



Keratokonus Progresyonunun Öngörülmesinde Başlangıç Biyomekanik Özelliklerin Korneal Tomografiye Üstünlüğü

Superiority of Baseline Biomechanical Properties over Corneal Tomography in Predicting Keratoconus Progression

✉ Mehmet Akif Erol, ✉ Eray Atalay, ✉ Onur Özalp, ✉ Abdullah Divarcı, ✉ Nilgün Yıldırım

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

Öz

Amaç: Keratokonus (KK) progresyonu ile ilişkili korneanın biyomekanik ve tomografik faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya en az 1 yıl takibi olan 111 KK hastasının 111 gözü dahil edildi. Başlangıçta ilk iki vizitin her birinde yapılan Pentacam ölçümleri ayrı ayrı referans alınarak Belin ABCD KK progresyon ekranında değerlendirildi. Bu ekranda yer alan A, B ve C parametrelerinden herhangi birisinin $\geq 95\%$ güven aralığını veya herhangi ikisinin $\geq 80\%$ güven aralığını aşması progresyon olarak tanımlandı. Başlangıç muayenesinde tomografik olarak daha iyi olan göz çalışma gözü olarak seçildi. Analiz edilen Pentacam parametreleri maksimum keratometri (Kmaks), ortalama keratometri (Kort), merkezi kornea kalınlığı, en ince kornea kalınlığı, Zernike analizinde 90° vertikal ön ve arka Koma verileri ve Belin Ambrosio Enhanced Ectasia Display Final D değeri idi. Kornea histerezi (KH) ve kornea direnç faktörü (KDF), Ocular Response Analyzer'den (ORA) elde edilen dalga formu parametreleri ile birlikte analiz edildi. KK progresyonu ile ilişkili faktörler t-testleri ve lojistik regresyon testleri kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Progresyon gösteren ve göstermeyen gruplarda sırasıyla 44 (ortalama yaş: $27,1 \pm 8,5$ yıl, kadın: 25) ve 67 (ortalama yaş: $31,1 \pm 9,1$ yıl, kadın: 36) hasta vardı. Her ne kadar Pentacam parametreleri KH ve KDF ile birlikte iki grup arasında benzer olsa da ikinci aplanasyon sinyalinin türetilen ORA dalga formu parametrelerinden p2area progresyon gösteren grupta istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. ($p=0,02$). p2area'daki 100 birim azalış, lojistik regresyon analizinde KK progresyon olasılığını yaklaşık $\%30$ artırdı ($\beta=0,707$, $p=0,001$, model $r^2=0,27$).

Sonuç: KK progresyonunun öngörülmesinde ORA'nın ikinci aplanasyon sinyalinin türetilen parametrelerin diğer ORA ve Pentacam parametrelerine göre daha üstün olduğu izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, progresyon, ORA, biyomekanik, tomografi, topografi

Abstract

Objectives: To determine corneal biomechanical and tomographic factors associated with keratoconus (KC) progression.

Materials and Methods: This study included 111 eyes of 111 KC patients who were followed-up for at least 1 year. Progression was defined as the presence of progressive change between the first two consecutive baseline visits in any single parameter (A, B, or C) $\geq 95\%$ confidence interval or two parameters $\geq 80\%$ confidence interval for the KC population evaluated by the Belin ABCD progression display. The eye with better initial tomographic findings was chosen as the study eye. Analyzed Pentacam parameters were maximum keratometry (Kmax), minimum pachymetry (Kmin), central corneal thickness, thinnest corneal thickness, 90° vertical anterior and posterior coma data in Zernike analysis, and Belin Ambrosio Enhanced Ectasia Display Final D value. Corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) were analyzed together with the waveform parameters obtained with Ocular Response Analyzer (ORA). Factors related to KC progression were evaluated using t-tests and logistic regression tests. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results: There were 44 (mean age: 27.1 ± 8.5 years, female: 25) and 67 (mean age: 31.1 ± 9.1 years, female: 36) patients in the progressive and non-progressive groups, respectively. Although Pentacam parameters along with CH and CRF were similar between the two groups,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Eray Atalay, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

E-posta: eatalay@ogu.edu.tr ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2536-4279

Geliş Tarihi/Received: 17.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 05.11.2020

Cite this article as: Erol MA, Atalay E, Özalp O, Divarcı A, Yıldırım N. Superiority of Baseline Biomechanical Properties over Corneal Tomography in Predicting Keratoconus Progression. Turk J Ophthalmol 2021;51:257-264

ORA waveform parameter derived from the second applanation signal p2area was statistically significantly lower in the progressive group ($p=0.02$). Each 100-unit decrease in p2area increased the likelihood of keratoconus progression by approximately 30% in the logistic regression analysis ($\beta=0.707$, $p=0.001$, model $r^2=0.27$).

Conclusion: Parameters derived from the second applanation signal of ORA may be superior to conventional ORA parameters and corneal tomography in predicting KC progression.

Keywords: Keratoconus, progression, ORA, biomechanics, tomography, topography

Giriş

Keratokonus (KK); patogenezi tam olarak bilinmeyen, korneanın incilmesi ve koni şeklinde dikleşmesi ile karakterize ilerleyici ektazik hastalığıdır. Genel olarak prevalansı 1/2.000 olan KK'nin daha gelişmiş tomografik/topografik yöntemlerin kullanıldığı yakın tarihli çalışmalarda görülme sıklığını %1,5-3,6 aralığında olduğu bildirilmiştir.^{1,2,3} KK sıklıkla ergenlik çağında başlar ve genellikle asimetrik tutulum gösterir.^{4,5,6} Hastalık her ne kadar yaşamın ikinci on yılında ortaya çıkıyor gözüktüğü de Hollanda merkezli bir çalışmada KK'li hastaların daha geç yaşta (ortalama; 28,3 yaş) tanı aldıkları ortaya konulmuştur.⁷ İlerleyici özellik gösteren KK'de tanının geç konulması ve progresyonun erken saptanmasındaki güçlük tedavi yaklaşımı konusundaki algoritmayı etkilemektedir.

KK'de progresyonu engellemeye yönelik geliştirilen korneal çapraz bağlama (KÇB) tedavisi aynı zamanda keratoplasti ihtiyacını önemli ölçüde azaltmaktadır.^{8,9} On sekiz yaş üstü KK olgularında progresyon takibi ile KÇB tedavisine karar verilirken, pediatrik olgularda progresyon %88'lere varan oranlarda olması nedeniyle genel yaklaşım ilk tanı konulduğunda KÇB yapılması şeklindedir.^{10,11}

Günümüzde KK progresyonunu saptamada birçok farklı parametre kullanılmasına rağmen, progresyon tanımı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Belin ve ark.¹² tarafından geliştirilen ABCD KK evreleme sistemini temel alan Belin ABCD progresyon ekranı, 2017 yılında Pentacam yazılımına ilave edilerek KK'nin progresyonu için daha sistematik yeni bir yaklaşım getirilmiştir. Bu programda korneanın en ince noktasını çevreleyen 3 mm'lik alanda ön yüzey eğrilik yarıçapı (A), arka yüzey eğrilik yarıçapı (B), en ince kornea kalınlığı (EİKK) (C) ile birlikte en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (D) değerleri, normal ve KK olguları için ölçümler arası değişkenlik %80 ve %95 güven aralığında verilmiştir. Ölçümler arası değişkenliğin güven sınırları dışında olması progresyon lehine yorumlanmaktadır.

Çalışmamızda Belin ABCD analizine göre progresyon gösteren KK olgularının başlangıç tomografik ve biyomekanik özelliklerinin progresyon üzerindeki etkisini ortaya koymaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya 2015-2019 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversite Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi'nde takibe alınan KK hastalarından en az 1 yıllık takibi olan ve en az 3 ay aralıkla 3 ayrı Scheimpflug kornea tomografisi (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) ve başlangıç muayenesinde oküler response

analyzer (ORA, Reichert Inc., Depew, NY, USA) ölçümü bulunan 111 KK hastası dahil edildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin şartlarına uygun bir şekilde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.05.2020/07 sayılı izniyle gerçekleştirildi.

KK tanısı: Fleischer halkası, Vogt stria ve apikal skar gibi biyomikroskopik belirtiler; keratometri değerleri (K1/K2) >48 dioptri (D); maksimum keratometri (Kmaks) >49, akslarda çarpıklık, inferior dikleşme, düzensiz astigmatizma, anormal arka elevasyon ve anormal kornea kalınlığı dağılımı gibi KK ile uyumlu kornea tomografik bulgular ile konuldu.¹ Korneal çapraz bağlama, penetran keratoplasti, derin anterior lameller keratoplasti ve katarakt cerrahisi de dahil olmak üzere önceden oküler cerrahi geçiren gözler, kornea skarı ve oküler yüzey problemi olan hastalar, 18 yaş altındaki hastalar ve progresyon potansiyeli olmayan topografik KK evrelemesine (TKC) göre evre 4 (son evre) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Başlangıçta 3 ay $\pm$ 1 ay aralıkla yapılan ardışık ilk iki vizitin her birinde yapılan Pentacam ölçümleri ayrı ayrı referans alınarak Belin ABCD KK progresyon ekranında değerlendirildi. Bu ekranda yer alan A, B ve C parametrelerinden herhangi birisinin ≥ 95 güven aralığını (KK'li hasta popülasyonu için - düz kırmızı çizgi) veya herhangi ikisinin (örneğin; A ve C) ≥ 80 güven aralığını (KK'li hasta popülasyonu için - kesintili kırmızı çizgi) aşması progresyon olarak tanımlandı. Yapılan çalışmalarda görme keskinliği kriteri olan D kriterinin progresyon yönünde değerli bir bulgu olmadığı gösterildiği için değerlendirme dışı bırakıldı.^{11,13} Çalışmaya her hastanın tek gözü dahil edildi. Herhangi bir gözü progresyon gösteren hasta olgu bazında progresyon olarak değerlendirildi. Tek gözde progresyon gösteren hastalarda progresif göz, çift taraflı progresyon gösteren veya progresyon göstermeyen hastalarda ise başlangıç muayenesinde daha iyi olan göz analize dahil edildi. Kontakt lens kullananlarda Pentacam ve ORA çekimleri kliniğimizde rutin uygulama olan kontakt lenslerin çıkarılmasından en az 1 saat sonra yapıldı.

Progresyonla ilişkisi analiz edilen Pentacam parametreleri Kmaks, EİKK, merkezi kornea kalınlığı (MKG), 90° vertikal ön ve arka Koma ve Belin Ambrosio Enhanced Ectasia Display Final D değeri (BAD D); ORA parametreleri korneal histerezis (KH), kornea direnç faktörü (KDF) ve aplanasyon dalga formu parametreleri (p1area, p2area, uslope1, uslope2, dslope1, dslope2, w1, w2, h1, h2) idi (Tablo 1).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 22.0 paket programı (IBM Corp, Armonk, NY, USA) kullanıldı. KK progresyonu ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesinde bağımsız gruplar t-test

ile tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli lojistik regresyonda anlamlılık gösteren ($p<0,05$) ve birbirleriyle çoklu bağlantı (multicollinearity) göstermeyen değişkenler çok değişkenli modelde incelendi. Grup içi başlangıç ve son muayenelerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 111 hastanın ortalama yaşı $29,4\pm9,0$ yıl, 50'si (%45) erkek, ortalama $26,4\pm12,0$ ay takip süresi içerisindeki progresyon oranı ise %39,6 ($n=44$) idi. Progresyon gösteren ve göstermeyen gruplarda E/K oranı sırasıyla 25/19 ve 36/31 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,75$). Progresyon gösteren grup, progresyon göstermeyen gruba göre daha genç olgulardan oluşmaktaydı (yaş ortalamaları sırasıyla; $27,1\pm8,5$ ve $31,1\pm9,1$, $p=0,02$). Ortalama takip süresi progresyon gösteren grupta daha uzundu (sırayla; $29,5\pm10,9$, $24,4\pm11,7$ ay, $p=0,03$). Takip süresince progresyon gösteren grupta Kmaks ve ortalama keratometri (Kort) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p<0,05$), MKK ve EİKK'de ise marjinal anlamlı azalma izlendi (Şekil 1). Progresyon göstermeyen grupta adı geçen 4 parametre takip süresince stabil idi (Şekil 1).

Progresyon gösteren ve göstermeyen grupların başlangıç muayenesindeki TKC evreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Progresyon gösteren hastaların %63,6'sı ($n=28/44$), progresyon göstermeyen hastaların ise %58,2'si ($n=39/67$) TKC evrelemesine göre evre 2 ve 3 idi. Progresyon gösteren olgularda hangi ABC kriterinin progresyon lehine bulgu verdiği incelendiğinde sıklık sırasına göre sırasıyla B (%84), A (%77) ve C (%64) kriterinin progresyon gösterdiği izlendi (Şekil 2).

Başlangıç muayenesinde kaydedilen ortalama Kmaks, Kort, EİKK, MKK, 90° dikey ön ve arka koma, final BAD D, minimum/maksimum/ortalama Ambrósio ilişkili kalınlık (ART minimum/maksimum/Avg sırasıyla) değerleri her iki grupta benzer bulundu (Tablo 3, bütün p değerleri $p>0,05$). Başlangıç KDF ve KH ortalama değerleri her iki grupta benzer olmakla birlikte (Tablo 3, ikisi de $p>0,05$), progresyon gösteren grupta dalga formundan elde edilen p2area, uslope2, dslope1, h1 ve h2 değerleri diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde

daha düşüktü (Tablo 3, p değerleri sırasıyla: 0,026, 0,036, 0,021, 0,034, 0,029).

KK progresyonuna etki eden tomografik ve biyomekanik faktörlerin incelendiği ve yaş, cinsiyet, Kmaks ve takip süresine göre düzeltilmiş tek değişkenli lojistik regresyon analizinde hiçbir başlangıç Pentacam değişkeninin progresyonla ilişkili olmadığı (Tablo 4), fakat ORA ikinci aplanasyon dalga formu parametrelerinden h2 [her 10 birim artış için olasılık oranı (OO): 1,06, %95 GA: 1,01-1,11, $p=0,03$, Tablo 4] ve p2area'nın (her 100 birim artış için OO: 1,08, %95 GA: 1,01-1,15, $p=0,02$, Tablo 4) progresyonda belirleyici olduğu görüldü. Aynı analizde yaş (her 1 yıl için OO: 1,07, $p=0,01$, Tablo 4) ve takip süresinin de (her 1 yıl için OO: 1,60, $p=0,03$, Tablo 4) progresyonla ilişkili olduğu izlendi. Çok değişkenli modelde bir arada incelenen yaş, takip süresi ve p2area'nın birbirinden bağımsız bir şekilde progresyonda belirleyici olduğu görüldü (Tablo 4). Progresyon gösteren ve göstermeyen olguların ORA aplanasyon dalga traseleri üst üste çizdirildiğinde, progresyon gösteren olguların 1. aplanasyonda nispeten daha erken aplane oldukları ve 2. aplanasyon dalgasında ise daha geç düzleşme gösterdikleri izlendi. Ek olarak; progresyon gösteren olguların 1. ve 2. aplanasyon dalga yüksekliklerinin progresyon göstermeyen olgulara göre daha düşük olduğu görüldü (Şekil 3).

Tartışma

Bu çalışmada Belin ABCD progresyon ekranında bulunan A, B ve C parametrelerine göre tanımlanan progresyon, olguların %39,6'sında ($n=44$) izlendi. Progresyon gösteren olgularda takip boyunca Kmaks ve Kort'nın sırasıyla 1,0 D ve 0,50 D arttığı, MKK ve EİKK'nın ise yaklaşık 5 μ m incelendiği tespit edildi (Şekil 1). Progresyon kararının verilmesinde en etkili parametrenin arka yüzey yarı eğrilik çapı (B kriteri - %84) olduğu, onu ön yüzey yarı eğrilik çapı (A kriteri - %77) ve en ince kornea kalınlığının (C kriteri - %64) izlediği görüldüğü (Şekil 2). KK progresyonu; genç yaş (1 yıl için OO: 1,08, $p=0,006$), uzun takip süresi (1 yıl için OO: 1,78, $p=0,01$) ve başlangıç ORA ölçümünün 2. aplanasyon dalgasına ait p2area parametresinin daha düşük olması (100 birim için OO: 1,07, $p=0,01$) ile ilişkili bulundu (Tablo 3).

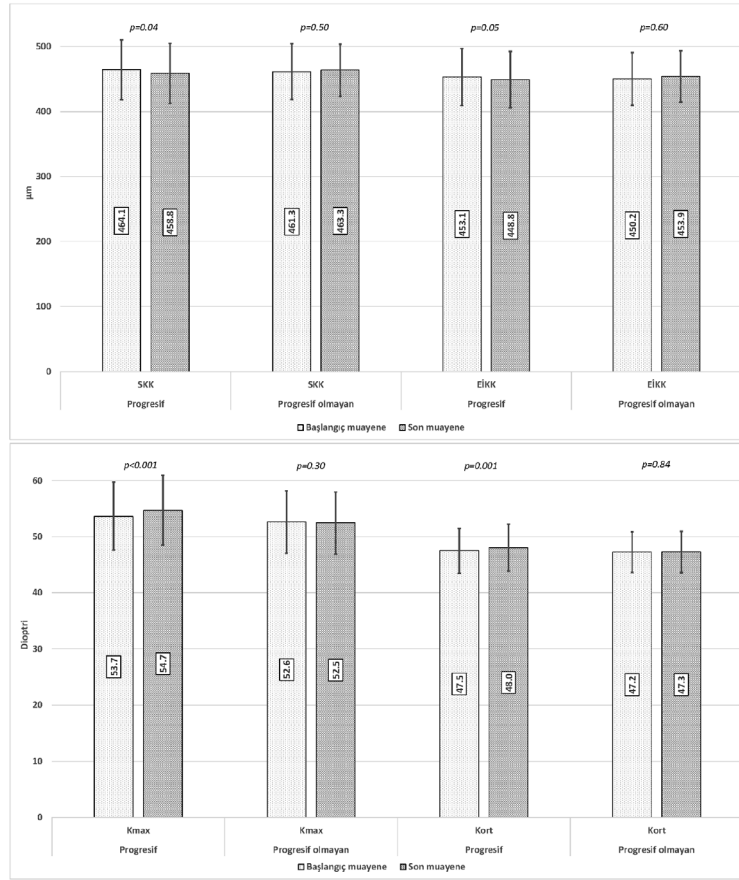
KK ve ektatik hastalıklar gündemiyle 2015 yılında toplanan Delphi panelinin global konsensus raporuna göre progresyon üç kriterden (ön kornea yüzeyinde dikleşme, arka kornea yüzeyinde dikleşme, korneada incelleme ve/veya periferik korneanın en ince kornea noktasına olan oranındaki artış) en az ikisinin sağlanması olarak tanımlanmış fakat bu parametrelerdeki hangi miktardaki

Tablo 1. Oküler Response Analyser (ORA) dalga formu parametreleri açıklamaları

Parametreler	Tanımlamalar
p1area/p2area	1. ve 2. aplanasyon dalgalarının üst %75'lik tepe alanı
uslope1/uslope2	1. ve 2. aplanasyon dalgalarının %25'lik yükseltiden zirveye olan yukarı eğimi
dslope1/dslope2	1. ve 2. aplanasyon dalgasının zirveden %25'lik yükseltiye olan aşağı eğimi
w1/w2	1. ve 2. aplanasyon dalgasının %25'lik yükseltisindeki yatay dalga genişliği
h1/h2	1. ve 2. aplanasyon dalgasının %25'lik yükseltiden zirveye olan dikey mesafesi

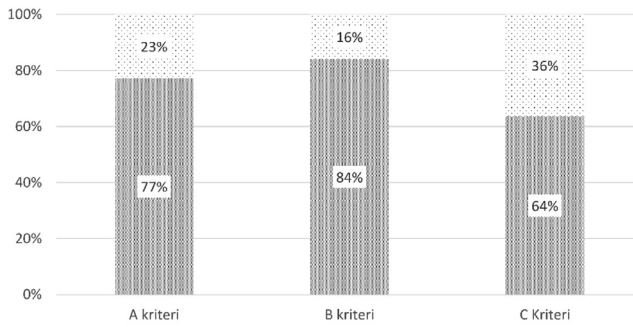
Tablo 2. Progresyon durumlarına göre tomografik keratokonus evreleri

	TKC evresi n (%)				
	0	1	2	3	p değeri
Progresyon yok	13 (%19,4)	15 (%22,4)	28 (%41,8)	11 (%16,4)	0,10
Progresyon var	2 (%4,5)	14 (%31,8)	17 (%38,6)	11 (%25,0)	



Şekil 1. Progresyon durumlarına göre korneal kalınlık ve keratometri değer analizleri

SKK: Santral kornea kalınlığı, EİKK: En ince kornea kalınlığı, Kmaks: Maksimum keratometri, Kort: Ortalama keratometri

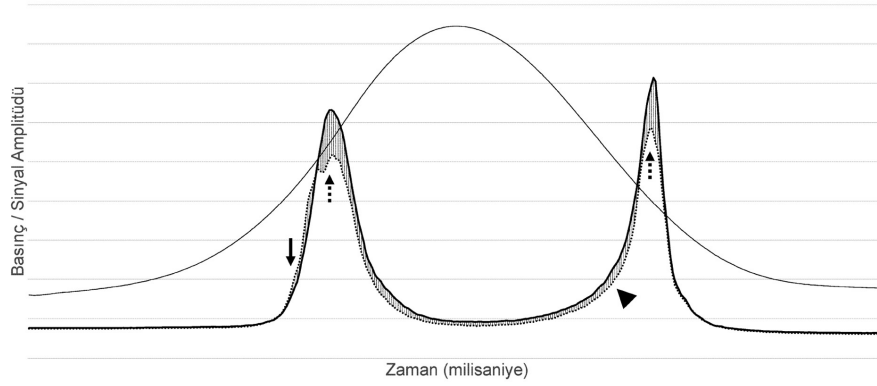


Şekil 2. Belin ABCD progresyon ekranına göre başlangıç ilk 2 vizitine göre tek kriterde ≥ 95 veya herhangi iki kriterde eş zamanlı ≥ 80 güven aralığı üzerinde değişim tespit edilen A, B ve C parametrelerinin görülme sıklığı (taralı alan olgu bazında sıklığı göstermektedir.)

değişimin progresyon olarak kabul edilmesi gerektiği net olarak belirtilmemiştir.¹¹ Rutinde progresyon takibinde topografik/tomografik birçok parametre kullanılmaktadır. Bunların en başında gelen Kmaks, korneanın sadece ön yüzeyini temsil eder; arka yüzey hakkında bilgi vermez; sert gaz geçirgen kontakt lens kullanan hastalarda değişkenlik gösterebilir; ve progresyonda

değişmediği, hatta azaldığı dahi bildirildiğinden son yıllarda progresyonun ve KÇB etkinliğinin takip edilmesinde kullanımı tartışılmalı hale gelmiştir.^{14,15,16,17} Bu çalışmada koni arka yüzey eğrilik yarıçapının (B kriteri), ön yüzey eğrilik yarıçapına (A kriteri) göre daha sıklıkla progresyon lehine bulgu vermesi (sırasıyla; %84 ve %77, Şekil 2) bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Progresyon takibinde kullanılan diğer parametrelerin KK'nin doğal seyri boyunca değişiminin incelendiği bir meta-analizde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, sferik ve silindirik değerlerin takip süresi içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği ve bu sebeple takipte kullanımının anlamlı sonuç vermeyeceği bildirilmiştir.¹⁸

Progresyona farklı bir bakış açısı sunan Belin ABCD Progresyon ekranı yine Belin ve ark.¹² tarafından geliştirilen ABCD evreleme sistemindeki değişimleri temel almaktadır. Amsler-Krumeich sınıflandırmasından farklı olarak arka kornea yüzeyini de hesaba katması, korneanın tümünü değil esas değişikliğin görüldüğü koni merkezli (EİKK'nin merkez alan 3 mm'lik alan) değerlendirme yapması, 4 parametre zemininde ayrı ayrı derecelendirme sunması ve global konsensüs raporunda öne sürülen kriterlerle uyumlu olması avantajlarındandır.^{15,16,17} Kösekahya ve ark.'nın¹⁹ progresyon tespitinde geleneksel kriterlerle (Kmaks, MKK ve ön/arka elevasyon değişimleri) Belin



Şekil 3. Progresyon gösteren ve göstermeyen olguların ORA aplanasyon dalga traseleri üst üste çizdirildiğinde, progresyon gösteren olguların (kesintili çizgi) 1. aplanasyonda nispeten daha erken aplane oldukları (ok) ve 2. aplanasyon dalgasında ise daha geç düzelme (ok başı) gösterdikleri izlenmektedir. Ek olarak progresyon gösteren olguların 1. ve 2. aplanasyon dalga yüksekliklerinin progresyon göstermeyen olgulara göre daha düşük olduğu görülmüştür (kesintili ok)

Tablo 3. Progresyon durumlarına göre tomografik ve biyomekanik parametre değerleri ve anlamlılık düzeyleri

	Progresyon yok	Progresyon var	
Parametre	Ortalama/SS	Ortalama/SS	P değeri
Kmaks	52,8±5,7	54,0±6,0	0,29
Kort	47,4±3,7	47,7±4,0	0,70
MKK	462,6±42,4	462,0±45,4	0,94
EIKK	451,3±40,5	451,5±42,8	0,97
Ön vertikal 90° coma	-1,38±1,04	-1,67±0,90	0,14
Arka vertikal 90° coma	0,36±0,28	0,44±0,22	0,12
Final BAD D	7,1±3,7	7,5 ±3,6	0,51
ART min	388±189	402±236	0,74
ART max	194±81	179±61	0,30
ART Avg	276±109	263±94	0,53
IOPg	10,5±3,5	9,7±3,2	0,28
IOPcc	14,7±3,1	14,3±2,4	0,51
KDF	6,5±1,6	6,1±1,8	0,22
KH	7,6±1,2	7,4±1,3	0,34
p1area	3166±1198	2753±1047	0,07
p2area	2424±984	2026±762	0,02
uslope1	46,8±18,7	40,4±16,2	0,07
uslope2	57,2±31,6	44,8±26,1	0,04
dslope1	28,5±9,9	24,1±9,1	0,02
dslope2	29,0±13,1	24,7±13,8	0,10
w1	20,4±3,7	21,1±4,3	0,38
w2	18,6±5,3	19,9±5,7	0,24
h1	337±103	294±100	0,03
h2	306±108	261±95	0,03

Kmaks: Maksimum keratometri, Kort: Ortalama keratometri, MKK: Merkezi kornea kalınlığı, EIKK: En ince kornea kalınlığı, Final BAD D: Belin Ambrosio Enhanced Ectasia Display Final D, ART Min/Max/Avg: Minimum/maksimum/ortalama Ambrósio relational thickness, KDF: Korneal direnç faktörü, KH: Korneal histerezis

Tablo 4. Çalışmada yer alan değişken parametrelerin tek ve çok değişkenli model analizleri ve anlamlılık düzeyleri

	Tek değişkenli model [§]		Çok değişkenli model	
Değişken	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
Yaş (1 yıl)*	1,07 (1,02-1,13)	0,01	1,08 (1,02-1,14)	0,006
Cinsiyet (erkek)	0,79 (0,34-1,82)	0,58		
Takip süresi (1 yıl) [†]	1,60 (1,04-2,47)	0,03	1,78 (1,14-2,75)	0,01
Kmaks (1 D) [‡]	1,03 (0,96-1,10)	0,46		
EIKK (10 µm) [‡]	1,007 (0,99-1,02)	0,30		
BAD D (1 birim) [‡]	0,90 (0,69-1,17)	0,41		
ARTmax (10 birim) [‡]	1,00 (0,99-1,01)	0,85		
KDF (1 birim)*	1,15 (0,85-1,54)	0,36		
KH (1 birim)*	1,17 (0,80-1,69)	0,42		
p1area (100 birim)*	1,05 (0,99-1,10)	0,08		
p2area (100 birim)*	1,08 (1,01-1,15)	0,02	1,07 (1,01-1,13)	0,01
uslope1 (10 birim)*	1,14 (0,88-1,46)	0,32		
uslope2 (10 birim)*	1,15 (0,98-1,35)	0,08		
dslope1 (10 birim)*	1,52 (0,95-2,46)	0,08		
dslope2 (10 birim)*	1,30 (0,92-1,84)	0,14		
w1 (10 birim) [‡]	1,06 (0,35-3,17)	0,92		
w2 (10 birim) [‡]	1,44 (0,65-3,18)	0,37		
h1 (10 birim)*	1,05 (1,00-1,10)	0,08		
h2 (10 birim)*	1,06 (1,01-1,11)	0,03		

*azalış, [†]artış, [‡]Tek değişkenli modeller yaş, cinsiyet, Kmaks ve takip süresi için düzeltilmiştir. OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı, Kmaks: Maksimum keratometri, EIKK: En ince kornea kalınlığı, BAD D: Belin Ambrosio Enhanced Ectasia Display Final D, ARTMax: Maksimum Ambrósio relational thickness, KDF: Korneal direnç faktörü, KH: Korneal histerezis

ABCD progresyon ekranını karşılaştırdıkları çalışmalarında Belin ABCD progresyon ekranının kabul edilebilir düzeyde ayırım sağlayabildiği gösterilmiştir.

Literatürde KK progresyonunda prediktif değeri olduğu bildirilen parametreler arasında genç yaş^{20,21,22,23}, EİKK'nin düşük olması²⁴, yüksek Kort²⁴, yüksek ön^{18,23} ve arka²⁵ yüzey Kmaks, yüksek merkezi arka²⁴ veya ön²⁰ elevasyon, yüzey varyans indeksi (ISV)²⁶, yüksek merkezden uzaklaşma indeksi (IHD)²⁶ ve dikey koma²⁵ bulunmaktadır. Bu çalışmada başlangıç kornea tomografisi parametrelerinden hiçbirisinin progresyonda prediktif değere sahip olmaması, aksine iki grup arasındaki bazı biyomekanik parametrelerin anlamlılık göstermesi keratokonusta ilk ortaya çıkan bozukluğun biyomekanik olduğunu ve tomografik değişikliklerin biyomekanik bozulmayı takip ettiği savını destekler niteliktedir.^{27,28,29} Yaşın, kornea biyomekanikğin doğrulanmış bir vekil göstergesi (surrogate) olması³⁰ ve diğer çalışmalarla birlikte bu çalışmada da progresyonda anlamlı prediktif özellik göstermesi KK'de biyomekanik değişikliklerinin erken safhada daha önemli olabileceği olasılığını kuvvetlendirmektedir.

Çalışmamızda ORA'nın temel parametreleri olan KDF ve KH'nin anlamlı olmayıp dalga formu parametrelerinin anlamlılık göstermesi açıklamaya muhtaçtır. KDF ve KH 1. ve 2. aplanasyon arasındaki basınç farkı olup, KDF 1. aplanasyonu önceleyen bir katsayıyla hesaplanmaktadır. Her ne kadar bu iki parametre KK'li gözlerde daha düşük izleniyor olsa da, KK tanısında sensitivite ve spesifisitelerinin düşük olduğu ve değer dağılımlarının normal ve KK'li olgularda çakışma gösterebileceği bildirilmiştir.³¹ ORA cihazının dalga formu parametrelerinin önemi ise henüz net olarak anlaşılamamış olmakla birlikte çeşitli varsayımlar öne sürülmüştür.³² p1area ve p2area sırasıyla korneanın orijinal dışbükey şeklinden içbükeye ve içbükeyden dışbükeyliğe geçişi için gereken süre ile, w1 ve w2 (aplanasyon genişliği) dışbükey ve içbükey formlar arasında kornea geçiş hızı ile, h1 ve h2 (aplanasyon yüksekliği) ise aplanasyon sırasında kornea yüzeyinden detektöre yansıyan ışık miktarı ile orantılıdır ve bu parametrelerin düşük olmasının daha zayıf bir kornea yapısıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^{33,34,35} Çalışmamızdaki bulgulara paralel olarak dalga formu parametrelerinin erken evre KK'li gözlerde basınç temelli parametrelere göre (KDF ve KH) tanısız olarak daha değerli olduğunu gösteren çalışmaların olması, bu parametrelerin daha iyi birer biyomekanik gösterge olabileceğini akla getirmektedir.^{36,37} KÇB öncesi ve sonrası biyomekanik değişimlerin ORA ile değerlendirildiği bir başka çalışmada bizim çalışmamızda progresyonda en değerli prediktif parametre olan p2area'nın KÇB sonrası biyomekanik değişimleri en iyi gösteren parametre olduğu fakat KDF ve KH'nin değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir.³⁸ Küçümen ve ark.'nın³⁹ KÇB öncesi ve sonrası KDH ve KH parametrelerindeki değişimi incelediği diğer bir çalışmada ise erken ve geç postoperatif dönemde KH'de istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim gözlemlenmezken, KDF'de ise erken dönemde var olan istatistiksel anlamlılığın geç postoperatif dönemde kaybolduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda progresyon gösteren ve göstermeyen gözlerin tüm ORA dalgalarının ortalamaları incelendiğinde progresyon gösteren korneaların daha erken aplane oldukları, daha geç düzelmeye başladıkları ve iki aplanasyon dalga yüksekliklerinin belirgin olarak daha sık olduğu izlenmektedir. Biyomekanik olarak daha zayıf bir korneanın daha erken aplane olması biyolojik olarak açıklanabilir bulgudur. Diğer taraftan birinci aplanasyon sonrası airpuff'ın bir miktar daha devam etmesi ve korneanın bir miktar içbükey hale geldikten sonra normale dönme süreci progresyon gösteren gözlerde uzamış gözükmetedir. Bunun sebebi aynı zamanda Corvis ST'nin bir parametresi de olan en yüksek içbükeylik eğrilik yarıçapı ile biyomekanik mukavemetin ilişkisi olabilir. Bu yarıçap, deformasyona daha dirençli ve biyomekanik olarak sert (stiff) gözlerde daha yüksek bir değer alır.³¹ Diğer bir ifadeyle, üzerine hava püskürtülen zayıf bir kornea daha derin bir içbükey oluşturduğundan normale dönmesi daha uzun, daha kuvvetli bir kornea ise daha sık bir içbükey oluşturduğundan normalde dönmesi daha kısa olmaktadır.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi Belin ABCD progresyon kriterlerinden D kriterini - görme düzeyini değerlendirme dışı bırakmamız olabilir. Ancak literatürde birçok makalede her ne kadar progresyon görme keskinliğindeki düşme ile korele değerlendirilse de son yıllarda hem düzeltilmemiş görme keskinliğinin hem de en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin progresyonu göstermede anlamlı bir kriter olmadığı düşüncesi yaygınlaşmaktadır.^{11,18} Progresyon değerlendirmesinde tek başlangıç vizitine göre değişimi baz almak değişkenliği ve dolayısıyla yanlış pozitiflik oranını artıracığından progresyon denebilmesi için ardışık iki başlangıç vizitine göre değişim görülmesi şart koşulmuştur. Çalışmamızda 18 yaş altı olgular kapsam dışı bırakıldığından çalışmamızın bulguları pediatrik olgular için geçerli olmayabilir. Her ne kadar takip süresi progresyon gösteren grupta daha uzun tespit edilmiş olsa da prediktif faktörlerin değerlendirildiği analizde takip süresi için istatistiksel düzeltme yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bazı hastalarda sert gaz geçirgen veya yumuşak kontakt lens kullanımı söz konusuydu. Korneal kontakt lensler uyum (fitting) tercihi göre değişmekle birlikte yarattığı mekanik etki ve hipoksi sebebiyle ön ve arka yüzeyde kurvatür değişikliklerine neden olabilir ve kontakt lensler çıkarılsa dahi stabilizasyon süreci birkaç hafta alabilir.^{40,41} Rutinde bu kadar beklemek mümkün olmadığından hastalarımızın ölçümleri kliniğimizin rutin uygulaması olan lensler çıkarıldıktan en az 1 saat sonra yapılmıştır. ORA ile elde edilen basınç ve dalga formu temelli parametrelerinin korneanın geometrik (örneğin; kalınlık) özelliklerinden ve göz içi basıncından ciddi şekilde etkileniyor olması sebebiyle ORA cihazının ne ölçüde gerçek bir biyomekanik değerlendirme yaptığı tartışmalıdır. İlave olarak ORA'nın airpuff basıncının değişken olması ve düşük çözünürlüklü veri sağlayabilen bir infrared kamera ile fonksiyon görmesi Corvis ST'ye göre eksik yanlarındandır.³¹ Bu sebeple benzer çalışmaların ileri biyomekanik değerlendirme sağlayan Corvis ST ve Brillouin spektroskopisi gibi yeni nesil

cihazlarla tekrarlanması biyomekanik özelliklerin ne derecede progresyon ile ilişkili olduğunu göstermesi açısından daha aydınlatıcı olacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışma; yaşın genç olmasının ve biyomekanik özelliklerin ileride ortaya çıkabilecek progresyonda belirleyici özellikte olabileceğini ve tomografik parametrelerin biyomekanik değişimleri takip ettiğini göstermektedir. Bu çalışma, ORA cihazıyla elde edilen biyomekanik parametrelerin hastalığın progresyonunun tahmininde önemli olabileceğini gösteren ilk rapor niteliği taşımaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.05.2020 tarihli 07 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.A., M.A.E., Dizayn: E.A., M.A.E., N.Y., Veri Toplama veya İşleme: M.A.E., O.Ö., A.D., Analiz veya Yorumlama: E.A., M.A.E., N.Y., Literatür Arama: E.A., M.A.E., N.Y., A.D., Yazan: E.A., M.A.E., O.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:297-319.
- Shehadeh MM, Diakonis VF, Jalil SA, Younis R, Qadumi J, Al-Labadi L. Prevalence of Keratoconus Among a Palestinian Tertiary Student Population. *Open Ophthalmol J.* 2015;9:172-176.
- Hashemi H, Heydarian S, Yekta A, Ostadimoghaddam H, Aghamirsalam M, Derakhshan A, Khabazkhoob M. High prevalence and familial aggregation of keratoconus in an Iranian rural population: a population-based study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2018;38:447-455.
- 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.
- McGhee CN, Kim BZ, Wilson PJ. Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus. *Cornea.* 2015;34(Suppl 10):S16-23.
- 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.
- Sandvik GE, Thorsrud A, Raen M, Ostern AE, Saethre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea.* 2015;34:991-995.
- Godefrooij DA, Gans R, Imhof SM, Wisse RP. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:675-678.
- Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg.* 2012;28:753-758.
- Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Jr., Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS, Group of Panelists for the Global Delphi Panel of K, Ectatic D. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015;34:359-369.
- Belin MW, Meyer JJ, Duncan JK, Gelman R, Borgstrom M, Ambrósio JR. Assessing Progression of Keratoconus and Cross-linking Efficacy: The Belin ABCD Progression Display. *Int J Kerat Ect Cor Dis.* 2017;6:1-10.
- 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.
- Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis (Lond).* 2016;3:6.
- Mahmoud AM, Nunez MX, Blanco C, Koch DD, Wang L, Weikert MP, Frueh BE, Tappeiner C, Twa MD, Roberts CJ. Expanding the cone location and magnitude index to include corneal thickness and posterior surface information for the detection of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:1102-1111.
- 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.
- 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.
- Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, Allan BD, Rozema JJ, Watson SL. Keratoconus Natural Progression: A Systematic Review and Meta-analysis of 11 529 Eyes. *Ophthalmology.* 2019;126:935-945.
- Kosekahya P, Caglayan M, Koc M, Kiziltoprak H, Tekin K, Atilgan CU. Longitudinal Evaluation of the Progression of Keratoconus Using a Novel Progression Display. *Eye Contact Lens.* 2019;45:324-330.
- Choi JA, Kim MS. Progression of keratoconus by longitudinal assessment with corneal topography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:927-935.
- Ahn SJ, Kim MK, Wee WR. Topographic progression of keratoconus in the Korean population. *Korean J Ophthalmol.* 2013;27:162-166.
- 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.
- Kato N, Negishi K, Sakai C, Tsubota K. Baseline factors predicting the need for corneal crosslinking in patients with keratoconus. *PLoS One.* 2020;15:e0231439.
- Hamilton A, Wong S, Carley F, Chaudhry N, Biswas S. Tomographic indices as possible risk factors for progression in pediatric keratoconus. *J AAPOS.* 2016;20:523-526.
- Tellouck J, Touboul D, Santhiago MR, Tellouck L, Paya C, Smadja D. Evolution Profiles of Different Corneal Parameters in Progressive Keratoconus. *Cornea.* 2016;35:807-813.
- Kanellopoulos A, Moustou V, Asimellis G. Evaluation of visual acuity, pachymetry and anterior-surface irregularity in keratoconus and crosslinking intervention follow-up in 737 cases. *J Kerat Ect Cor Dis.* 2013;2:95-103.
- Roberts C. Symposium on Corneal Cross-Linking: Current Status and Future Perspectives. *ESCRS/EuCornea.* Viyana; 2018.
- Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI, Michael R, Jiménez R. Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:1948-1955.
- Roberts CJ, Dupps WJ Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:991-998.
- Wisse RPL, Simons RWP, van der Vossen MJB, Muijzer MB, Soeters N, Nuijts RMMA, Godefrooij DA. Clinical Evaluation and Validation of the Dutch Crosslinking for Keratoconus Score. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137:610-616.
- E Esporcatte LPG, Salomão MQ, Lopes BT, Vinciguerra P, Vinciguerra R, Roberts C, Elsheikh A, Dawson DG, Ambrósio R Jr. Biomechanical diagnostics of the cornea. *Eye Vis (Lond).* 2020;7:9.
- Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol.* 2007;52(Suppl 2):109-114.

33. Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, Colin J, Maurice-Tison S, Kerautret J. Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:2403-2410.
34. Roberts CJ. Concepts and misconceptions in corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:862-869.
35. Mikieliewicz M, Kotliar K, Barraquer RI, Michael R. Air-pulse corneal applanation signal curve parameters for the characterisation of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:793-798.
36. Galletti JD, Ruiseñor Vázquez PR, Fuentes Bonthoux F, Pfortner T, Galletti JG. Multivariate Analysis of the Ocular Response Analyzer's Corneal Deformation Response Curve for Early Keratoconus Detection. *J Ophthalmol.* 2015;2015:496382.
37. Ventura BV, Machado AP, Ambrósio R Jr, Ribeiro G, Araújo LN, Luz A, Lyra JM. Analysis of waveform-derived ORA parameters in early forms of keratoconus and normal corneas. *J Refract Surg.* 2013;29:637-643.
38. Spoerl E, Terai N, Scholz F, Raiskup F, Pillunat LE. Detection of biomechanical changes after corneal cross-linking using Ocular Response Analyzer software. *J Refract Surg.* 2011;27:452-457.
39. Küçümen RB, Şahan B, Yıldırım CA, Çiftçi F. Evaluation of Corneal Biomechanical Changes After Collagen Crosslinking in Patients with Progressive Keratoconus by Ocular Response Analyzer. *Turk J Ophthalmol.* 2018;48:160-165.
40. Soeters N, Visser ES, Imhof SM, Tahzib NG. Scleral lens influence on corneal curvature and pachymetry in keratoconus patients. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015;38:294-297.
41. Tsai PS, Dowidar A, Naseri A, McLeod SD. Predicting time to refractive stability after discontinuation of rigid contact lens wear before refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:2290-2294.