

Speküler Mikroskopi ve Pakimetri Değerlerinin Keratokonuslu ve Normal Gözlerde Karşılaştırılması

Comparison of Specular Microscopy and Pachymetry Findings of Keratoconic and Normal Eyes

Dr. Ayşe Ebru BAHADIR,^a
Dr. Selda AKTAY,^a
Dr. C. Banu COŞAR,^b
Dr. Suphi ACAR^a

^a2. Göz Kliniği,
Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^bAcıbadem Göz Merkezi, İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 23.04.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 14.07.2008

*Bu çalışmanın bir bölümü 40. TOD
Ulusal Oftalmoloji Kongresinde Poster
olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ayşe Ebru BAHADIR
Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
2. Göz Kliniği, İSTANBUL
ebru_bahadir@yahoo.com

ÖZET Amaç: Keratokonuslu hastalarla normal bireylerin kornea endotel morfolojisi ve kornea kalınlığı açısından karşılaştırılması. **Gereç ve Yöntemler:** Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği Kornea Biriminde kayıtlı 27 keratokonuslu hastanın 44 gözü ve kontrol grubu olarak 20 sağlam bireyin 40 gözü bu geriye dönük çalışmaya dahil edildi. Her iki grubun da speküler mikroskopi (Tomey, Japonya) ve pakimetri (Tomey, Japonya) değerleri kaydedildi. İncelenen parametreler arasında hücre yoğunluğu, hücre dağılımı, hücre morfolojisi (dörtgen, beşgen, altıgen, yedigen ve diğer hücre yüzdeleri), hücre yüzey alanı (> 700, 600-700, 500-600, 400-500, 300-400, 200-300, < 200 μm^2) ve ortalama kornea kalınlığı yer almaktaydı. **Bulgular:** Hücre yoğunluğu keratokonuslu grupta 2690.1 ± 72.5 hücre/mm², kontrol grubunda 2991.8 ± 44.9 hücre/mm² olarak saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.001). Hücre morfolojisi yönünden dağılım incelendiğinde dörtgen hücre yüzdesi birinci grupta (keratokonuslu grup) 6.3 ± 1.0 , ikinci grupta (kontrol grubu) 7.9 ± 1.0 (p= 0.315); beşgen hücre yüzdesi birinci grupta 34.6 ± 2.2 , ikinci grupta 34.9 ± 2.4 (p= 0.937); altıgen hücre yüzdesi birinci grupta 44.5 ± 2.0 , ikinci grupta 41.1 ± 2.2 (p= 0.264); yedigen hücre yüzdesi birinci grupta 13.8 ± 1.2 , ikinci grupta 13.3 ± 1.3 (p= 0.758) ve diğer hücrelerin yüzdesi birinci grupta 2.0 ± 0.4 , ikinci grupta 2.8 ± 0.6 (p= 0.317) olarak bulundu. Hücre yüzey alanları dağılımı yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05). Ortalama kornea kalınlığı birinci grupta 444.9 ± 8.2 μm , ikinci grupta 544.6 ± 6.1 μm idi (p< 0.001). **Sonuç:** Keratokonuslu hastalarda kornea endotel hücre yoğunluğu normal popülasyondan daha düşük izlenmiştir. Keratokonus hastalarının kornea kalınlıkları normal bireylere göre daha ince bulunmuş ve kornea kalınlığının standart sapması da keratokonuslu gözlerde daha büyük bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus; kornea endoteli

ABSTRACT Objective: To compare corneal endothelial cell morphology and corneal thickness of keratoconus patients to those of the normal population. **Material and Methods:** Forty-four eyes of 27 keratoconus patients registered at Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Eye Clinic 2, Cornea Service and 40 eyes of 20 healthy individuals were included in this retrospective study. Specular Microscopy (Tomey, Japan) and pachymetry (Tomey, Japan) values of both groups were recorded. Endothelial cell density, cell morphology (tetragonal, pentagonal, hexagonal, heptagonal and others), cell surface area (> 700, 600-700, 500-600, 400-500, 300-400, 200-300, < 200 μm^2) and mean corneal thickness were reviewed. **Results:** Endothelial cell density was 2690.1 ± 72.5 cells/mm² in the keratoconus group and 2991.8 ± 44.9 cells/mm² in the control group, and this difference between the groups was statistically significant (p= 0.001). The percentage of tetragonal cells was $6.3 \pm 1.0\%$ in group 1 (keratoconus group) and $7.9 \pm 1.0\%$ in group 2 (control group) (p= 0.315); the percentage of pentagonal cells was $34.6 \pm 2.2\%$ in group 1 and $34.9 \pm 2.4\%$ in group 2 (p= 0.937); the percentage of hexagonal cells was $44.5 \pm 2.0\%$ in group 1 and $41.1 \pm 2.2\%$ in group 2 (p= 0.264); the percentage of heptagonal cells was $13.8 \pm 1.2\%$ in group 1 and $13.3 \pm 1.3\%$ in group 2 (p= 0.758) and the percentage of other cells was $2.0 \pm 0.4\%$ in group 1 and $2.8 \pm 0.6\%$ in group 2 (p= 0.317). There was no statistically significant difference in cell surface area distribution between the groups (p> 0.05). The mean corneal thickness was 444.9 ± 8.2 μm in group 1 and 544.6 ± 6.1 μm in group 2 (p< 0.001). **Conclusions:** Corneal endothelial cell density in keratoconus patients was lower than that of the normal population. Not only the cornea was thinner but also the standart deviation of the corneal thickness measurements was greater in keratoconus patients than the normal population.

Key Words: Keratoconus; corneal endothelium

Keratokonus enflamatuvar olmayan, korneanın öne protrüzyonuna yol açan lokalize inceleme ile karakterize bir hastalıktır.¹⁻³ Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte biyokimyasal değişiklikler saptanan epitelin, stroma incelmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.⁴⁻⁷ Keratokonuslu gözlerde normal gözlere göre endotelde hücre yoğunluğunda azalma, pleomorfizm, polimegatizm gibi değişiklikler gözlenmekte ve kornea kalınlığı azalmaktadır. Bu çalışmada keratokonuslu hastalarla normal popülasyonun kornea endotel morfolojisi ve kornea kalınlığı açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu geriye dönük çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği Kornea Biriminde kayıtlı, 2004-2006 yılları arasında takip edilmiş, 27 keratokonuslu hastanın 44 gözü ve kontrol grubu olarak 20 sağlam bireyin 40 gözü dahil edildi. Keratokonuslu hasta grubuna alınan hastalar daha önce hiç kontakt lens kullanmamış, hidrops öyküsü olmayan ve oküler cerrahi geçirmemiş hastalardı. Kontrol grubundaki bireyler de daha önce kontakt lens kullanmamış, oküler cerrahi geçirmemiş ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve

Araştırma Hastanesi, 2. Göz Polikliniğine başvuran, korneal patolojisi olmayan bireyler arasından randomize şekilde seçildi. Çalışmaya katılanların keratokonuslu grupta (1.grup) 14 (%29.78)'ü kadın, 13 (%27.65)'ü erkekti; kontrol grubunda (2. grup) 11 (%23.4)'i kadın, 9 (%19.14)'u erkekti (Ki-kare= 0.046, p= 0.831). Birinci grubun yaş ortalaması 28.1 ± 2.0, 2. grubun 30.3 ± 22.8 idi (p= 0.514). Her iki grubun da speküler mikroskopi (*Tomey Endothelium Specular Microscope EM-2000, Japonya*) ve pakimetri (*Tomey Pachymeter SP-3000, Japonya*) değerleri kaydedildi.

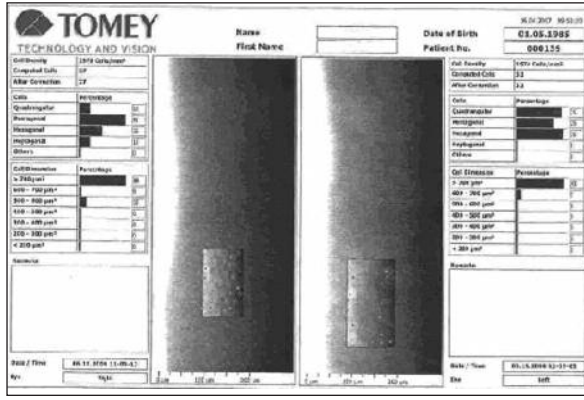
Çalışmada incelenen parametreler arasında hücre yoğunluğu, hücre dağılımı, hücre morfolojisi (dörtgen, beşgen, altıgen, yedigen ve diğer hücre yüzdeleri), hücre yüzey alanı (>700, 600-700, 500-600, 400-500, 300-400, 200-300, <200 µm²) ve ortalama kornea kalınlığı yer almaktadır.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 11.0 (*Statistical Product And Service Solutions, Inc, Chicago, ABD*) programı ile yapıldı. İncelenen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması t-testi, ki-kare testi ve ANOVA testi ile yapıldı. İstatistik testlerinde elde edilen sonuçlarda p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

TABLO 1: Keratokonuslu ve normal gözlerde incelenen parametrelerin özeti.

	1. grup (keratokonus)	2. grup (kontrol)	p
Yaş (yıl)	28.1 ± 2.0	30.3 ± 2.8	0.514
Cins	14 Kadın, 13 Erkek	11 Kadın, 9 Erkek	0.831
Hücre yoğunluğu (hücre/mm ²)	2690.1 ± 72.5	2991.8 ± 44.9	0.001*
Hücre morfolojisi "dörtgen hücre %"	6.3 ± 1.0	7.9 ± 1.0	0.315
"beşgen hücre %"	34.6 ± 2.2	34.9 ± 2.4	0.937
"altıgen hücre %"	44.5 ± 2.0	41.1 ± 2.2	0.264
"yedigen hücre %"	13.8 ± 1.2	13.3 ± 1.3	0.758
"diğer hücre %"	2.0 ± 0.4	2.8 ± 0.6	0.317
Hücre yüzey alanı ">700 µm ² (%)	37.9 ± 5.0	29.6 ± 4.9	0.248
"600-700 µm ² (%)	16.4 ± 1.4	17.2 ± 1.8	0.723
"500-600 µm ² (%)	22.9 ± 2.3	23.2 ± 2.2	0.923
"400-500 µm ² (%)	16.6 ± 2.3	22.9 ± 2.9	0.097
"300-400 µm ² (%)	5.0 ± 0.9	6.2 ± 1.4	0.498
"200-300 µm ² (%)	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.487
Ortalama kornea kalınlığı (µm)	444.9 ± 8.2	544.6 ± 6.1	0.000*

* p< 0.05.



ŞEKİL 1: Keratokonuslu bir olguda hücre yoğunluğu, hücre şekli ve yüzey alanı dağılımı.

BULGULAR

Hücre yoğunluğu keratokonuslu grupta 2690.1 ± 72.5 hücre/mm², kontrol grubunda 2991.8 ± 44.9 hücre/mm² olarak saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($t= 3.455$, $p= 0.001$) (Tablo 1, Şekil 1). Hücre morfolojisi yönünden dağılım incelendiğinde dörtgen hücre yüzdesi birinci grupta (keratokonuslu grup) 6.3 ± 1.0 , ikinci grupta (kontrol grubu) 7.9 ± 1.0 ($F= 1.024$, $p= 0.315$); beşgen hücre yüzdesi birinci grupta 34.6 ± 2.2 , ikinci grupta 34.9 ± 2.4 ($F= 0.006$, $p= 0.937$); altıgen hücre yüzdesi birinci grupta 44.5 ± 2.0 , ikinci grupta 41.1 ± 2.2 ($F= 1.264$, $p= 0.264$); yedigen hücre yüzdesi birinci grupta 13.8 ± 1.2 , ikinci grupta 13.3 ± 1.3 ($F= 0.096$, $p= 0.758$) ve diğer hücrelerin yüzdesi birinci grupta 2.0 ± 0.4 , ikinci grupta 2.8 ± 0.6 ($F= 1.012$, $p= 0.317$) olarak bulundu (Tablo 1). Hücre yüzey alanları incelendiğinde alanı $>700 \mu\text{m}^2$ olan hücre yüzdesi birinci grupta 37.9 ± 5.0 , ikinci grupta 29.6 ± 4.9 ($F= 1.355$, $p= 0.248$); $600-700 \mu\text{m}^2$ olan hücre yüzdesi birinci grupta 16.4 ± 1.4 , ikinci grupta 14.2 ± 1.8 ($F= 0.127$, $p= 0.723$); $500-600 \mu\text{m}^2$ olan hücre yüzdesi birinci grupta 22.9 ± 2.3 , ikinci grupta 23.2 ± 2.2 ($F= 0.009$, $p= 0.923$); $400-500 \mu\text{m}^2$ olan hücre yüzdesi birinci grupta 16.6 ± 2.3 , ikinci grupta 22.9 ± 2.9 ($F= 2.814$, $p= 0.097$); $300-400 \mu\text{m}^2$ olan hücre yüzdesi birinci grupta 5.0 ± 0.9 , ikinci grupta 6.2 ± 1.4 ($F= 0.463$, $p= 0.498$); $200-300 \mu\text{m}^2$ olan hücre yüzdesi birinci grupta 0.9 ± 0.3 , ikinci grupta 0.6 ± 0.3 ($F= 0.487$, $p= 0.487$) olarak bulundu (Tablo 1). Ortalama kornea kalın-

lığı birinci grupta $444.9 \pm 8.2 \mu\text{m}$, ikinci grupta $544.6 \pm 6.1 \mu\text{m}$ idi ($t= 9.548$, $p< 0.001$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Sağlıklı kornea endoteli korneanın normal hidrasyonunun, kalınlığının ve saydamlığının korunmasında vazgeçilmezdir.⁸ Speküler mikroskopi, endotel hücreleri ve aköz humor arasındaki yüzeyden ayna yansımaları prensibini kullanarak endotel hücrelerini inceleyen bir yöntemdir. Speküler mikroskopinin kontakt ve kontakt olmayan şekilleri vardır. Her iki şekilde de korneanın ön yüzeyinden kaynaklanabilecek ve endotel hücre yüzeyinden gelen yansımaları engelleyebilecek hatalar önlenmiştir.⁹ Biz çalışmamızda kontakt olmayan bir speküler mikroskop kullandık.

Speküler mikroskopide elde edilen verilerle hesaplayabildiğimiz parametreler şunlardır:¹⁰

Endotel hücre yoğunluğu: Normal endotel hücre yoğunluğu yaş ile birlikte azalmaktadır. Çocuklarda normalde 3500 hücre/mm^2 'yi geçen hücre yoğunluğu erişkinde 2000 hücre/mm^2 'ye düşer.¹⁰

Varyasyon katsayısı: Ortalama hücre alanının varyasyon katsayısı, ortalama hücre alanının hücre alanı ortalamasının standart sapmasına bölümü ile elde edilebilir ve genel olarak 0.30 'un altında, birimi olmayan bir değerdir. Polimegatizm hücre alanlarının farklılığının arttığını gösterir.^{10,11}

Altıgen hücre yüzdesi: Altı köşesi olan hücre sayısı ideal olarak 100 olmalıdır. Daha düşük yüzdelere endotelin daha az sağlıklı olduğu anlamına gelir. Pleomorfizm hücre şekillerinin farklılığının arttığı anlamına gelir.^{10,11}

Kornea kalınlığı korneanın sağlığının önemli bir göstergesidir. Korneanın en ince bölgesi genellikle kornea merkezinin 1.5 mm temporalinde yer almaktadır. Rapuano ve ark. 303 normal korneayı dahil ettikleri çalışmalarında merkezi kornea kalınlığının $410-625$ mikron arasında değiştiğini, ortalama merkezi kornea kalınlığının 515 mikron olduğunu bildirmişlerdir.¹²

Pakimetri kornea kalınlığının ölçümüdür. Kornea kalınlığının ölçümünde üç ana yöntem vardır: Optik çiftleme, optik odaklama ve ultrasono-

grafi. Optik yöntemli pakimetri tekniği travmatik olmayan ve ucuz bir teknik olsa da, kullanıcının yeteneğine bağlı birçok subjektif hataya açık olduğundan güvenilir sonuçlar vermemektedir.^{13,14} Son 15 yılda ultrasonik pakimetre cihazları güvenilirlikleri, kullanım kolaylıkları, taşınabilir olmaları sebebiyle yaygın olarak kullanılır olmuştur.¹⁵ Ultrasonik pakimetri kornea kalınlığı ölçümünde yaklaşık 30 yıldır uygulanan ve altın standart olarak kabul edilmiş bir yöntemdir.^{16,17} Ultrasonik pakimetrinin topikal anestezi aracılığı ile yapılması, korneaya dokunularak uygulanan bir yöntem olması ve enfeksiyona yol açma riskinin bulunması en önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır.¹⁸ Ayrıca proba elle pozisyon verilmesi, farklı cihazlarda farklı değerler elde edilmesi ve cihazın sık kalibrasyon gerektirmesi ultrasonik pakimetrinin tekrarlanabilirliğini azaltmaktadır.¹⁹

Keratokonus korneanın genç erişkinlerde görülen bilateral santral ve parasantral stromal incelme ve koni şeklinde deformitesi ile karakterize hastalığıdır. Popülasyonda 50-230/100.000 sıklığında görülmektedir.²⁰ Resesif veya dominant kalıtılabilir.²¹ Etyopatogenezi tam olarak anlaşılammış olsa da klinik ve histopatolojik olarak progresif morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Biyokimyasal çalışmalarda normal ve anormal stromal kollajen yapısı saptanmış olup, çalışmalarda net bir sonuç elde edilememiştir.²² Bazı laboratuvar ve klinik çalışmalar keratokonusun korneanın ektodermal hastalığı olduğu sonucuna varmışlardır.²³ Bu çalışmalarda kornea epitelinde lizozomal enzimlerin arttığı ve proteolitik enzim inhibitörlerinin aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir.²³ Bunun da epitel altındaki stromanın yıkımından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Ayrıca keratokonusta apoptozisin rolü incelenmiş ve epitel, stroma ve endotel katlarının üçünde de apoptozis saptanmıştır.^{23,24} Keratokonus; Down Sendromu, Marfan Sendromu, Ehler Danlos Sendromu, nörofibromatozis ve retina dejenerasyonları gibi birçok sistemik ve oküler hastalıkla ilişkilidir.^{4,22} Ayrıca, sert kontakt lens kullanım hikayesi, atopik dermatit, vernal konjunktivit ve astım gibi hastalıklarla da ilgisi bulunmuştur.^{4,22}

Yapılan histopatolojik çalışmalarda keratokonusta en erken değişiklikler kornea epitel hücrele-

rinde gözlenmiştir. Bazal epitel hücreleri soluk ve ödemlidir. Hastalık ilerledikçe kon sadece süperfisyal epitel hücreleri ile örtülü hale gelir. Ayrıca epitel hücreleri apekse doğru ışınal tarzda dizilmiş, uzamış hücrelerden oluşur. Keratokonusta görülen diğer morfolojik değişiklikler derin stromada ve Descemet membranında görülen Vogt çizgileri, stromada incelme ve Bowman tabakasındaki fokal santral defektlerdir.²² Konda epitelyal demir birikimi görülür. Endotelde hücre yoğunluğunda azalma, pleomorfizm, polimegatizm gibi değişiklikler görülür.²² Endotel hücreleri uzun eksenleri kon apeksine doğru olacak şekilde radyal tarzda uzamışlardır.^{22,25} Stroma daha fazla incelendiğinde, Descemet membranında stria ve yırtılmalar oluşur ve sonunda ciddi stroma ve epitel ödemi (kornea hidropsu) gelişir.²² Keratokonusta endotel hücre yoğunluğunun azaldığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.²³ Ancak bazı çalışmalar da endotel morfolojisindeki değişikliklere rağmen endotel hücre yoğunluğunun azalmadığını bildirmektedirler.²⁶ Çalışmamızda keratokonusta hastalarda kornea endotel hücre yoğunluğu normal popülasyondan anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir (2690.1 ± 72.5 hücre/mm², 2991.8 ± 44.9 hücre/mm², $p < 0.05$). İki grup arasındaki bu fark daha önce bahsedilen apoptozis mekanizması ile açıklanabilir.

Normal kornea endotelinin altıgen şekli geometrik ve termodinamik olarak stabil bir yapı oluşturmaktadır.^{2,27,28} Bu altıgen hücreler tek sıra halinde dizilmiştir.² Altıgen hücre yüzdesi literatürde normal kontrollere göre keratokonusta grupta azalmıştır fakat yine de en sık görülen hücre yüzdesini oluşturmaktadır.² Beşgen ve yedigen hücre morfolojisi altıgen hücre morfolojisinden sonra en sık görülenlerdir. Biz çalışmamızda hücre morfolojisi dağılımı açısından keratokonusta ve normal gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık (altıgen hücre yüzdesi birinci grupta 44.5 ± 2.0 , ikinci grupta 41.1 ± 2.2 , $p = 0.264$).

Keratokonusta kornea endotelinde ortalama hücre yüzey alanı normal sınırlarda olmakla birlikte polimegatizmde kontrol grubuna göre bir artış saptanmıştır.²⁸ Bu büyük ve küçük hücrelerin orantılı olarak artması ile açıklanabilir. Bu çalışmada da keratokonusta grupta kontrol grubu ara-

sında hücre yüzey alanları açısından literatürle uyumlu olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak biz çalışmamızda hücre yüzey alanlarının standart sapması ve varyasyon katsayılarına bakamadık; bu nedenle polimegatzimde keratokonuslu grupta bir artış olup olmadığını net olarak söyleyemiyoruz.

Keratokonuslu gözlerde normallere göre kornea kalınlığı azalmıştır.^{3,29,30} Coşar ve ark.'nın LASİK uygulanan 688 Türk hastanın 1341 gözü ile yaptıkları bir çalışmada uygulama öncesi ortalama kornea kalınlığı Orbscan (Orbscan, Inc., Salt Lake City, UT) ile $537.6 \pm 37.5 \mu\text{m}$ olarak ($334\text{-}702 \mu\text{m}$) saptanmıştır.³¹ Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama kornea kalınlığı Coşar ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu bulundu ($544.6 \pm 6.1 \mu\text{m}$). Ke-

ratokonuslu grupta ise kornea kalınlığı anlamlı olarak azalmış bulundu ($444.9 \pm 8.2 \mu\text{m}$, $p<0.001$). Ayrıca keratokonuslu grupta kontrol grubuna göre kornea kalınlığının standart sapmasının büyük bulunması, bu grubun kornea kalınlığı açısından daha heterojen bir dağılıma sahip olduğunu göstermektedir (1. grupta 8.2; 2. grupta 6.1).

Sonuç olarak, keratokonus korneanın bütün katmanlarında değişikliklere neden olur. Endotel hücre yoğunluğunda azalma ve kornea kalınlığının azalması bu hastalıkta görülen en önemli değişikliklerdendir. Bunlar hastalığın seyrinde görülen ikincil değişiklikler olup, birincil değişikliklerin saptanması ve etyolojisinin kesinleştirilmesi açısından daha ileri biyokimyasal ve histopatolojik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Kawana K, Miyata K, Tokunaga T, Kiuchi T, Hiraoka T, Oshika T. Central corneal thickness measurements using Orbscan II scanning slit topography, noncontact specular microscopy, and ultrasonic pachymetry in eyes with keratoconus. *Cornea* 2005;24:967-71.
2. Matsuda M, Suda T, Manabe R. Quantitative analysis of endothelial mosaic pattern changes in anterior keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1984;98:43-9.
3. Avitabile T, Marano F, Uva MG, Reibaldi A. Evaluation of central and peripheral corneal thickness with ultrasound biomicroscopy in normal and keratoconic eyes. *Cornea* 1997;16:639-44.
4. Feder RS, Kshetry P. Noninflammatory ectatic disorders. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. 2nd ed. *Cornea*. Philadelphia: Elsevier; 2005. p.955-74.
5. Tsubota K, Mashima Y, Murata H, Sato N, Ogata T. Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea* 1995;14:77-83.
6. Kim JO, Hassard DT. On the enzymology of the cornea. A new enzyme deficiency in keratoconus. *Can J Ophthalmol* 1972;7:176-80.
7. Robert L, Schilling G, Moczar M, Junqua S, Moczar E. [Biochemical study of the keratoconus] *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol* 1970;30:590-608.
8. Akyol N. Kornea anatomisi ve fizyolojisi. In: Tamçelik N, Özçetin H, eds. *Kontakt Lensler ve Uygulanması*. 1. Baskı. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları; 2005. p.7-28
9. Telescopes and optical instruments. In: Miller KM, Albert DL, Asbell PA, Atebara NH, Schechter RJ, Wang MX, Morse C. *American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course* 2005-6. 3rd ed: *Clinical Optics*. LEO; San Francisco; 2005. p.269-324.
10. Examination techniques of external eye and cornea. In: Wilhelmus KR, Huang AJW, Hwang DG, Parrish CM, Sutphin JE, Whitsett JC. *American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course* 1999-2000. E. 8th ed: *External Disease and Cornea*. LEO; San Francisco; 1999. p.34-5.
11. Gürlü VP, Bülbül EB, Erda S. Nonkontakt speküler mikroskop ile yapılan otomatik endotel hücre analizlerinin tekrarlanabilirliği. *T.Oft.Gaz* 2006; 36:300-5.
12. Rapuano CJ, Fishbaugh JA, Strike DJ. Nine point corneal thickness measurements and keratometry readings in normal corneas using ultrasound pachymetry. *Insight* 1993;18:16-22.
13. Maurice DM, Giardini AA. A simple optical apparatus for measuring the corneal thickness, and the average thickness of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 1951;35: 169-77.
14. Salz JJ, Azen SP, Berstein J, Caroline P, Villaseñor RA, Schanzlin DJ. Evaluation and comparison of sources of variability in the measurement of corneal thickness with ultrasonic and optical pachymeters. *Ophthalmic Surg* 1983;14:750-4.
15. Hitzengerber CK, Baumgartner A, Drexler W, Fercher AF. Interferometric measurement of corneal thickness with micrometer precision. *Am J Ophthalmol* 1994;118:468-76.
16. Bourne WM, Kaufman HE. Specular microscopy of human corneal endothelium in vivo. *Am J Ophthalmol* 1976;81:319-23.
17. Erdem Ü, Hürmeriç V, Durukan AH, Kılıç S, Bayraktar MZ. Kornea kalınlığının ölçümünde ultrasonografik pakimetri ile optik koherens reflektometrinin karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji* 2005; 12:266-8.
18. Chakrabarti HS, Craig JP, Brahma A, Malik TY, McGhee CN. Comparison of corneal thickness measurements using ultrasound and Orbscan slit-scanning topography in normal and post-LASIK eyes. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1823-8.
19. Böhnke M, Chavanne P, Gianotti R, Salathé RP. Continuous non-contact corneal pachymetry with a high speed reflectometer. *J Refract Surg* 1998;14:140-6.
20. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293-322.
21. Yılmaz SK, Helvacıoğlu M, Ölmez L, Maden A. [Corneal topographic and pachymetric evaluation of the family members of the patients with keratoconus] *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007;16:234-8.
22. Sturbaum CW, Peiffer RL Jr. Pathology of corneal endothelium in keratoconus. *Ophthalmologica* 1993;206:192-208.
23. Kaldawy RM, Wagner J, Ching S, Seigel GM. Evidence of apoptotic cell death in keratoconus. *Cornea* 2002;21:206-9.

24. Abbasoğlu ÖE, Hoşal BM. [Apoptosis: Its Place In Eye Diseases] Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2001;10:115-20.
25. Laing RA, Sandstrom MM, Berrospi AR, Leibowitz HM. The human corneal endothelium in keratoconus: A specular microscopic study. Arch Ophthalmol 1979;97:1867-9.
26. Darlington JK, Mannis MJ, Segal WA. Anterior keratoconus associated with unilateral cornea guttata. Cornea 2001;20:881-4.
27. Honda H. Geometrical models for cells in tissues. Int Rev Cytol 1983;81:191-248.
28. Tanimura K. A quantitative analysis of corneal endothelial cells. Folia Ophthalmol 1981;32:1835-39
29. Gromacki SJ, Barr JT. Central and peripheral corneal thickness in keratoconus and normal patient groups. Optom Vis Sci 1994;71:437-41.
30. Gherghel D, Hosking SL, Mantry S, Banerjee S, Naroo SA, Shah S. Corneal pachymetry in normal and keratoconic eyes: Orbscan II versus ultrasound. J Cataract Refract Surg 2004;30:1272-7.
31. Cosar CB, Sener AB. Orbscan corneal topography system in evaluating the anterior structures of the human eye. Cornea 2003;22:118-21.