



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI HASTALARIN
KORNEAL TOPOGRAFI VE DENSİTOMETRİ
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE SAĞLIKLI
BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞÇE GİZEM CENGİZ ÖZTÜRK

DÜZCE-2021



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI HASTALARIN
KORNEAL TOPOGRAFI VE DENSİTOMETRİ
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE SAĞLIKLI
BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞÇE GİZEM CENGİZ ÖZTÜRK

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ HANİFE TUBA AKÇAM

DÜZCE-2021

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde ilgi, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan ve manevi desteğini her koşulda hissettiğim, ilk asistanı olmaktan onur duyduğum değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Hanife Tuba AKÇAM’a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini paylaşan ve bizlere iyi bir doktor, iyi bir insan olma yolunda ışık tutan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Murat KAYA, Doç. Dr. Kuddusi TEBERİK ve Dr. Öğretim Üyesi Taha SEZER’e

Anesteziyoloji ve Reanimasyon rotasyonumda birlikte çalıştığım hocalarıma Uzmanlık eğitimimin başında tanıştığım bana her zaman yol gösteren kıdemlim Uzman Dr. İlter İRİTAŞ’a, çalışma ortamımızı güzelleştiren, her zaman kenetlenip birbirimize destek olduğumuz asistan arkadaşlarım Dr. Sevde AKÇAY USTA, Dr. Emir ALTIKARDEŞLER, Dr. Eda EROĞLU, Dr. Bayram MEYDAN’ a

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm klinik ve ameliyathane hemşirelerine ve personeline,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan ve desteklerini, sevgilerini her daim hissettiğim anne ve babama, anneanneme, ablası olduğum için çok şanslı olduğum kardeşim Özdeniz’e

Sevgi, saygı ve anlayışıyla her zaman yanımda olan sevgili eşim Kıvanç ‘a
Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Tuğçe Gizem CENGİZ ÖZTÜRK

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS) yaygın bir jinekolojik endokrinopatidir. Genç yaş grubunu etkileyen ve etyopatogenezindeki inflamasyon/hiperandrojenizm özellikleriyle multisistemik seyreden bu sendromun, korneayı da etkilemesi muhtemeldir. Amacımız, PKOS'a sahip hastalarda korneal topografi ve dansitometri özelliklerini değerlendirerek sağlıklı bireylerle karşılaştırmaktır.

Çalışmamıza polikistik over sendromu tanılı 53 kadın hastanın 53 gözü ve bu hastalarla yaş olarak uyumlu 53 gönüllü kadın bireyin 53 gözü dahil edilmiştir. Olgulara tam oftalmolojik ve jinekolojik muayeneye ek olarak Pentacam ile ön segment analizi yapılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda; keratometrik/topometrik verilerden Kmax-front, Kmean-front, ISV, IVA, IHA, BAD_D ve PI-Avg değerlerinde PKOS grubunda hafif yükseklik; EİKK değerinde ise hafif incelme saptanmış olmakla birlikte istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. PKOS klinik parametreleri ile keratometrik/topometrik veriler arasındaki korelasyon incelemesinde ise sadece Kmean-back değerinin total testosteron düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Ek olarak, PKOS grubunda tüm aberrometrik ortalamalar normal saptanmış ve korelasyon incelemesinde de patolojik sonuç gözlenmemiştir. Tüm olguların Pentacam tomografi haritaları detaylı olarak incelendiğinde; PKOS grubundaki 5 olguda keratokonus şüphesi lehine hafif ektazik değişiklikler gözlenmiştir. Üstelik, hemen tüm dansitometri değerlerinde PKOS grubunda anlamlı kalınlık artışı saptanmıştır.

Mevcut sonuçlara göre, PKOS'lu hastalarda oküler yüzeyin önemli bir elemanı olan korneada çeşitli etkilenmeler olabileceği gözlenmiştir. Her ne kadar PKOS ile keratokonus arasında direkt bir ilişki saptanamamış olsa da ektazi lehine şüpheli verilere erişilmiştir. PKOS ile keratokonus arasındaki olası ilişkinin ortaya konulabilmesi için daha geniş hasta serilerinde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hormonlar, İnflamasyon, Kornea, Korneal dansitometri, Kornea topografisi, Over, Polikistik over sendromu

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common gynaecological endocrinopathy affecting young age group. It is likely to affect the cornea due to its multisystemic course with the features of inflammation/hyperandrogenism in its etiopathogenesis. Our aim is to evaluate corneal topography and densitometry features in patients with PCOS and compare them with healthy individuals.

Fifty-three eyes of 53 female patients diagnosed with PCOS and 53 eyes of 53 age-matched female volunteers were included in the study. In addition to the detailed ophthalmological and gynecological examination, anterior segment analysis was performed using Pentacam.

As a result of our study; although Kmax-front, Kmean-front, ISV, IVA, IHA, BAD_D and PI-Avg values were slightly higher in PCOS group and slight thinning was observed in the thinnest location, no statistically significant difference was found between groups. Moreover, correlation analysis between PCOS clinical parameters and keratometric/topometric data showed that only Kmean-back value has a significant positive correlation with total testosterone level. Additionally, all the aberrometric means in PCOS group were found to be normal and no pathological results were observed in the correlation analysis. When Pentacam tomography maps of all cases are examined in detail, mild ectatic changes were observed suspecting keratoconus in 5 cases in PCOS group. Furthermore, a significant increase in thickness was found in PCOS group in almost all densitometry values.

Our results showed that there might be various effects on the cornea in patients with PCOS. Prospective studies with larger patient series are needed to reveal any potential relationship between PCOS and keratoconus.

KEYWORDS: Cornea, Corneal densitometry, Corneal topography Hormones, Inflammation, Ovary, Polycystic ovary syndrome

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
TABLO DİZİNİ	VIII
ŞEKİL DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Polikistik Over Sendromu	2
2.1.1. Epidemiyoloji, tarihçe ve tanı kriterleri	2
2.1.2. Patofizyoloji	4
2.2. Oküler Yüzey	5
2.3. Kornea	6
2.3.1. Anatomi	6
2.3.2. Histoloji	7
2.3.3. Embriyoloji	8
2.3.4. Fizyoloji	9
2.3.5. Optik özellikler	10
2.4. Korneal Topografi ve Dansitometri	11
2.4.1. Kornea topografisinin tarihçesi ve topografi cihazları	11
2.4.2. Topografi verileri	14
2.4.3. Kornea dansitometrisi	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Çalışmanın Etik Yönü	18
3.2. Katılımcı Seçimi	18
3.3. Göz Muayenesi	19
3.4. Pentacam Scheimpflug Topografi ve Dansitometri Ölçümü	20
3.5. PKOS Muayenesi ve Sınıflaması	21
3.6. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	29
6. KAYNAKLAR	35

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
BAD	Belin/Ambrosio yükseltilmiş ektazi (Belin/Ambrosio enhanced ectasia)
BFS	En iyi uyan küre (Best-fit sphere)
BFTE	En iyi uyan torik referans gövde (Best-fit toric elipsoid float, torik elips)
Cl	Klor
CO₂	Karbondioksit
CKI	Merkezi keratokonus indeksi (central keratoconus index)
CTSP	Kornea kalınlığı uzaysal profili (corneal thickness spatial profile)
D	Diyoptri
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron sülfat
EİKK	En ince kornea kalınlığı (thinnest location)
FSH	Folikül uyarıcı hormon
Gn-RH	Gonadotropin-serbest bıraktırıcı hormon
H	Hidrojen
H₂O	Su
HCO₃	Bikarbonat
HOA	Yüksek Sıralı Aberasyonlar (high order aberrations)
IL-6	İnterlökin-6
IHA	Yükseklik asimetrisi indeksi (index of height asymmetry)

IHD	Yükseklik desantralizasyon indeksi (index of height decentration)
ISV	Yüzey değişkenlik indeksi (index of surface variance)
IVA	Dikey asimetri indeksi (index of vertical asymmetry)
K	Potasyum
KI	Keratokonus indeksi (keratoconus index)
KK	Keratokonus
Kmax-front	Maksimum keratometri değeri-ön
Kmean-front	Ortalama ön keratometri değeri
Kmean-back	Ortalama arka keratometri değeri
LH	Lüteinleştirici hormon
MMPs	Matriks metalloproteinazlar
mm	Milimetre
µm	Mikrometre
Na	Sodyum
PKOS	Polikistik over sendromu
PI-Avg	Ortalama progresyon indeksi (progression index average)
Rf/K1	Düz keratometri değeri (flat keratometry)
Rs/K2	Dik keratometri değeri (steep keratometry)
Rmin	Minimum eğrilik yarıçapı (minimum radius of curvature)
RMS	Root mean square
SB/SRAX	Simetrik papyon/çarpık radyal aks (symetric bowtie/skewed radial axis)
TNF-alfa	Tümör nekroz faktörü alfa

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1 Demografik veriler	22
Tablo 2 8 mm’lik zonda ölçülen keratometrik ve topometrik indeksler	23
Tablo 3 Aberrometrik indeksler	23
Tablo 4 Kornea dansitometrisi verileri	24
Tablo 5 PKOS grubunda klinik veriler ile keratometrik/topometrik indeksler arasındaki korelasyon sonuçları	25
Tablo 6 PKOS grubunda klinik veriler ile aberrometrik indeksler arasındaki korelasyon sonuçları	26
Tablo 7 PKOS grubunda klinik veriler ile korneal dansitometri değerleri arasındaki korelasyon sonuçları	27

ŞEKİL DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1	Rotterdam kriterleri	3
Şekil 2	PKOS klinik fenotipleri	3
Şekil 3	PKOS patofizyolojisi ve klinik özellikleri	5
Şekil 4	Oküler yüzey elemanları	5
Şekil 5	Kornea anatomisi	6
Şekil 6	Kornea embriyolojisi: epitel, stroma ve endotel oluşumu	9
Şekil 7	Kornea endotelinde yer alan iyon kanalları, hücrelerdeki reaksiyonlar ve enzimler	10
Şekil 8	Scheimpflug prensibinin şematik gösterimi	12
Şekil 9	Topometrik harita	15
Şekil 10	Belin/Ambrosio yükseltilmiş ektazi haritası	16
Şekil 11	Korneal dansitometri haritası	17
Şekil 12	Dansitometri verileri	17
Şekil 13	Kliniğimizdeki Oculus Pentacam® cihazı	19
Şekil 14	Oculus Pentacam® cihazı ile yapılan görüntüleme	20
Şekil 15	İzole posterior dikleşmesi olan hastamızın Pentacam çıktısı	28
Şekil 16	İzole anterior dikleşmesi olan hastamızın Pentacam çıktısı	28
Şekil 17	İzole anterior incelmesi olan hastamızın Pentacam çıktısı	29
Şekil 18-A	Normal kornea	30
Şekil 18-B	Keratokonuslu kornea	30
Şekil 19	Keratokonus hastalığının belirtileri	30
Şekil 20	Keratokonus etyopatogenezi	31

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki genç kadınları etkileyen kronik multisistemik bir hastalıktır. Dünya çapında prevalansı yaklaşık %5-15'e ulaşan bu hastalık aynı zamanda en yaygın jinekolojik endokrinopatidir. PKOS'ta, kanda androjen adı verilen hormonların artışına bağlı olarak foliküllerdeki dinamik ovulasyon dengesinin bozulması yanında, bir dizi fizyolojik değişiklik meydana gelmekte ve bu durum birçok metabolik ek hastalığa yol açan bir kısır döngü oluşturmaktadır. Sonuçta; adet düzensizliği, insülin direnci, kilo artışı, tüylenme artışı, yağlı cilt, sivilce, saç dökülmesi, baş ağrısı, depresyon gibi birçok ek sorunu bünyesinde barındıran PKOS ortaya çıkar (1). Tipik olarak adölesan dönemde başlayan PKOS'un nedeni ve oluş mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte; genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin, özellikle de moleküler mekanizmalar ve inflamasyon yolağının da içinde olduğu birçok patogenetik mekanizmanın, sendromun klinik özelliklerini belirlemede, sürdürmede ve kötüleştirmede rolü olduğu belirlenmiştir (2).

PKOS'un iyi bilinen sistemik bulguları yanında son zamanlarda birçok göz yapısı üzerinde lokal etkileri de olduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında en yaygın görülenleri oküler yüzey üzerindeki değişimlerdir (3). Oküler yüzey; kapak kenarı, gözyaşı filmi, kornea ve konjonktivadan oluşan multifonksiyonel bir ünedir. Bu bileşenlerden özellikle kornea çevresel faktörlere karşı çok hassastır ve kornea üzerindeki muhtemel değişimler, optik kaliteyi etkileme potansiyeli açısından hayati önem arz etmektedir.

Genetik, enfeksiyöz, immün ve endokrin pek çok hastalıkta kornea dokusu etkilenebilmektedir (4). Gebelik dönemi ve menstrüel siklus başta olmak üzere çeşitli hormonal değişimlerde kornea üzerinde de ciddi etkiler olabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (5).Bunlardan belki de en önemlisi ilerleyici ektatik bir korneal hastalık olan keratokonusun (KK) hormonal değişimlerle ilişkisidir. Korneal körlüklerin başta gelen nedenlerinden olan KK'ta son yıllarda ciddi düzeyde artış olmuştur. Bu bağlamda, ciddi bir halk sağlığı sorununa dönüşmek üzere olan KK'un sistemik ve çevresel faktörlerle ilişkisinin bilinmesi ve erken tanısının mümkün kılınması elzemdir (6,7).

Korneal yüzeyin analizi için birçok tanısal prosedür geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen korneal görüntüleme teknikleri, kornea dokusundaki anormalliklerle ilgili daha detaylı bilgiler sunmakta ve böylece erken tanı ve tedaviye imkan sağlamaktadırlar (8). Bunlardan korneal Scheimpflug tomografi, hem anterior hem de posterior korneal yüzeydeki eğim ve yükseklik değişikliklerini göstermesi yanında çok noktalı pakimetri ve dansitometri bilgilerini de eş zamanlı sunmaktadır. Kombine topografik, pakimetrik ve dansitometrik bilgi yüksek sensitivite ve spesifite ile KK'un erken ve kesin tanısına imkân tanınması bakımından daha kıymetlidir (9).

Güncel literatürde, PKOS'taki hormonal değişimlerin kornea üzerindeki etkileri ile ilgili bazı bilimsel makaleler mevcuttur (10,11). Fakat, PKOS'un korneal topografi ve dansitometri haritaları üzerindeki kesin etkilerine dair bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız; PKOS tanılı hastaların korneal topografi ve dansitometri özelliklerinin incelenmesi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır.

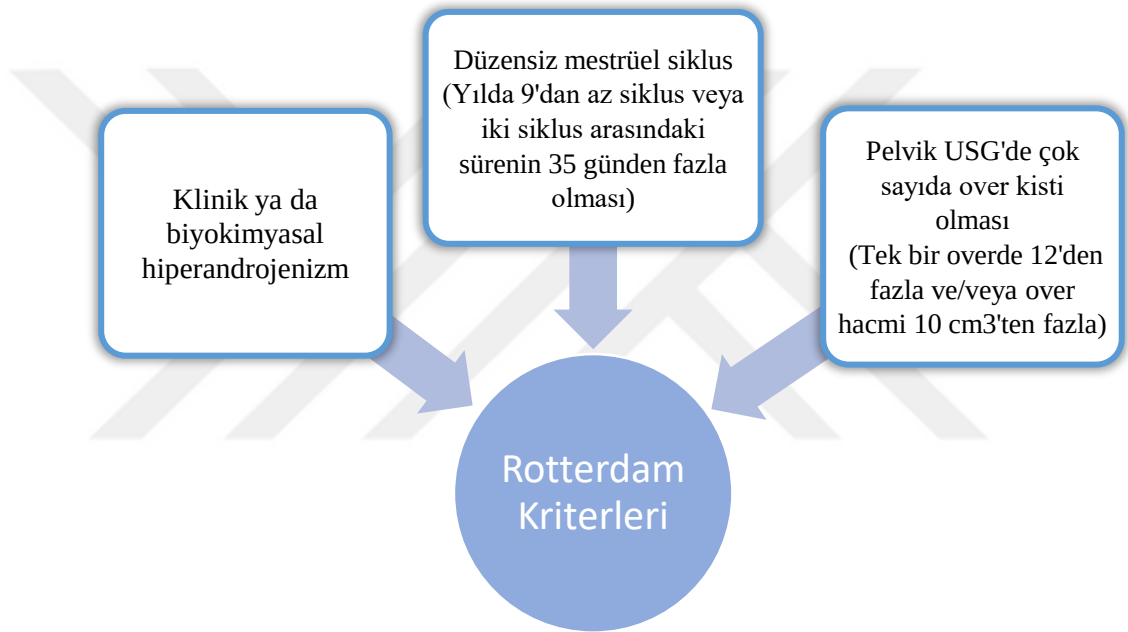
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Epidemiyoloji, tarihçe ve tanı kriterleri

PKOS, üreme çağındaki kadınları etkileyen endokrin bir bozukluktur. Bu sendromun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte birçok genetik ve çevresel faktör etyolojide suçlanmıştır. Artmış androjen hormon seviyelerinin ve insulin direncinin neden olduğu klinik semptomlar ve biyokimyasal değişiklikler PKOS'taki temel patogeneze sorumlu gibi görünmektedir (12). Hormonal dengesizlik sonucunda overlerde oluşan afonksiyonel kistler, kronik anovulasyona neden olarak kadın infertilitesi ile sonuçlanabilmektedir (13). PKOS'un, görülme sıklığı ülkelere ve bölgelere göre değişmekle birlikte, dünya üzerindeki kadınların yaklaşık %5-15'inin etkilendiği düşünülmektedir (14). Sendrom, ilk olarak 1935 yılında Amerikalı jinekolojistler Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından 'anovulasyonla birlikte over kistlerinin varlığı' olarak tanımlanmıştır ve Stein-Leventhal sendromu olarak da bilinmektedir. İlk tanımlanmasından itibaren uzun yıllar boyunca bu kriterler ile tanı konulmuş, fakat sonraları over kistlerinden ziyade 'anovulasyonla birlikte artmış androjen seviyelerinin' daha önemli olduğu

anlaşılmıştır. Nihayet, 2003 yılında Amerikan üreme Tıbbı Derneği (American society for Reproductive Medicine, ASRM) ve Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) işbirliği ile Rotterdam'da düzenlenen bir konferansla dünya çapında kabul gören modern kriterler belirlenmiştir. Günümüzde PKOS tanı ve sınıflandırmasında, aynı akademik çalışma grubu tarafından 2004 yılında yenilenmiş olan 'Revize Rotterdam kriterleri' kullanılmaktadır (15) (**Şekil 1**). Klinik ve laboratuvar özelliklerine göre dört temel PKOS fenotipi tanımlanmıştır. Bunlar; aşikar, klasik, ovulatuvar ve hafif PKOS'tur (16) (**Şekil 2**).



Şekil 1. Rotterdam kriterleri.

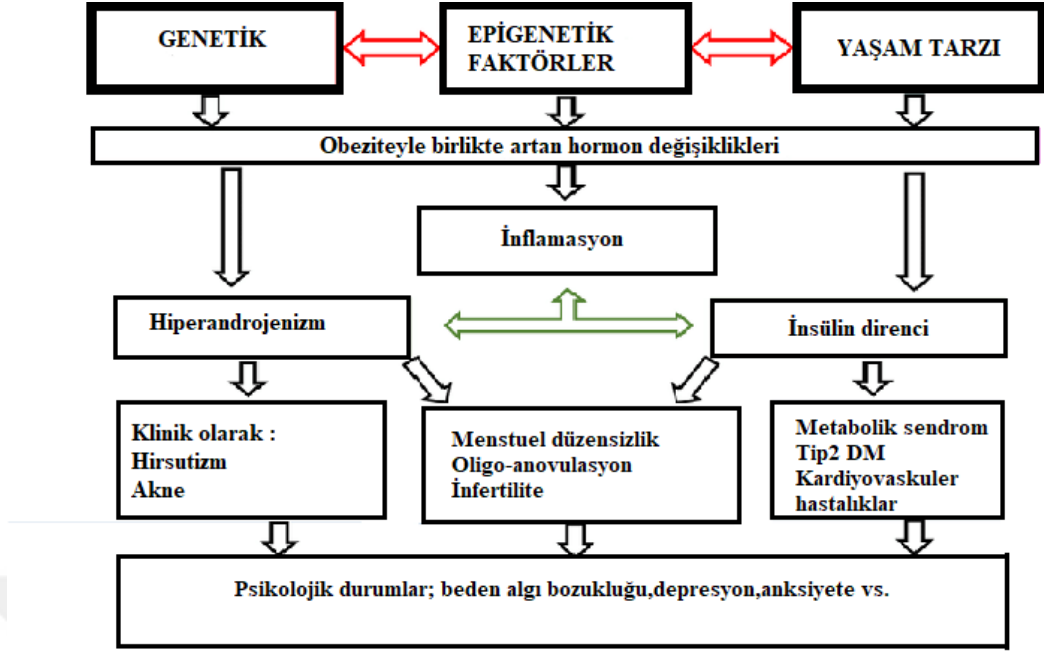
PKOS Klinik Fenotipi	Klinik/Biyokimyasal Hiperandrojenizm	Oligo/An-ovulasyon	Pelvik USG'de Polikistik Over Görünümü
Ciddi PKOS	+	+	+
Klasik PKOS	+	+	-
Ovulatuvar PKOS	+	-	+
Hafif PKOS	-	+	+

Şekil 2. PKOS klinik fenotipleri.

2.1.2. Patofizyoloji

Sağlıklı bir kadında hormonların normal düzeyde olması ve uyumlu işleyişi, over fonksiyonlarının devamı ve dolayısıyla doğurganlığı sağlayan adet döngüsünün düzenlenmesinde hayati rol oynar. Hormonal düzende kalıcı bir hasar oluştursa hem over fonksiyonları bozulur hem de overlerde anormal kist oluşumu ile yapısal hasar meydana gelir. PKOS'lu hastalarda hipotalamustan gonadotropin-serbest bıraktıracı hormon (GnRH) salınımı artar. Ayrıca GnRH'ya karşı artmış bir hipofiz duyarlılığı da söz konusudur (17). Bunun sonucu olarak düzensiz ve uygunsuz bir şekilde artan lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyleri vardır (18). PKOS'tan etkilenen kadınlarda ek olarak androjen seviyeleri ve prolaktin düzeyleri de artar. Hiperandrojenizme bağlı olarak hirsutizm (tüylenme artışı) ve akne gelişimi gibi fenotipik değişimler yanında; obezite ve tip 2 diyabete neden olan insülin direnci gibi sistemik bozukluklar da oluşmaktadır. Hiperinsülineminin nedeni pankreas beta hücrelerindeki fonksiyon bozukluğudur. İnsülin ise teka hücrelerini uyarak testosteron salınımını arttırmaktadır (14). İnsülin, aynı zamanda adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına da yol açarak adrenal bezlerden androjen sekresyonunun artmasına neden olur. PKOS, erken aşamalarda tedavi edilmezse, tüm bu fizyolojik değişimlerin birleşimi ile psikiyatrik rahatsızlıklar ve kardiyovasküler hastalıkları da içeren geniş yelpazeli bir sistemik hastalıklar bütününe ortaya çıkması kaçınılmaz olabilir (19).

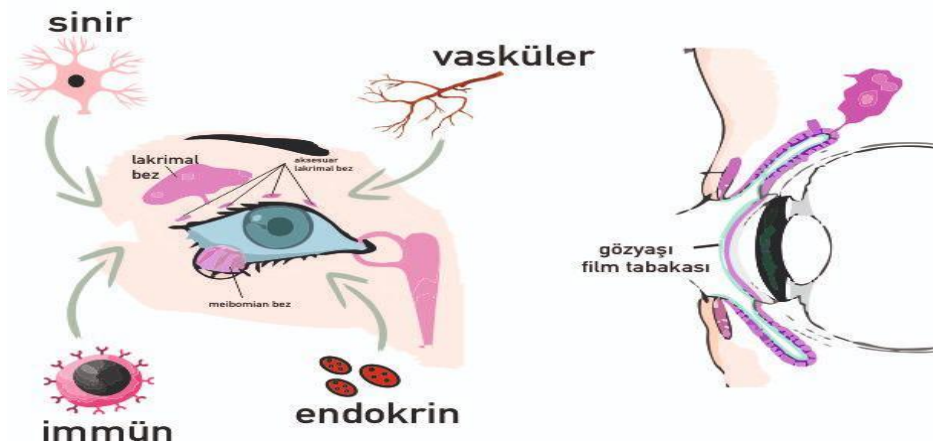
Öte yandan, PKOS patogenezinde kronik düşük dereceli inflamasyonun da anahtar rol oynadığı ve C-reaktif protein başta olmak üzere inflamasyon/oksidatif stres belirteçlerinin düzeyinin bu sendroma sahip hastalarda arttığı; hatta inflamatuvar belirteç düzeylerinin dolaşımdaki androjen hormon seviyeleri ile sıkı ilişkili olduğu bazı güncel yayınlarda gösterilmiştir. Üstelik, in-vitro çalışmalarda pro-inflamatuvar uyarıların androjen üretiminden sorumlu yumurtalık teka hücresinin faaliyetini artırdığı da gösterilmiştir. Bu bulguların, inflamasyonun polikistik overi androjen üretmesi için doğrudan uyardığı iddiasını desteklediği yorumunda bulunulmuştur (20,21) (Şekil 3).



Şekil 3. PKOS patofizyolojisi ve klinik özellikleri.

2.2. Oküler Yüzey

Oküler yüzey; kornea, konjonktiva, meibomian bezler, lakrimal bez, göz yaşı film tabakası, immün hücreler, matris hücreleri tarafından oluşturulan ve hormonlar tarafından düzenlenen karmaşık bir yapıdır (22). Pek çok faktör oküler yüzeyin homeostazından sorumludur (23) (Şekil 4). Çalışmamızda PKOS'un kornea topografisi ve dansitometrisi üzerine etkileri araştırıldığı için, bu bölümde kornea dokusu hakkında daha detaylı bilgi vermeye çalışacağız.

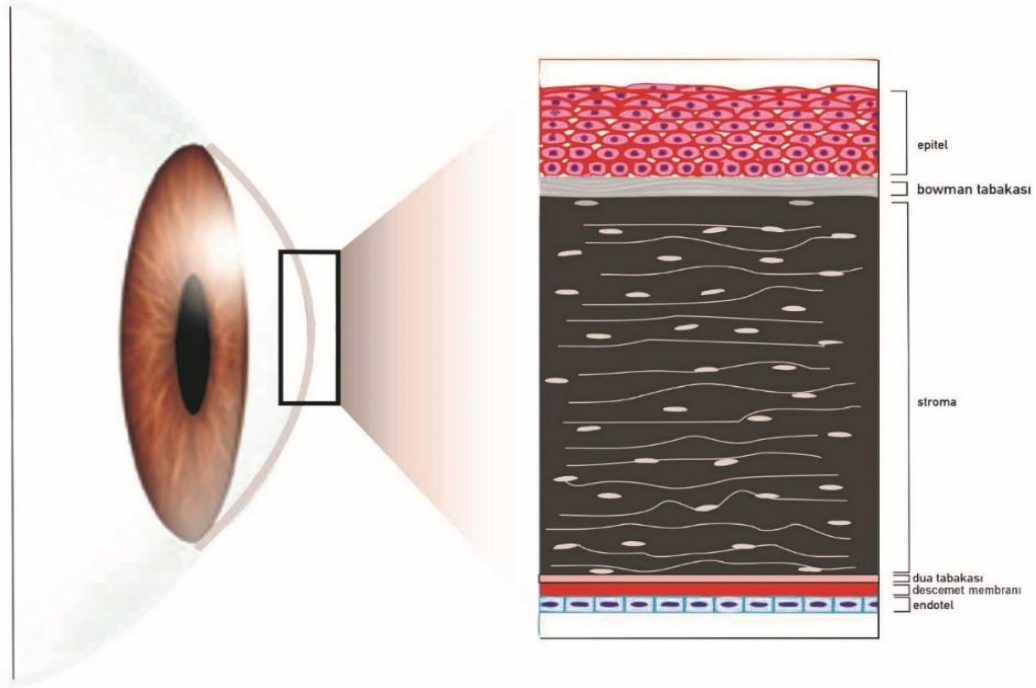


Şekil 4. Oküler yüzey elemanları.

2.3.Kornea

2.3.1. Anatomi

Kornea, gözün en ön bölümünde yer alan avasküler ve şeffaf bir dokudur. Dış etkenlere karşı yapısal bir bariyer görevi görmesi yanında, mucizevi optik özellikleri sayesinde görme işlevinde de önemli bir yer tutmaktadır. Gözdeki toplam kırma gücünün yaklaşık üçte ikisini oluşturan kornea, diğer refraktif yapılarla birlikte ışık ışınlarının fovea üzerinde toplanmasına aracılık etmektedir (24). Korneanın çapı, yatay olarak yaklaşık 11-12 mm dikey olarak ise 9-11 mm'dir. Ön eğrilik yarıçapı ortalama 7.8 mm, arka eğrilik yarıçapı ise 6.5 mm olup yaklaşık 40-44 diyoptri (D)'lik bir kırma gücü sağlar. Korneanın beş tabakası bulunmaktadır. Bunlar dıştan içe; epitel, Bowman zarı (Bowman's membrane), stroma, Descemet zarı (Descemet's membrane) ve endotel tabakasıdır (25). 2013 yılında Dr. Harminder Singh Dua, derin stroma ile Descemet zarı arasında 'Dua tabakası' ismini verdiği yeni bir tabaka tanımlanmış ve bu buluşu oftalmoloji camiasında geniş yankı bulmuştur (26) (Şekil 5).



Şekil 5. Kornea anatomisi.

Kornea damarsız bir doku olmakla birlikte innervasyon bakımından zengindir ve kornea içinde sinir hücreleri çok yoğun olarak bulunmaktadır. Trigeminal sinirin (5.kraniyal sinir) birinci dalının (oftalmik sinir) bir uzantısı olan nervus nasociliaris duyuşal innervasyondan sorumludur. Sinir gövdeleri stroma içerisinde uzanır, bowman tabakasını deler ve epitel bazal membranının altında subepitelyal pleksusu oluştururlar. Kornea, duyuşal innervasyon yanında otonomik sempatik sinir lifleri de içermektedir. Avasküler olması nedeniyle kornea beslenmesi iç kısımlarda aköz hümör tarafından, dış kısımlarda ise gözyaşı film tabakası aracılığı ile sağlanır (25)

2.3.2. Histoloji

Korneanın hücreşel olan ve olmayan bileşenleri vardır. Hücreşel olanlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve keratositler; hücreşel olmayanlar ise kollajen lifleri ve glikozaminoglikanlardır.

Kornea epiteli, non-keratinize çok katlı yassı epitel özelliğinde ve 50 mikrometre (μm) kalınlığındadır. Yüzeşel hücreler, kanat hücreleri ve bazal hücreler olmak üzere üç çeşit epitel hücresi vardır. Bu hücreler kornea epitelinde 5-6 kat olacak şekilde dizilirler. Yüzeşel hücreler 7-10 gün süre sonunda ömürlerini tamamladıklarında göz yaşı film tabakasına dökülürler. Epitel tabakası gözyaşı film tabakası ile yakından ilişkilidir. Gözyaşı film tabakasının korneal epitel yüzeyiyle temas halindeki bölümü olan müköz tabakasının müşin içeriğini konjonktival goblet hücreleri sentezlemektedir. Yüzeydeki mikrovilluslar yüzey alanını attırır ki, bu da hem gözyaşı film tabakasının hem de müşinin tutunmasını sağlar. Epitel hücreleri arasındaki desmozomlar yan duvarlar boyunca bağlantıyı sağlayıp bariyer görevi görürken, hemidesmozomlar bazal hücreleri alttaki bazal membrana bağlamaktadır. Epitel hücrelerinin kendi aralarında ve alttaki bazal membranla sıkı şekilde bağlı olması, korneanın en dış katmanında adeta zırh gibi bir mekanik bariyer olmasını sağlamaktadır. Bu yapılanma enfeksiyöz ajanlar için en önemli engellerden birisidir (27). Epitel tabakasının bazal membranı 40-60 nanometre kalınlığındadır. Temel olarak tip 4 kollajen ve lamininden oluşmakla birlikte, tip 1 ve tip 7 kollajen de bazal membran yapısında yer alır. Merkezi ve çevreşel korneanın histolojik yapısı birbirinden farklıdır. Merkezi korneada epitel 5-6 katmanlıdır, melanosit ve langerhans hücrelerinden yoksundur ve bazal hücreleri silindirik yapıdadır. Çevreşel korneada ise

epitel 7-10 katmanlıdır, melanosit ve langerhans hücrelerinden zengin ve bazal hücreleri kübik yapıdadır.

Bowman zarı, kollajen ve proteoglikanların yoğunlaşmasıyla oluşur, gerçek bir zar değildir. Stromanın hemen önündeki hücresel olmayan yoğunlaşmadır. Bowman zarı korneanın şeklinin korunmasına yardımcıdır, hasarı durumunda yenilenme söz konusu değildir, skar kalabilir.

Stroma tabakası korneanın %80-85 ini oluşturur. Stroma, ekstraselüler matriks ve keratositlerden oluşur. Ekstraselüler matriks ise kollajen lifleri ve proteoglikanları içermektedir. En çok bulunan kollajenler tip 1 (en fazla), tip 6 ve tip 12'dir (28). Keratositler, hücre dışı matriks ortamının korunmasını sağlar, kollajen ve glikozaminoglikan sentezinden sorumludur ve stroma homeostazı için önemli olan matriks metalloproteinazları (MMP's) oluşturur. Keratositler en çok ön stromada yer alırlar.

Dua tabakası (Descemet öncesi tabakası) yakın zamanda tanımlanmış olup, özellikle lameller kornea cerrahilerinde önem taşıdığı düşünülmektedir (29).

Descemet zarı, tip 4 kollajen ve lamininden oluşan 7 µm'lik bir yapıdır. Endotel hücreleri tarafından sürekli olarak sentezlenir, dolayısıyla kalınlığı yaşla birlikte artar.

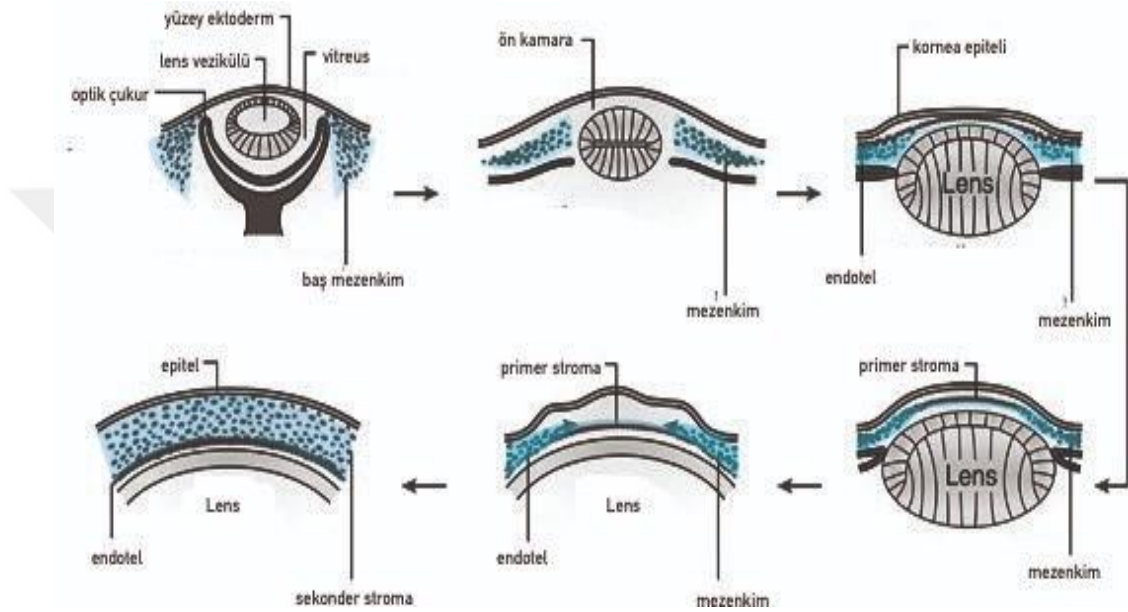
Endotel tabakası, 5 µm kalınlığında tek sıralı ve özel tasarımlı küboidal hücrelerden oluşan bir yapıdır. Kornea su içeriğini sabit tutacak şekilde sıvı düzenlemesi yapan aktif bir pompa mekanizmasına sahiptir. Bu bir sodyum- potasyum adenozin trifosfaz ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$) pompasıdır. Endotel bazal yüzeyi Descemet membranına hemidesmozomlarla bağlıdır (27). Kornea; avasküler olması, stromadaki kollajen liflerin olağanüstü dizilimi ve endoteldeki aktif pompa mekanizması sayesinde aslında bir bağ dokusu olmasına rağmen şeffaf kalabilmektedir.

2.3.3. Embriyoloji

İnsan korneasının gelişimi intrauterin hayatın 7-17. haftaları arasında tamamlanır (30). İlk olarak 7. haftada hücresiz kollajenöz primer stroma oluşur. Bundan iki hafta sonra mezenkimal hücreler santral korneaya doğru göç eder ve endotelden yeni hücre uzantıları gelişir.

On ikinci haftadan itibaren de korneanın arka periferik stromasında elastik lifler oluşmaya başlar. Lensin üzerindeki yüzey ektoderminden kornea epitelisi gelişir.

Daha sonra ise mezenkimal kaynaklı nöral krest hücrelerinin göçü gerçekleşir ki, bunun sonucunda endotel oluşur. Endotel oluşuktan sonraki ikinci mezenkimal hücre göçünde korneanın stromasını oluşturacak olan keratositler gelişir (30). Sonuç olarak keratosit ve endotel hücreleri nöral krestten, epitel hücreleri ise ektodermden gelişmiş olur (27) (Şekil 6).

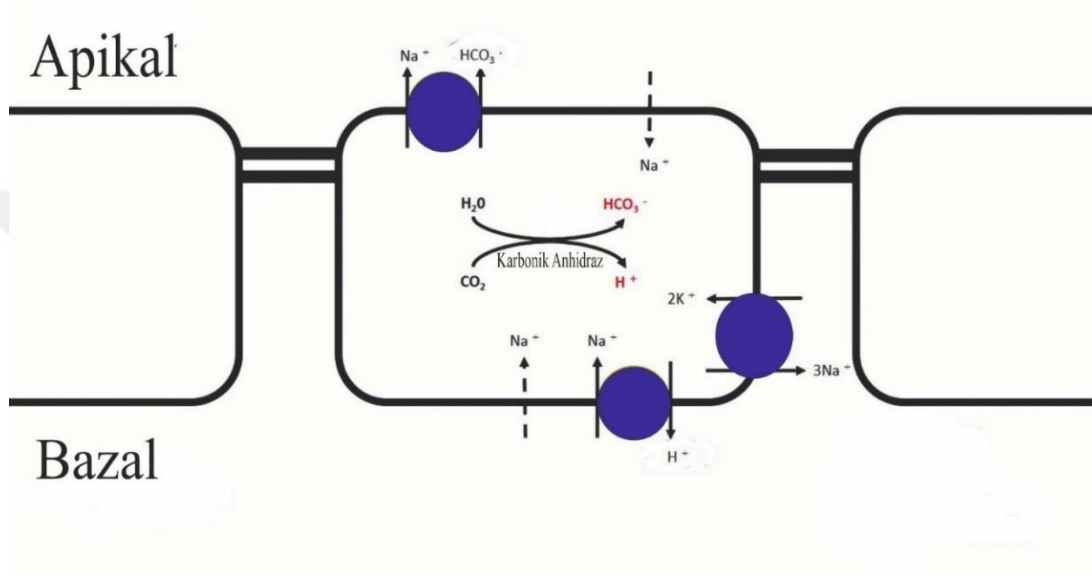


Şekil 6. Kornea embriyolojisi: epitel, stroma ve endotel oluşumu.

2.3.4. Fizyoloji

Kornea gözün en dış bölümündeki koruyucu tabaka olduğu için yüzeyinin sağlıklı olması çok önemlidir. Kornea sağlamlığını ve sıvı dengesini koruyabilmek için pek çok fizyolojik mekanizma söz konusudur. Göz yaşının nemlendirme etkisi, kornea epitelindeki yenilenme döngüsü, stromadaki kollajen lifler ve endotel hücrelerindeki iyon kanallarının varlığı bunlardan sadece birkaçıdır. Endotel hücrelerinin yan duvarlarında paraselüler boşluk boyunca $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompaları vardır. Bu pompa sayesinde sodyum ve su endotel aracılığı ile ön kamaraya taşınmış ve kornea su içeriği dengede tutulmuş olur.

Stromaya sıvı geçişini ise endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar engeller (31–33). $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompasının çalışabilmesi için karbonik anhidraz enzimi aktif olmalıdır. Bu enzimin aktivasyonu ile karbondioksit (CO_2) ve su (H_2O), hidrojen (H^+) ve bikarbonat (HCO_3^-) iyonlarına dönüşür. HCO_3^- ile klor (Cl^-) pompası çalışınca hücre içine Cl^- girerken hücre dışına H^+ iyonu çıkar. Aynı zamanda HCO_3^- hücre dışına atılmış olur (34) (Şekil 7).



Şekil 7. Kornea endotelinde yer alan iyon kanalları, hücrelerdeki reaksiyonlar ve enzimler.

2.3.5. Optik özellikler

Kornea, 40-44 diyoptrilik kırma gücü ile gözün total refraksiyonunun yaklaşık 2/3 (%70)'ünü sağlayan saydam dokudur (35). Kırılma indeksi 1.376 olarak kabul edilir. Kornea ve skleranın birleşim yeri olan limbus, üst ve altta daha geniş yapıdadır (27). Korneanın yapısı asferik ve dış bükeydir. Sağlıklı bir korneada kalınlık merkezde ortalama 551-565 μm , periferde ise 612-640 μm olup. merkezden uzaklaştıkça kalınlık artmaktadır (27). Bunun nedeni, merkezden perifer doğru artan stromal kollajen yoğunluğudur. Yaşla birlikte kornea kalınlığı azalır (27,36). Ön korneal stromal rijidite, korneal eğriliğin oluşumunda ve korunmasında önemli rol oynar. Korneanın optimum kırıcılığı, standart korneal astigmatizmanın ideale yakın olması ve yüksek kırılma indeksine bağlıdır (37).

2.4.Korneal Topografi ve Dansitometri

2.4.1.Kornea topografisinin tarihçesi ve topografi cihazları

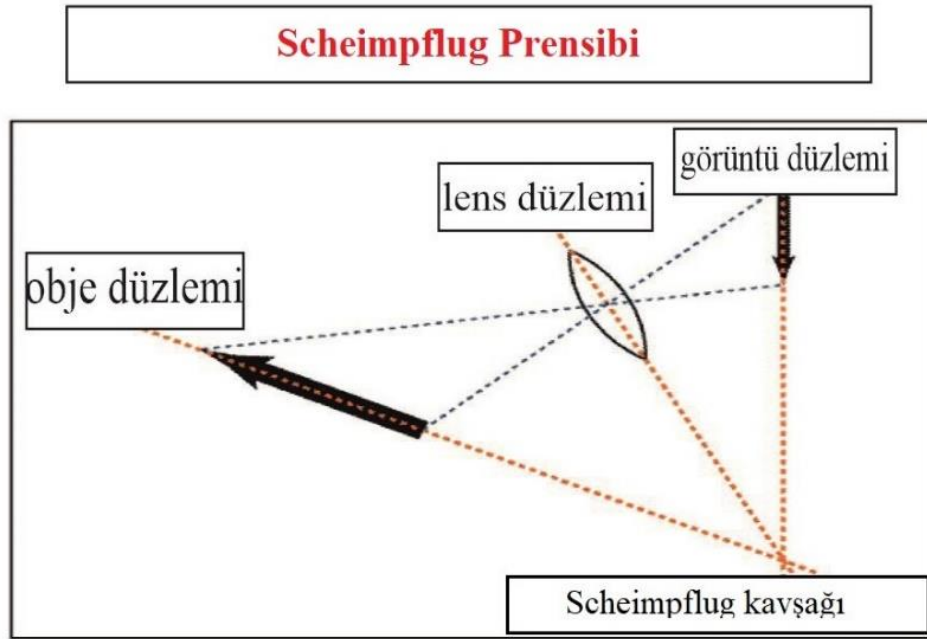
Işığın gözde temas ettiği ilk tabaka korneadır. Korneanın öncelikli görevi, gelen ışığı retina üzerine odaklamaktır. Korneanın kırılma indeksi ($n_{\text{kornea}}=1.376$), hava ($n_{\text{hava}}=1.000$) ve aköz hümrün ($n_{\text{aköz}}=1.336$) kırılma indekslerinden daha yüksek olduğu için kornea dokusu ışığı bükebilir (38). Korneanın kırma gücü kornea şekliyle doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle ön ve arka kornea yüzeylerinin eğrilikleri, görme keskinliği ve kalitesi için çok önemlidir.

Kornea topografisi, korneanın şeklini karakterize etmek için kullanılan bir cihazdır. Başlangıçta sadece kornea ön yüzeyini tanımlamak için kullanılırken, günümüzde korneanın hem ön hem de arka yüzeyinin analizi ile üç boyutlu harita oluşturmak amaçlanmaktadır. Kornea şeklinin normalden farklı bir hale dönüştüğü rahatsızlıklardan en iyi bilineni ve en sık görüleni KK'tur (39). Korneada progresif incelleme ve dikleşme ile karakterize olan KK hastalığının tanı ve takibinde günümüzde korneal topografi non-invaziv ve güvenilir bir tanı yöntemi olarak tercih edilmektedir.

Kornea ön yüzeyini değerlendirebilmek için ilk olarak 1800'lü yılların sonlarında keratoskop (Placido diski) geliştirilmiştir (40). Elde de taşınabilen keratoskoplar o dönemlerde topografik değişikliklerin hızlı bir şekilde saptanabilmesi amacıyla kullanılmıştır. Ancak bu yöntemle sadece ön kornea yüzeyi değerlendirilebilmekte, arka yüzey hakkında bilgi edinilememektedir (41). Günümüzde de hala birçok topografi cihazı 'Placido disk' temeli ile çalışmaktadır, fakat teknik geliştirilerek kornea yüzeyinin bilgisayar aracılı kantitatif değerlendirilmesi sağlanmıştır.

Topografi cihazlarında kullanılan ikinci teknik, taramalı yarıklı tekniğidir (Orbiscan tekniği). Sistem, hızlı bir şekilde yansıtılan yarıklı ışık demetleri ve bir kameradan oluşur. Bu teknikte kamera, kornea ön yüzeyinden yansıyan placido-disk halkalarının görüntüsünü yakalayarak ön ve arka kornea yüzeyinin haritasını oluşturmaktadır. Orbiscan sistemi, Scheimpflug görüntüleriyle korneal tarama ve aberasyon ölçümlerini birleştiren bir cihazdır, yani diğer teknolojilerin kombine halidir (42). Cihaz ayrıca görme kalitesini ölçmek için refraktometri, keratometri ve pupillometri değerlerini de edinmemize imkân sağlar.

Scheimpflug görüntüleme (Pentacam görüntüleme sistemi) ise üçüncü bir tekniktir. Adını Avusturyalı deniz kuvvetleri kaptanı Theodor Scheimpflug'dan almaktadır (43). Theodor Scheimpflug bu prensibi 1904 yılında, hava fotoğraflarında perspektif bozulmasını düzeltmek amacıyla sistematik bir yöntem olarak tanımlamış ve bir aygıt geliştirmiştir. Scheimpflug ilkesi; mercek düzlemi görüntü düzlemine paralel olmadığında, odak düzlemi, mercek düzlemi ve bir optik sistemin (mesela bir kamera) görüntü düzlemi arasındaki geometrik ilişkinin açıklamasıdır. Scheimpflug korneal tomografi sisteminde, farklı açılarda yarık ışınlarla aydınlatılan kornea kesitlerini fotoğraflamak için dönen bir kamera kullanılır. Kamera, korneanın düzlemsel olmayan şeklini düzeltir ve böylece korneanın üç boyutlu haritasının oluşturulmasında daha fazla çözünürlük ve doğruluk sağlanmış olur (44). Bu sistem ayrıca ön kamara kenarları ve korneanın görüntülenmesi için hassas bir dedektör de kullanır (Şekil 8).



Şekil 8. Scheimpflug prensibinin şematik gösterimi.

Scheimpflug kamera, ön ve arka topografik, pakimetrik ve aberrometrik haritaların aynı anda değerlendirilebilmesine imkan tanır. Ayrıca, ön kamara derinliği, pupil çapı, iridokorneal açı boyutu, lens opaklaşması ve lens kalınlığı hakkında da bilgi verir (44). Yüksek kalınlıkta sıcak renkler, düşük kalınlıkta soğuk renkler kullanılır. Ön kornea yüzeyi, gözün en kritik kırıcı bileşenidir ve bu yüzeyin aberasyonları tanıda bize yol gösterir. Dolayısıyla aberasyonların da değerlendirilebilmesi önemli bir ayrıcalıktır. Arka yüzeydeki aberasyonlarla ilgili çalışmalar ise henüz sonuçsuzdur (45).

Scheimpflug sistemiyle çalışan iki topografi cihazı vardır (46). Bunlardan Pentacam sisteminde tek bir Scheimpflug kamera kullanılırken (47), Galilei-Dual Scheimpflug analizatöründe ise iki adet Scheimpflug kamera kullanılır. Galilei sisteminin avantajı göz hareketlerinden kaynaklanabilecek yanlış sonuçları en aza indirmesidir.

Orbscan II, Pentacam ve Galilei cihazlarının pek çok ortak özelliği vardır. Kornea haritalarını tek bir raporda sunabilirler ve tekrarlanabilirlikleri de yüksektir. Fakat Scheimpflug cihazlarının, taramalı yarı topografilere göre tekrarlanabilirlik açısından biraz daha ön planda olduğu söylenebilir (48). Ayrıca bu cihazlar, farklı kornea parametrelerini aynı anda sunabilmeleri nedeniyle ön yüzey değerlendirmesi ve ektazik hastalıkların erken teşhisinde özellikle tercih edilmektedir. Öğrenme süresinin kısa olması, ölçüm kolaylığı ve temassız çekim özelliği sağlamaları da diğer önemli özellikleridir (41).

Placido-disk ve Scheimpflug sistemini birlikte kullanan kombine topografi cihazlarından birisi de Sirius'tur. Sirius topografi cihazı, korneanın her iki yüzeyindeki pakimetri, yükseklik, kurvatür ve diyoptrik gücünün ölçümlerini bize sağlar. Ön kamara ve korneadan 25 kesit alarak yaklaşık 30.000 noktadan biyometrik verileri ortaya koyar. Non-invaziv ve kullanımının kolay olması, tekrarlanabilirliğinin yüksek olması sayesinde ektazik hastalık tanısı ve refraktif cerrahide kullanımını yaygınlaştırmıştır (49).

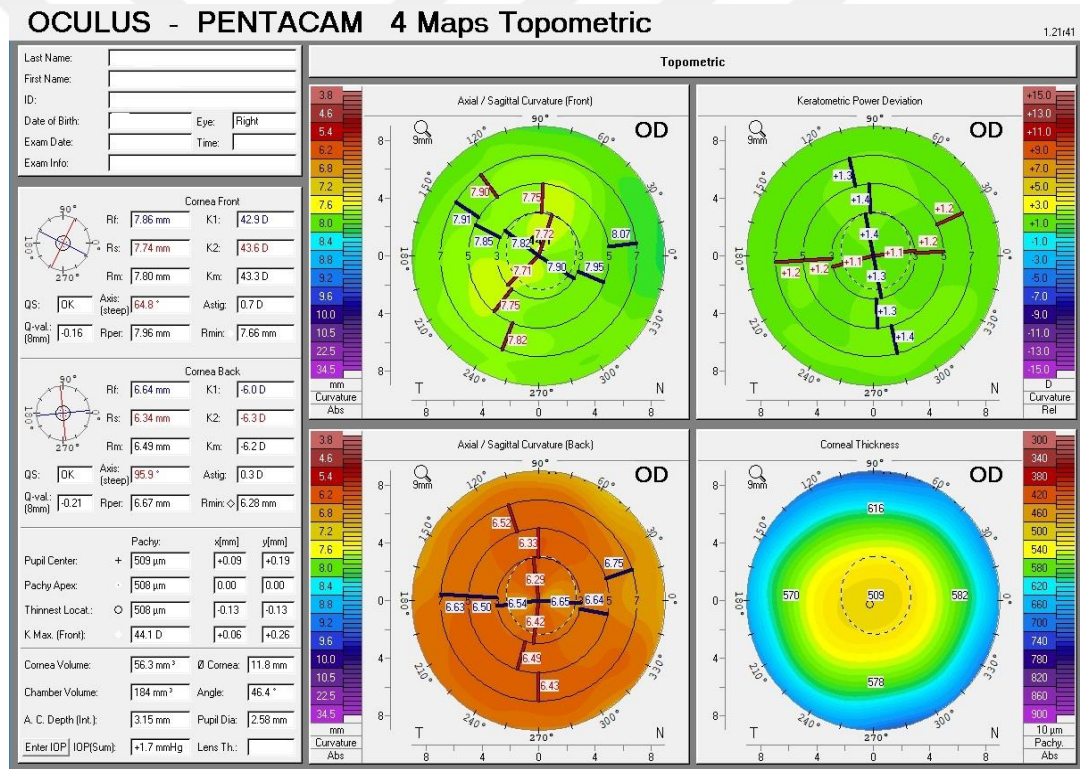
2.4.2.Topografi verileri

Pentacam korneal topografi değerlendirilirken, ilk önce kalite spesifikasyonu (Quality Specification, QS) kutucuğunun ‘OK’ olarak işaretli olduğu teyit edilmelidir. Bu ibare ölçümün doğru yapıldığını ve güvenilir olduğunu gösterir. Değerlendirmede ilk olarak 4 ana harita incelenir. Bunlar; ön saggital harita (anterior saggital map), ön elevasyon haritası (anterior elevation map), arka elevasyon haritası (posterior elevation map) ve korneal kalınlık haritası (corneal thickness map)’dır. Daha sonra keratometri değerlerine (K readings) bakılır. Rf/K1 (flat, düz) ve Rs/K2 (steep, dik), birimi D veya mm olan iki esas boylamdır. Maksimum K (Kmax-front) 47.2 D’ ye eşit veya bu değerden az olmalıdır. Sekiz mm’deki Q-değeri (Q-value), korneanın eğimini tanımlar ve bu değer 0 ile-1.0 arasında olmalıdır. En ince kornea kalınlığı (thinnest location, EİKK) değeri 470 µm’nin üzerinde olmalıdır (50). Y-koordinatı (Y-coordinate) 0.5 mm’nin altındayken normal, 0.5-1 mm şüpheli, 1 mm’den büyükse anormal olarak kabul edilir. Topografik korneal astigmatizm değeri; ön ve arka korneal yüzey astigmatizminin matematiksel toplamının manifest refraksiyon ile karşılaştırması sonucu elde edilen ölçümdür. Manifest astigmatizm ve topografik astigmatizm farkı 1 D’den düşük olmalıdır ve aks değerleri de 15 dereceden farklı olmamalıdır.

Ön saggital eğrilik haritasında dik ekseninde 5 mm’lik daire üzerindeki noktalardan iki karşıt nokta arasındaki farka bakılır. Inferior-superior (I-S) farkı 1.5 D’den, superior-inferior (S-I) farkı da 2.5 D’den az olmalıdır. Simetrik papyon/çarpık radyal aks (symetric bowtie/skewed radial axis, SB/SRAX) paterninde iki lobun eksenleri arasındaki açı 22 dereceden az olmalıdır.

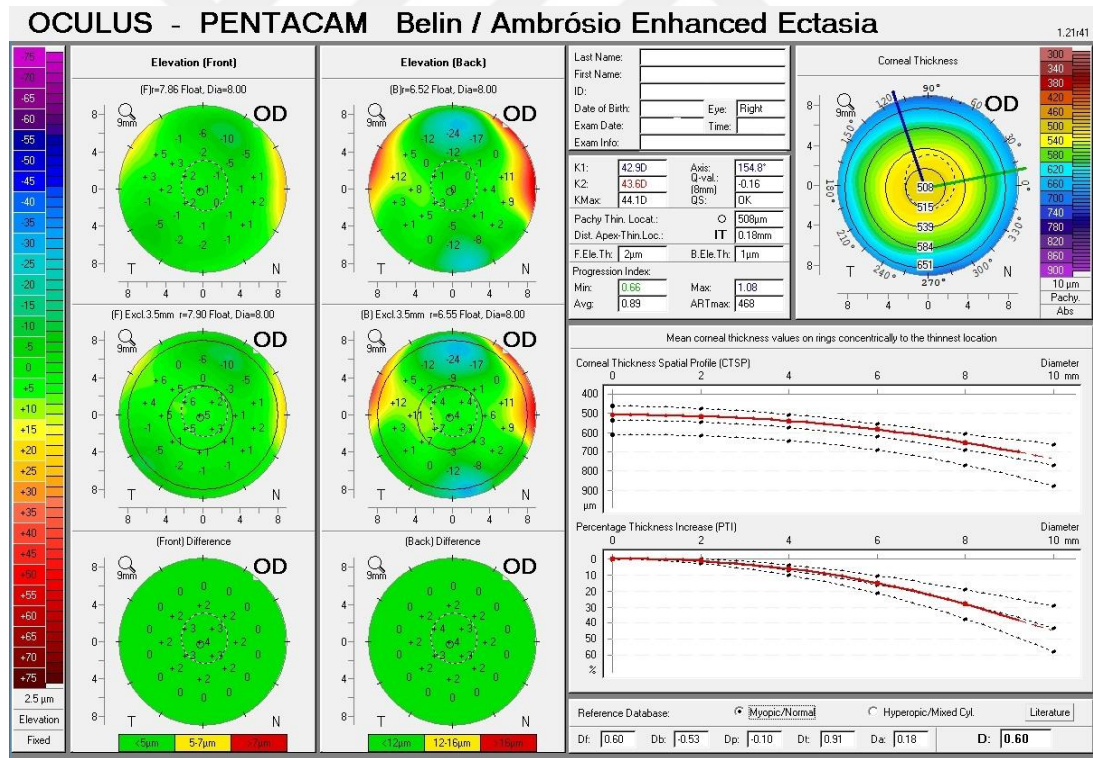
Elevasyon haritaları, kornea yüzeyinin yükseklik ayrıntılarını bir referans yüzey ile eşleştirerek açıklar. Bu referans yüzeyin üzerindeki noktalar yükseklik olarak kabul edilir, artı değerlerle gösterilir. Referans yüzeyin birkaç şekli vardır. Bunlardan en önemlileri en iyi uyan küre (best-fit sphere, BFS) ve en iyi uyan torik referans gövde (torik elips, best-fit toric elipsoid float, BFTE)’dir. BFS, ölçülen yüzeyin şeklini tanımlar yani nitelerken; BFTE ise yüzeyin parametrelerini tahmin eder yani niceler. Düzenli astigmatizm olan bir korneanın şekli simetrik bir kum saati olarak görünür. Anormal olan şekiller ise; eğik kum saati, dil benzeri uzantı, düzensiz kum saati ve

izole ada gibi şekillerdir. Korneanın en ince yerine karşılık gelen ön ve arka elevasyon değerleri (front elevation at thinnest location ve back elevation at thinnest location); miyopik hastalarda +8 ve +18 üzerinde, hipermetroplarda ise +7 ve +28 üzerinde anormaldir. Pakimetri haritasında EİKK 470 μm 'den az olmamalıdır. Yine pakimetri haritasının beş 5 mm'lik merkezi dairelerinde dikey meridyen üzerindeki iki karşıt nokta arasındaki fark 30 μm 'den az olmalıdır. Normal pakimetri haritası konsantrik şekillidir. Anormal şekiller; kornea en ince yerinin yatay veya dikey olarak yer değiştirmesi, kubbe şekli, çan şekli (örneğin pellusid marjinal dejenerasyon) ve keratoglobustur (Şekil 9).



Şekil 9. Topometrik harita.

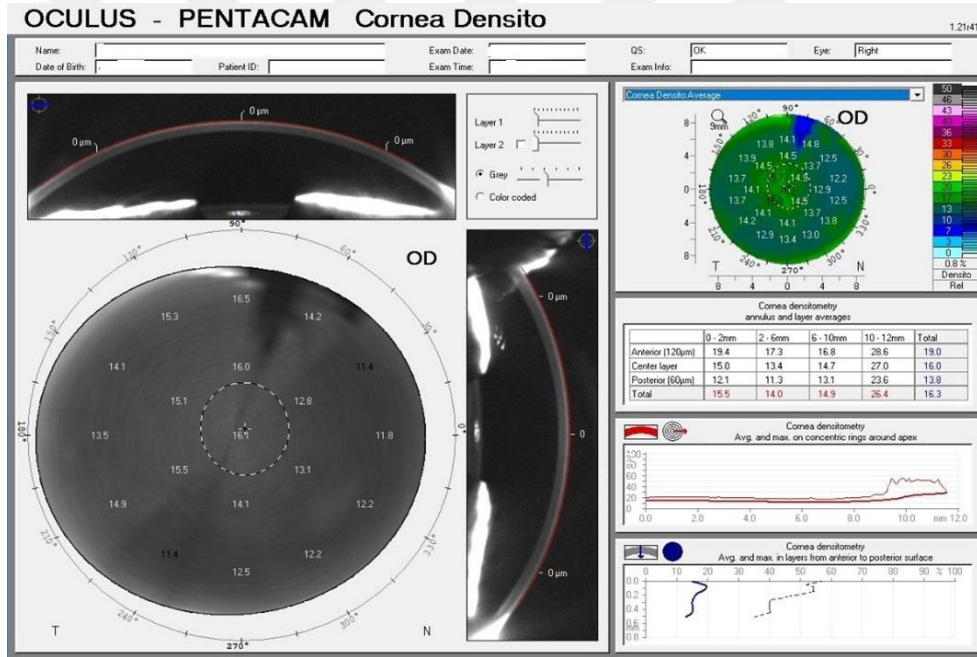
Belin/Ambrosio yükseltilmiş ektazi (Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia) ekranı, kornea kalınlığı ilerleme analizi ile yükseltilmiş elevasyon haritalarını birleştirir. Pentacam'daki en değerli analizlerden birisidir ve mutlaka incelenmelidir. Bu ekrandaki kornea kalınlığı uzaysal profili (Corneal Thickness Spatial Profile, CTSP) görüntülerinde beklenen normal profil; kırmızı çizgi ile gösterilen kişinin kendi kornea eğrisinin siyah noktalı normatif eğrilerin seyrini izlemesidir. Anormal profiller; hızlı eğim, 'S' şekilli çizgi, düz şekilli çizgi ve ters yukarı yönlü seyir izleyen çizgidir. Bunların yanı sıra son olarak iki göz arasındaki farklar (intereye asymmetry) da değerlendirilmelidir. İki göz arasında ortalama ön keratometri değeri (Kmean-front) farkı 0.3 D'den, ortalama arka keratometri değeri (Kmean-back) farkı yine 0.3 D'den, iki göz arasındaki EİKK farkı ise 12 μm 'den fazla olmamalıdır. Yine sağ ve sol göz arasındaki kornea en ince yerindeki ön elevasyon farkı 2 D'den, arka elevasyon farkı da 5 D'den az olmalıdır(51) (Şekil 10).



Şekil 10. Belin/Ambrosio yükseltilmiş ektazi haritası.

2.4.3. Kornea dansitometri

Tek tip mavi ışık kaynağı ile farklı boylam üzerinden 25 farklı görüntü alan bir sistemle ölçüm yapılır. Analiz aşamasında program kornea tepesini otomatik olarak bulur ve etrafındaki 12 mm çapındaki alanı analiz eder. Dört eş merkezli ışınal bölgeye bölünen 12 mm çapındaki alan bulunur. Bu bölgeler; santral 2 mm, 2-6 mm, 6-10 mm ve 10-12 mm olarak bölünmüştür. Ölçümler; ön, santral ve arka olmak üzere farklı korneal derinliklerde alınır (52). Kornea dansitometresi korneanın sağlıklı olup olmadığını göstermede önemli bir tetkiktir ve pek çok hastalığın tanısında da yol gösterici olmaktadır (53). Kornea dansitometresini etkileyebilen hastalıklara örnek olarak; enfeksiyöz keratitler, KK, Fuchs endotelyal distrofi, romatoid artrit ve psödoeksfolyasyon sendromu sayılabilir (54) (Şekil 11, 12).



Şekil 11. Korneal dansitometri haritası.

Cornea densitometry annulus and layer averages					
	0 - 2mm	2 - 6mm	6 - 10mm	10 - 12mm	Total
Anterior (120µm)	19.4	17.3	16.8	28.6	19.0
Center layer	15.0	13.4	14.7	27.0	16.0
Posterior (60µm)	12.1	11.3	13.1	23.6	13.8
Total	15.5	14.0	14.9	26.4	16.3

Şekil 12. Dansitometri verileri.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Etik Yönü

Çalışmaya başlanmadan önce Düzce Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'ndan ve Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Müdürlüğü'nden gerekli izinler alındıktan sonra Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu'na resmi başvuru yapıldı. Tez çalışmamız ilgili etik kurulca onaylandıktan sonra hasta kabulüne başlandı (Karar No: 2019/256). Muayene işlemlerinden önce her bir katılımcıdan Helsinki Bildirgesi (Fortaleza, Brezilya, Ekim 2013) doğrultusunda etik ilkelere bağlı kalınarak bilgilendirilmiş yazılı onam alındı. Katılımcılara herhangi bir ücret ödenmedi.

3.2. Katılımcı Seçimi

Çalışmamıza, PKOS'lu 53 kadın hastanın 53 gözü (PKOS grubu) ve bu hastalarla yaş olarak benzer, oküler ve sistemik açıdan sağlıklı 53 kadın gönüllünün 53 gözü (Kontrol grubu) dahil edildi.

PKOS grubunu oluşturmak için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yeni PKOS tanısı alan ve dahil edilme kriterlerini de karşılayan hastalara çalışmanın içeriği detaylı olarak anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu oluşturmak için ise Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine rutin kontrol veya refraksiyon muayenesi için başvuran ve oküler/sistemik açıdan (artı/eksi 4 D' ye kadar refraktif kusur hariç) sağlıklı olduğu bilinen kadın hastalara çalışmanın içeriği detaylı olarak anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllüler çalışmaya dahil edildi. PKOS grubu için dışlama kriterleri; PKOS dışında herhangi bir sistemik/otoimmün/ oküler hastalık sahibi olmak, gebelik mevcudiyeti, geçirilmiş göz cerrahisi öyküsü olması, artı/eksi 4 D'den fazla refraktif kusur olması (sferik eşdeğer refraksiyon cinsinden) ve uzun süreli topikal ilaç kullanımı şeklinde belirlendi. Irk faktörünün çalışma sonuçlarını etkileme ihtimaline karşı, sadece Türk katılımcılar çalışmaya alındı ve tüm olgularda sadece sağ göz verileri kullanıldı. Aynı şekilde, katılımcılar arasında akrabalık olmamasına da dikkat edildi.

3.3. Göz Muayenesi

Tüm olgulara; refraktif kusur ölçümü (Topcon RM-8800 Otofrefraktometre; Topcon Corporation, Tokyo, Japonya), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Snellen) ölçümü, pnömatik (havalı) tonometre ile düzeltilmiş göz içi basıncı ölçümü (Canon TX-20 P; Canon Inc, Tokyo, Jap), biyomikroskopik inceleme ve fundus muayenesini (SL-120; Carl Zeiss, Almanya) içeren standart tam oftalmolojik muayene yapıldı. Ek olarak Pentacam Scheimpflug kamera (Oculus Optikgeräte GmbH Inc., Wetzlar, Almanya) ile ön segment görüntülemesi yapıldı. 8 mm'lik zonda Pentacam ile alınan görüntülerde keratometrik, topometrik, aberrometrik ve dansitometrik ölçümler tek çekimle elde edildi (Şekil 13).



Şekil 13. Kliniğimizdeki Oculus Pentacam® cihazı.

3.4. Pentacam Scheimpflug Topografi ve Dansitometri Ölçümü

Tüm ölçümler Pentacam çekim prosedürü konusunda deneyimli tek bir araştırmacı tarafından (T.G.C.Ö) tek taraflı körleme ile gerçekleştirildi. Ölçümler alınırken araştırmacı, katılımcıların PKOS olup-olmadığından habersizdi. Ölçümler yarı karanlık bir odada ilgili firma tarafından önerilen kurallara uyularak yapıldı (Şekil 14).



Şekil 14. Oculus Pentacam® cihazı ile yapılan görüntüleme.

3.5. PKOS Muayenesi ve Sınıflaması

PKOS hastalarının tanısı deneyimli bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından (A.E.K) Revize Rotterdam kriterleri (2004)'ne bağlı kalınarak konuldu. Tanı kesinleştirildikten sonra hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerine dayanılarak PKOS sınıflaması yapıldı. Tek taraflı körleme prensibi kapsamında kadın hastalıkları ve doğum uzmanı çalışmaya hasta alımı bitene kadar göz ölçüm sonuçlarını göremedi. Revize Rotterdam kriterleri ve PKOS klinik fenotip sınıflaması ile ilgili bilgiler bölüm 2.1.1'de verilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel inceleme SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) analiz program ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılıma uyan değerler, ortalama $\pm$ standart sapma (SS); normal dağılıma uymayan değerler ise, ortanca (ÇAG, çeyrekler arası genişlik: Q3-Q1) şeklinde sunuldu. İkili karşılaştırma yapılması planlanan tüm ölçümsel veriler normal dağılıma uyuyordu. Bu nedenle bu verilerin analizinde bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler, normal dağılıma uyan verilerde Pearson korelasyon testi ile; normal dağılıma uymayan verilerde ve sıralanabilir ölçekli (ordinal) verilerde ise Spearman korelasyon testi ile incelendi. Tüm istatistiksel analiz yöntemlerinde sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirildi. $P < 0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

PKOS grubunda yaş ortalaması 26.40 ± 6.94 yıl, kontrol grubunda ise 25.79 ± 6.67 yıl olup gruplar yaş bakımından benzerdi. Sferik eşdeğer olarak refraktif kusur ve düzeltilmiş göz içi basıncı bakımından da gruplar arasında fark izlenmedi (**Tablo 1**).

PKOS grubundaki hastaların klinik fenotipleri incelendiğinde 30'unun aşikar, 7'sinin klasik, 2'sinin ovulatuar ve 14'ünün de hafif PKOS tanısı aldığı belirlendi. İlgili demografik veriler ve PKOS hastalarının kan androjen düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Demografik veriler

Parametreler		PKOS Grubu (n = 53)	Kontrol Grubu (n = 53)	P Değeri ^a
Yaş (yıl)		26.40 ± 6.94	25.79 ± 6.67	0.649
SE (D)		-0.98 ± 1.30	-0.86 ± 1.11	0.602
dIOP		14.02 ± 2.92	13.74 ± 2.45	0.591
PKOS Klinik	Aşık	30	-	-
Fenotipi (n)	Klasik	7	-	-
	Ovulatuvar	2	-	-
	Hafif	14	-	-
DHEA-SO4 (µg/ml)		2.32 (0.175)	-	-
Total testosteron (ng/ml)		0.82 (0.33)	-	-

^a Bağımsız örneklem t-testi

Veriler, ortalama ± standart sapma veya medyan (ÇAG, çeyrekler arası genişlik) olarak sunulmuştur

Kısaltmalar: n, göz sayısı; D, dioptri; SE, sferik eşdeğer refraktif kusur; dIOP, düzeltilmiş intraoküler basınç

Keratometrik veriler incelendiğinde; PKOS grubunda kontrol grubuna göre, Kmax-front (sırasıyla 44.50 ± 1.52 D ve 44.21 ± 1.40 D) ve, Kmean-front (sırasıyla 43.37 ± 1.38 D ve 43.23 ± 1.29 D) değerlerinin daha yüksek; EİKK değerinin (sırasıyla 539 ± 33.50 µm ve 541.92 ± 27.44 µm) ise daha ince olmakla birlikte istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (**Tablo 2**).

Topometrik verilere bakıldığında ise; PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüzey değişkenlik indeksi (ISV) (sırasıyla 16.94 ± 4.11 ve 15.53 ± 4.66) , dikey asimetri indeksi (IVA) (sırasıyla 0.13 ± 0.05 mm, ve 0.12 ± 0.05 mm), yükseklik asimetrisi indeksi (IHA) (sırasıyla 5.26 ± 3.84 µm ve 4.72 ± 3.78 µm) , Belin/Ambrosio yükseltilmiş ektazi total sapma değeri (Belin/Ambrósio enhanced ectasia total deviation value, BAD_D (sırasıyla 1.05 ± 0.71 ve 0.90 ± 0.58) ve ortalama progresyon indeksi (progression index average, PI-Avg) (sırasıyla 1.06 ± 0.15 ve 1.05 ± 0.12) hafifçe yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Diğer topometrik veriler ise benzerdi (Tablo 2). Ayrıca tüm aberrometrik indeksler gruplar arasında benzer bulundu (**Tablo3**).

Tablo 2. 8 mm'lik zonda ölçülen keratometrik ve topometrik indeksler

Parametreler	PKOS Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri ^a
Kmax (front) (D)	44.50 ± 1.52	44.21 ± 1.40	0.319
EİKK (µm)	539 ± 33.50	541.92 ± 27.44	0.624
Kmean (front) (D)	43.37 ± 1.38	43.23 ± 1.29	0.597
Kmean (back) (D)	-6.31 ± 0.22	-6.32 ± 0.23	0.801
ISV	16.94 ± 4.11	15.53 ± 4.66	0.100
IVA (mm)	0.13 ± 0.05	0.12 ± 0.05	0.357
KI	1.01 ± 0.02	1.01 ± 0.01	0.866
CKI	1.0 ± 0.006	1.0 ± 0.005	0.090
IHA (µm)	5.26 ± 3.84	4.72 ± 3.78	0.472
IHD (µm)	0.01 ± 0.005	0.01 ± 0.006	0.755
Rmin	7.56 ± 0.32	7.64 ± 0.25	0.156
BAD_D	1.05 ± 0.71	0.90 ± 0.58	0.246
PI-Avg	1.06 ± 0.15	1.05 ± 0.12	0.815

^aBağımsız örneklem t-testi

Veriler, ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur

Kısaltmalar: EİKK, en ince kornea kalınlığı; ISV, yüzey değişiklik indeksi; IVA, dikey asimetri indeksi; KI, keratokonus indeksi; CKI, merkezi keratokonus indeksi; IHA, yükseklik asimetrisi indeksi; IHD, yükseklik desantilizasyon indeksi; Rmin, minimum eğrilik yarıçapı; BAD_D, Belin/Ambrósio yükseltilmiş ektazi total sapma değeri; PI-avg, ortalama progresyon indeksi

Tablo 3. Aberrometrik indeksler

Parametreler	PKOS Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri ^a
RMS total (ön)	1.73 ± 0.51	1.72 ± 0.48	0.962
RMS HOA (ön)	0.43 ± 0.10	0.43 ± 0.10	0.763
RMS total (arka)	0.81 ± 0.15	0.76 ± 0.15	0.168
RMS HOA (arka)	0.21 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.538

^aBağımsız örneklem t-testi

Veriler, ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur

Kısaltmalar: RMS, root mean square; HOA, yüksek sıralı aberasyonlar

Korneal dansitometri verileri incelendiğinde; tüm parametrelerde PKOS grubu verilerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bunlardan, 10-12 mm'deki ön, santral ve total dansitometri değerleri hariç hepsinde istatistiksel anlamlılık düzeyine de erişildi (Tablo 4).

Tablo 4. Kornea dansitometrisi verileri

Zonlar		PKOS Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
0-2 mm	Ön	19.15 ± 2.08	17.01 ± 2.35	0.0001*
	Santral	14.66 ± 1.56	13.26 ± 1.43	0.0001*
	Arka	11.93 ± 1.33	10.90 ± 1.0	0.0001*
	Total	15.26 ± 1.59	13.73 ± 1.56	0.0001*
2-6 mm	Ön	17.51 ± 1.96	15.55 ± 1.98	0.0001*
	Santral	13.28 ± 1.41	12.03 ± 1.15	0.0001*
	Arka	11.03 ± 1.27	10.09 ± 0.88	0.0001*
	Total	13.94 ± 1.49	12.55 ± 1.31	0.0001*
6-10 mm	Ön	17.28 ± 3.30	14.85 ± 2.32	0.0001*
	Santral	13.83 ± 2.35	12.07 ± 1.60	0.0001*
	Arka	11.90 ± 1.82	10.48 ± 1.18	0.0001*
	Total	14.41 ± 2.46	12.47 ± 1.66	0.0001*
10-12 mm	Ön	21.63 ± 5.69	20.94 ± 6.03	0.546
	Santral	18.98 ± 3.71	17.61 ± 4.08	0.07
	Arka	15.86 ± 2.89	14.38 ± 3.14	0.01*
	Total	18.82 ± 3.75	17.65 ± 4.12	0.128
Total	Ön	18.35 ± 2.53	16.36 ± 2.23	0.0001*
	Santral	14.60 ± 1.82	13.10 ± 1.49	0.0001*
	Arka	12.23 ± 1.51	11.02 ± 1.19	0.0001*
	Total	15.06 ± 1.87	13.49 ± 1.58	0.0001*

^a Bağımsız örneklem t-testi. Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. *, P<0.05
Kısaltmalar: mm, milimetre

PKOS grubundaki olguların klinik verileri ile keratometrik/topometrik indeksler arasındaki korelasyon sonuçlarına bakıldığında; Kmean (arka) değerinin total testosteron düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi ($P= 0.016$) (**Tablo 5**). Demografik veriler ve aberrometrik indeksler arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. (**Tablo 6**). Benzer şekilde, PKOS grubunda korneal dansitometri değerleri ile klinik veriler arasında anlamlı korelasyon yoktu (**Tablo 7**).

Tablo 5. PKOS grubunda klinik veriler ile keratometrik/topometrik indeksler arasındaki korelasyon sonuçları

Parametreler	PKOS		DHEA-SO4		Total Testosteron	
	Klinik Fenotipi					
	Rho	P ^a	Rho	P ^a	Rho	P ^a
Kmax (front)(D)	-0.007	0.963	-0.083	0.557	0.236	0.088
EİKK (µm)	-0.042	0.768	-0.150	0.283	-0.058	0.681
Kmean (front)(D)	-0.095	0.499	-0.087	0.536	0.255	0.065
Kmean (back)(D)	-0.061	0.665	-0.067	0.633	0.329	0.016*
ISV	0.080	0.571	-0.079	0.573	0.062	0.658
IVA (mm)	0.003	0.983	-0.085	0.545	-0.034	0.811
KI	0.068	0.628	-0.067	0.635	0.066	0.639
CKI	-0.094	0.503	-0.187	0.179	0.225	0.105
IHA (µm)	0.081	0.563	0.041	0.768	-0.012	0.934
IHD (µm)	0.088	0.531	0.092	0.512	-0.015	0.913
Rmin	-0.059	0.677	0.137	0.327	-0.213	0.125
BAD_D	0.003	0.986	-0.044	0.755	0.215	0.122
PI-avg	0.025	0.856	0.015	0.913	0.227	0.102

^aSpearman'ın korelasyon testi; *, $P < 0.05$

Kısaltmalar: Rho, Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı

Tablo 6. PKOS grubunda klinik veriler ile aberrometrik indeksler arasındaki korelasyon sonuçları

Parametreler	PKOS		DHEA-SO4		Total Testosteron	
	Klinik Fenotipi					
	Rho	P ^b	Rho	P ^b	Rho	P ^b
RMS total (ön)	0.257	0.063	0.104	0.457	-0.035	0.804
RMS HOA (ön)	0.195	0.163	-0.120	0.393	-0.90	0.522
RMS total (arka)	-0.048	0.735	-0.148	0.292	0.182	0.191
RMS HOA (arka)	0.045	0.749	-0.156	0.266	0.178	0.202

^aSpearman'ın korelasyon testi

Kısaltmalar: Rho, Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı

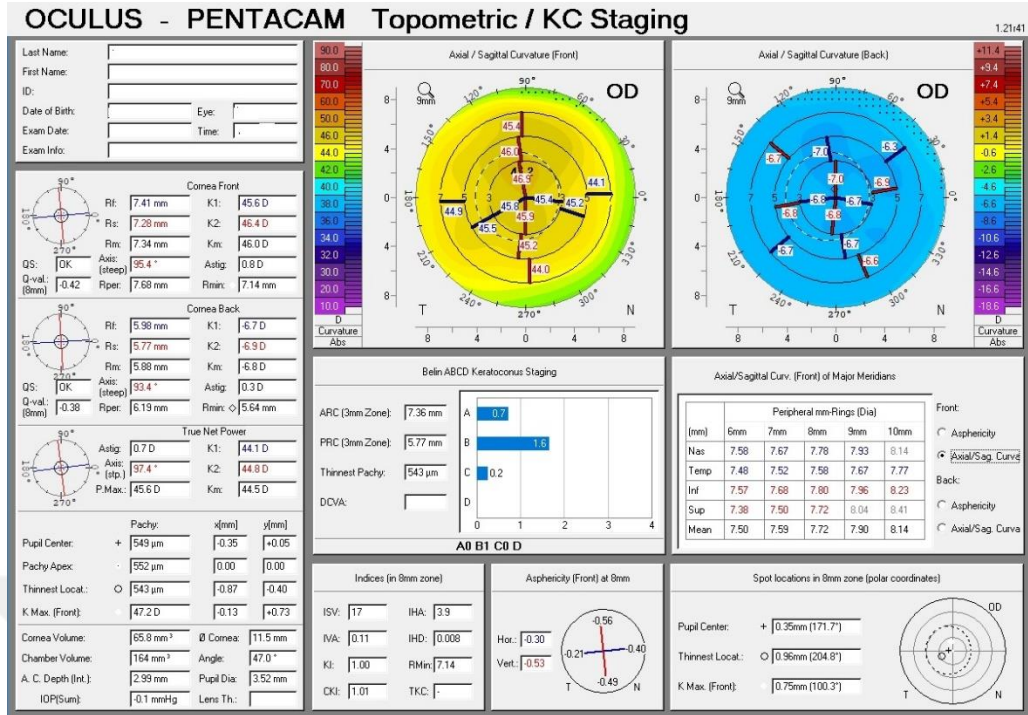
PKOS grubundaki olguların Pentacam tomografi haritaları detaylı olarak incelendiğinde; 1 gözde izole posterior dikleşme (PRC: 5.77 mm) (**Şekil 15**), 1 gözde izole anterior dikleşme (anterior Kmax: 48.2) (**Şekil 16**) ve 3 gözde izole anterior santral korneal incelme (en ince noktadaki pakimetri değerleri: 482, 489 ve 494 µm) (**Şekil 17**) olacak şekilde toplam 5 gözde ektazi lehine hafif patolojik değişiklikler izlendi.

Tablo 7. PKOS grubunda klinik veriler ile korneal dansitometri değerleri arasındaki korelasyon sonuçları

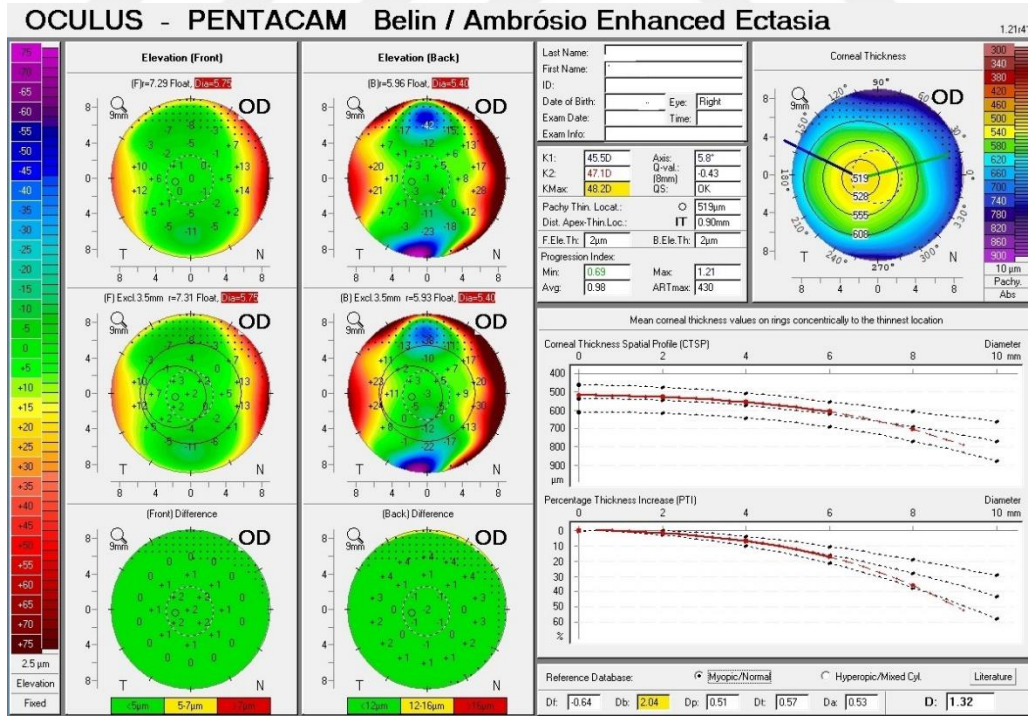
Zonlar		PKOS		DHEA-SO4		Total Testosteron	
		Klinik Fenotipi		Rho	P ^a	Rho	P ^a
		Rho	P ^a				
0-2 mm	Ön	-0.125	0.373	-0.105	0.454	0.038	0.789
	Santral	-0.108	0.442	-0.028	0.840	0.148	0.292
	Arka	-0.102	0.466	-0.058	0.680	0.146	0.297
	Total	-0.101	0.472	-0.079	0.574	0.104	0.460
2-6 mm	Ön	-0.059	0.676	-0.136	0.332	0.008	0.952
	Santral	-0.033	0.816	-0.096	0.494	0.115	0.413
	Arka	-0.029	0.838	-0.138	0.325	0.115	0.411
	Total	-0.044	0.752	-0.121	0.389	0.080	0.570
6-10 mm	Ön	0.051	0.716	-0.196	0.160	-0.015	0.914
	Santral	0.083	0.557	-0.211	0.130	0.057	0.685
	Arka	0.064	0.649	-0.248	0.074	0.152	0.278
	Total	0.101	0.470	-0.214	0.124	0.057	0.683
10-12 mm	Ön	0.108	0.439	-0.126	0.368	-0.089	0.526
	Santral	0.096	0.495	-0.121	0.388	0.054	0.703
	Arka	0.002	0.986	-0.133	0.343	0.136	0.333
	Total	0.083	0.552	-0.150	0.283	-0.011	0.935
Total	Ön	0.010	0.941	-0.170	0.225	-0.063	0.654
	Santral	0.076	0.586	-0.183	0.189	0.110	0.434
	Arka	0.028	0.843	-0.228	0.101	0.200	0.150
	Total	0.052	0.712	-0.176	0.208	0.048	0.735

^aSpearman'ın korelasyon testi

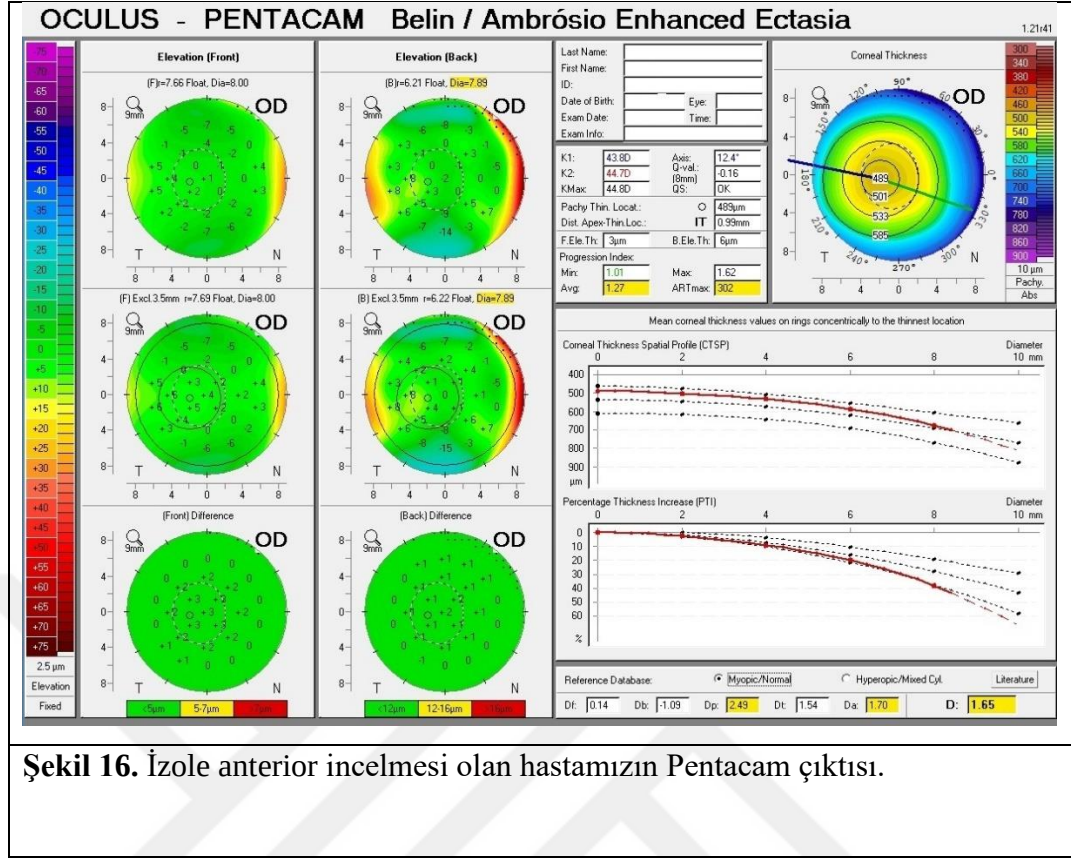
Kısaltmalar: Rho, Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı



Şekil 15. İzole posterior dikleşmesi olan hastamızın Pentacam çıktısı.



Şekil 16. İzole anterior dikleşmesi olan hastamızın Pentacam çıktısı.



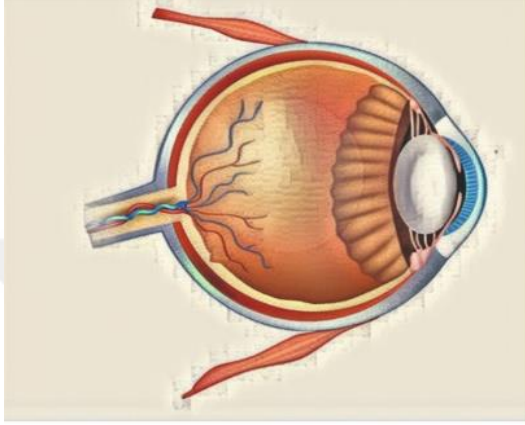
Şekil 16. İzole anterior incelmesi olan hastamızın Pentacam çıktısı.

5.TARTIŞMA

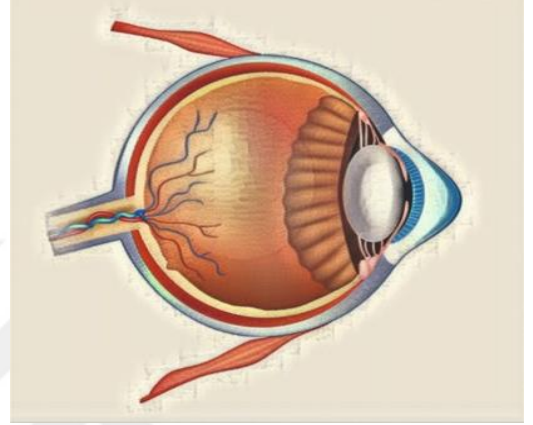
Oküler yüzeyin önemli bir elemanı olan kornea, optik özellik gösteren saydam bir tabakadır. Bu tabakanın kazanılmış ya da konjenital bozukluklarında görme ciddi derecede etkilenebilmektedir. Bu hastalıkların bir kısmı erken belirti verirken bir kısmı da sinsi seyretmekte ve insidental olarak saptanmakta, dolayısıyla tanı konulduğunda ileri aşamalara gelmiş olabilmektedir. Bunlardan tarama açısından özellikle önem arz edenler, KK başta olmak üzere korneanın ektatik hastalıklarıdır (55).

KK, korneada progressif incelme ve dikleşme ile giden dejeneratif bir göz hastalığıdır. İnsidansı yaklaşık 1/2000'dir. Genellikle pubertede başlayıp üçüncü dekatta hızlı ilerleme eğilimi göstererek görmeyi ciddi derecede tehdit etme eğilimindedir. Neyse ki bu talihsiz hastalık özellikle erken aşamalarda saptandığında 'korneal çapraz bağlama (corneal collagen crosslinking, CCL)' tedavisi ile durdurulabilmektedir (56). Bu nedenle erken tanı bu hastalıkta hayati önem arz

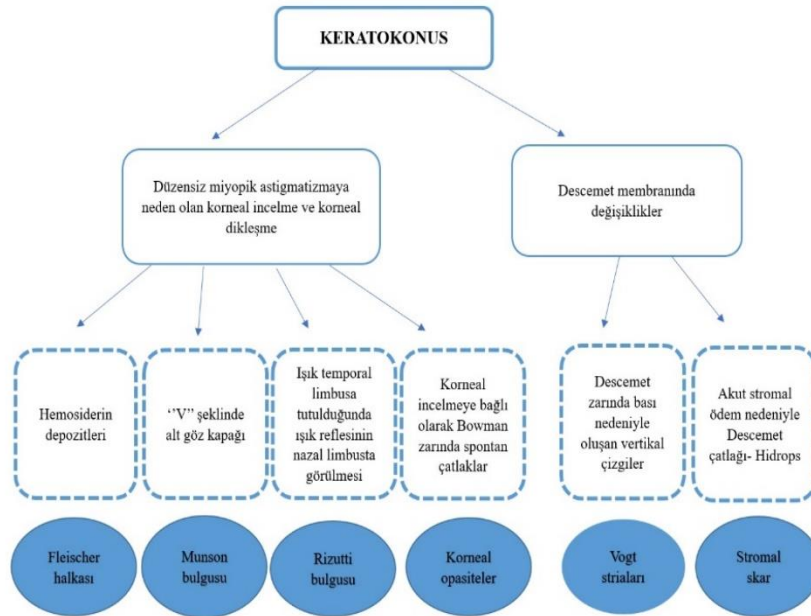
etmektedir. KK tanısı koyabilmek için standart tam oftalmolojik muayeneye ek olarak sıklıkla korneal topografi testine ihtiyaç duyulmaktadır. Korneal yüzeyin haritasını çıkaran ve non-invaziv bir görüntüleme tekniği olan korneal topografi KK tanısında güvenilir bir tetkik olarak vazgeçilmez hale gelmiştir (57,58) (Şekil 18 A-B. 19).



Şekil 18 (A). Normal kornea



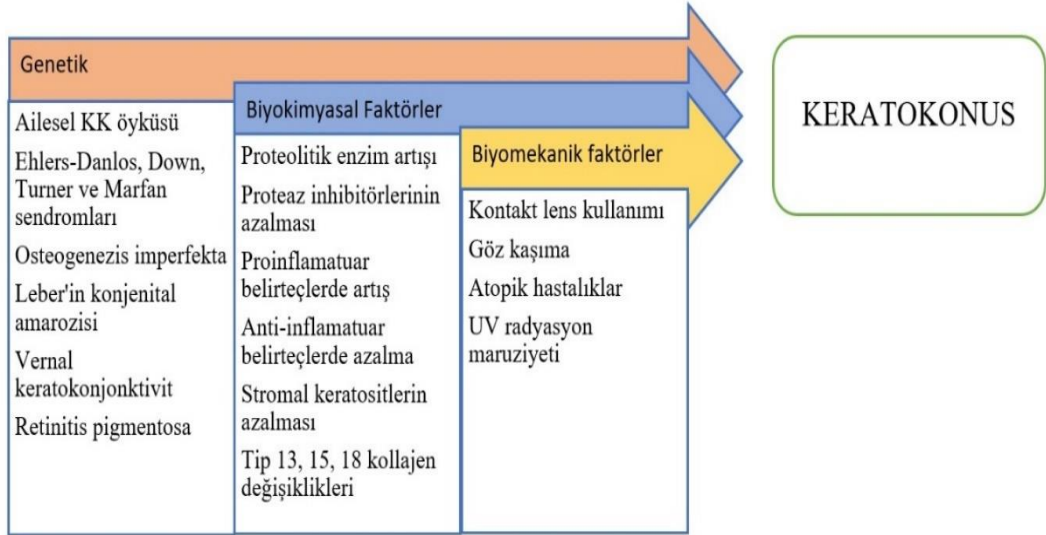
Şekil 18 (B). Keratokonuslu kornea.



Şekil 19. Keratokonus hastalığının belirtileri.

KK etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte atopi, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, oksidatif stres, hormonal durum gibi bir dizi patojenik faktör suçlanmakta ve Down sendromu başta olmak üzere birtakım sistemik sendromlarla da birlikteliği bilinmektedir (59). Özellikle Ehler-Danlos sendromu gibi bağ dokusu hastalıkları ile birlikteliğinin tanımlanması ve gebelikteki hormonal etki ile hızlı progresyon göstermesi (60) hastalığın sistemik faktörlerden de etkilendiğini göstermiştir (61).

Önceden non-inflamatuar bir hastalık olarak tanımlanan KK'un yeni yapılan bazı çalışmalarla aslında inflamasyon ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Örneğin, reaktif oksijen ürünleri, IL-6, TNF-alfa gibi bazı inflammatuar mediatörlerin KK'lu hastalarda artış gösterdiği bulunmuştur (62,63). Kronik inflamasyonla seyreden romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Hashimoto tiroiditi, ülseratif kolit ve psöriyazis gibi hastalıklarda KK riskinin artmış olması hastalığın inflammatuar kökenine yönelik şüpheleri arttırmıştır (64,65) (**Şekil 20**).



Şekil 20. Keratokonus etyopatogenezi.

PKOS'un inflamatuvar ve otoimmün kökenleri olan multisistemik bir hastalık olduğu iyi bilinen bir gerçektir (66). PKOS'taki fizyolojik değişimler silsilesini başlatan ana faktör androjen hormon fazlalığı olduğu için aynı zamanda hormonal bir hastalık olduğu da söylenebilir. Literatürde, menstrüel döngü, gebelik, menopoz gibi hormonal dalgalanmalarla seyreden dönemlerde korneanın da ön planda etkilendiğine dair çok sayıda çalışma vardır. Bu durum kornea üzerinde bulunan hormon reseptörleri ile ilişkilendirilmiştir (67–69). PKOS'taki oküler etkilenmeler denilince akla ilk gelen oküler yüzey bozukluklarıdır. Literatürde özellikle PKOS ile kuru göz ve meibomian bez disfonksiyonu arasındaki sıkı ilişkiye dikkat çeken güncel çalışmalar mevcuttur (10,70–74). Asfuroğlu ve ark. (74) yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada 47 PKOS'lu hastada gözyaşı fonksiyonları ile seks hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, PKOS grubundaki olgularda Schirmer test sonuçları ve gözyaşı kırılma zamanı (break-up time, BUT) değerlerinin bariz olarak daha düşük ve ayrıca oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) skorlarının da anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak, PKOS ile kuru göz arasında sıkı bir ilişki olduğu ve bu durumun hastalığın doğasında bulunan androjen hormon yüksekliği yanında subklinik inflamasyonla da ilişkili olabileceği yorumunda bulunmuşlardır. Coksuer ve ark.'nın (73) yaptığı diğer bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmış, PKOS'lu hastalarda düzenli göz muayenesi yapılması tavsiye edilmiştir.

Steroid hormon fazlalığı ile seyreden hastalıklarda keratometrik /topometrik değerlerin değiştiği ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Nitekim Dutta ve ark. (75), kronik adrenal uyarımla seyreden adrenal myelolipomalı bir hastada KK tespit etmiş ve bu durumun kronik yüksek steroid hormon düzeylerine bağlı oluşabileceğini düşünmüşlerdir. McKay ve ark. (76) ise KK hastalarının tükürük salgılarında cinsiyetten bağımsız olarak dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Hatta bu ekip, DHEA-S düzeylerindeki artışın immün sistemde sitokin salınımını arttırdığını ve KK patogeneğinde sitokin aşırı salınımının da rol aldığını hatırlatarak, DHEA-S düzeylerinin KK erken tanısı veya KK riskinin belirlenmesinde biyobelirteç olarak da kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Scheimpflug görüntüleme korneanın değerlendirilmesinde yararlı bir araçtır (77). Pentacam, korneanın hem ön hem de arka yüzeylerinin görüntülenmesini sağlaması yanında tam bir pakimetri haritası da sunmaktadır. Ayrıca, yeni yazılım eklentisiyle geri yansıyan ışık miktarı ölçülerek korneanın farklı bölgelerinin dansitometri değerlerini de ölçmek mümkün hale gelmiştir (78,79).

Kollajen fibrillerinin anatomik düzgünlüğü, bağlayıcı dokunun bütünlüğü ve dengeli keratosit unsurları korneanın berraklığında önemli bir rol oynadığından, kornea bulanıklığı ya da hasarı olmasa bile, bazı sistemik hastalıkların korneanın yoğunluk ölçümünü değiştirebileceği varsayılabilir. Kornea şeffaflığı azaldıkça dansitometri değerlerinde artış olmaktadır (80). Günümüzde birçok oküler ve sistemik hastalığın takip/tedavisinde kornea dansitometrisi önemli hale gelmiştir. Örneğin, bakteriyel keratitlerin hem aktif aşamasında tedaviye yanıtı değerlendirmede hem de inaktif aşamalarda rekürrens takibinde korneal dansitometriden faydalanılmaktadır (81). Ayrıca, bugüne dek yapılan çalışmalarla gut, liken planus, multiple myelom ve psöriyazisin de içinde olduğu birçok sistemik hastalıkta korneal dansitometre değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir (82–85). Oftalmoloji pratiğinde ise alerjik konjonktivitte, refraktif cerrahi sonrası, lameller kornea nakilleri sonrası, kontakt lens kullanıcılarının takibi, katarakt cerrahisi öncesi korneal şeffaflığın değerlendirilmesi, subklinik KK tanısı ve CCL sonrası korneal şeffaflığın takibi gibi birçok klinik durumda kullanılabilirliği mevcuttur (78,86–90).

Bu bilgilere bakıldığında, etyopatogenezinde hem inflamatuvar hem de hormonal bozuklukları barındıran PKOS'a sahip hastalarda korneanın yüzey özelliklerinin ve dolayısıyla keratometrik, topometrik, aberrometrik ve dansitometrik değerlerinin etkilenmesi muhtemeldir. Fakat, detaylı araştırmalarımıza göre literatürde PKOS'lu hastalarda Pentacam korneal tomografi testi verilerini değerlendiren bir çalışma henüz mevcut değildir. Bu anlamda çalışmamız bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızın sonucunda, keratometrik/topometrik verilerden Kmax-front, Kmean-front, ISV, IVA, IHA, BAD_D ve PI-Avg değerlerinde PKOS grubunda hafif yükseklik; EİKK değerinde ise hafif incelme saptanmış olmakla birlikte istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. PKOS klinik parametreleri ile keratometrik/topometrik veriler arasındaki korelasyon incelemesinde ise sadece

Kmean-back değerinin total testosteron düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Yine PKOS grubunda tüm aberrometrik ortalamalar normal saptanmış ve korelasyon incelemesinde de patolojik sonuç gözlenmemiştir. Tüm olguların Pentacam tomografi haritaları detaylı olarak incelendiğinde ise; PKOS grubundaki 5 katılımcıda KK şüphesi (keratoconus suspect) lehine hafif ektazik değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca, hemen tüm dansitometri değerlerinde PKOS grubunda anlamlı kalınlık artışı saptanmıştır.

Mevcut sonuçlara göre, çalışmamızda her ne kadar PKOS ile KK arasında direkt bir ilişki saptanamamış olsa da korneal dansitometre verilerinde anlamlı değişimler olduğu görülmüş ve ektazi lehine de şüpheli verilere erişilmiştir. Çalışmamıza sadece yeni tanı PKOS hastalarını dahil etmiş olmamız, olgularımızın yaş ortalamasının düşük olması ve nispeten az hasta sayısına sahip olmamız korneal topografi analizlerinde anlamlı sonuçlara erişmemizi engellemiş olabilir. Dansitometri sonuçlarındaki bulgularımız ise inflamatuvar ve hormonal bozukluklarla giden PKOS'taki korneal etkilenmenin hastalığın erken dönemlerinde dahi olabileceğini aşıkar olarak göstermektedir. Sonuç olarak, PKOS'lu hastalarda oküler yüzeyin esaslı bir elemanı olan korneada çeşitli etkilenmeler olabileceği gözlenmiştir. Bu ilişkinin kesin olarak ortaya konulabilmesi için geniş hasta serilerinde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. KW K. Unravelling Polycystic Ovary Syndrome and Its Comorbidities. *J Obes Metab Syndr* [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2021 Sep 27]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497157/>
2. Q C, B Z, S D, Y L. Explore the potential molecular mechanism of polycystic ovarian syndrome by protein-protein interaction network analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Sep 27];60(5):807–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34507653/>
3. Adıyeke SK, Karaca İ, Yıldırım S, Adıyeke M, Uyar İ, Türe G. Anterior Segment Findings in Women with Polycystic Ovary Syndrome Ori gi nal Ar tic le. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47:24–7.
4. R S, C A, K T, S G, M S, V A, et al. Systemic diseases and the cornea. *Exp Eye Res* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Sep 27];204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485845/>
5. M N. Ocular changes during pregnancy. *J Curr Ophthalmol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Sep 27];30(3):202–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197948/>
6. IAN O. Keratoconus Screening Among Myopic Children. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 27];13:1909–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576107/>
7. AZ C, J Z, A G, CNJ M, SE O. The Enigma of Environmental Factors in Keratoconus. *Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa)* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Sep 27];9(6):549–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284230/>
8. C H, U L, G D. [Corneal topography. Analysis of the corneal surface]. *Ophthalmologe* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Sep 27];105(2):193–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18265992/>
9. J B. [Corneal topography and keratoconus diagnostics with Scheimpflug photography]. *Ophthalmologe* [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2021 Sep 27];111(10):920–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278345/>
10. Mantelli F, Moretti C, Macchi I, Massaro-Giordano G, Cozzupoli GM,

- Lambiase A, et al. Effects of Sex Hormones on Ocular Surface Epithelia: Lessons Learned From Polycystic Ovary Syndrome. *J Cell Physiol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Aug 5];231(5):971–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.25221>
11. Kebapcilar AG, Tatar MG, Ipekci SH, Gonulalan G, Korkmaz H, Baldane S, et al. Cornea in PCOS patients as a possible target of IGF-1 action and insulin resistance. *Arch Gynecol Obstet* 2014 2906 [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2021 Sep 9];290(6):1255–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-014-3353-y>
 12. J W, D W, H G, M L. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Sep 27];236. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604107/>
 13. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* [Internet]. 2016 [cited 2021 Aug 12];37(5):467. Available from: </pmc/articles/PMC5045492/>
 14. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Aug 5];3. Available from: </pmc/articles/PMC6687436/>
 15. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2004 [cited 2021 Sep 27];81(1):19–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14711538/>
 16. ME L, DR C, RA P. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2008 [cited 2021 Sep 27];30(8):671–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18786289/>
 17. Ulloa-Aguirre A, Portocarrero L, Zariñán T, Olivares A, Carranza-Lira S, Veldhuis JD, et al. Effects of metformin on inappropriate LH release in women with polycystic ovarian syndrome and insulin resistance. 2006 [cited 2021 Sep 3];12(6):669–83. Available from: www.rbmonline.com/Article/2243
 18. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* [Internet]. 1976 [cited 2021 Sep 3];57(5):1320.

Available from: /pmc/articles/PMC436785/?report=abstract

19. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. 2015; Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/36/5/487/2354671>
20. Aboeldalyl S, James C, Seyam E, Moussa Ibrahim E, El-Din Shawki H, Amer S. Molecular Sciences The Role of Chronic Inflammation in Polycystic Ovarian Syndrome-A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22052734>
21. F G. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. Steroids [Internet]. 2012 Mar 10 [cited 2021 Sep 27];77(4):300–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22178787/>
22. I C. Ocular surface concepts: development and citation. Ocul Surf [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 21];12(1):10–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439042/>
23. Zhang X, Jeyalatha V, Qu Y, He X, Ou S, Bu J, et al. Molecular Sciences Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. 2017; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
24. DW D, T K. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg [Internet]. 2011 [cited 2021 Aug 21];37(3):588–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21333881/>
25. Yang AY, Chow J, Liu J. Focus: Sensory Biology and Pain: Corneal Innervation and Sensation: The Eye and Beyond. Yale J Biol Med [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Aug 16];91(1):13. Available from: /pmc/articles/PMC5872636/
26. Koçluk Y, Burcu A, Sukgen EA. Demonstration of cornea Dua's layer at a deep anterior lamellar keratoplasty surgery. Oman J Ophthalmol [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Aug 19];9(3):179. Available from: /pmc/articles/PMC5084505/
27. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. Indian J Ophthalmol [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Aug 16];66(2):190. Available from: /pmc/articles/PMC5819093/

28. KM M, C B. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res* [Internet]. 2004 [cited 2021 Aug 21];78(3):503–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106929/>
29. HS D, LA F, DG S, T G, J L. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Aug 21];120(9):1778–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714320/>
30. Feneck EM, Lewis PN, Meek KM. Identification of a Primary Stroma and Novel Endothelial Cell Projections in the Developing Human Cornea. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.61.6.5>
31. Lu L. Stress-induced corneal epithelial apoptosis mediated by K⁺ channel activation. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2006 Nov [cited 2021 Aug 19];25(6):515. Available from: [/pmc/articles/PMC1995124/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446115/)
32. S M, U P. The human corneal endothelium: new insights into electrophysiology and ion channels. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2007 Jul [cited 2021 Aug 19];26(4):359–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446115/>
33. Fischbarg J, Hernandez JA, Rubashkin AA, Iserovich P, Cacace VI, Kusnier CF. Epithelial Fluid Transport is Due to Electro-osmosis (80%), Plus Osmosis (20%). *J Membr Biol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Aug 19];250(3):327. Available from: [/pmc/articles/PMC5489618/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128337/)
34. FP D, L M, P I, J F. Corneal endothelium transports fluid in the absence of net solute transport. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2007 Sep [cited 2021 Aug 19];1768(9):2043–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17597578/>
35. JW F, K W, SM A, DE B, DJ Z, S C. Cornea organoids from human induced pluripotent stem cells. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Jan 27 [cited 2021 Aug 21];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128337/>
36. U F, AM O, MA A-A, HS D. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Cont Lens Anterior Eye* [Internet]. 2012 Feb [cited 2021 Aug 21];35(1):39–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885326/>

37. Müller LJ, Pels E, J M Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2001;85:437–43. Available from: <http://bjo.bmj.com/>
38. Patel S, Tutchenko L. The refractive index of the human cornea: A review. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Sep 3];42(5):575–80. Available from: <http://www.contactlensjournal.com/article/S1367048418310452/fulltext>
39. Pavlatos E, Huang D, Li Y. Eye motion correction algorithm for OCT-based corneal topography. *Biomed Opt Express* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Aug 19];11(12):7343. Available from: </pmc/articles/PMC7747916/>
40. Brody J, Waller S, Wagoner M. Corneal topography: History, technique, and clinical uses. *Int Ophthalmol Clin*. 1994;34(3):197–207.
41. Martin R. Cornea and anterior eye assessment with placido-disc keratometry, slit scanning evaluation topography and scheimpflug imaging tomography. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Aug 21];66(3):360. Available from: </pmc/articles/PMC5859588/>
42. Cairns G, McGhee CNJ. Orbscan computerized topography: Attributes, applications, and limitations. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):205–20.
43. Nayak BK, Dharwadkar S. Corneal topography and tomography. *J Clin Ophthalmol Res*. 2015;3:45.
44. Hashemi H, Mehravaran S. Day to Day Clinically Relevant Corneal Elevation, Thickness, and Curvature Parameters Using the Orbscan II Scanning Slit Topographer and the Pentacam Scheimpflug Imaging Device. *Middle East Afr J Ophthalmol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2021 Aug 19];17(1):44–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20543936>
45. Castro-Luna G, Pérez-Rueda A. A predictive model for early diagnosis of keratoconus. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2021 Aug 19];20(1). Available from: </pmc/articles/PMC7331257/>
46. P R, S M. Pentacam Scheimpflug quantitative imaging of the crystalline lens and intraocular lens. *J Refract Surg* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Aug 21];25(5):421–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19507794/>
47. DS F, M H. Anterior chamber angle assessment techniques. *Surv Ophthalmol*

- [Internet]. 2008 May [cited 2021 Aug 21];53(3):250–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501270/>
48. CM O, C R, S F. Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. Clin Exp Optom [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Aug 21];94(1):33–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20718786/>
 49. Safarzadeh M, Nasiri N. Anterior segment characteristics in normal and keratoconus eyes evaluated with a combined Scheimpflug/Placido corneal imaging device. J Curr Ophthalmol [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Sep 27];28(3):106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2718786/>
 50. Sinjab M. Quick Guide to the Management of Keratoconus. Quick Guide to the Management of Keratoconus. Springer Berlin Heidelberg; 2012.
 51. SINJAB MM. STEP BY STEP reading pentacam topography. JAYPEE BROTHERS MEDICAL P; 2020.
 52. Poyales F, Garzón N, Mendicute J, Illarramendi I, Caro P, Jáñez O, et al. Corneal densitometry after photorefractive keratectomy, laser-assisted in situ keratomileusis, and small-incision lenticule extraction. 2017; Available from: www.nature.com/eye
 53. Zukaite I, Bedi KK, Ali S, Nanavaty MA. Influence of peripheral corneal relaxing incisions during cataract surgery for corneal astigmatism up to 2.5 dioptres on corneal densitometry. Eye [Internet]. 2019;33:804–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0327-5>
 54. Dong J, Zhang Y, Zhang H, Jia Z, Zhang S, Sun B, et al. Corneal densitometry in high myopia. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0851-x>
 55. MQ S, AL H-L, LP GE, FF C, B L, N S, et al. Ectatic diseases. Exp Eye Res [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Sep 28];202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275919/>
 56. Vohra V, Tuteja S, Chawla H. Collagen Cross Linking For Keratoconus. J Ophthalmic Vis Res [Internet]. 2021 Feb 15 [cited 2021 Sep 28];6(3):153–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562271/>
 57. G A, EJ K. Keratoconus. 2021 [cited 2021 Sep 28]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262160/>
 58. M M, A D, Y R. Corneal Imaging. 2021 [cited 2021 Sep 28]; Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965828/>

59. HR C, XY Z, CY W, LE D. Corneal immune cell morphometry as an indicator of local and systemic pathology: A review. *Clin Experiment Ophthalmol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 28]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34240800/>
60. M T, PK V, V V, R G, J R, VM R. Pregnancy-induced keractesia - A case series with a review of the literature. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Sep 27];68(12):3077–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33245060/>
61. O de AM, MC G, D G. The role of environment in the pathogenesis of keratoconus. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Sep 28];32(4):379–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33966012/>
62. Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2021 Sep 6];93(6):820–4. Available from: <https://bjo.bmj.com/content/93/6/820>
63. Lema I, Durán JA. Inflammatory Molecules in the Tears of Patients with Keratoconus. *Ophthalmology* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2021 Sep 6];112(4):654–9. Available from: <http://www.aaojournal.org/article/S0161642004019189/fulltext>
64. AY N, S V, I B, I K. The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea* [Internet]. 2010 Nov [cited 2021 Sep 6];29(11):1261–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802320/>
65. HT A, E K, I I, Y E. Keratoconus Could Be Associated With Psoriasis: Novel Findings From a Comparative Study. *Cornea* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Sep 27];38(12):1524–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574049/>
66. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Sep 1;182:27–36.
67. PM K, LG C, G S. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *Am J Optom Physiol Opt* [Internet]. 1983 [cited 2021 Sep

- 18];60(10):822–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6650653/>
68. G G, L DR, F F, DM B, G L. Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women. *Cornea* [Internet]. 2007 Feb [cited 2021 Sep 18];26(2):144–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251801/>
 69. N A, LT A, P L, SK C. Physiological Ocular Changes in Various Trimesters of Pregnancy. *Nepal J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Nov 20 [cited 2021 Sep 18];10(19):16–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056572/>
 70. LA W, J G, I T, EM R, M O, DA S. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 2000 Apr [cited 2021 Sep 8];78(2):146–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10794246/>
 71. Gonen T, Celik C, Oznur M, Abali R, Gonen KA, Horozoglu F, et al. Tear Osmolarity and Ocular Surface Changes in Patient with Polycystic Ovary Syndrome. <https://doi.org/10.3109/027136832012749917> [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Sep 4];38(6):621–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02713683.2012.749917>
 72. Baser G, Yildiz N, Calan M. Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome and Obesity. <https://doi.org/10.1080/0271368320161233985> [Internet]. 2016 May 4 [cited 2021 Sep 4];42(5):661–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02713683.2016.1233985>
 73. H C, F O, F O, B H, S K. Effects of hyperandrogenism on tear function and tear drainage in patients with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Sep 4];56(1–2):65–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366130/>
 74. Y A, Ö K, M A, E B. Association Between Dry Eye and Polycystic Ovary Syndrome: Subclinical Inflammation May Be Part of the Process. *Eye Contact Lens* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Sep 4];47(1):27–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496281/>
 75. Dutta D, Shivaprasad K, Ghosh S, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Adrenal myelolipoma with keratoconus: A novel clinical association. *Indian J*

- Endocrinol Metab [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 8];16(Suppl 2):S364. Available from: [/pmc/articles/PMC3603078/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23603078/)
76. McKay TB, Hjortdal J, Sejersen H, Asara JM, Wu J, Karamichos D. Endocrine and Metabolic Pathways Linked to Keratoconus: Implications for the Role of Hormones in the Stromal Microenvironment. *Sci Reports* 2016 61 [Internet]. 2016 May 9 [cited 2021 Sep 8];6(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep25534>
 77. P K, R K, X W. Current Developments in Corneal Topography and Tomography. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Sep 28];11(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34441401/>
 78. M A, N E. [Corneal densitometry : Value for keratoconus diagnostics]. *Ophthalmologe* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Sep 3];115(9):737–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29468296/>
 79. Tekin K, Kiziltoprak H, Koc M, Goker YS, Kocer AM, Yilmazbas P. The effect of corneal infiltrates on densitometry and higher-order aberrations. <https://doi.org/10.1111/cxo.12828> [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Sep 3];102(2):140–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1111/cxo.12828>
 80. SE A, MN N. [Corneal transparency: anatomical basis and evaluation methods]. *Vestn Oftalmol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 28];133(5):84–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29165418/>
 81. Otri AM, Fares U, Al-Aqaba MA, Dua HS. Corneal densitometry as an indicator of corneal health. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):501–8.
 82. P K, KG A, CU A, K T, M K, M C, et al. Could corneal densitometry be used as a diagnostic and screening tool for ocular involvement in patients with gout? *Int Ophthalmol* [Internet]. 2019 May 15 [cited 2021 Sep 4];39(5):991–1001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564807/>
 83. H Ö, E A. Evaluation of corneal densitometry changes in patients with lichen planus. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Sep 4];75(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872447/>
 84. Busch C, Koh S, Oie Y, Ichii M, Kanakura Y, Nishida K. Increased corneal

- densitometry as a subclinical corneal change associated with multiple myeloma. *Eye* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Sep 4];31(12):1745. Available from: [/pmc/articles/PMC5733289/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487872/)
85. DY Y, E B, AS A, M T. Analysis of corneal densitometry and endothelial morphometry in patients with psoriasis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2021 Dec [cited 2021 Sep 27];36:102522. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487872/>
 86. S C, C K, M M, C F, A DF, F F-M, et al. Corneal haze post photorefractive keratectomy. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2021 Sep [cited 2021 Sep 27]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34538661/>
 87. MJ D, S J. Corneal structure, transparency, thickness and optical density (densitometry), especially as relevant to contact lens wear-a review. *Cont Lens Anterior Eye* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Sep 27];42(3):238–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502960/>
 88. CW S, M I, FA W. Preoperative evaluation for cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Sep 27];30(1):3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30489358/>
 89. A C, M J-G, I I, JJ R. Detection of Subclinical Keratoconus With a Validated Alternative Method to Corneal Densitometry. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2021 Aug 26 [cited 2021 Sep 18];10(9):32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34436543/>
 90. S K, N M, T N, K N. Quality of vision in eyes after selective lamellar keratoplasty. *Cornea* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Sep 27];31 Suppl 1(11 SUPPL.1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23038035/>

