarına bağlı konjenital kataraktlar daha önce bildirilmesine rağmen, bu nükleotitte mutasyon daha önce bildirilmemiştir. Bu mutasyon (c755A>G [PLys252Arg]) önemi bilinmeyen (sınıf 3) bir varyant olarak sınıflandırılmaktadır. Varyantın asemptomatik olan anne ve baba tarafından heterozigot olarak taşınması ve fetüste homozigot varlığı otozomal resesif kalıtımı düşündürmektedir. Otopsi bulguları ve literatür taraması, bu bulguların *CRYBB1* geninde yeni bir mutasyona bağlı olduğunu ve izole otozomal resesif kataraktın genetik tanısı ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir. *CRYBB1* geni, esas olarak erken lens nükleusunda eksprese edilen 252-amino asitlik bir proteini kodlar. Beta-kristalinlerin önemli bir alt birimi olan Beta-B1 kristalin, insan lensindeki toplam çözünebilir kristallerin %9'unu oluşturur ve bu miktar yaşla birlikte önemli ölçüde azalır. Beta B1 kristalinin lens saydamlığının korunmasında önemli olduğu düşünülmektedir.⁷ *CRYBB1* geninde, tüm olgularda bilateral görülen otozomal dominant toz şeklinde katarakta neden olan, lensin esas olarak santral zonunu veya fetal çekirdeğini tutan ancak aynı zamanda korteks, ön ve arka Y-sütür bölgelerini de tutabilen ince, toz benzeri opasitelerden oluşan bir mutasyon saptanmıştır. Hastalarda başka oküler ve sistemik hastalıklara rastlanmamıştır.³ *CRYBB1* geninde otozomal dominant konjenital katarakt ve mikrokorneaya neden olan başka bir mutasyon bildirilmiştir. Hastalarda görülen katarakt yoğun ve nükleer olup kortikal lifler ile ön ve arka kutupta opasiteler izlenmektedir.⁸ *CRYBB1* geninde farklı bir mutasyona bağlı otozomal resesif kalıtmı başka bir konjenital katarakt daha bildirilmiştir ve tüm hastalarda bilateral ve nükleer katarakt izlenmektedir.⁴

Morfogenez sırasında lens, embriyonik çekirdek oluşumu ile gelişir. Yaşam boyunca, lens lifleri embriyonik çekirdeğin etrafında birikir ve önce fetal nükleer bölgeyi ve daha sonra korteksi oluşturur. Kalıtsal konjenital kataraktlarda lens opaklaşmasının yeri altta yatan genotip hakkında ipucu vermektedir. Genellikle bilateral ve simetrik olan nükleer katarakt yaygındır ve erken gelişimsel gen ekspresyonunda bozukluğa işaret eder. Korteksi etkileyen katarakt nadirdir. Opasifikasyon genellikle dış, üst kortikal bölgede görülürken, çekirdek saydamdır. Bu tür bir katarakt, lens gelişiminin ileri evrelerinde bozukluğa işaret eder.² Olgumuzda mutant genin fetal nükleusu ileri gelişim evrelerinde etkilediğini düşündüren ön ve arka subkapsüler kataraktlar mevcuttu. Mikrobiyolojik test sonuçları ile enfeksiyöz bir etyoloji dışlandı. Türkiye'de konjenital kataraktlar ile ilgili çeşitli makaleler yayımlanmış olsa da, olgumuz prenatal tanı alan ilk konjenital katarakt olgusudur.^{9,10}

Sonuç olarak, *CRYBB1* geninde ön ve arka subkapsüler katarakta neden olan yeni bir mutasyon bildiriyoruz ve mutant genin gelişimin ileri evrelerinde fetal nükleusu etkilediğini düşünüyoruz. Konjenital kataraktların rekürrens riski %25'tir. Günümüzde in utero katarakt tanısında genetik danışmanlık ve doğum öncesi yeni nesil testler en iyi yöntemlerdir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.B., Dizayn: S.A., İ.B., C.B.C., Y.A., Veri Toplama veya İşleme: E.C., S.A., İ.B., C.B.C., Y.A., Analiz veya Yorumlama: S.A., İ.B., C.B.C., Y.A., E.C., Literatür Arama: S.A., Yazan: S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rahi JS, Dezateaux C, British Congenital Cataract Interest Group. Measuring and interpreting the incidence of congenital ocular anomalies: lessons from a national study of congenital cataract in the UK. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1444-1448.
2. Francis PJ, Berry V, Bhattacharya SS, Moore AT. The genetics of childhood cataract. *J Med Genet.* 2000;37:481-488.
3. Mackay DS, Boskovska OB, Knopf HLS, Lampi KJ, Shields A. A nonsense mutation in *CRYBB1* associated with autosomal dominant cataract linked to human chromosome 22q. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1216-1221.
4. Cohen D, Bar-Yosef U, Levy J, Gradstein L, Belfair N, Ofir R, Joshua S, Lifshitz T, Carmi R, Birk OS. Homozygous *CRYBB1* deletion mutation underlies autosomal recessive congenital cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2208-2213.
5. Meyer E, Rahman F, Owens J, Pasha S, Morgan NV, Trembath RC, Stone EM, Moore AT, Maher ER. Initiation codon mutation in beta B1 crystallin(*CRYBB1*) associated with autosomal recessive nuclear pulverulent cataract. *Mol Vis.* 2009;15:1014-1019.
6. Hejtmancik JE. Congenital cataracts and their molecular genetics. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19:134-149.
7. Rao Y, Dong S, Li Z, Yang G, Peng C, Yan M, Zheng F. A novel truncation mutation in *CRYBB1* associated with autosomal dominant congenital cataract with nystagmus. *Mol Vis.* 2017;23:624-637.
8. Willoughby CE, Shafiq A, Ferrini W, Chan LLY, Billingsley G, Priston M, Mok C, Chandna A, Kaye S, Heon E. *CRYBB1* mutation associated with congenital cataract and microcornea. *Mol Vis.* 2005;11:587-593.
9. Pamukçu K, Üretmen Ö. Konjenital kataraktın tedavisi ve görsel rehabilitasyonu. *Türk Oftalmoloji Dergisi* 2000;30:134-143.
10. Yener HI, Gül A, Yasar T, Cinal A. A Family With Congenital Cataract From Grandfather Throughout Grandchildren. *Türk Oftalmoloji Dergisi* 2009;39:232-235.



İndosiyanin Yeşil Anjiyografi ile Gözlenen Beyaz Nokta Benzeri Koroid Tutulumu ile Seyreden Tek Taraflı Akut Maküler Toksoplazma Koryoretiniti

Unilateral Acute Macular Toxoplasmic Chorioretinitis Associated with White Dot-Like Choroidal Involvement Demonstrated on Indocyanine Green Angiography

İ Şefik Can İpek*, İ Pınar Çakar Özdal**, İ Salih Kavukçu***, İ Ali Osman Saatci*

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

***Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Dokuz yaşında sağlıklı, erkek çocuğu sağ gözünde dört günlük görme azlığı yakınması ile muayene edildi. Sağ göz makülasında yerleşen aktif koryoretinit odağı saptandı. İndosiyanin yeşil anjiyografide (İSYA) lezyon etrafında ekvatora kadar 360 derece dağılım gösteren çok sayıda hiposiyanesan nokta görüldü. Optik koherens tomografi anjiyografinin (OKTA) koryokapillaris kesitinde ise İSYA'daki hiposiyanesan noktalarla uyumlu şekilde siyah nokta şeklinde defektler izlendi. Tüm sistemik muayene ve laboratuvar incelemeleri yapıldı. *Toxoplasma gondii* serolojisi pozitif bulundu. Hastaya beyaz nokta benzeri koroid tutulumunun eşlik ettiği sağ akut maküler koryoretinit tanısı konuldu. Olguya oral trimetoprim-sülfametoksazol, azitromisin ve steroid tedavisi başlandı. İki hafta sonra tekrarlanan İSYA'da hiposiyanesan noktaların sayıca belirgin şekilde azaldığı görüldü. Bir ay sonraki kontrolde ise görmenin arttığı, maküladaki ana lezyonun aktivitesini yitirdiği, epiretinal bir membran oluşumu olduğu ve OKTA'nın koryokapillaris kesitindeki siyah noktasal değişikliklerin önemli ölçüde azaldığı izlendi. Toksoplazma koryoretinitinde İSYA çekilerek, saptanması zor olan olası koroidal değişikliklerin gösterilmesi mümkün olabilir.

Anahtar Kelimeler: Beyaz nokta sendromu, indosiyanin yeşil anjiyografi, koryoretinit, optik koherens tomografi anjiyografi, toksoplazmozis

Abstract

A 9-year-old otherwise healthy boy was examined due to a 4-day history of visual decline in his right eye. Ophthalmological examination revealed an area of active retinochoroiditis in the right macula. Indocyanine green angiography (ICGA) demonstrated multiple hypocyanescent dots surrounding the active lesion extending 360 degrees towards the equator. Optical coherence tomography angiography (OCTA) exhibited dark dots on the choriocapillaris slab over areas corresponding to the hypocyanescent dots detected with ICGA. Full systemic examination and laboratory investigations were carried out. *Toxoplasma gondii* serology was positive. The diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis with white dot-like choroidal involvement was made. Trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin, and oral prednisolone were administered orally. On repeated ICGA 2 weeks later, the scattered hypocyanescent dots were significantly fewer in number. A month later, right visual acuity was improved, the macular chorioretinitis focus had become inactive, an epiretinal membrane had formed, and the dark dots on the choriocapillaris slab of OCTA were markedly diminished. ICGA may be helpful to observe possible, subtle choroidal involvement in patients with toxoplasmic chorioretinitis.

Keywords: White dot syndrome, indocyanine green angiography, chorioretinitis, optical coherence tomography angiography, toxoplasmosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ali Osman Saatci, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 532 743 70 71 E-posta: osman.saatci@deu.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6848-7239

Geliş Tarihi/Received: 10.07.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.03.2020

Cite this article as: İpek ŞC, Çakar Özdal P, Kavukçu S, Saatci AO. Unilateral Acute Macular Toxoplasmic Chorioretinitis Associated with White Dot-Like Choroidal Involvement Demonstrated on Indocyanine Green Angiography. Turk J Ophthalmol 2020;50:248-251

Giriş

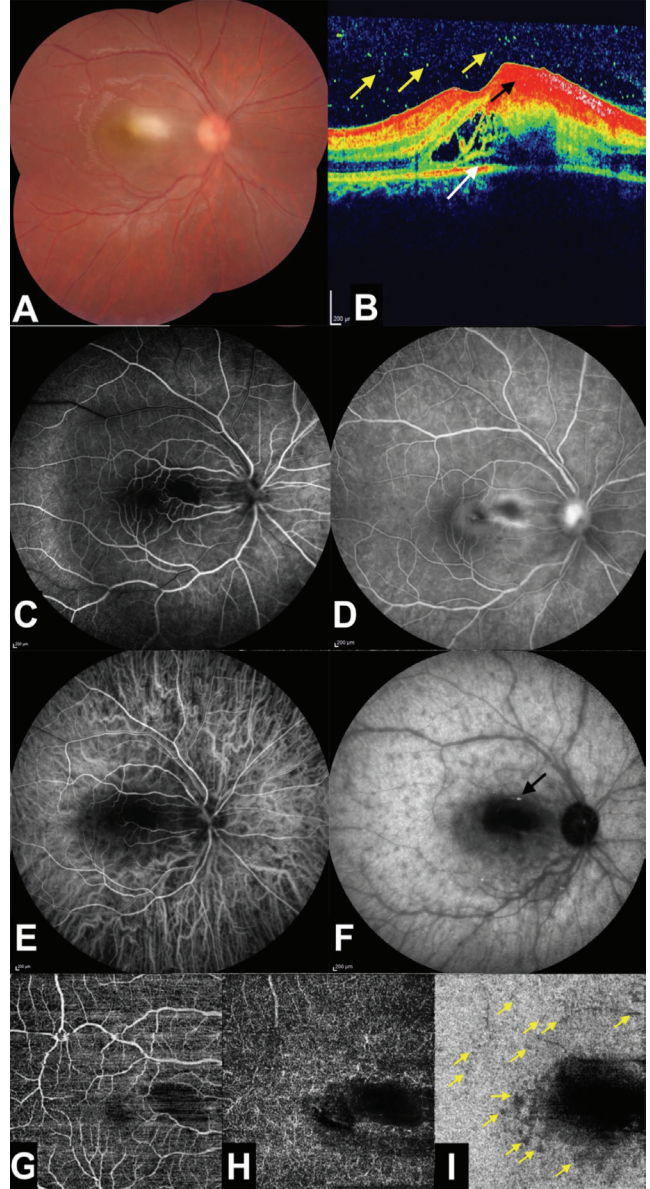
Toksoplazma koryoretiniti, enfeksiyöz üveitin en sık görülen türüdür. Koryoretinite sklerit, Fuchs benzeri ön üveit, noktasal dış retinit, nekrotizan retinit, Coats tipi yanıt, retinal arter dal tıkanıklığı, donmuş dal anjiiti benzeri retina vaskülit, koroidal neovasküler membran, retina dekoremanı, papillit, nöroretinit ve retrobulber nevrit gibi atipik bulgular eşlik edebilir. Bu yazıda, çoklu satelit nokta-benzeri koroidal tutulumun eşlik ettiği tek taraflı maküler toksoplazma koryoretiniti izlenen 9 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Dokuz yaşında sağlıklı bir erkek çocuğu sağ gözde 4 gün önce başlayan görmeye azalma şikayeti ile muayene edildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde 20/200 ve sol gözde 20/20 idi. Biyomikroskopik muayenede sol göz normal iken sağ gözde ön kamarada +2 hücre ve hafif-orta derecede vitritis izlendi. Fundus muayenesinde sağ gözde makülada sınırları belirsiz sarı-beyaz renkte infiltrasyon alanı saptandı (Şekil 1A). Optik koherens tomografide (OKT) (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) sağ vitreusta hiperreflektif noktalar, intraretinal sıvı, az miktarda subretinal sıvı ve koryoretinit bölgesine karşılık gelen hiperreflektif iç retina alanı görüldü (Şekil 1B). Floresein anjiyografi (FA) (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile sağ gözde ana lezyonun anjiyografi boyunca hipofloresan olduğu, lezyon kenarlarının ve komşu damarların ilerleyen fazlarda boyandığı görüldü (Şekil 1C, D). İndosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA) (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ana lezyonun tüm fazlarda hiposiyanesan olduğunu gösterdi. İSYA'da lezyon etrafında, ekvatora kadar 360 derece dağılım gösteren çok sayıda hiposiyanesan nokta ve muhtemelen bir Kyrieleis plağına ait komşu damarda hipersiyanesan odak görüldü (Şekil 1E, F). OKT anjiyografide (OKTA) (Topcon DRI OCT Triton, Topcon, Japonya) (6x6 mm), özellikle koryokapillaris kesitinde İSYA'da görülen hiposiyanesan noktalarla uyumlu perimaküler siyah noktasal defektleri ve santral siyah alan izlendi (Şekil 1G, H ve I). Sol fundus normaldi (Şekil 2A). Sol gözün FA, İSYA, OKT ve OKTA sonuçları normal bulundu (Şekil 2B, C, D, E, F, G). Tam sistemik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapıldı. Serumda *Toxoplasma gondii* serolojisi IgG düzeyi 38,6 IU/mL idi ve immünoglobulin M antikorları negatifti. Hastaya oral trimetoprim/sülfametoksazol (35 gün boyunca 4 mg/20 mg/kg/gün), azitromisin (15 gün boyunca 10 mg/kg/gün), ve prednizolon (20 mg/gün ile başlanıp azaltılarak kesildi) ile birlikte topikal %1 prednizolon asetat (günde 6 kez, azaltılarak kesildi) verildi.

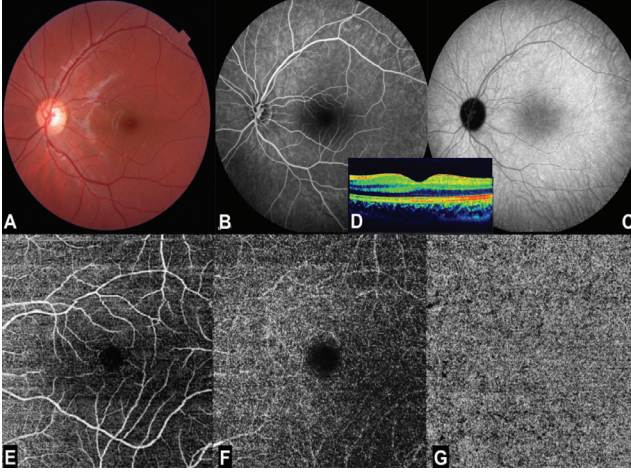
İki hafta sonra lezyon küçüldü (Şekil 3A). FA ve İSYA tekrarlandı (Şekil 3B, C, D, E). FA/İSYA'da hipofloresan/hiposiyanesan alan belirgin olarak küçüldü ve ilk İSYA'da görülen hiposiyanesan noktaların sayısı azaldı. OKT'de, intraretinal sıvının belirgin şekilde azaldığı ve hiperreflektif iç retina alanı ve gölgelenmenin boyut olarak küçüldüğü görüldü (Şekil 3F).

Bir ay sonra hastanın sağ gözde EİDGK düzeyi 20/50 idi. Fundus muayenesinde enflamatuvar koryoretinal lezyon alanının aktivitesini yitirdiği ve boyut olarak küçüldüğü izlendi (Şekil 4A). Fundus otofloresan görüntülerinde ilk enflamasyona ait

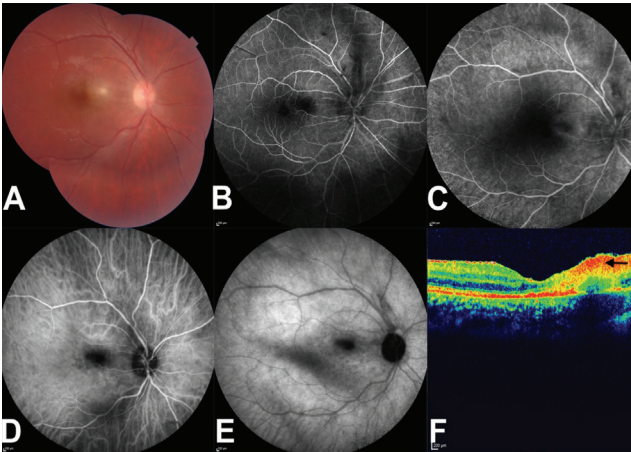


Şekil 1. İlk muayenede sağ göz. A) Kompozit renkli fotoğraf: arka kutbun çok hafif, bulanık görünümü ve aktif koryoretinitin santral lezyonu. B) Optik koherens tomografi kesiti: hiperreflektif vitreus hücreleri (sarı oklar), lezyona karşılık gelen iç retinada reflektivitede artış (siyah ok), intraretinal sıvı ve az miktarda subretinal sıvı (beyaz ok). C) Floresein anjiyogram, arteriovenöz faz: lezyonun hipofloresan görünümü. D) Floresein anjiyogram, geç venöz faz: lezyon sınırlarının ve komşu damarların boyanması. E) İndosiyenin yeşili anjiyogram, erken faz: hafif hiposiyanesan maküla lezyonu. F) İndosiyenin yeşili anjiyogram, geç faz: belirgin hiposiyanesan santral lezyon, ekvatora doğru 360 derece dağılım gösteren bir çok hiposiyanesan noktasal defektler ve komşu damarın hipersiyanesans odağı (büyük olasılıkla bir Kyrieleis plağı) (siyah ok). G) Optik koherens tomografi anjiyografi, yüzeyel kapiller pleksus kesiti. H) Optik koherens tomografi anjiyografi, derin kapiller pleksus kesiti. I) Optik koherens tomografi anjiyografi, koryokapillaris kesiti: santral siyah alan ve perimaküler siyah küçük noktasal defektler (sarı oklar)

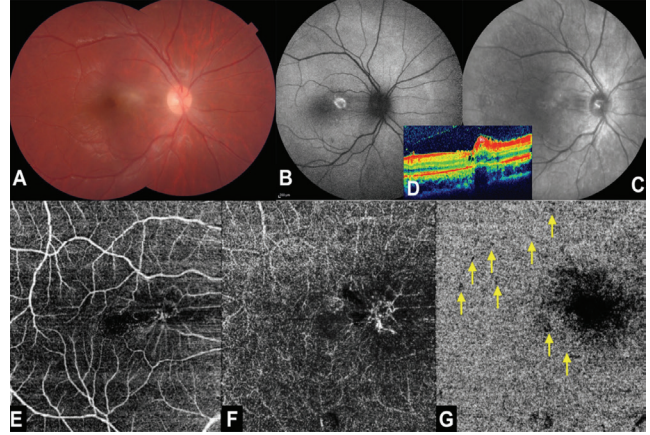
rezidü alanda hiperotofloresans izlenirken (Şekil 4B), infrared reflektans görüntüsünde lezyon zorlukla ayırt edilebiliyordu (Şekil 4C). OKT'de retina tabakalarının belirgin şekilde düzeldiği ancak küçük bir epiretinal membran oluşumu olduğu görüldü (Şekil 4D). OKTA'nın koryokapillaris kesitinde az sayıda persistan siyah nokta ve epiretinal membrana ait yansıma izlendi (Şekil 4E, F, G). Hastanın hem klinik hem anatomik iyileşmesi nedeniyle üçüncü kez FA ve İSYA çekilmedi.



Şekil 2. İlk muayenede sol göz. A) Renkli fotoğraf: normal fundus görünümü. B) Floresein anjiyogram, venöz faz: normal anjiyogram. C) İndosiyenin yeşili anjiyogram, geç faz: normal anjiyogram. D) Optik koherens tomografi kesiti: normal maküla konturu. E, F, G) Optik koherens tomografi anjiyografi; sırasıyla yüzeyel kapiller plexus, derin kapiller plexus ve koryokapillaris kesitleri. Normal görünüm



Şekil 3. 2. haftada sağ göz. A) Kompozit renkli fotoğraf: maküla lezyonunun boyutu küçüldü. B) Floresein anjiyografisi, arteriyovenöz faz: küçülen santral hipofloresan lezyon ve vitreus opasitelerinden kaynaklanan maskeleyen etkisi. C) Floresein anjiyogram, geç venöz faz: hipofloresan lezyon kenarlarının soluk boyanması. D) İndosiyenin yeşili anjiyogram, erken faz: hafif hiposiyanesan maküla lezyonu. E) İndosiyenin yeşili anjiyogram, geç faz: dağılım gösteren hiposiyanesan nokta sayısında azalma, Kyrieleis plağı artık görülememektedir. F) Optik koherens tomografi kesiti: hafif intraretinal sıvı, hiperreflektif iç retina alanında küçülme ve gölgelenmede azalma (siyah ok)



Şekil 4. 1. ayda sağ göz. A) Kompozit renkli fotoğraf; küçülmüş ve aktivitesini yitirmiş santral lezyon ve küçük bir epiretinal membran oluşumu. B) Fundus otofloresan görüntüsü: ilk lezyon yerinde hiperotofloresans. C) Yansıma görüntüsü: Lezyon yerinin soluk görünümü. D) Optik koherens tomografi kesiti: rezidüel hiperreflektif alanda belirgin olarak iyileşmiş fovea mimarisi ve küçük bir epiretinal membran. E) Optik koherens tomografi anjiyografi, yüzeyel kapiller plexus kesiti. F) Optik koherens tomografi anjiyografi, derin kapiller plexus kesiti. G) Optik koherens tomografi anjiyografi, koryokapillaris kesiti: belirginliği azalmış santral siyah alan ve maküla çevresinde birkaç persistan siyah nokta (sarı oklar)

Tartışma

Aktif oküler toksoplazmozisli gözlerde, koroitte satelit siyah noktasal değişiklikler dikkati çekebilir.^{1,2,3} Knecht ve ark.⁴ toksoplazma koryoretinitini de dahil olmak üzere birçok enfeksiyöz üveitte, retina veya koroitte görülen enflamasyon veya enfeksiyon odaklarının çevresinde koryokapillarisin enflamatuvar reaksiyonuna bağlı sekonder koryokapillirit olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca İSYA'da tespit edilen satelit siyah noktasal değişikliklerin koryokapillarisde geçici bir tıkanıklığa işaret edebileceğini ve bunun da olasılıkla mekanik olmayan, sitokin kaynaklı kapiller oklüzyonla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Atmaca ve ark.⁵ oküler toksoplazmozisli 21 hastanın dosyalarını ve anjiyogramlarını retrospektif olarak değerlendirmiş ve aktif retinokoroiditli gözlerin 11'inde ana lezyona bitişik hipofloresan satelit siyah noktasal defektleri saptamış ve hipersensitivite reaksiyonunun bu noktaların oluşumunda rol oynamış olabileceğini düşünmüşlerdir. Ancak Atmaca ve ark.⁵ tarafından bildirilen siyah noktalar, bizim olgumuzda olduğu gibi yaygın beyaz nokta benzeri koroidal dağılım göstermemektedir. Bildiğimiz kadarıyla olgumuzda görülen 360 derece dağılım gösteren yaygın beyaz nokta benzeri koroid tutulumu daha önce bildirilmemiştir. Ayrıca bu noktaların OKTA bulguları yazıda sunulmaktadır.

Olgumuzda, İSYA görüntülerini incelediğimizde 360 derece dağılım gösteren satelit koroidal noktalar dikkatimizi çekti, çünkü bu noktalar hem renkli fundus fotoğraflarında hem de FA'da çok belirsizdi. Bu nedenle toksoplazma koryoretinitinde İSYA'nın saptanması zor olan olası satelit koroidal değişikliklerin gösterilmesine yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu dairesel dağılım gösteren siyah noktalar, özellikle OKTA'nın

koryokapillaris kesitinde görülebilir ve koroid dolaşımında bozukluğu gösterebilir veya eş zamanlı subklinik inflamasyona bağlı blokaj veya aşırı duyarlılık reaksiyonu bulgularını yansıtabilir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.O.S., S.K., Konsept: A.O.S., Dizayn: A.O.S., Veri Toplama veya İşleme: Ş.C.İ., Analiz veya Yorumlama: P.Ç.Ö., Literatür Arama: P.Ç.Ö., Yazan: Ş.C.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için maddi destek alınmadığını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Auer C, Bernasconi O, Herbort CP. Indocyanine green angiography features in toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina*. 1999;19:22-29.
2. Bernasconi O, Auer C, Herbor CP. Recurrent toxoplasmic retinochoroiditis. Significance of perilesional satellite dark dots seen by indocyanine green angiography. *Ocul Immunol Inflamm*. 1997;5:207-211.
3. Auer C, Bernasconi O, Herbort CP. Toxoplasmic retinochoroiditis: New insights provided by indocyanine green angiography. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:131-133.
4. Knecht PB, Papadia M, Herbort CP. Secondary choriocapillaritis in infectious chorioretinitis. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:e550-e555.
5. Atmaca LS, Simsek T, Atmaca Sonmez P, Sonmez K. Fluorescein and indocyanine green angiography in ocular toxoplasmosis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1688-1691.



Akraba Evliliği Olan Ailede Kız Çocuklarında X'e Bağlı Retinoskizis: Nadir Bir Antite

X-Linked Retinoschisis in Females in a Consanguineous Family: A Rare Entity

© Mehmet Önen*, © Kürşat Zor**, © Erkut Küçük**, © Gamze Yıldırım***

*Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

***Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Niğde, Türkiye

Öz

X'e bağlı juvenil retinoskizis (XLRS), erkekler için karakteristik olarak kabul edilen bir hastalıktır. Bu çalışmada, akraba evliliği mevcut olan bir ailenin XLRS tanısı konan üç kızı sunulmaktadır. Dört ve 15 yaşlarındaki iki kız çocuğunda tipik XLRS bulguları saptandı. Babanın ve 17 yaşındaki büyük kızın fundoskopik muayenesinde bilateral atrofik maküla ve retinal inceltme görüldü. Her ne kadar nadir ve erkekler için karakteristik olarak nitelendirilse de, XLRS Orta Doğu ülkelerinde akraba evliliğinde yüksek oranlarda kadınlarda da görülebilir. Oftalmologlar tarafından göz ardı edilebilir ve bu hastalara yanlış tanı konulabilir.

Anahtar Kelimeler: X'e bağlı retinoskizis, akraba evliliği, kistoid maküler ödem, maküler atrofi, optik koherens tomografi

Abstract

X-linked juvenile retinoschisis (XLRS) is a disease considered characteristic for males. In this study we report a consanguineous family in which 3 daughters were diagnosed with XLRS. Typical signs of XLRS were detected in 2 girls, aged 4 and 15. Fundoscopic examination of the father and the oldest daughter (age 17) revealed bilateral atrophic macula and retinal thinning. Although rare and considered characteristic for males, XLRS can be seen in females in Middle-East countries that have a high rate of consanguineous marriage. It can be overlooked by ophthalmologists and these patients may be misdiagnosed.

Keywords: X-linked retinoschisis, consanguineous marriage, cystoid macular edema, macular atrophy, optical coherence tomography

Giriş

Literatürde X'e bağlı retinoskizis (XLRS) nadir olarak bildirilmesine rağmen, XLRS juvenil maküla dejenerasyonunun en sık nedenidir.^{1,2} Fundus muayenesi ve optik koherens tomografi (OKT) ile tanı konabilir, ancak kesin tanı için elektroretinografi (ERG) gereklidir.^{1,3,4}

Bu çalışmada İç Anadolu bölgesinde akraba evliliği görülen bir ailede XLRS izlenen baba ve 3 kız çocuğuna ait bulgular sunulmuştur. Ailede, baba ve 3 kız çocuğunda XLRS izlenirken, anne ve diğer kız çocuğun göz muayene bulguları normal bulunmuştur. Bu nadir hastalığın tanısı tipik erkek

hastalarda bile oldukça zordur ve özellikle akraba evliliği sık görülen ülkelerde, düşük olasılıkla kadın hastalarda da XLRS görülebildiğini vurgulamak istiyoruz.

Olgu Sunumu

On beş yaşında kız hasta az görme şikayeti ile başka bir merkeze başvurdu. Hastanın her iki gözünde görme 20/40 düzeyindeydi. Hasta idiopatik kistoid maküler ödem (KMÖ) tanısı ile daha detaylı araştırma için kliniğimize sevk edildi. OKT görüntülemesinde hiporeflektif nörosensoryel retinada boşluğa neden olan dekolman saptandı (Şekil 1). Çoğunluğu iç

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Önen, Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 652 94 68 E-posta: mehmetonen@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8797-9634

Geliş Tarihi/Received: 01.12.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.03.2020

Cite this article as: Önen M, Zor K, Küçük E, Yıldırım G. X-Linked Retinoschisis in Females in a Consanguineous Family: A Rare Entity. Turk J Ophthalmol 2020;50:252-254

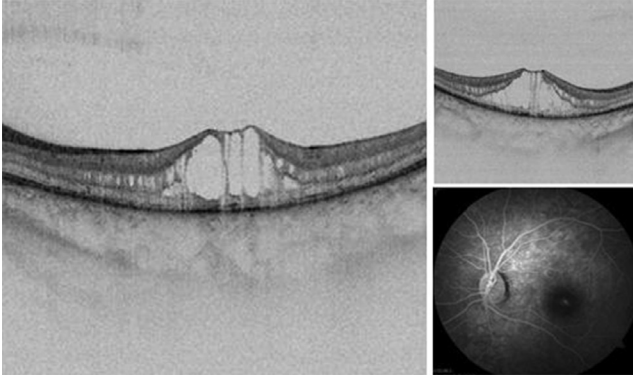
©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

nükleer katmanda olmak üzere iç ve dış nükleer katmanlarda çok sayıda küçük perifoveal hiporeflektif boşluklar tespit edildi. Fundus floresein anjiyografi (FFA) görüntülemeye floresein kaçağı saptanmadı (Şekil 1). ERG'de b-dalgası amplitüdünün azaldığı izlendi.

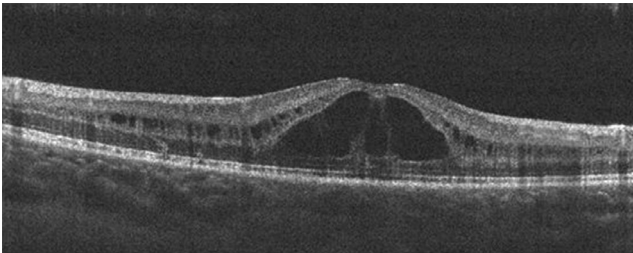
Oftalmolojik muayene ve görüntüleme sonrası foveomaküler retinoskizis tanısı konuldu. Bu nedenle, diğer tüm aile üyelerine (anne, baba ve 4, 11 ve 17 yaşlarındaki 3 kız kardeş) en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (GK) (Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması eşeli kullanılarak), ön segmentin biyomikroskopik muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometrisi kullanılarak göz içi basıncı ölçümü ve dilate fundoskopik muayene dahil olmak üzere ayrıntılı göz muayenesi yapıldı. Dijital fundus görüntüleme ve OKT gibi oküler görüntülemeler gerçekleştirildi. FFA sadece retinoskizis olan 15 yaşındaki hastaya yapıldı. ERG, Uluslararası Görme Elektrofizyoloji Derneği kılavuzuna uygun olarak yapıldı.

Dört yaşındaki kız hastada görme 20/50 düzeyindeydi. Muayene, görüntüleme ve ERG bulguları 15 yaşındaki kız kardeşi ile benzerdi (Şekil 2).

Kırk iki yaşındaki babada çocukluğundan beri az görme semptomları mevcut olmasına rağmen hasta XLRS tanısı almamıştı. Babanın GK sağ gözde 20/125, sol gözde 20/100 idi. Fundoskopide her iki makülada atrofi ve pigment epitelinde değişiklikler izlendi. OKT görüntülemeye maküler alanda retinal inceltme ve atrofi saptandı (Şekil 3).



Şekil 1. On beş yaşındaki hastanın sağ ve sol gözlerine ait OKT görüntülerinde, büyük hiporeflektif nörosensöriyel retinada dekolmana neden olan boşluk ile iç ve dış nükleer katmanlarda çok sayıda küçük perifoveal hiporeflektif boşluk izlenmektedir
OKT: Optik koherens tomografi



Şekil 2. Dört yaşındaki hastanın sağ gözüne ait OKT görüntüsünde, nörosensöriyel retinada dekolmana neden olan boşluk görülmektedir
OKT: Optik koherens tomografi

On yedi yaşında olan kız hastanın, daha önce hiç göz doktoruna başvurmamış olduğu öğrenildi. Hastanın görme düzeyi her iki gözde 20/100 idi. Fundoskopide maküler atrofi ve pigment epitelinde değişiklikler saptandı. OKT görüntülemeye maküler alanda retinal inceltme saptandı (Şekil 4). Beklenmedik bir şekilde ailedeki hiçbir XLRS hastasında periferik retinoskizis saptanmadı.

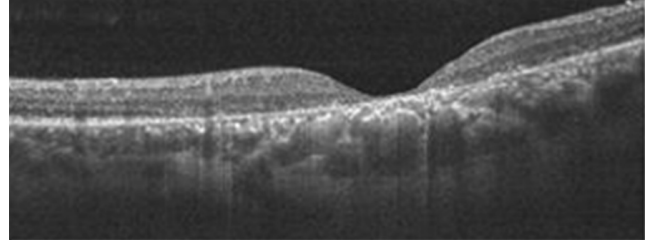
Baba ve 17 yaşındaki kızında ERG'de XLRS için tipik olan a-dalgası görülmesine rağmen, b-dalgasında alçalma gözlenmedi. Bu durum her iki hastada da maküla pigment epitelinin hasarına bağlı olabilir.

Aile bireylerinin hiçbirinde refraksiyonda anlamlı bozukluk yoktu.

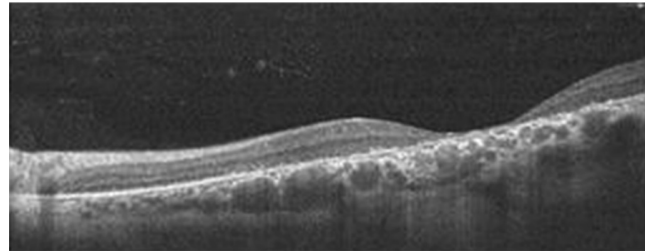
Anne ve 11 yaşındaki kızında bilateral görme 20/20 idi, oküler patoloji saptanmadı ve ERG'de anormal bulgu yoktu.

Tartışma

XLRS'nin, özellikle akraba evliliklerinden doğan kız çocuklarda ortaya çıkabildiği sınırlı sayıda çalışmada bildirilmiştir.^{1,5,6} Bu çalışmada, akraba evliliği mevcut olan, idiyopatik maküla ödemi olarak yanlış tanı almış 17 yaşındaki kız hasta ve babada maküler atrofi, diğer 2 kızda (4 ve 15 yaş) ise periferik retinoskizis olmaksızın aktif foveal retinoskizisi



Şekil 3. Babanın sağ ve sol gözüne ait OKT görüntülerinde foveada atrofi izlenmektedir
OKT: Optik koherens tomografi



Şekil 4. On yedi yaşındaki hastanın sağ gözüne ait OKT görüntüsünde foveada atrofi görülmektedir
OKT: Optik koherens tomografi

izlenen bir aile bildirilmektedir. Foveal retinoskizis yaklaşık tüm hastalarda görülmesine rağmen, erişkin dönemde bazı hastalarda skizis ve kistik değişiklikler kaybolur ve spesifik olmayan maküler görünüm ortaya çıkar. Bu spesifik olmayan görünüm doğru tanıya engel olabilir.⁷ Literatürde genel olarak 30 yaş üstü olgularda atrofi izlendiği bildirilmiştir, ancak 42 ve 17 yaşlarında olan baba ve kızında maküler atrofi saptadık. Her iki hastada da OKT'de fovea bölgesinde retinal inceleme mevcuttu.

Foveomaküler retinoskizis görünümü KMÖ ile karıştırılabilir. Ancak retinoskizisli hastalarda FFA genellikle normaldir ya da maküler alanın kenarlarında hafif hiperfloresan dairesel bir bölge görülür.⁸ Ailenin KMÖ tanısı ile kliniğimize sevk edilen ilk üyesi 15 yaşında bir kızdı. Bu hastanın FFA sonucunda KMÖ'yü düşündürecek bir kaçak saptanmadı. Dört yaşındaki retinoskizisli kız hastaya ise FFA yapılamadı. Foveal skizis ile karakterize olan Goldmann-Favre sendromu da ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır. Otozomal resesif geçiş, şiddetli niktalopi, pigmenter retinopati ve ERG'de a- ve b- dalgalarının alçılması XLRs'den ayırıcı tanıda önemlidir.²

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri anne ve babanın ailelerinde görülen göz hastalıkları ile ilgili verilerin tam olarak elde edilememesi nedeniyle aile ağacının çizilememiş olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise literatüre katkı sağlayabilecek moleküler gen analizi yapmamamızdır. Böyle bir analiz kesinlikle, X'e bağlı juvenil retinoskizis için genotip-fenotip korelasyonlarının olasılıkları hakkında çok değerli bilgiler sağlayabilirdi.

Sonuç olarak, yaşamın ilk on yılında az görme ile kendini gösteren XLRs, akraba evliliği prevalansı yüksek olan ülkelerde sıklıkla tespit edilmekte ve bu ülkelerde genetik danışmanlığın önemi artmaktadır. Nadir görülen bu hastalığın akılda bulundurulması, bu hastaların KMÖ tanısı konularak yanlış tedavi edilmesini önleyecektir. Bu hastalar ayrıca ambliyopi, şaşılık, hipermetropi ve astigmatizma gibi yanlış tanımlar ile de tedavi edilebilmektedir. Doğru tanı hatalı tedavileri önleyebilir ve hastaların retina dekolmanı gelişimi için risk faktörleri hakkında bilgilendirilmesini ve önlem alınmasını sağlayarak retina dekolmanı gibi komplikasyonların ortaya çıkmasını

engellenebilir. Ayrıca hayvan modellerinde *RS1* (retinoskizis 1) gen tedavisi sonuçları umut verici olduğundan XLRs hastalarının erken tanısı daha önemli hale gelecektir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.Ö., Konsept: M.Ö., Dizayn: G.Y., Veri Toplama veya İşleme: G.Y., Analiz veya Yorumlama: K.Z., Literatür Arama: E.K., Yazan: K.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Gliem M, Holz FG, Stöhr H, Weber BHE, Charbel Issa P. X-linked juvenile retinoschisis in a consanguineous family: phenotypic variability and report of a homozygous female patient. *Retina*. 2014;4:2472-2478.
2. George ND, Yates JR, Moore AT. X linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:697-702.
3. Sieving PA, Bingham EL, Kemp J, Richards J, Hirianna K. Juvenile X-linked retinoschisis from XLRs1 Arg213Trp mutation with preservation of the electroretinogram scotopic b-wave. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:179-184.
4. Kumar V. Nasal involvement in X-linked retinoschisis. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65:738-740.
5. Saleheen D, Ali A, Khanum S, Ozair MZ, Zaidi M, Sethi MJ, Khan N, Frossard P. Molecular analysis of the XLRs1 gene in 4 females affected with X-linked juvenile retinoschisis. *Can J Ophthalmol*. 2008;43:596-569.
6. Staffieri SE, Rose L, Chang A, De Roach JN, McLaren TL, Mackey DA, Hewitt AW, Lamey TM. Clinical and molecular characterization of females affected by X-linked retinoschisis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43:643-647.
7. Ozdemir H, Karacorlu S, Karacorlu M. Optical coherence tomography findings in familial foveal retinoschisis. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:179-181.
8. Souied EH, Goritsa A, Querques G, Coscas G, Soubbrane G. Indocyanine Green Angiography of Juvenile X-linked Retinoschisis. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:558-561.



İyot ile İlişkili Retinopati: Olgu Sunumu

Iodine-Induced Retinopathy: A Case Report

© Sabiha Güngör Kobat*, © Fatih Cem Gül*, © Burak Turgut**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

**Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Potasyum iyodür, ulusal program kapsamında tuzlarda iyot takviyesi olarak kullanılır. Aşırı dozda iyot, retina pigment epiteli ve fotoreseptörler üzerinde toksik bir etkiye sahiptir. Bu yazıda, aşırı dozda iyot alımını takiben retinopati gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İyot, toksik, retinopati

Abstract

Potassium iodide is used as an iodine supplement in salt as part of a national program in Turkey. An overdose of iodine has a toxic effect on the retinal pigment epithelium and photoreceptors. The case presented here is a patient who developed retinopathy following consumption of an excessive dose of iodine.

Keywords: Iodine, toxic, retinopathy

Giriş

Potasyum iyodür, Türkiye’de ulusal bir program kapsamında tuzda iyot takviyesi olarak kullanılmaktadır. İyot eksikliği mental retardasyon, gelişimsel büyüme geriliği, düşük sağırlık, guatr gibi çeşitli hastalık ve bozukluklara neden olan ciddi ve önlenbilir küresel bir sağlık sorunudur. Normal bir insanın gelişimsel büyüme için günde 100-150 µg iyota ihtiyacı vardır.¹ Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu, Uluslararası İyot Eksikliği Bozukluklarının Kontrolü Konseyi (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders) ve Dünya Sağlık Örgütü, iyot eksikliğinin önlenmesi için iyotlu sofrata tuzunun kullanımını destekleyen ulusal programlar önermektedir.² Türkiye’de iyotlu sofrata tuzu üretimi 1998 yılında zorunlu hale gelmiştir. Ancak, iyot doz aşımı retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptörler üzerinde toksik bir etkiye sahiptir. Bu yazıda, aşırı dozda iyot alımını takiben retinopati gelişen bir hasta sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Onuz dokuz yaşında erkek hasta 15 gün önce başlayan ani görme kaybı ile polikliniğe başvurdu. Her iki gözdeki görme el hareketleri düzeyindeydi. Pupiller ışık refleksleri ve göz hareketleri normaldi. Ön segment biyomikroskopi doğal ve göz içi basıncı normal bulundu. Dilate fundus muayenesinde retina ve maküladada hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon odakları mevcuttu. İlk muayenede hiperpigmentasyon esas olarak disk çevresinde ve periferik retinada lokalizeydi (Şekil 1a, b). Fundus otofloresans görüntülemeye yoğun hiperotofloresan odaklar mevcuttu (Şekil 2a, b). Anjiyografide yaygın pencere defekti görüldü (Şekil 2c, d). Optik koherens tomografide RPE üzerinde hiperreflektif akümülyasyon odakları saptandı (Şekil 3a, b). Hastanın görsel uyarılmış potansiyeller testi istendi ve her iki gözde P100 dalga latanslarının uzadığı görüldü.

Hasta psikiyatrik nedenlerle antidepresan ilaç kullanıyordu ve ayrıntılı anamnez vermek istemedi. Anlamalı bir aile öyküsü

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sabiha Güngör Kobat, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye

Tel.: +90 424 233 35 55 E-posta: drsabahag@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-3846-0796

Geliş Tarihi/Received: 05.01.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.03.2020

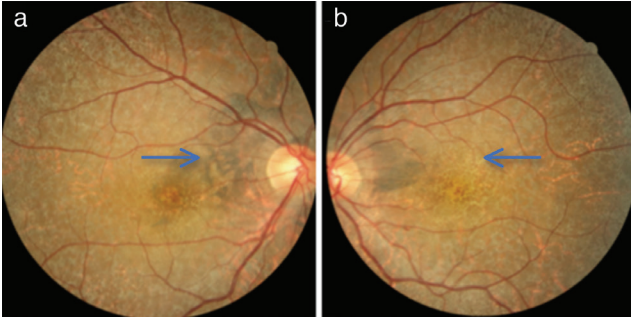
Cite this article as: Güngör Kobat S, Gül FC, Turgut B. Iodine-Induced Retinopathy: A Case Report. Turk J Ophthalmol 2020;50:255-257

yoktu ve hasta ayrıntılı olarak sorgulandığında, hastanın bir tuz fabrikasında çalıştığı ve yaklaşık 20 gün önce psikolojik sorunlar nedeniyle iyotla intihara teşebbüs ettiği öğrenildi. Hasta tam miktarı hatırlayamasa da, 200 mL hafif seyreltilmiş iyot tükettiğini tahmin etti. Hasta bu olaydan 2-3 gün sonra renkli görmeye bozulma ve ardından görme kaybı geliştiğini bildirdi. Tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler istendi. T3, T4 ve tiroid stimulan hormon düzeyleri normaldi. B vitamini ve mikronütrisyon takviyeleri ile tedaviye başlandı ve 1 ay sonra takip planlandı. İzlem muayenesinde görme yaklaşık 1 metreden parmak sayma düzeyindeydi ve renkli görme bozukluğu mevcuttu. Fundus muayenesinde, iyot alımından 2 ay sonra özellikle disk çevresinde ve periferik retinada hiperpigmentasyonda artış izlendi. Bulgular 1 ay sonra da devam etti. Görme keskinliği sağ gözde 0,1 (-1,75) Snellen satırı düzeyinde olup sol gözde 1 metreden parmak sayma seviyesindeydi. İyot alımından 3 ay sonra sağ gözde disk çevresinde hiperpigmentasyonun ilerlediği ve koroideremi

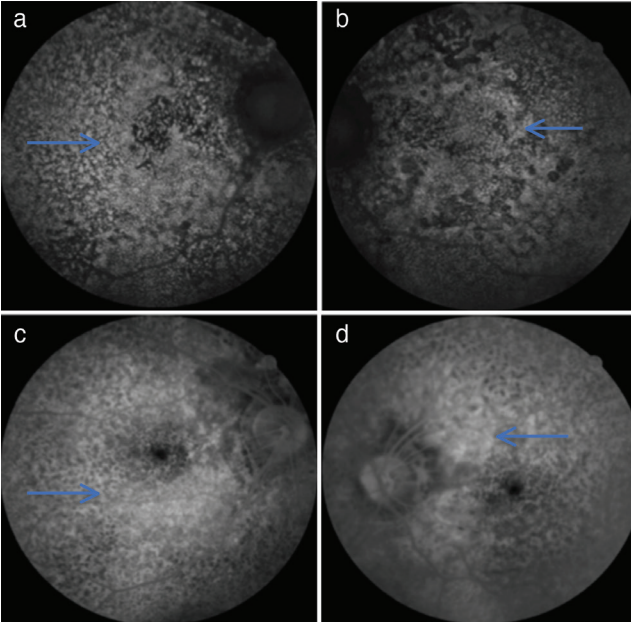
geliştiği, sol gözde disk çevresinde ve periferik retinada pigmentasyonun belirginleştiği saptandı (Şekil 4a, b). Görme alanı muayenesi yapıldı ve her iki gözde tam skotom geliştiği görüldü.

Tartışma

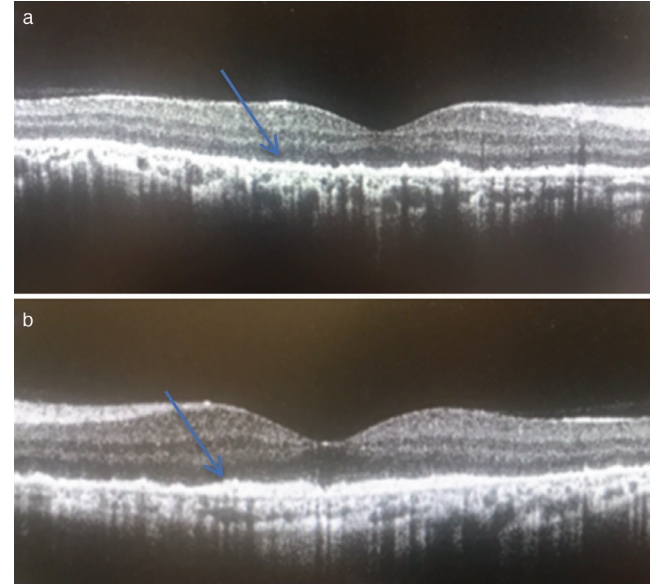
Potasyum iyodür, tüketildikten sonra hızla emilen, suda çözünen bir tuzdur. Kana karıştığında iyodür, eritrositlerde 2-3 dakika içinde glutatyon ile metabolize edilir.³ İyot tiroid bezi tarafından alınır ve tiroid hormonlarının sentezinde kullanılır. Tiroid bezi, böbrekler, karaciğer ve gözlerde iyot alımı gerçekleştiği gösterilmiştir. Önceki bir çalışmada, I¹³¹ enjeksiyonundan sonra 3-6 saat içinde tavşanların vitreusunda iyot görülmüştür. İyot alan dokular özellikle RPE ve koroiddir.⁴ Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda 20-30 mg/kg dozun retina için toksik olduğu bildirilmiştir.⁵ Birçok çalışmada



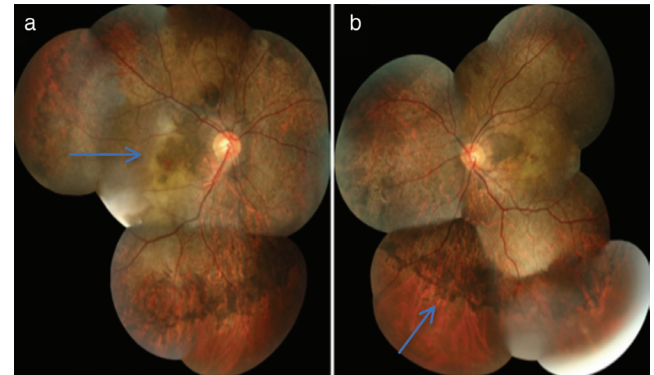
Şekil 1. İyot alımından 20 gün sonra çekilen fundus görüntülerinde izlenen sağ gözde (a) hiperpigmentasyon (ok) ve sol gözde (b) hipopigmentasyon (ok) alanları



Şekil 2. Fundus otofloresan görüntülerinde sağ (a) ve sol gözde (b) izlenen hiperotofloresans (oklar) alanlar. Fundus floresesin anjiyografi görüntülerinde sağ (c) ve sol gözde (d) izlenen yaygın pencere defekti (oklar)



Şekil 3. OKT görüntülerinde sağ (a) ve sol gözde (b) RPE'de izlenen hiperreflektif odaklar (oklar)
OKT: Optik koherens tomografi, RPE: Retina pigment epiteli



Şekil 4. İyot alımından 3 ay sonra çekilen fundus fotoğraflarında disk çevresinde hiperpigmentasyon, sağ gözde hipopigmentasyon (ok) ve sol gözde periferik retinada hiperpigmentasyon (b) izlenmektedir

fotoreseptör hücreleri ve RPE'de hasar oluşturmak için iyot kullanılmıştır.⁶ RPE'nin özellikle iyot toksisitesinden etkilendiği bilinmektedir.⁷ İyot ile indüklenen retina toksisitesi hayvan modellerinde, histopatolojik olarak kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna benzer değişiklikler görülmüştür.⁸

1926 yılında Schimmel ve Riehm tarafından bildirilen ilk retinal iyot toksisitesi olguları, antibakteriyel ajan olarak sodyum hipoyodat ve sodyum hipoyodür içeren Septojod enjeksiyonu sonrasında gelişen iki körlük olgusudur.⁹ En büyük olgu serisi ise Singalavanija ve ark.³ tarafından bildirilen ve 5 hastadan oluşan bir seridir.

Önceki çalışmalarda iyot toksisitesinin iyodür alım miktarına bağlı olarak değiştiği saptanmıştır.¹⁰ İyodür alımı karaciğer, böbrekler, gastrointestinal sistem mukozası, mesane ve retinayı etkiler.¹⁰ Diğer organlardaki hasar geri dönüşümlü iken, retina hasarının geri dönüşümsüz olduğu belirlenmiştir.¹¹

Olgumuzda, görme ile ilgili semptomlar potasyum iyodür alımından yaklaşık 5 gün sonra başlamış ve yaklaşık 20 gün içinde giderek kötüleşerek görmede maksimum azalma meydana gelmiştir. Ancak izlem sürecinde olasılıkla fotoreseptör rejenerasyonuna bağlı olarak görme keskinliğinde 0,1 seviyesine kadar düzelmeye görülmüştür.

İyot toksisitesi olgularında ilk tedavi, emilimi önlemek için emesis indüksiyonu ve gastrik lavajdır. Ancak iyot emilmişse, sıvı ve elektrolit dengesizlikleri izlenerek hasta yakından takip edilmeli ve etkilenen organlara göre tedavi planlanmalıdır.¹² Singalavanija ve ark.³ tarafından bildirilen ve 5 hastadan oluşan seride hastalara prednizolon, B1, B6 ve B12 vitaminleri verilmiştir. Görmede tedavi ile elde edilen iyileşmenin, alınan iyot miktarına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Olgumuzda sistemik patoloji saptanmadı ve vitamin desteği ile retina toksisitesi takip edildi.

Sonuç olarak, iyot, retinada doza bağlı toksisiteye sahip bir bileşiktir ve retina toksisitesi ile ilgili birkaç olgu serisi bildirilmiş olmasına rağmen etkili bir tedavi yaklaşımı belirlenmemiştir. Retinal toksisite olasılığı yüksek olduğundan, oral alımı 187 mg/kg'den yüksek olan hastalar yakından takip edilmelidir. İyot toksisitesinin mekanizmasını anlamak ve tedavi yaklaşımları geliştirmek için daha geniş olgu serilerine ve hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.G.K., F.C.G., B.T., **Dizayn:** S.G.K., F.C.G., B.T., **Veri Toplama veya İşleme:** S.G.K., F.C.G., B.T., **Analiz veya Yorumlama:** S.G.K., F.C.G., B.T., **Literatür Arama:** S.G.K., F.C.G., B.T., **Yazan:** S.G.K., F.C.G., B.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid*. 2001;11:437-447.
2. Pandav CS. Evolution of iodine deficiency disorder control program in India: a Journey of 500 years. *Indian J Public Health*. 2013;53:126-132.
3. Singalavanija A, Ruangvaravate N, Dulayajinda D. Potassium iodate toxic retinopathy: a report of five cases. *Retina*. 2000;20:378-383.
4. Taugro A, Howells EM, Nachimson HI. Conversion of iodate to iodide in vivo and in vitro. *J Biol Chem*. 1966;241:4686-4693.
5. Orzalesi N, Calabria GA. The penetration of I-131 labeled sodium iodate into the ocular tissues and fluids. *Ophthalmologica*. 1967;153:229-238.
6. Heike M, Marmor MF. L-cysteine protects the pigment epithelium from acute sodium iodate toxicity. *Doc Ophthalmol*. 1990;75:15-22.
7. Textorius O, Welinder E. Early effects of sodium iodate on the directly recorded standing potential of the eye and on the c-wave of the DC registered electroretinogram in albino rabbits. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1981;59:359-368.
8. Balmer J, Zulliger R, Roberti S, Enzmann V. Retinal cell death caused by sodium iodate involves multiple caspase-dependent and caspase-independent cell-death pathways. *Int J Mol Sci*. 2015;16:15086-15103.
9. Sorsby A. Experimental pigmentary degeneration of the retina by sodiumiodate. *Br J Ophthalmol*. 1941;25:58-62.
10. Murray MM. The effects of administration of sodium iodate to man and animals. *Bull World Health Organ*. 1953;9:211-216.
11. Webster SH, Stohlman EF, Highman B. The toxicology of potassium and sodium iodates. 3. Acute and subacute oral toxicity of potassium iodate in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1966;8:185-192.
12. Gosseli RE, Smith RP, Hodge HC. *Clinical toxicology of commercial products*, 5th ed. Baltimore: Willams & Wilkins, 1984:213-214.

Uzak Görme Keskinliği Ölçümlerine İlişkin Eşdeğerlik Tablosu

ETDRS Standart Sıra Numarası						Uzaysal Frekans
	Kalitatif Ölçümler	Ondalık	Snellen	LogMAR	Rezolüsyon Açısı	Devir / Derece
-3		2,00	20/10	-0,30	0,5	60,00
-2		1,60	20/12,5	-0,20	0,625	48,00
-1		1,25	20/16	-0,10	0,8	37,50
0		1,00	20/20	0,00	1	30,00
		0,90		0,05		27,00
1		0,80	20/25	0,10	1,25	24,00
		0,70		0,15		21,00
2		0,63	20/32	0,20	1,6	18,75
		0,60		0,22		18,00
3		0,50	20/40	0,30	2	15,00
4		0,40	20/50	0,40	2,5	12,00
		0,30		0,52		9,00
5		0,32	20/63	0,50	3,15	9,52
6		0,25	20/80	0,60	4	7,50
7		0,20	20/100	0,70	5	6,00
8		0,16	20/125	0,80	6,25	4,80
9		0,13	20/160	0,90	8	3,75
10	6 mps	0,10	20/200	1,00	10	3,00
11	5 mps	0,08	20/250	1,10	12,5	2,40
12	4 mps	0,06	20/320	1,20	16	1,88
13	3 mps	0,05	20/400	1,30	20	1,50
14		0,04	20/500	1,40	25	1,20
15	2 mps	0,03	20/640	1,51	32	0,94
16		0,025	20/800	1,60	40	0,75
17		0,020	20/1000	1,70	50	0,60
18	1 mps	0,016	20/1250	1,80	62,5	0,48
21	50 cm PS	0,008	20/2500	2,10	125	0,24
31	50 cm EH	0,0008	20/25000	3,10	1250	0,02

Kısaltmalar:

ETDRS: Logaritmik bir görme eşeli geliştiren çalışma grubunun ismi (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), Mps: Metreden parmak sayma, PS: Parmak sayma, EH: El hareketleri

Microsoft Excel için çevrim formülleri:

- Log10 (Ondalık Görme Keskinliği)= LogMAR eşdeğeri

Power (10; -Logmar eşdeğeri)= Ondalık Görme Keskinliği (İngilizce Excel için)

Kuvvet (10; -Logmar eşdeğeri)= Ondalık Görme Keskinliği (Türkçe Excel için)

Kaynak

Eğrilmez S, Akkın C, Erakgün T, Yağcı A. Görme Keskinliğinin değerlendirilmesinde standardizasyon ve kapsamlı bir denklik tablosu. Turk J Ophthalmol. 2002;32:132-136.