



Keratokonuslu Gözlerde Kornea Endotel Hücre Yoğunluğunun Korneal Tomografik Parametrelerle Korelasyonu

Correlation of Corneal Endothelial Cell Density with Corneal Tomographic Parameters in Eyes with Keratoconus

Banu Bozkurt*, Mevlüt Yılmaz**, Ali Meşen*, Ümit Kamış***, Bengü Ekin Köktekir*, Süleyman Okudan*

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

**Dr. Munif İslamoğlu Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kastamonu, Türkiye

***Dünyagöz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

Öz

Amaç: Keratokonuslu gözlerde hastalığın evrelerine göre kornea endotel hücre yoğunluğundaki (EHY) değişiklikleri incelemek ve kornea tomografik parametrelerle olan korelasyonu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya keratokonüs tanısı konulan 206 hasta dahil edildi. Kornea topografisi dönen Scheimpflug kamera ve Placido disk topografinin kombine olarak kullanıldığı Sirius cihazı (CSO, İtalya) ile yapıldı. Otomatik endotel analizi Confoscan-4 (NIDEK, Japonya) cihazının non-kontak endotelial mikroskop modülü ile yapıldı (20x prob). Gözler dik meridyendeki keratometrik değerlere göre evrelere ayrıldı (hafif K2 <45 D; orta 45-52 D; ağır >52 D) ve en ince kornea kalınlıklarına (EİKK) (<400 µm, 400-450 µm ve >450 µm) göre gruplandırıldı. Gruplara göre tomografik ve endotelial hücre parametreleri Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı ve tomografik parametrelerle endotelial hücre yoğunluğu arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 100 erkek (24,29±7,7 yıl, 11-47 yıl) ve 106 kadının (26,26±7,5 yıl, 13-45 yıl) 391 gözü dahil edildi (p=0,07). Ortalama EHY hafif, orta ve ileri evre keratokonüs gruplarında sırasıyla 2628±262 hücre/mm², 2541,9±260,4 hücre/mm² ve 2414,6±384,3 hücre/mm² olarak ölçüldü (p<0,001). Ortalama EHY EİKK <400 µm olan gözlerde (2348±296 hücre/mm²), 400-450 µm (2502±307 hücre/mm²) ve >450 µm (2592,3±277 hücre/mm²) olan gözlerle göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düştü (p<0,001). EHY keratometrik ve elevasyon parametreleriyle negatif, kornea kalınlığıyla pozitif korelasyon göstermekteydi (p<0,05).

Sonuç: Kornea endotel hücre sayısı keratokonüsün progresyonuyla beraber azalma gösterdiği için ileri evre keratokonuslu ve kornea kalınlığı 400 µm olan gözlerde spekül/konfokal mikroskopik inceleme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Keratokonüs, kornea endotel hücre yoğunluğu, korneal tomografi, spekül mikroskopi, morfolojik değişiklikler

Abstract

Objectives: To examine changes in corneal endothelial cell density (ECD) in different stages of keratoconus and evaluate its correlation with corneal tomographic parameters.

Materials and Methods: Two hundred six patients with keratoconus were enrolled in the study. Corneal topography was performed by Sirius (CSO, Italy), which has a rotating Scheimpflug camera and a Placido disc topographer. Automatic endothelial analysis was done with the non-contact endothelial microscope (20x probe) of Confoscan-4 (NIDEK, Japan). The eyes were classified into stages based on steepest keratometric value as follows: mild <45 D; moderate 45-52 D; severe >52 D and according to thinnest cornea thickness (TCT) as <400 µm, 400-450 µm, and >450 µm. Tomographic and endothelial cell parameters were compared among the groups using Kruskal-Wallis test and the correlations between them were analyzed using Spearman correlation.

Results: The study included 391 eyes of 100 male (24.29±7.7 years, range 11-47 years) and 106 female (26.26±7.5 years, range 13-45 years) patients (p=0.07). Mean ECD values were 2628±262 cells/mm², 2541.9±260.4 cells/mm², and 2414.6±384.3 cells/mm² in mild, moderate, and severe keratoconus, respectively (p<0.001) and 2592.3±277 cells/mm², 2502±307 cells/mm² and 2348±296 cells/mm² in corneas with TCT values >450 µm, 400-450 µm, and <400 µm, respectively (p<0.001). ECD showed significant negative correlation with keratometric and elevation parameters and positive correlation with pachymetric parameters (p<0.05).

Conclusion: As endothelial cell numbers seem to decrease with the progression of keratoconus, specular/confocal microscopy screening should be carried out, especially in eyes with advanced stages and corneas with TCT <400 µm.

Keywords: Keratoconus, cornea endothelial cell density, corneal tomography, specular microscopy, morphological changes

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Banu Bozkurt, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Tel.: +90 530 849 19 49 E-posta: drbanubozkurt@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-9847-3521

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.03.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Keratokonus, korneanın progresif ve lokal olarak incilmesi ve ileriye doğru çıkıntı oluşturmaya ile karakterize, ektatik korneal bir hastalıktır. Düzensiz astigmatizma ve görmede azalmaya yol açan bu hastalığın yıllık insidansı 100,000'de 50-230 arasındadır.¹ Keratokonus tanısında yaygın olarak kullanılan yöntemler Placido disk bazlı kornea topografisi ve kornea kalınlığının ölçümüdür. Ancak Placido disk bazlı kornea topografisi korneanın sadece ön yüzeyini değerlendirmekte, kornea eğriliği ve arka korneal yüzey elevasyonunu göstermemektedir. Kornea topografisinde en yeni gelişmelerden biri, korneanın ön ve arka yüzeylerinden ölçüm yapabilen tarayıcı-slit ve Scheimpflug görüntüleme sistemlerinin kullanılmaya başlanmasıdır.^{2,3,4} Bu sayede, korneanın şekli hakkında daha doğru, güvenilir ve üç boyutlu bilgi elde edilmekte; ön ve arka kornea yüzey elevasyon ölçümü ve pakimetrik haritalama yapılabilmektedir.^{3,4,5,6,7} Orbscan ve Pentacam cihazlarından elde edilen elevasyon ölçümleri, keratokonuslu gözlerin arka yüzeyinde de korneal deformasyonun gerçekleştiğini göstermiştir. Arka elevasyon, keratokonusu normal korneadan ayıran en hassas parametredir.^{7,8,9,10,11} Sirius (CSO, İtalya), Scheimpflug görüntüleme analizi ile klasik Placido-disk teknolojisini birleştiren bir korneal tomografi cihazıdır. Bu teknoloji ile ön ve arka kornea eğriliği yüksek tutarlılıkla ölçülebilmektedir.^{12,13,14}

Keratokonus, korneanın sadece ön yüzeyini değil arka yüzeyini de etkileyen ektatik bir hastalık olduğundan, özellikle hastalığın ileri evrelerinde kornea endotel hücre sayısı ve morfolojisinde değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Keratokonus tanısında kornea endotelin değerlendirilmesi önemli olabilir. Bunun nedeni endotel hücrelerinin ektatik bölgelerde Descemet membranında oluşabilecek mikroskobik yırtıklar, stromal incelmeye bağlı ultraviyole radyasyon hasarları, kronik olarak gözleri ovuşturmak, uzun süreli kontakt lens kullanımı veya oksidatif stres gibi nedenlerle zarar görebilmeleridir.¹⁵ Keratokonus ayrıca Fuchs kornea endotel distrofisi ile de ilişki olabilir.¹⁶ Uygulanacak keratoplasti tekniğinin seçiminde kornea endotel hücrelerinin durumu göz önünde bulundurulmalıdır (düşük endotel hücre sayısına sahip gözlerde, derin anterior lamellar keratoplasti yerine Descemet soymalı endotel keratoplasti veya penetran keratoplasti yapılması gibi). Ayrıca, sınırlı sayıda endotel hücre bulunan gözlerde Cross-linking (CXL) prosedürü veya CXL protokollerinin seçimi (transepitelyal/hipotonik riboflavin solüsyonları ya da izotonik dekstran riboflavin solüsyonlarının seçimi gibi) endotel hücre toksisitesinin önlenmesi açısından önemlidir. Bununla birlikte, kornea endotel değişikliklerini keratokonustaki yeri belirsizliğini korumaktadır. Keratokonik gözlerden penetran keratoplasti sırasında çıkarılan kornealar histopatolojik olarak incelendiğinde, endotel hücre morfolojisinde bozulma ve sayısında azalma olduğu saptanmıştır.^{17,18} *In vivo* konfokal çalışmalardan elde edilen sonuçlar farklılık göstermektedir.^{19,20,21,22,23,24,25,26,27} Speküler mikroskopik incelemeler, keratokonuslu gözlerde endotel hücrelerin boyut (polimegatizma) ve şeklindeki (pleomorfizm) varyasyonun arttığını göstermiştir.^{28,29} Yakın zamanda gerçekleştirilen

bir çalışmada, hastalığın ilerlemesi ile birlikte endotel hücre yoğunluğunda (EHY) ve hegzagonalite yüzdesinde azalma eğilimi olduğu ve varyasyon katsayısının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak, keratokonus evresi ile endotel hücre morfolojisi ve yoğunluğundaki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.³⁰ Birbiri ile çelişen bu sonuçlar ve EHY ile topografik parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmamasının nedeni, bu çalışmalara dahil edilen keratokonus olgularının azlığı olabilir.

Bu çalışmada amacımız, farklı keratokonus evrelerinde kornea endotel hücrelerindeki değişimleri incelemek ve keratokonuslu gözlerde EHY ile keratometrik, pakimetrik ve elevasyon parametreleri arasındaki korelasyonu değerlendirmektir. Keratokonus morfolojisinin ve EHY değerlerinin incelendiği diğer çalışmalara kıyasla çalışmamız, keratokonusun farklı evrelerini kapsayan en büyük örnekleme sahip olması ile öne çıkmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel ve prospektif çalışma Selçuk Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma Selçuk Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı. Tüm hastalardan (18 yaşından küçük hastalar için ailelerinden) bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı.

Çalışmaya toplam 206 keratokonuslu hasta dahil edildi. Her hastaya, düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, slit-lamp biyomikroskopisi, göz içi basıncı ölçümü ve fundus muayenesini içeren kapsamlı oftalmolojik muayene yapıldı. Biyomikroskopik incelemede; korneada bombeleşme, stromal incelmeye, kornea apeksinde koni şeklinde çıkıntı, Fleischer halkası veya Vogt çizgileri bulgularından en az birini taşıması ve/veya kornea topografisinde çarpık aks olan veya olmayan asimetrik papyon paterni ve inferior-superior güç asimetrisi gibi keratokonus karakteristiğine sahip olması durumlarında keratokonus olarak kabul edildi. Göz cerrahisi geçiren, kontakt lens kullanan, santral kornea skarları olan, hidrops veya ilişkili kornea distrofisine sahip olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Kornea topografisi, 360° dönen Scheimpflug kamera ve Placido disk topografinin kombine olarak kullanıldığı Sirius korneal tomografi cihazı (CSO, İtalya) ile yapıldı. Scheimpflug görüntüleme, kornea ve ön kamaranın 25 radyal kesidinin birkaç saniye içinde elde edilip işlenmesini sağlar. Sirius cihazı, yüksek çözünürlük modunda ön kornea yüzeyinde 35.632 noktadan ve arka kornea yüzeyinde 30.000 noktadan yaklaşık 1 saniyeden daha kısa sürede ölçüm yapabilmektedir. Ayrıca ön ve arka kornea yüzeylerinin teğetsel ve aksiyal eğrilik verileri, kornea refraktif gücü ve pakimetri haritası elde edilmektedir. İkinci kamera ise ölçümler sırasında gözün hizalamasını kontrol eder. Ölçümler üretici firmanın talimatlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Hastalar cihazın önüne oturtularak çenelerini çeneliğe yerleştirmeleri ve alınları alınlığa yaslamaları istendi. Hastalardan bir iç fiksasyon noktasına odaklanmaları, her ölçümden önce gözyaşı film tabakasının optik açıdan düzgün olmasını sağlamak için gözlerini kırpmaları ve görüntüleme

sırasında gözlerini açık tutmaları istendi. Elde edilen verilerden kapsam ve merkezleme açısından Scheimpflug görüntü kalite değerlendirmesini geçerek “OK” sinyali alan ölçümler istatistiksel analize dahil edildi. Her göz için düz (K1) ve dik (K2) meridyende keratometri değerleri, ortalama keratometri, en ince kornea kalınlığı (EİKK), koninin apeks noktasında pakimetri (pakimetri apeksi) ve anterior-posterior elevasyonun en yüksek değerleri kaydedildi.

Kornea EHY ölçümleri ve morfoloji değerlendirmesi Confoscan 4 (NIDEK, Japonya) cihazı ile, non-kontakt spekülör mod kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümleri geniş açılı 20x problu non-kontakt endotel mikroskobu ile yapıldı. Hastanın başı, biyomikroskop muayenesine benzer şekilde yerleştirildi ve hastanın düz bir şekilde iç fiksasyon noktasına bakması istendi. Pupilin monitördeki görüntüsü net ve hedef dairesinin görünür olacak şekilde otomatik odaklama yapıldı. Analiz için üç ardışık görüntü seçildi. Santral ve parasantral alanlar operatör tarafından belirlendi ve otomatik hücre analizi ile genel hücre yoğunluğu, her bir hücrenin kenar sayısı ile yüzey alanı ve ayrıca genel pleomorfizm ve polimegatizm indeksleri tespit edildi. Üç görüntüden ortalama EHY, polimegatizm ve pleomorfizm değerleri hesaplandı ve istatistiksel analizi için kaydedildi.

Gözler, keratokonus evresi (CLEK) çalışmasına uygun olarak şu şekilde evrelere ayrıldı: En dik kornea meridyenin eğriliği (K2); <45 D hafif, 45-52 D orta ve >52 D ileri; korneanın EİKK değeri; <400 µm, 400-450 µm ve >450 µm.³¹

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS (Statistical Package for the Social Science, Versiyon 16; SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortalama değer ± standart deviasyon ve aralık olarak verildi. Dağılımın normal olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım göstermeyen tomografik ve endotel hücre parametreleri için gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık durumunda, iki grup arasındaki farkların değerlendirilmesinde Mann-Whitney-U testi ile Bonferroni post-

hoc analizi yapıldı. Kornea tomografik parametreleri ve endotel hücre parametreleri arasındaki korelasyonun belirlenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma, 100 erkek (24,29±7,7 yıl, 11-47 yıl) ve 106 kadın (26,26±7,5 yıl, 13-45 yıl) hastanın toplam 391 gözü dahil edildi. Yaş ve cinsiyet bakımında gruplar arası istatistiksel fark yoktu (p=0,07).

CLEK çalışmasına uygun olarak, 39 göz (%30) hafif keratokonus; 252 göz (%64,4) göz orta keratokonus; 100 göz ise (%25,6) ileri keratokonus olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,7). CLEK'ye göre kornea tomografi ve endotel hücre parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Keratokonus seviyesine göre gruplara karşılaştırıldığında; EHY değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve ileri keratokonusu en düşük düzeydeydi. Hafif, orta ve ileri evre grupları için sırasıyla 2628±262 hücre/mm², 2541,9±260,4 hücre/mm² ve 2414,6±384,3 hücre/mm² olarak ölçüldü.

Yüz yetmiş gözde EİKK değeri >450 µm, 161 gözde EİKK değeri 400-450 µm aralığında ve 60 gözde EİKK değeri <400 µm idi ve gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,09) (Tablo 2). EİKK değerlerine göre kornea tomografi ve endotel hücre parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 2'de detaylı olarak gösterilmektedir. EİKK değerleri >450 µm, 400-450 µm ve <400 µm olan gruplar için ortalama EHY değerleri sırasıyla 2592,3±277 hücre/mm², 2502±307 hücre/mm² ve 2348±296 hücre/mm² olarak bulundu (p<0,001).

Keratokonuslu gözler farklı evre ve kalınlık değerlerine göre gruplandırıldığında genel pleomorfizm ve polimegatizm indeksleri açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 2, 3).

EHY ile keratometrik değerler, ön ve arka elevasyon parametreleri ve kalınlık parametreleri arasında anlamlı ancak zayıf bir korelasyon saptandı (r=0,17-0,26) (p<0,05) (Tablo 3).

Tablo 1. Keratokonus evresine göre kornea topografik verileri ve endotel hücre parametreleri

	Tüm grup n=391 göz	Hafif (K2<45 D) n=39 göz	Orta (K2 45-52 D) n=252 göz	İleri (K2>52 D) n=100 göz	p değeri
Yaş (yıl)	25,31±7,7	25,6±9	25,2±7,6	25,8±7,1	0,7
K1 (D)	46,23±3,56	42,68±1,2	45,21±2	50,2±4	<0,001
K2 (D)	49,85±3,97	44,3±0,85	48,6±1,8	55,2±2,9	<0,001
EİKK (µm)	443,1±48,7	483,5±37,6	451,4±39,1	406,4±52,6	<0,001
Pakimetri apeksi (µm)	462,31±50,75	508,7±32,5	468,7±43,5	428,1±53,1	<0,001
Arka elevasyon (µm)	48,3±30,7	27,8±16,2	44,2±26,6	66,7±35,6	<0,001
Ön elevasyon (µm)	28,6±16,8	14,9±8,2	26,1±13,9	40,2±19,1	<0,001
EHY (hücre/mm ²)	2517,92±303,6	2628±262	2541,9±260,4	2414,6±384,3	<0,001
Pleomorfizm (%)	37,5±9,7	39,04±8,4	37,8±9,7	36,4±10,3	0,3
Polimegatizma (%)	52,01±11,1	52,9±9,2	51,5±10,7	52,9±12,8	0,5
Non-parametrik Kruskal-Wallis testi D: Diyoptri, K1: Düz keratometri değeri, K2: Dik keratometri değeri, EİKK: En ince kornea kalınlığı, EHY: Endotel hücre yoğunluğu					

Tablo 2. En ince kornea kalınlığına göre kornea topografik verileri ve endotel hücre parametreleri

	EİKK >450 µm n=170 göz	EİKK 400-450 µm n=161 göz	EİKK <400 µm n=60 göz	p
Yaş (yıl)	25,05±8,1	25,1±7,3	27,2±7,1	0,09
K1 (D)	44,6±2,1	46,31±2,6	50,8±4,8	<0,001
K2 (D)	47,96±2,9	49,95±2,9	54,9±4,5	<0,001
EİKK (µm)	486,2±25,2	427,4±14,5	363,4±28,8	<0,001
Pakimetri apeksi (µm)	503,1±28,1	445,9±28,3	390,7±43,2	<0,001
Arka elevasyon (µm)	37,1±26,5	50,7±27,3	73,6±34,3	<0,001
Ön elevasyon (µm)	22,2±14,6	30,3±14,8	42,3±18,3	<0,001
EHY (hücre/mm ²)	2592,3±277	2502±307	2348±296	<0,001
Pleomorfizm (%)	38,5±9,5	37,1±9,9	35,9±9,9	0,1
Polimegatizma (%)	51,5±10,2	52,8±11,4	51,4±12,9	0,4
Non-parametrik Kruskal-Wallis testi D: Diyoptri, K1: Düz keratometri değeri, K2: Dik keratometri değeri, EİKK: En ince kornea kalınlığı, EHY: Endotel hücre yoğunluğu				

Tablo 3. Endotel hücre yoğunluğu ile kornea kalınlığı ve topografik parametreler arasındaki korelasyon

Spearman Rho katsayısı	EHY (hücre/mm ²)	p
K1 (D)	-0,21	<0,001
K2 (D)	-0,21	<0,001
EİKK (µm)	0,26	<0,001
Pakimetri apeksi (µm)	0,19	<0,001
Arka elevasyon (µm)	-0,17	<0,001
Ön elevasyon (µm)	-0,17	<0,001
EHY: Endotel hücre yoğunluğu, K1: Düz keratometri değeri, K2: Dik keratometri değeri, D: Diyoptri, EİKK: En ince kornea kalınlığı		

Tartışma

Literatürde, keratokonusu kornea endotel değişikliklerini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, halen keratokonusu endotel hücre sayısı ve morfolojisinde değişim değişmediği ve hastalığın progresyonu ile bu değişikliklerin ilerleyip ilerlemediği konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Keratokonusu EHY'nin azaldığına işaret eden konfokal çalışmalardan birinde Uçakhan ve ark.¹⁹ Confoscan 2.0 (NIDEK, Japonya) kullanarak 24 keratokonuslu hastanın 48 gözü ile 22 sağlıklı bireyin 44 gözünü EHY değişimleri bakımından gözleri CLEK'ye göre sınıflayarak karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonucunda keratokonik gözlerde (2754±312 hücre/mm²) kontrol gözlerle (2900±354 hücre/mm²) kıyasla daha düşük EHY saptanmış olsa da bu fark klinik açıdan anlamlı değildir. İleri keratokonuslu gözlerde (ortalama K>55 diyoptri (D), n=26) EHY'nin, orta {ortalama 47-55 D, n=17} ve hafif (ortalama K<47 D, n=5) keratokonuslu gözlerden istatistiksel olarak düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05). Aynı çalışmada, ortalama endotel hücre altıgenlik yüzdesinin keratokonuslu gözlerde kontrollere kıyasla (p<0,05) ve ileri keratokonuslu gözlerde hafif ve orta dereceli keratokonuslu gözlerle kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (p>0,05). Mocan ve ark.²⁰ tarafından,

Confoscan 3.0 (NIDEK, Japonya) kullanılarak yapılan bir çalışmada endotel hücre sayısının benzer şekilde keratokonus hastalarında (2719±279 hücre/mm²) kontrollere (2924±300 hücre/mm²) kıyasla azaldığı bildirilmiştir. Niederer ve ark.²¹ tarafından yapılan ve lazer-taramalı konfokal mikroskopi (HRT, Heidelberg, Almanya) kullanılan bir çalışmada, keratokonuslu gözlerde EHY'nin (2412,2±339,5 hücre/mm²) kontrollere kıyasla (2845,6±313,0 hücre/mm²) anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Ancak hafif (en dik K<45 D) ve orta (en dik K 45-52 D arasında) (toplam n=21) düzey keratokonuslu gözler ile ileri keratokonuslu (en dik K>52 D) gözler (n=31) arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (hücre sayıları sırasıyla; 2510,6±334,4 hücre/mm² ve 2345,5±331,8 hücre/mm²) (p=0,09). Bitirgen ve ark.²² kontakt lens kullanımı öyküsü olmayan 78 keratokonus hastası ile 36 sağlıklı yaş uyumlu kontrolde EHY değerlerini karşılaştırmış, sağlıklı gözlerde EHY'nin (2875±223 hücre/mm²) keratokonik gözlerle (2686±265 hücre/mm²) oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (p<0,001). El-Agha ve ark.³⁰ farklı evrelerdeki 40 keratokonuslu gözde (evre 1=11 göz, evre 2=17 göz ve evre 3=12 göz) kornea EHY ile morfoloji arasındaki korelasyonu değerlendirmiştir. Evre 3 keratokonuslu gözlerde EHY'nin (2214,8±748 hücre/mm²) ve evre 1 (2404,5±345 hücre/mm²) ve evre 2 (2455,4±331 hücre/mm²) gözlerden daha düşük olduğu bulunmuştur (p=0,91). Ayrıca hastalığın ilerlemesi ile varyasyon katsayısında artış ve altıgenlik yüzdesinde düşüş olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Bunun nedeni her gruptaki örneklem sayısının küçük olması olabilir.

Öte yandan bazı çalışmalarda, endotelde keratokonus ile ilişkili herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.^{21,22,23,24} Weed ve ark.²³ tarafından Confoscan kullanılarak yapılan bir çalışmada, 19 keratokonuslu göz (orta evre: 2888 hücre/mm²; ileri evre: 2941 hücre/mm²) ile 38 sağlıklı göz (3043 hücre/mm²) karşılaştırılmış ve EHY bakımından bir farklılık bulunmamıştır. Yeniad ve ark.²⁴ Confoscan 2.0 kullandıkları çalışmalarında, hafif/orta dereceli keratokonuslu gözler ile sağlıklı gözleri arasında,

kontakt lens kullanımı öyküsüne göre alt gruplara ayrıldığında bile, EHY değerleri açısından herhangi bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Timucin ve ark.²⁵ tarafından lazer-taramalı konfokal mikroskop ile yapılan bir çalışmada, keratokonuslu gözler ($2731,6 \pm 303,2$ hücre/mm²) ve kontroller ($2664,9 \pm 319,5$ hücre/mm²) arasında EHY açısından anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p=0,4$). Keratokonuslu gözler hastalığın evresine göre hafif (en dik K<45 D, n=19), orta (en dik K 45-52 D arasında, n=21) ve ileri (en dik K>52 D, n=25) olarak sınıflandırıldığında yine anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,17$). Ozgurhan ve ark.²⁶, belirgin keratokonus (n=30), subklinik keratokonus (n=32), keratokonus hastaların yakınları ve sağlıklı kontrol grubu arasında ortalama EHY değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir.

Hollingsworth ve ark.²⁷ tarafından, tandem-taramalı konfokal mikroskopi (Tomey Confoscan) ile yapılan bir çalışmaya 29 keratokonuslu göz ve 29 sağlıklı yaş uyumlu göz dahil edilmiş ve ilginç olarak keratokonuslu gözlerde endotel hücre sayısının (3250 ± 352 hücre/mm²) sağlıklı gözlerden (3056 ± 365 hücre/mm²) yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁷ Polimegatizm düzeyi açısından keratokonuslu gözlerin ($0,35 \pm 0,05$) kontrol gözlerden ($0,38 \pm 0,07$) farklı olmadığı saptanmıştır.

Literatürdeki çelişkili sonuçlar; farklı CLEK'ye göre çalışmaya dahil edilen örneklem sayısının azlığı, dışlama kriterlerindeki farklar (mevcut veya geçmiş kontakt lens kullanımı), farklı ölçüm cihazlarının kullanımı (tarayıcı-slit veya lazer-taramalı konfokal mikroskop), hücre yoğunluğu hesaplanması veya görüntünün elde edilmesi aşamasındaki teknik farklar (görüntü boyutu, görüntü konumu, hücre sayımının otomatik veya manuel olması gibi) ya da hastalığın sınıflandırılmasındaki (Krumleisch-Amsler, CLEK, vs.) farklılıklardan kaynaklanabilir. Keratokonuslu gözde toplam endotel hücre sayısının 1/400'ünden azını kapsayan merkezi tek bir ölçüm, incelenen örneğin bütününe tam olarak yansıtmama ihtimali nedeniyle pleomorfizm, polimegatizm ve eksantrik konideki endotel hücre hasarının gözden kaçmasına neden olabilmektedir.¹⁵ Ayrıca, görüntü kalitesi bozulması hesaplamaların güvenilirliğini azaltmaktadır.

Literatürde yer alan çalışmaların çoğuna dahil edilen keratokonuslu göz sayısı (n<70) sınırlıdır ve bu gözlerin çoğu erken ve orta evrelerdedir. Bu evrelerde endotelde değişik beklenmemektedir. Bazı çalışmalar keratokonuslu gözlerde EHY'nin azaldığını saptayabilmiş ancak keratokonusun farklı evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Bu durum yine her evreye dahil edilen göz sayısının azlığı ile açıklanabilir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının artırılması ile bu çalışmaların çoğunda muhtemelen istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşılacağı kanaatindeyiz. Bu nedenle çalışmamıza yüksek sayıda keratokonuslu göz (n=391 göz) dahil edildi ve gözler CLEK çalışmasının önerileri ve EİKK değerlerine göre gruplandı. Çalışmamızda Scheimpflug görüntüleme ve klasik Placido-disk teknolojisini birleştiren yeni bir korneal topografi cihazı olan Sirius kornea tomografi cihazı (SCO, İtalya) ve geniş açılı, 20x problu ve inceleme başına 1000 hücreye kadar sayım yapabilen Confoscan-4 (Tokyo, Japonya) mikroskobu sistemi kullanıldı. Otomatik endotel analizi,

yoğunluğun yanı sıra polimegatizm ve pleomorfizm indekslerini ölçebilmektedir. Bu nedenle Confoscan-4, kornea endotelinin değerlendirilmesinde diğer konfokal mikroskoplardan daha objektiftir. Çalışmamızda EHY'nin, ileri evre keratokonus ve ince kornealarda daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca EHY ile topografik parametreler arasında anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($p<0,05$) Bazal epitel hücre yoğunluğunun azalmasına, keratosit kaybına ve endotel hücre hasarına yol açtığı bildirildiği için halen kontakt lens kullanan veya daha önce kontakt lens kullanımı öyküsü olan olgular çalışmamıza dahil edilmedi.^{24,26,32} Edmonds ve ark.³² tarafından yapılan bir çalışmada, yaş ve keratokonus seviyesine göre düzeldikten sonra, endotel hücre sayısının SoftPerm kontakt lens kullanan hastalarda (2157 ± 442 hücre/mm²) kontakt lens kullanmayan hastalara (2538 ± 398 hücre/mm²) göre %18, yumuşak torik kontakt lens kullanan hastalara (2483 ± 292 hücre/mm²) göre ise %15 daha az olduğu bulunmuştur. Olgu sayısının yüksek olması, çalışmaya dahil edilme kriterlerin doğru belirlenmesi ve en son teknoloji yöntemlerinin kullanılması çalışmamızın sonuçlarını istatistiksel açıdan daha güvenilir ve anlamlı kılmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, keratokonus progresyonu ile birlikte endotel hücre sayısının azaldığı düşünülürse, özellikle EİKK'nin 400 µm'den ince olduğu kornealarda ve ileri evre keratokonuslu gözlerde speküler/konfokal mikroskopi ile tarama yapılmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2013/236).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Banu Bozkurt, Ümit Kamış, **Konsept:** Banu Bozkurt, **Dizayn:** Banu Bozkurt, **Veri Toplama veya İşleme:** Mevlüt Yılmaz, Ali Meşen, **Analiz veya Yorumlama:** Banu Bozkurt, Ümit Kamış, Süleyman Okudan, Bengü Ekinci Köktekir, **Literatür Arama:** Banu Bozkurt, Mevlüt Yılmaz, Ali Meşen, **Yazan:** Banu Bozkurt.

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. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:325-333.
3. Matalia H, Swarup R. Imaging modalities in keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:394-400.
4. Belin MW, Kachikian SS. An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed-a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37:14-29.

5. Ho JD, Tsai CY, Tsai RJ, Kuo LL, Tsai IL, Liou SW. Validity of the keratometric index: evaluation by the Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:137-145.
6. Orucoglu F. Incidence and Tomographic Evaluation of Unilateral Keratoconus. *Turk J Ophthalmol.* 2013;43:83-86.
7. Quisling S, Sjöberg S, Zimmerman B, Goins K, Sutphin J. Comparison of Pentacam and Orbscan II on posterior curvature topography measurements in keratoconus eyes. *Ophthalmology.* 2006;113:1629-1632.
8. Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, Higaki S, Maeda N, Miyata K. Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus. *Ophthalmology.* 2000;107:1328-1332.
9. De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology.* 2008;115:1534-1539.
10. Mihaltz K, Kovács I, Takács A, Nagy ZZ. Evaluation of Keratometric, Pachymetric, and Elevation Parameters of Keratoconic Corneas With Pentacam. *Cornea.* 2009;28:976-980.
11. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:459-463.
12. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38:971-977.
13. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido topography. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:1809-1816.
14. Montalbán R, Alió JL, Javaloy J, Piñero DP. Comparative analysis of the relationship between anterior and posterior corneal shape analyzed by Scheimpflug photography in normal and keratoconus eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:1547-1555.
15. McMonnies CW. Corneal endothelial assessment with special references to keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2014;91:124-134.
16. Vira S, Abugo U, Shih CY, Udell IJ, Sperling B, Hannush SB, Basti S, Bouchard CS. Descemet stripping endothelial keratoplasty for the treatment of combined fuchs corneal endothelial dystrophy and keratoconus. *Cornea.* 2014;33:1-5.
17. Fernandes BF, Logan P, Zajdenweber ME, Santos LN, Cheema DP, Burnier MN Jr. Histopathological study of 49 cases of keratoconus. *Pathology.* 2008;40:623-626.
18. Sturbaum CW, Peiffer RL Jr. Pathology of corneal endothelium in keratoconus. *Ophthalmologica.* 1993;206:192-208.
19. Uçakhan O, Kanpolat A, Yılmaz N, Ozkan M. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2006;32:183-191.
20. Mocan MC, Yılmaz PT, Irkeç M, Orhan M. In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus. *Curr Eye Res.* 2008;33:933-939.
21. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:2964-2970.
22. Bitirgen G, Ozkagnici A, Bozkurt B, Malik RA. In vivo corneal confocal microscopic analysis in patients with keratoconus. *Int J Ophthalmol.* 2015;8:534-539.
23. Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CN. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond).* 2007;21:614-623.
24. Yenid B, Yılmaz S, Bilgin LK. Evaluation of the microstructure of cornea by in vivo confocal microscopy in contact lens wearing and non-contact lens wearing keratoconus patients. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33:167-170.
25. Timucin OB, Karadağ ME, Cinal A, Asker M, Asker S, Timucin D. Assessment of corneal endothelial cell density in patients with keratoconus not using contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013;36:80-85.
26. Ozgurhan EB, Kara N, Yildirim A, Bozkurt E, Uslu H, Demirok A. Evaluation of corneal microstructure in keratoconus: a confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:885-893.
27. Hollingsworth JG, Efron N, Tullo AB. In vivo corneal confocal microscopy in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2005;25:254-260.
28. Matsuda M, Suda T, Manabe R. Quantitative analysis of endothelial mosaic pattern changes in anterior keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1984;98:43-49.
29. Laing RA, Sandstrom MM, Berrospi AR, Leibowitz HM. The human corneal endothelium in keratoconus: a specular microscopic study. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:1867-1869.
30. El-Agha MS, El Sayed YM, Harhara RM, Essam HM. Correlation of Corneal Endothelial Changes With Different Stages of Keratoconus. *Cornea.* 2014;33:707-711.
31. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea.* 1996;15:139-146.
32. Edmonds CR, Wung SF, Husz MJ, Pemberton B. Corneal endothelial cell count in keratoconus patients after contact lens wear. *Eye Contact Lens.* 2004;30:54-58.