

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KERATOKONUS HASTALARI VE KONTROL
GRUBUNDA VİTAMİN B12, FOLAT(B9),
RİBOFLAVİN(B2) VE HOMOSİSTEİN KAN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ömer SÖZER

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2020**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KERATOKONUS HASTALARI VE KONTROL
GRUBUNDA VİTAMİN B12, FOLAT(B9),
RİBOFLAVİN(B2) VE HOMOSİSTEİN KAN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ömer SÖZER

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM

ESKİŞEHİR
2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr. Ömer SÖZER'e ait "Keratokonus hastaları ve kontrol grubunda vitamin B12, folat(B9), riboflavin(B2) ve homosistein kan düzeylerinin araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

İmza

Üye

Prof. Dr. Tülay ŞİMŞEK
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

İmza

Üye

Prof. Dr. Banu BOZKURT
Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun...../...../.....
tarih ve/..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresi içerisinde, Göz Hastalıkları Uzmanı olmamda büyük emeği olan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kapsamındaki tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlanmasında büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Nilgün Yıldırım olmak üzere, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tülay ŞİMŞEK'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Hüsnü Hikmet BAŞMAK'a, Prof. Dr. Ahmet ÖZER'e, Prof. Dr. Nazmiye EROL'a, Prof. Dr. Haluk Hüseyin GÜRSOY'a, Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Değer BİLGEÇ'e ve Dr.Öğr.Üyesi Eray Atalay'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Sözer, Ö. Keratokonus hastaları ve kontrol grubunda vitamin B12, folat(B9), riboflavin(B2) ve homosistein kan düzeylerinin araştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Çalışmamızda keratokonus ve normal olgularda vitamin B12, folat(B9), riboflavin(B2) ve homosistein kan düzeylerini değerlendirerek, keratokonus gelişmesindeki olası etkilerini araştırmayı amaçladık. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Hastanesi Göz Polikliniğine Ekim 2019 ile Mart 2020 tarihleri arasında başvuran ve rutin takipte olan 18-35 yaş aralığındaki 100 keratokonuslu (hasta grubu) hasta ile aynı yaş aralığındaki 200 sağlıklı birey (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Her iki gruptaki bireylere tam oftalmolojik muayene ile birlikte, Pentacam scheimpflug kamera ile korneal topografi ölçümü ve oküler cevap analizörü ile kornea biyomekanik değerlendirilmesi yapıldı. Çalışmaya dahil olan tüm olgulara keratokonus gelişmesi ile ilişkili soruları kapsayan anket uygulandı. Keratokonus ve kontrol grubu kan örneklerinde vitamin B12 ve folat düzeyleri elektrokemilüminesans (ECLIA) ile, homosistein ve riboflavin düzeyleri ise yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemiyle ölçüldü. Homosistein (p=0.190), vitamin B12 (p=0.619), folat (p=0.230) düzeyleri açısından keratokonus ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Riboflavin düzeyi hasta grubunda ortalama 83.95 ± 21.75 µg/L, kontrol grubunda 183.60 ± 74.27 µg/L saptandı ve aralarındaki fark önemliydi(p<0.001). Keratokonus progresyonunu önlemek üzere uygulanan kornea çapraz bağlama tedavisinde kullanılan riboflavinin, keratokonus hastalarında düşük olması önemli bir bulgudur. Kornea lamellerinde UV ile birlikte kollajen liflerde çapraz bağların güçlenmesini sağlayan ve kuvvetli bir antioksidan olan riboflavinin, olası bir etken olarak keratokonus patogeneğinde hücresel düzeydeki etkisinin ortaya çıkartılması ve keratokonus olgularındaki riboflavin eksikliğinin nedeninin araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: keratokonus, kornea, vitamin B12, folat, riboflavin, homosistein

Destekleyen kurumlar: ESOĞÜ BAP proje kodu: 2019-2845

ABSTRACT

Sözer, Ö. Investigation of blood levels of vitamin B12, folate (B9), riboflavin (B2) and homocysteine in keratoconus patients and control groups, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Ophthalmology Department, Eskisehir, 2020. In our study, we aimed to investigate the possible effects on keratoconus development by evaluating blood levels of vitamin B12, folate (B9), riboflavin (B2) and homocysteine in keratoconus and normal cases. October March 2019 to October 2020, Eskişehir Osmangazi University (ESOGU) Hospital, and routine follow-up between 100 keratoconus patients in the 18-35 age range (patient group) and 200 healthy individuals in the same age range (control group) were included in the study. Corneal topography measurement with Pentacam scheimpflug camera and corneal biomechanical evaluation with ocular response analyzer were performed on the individuals in both groups together with full ophthalmological examination. All of the patients included in the study were surveyed covering questions related to keratoconus development. Vitamin B12 and folate levels were measured with electrochemiluminescence (ECLIA) and homocysteine and riboflavin levels were measured with high pressure liquid chromatography (HPLC) method in keratoconus and control group blood samples. There was no difference between keratoconus and control group in terms of homocysteine ($p=0.190$), vitamin B12 ($p=0.619$), folate ($p=0.230$) levels. Mean riboflavin levels were 83.95 ± 21.75 $\mu\text{g/L}$ in the patient group and 183.60 ± 74.27 $\mu\text{g/L}$ in the control group and the difference between them was significant ($p<0.001$). Low riboflavin in keratoconus patients is an important finding, which is applied to prevent keratoconus progression in the treatment of corneal cross-linking. Corneal lamellae with UV in conjunction with collagen fibers to strengthen the cross ligaments and a strong antioxidant riboflavin, as a possible factor in the keratoconus pathogenesis at the cellular level, the impact of revealing and further studies are needed to investigate the cause of riboflavin deficiency in patients with keratoconus.

Key Words: keratoconus, cornea, vitamin B12, folate, riboflavin, homocysteine

Supported by: ESOGÜ BAP project code: 2019-2845

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kornea	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Anatomi	3
2.1.3. Histoloji	4
2.1.4. Fizyoloji	10
2.1.5. İnnervasyon	11
2.1.6. Optik	12
2.1.7. Prekorneal Gözyaşı Film Tabakası	13
2.2. Keratokonus	14
2.2.1. Tanım	14
2.2.2. Epidemiyoloji	15
2.2.3. Histopatolojik Değişiklikler	15
2.2.4. Kollajen ve Proteoglikanlar	19
2.2.5. Etyopatogenez	21
2.2.6. Hormonlar	41
2.2.7. İlişkili Hastalıklar	42
2.2.8. Klinik Özellikler	43
2.2.9. Yardımcı Tanı Yöntemleri	47
2.2.10. Tanı	62
2.2.11. Ayırıcı Tanı	63

	Sayfa
2.2.12. Sınıflama	67
2.2.13. Tedavi	75
2.3. B2, B12, B9 Vitamini ve Homosistein	83
2.3.1. Riboflavin (Vitamin B2)	83
2.3.2. Kobalamin (Vitamin B12)	84
2.3.3. Folat (Vitamin B9)	85
2.3.4. Homosistein	86
3.GEREÇ VE YÖNTEM	89
3.1. Araştırma Gruplarının Belirlenmesi	89
3.2. Yapılan Oftalmolojik Muayaneler ve Yöntemleri	90
3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılması	90
3.4. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi	91
4. BULGULAR	92
5. TARTIŞMA	107
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	118
KAYNAKLAR	119

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE	Advanced Glycation End Product
ALDH3	Aldehid dehidrogenaz 3
AMP	Adenozin monofosfat
AQP5	Aquaporin 5
ARC	Anterior Radius of Curvature
ATP	Adenosin trifosfattan
BAP	Bilimsel Araştırma Projeleri
BHMT	Betain homosistein metiltransferaz
CLEK	Colloborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group
D	Diyoptri
DALK	Derin Anterior Lamellar Keratoplasti
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron sülfat
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ECLIA	Elektrokemilüminesans
ECM	Ekstrasellüler matriks
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
ER	Endoplazmik Retikulum
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
F	Korneanın yüzeyindeki toplam refraktif güç
FAD	Flavin adenin dinükleotidin
FMN	Flavin mononükleotidin
Folat	Folik asit
GİB	Göz içi basıncı
GPx	Glutatyon Peroksidaz
GR	Glutatyon Redüktaz
GWAS	Genom Wide Association Studies)
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HNE	4-hidroksi-2-nonenal
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IgA	İmmünglobulin A

IL	İnterlökin
IOPcc	Korneal kompanse GİB
IOPg	Goldmann'la uyumlu GİB
I-S V	Inferior-Superior Value
K	Keratometri
KH	Korneal histerezis
KRF	Korneal rezistans faktörü
LASIK	Laser in situ keratomileusis
logMAR	Logarithm of the minimum angle of resolution
LOX	Lizil oksidaz
MDA	Malondialdehit
mL	Mililitre
mm	Milimetre
MMP	Matriks metalloproteinaz
mtDNA	Mitokondriyal DNA
MTHF	Metiltetrahidrofolat
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
n	Havanın refraktif indeksi
n ^l	Gözyaşı filminin refraktif indeksi
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
ng	Nanogram
NGF	Nerve growth factor
nm	Nanometre
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OKT	Optik Koherens Tomografi
ORA	Ocular Response Analyser
Ort	Ortalama
pg	Pikogram
p75NTR	p75 Nörotrofin reseptörü
PKP	Penetran keratoplasti
PMD	Pellusid Marjinal Dejenerasyon
PRC	Posterior Radius of Curvature

Q1	25. Persantil
Q2	50. Persantil
Q3	75. Persantil
r	Korneanın eğriliğinin metre cinsinden yarıçapı
Redoks	Redüksiyon-Oksidasyon
RMS	Root Mean Square)
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygen Species
rpm	Revolutions Per Minute
SAI	Surface Asymmetry Index
SFRP 1	Secreted frizzled-related protein 1
SH	Sülfidril
SimK	Simulated Keratometry
SOD	Süperoksit dismutaz
SPSS	Statistical Packages for the Social Sciences
SRAX	Skewed Radial Axis
SRI	Surface Regularity Index
SS	Standart Sapma
TAS	Total antioksidan seviyesi
TGF- β	Transforming growth factor β
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- alfa
TOS	Total oksidan seviyesi
UV	Ultraviyole
VSX1	Visual System Homeobox 1
μg	Mikrogram
μm	Mikrometre
μmol	Mikromol
μ	Mikron

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Kornea katmanları	5
2.2. Bazal epitel hücrelerinin bağlantılarını gösteren diyagram	6
2.3. Speküler mikroskopiyle görüntülenen endotel hücre tabakası	10
2.4. Gözyaşı film tabakası katmanları	13
2.5. Keratokonuslu kornea katmanlarındaki azalan kollajen tipleri	21
2.6. Keratokonuslu korneada miktarları değişen sitokinler ve büyüme faktörleri	29
2.7. Munson işareti	44
2.8. Rizutti fenomeni	44
2.9. Vogt striaları	45
2.10. Fleischer halkası	45
2.11. Charleaux işareti	47
2.12. Keratokonus hastasına ait aksiyel kurvatür harita	50
2.13. Farklı şekillerde kornea görüntüleri	52
2.14. Keratokonus hastasına ait ön ve arka elevasyon haritaları	56
2.15. Keratokonus hastasına ait kalınlık haritası	57
2.16. ORA cihazı ile ölçümün grafiksel görüntüsü	59
2.17. Pellusid marjinal dejenerasyon hastasında axial haritada yengeç paterni	65
2.18. ABCD sınıflaması	75
2.19. Homosistein metabolizması	86
5.1. Glutatyon metabolizması	114

TABLULAR

	Sayfa
4.1. Keratokonus ve kontrol grubundaki yaş dağılımı	92
4.2. Keratokonus ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	92
4.3. Keratokonus ve kontrol grubunda vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerleri	93
4.4. Keratokonus ve kontrol grubundaki kadın cinsiyetinde vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerleri	94
4.5. Keratokonus ve kontrol grubundaki erkek cinsiyetinde vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerleri	95
4.6. Keratokonus grubunda cinsiyete göre vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerlerinin dağılımı	96
4.7. Kontrol grubunda cinsiyete göre vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerlerinin dağılımı	97
4.8. Keratokonus grubunda vitamin B12, folat ve riboflavin değerlerinin hiperhomosisteinemiye göre dağılımı	98
4.9. Kontrol grubunda vitamin B12, folat ve riboflavin değerlerinin hiperhomosisteinemiye göre dağılımı	98
4.10. Keratokonus ve kontrol grubunda el dominansı, kontakt lens kullanımı, atopi öyküsü, sigara kullanımı, yüzüstü yatma ve göz ovalama görülme oranları	99
4.11. Vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerlerinin keratokonus evresine göre dağılımı	100
4.12. Kontrol olgularının homosistein düzeyine göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerleri	100
4.13. Keratokonus ve kontrol olgularında riboflavin değerlerinin dağılımı	101
4.14. Kontrol olgularında riboflavin düzeyine göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerler	102
4.15. Keratokonus grubunda göz ovalamaya göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerlerin dağılımı	103
4.16. Kontrol grubunda göz ovalamaya göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerlerin dağılımı	104

	Sayfa
4.17. Keratokonus grubunda riboflavin değeri 180 $\mu\text{g/L}$ 'den küçük ve göz ovalaması olan olgularda biyomekanik ölüm ve topografik değerlerin dağılımı	105
4.18. Kontrol grubunda riboflavin değeri 180 $\mu\text{g/L}$ 'den küçük ve göz ovalaması olan olgularda biyomekanik ölüm ve topografik değerlerin dağılımı	106

1. GİRİŞ

Keratokonus, genellikle iki taraflı asimetric tutulum gösteren, korneanın ilerleyici incelmesi ve dikleşmesi ile karakterize bir hastalıktır. Korneada meydana gelen yapısal bozukluk sonucu düzensiz astigmatizma ve miyopi gelişir[1]. Daha önce non inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanan keratokonusun inflamatuvar komponentinin de olduğu gösterilmiştir[2, 3]. Genellikle 10-20 yaş aralığında ortaya çıkan ve ilerleyen keratokonus, 3. ve 4. dekad da stabil olur. Toplumda görülme sıklığı coğrafi konuma, etnik kökene ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekte olup genel olarak 1/2000 oranındadır[4].

Keratokonus olgularının %90'ında görme rehabilitasyonu gözlük, özel kontakt lensler ve korneal halka ile yapılmaktadır. %10-20 keratonus hastası için ise lameller veya penetran kornea nakli gerekmektedir[1]. Keratokonus olgularında kornea cerrahi ihtiyacını azaltmak önemli olup, progresyonu engelleyen yöntemler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Korneayı biyomekanik olarak güçlendiren ve stabilize eden kollajen çapraz bağlama, sıklıkla kullanılan bir yöntem olup konsantre riboflavin (B2 vitamini) çözeltisinin topikal olarak 370 nm dalga boyundaki UV-A ile birlikte uygulanması esasına dayanır[5].

Keratokonus etyopatolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar hastalığın multifaktöriyel olduğunu, %6-23.5 oranında aile öyküsü bulunduğunu göstermektedir[6]. Atopi, göz ovuşturma, UV-B (ultraviyole B) maruziyeti, kontakt lens kullanımı, Down sendromu ve birçok bağ dokusu hastalığı ile ilişkisi saptanmıştır[7-11]. Diyabetes mellitus ve keratokonus arasında negatif korelasyon olduğu ve bunun kornea liflerinin glikozilasyonu sonucu kollajen çapraz bağlanmada artışın neden olduğu belirtilmiştir[12]. Bununla birlikte, sigara dumanının yan ürünlerinin kollajen çapraz bağlanmasına yol açarak keratokonusun gelişimini ve ilerlemesini önleyebileceği gösterilmiştir[13].

Hücresele düzeyde ise oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozis keratokonusu histopatolojik değişikliklerden sorumlu mekanizmalardır. Çalışmalarda keratokonus gelişiminde oksidatif stresin önemli ölçüde rolü olduğu gösterilmiştir. Nitekim keratokonuslu hastaların kornealarında kontrol grubuna göre serbest radikallerin ve diğer reaktif türlerin daha yüksek olduğu bildirilmiştir[14]. Antioksidan savunma

mekanizmalarının azalması ile serbest radikal ve reaktif türlerin artması, stromadaki hücre dışı matrisin bozulmasına, kollajen moleküllerinin modifikasyonuna ve apoptotik aktivite artışına neden olarak kornea incelmesine katkıda bulunmaktadır[15].

Homosistein serbest radikaller gibi etki gösteren ve son yıllarda oksidatif sisteme dahil olduğu kabul edilen, protein yapısına girmeyen bir aminoasittir[16]. Plazma homosistein düzeylerinde artışa bağlı dokularda oksidatif stres oluşabilmektedir[17]. Homosisteinin aynı zamanda inflamasyonu ve apoptozisi de artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir[18-21]. Vitamin B12 ve folat eksikliği ise kan homosistein düzeyinde artışa neden olabilmektedir[22].

Antioksidan olarak değerlendirilen riboflavin ise insanlarda ve hayvanlarda sağlığın korunmasında önemli bir mikro besin maddesidir. Riboflavin, elektron taşıyıcıları olarak işlev gören flavin mononükleotidin (FMN) ve flavin adenin dinükleotidin (FAD) öncüsüdür ve bu nedenle bir dizi redoks (redüksiyon-oksidasyon) reaksiyonu, mitokondriyal enerji üretimi ve hücre içi fonksiyonda önemli bir rol oynar[23]. Riboflavinin hücreleri lipidlere, proteinelere ve deoksiribo nükleik asite (DNA) zarar verebilecek reaktif oksijen metabolitlerinin etkilerine karşı koruduğu bildirilmiştir[24]. Riboflavinin antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilere de sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir[25-28].

Keratokonus patogenezi belirsizliğini koruduğundan, hastalık mekanizmalarına ilişkin terapötik hedefler şu anda bulunmamaktadır. Yukarıda da bahsedildiği gibi keratokonusun patogenezinde oksidatif stres, artmış inflamasyon ve apoptozisin katkısı birçok çalışma tarafından gösterilmiştir[2, 14, 15]. Çalışmamızın amacı oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozisi indükleyen homosistein ile antioksidan, antiapoptotik ve antiinflamatuvar mekanizmalar ile ilişkili vitamin B12, folat ve riboflavinin kan düzeylerini keratokonus ve normal olgularda değerlendirerek patogenezdaki olası etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea

2.1.1. Embriyoloji

Korneanın oluşumu gestasyonel 5. haftada başlar. Yüzey ektodermi, lens vezikülünden ayrıldıktan sonra iki hücre kalınlığındaki primitif kornea epitelini oluşturur. Başlangıçta kornea stroması epitel ile lens ön yüzeyi arasında kalan gevşek kollajen fibrillerinden meydana gelir. 6. haftada yüzey ektodermi ile lens vezikülü arasında giren nöral krest kökenli mezenşimal hücreler endoteli oluşturur. 40. günden sonra nöral krest hücrelerinden kaynaklı kornea fibroblastları stromaya göç ederler. Bu hücreler daha sonra tip 1 kollajen fibrilleri salgılayan ve matür korneal stroma matriksini oluşturacak keratositlere diferansiye olurlar. Stroma bu aşamada postembriyonik dönemdeki normal genişliğinin yaklaşık iki katıdır. İlerleyen dönemlerde hyaluronik asitin dehidratasyonu ve bağ dokunun sıklaşmasına bağlı kalınlıkta azalma gerçekleşir. 3. ayda epitel 2-3 kat hücreden oluşurken stroma arka yarıda daha düzenli yerleşimli olmak üzere 25-30 kat keratositten oluşur. Descemet membranı 4. ayda yassılaştırmış endotel hücreleri tarafından salgılanır. Bowman tabakası ise 4. ayda kalınlaşmış asellüler stromanın epitelin altında yoğunlaşması sonucu oluşur. Korneal sinirler 3. ayın sonunda stromaya, 5. ayda ise epitele ulaşır. Kornea gelişimi 6 yaşa kadar devam etmektedir[29].

2.1.2. Anatomi

Kornea iris, pupilla ve ön kamarayı kaplayan, yapısal bir bariyer oluşturarak gözü enfeksiyonlara karşı koruyan saydam, avasküler ve optik özellikli bir dokudur[30]. Kornea göz küresinin ön 1/6'sını kaplar ve devamlılık gösterdiği sklera ile birlikte gözün dış kılıfını oluşturur[31]. Kornea ve sklera arasındaki geçiş zonu olan limbus pluripotent kök hücreleri barındıran oldukça vaskülarize bir alandır. Korneanın hem ön (gözyaşı film tabakası) hem de arka (aköz humor) yüzeyi sıvı ile kaplıdır. Oval şekilli korneanın ortalama horizontal çapı 11.7 mm (milimetre) iken, vertikal çapı ise 10.6 mm'dir. Horizontal çap erkeklerde 11.04-12.50 ve kadınlarda 10.7-12.58 arasında değişmektedir[32].

Kornea, santralde en incedir ve perifere doğru giderek kalınlaşır. Ortalama kornea kalınlığı santralde 0.5 mm'den başlar ve perifere gittikçe 1 mm'ye kadar değişir[33]. Genel kornea kalınlığı yaşla birlikte artış göstermektedir.

Korneanın şekli asferiktir. Korneanın santral 1/3'ü (normal gözde yaklaşık 4 mm'lik kısım) hemen hemen sferiktir ve perifere doğru ilerledikçe asimetrik şekilde düzleşir. Korneanın üst nazal bölgesi, alt temporal bölgeye göre daha fazla düzleşme eğilimi gösterir.

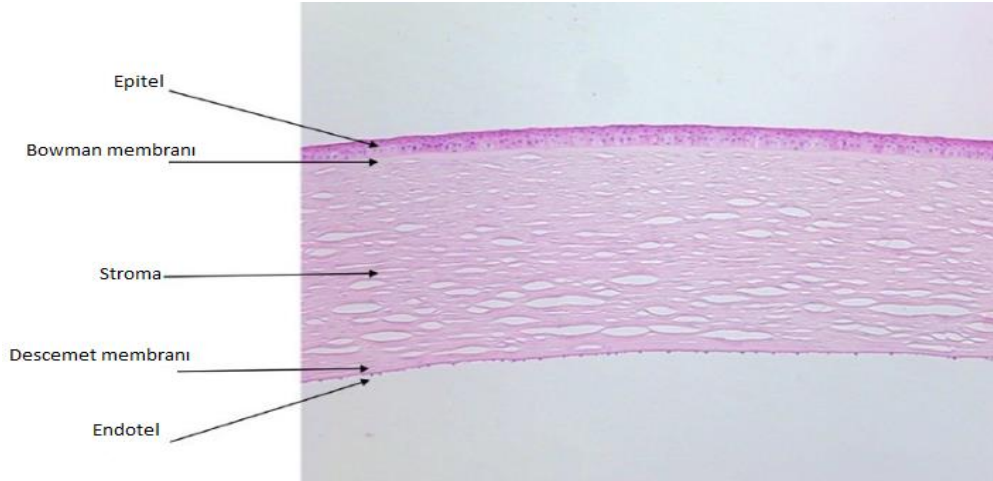
2.1.3. Histoloji

Kornea apikal epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar sayesinde sıvı kaybını önler ve yüzeyindeki müsin tabaka ile birlikte patojenlere karşı bariyer görevi görür. Korneanın sertliği ve aktif çoğalabilen bazal epitel hücrelerinden hızlıca rejenerasyon olabilmeye yetisi oküler travmalara karşı doğal bir fiziksel bariyer oluşturur.

Kornea mekanik bir bariyer olarak işlev görmekle birlikte optik sistemin en önemli organıdır ve ışığın lens üzerinden retinaya iletilmesine izin veren transparan bir doku rolü oynar. Korneanın şeffaflığı; epitel katmanının düzenliliği ve pürüzsüzlüğü, vasküler yapıların olmayışı ve stromanın ekstrasellüler ve sellüler komponentlerinin büyüklük ve dizilimi gibi birçok faktöre bağlıdır.

Kornea, hücreli ve hücreli olmayan bileşenlerden oluşur. Hücreli bileşenler; epitel hücreleri, keratositler ve endotel hücreleridir. Hücreli bileşenler ise kollajen ve glikozaminoglikanlardır. Epitelyal hücreler epidermal ektodermden türetilir. Keratosit ve endotel hücreleri ise nöral krestten türetilir.

Normal kornea, önden arkaya doğru 5 katmandan oluşur: Epitel, Bowman tabakası, stroma, Descemet membranı ve endotel (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kornea katmanları.

Epitel

Kornea epiteli yüzey ektoderminden köken alan 5-7 sıra çok katlı nonkeratinize yassı epitel hücrelerinden oluşur ve 50 ila 52 μm (mikrometre) toplam kalınlığa sahiptir[34].

Kornea epiteli gözyaşı film tabakasının yapıştığı pürüzsüz, düzenli bir yüzey oluşturur. Hücreler intersellüler boşluk olmayacak şekilde sıkı bir şekilde düzenlenmişlerdir. Bu sayede patojenlere ve sıvı ile sıvıda çözülmüş maddelerin kaybına karşı bariyer fonksiyonu görür.

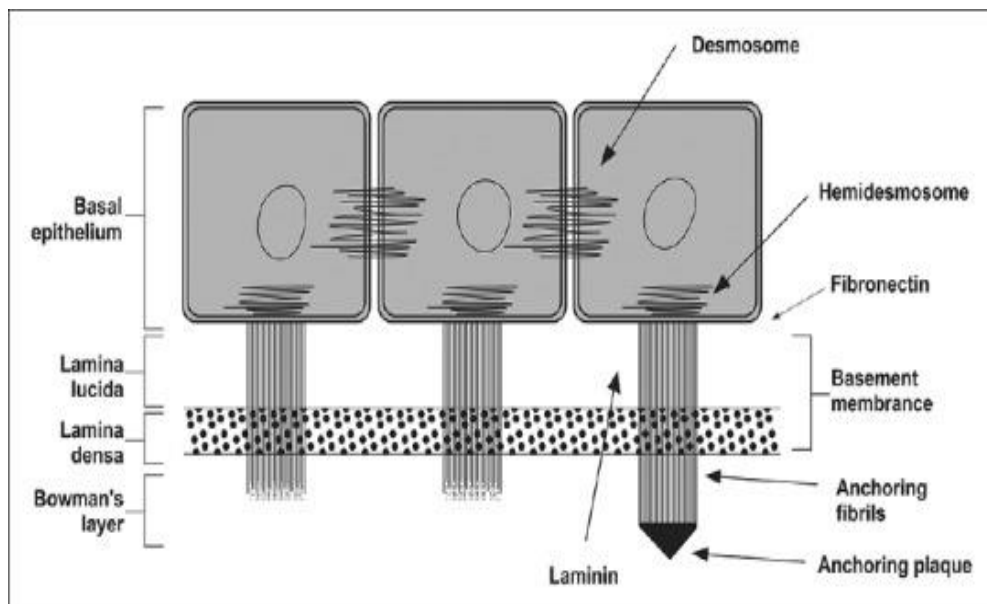
Epitel tabakası apekte gözyaşı matriksi ile sıkı bir ilişkiye sahiptir. Kornea epiteli ile doğrudan temas halinde olan gözyaşı filminin müköz tabakası konjonktivadaki goblet hücreleri tarafından sentez edilir. Epitelin en yüzeysel bir iki tabakasında, yüzeyinde mikropлика denilen katlantılar yapan hücreler vardır. Bu mikroplikaları kaplayan glikokaliks yapıları bulunur. Gözyaşı film tabakası her göz kırpmasında hidrofilik olarak yayılabilmek için glikokaliks yapıları ile yakın etkileşime girmektedir.

Kornea epiteli hücre tipine göre 3 farklı bölüme ayrılabilir. Düzleşmiş yüzeysel epitel hücreleri (skuamöz hücreler) epitelin dış 3-4 sırasını oluşturmaktadır. Çapları 40-60 μ (mikron), kalınlıkları ise yaklaşık 2-6 μ 'dir. Üst sıradaki hücrelerde yer alan mikropлика ve mikrovillus yapıları yüzey alanının artmasını sağlar ve gözyaşı filminin müköz tabakasının yapışmasını arttırlar. Komşu yüzeysel epitel hücreler arasında zonula okludenslerle sıkı bir bağlantı oluşturulur. Yüzeysel hücreler birkaç günde bir

değişime uğrayarak gözyaşı içine deskuame olurlar. Korneal epitelin yenilenme kapasitesi çok iyi olduğu için hasarında skar oluşmaz.

Yüzeyel epitel hücrelerinin altında 2-3 sıra polihedral hücrelerden oluşan tabaka bulunur. Bu hücreler, hücre gövdesinden laterale uzanan ince ve kanatsız uzantılarından dolayı "kanat hücresi" olarak tanımlanırlar. Komşu hücreler arasında desmozomal bağlantılar bulunur. Sitoplazma sitozolik filamentlerle beraber bazı organallerde içerir. Bu filamentlerden en sık rastlanılanı aktindir. Buradaki hücreler bazal silindirik hücreler ile yüzeyel hücreler arasındaki geçiş hücreleridir.

Epitelyumun en derin tabakası ise bol orgenelli ve mitotik olarak aktif hücreler olan 18 μ yüksekliğindeki bazal hücrelerden oluşur. Bazal hücreler çoğalarak kornea epitelinin tüm tabakalarını meydana getirecek şekilde farklılaşır. Bazal hücre tabakası bir sabitleyici kompleks ile bazal membran ve stromaya tutunur. Bu komplekste, bazal hücre zarının sitoplazmik kısmında bulunan bir hemidesmozom bazal membrana yapışır ve tip VII kollajen dimerler içeren sabitleyici zincir fibriller ile stromaya bağlanır. Bazal hücreler lamina lucida ve lamina densa olarak adlandırılan 2 adet tabakadan oluşan bazal laminayı salgırlarlar (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Bazal epitel hücrelerinin bağlantılarını gösteren diyagram-
Sridhar ve ark. [35]'ndan alınmıştır.

Korneal bazal membran, bazal hücre tabakasının altında uzanan ve epitele yapısal bir destek sağlayan ekstrasellüler matrikstir. Bazal membrandaki tip IV kollajen, laminin ve diğer glikoproteinler gibi bileşenlerin sentezlenmesinden bazal hücreler sorumludur. Bazal membran, hücrelerin bölümlenmesini sağlar ve epitelin organizasyonu için bir iskelet oluşturur[36].

Korneal epitelyal tabaka içinde makrofajlar, lenfositler, melanositler ve langerhans hücreleri gibi non epitelyal hücrelerde bulunur.

Santral ve periferik kornea epitelileri arasında farklılıklar vardır. Santral korneada epitel 5-7 tabakalıdır. Kolumnar bazal hücreler bulunur. Melanosit ve Langerhans hücreleri bulunmaz. Keratan sülfat ile oluşturulmuş pürüzsüz bir bazal hücre tabakası vardır ve lenfatikler bulunmaz. Periferik korneada ise epitel 7-10 tabakalıdır. Küboidal bazal hücreler bulunur. Melanositler ve Langerhans hücreleri bulunur. Bazal tabakanın dalgalı uzantıları vardır. Keratan sülfat ve lenfatik bulunmaz.

Thoft ve ark. [37], XYZ hipotezini öne sürmüşlerdir. X bileşeni bazal hücre proliferasyonunu belirtir. Y bileşeni, hücrelerin periferden merkezi korneaya göçünü ve Z bileşeni, yüzeyden hücre kaybını belirtir. Epitel hücreleri, korneada periferden merkeze doğru ilerler. Bazal ve kanatsız hücreler ise arkadan öne doğru ilerler ve dökülürler. Limbustaki hücreler iki bölmede bulunur. Kök hücreler ve geçici amplifikasyon hücreleri proliferatif bölmededir. Postmitotik hücreler ve terminal farklılaşmış hücreler proliferatif olmayan bölmededir.

Bowman Tabakası

Bazal membranın altında yer alır. Bowman tabakası rastgele yayılmış kollajen liflerden ve proteoglikanların asellüler bir yoğunlaşmasından oluşur. 8-14 μ kalınlığında bir yapıdır. Ön tabakaları bazal membrana bağlıdır. Arka tabakaları ise kollajen fibriller demetler oluşturacak şekilde organize olurlar ve ön lameller stroma ile devam ederler. Hasar sonrası rejenerasyon yeteneği olmadığından skar dokusu ile iyileşir. Fonksiyonu halen netlik kazanamamıştır, ancak epitelin düzeni ve yapısının korunmasında rol aldığı ve böylece korneanın refraktif gücünün devamına katkı sağladığı düşünülmektedir.

Stroma

Kornea stroması, Bowman tabakası ve Descemet membranı arasında yer alır ve kornea kalınlığının yaklaşık %90'ını veya 450 mikronunu oluşturur. Stroma keratositler, mukoprotein, glikoprotein ve kollajen lamellerden oluşur.

Kornea fibrilleri içindeki kollajen ağırlıklı olarak Tip I'dir. Tip VI kollajen ve Tip XII kollajen de stromada bulunur[38]. Paralel şekilde dizilmiş tip I kollajen fibrillerinin yassı demetleri "lamel" olarak adlandırılmaktadır. Bu kollajen fibriller, stroma hücreleri arasındaki yapışmayı sağlayan glikoprotein ve proteoglikan matriksi içine gömülüdür. Proteoglikanlar kollajen lifleri arasındaki mesafenin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar.

Kollajen fibrillerinin vücudun diğer kısımlarındaki organizasyonlarının aksine, kornea lamellerindeki kollajen fibrillerinin hem çapı hem de aralarındaki mesafe yüksek ölçüde benzerdir. Her bir kollajen fibrilinin çapı 27 ila 35 nm (nanometre), her bir lif arasındaki mesafe ise 41,4 ila 60 nm'dir. Bu düzenli dizilimin korneanın şekil, güç ve saydamlığının sağlanmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kollajen fibrillerinin çapının ışığın saçılmasına neden olmayacak kadar küçük olduğu kabul edilmektedir[39]. Transparanlık aynı zamanda korneal stroma su içeriğinin % 78 de tutulmasına da bağlıdır.

Korneadaki kollajen dizilim paternini araştıran bir çalışmada stromadaki kollajen liflerinin dağılımı üç boyutlu olarak araştırılmıştır. Bu çalışmada korneanın ön 1/3 stromasındaki kollajen liflerin dizilimlerinin izotropik (yön bağımsız), 2/3 arka stromasındaki kollajen liflerin dizilimlerinin ise anizotropik (yön bağımlı) olduğu izlenmiştir. Bu dizilim farkı, korneanın ön 1/3'lük kısmının ektaziye ve göz içi basıncındaki değişimlere karşı daha dirençli olmasını sağlar [40]. Ayrıca, stromanın kollajen kitlesi korneanın santralinden periferine doğru giderek artar. Kornea stromasının bu özellikleri uygun kornea şeklinin sağlanması için gereklidir. Keratokonus, ön stromadaki kollajen liflerinin sıkışmasına ve tipik diziliminin kaybına yol açan ektazik bir hastalıktır.

Kornea stromasında bulunan birincil hücre tipi bir tür fibroblast veya özelleşmiş bir bağ dokusu hücresi olan keratosittir. Keratosit, lameller arasında yer alan yassılaştırmış bir hücredir ve uzamış çıkıntıları çoğunlukla diğer keratositlerin çıkıntılarına oluklu bağlantılar (*gap junction*) vasıtasıyla bağlıdır. Keratositler kornea stromasının çoğunluğunu oluşturan kollajen ve proteoglikanları salgılar. Ayrıca eski

kollajen fibrillerini yıkan enzimler de üretirler. Keratositler skar oluşumu ve kollajen tamirine yardım etmek maksadıyla stromal hasar bölgelerine göç ederler[41].

Stromadaki ana glikozaminoglikan keratan sülfattır (%65). Diğer glikozaminoglikanlar kondroitin ve dermatan sülfattır. Keratan sülfat korneanın şeffaflığında önemli rol oynar. Glikozaminoglikanlar önemli miktarda su absorpsiyonu ve retansiyonu özelliğine sahiptir ve korneanın homeostatik dengesinde önemli rol alırlar.

Descemet Membranı

Arka stroma ve endotel arasında yer alır. Kornea endotelinin bazal membranıdır ve 7 µ kalınlığa sahiptir. Endotel hücreleri tarafından sentezlenir ve hücre tabakasının bazal yüzeyinde birleştirilir. Limbusta doğru uzanarak iridokorneal açıda Schwalbe hattını oluşturur. Bu membran temel olarak glisin, hidroksiglisin ve hidroksiprolin ile tip IV ve VIII kollajenden oluşmaktadır. Hasar sonrası rejenerasyon yeteneğine sahip değildir.

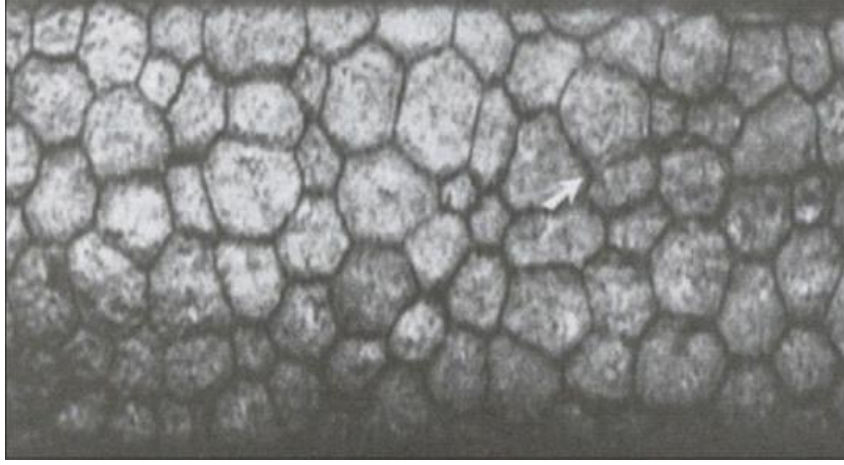
Primer fonksiyonları epitel hücre tabakalarından geçerek gelen ve epitel hücre tabakalarına doğru geçen çözülmüş maddeleri filtrelemek ve üzerindeki epitelin polaritesinin (kutupluluğunun) ve farklılaşmasının uyarılması için bir substrat görevi görmektedir.

Ek olarak Dua tarafından kornea stroması ve Descemet membranı arasında yer alan 6. tabaka (Dua tabakası) 2013 yılında tanımlanmıştır. Bu tabaka asellülerdir ve ağırlıklı olarak tip I kollajen liflerinin oluşturduğu transvers, longitudinal ve oblik dizilmiş 5-8 lamelladan meydana gelir. 15 mikron kalınlığında olan Dua tabakası çok güçlü bir yapıdadır[42].

Endotel

Kornea endoteli Descemet membranının arka yüzeyine yapışan tek sıra çoğunlukla hegzagonal hücrelerden oluşur. 5 µ kalınlığında bir yapıdır. Endotel, arka taraftan bakıldığında petek benzeri mozaik bir yapı olarak görünür (Şekil 2.3). Organeller açısından çok zengin oluşları, hücrelerin yüksek metabolik ve sentez aktiviteleri olduğunu göstermektedir. Erişkin bir insanın endotel hücreleri mitoz döngüsünün G1 fazında takılı kalmıştır, yani çoğalma becerileri olmasına rağmen

bölünmemektedir[43]. Hücre kaybı genişleme ve komşu hücrelerin defektif alanı kapatmak için ilerlemesi ile sonuçlanır.



Şekil 2.3. Speküler mikroskopiyle görüntülenen endotel hücre tabakası-
Sridhar ve ark. [35]'ndan alınmıştır.

Endotelin temel bir fonksiyonu stromal hidrasyonun düzenlenmesi yoluyla korneanın şeffaflığının sağlanmasıdır. Endotel hücreleri aköz hümöre karşı "sızdıran bir bariyer" sağlamakta ve fazla suyu korneadan dışarı atmak için birçok özelleşmiş iyon transport sistemi bulundurmaktadır. Na-K ATPaz ve bikarbonat pompası kornea endotelinde bulunan en önemli iki transport sistemidir.

Endotelin bazal yüzeyi, Descemet zarına yapışmayı destekleyen çok sayıda hemidesmozom içerir.

Endotel hücre sayısı, şekli ve büyüklüğü yaş ve stres derecesine bağlıdır. Doğumda endotel hücre yoğunluğu 3500 hücre/mm²'dir. Santraldeki endotel hücre yoğunluğu, yetişkin yaşamı boyunca normal kornealarda yılda ortalama yaklaşık % 0,6 oranında azalır ve buna polimegatizm ve pleomorfizmde kademeli bir artış eşlik eder[44]. Endotel hücrelerinin yetişkinlerde rejenerasyon yeteneği yoktur[45].

2.1.4. Fizyoloji

Korneada bulunan hücrelerin ana görevi kornea saydamlığının ve kırıcılık ortamının devamlılığını sağlamaktır. Korneanın şeffaflığı avasküler olmasına, özel yapı ve dizilimindeki kollajen liflerine ve relatif dehidratasyona bağlıdır. Relatif dehidratasyon büyük çoğunlukla endotel hücrelerinde bulunan Na-K ATPaz ve

bikarbonat pompa sistemi aracılığıyla sağlanır[46]. Ayrıca hidrasyonun kontrol edilmesinde endotel ile epitelin bariyer fonksiyonu görmesi, stromanın şişme basıncı, göziçi basıncı ve korneaya yüzeyinden buharlaşan suyun miktarı da önemlidir. Dehidratasyon mekanizmasında endotel epitele oranla çok daha büyük önem arz etmektedir. Endotel hücrelerinin tahribi kornea ödeme ve şeffaflığın kaybolmasına yol açar. Buna karşın epitelde hasar meydana geldiğinde bu o bölgede kalır, geçici ödem meydana gelir ve epitel rejenere olduğunda ödem düzelir. Prekorneal gözyaşı buharlaşması gözyaşında hipertonsiteye yol açar. Bu olay ve direkt buharlaşma yüzeyel kornea stromasından su çekerek korneanın rölatif dehidratasyonunun devamına katkı sağlar.

Korneanın avasküler olmasından dolayı normal metabolizma için gerekli olan besinler ve metabolik artıkların uzaklaştırılması ön yüzeyde gözyaşı film tabakası ve limbal damarlar, arka yüzeyde ise humör aköz tarafından sağlanır. Korneanın epitel hücreleri, keratositler ve endotel hücreleri için esas enerji kaynağı glikozdur. Epitel glikozu stromadan pasif difüzyon yolu ile alırken, stroma glikozu humör aközden aktif transport yoluyla sağlar.

Normal korneada ilaç penetrasyonu bifaziktir. Yağda eriyen maddeler intakt epitelten penetre olabilirken suda eriyebilen ilaçlar ise stromadan geçebilir. Bu sebeplerden dolayı ilaçların korneadan geçişlerinin sağlanması için hem yağda hem de suda eriyebilir özellikte olmaları gereklidir.

2.1.5. İnnervasyon

Kornea, geniş duyuşal sinir lifleri ile vücudun en yoğun innervasyona sahip dokularından birisidir. Duyarlılığı deriye göre 300-600 kat daha fazladır. 0,01 mm²'lik bir alanda 100'e yakın sayıda sinir ucu içermektedir. Tüm kornea dikkate alındığında yaklaşık 1,2 milyon sinir ucundan bahsedilebilir.

Bu duyuşal sinirler trigeminal sinirin (beşinci kranial sinir) oftalmik dalının uzun silier sinirleri ile sağlanmaktadır. Sinir dalları ön kornea stromasına limbusun etrafındaki dairesel bir sinir pleksusundan saat 3 ve 9 hizasından girerek saat 6 ve 12 hizasına doğru ilerlerler ve dallara ayrılırlar. Bu giriş noktasından itibaren aksonların miyelinizasyonu yok olur; bu, korneanın saydamlığının korunması için gereklidir[47].

Sinir lifleri daha sonra epitele paralel olarak devam ederek subbazal sinir pleksusunu oluşturur. Bu pleksustan çıkan ve *Schwann* hücrelerine sahip olmayan

aksonlar, Bowman katmanını delerek epiteldeki kanat hücre tabakasında sonlanırlar[48]. Kornea duyarlılığı yaşla birlikte azalmakla beraber santralde en yüksektir ve limbusta doğru gittikçe azalır.

Kornea sinirlerinin iki önemli fonksiyonu vardır:

Birincisi, kornea yüzeyine herhangi bir temas halinde kaçınma refleksi için aferent yol işlevini görerek koruma sağlarlar. Ayrıca bu duyuşal sinirler beyin sapına afferent uyarı gönderir ve daha sonra oluşun efferent sinyal parasempatik ve sempatik sinirler yoluyla lakrimal bezi uyarır; böylece gözyaşı yapımı ve salınımı gerçekleşir.

İkinci olarak ise kornea sağlığının korunması için trofik faktörler salgırlarlar. Herhangi bir hastalık ya da travmaya bağılı olarak kornea sinirleri zarar görürse, bu trofik faktörlerin yeterli salgılanamaması epitel dökülmesi ve iyileşmede bozulma ile karakterize olan nörotrofik keratite neden olabilir.

2.1.6. Optik

Kornea göze gelen ışıkla ilk temas eden ve refraktif güce en fazla katkı sağlayan yapıdır. Işığın retina üzerinde düzgün bir biçimde odaklanmasını sağlar. Gözün toplam kırıcılığının % 74'ünü kornea sağlar. Diğer ortalama 20D'lik kırılmayı ise lens gerçekleştirir. Kornea üç farklı ara yüzeyden oluşmuş bir kırıcı ortam gibi düşünülebilir; gözyaşı, kornea dokusu ve humor aköz. Korneanın gücünü hesaplamak için her ara yüz için ayrı ayrı ince lens formülü kullanılabilir. İnce lens formülü $F = (n - n^1) / r$ şeklindedir.

F, korneanın yüzeyindeki toplam refraktif güç, n havanın refraktif indeksi, n^1 gözyaşı filminin refraktif indeksi, r ise korneanın eğriliğinin metre cinsinden yarıçapıdır. Yetişkinlerde ortalama merkezi ön korneanın eğrilik yarıçapı 7.8 mm, merkezi arka korneanın eğrilik yarıçapı ise 6.5 mm'dir. Kornea eğrilik yarıçapı yaşla birlikte değişir. Bebeklikte oldukça sferiktir. Çocukluk ve ergenlik çağında kurala uygun astigmatizmaya dönüşür. Orta yaşlarda tekrar sferik olur ve yaşlılıkta kurala aykırı astigmatizma gelişir. Refraktif indeksler de şu şekildedir: Hava 1.00; gözyaşı 1.336; kornea 1.376; aköz humor 1.336.

Yukarıda verilen ince lens formülü kullanıldığında, gözyaşı-hava ara yüzü gücü 43.00 olarak hesaplanır. Kornea refraktif gücünün büyük bir kısmından bu ilk ara yüz sorumludur çünkü ortamlar arası yoğunluk farkının en fazla olduğu ara yüzey havadan gözyaşına geçiştir. İnce lens denklemi gözyaşı-kornea ve kornea-humor aköz

arayüzleri için kullanıldığında refraktif güçler sırasıyla +51D ve -6.2 D olarak hesaplanır. Bu dioptrik güçlerin birleştirilmesiyle toplam kornea gücü ortalama yetişkin insan korneası için yaklaşık +43.00 D olarak hesaplanır[49].

2.1.7. Prekorneal Gözyaşı Film Tabakası

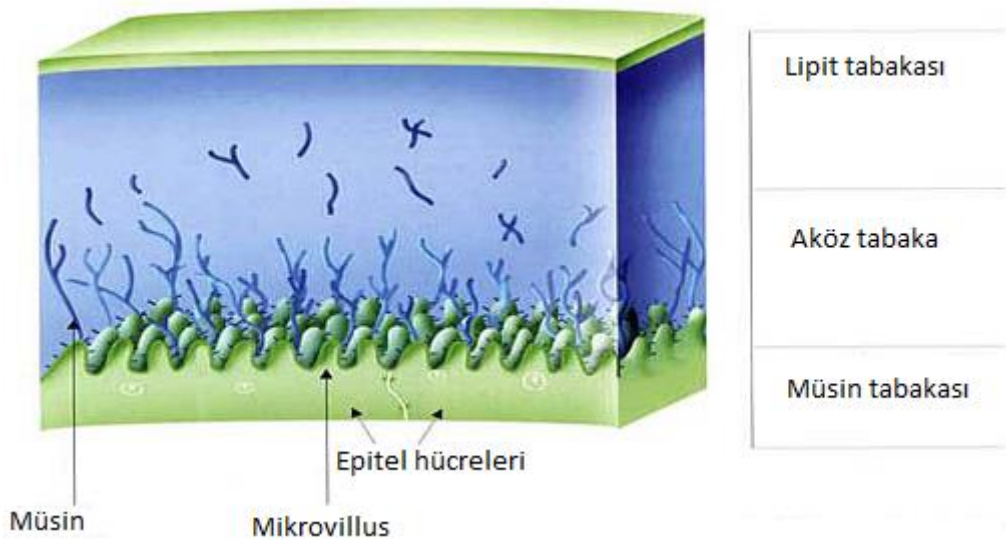
Gözyaşı film tabakası, korneanın ön yüzeyini örter. Oküler yüzey hidrasyon ve lubrikasyonunu sağlar. Retina üzerinde net bir optik görüntü ve buna bağlı olarak iyi bir görme keskinliği oluşması açısından önemlidir. Gözyaşı ayrıca oksijen, lizozim, immünoglobulin, laktoferrin ve α , β -defensin kaynağıdır.

Ön lipid tabakası, orta aköz tabaka ve arka müsin tabakası olmak üzere üç ayrı katmandan oluşur (Şekil 2.4). Gözyaşı film tabakasının ortalama kalınlığı 7 μm 'dir ve büyük çoğunluğunu aköz katman oluşturur[50].

Lipit tabaka, *meibomius* ve *zeiss* bezleri tarafından salgılanır. Yüzey gerilimini arttırarak aköz tabakanın buharlaşmasına engel olur.

Aköz tabaka, ana lakrimal bezler, *wolfring* ve *krause tali* lakrimal bezleri tarafından salgılanır. Kornea epitelinin nemlendirilmesini sağlar ve yüzeydeki küçük düzensizlikleri kapatır.

Müsin tabaka, konjonktival goblet hücreleri ve *henle*, *manz* bezleri tarafından salgılanır ve aköz gözyaşı tabakasının yüzey gerilimini azaltır. Bu sayede aköz tabakanın epitele sıkı yapışmasını ve göz kırpmada sağlam kalmasını sağlar.



Şekil 2.4. Gözyaşı film tabakası katmanları.

Gözyaşı film tabakası şu işlevlere sahiptir:

- Gözün ön yüzeyini kayganlaştırır.
- Işığın düzgün iletilmesi için pürüzsüz, şeffaf bir refraktif yüzey sağlar.
- Kornea epiteline oksijen ve besin iletir.
- Enfeksiyonlara karşı gözü korur.
- Dökülen epitel hücrelerini yüzeyden uzaklaştırır.

2.2. Keratokonus

2.2.1. Tanım

Yunanca *keras* (kornea) ve *konos* (koni) kelimelerinden meydana gelen bir terim olan keratokonus, ilk olarak 1854'te (Nottingham) literatürde tanımlanmıştır[51].

Keratokonus bilateral, ilerleyici, asimetric korneal incelme, incelen alanın koni şeklinde protrüzyonu ve buna bağlı olarak gelişen miyopi ve düzensiz astigmatizma ile karakterize progresif bir hastalıktır[52]. Korneal incelme sıklıkla inferior bölgede görülmekle birlikte santral ve superior korneal tutulumlar da tanımlanmıştır[53, 54]. Keratokonus en sık görülen primer kornea ektatik hastalığıdır[52, 55].

Hastalığın asimetric özelliği nedeniyle diğer gözde görme genelde önemsenmeyecek bir astigmatizmayla birlikte normaldir. Unilateral keratokonus tanısı alan hastalarda yapılan bir çalışmada, en yüksek risk başlangıçtan sonraki ilk 6 yıl içinde olacak şekilde, klinik olarak normal olan diğer gözlerin yaklaşık %50'sinin 16 yıl içerisinde keratokonusa ilerleyeceği gösterilmiştir[56].

Keratokonus genellikle ergenlik döneminde veya yaşamın ikinci on yılında ortaya çıkar ve sonraki yirmi yıl boyunca stabilize olana kadar ilerler[57]. İlerlemenin son bulacağı zamanı önceden tahmin etmek güçtür ve dikkatli izlem önemlidir. Her iki cinsiyetide eşit oranda etkiler. Yaş ve keratokonus şiddeti arasında ters bir korelasyon gözlenmiştir[58].

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, keratokonus gelişimi ve ilerleme mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır.

2.2.2. Epidemiyoloji

Hastalığın daha iyi anlaşılması ve yeni görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkması ile, keratokonus geçmişe göre çok daha sık ve daha erken teşhis edilmektedir. Bildirilen keratokonus prevalansı ve insidansı coğrafi konuma, etnik kökene, kullanılan tanı kriterlerine ve seçilen hasta gruplarına bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Yapılan çalışmalara göre keratokonus prevalansı 100.000'de 0.3 ten (Rusya) 100.000'de 2300 e (Hindistan) kadar değişebilmektedir[59, 60].

En iyi tahminlere göre, Avrupa Kafkas popülasyonunda keratokonus insidansı 100.000'de 54 olarak bildirilmiştir[61]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 48 yıllık bir epidemiyolojik çalışmaya göre, keratokonusun 2.000'de 1 kişiyi etkilediği ve yılda 100.000'de ortalama 2 yeni vakanın ortaya çıktığı bildirilmektedir[4].

Çevresel faktörler keratokonus prevalansındaki geniş değişikliklere neden olabilmektedir. Hindistan ve Orta Doğu gibi bol güneşli ve sıcak havaya sahip coğrafi bölgelerde, daha soğuk iklime ve daha az güneş ışığına sahip Finlandiya, Danimarka, Japonya ve Rusya gibi ülkelere göre keratokonus prevalansı daha yüksektir[59, 60, 62-64]. Dolayısıyla keratokonus oluşumunda ultraviyole ışığa bağlı oksidatif stresin yarattığı hasar rol oynayabilir.

Keratokonus her iki cinsiyeti de etkiler, ancak erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılıkların olup olmadığı belirsizdir. Bazı çalışmalar cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır[4]. Bazı araştırmalarda kadınlarda daha yüksek prevalans saptanmıştır[65]. Yapılan diğer çalışmalarda ise araştırmacılar erkeklerde daha yüksek prevalans saptamışlardır[66].

2.2.3. Histopatolojik Değişiklikler

Keratokonusun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Korneal stromanın incilmesi, Bowman tabakasında kırılmalar ve kornea epitel bazal membranında demir birikimi keratokonusunda bulunan 3 karakteristik histopatolojik özelliktir[1]. Ayrıca epitelyal incelme, stromal kollajen fibril yoğunlaşması ve derin stromal skarlaşma ise keratokonusdaki diğer histopatolojik özelliklerdendir.

Araştırmacılar keratokonus hastalarında majör morfolojik kornea değişikliklerini değerlendirmek için çeşitli ileri teknikler kullanmışlardır. Korneayı in vivo incelemek için ışık mikroskopisi, konfokal mikroskopisi ve optik koherans

tomografi (OKT) kullanılırken, in vitro dokuları incelemek için ise elektron ve ışık mikroskobu kullanılmıştır.

Keratokonuslu kornea örnekleri ile yapılan bir in vitro çalışma, kornea dokularını iki mikroskopik patern altında sınıflandırmıştır: Tipik ve atipik[67].

Tipik paternde, Bowman tabakasında kırılmalar ile birlikte hem stromada incelme hem de santal bölgedeki epitelde incelme bulunurken, atipik paternde ise Bowman tabakasında kırılma yoktur ve santral bölgedeki epitelde daha az incelme vardır[67]. Tipik patern keratokonuslu korneaların %80'inden fazlasında tanımlanmıştır.

Sandali ve ark.[68], OKT kullanarak keratokonusun progresyonunu karakterize etmek için korneadaki yapısal değişiklikleri inceleyerek beş evreli bir sınıflandırma sistemi tanımlamışlardır:

Evre 1'deki hastalar kontrole göre konus bölgesinde incelmış korneal epitel ve stromaya sahiptir.

Evre 2'de, kalınlaşan epitel ve stromadaki opasitelere Bowman tabakasında görülen hiperreflektif anomaliler eşlik eder.

Evre 3'de, Bowman tabakasındaki kırılmalara epitelyal kalınlaşma ve stromal incelme eşlik eder.

Evre 4 tam kat stromal skarlaşmayı gösterir.

Evre 5 ise Descemet membranının rüptürüne bağlı oluşan ve total korneal skar ile sonuçlanan keratokonusun akut formu (hidrops) olarak kabul edilir.

Epitel

Primer patolojik değişiklik santral kornea bölgesinde bulunan kornea epitelindeki bazal hücrelerin dejenerasyona uğramasıdır. Bütün diğer değişiklikler sekonder olarak gelişir. İlk gözlenen değişiklik bazal hücre endoplazmik retikulumunda meydana gelen organel disorganizasyonudur. Bazal hücre dejenere olarak hücre duvarı yıkılır ve proteolitik enzimler bazal membranın retikulum lif ağını tahrip eder. Böylece incelmış ve parçalanmış bölgeler erimeye başlar. Daha sonra proteolitik enzimler Bowman membranını tutar. Eğer dejenerasyon süreci yeni bazal membran oluşumu ile duraklarsa proteolitik enzimler derin stroma tabakalarını, hatta Descemet membranını etkileyebilir. Stromada kollajen liflerin kaybından dolayı santral kornea incelir ve öne doğru bombeleşir. Bazal membran ve Bowman

membranının destrüksiyonunu takiben stromal konnektif dokuda konun yüzeyel apikal skarlaşması ile sonuçlanan fibroblastik proliferasyon gelişir.

Çeşitli çalışmalarda keratokonus hastalarındaki bazal epitel hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla genişleme olduğu, düzeninin kaybolduğu ve hücre yoğunluğunda anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir[69, 70].

Epitel kalınlığının keratokonus şiddeti ile negatif korele olduğunu gösteren çalışmalar vardır[69]. Fakat yapılan bazı çalışmalarda ise keratokonus hastalarının kornea epitelinde önemli bir değişiklik olmadığı ya da kalınlaştığı görülmüştür[71, 72]. Epitel incilmesi ile sonuçlanan korneal epitelyal apoptoz, çeşitli çevresel risk faktörlerinin yarattığı kronik epitelyal yaralanma sonucu ortaya çıkan apoptotik sitokinlerin salınmasından kaynaklanmaktadır[73].

Sinir lifleri

Yarık lamba muayenesinde sinir liflerinin görünürlüğünün artması keratokonusun karakteristik belirtilerinden biridir[74]. Her ne kadar bu artmış sinir görünürlüğünün ana nedeni kornea incilmesi olsa da, birkaç çalışmada kornea sinirlerinde morfolojik anormallikler gösterilmiştir[75].

Keratokonusta korneal subbazal sinir pleksusunun (Bowman tabakası ile bazal epitel arasında yer alan) parçalanmış olduğu ve merkezi sinir lifi yoğunluğunun azalmış olduğu gösterilmiştir[76, 77]. Ayrıca Bowman membranındaki kırılmalara yakın bölgelerde, keratositlerin sinir liflerinin etrafını sarması sonucu oluşan lokalize sinir kalınlaşmaları gözlenmiştir[78].

Bowman tabakası

Bowman tabakasının gerçek işlevi hala bilinmemektedir. Bowman tabakası normalde asellüler olmasına rağmen keratokonusta hücresel bileşenler içerdiği gözlenmiştir[79].

Bazı çalışmalarda Bowman tabakasında yırtılmalar (tipik Z şekli) olduğu ve hemen altındaki ön stromadan türetilen proliferatif kollajenöz dokunun varlığı gösterilmiştir[80].

Yapılan başka bir çalışmada izole Bowman tabakası transplantasyonunun ileri evre keratokonuslu gözlerde kornea ektazisini azalttığı ve stabilize ettiği

bildirilmiştir[81]. Ancak Bowman tabakasının keratokonus patogenezinde katkıda bulunup bulunmadığı hala bilinmemektedir.

Stroma

Kollajenin primer biokimyasal değişikliğinin stromada olduğuna inanılır. Temel stromal değişiklikler lameller arası bağlantıların zayıflamasından kaynaklanır. Lameller birbirinden ayrılarak kollajen erime olmadan lokalize stromal incelmeler gelişir. Bunun sonucunda kornea incelir. İncelme olduğunda kornea zayıflar ve korneanın merkezi en zayıf nokta olduğu için koni burada oluşur[82, 83].

Keratokonusta lamel sayısında anlamlı bir azalma olduğu ve keratosit olmayan hücrelerin ortaya çıktığı gösterilmiştir[84, 85]. Bu keratosit olmayan hücreler agranülerdir ve kornea dokularının parçalanmasında ve fagositozunda rol oynayabilir[85]. Keratokonustan etkilenen korneadaki stromal lameller, anterior lamella kaybı nedeni ile multipl kollajen fibril demetlerine ayrılır[86]. Ayrıca keratosit yoğunluğunda anlamlı azalmalar olduğu da bildirilmiştir[87].

Normal bir korneanın ön stromasındaki iç içe geçmiş kollajen lameller Bowman tabakası ile dik bir açı oluşturur. Descemet membranına doğru ilerledikçe, bu lameller genişler ve açıları düzleşir[88]. Keratokonusta kollajen lameller daha geniştir ve Bowman tabakası ile daha küçük bir açı oluştururlar. Kollajen lamellerin koninin protrüzyonu ile birlikte genişlediği öne sürülmüştür[88].

β -aktin kodlayan ACTB geninin keratokonusta downregüle olduğu gösterilmiştir. Bu veri keratokonustaki stromal keratositlerin azalmasının, β -aktin ekspresyonunun azalması sonucu olabileceği ve bunun da hücre iskeletinin stabilitesinin bozulmasına ve stromanın zayıflamasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir[89].

Descemet membranı

Keratokonusta Descemet zarının rüptürü gözlenmiştir[90].

Keratokonus vakalarının % 8.3'ünde endotel hücrelerinin pleomorfizmi (şekil değişikliği) veya polimegatizmi (boyut değişikliği) sonucu gelişen belirgin Descemet kıvrımları bulunmuştur[91].

Aköz humörün Descemet zarının rüptüründen sonra kornea epiteline ve stromaya girmesiyle, akut korneal hidrops olarak bilinen ciddi bir komplikasyon oluşur[92].

Endotel

Endotel, esas olarak stroma su içeriğini düzenlemek için işlev gören düzenli olarak dizilmiş poligonal hücre tabakasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, endotelin keratokonusta herhangi bir değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir[87]. Tersine, bazı çalışmalarda ise keratokonusta endotel hücre yoğunluğunda hafif bir artış olduğu gösterilmiştir[93]. Orta ve şiddetli keratokonusta ise endotel hücre yoğunluğunda anlamlı bir düşüş gösterilmiştir[94].

Penetran keratoplasti, kornea dokusunun tam kat çıkarılmasını içeren cerrahi bir prosedürdür. Keratokonuslu hastalarda derin anterior lamellar keratoplasti (DALK) penetran keratoplastiye göre mükemmel bir alternatif cerrahi seçenek olarak kabul edilir. Derin anterior lamellar keratoplastide hastanın endotel tabakası korunarak greft reddi riski azaltılır[95].

Sonuç olarak keratokonusta en fazla etkilenen kornea tabakaları epitel ve stromadır. Epitel ve stroma dışındaki kornea tabakalarındaki histopatolojik değişiklikler epitelyal ve stromal yara iyileşme sürecine sekonderdir[96].

2.2.4. Kollajen ve Proteoglikanlar

Keratokonusta stroma ve ekstrasellüler matrikste ki değişiklikler korneanın biyomekanik özelliklerini büyük oranda etkiler. Yapılan çalışmalarda keratokonuslu kornealarda total protein miktarının azaldığı, total kollajen içeriğinin önemli ölçüde değişiklik gösterdiği ve sülfatlanmış proteoglikanların düzeyinin azaldığı bulunmuştur[97, 98].

Korneada en az 11 tip kollajen vardır. Kornea ekstrasellüler matriksinde kollajen esas olarak keratan sülfat (korneadaki başlıca proteoglikan), kondroitin ve dermatan sülfat olarak adlandırılan proteoglikanlar ile etkileşime girer. Proteoglikanlar merkezde çekirdek bir protein ve glikozaminoglikan zincirinden oluşur. Keratan sülfatta, ana çekirdek proteinler lumikan, fibromodulin ve keratokandır. Kondroitin ve dermatan sülfat için ise ana çekirdek proteinler sırasıyla dekorin ve biglikandır[99].

Korneanın saydamlığı, matriksteki kollajen liflerinin düzgün bir şekilde yapılanmasını gerektirir ve bu organize mimari için normal proteoglikan ekspresyonu gereklidir[99].

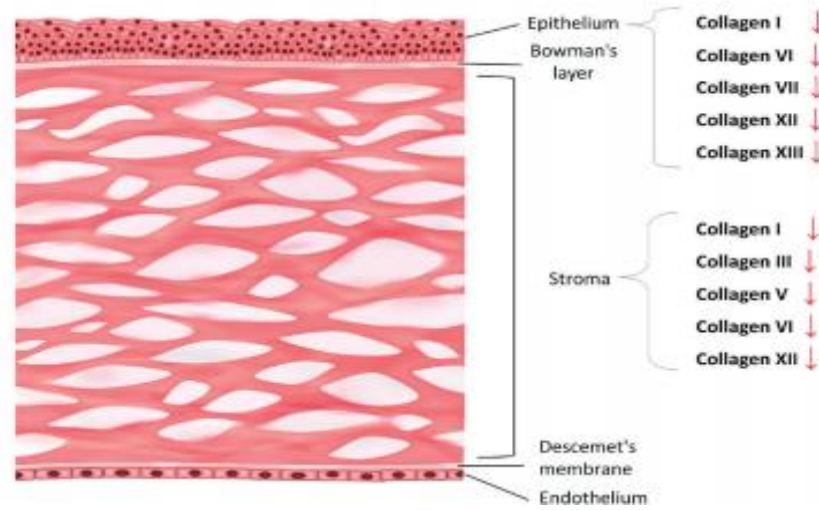
Keratokonusta ekstrasellüler matriks bileşenlerinin ekspresyon düzeylerinde ve lokalizasyonlarında anormal değişiklikler olduğu gösterilmiştir[100]. Lumikan ve keratokan miktarlarının keratokonusta önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir[101]. Bu proteoglikanlar fibriler kollajenlerle etkileşime girerek onların biyomekanik olarak güçlü, kırıcı ve şeffaf hale gelmesinde rol oynarlar.

Keratokonusta, normalde birbirine dik olan iki yöndeki (ortogonal) stromal kollajen fibril yerleşimi bozulmuştur ve kollajen fibrillerin ortalama çaplarının ve fibriller arası mesafenin azaldığı saptanmıştır. Proteoglikanların değişmiş oranı kollajen fibril çapını etkileyerek ve lateral kohezyonu azaltarak kollajen fibrillerin düzenini bozabilmektedir[102].

Keratokonusta kornealarda epitel bazal membranı ile ilişkili laminin, entaktin, fibronektin, tip IV ve tip XII kollajen düzeylerinde azalma izlenmiştir[103]. Ayrıca Bowman tabakasındaki hasarlı alanlarda ve ön stroma bölgesindeki skar bölgelerinde tip III kollajen, fibrilin 1 ve tenaskin-c düzeylerinde artış tespit edilmiştir[103, 104]. Bu değişikliklerin birçoğu keratokonusa özgül olmayıp skarlaşma ile de ilişkilidir. Benzer matriks değişiklikleri büllöz keratopati ve greft reddine uğramış kornealardaki subepitelyal fibrozis ve skarlaşma alanlarında da gösterilmiştir[104].

Stromada, kollajen esas olarak tip I, V ve daha düşük miktarlarda tip VI, XII, XIII, XIV ve XXIV içeren heterotipik fibrillerden oluşur[105, 106]. Tip XII kollajen Bowman ve Descemet membranlarına yakın bölgedeki stromada bulunurken, tip XIII posterior stromada bulunur[106]. Tip XVIII kollajen kornea epitelinde ve epitelyal bazal membranda lokalizedir[105].

Keratokonusta hastalarının kornealarındaki kollajen lamellerin düzeni, normal kornealardan farklıdır[107]. Ekstrasellüler matriksteki bileşenlerinin oluşum sürecindeki bozukluklar kollajen lifleri ve kollajen lamellerde hasara ve yapısal değişikliklerle yol açar[1]. Keratokonusta kornea epitelinde kollajen tip VII, XII ve VI da azalma görülmüştür. Stromada ise kollajen tip I, III, V, XII ve VI de azalma görülür[101, 108] (Şekil 2.5). Başka bir çalışmada yine kollajen tip I, III, V ve XII'nin keratokonusta daha düşük ekspresyon seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir[109].



Şekil 2.5. Keratokonuslu kornea katmanlarındaki azalan kollajen tipleri-
Wojcik ve ark.[110]'dan alınmıştır.

Kollajen bileşenlerindeki azalma, endoplazmik retikulum stresine veya şaperon kusurlarına bağlı olarak prolin hidroksilasyonundaki bir hata ile ilişkili olabilmektedir[109]. Ayrıca kollajen sentezi anormalliği, stromal hücre yüzeyindeki azalmış sülfatlanmış glikozaminoglikan (özellikle heparan sülfat) senteziyle de ilişkilendirilmiştir[111].

Keratokonusta TGF- β (*transforming growth factor β*) konsantrasyonunun azalmış olduğu gözlenmiştir. TGF- β çeşitli kollajen tipleri ve proteoglikanlarla etkileşime girebilir. Aynı zamanda hücreler ile ekstrasellüler matriks arasındaki teması kolaylaştırır[112].

Ek olarak, keratokonuslu kornea stromasında gözlenen keratosit (kollajen yapımından sorumlu) apoptozunun artmasının, hücre yapısı, bütünlüğü ve motilitesinde yer alan bir hücre iskeleti proteini olan β -aktin kaybından kaynaklanabileceği hipotezi ortaya atılmıştır[113]. Keratokonus stromasında β -aktin gen ekspresyonunda önemli bir azalma ve buna bağlı olarak β -aktinin tamamen kaybı gözlenmiştir[114].

2.2.5. Etyopatogenez

Keratokonüs nedeni tam bilinmemekle birlikte kompleks multifaktöriyel bir hastalıktır ve çok sayıda gen ve çevresel faktördeki değişiklikler hastalık gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu tutulur[115].

Keratokonus oluşumunda heredite, mekanik travma, korneada enzim değişiklikleri, oksidatif stres ve keratosit apoptozunun rolü olduğu varsayılarak çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür[116].

Bu hipotezlere göre, keratokonus hastalarında korneadaki lipit peroksidasyonu ve/veya nitrik oksit yolunda görevli enzimlerin anormal veya hasarlı olması oksidatif strese neden olmaktadır. Bunun sonucunda da sitotoksik yan ürünler birikerek kornea proteinlerinin değişimine neden olur ve bunu apoptoz, değişen enzim aktiviteleri ve fibrozis gelişimi takip eder[116]. Keratokonus hastalarında veya keratokonus oluşumunu önleme açısından riskli insanlarda koruyucu amaçlı oksidatif stresi minimize etmek etkili olabilir. Ayrıca keratokonus uzun zamandır inflamatuvar olmayan bir hastalık olarak tanımlansa da, son çalışmalarda olası inflamatuvar mekanizmaların varlığı gösterilmiştir[117].

Atopi, göz ovuşturma, UV-B maruziyeti ve kontakt lens kullanımına bağlı mekanik travma, genetik olarak predispoze olan kişilerde keratokonus gelişimine katkıda bulunabilen çevresel faktörler arasındadır. Kontakt lens kullanımı ve göz ovuşturma ile keratokonus progresyonu arasında pozitif korelasyon mevcuttur[118, 119].

Ultraviyoleye karşı koruyucu güneş gözlüğü veya kontakt lens kullanmak; mekanik travmayı (ovalama) azaltmak; suni gözyaşı ve allerji tedavisiyle kornea yüzey konforunu sağlamak keratokonusa karşı koruyucu etkiye sahiptir.

Heredite

Klinik gözlemler, topografik ve tomografik çalışmalar ve keratokonuslu hasta ailelerinin analizleri keratokonus etyolojisinde genlerin rolünü ortaya koymaktadır. Keratokonustan sorumlu genlerin tanımlanması, hastalığın erken teşhis ve tedavisi için oldukça önemlidir.

Keratokonusa dair yapılan genetik çalışmalarda farklı popülasyonlarda görülen 17 ayrı gen lokasyonu tanımlanmıştır[120]. Bu da keratokonus genetiğinin ne kadar heterojenik olduğunun göstergesidir. Keratokonusta genetik çalışmalar yapılırken aday genler, kornea gelişimine etkisi olan ve daha önce korneal distrofi gibi korneal hastalıklarla ilişkilendirilen genler içerisinden seçilir. Keratokonusu olan hastalar ile keratokonusu olmayan sağlıklı bireyler arasında bu seçilen aday genler karşılaştırılarak hastalığa neden olabilecek olası gen mutasyonları test edilir.

Keratokonus vakalarının çoğu sporadiktir. Hastaların % 6-23.5'inde ise aile öyküsü pozitifdir[6]. Keratokonus hastalarının birinci derece akrabalarında keratokonus gelişme riski %3,34'tür ve genel popülasyondan 15-67 kat daha fazladır[121]. Hastaların akrabaları kornea topografisi ile değerlendirildiğinde ise %14'ünde daha önce saptanmamış keratokonus, %7'sinde ise keratokonus şüphesi bulunmuştur[122]. Topografik görüntüleri keratokonus açısından normal veya sınırda olan akrabalarda Scheimpflug görüntüleme sistemi ile forme fruste keratokonus teşhisi konulabilir. Ek olarak ailede keratokonus hikayesi olması keratokonusun şiddeti ile korelasyon göstermemektedir.

Ailesel olgularda kalıtım çoğunlukla otozomal dominanttır[123]. Monozigotik ve dizigotik ikizler ile yapılan bir çalışmada genetik katkının yanı sıra çevresel faktörlerin de hastalığın gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir[124].

Keratokonusu ilerleyen hastalarda fenotipe HLA-B27 antijeni ve A2-B27 ve A3-B35 haplotipleri sık görülmektedir. Keratokonusun daha ağır ilerlediği hastalarda HLA-A2 ve B15 in bulunma sıklığı daha yüksektir. Akut keratokonus hikayesi olan hastalarda HLA-A1, A19 ve B7'nin bulunma sıklığı artmış olmakla birlikte HLA-A2 'nin ise tam yokluğu görülür.

Keratokonus oluşumunda sinir büyüme faktörünün [*nerve growth factor* (NGF)] etkili olduğu düşünülmektedir. Keratokonustan etkilenen kornealar NGF-reseptörü TrkA ekspresyonunun tam yokluğu ile NGF ve p75(NTR)'in ekspresyonunun düşüklüğü ile karakterizedir[125].

GWAS (*genom wide association studies*) çalışmasında keratokonusta risk oluşturan sorumlu genler arasında IL1B, CDH11, NUB1, COL27A1, HGF (*hepatocyte growth factor*) RAB3GAP1 ve LOX (lizil oksidaz) genleri de suçlanmıştır. Aynı çalışmada santral kornea kalınlığı ile ilgili FOXO1 ve FNDC3B genlerinin de keratokonusta önemli bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir[126].

Keratokonuslu bazı ailelerde 1p36,23-36,21 ve 8q13,1q21,11 genlerinde değişiklik saptanmıştır[127].

Keratokonusta görsel sistem homeobox 1 [*visual system homeobox 1* (VSX1)], TGFβ1, miR-184, DOCK9, süperoksit dismutaz 1 (SOD1), AQP5 (Aquaporin 5), LOX, COL4A3 ve COL4A4 önemli aday genler arasındadır.

VSX1 (OMIM 605020) geni 20p11 – q11 kromozomu üzerinde bulunur ve posterior polimorföz distrofi adı verilen kornea distrofisi için tanımlanmıştır[128]. İlk olarak 2002 yılında VSX1 mutasyonlarının keratokonus ve posterior polimorföz distrofiye neden olduğu bildirilmiştir[129]. VSX1'deki (R166W ve L159M) iki mutasyonun keratokonus ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. VSX1, *paired like* homeodomain transkripsiyon faktörlerinin bir üyesidir. Bu gen, kırmızı ve yeşil görsel pigment gen kümesinin lokus kontrol bölgesinin çekirdeğine bağlanan ve embriyonik gelişim sırasında koni opsin genlerinin ekspresyonunu düzenleyebilen bir *pair like* homeodomain proteini kodlar[130]. Yapılan diğer çalışmalarda ise VSX1'deki mutasyonların keratokonus ve diğer kornea distrofileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[131, 132]. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda keratokonus ile VSX1 mutasyonu arasında bir ilişki saptanamamıştır[133]. Bu yüzden VSX1'deki mutasyonların keratokonus patogeneziye katkısı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Keratokonusta bir diğer aday gen TGFβ1 genidir. Bu genin translasyon ürünü olan βig-h3 proteini, korneal stromanın gelişimi sırasında hücre yapışması, hareketi ve ekstrasellüler matriks oluşumunda rol alır. Önceki çalışmalar, keratokonus hastalarının korneal matriks ve epitelinde βig-h3 proteininin ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir[134]. Bu da TGFβ1 geninin keratokonus gelişimine potansiyel katkısı olduğunu düşündürmektedir. Keratokonuslu hastalarda bu gende nokta mutasyonlar (G535X) saptanmıştır[135].

MiR-184 bir mikroRNA'dır. MikroRNA'lar, 19-25 nükleotid uzunluğunda küçük düzenleyici RNA zincirleridir. Çoğunlukla hedef genlerin mRNA'sının 3' translasyona uğramamış bölgesinde (UTR) tamamlayıcı sekanslara bağlanır ve mRNA bozulmasına veya translasyonel baskılanmaya yol açarlar. Son zamanlarda, keratokonus ve erken başlangıçlı ön polar katarakt bulunan aile bireylerinde miR-184 genomik bölgesini değiştiren bir mutasyon bildirilmiştir[136]. MiR-184'ün kornea ve lenste bol miktarda eksprese edildiği bildirilmiştir[137]. Bu sebeple MiR-184 gen mutasyonları, kornea gelişimi ve onarımındaki anahtar genlerin transkripsiyonel aktivitesini doğrudan etkileyebilmektedir.

DOCK9 (OMIM 607325), GTP / GDP değişim faktörü aktivitesine sahip olan ve spesifik olarak hücre içi sinyal iletiminde rol alan G proteini ile ilişkili CDC42'yi

aktive eden DOCK protein ailesinin bir üyesini kodlar ve korneada ifade edilir[66]. Keratokonuslu hastalarda 13q32'deki 8 ayrı sorumlu gen bölgesi incelendiğinde DOCK9 ile ilgili bölgede 3 farklı dizinde mutasyon görülmüştür. DOCK9, keratokonus için güçlü bir aday genidir.

Bazı çalışmalar, keratokonus oluşumuna SOD1 genindeki mutasyonların katkısı olduğunu göstermiştir[138].

Su kanalı olarak görev yapan integral membran proteini AQP5 gen ekspresyonu keratokonuslu kornealarda azalmıştır[139]. AQP5 lakrimal bezlerde ve kornea epitelinde yer alırken, AQP1 ise kornea endotelinde bulunur. Yapılan bazı araştırmalarda ise AQP5 mRNA ve protein ekspresyonu keratokonuslu ve normal kornealarda eşit miktarda bulunmuştur[140].

Kollajeni kodlayan birçok gen keratokonuslu aday genler olarak kabul edilmiştir. Keratokonus patogeneğinde, kollajenin yapısında, fonksiyonunda ve embriyolojik gelişim sürecinde çeşitli farklılıkların da rolü olduğuna dair varsayımlarda bulunulmuştur. Bu varsayımlar ışığında keratokonus kornealarında kollajen ile ilgili COL4A3 ve COL4A4 genlerinin mutasyon analizinde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Fakat keratokonuslu hastalarda kontrol grubuna göre COL4A3 geninde P141L, D326Y ve G859G tek nükleotid polimorfizmlerinin; COL4A4 geninde ise P482S, M1237V, V1516V ve F1644F nin farklı bir genotip dağılıma sahip olduğu gösterilmiştir[141]. Kollajen genlerindeki polimorfizmler ve keratokonus arasında çeşitli korelasyonlar bulunmasına rağmen, keratokonuslu gözlenen korneal kollajen yapısındaki anormalliklerin çoğunun kollajen genlerindeki varyasyon ile ilişkili olmadığı ve muhtemelen diğer farklı genetik faktörlerin ECM bileşenlerinin bozulmasında rol oynadığı öngörülmektedir.

Korneanın biyomekanik özellikleri büyük ölçüde korneal kollajen çapraz bağlanmasına bağlıdır. Kollajen lameller arasındaki yetersiz çapraz bağlanma keratokonuslu korneaların karakteristik bir özelliğidir. Korneanın biyomekanik özelliklerini koruyan kollajen ve elastin fibrilleri arasındaki kovalent bağların oluşumuna LOX enzimi aracılık eder. Dolayısıyla LOX geni keratokonus hastaları için aday gen olarak kabul edilebilir. Keratokonuslu kornealarda kontrole kıyasla artmış LOX mRNA seviyesi bu varsayımı doğrulamaktadır[142]. Bununla birlikte, keratokonuslu kornealarda özellikle stromal matrikste olmak üzere tüm

katmanlarda azalmış LOX aktivitesi gözlenmiştir[143]. Yapılan bir çalışmada, ailesel ve sporadik vakalarda LOX genindeki tek nükleotid polimorfizmleri analiz edilmiş ve keratokonus ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir[144]. LOX ekspresyonundaki değişiklik veya enzimin kornea dokusundaki aktivitesi, kollajen liflerinin çapraz bağlanmasında bir azalmaya neden olarak korneanın biyomekanik olarak zayıflamasına ve keratokonus gelişimine katkıda bulunabilir.

Enzimler

Korneal mikroçevre homeostazı için yıkıcı enzimler ile inhibitörleri arasında bir denge gereklidir. Birçok keratokonus çalışması, bu homeostazın bozulmasının, yıkıcı enzimlerin upregülasyonundan ve inhibitörlerinin downregülasyonundan kaynaklandığını belgelemiştir. Bu bozulmanın, korneadaki ekstrasellüler matriksin zarar görmesi yoluyla keratokonusun patolojik ilerlemesine aracılık edebileceği ve kornea incelmeye neden olabileceği düşünülmektedir[145].

Asit esterazlar, asit fosfatazlar ve asit lipazlar gibi lizozomal enzimlerin keratokonuslu hastaların epitel, stroma ve endotelinde daha yüksek ekspresyona sahip oldukları gösterilmiştir[146]. Ayrıca lizozomlarda proteaz olan ve kaspazları aktive eden katepsinlerden B ve G'nin keratokonuslu korneaların keratositlerinde ekspresyonlarında artış olduğu gösterilmiştir[79, 145]. Katepsin B'nin keratokonuslu hastaların gözyaşlarında fazla sentezlendiği gösterilmiştir ve bu katepsinlerin keratokonusdaki keratositlerin apoptozunda hayati bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür[147]. Ek olarak, artmış bir katepsin aktivitesi mitokondrilerin stabilizasyonunu bozarak ve mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin oluşumunu uyararak oksidatif strese katkıda bulunabilmektedir[148].

Korneanın biyomekanik özellikleri büyük ölçüde korneal kollajen çapraz bağlanmaya bağlıdır. LOX bağ dokusunun biyogenezinde kritik bir enzimdir. Ekstrasellüler matrikste kollajen ve elastin arasındaki bağ oluşumunu katalize eder. Bu yüzden LOX geni keratokonus için değerlidir.

Keratokonuslu korneal fibroblast doku kültüründe başta stromal matrikste olmak üzere tüm kornea katmanlarında azalmış bir LOX aktivitesi gözlenmiştir[143]. LOX ekspresyonundaki değişiklik kollajen liflerinin çapraz bağlanmasında bir azalmaya neden olarak korneanın biyomekanik olarak zayıflamasına ve keratokonus gelişimine katkıda bulunabilir.

MMP(matriks metalloproteinaz)'ler kalsiyum bağımlı, çinko içeren endopeptidazların büyük bir ailesidir. MMP'ler, substrat tercihinine göre kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilizinler ve membran tipi MMP'ler dahil alt ailelere sınıflandırılır[149]. Normal fizyolojik koşullar altında MMP'ler minimal olarak eksprese edilir ve doku şekillenmesinden ve bozulmasından sorumludur. Birçok çalışmada keratokonus hastalarında MMP'lerin ekspresyonunun değiştiği bildirilmiştir[150, 151].

Shetty ve ark. [152], hastaların korneal epitel hücrelerinde (IL-6 ve TNF- α ile birlikte) ve gözyaşlarında MMP-9'un belirgin şekilde ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada keratokonus hastalarının gözyaşlarında yüksek MMP-1, MMP-3, MMP-7 ve MMP-13 seviyeleri görülmüştür[153]. Diğer yandan proteinaz inhibitörlerinin keratokonusta downregüle olduğu bildirilmiştir. Bu inhibitörler, başlıca α 1-proteaz inhibitörü, α 2-makroglobulin ve MMP'nin doku inhibitörleridir[151]. Keratokonustaki matriks metalloproteinazlar ve bunların doku inhibitörleri [*tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP)] arasındaki dengesizlik, korneal proteinaz aktivitesini etkilemekte ve kornea incelmeye katkıda bulunmaktadır.

İnflamasyon

Keratokonus geçtiğimiz yıllarda inflamatuvar olmayan bir ektatik kornea hastalığı olarak tanımlanmaktaydı. Günümüzde ise yapılan birçok çalışmayla inflamasyonun keratokonus etiyopatogenezinde anlamlı düzeyde rol oynadığı gösterilmiştir[2, 3].

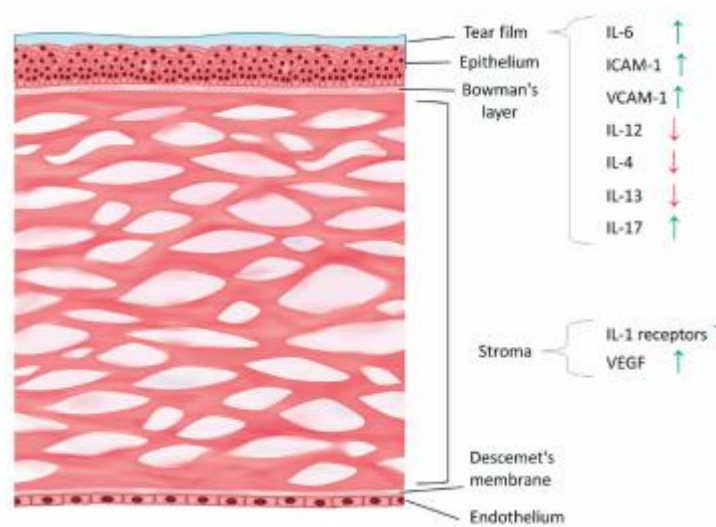
Keratokonuslu kornealarda epitelyal aşınmayı takiben ön korneal stromada keratosit kaybı gösterilmiştir[154]. Bu hücrelerin azalmasına keratokonus kornealarında artan apoptotik hücre ölümü neden olur[155].

Keratokonus hastalarının keratositlerinde, normale kıyasla artan sayıda interlökin-1 (IL-1) reseptörü gösterilmiştir[156]. Bir in vitro çalışmaların sonuçları IL-1'in keratosit ölümünü indüklediğini göstermektedir. IL-1 ayrıca metalloproteinazların, kollajenazın ve kompleman faktörlerin ekspresyonunu da düzenlemektedir[154]. IL-1'e karşı artan duyarlılık, apoptoz ve stromal kütle kaybına bağlı olarak keratositlerin azalmasına neden olmaktadır[154]. Bu durum keratokonus ile göz ovma, kontakt lens kullanımı ve atopi arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.

Keratokonus hastalarının kornealarında çoğunlukla inflamasyon ve travmada artış gösteren IL-1 α ve IL-1 β ekspresyonunun arttığı saptanmıştır[103]. IL-1 α 'nın keratokonuslu gözlerde oksidatif strese bağlı gelişen hasarda önemli oranda rol aldığı düşünülmektedir[154]. Kontakt lensler, keratokonus hastalarının gözyaşlarında proinflamatuvar sitokinlerin artışına sebep olur[157]. Göz ovma, korneada travmaya neden olarak inflamasyonu şiddetlendirir ve keratokonusun ilerlemesini artırır[158]. Ayrıca keratokonuslu korneal stroma hücre kültürlerinde IL1 α 'nın süperoksit dismutaz 3 enziminin sentezini azalttığı da gösterilmiştir[159].

Keratokonusta gözyaşı filminde interlökin-6, ICAM-1 ve VCAM-1 dahil olmak üzere proenflamatuar belirteç seviyelerinde artış görülür. Normal kişilerde göz ovma, gözyaşında IL-6 seviyelerinde artışa yol açar[160]. Keratokonuslu gözlerde ise IL-6 artışı genellikle kontakt lens kullanımı, atopi ve göz kaşıma ile ilişkilendirilmektedir. Artan IL-6 seviyeleri keratositlerde hücre ölümünün ana modu olan apoptozu indükler. Böylece korneada dendritik hücreler, makrofajlar, T hücreleri ve endotel hücreleri tarafından salgılanan IL-6'nın da keratokonus patogenezinin katkı sağladığı görülmektedir[159].

Keratokonus hastalarının gözyaşı filmlerinde düşük IL-4, IL-12 ve IL13 seviyeleri gözlenmiştir[161] (Şekil 2.6). IL-4'ün korneada azalması stromal keratositlerin hayatta kalma ihtimalinde azalmaya, oksidatif stresin indüklenmesine ve keratokonuslu kornealarda gözlenen kollajen seviyesinin düşmesine yol açar[161]. Ayrıca yapılan çalışmalarda, antiinflamatuvar proteinlerden lipofilin A ve C düzeyleri keratokonuslu hastaların gözyaşlarında normal gözlere kıyasla daha düşük saptanmıştır[162].



Şekil 2.6. Keratokonuslu korneada miktarları değişen sitokinler ve büyüme faktörleri-

Wojcik ve ark.[110]'dan alınmıştır.

Keratokonusta gözlenen bazı interlökin seviyelerindeki sapmalar, metaloproteinazların ve diğer proteinazların üretimini ve keratositlerde apoptozu artırarak kornea stromunun zayıflamasına neden olabilir. IL-17, keratokonuslu artış gösteren proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Korneanın stromal hücrelerini IL-6, IL-8 ve hücreler arası adezyon molekülü-1 gibi diğer proinflamatuvar sitokinleri ve MMP gibi proteinazları salgılanması için uyarmaktadır[163]. Korneada doku hasarını artırarak keratokonusun şiddeti ile orantılı olarak seviyesi artmaktadır.

Keratokonuslu hastaların gözyaşlarında immünglobulin A (IgA), çinko- α 2-glikoprotein, laktoferrin ve Ig K-zinciri seviyelerinin normale göre düşük olduğu saptanmıştır[164]. Laktoferrin ve IgA immünomodülasyonda görev almakla beraber antiinflamatuvar özellikleri de bulunmaktadır. Laktoferrin IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF- α 'yı inhibe ederek antiinflamatuvar yanıtı sağlar. IgA ise Fc α RI reseptörü aracılığı ile immün yanıtın baskılanmasında görev alır[164]. IgG, IgM, salgısal IgA, lizozim, immün kompleksler, komplemanın C3 komponenti, transferin ve alfa-1 antitripsin konsantrasyonları lokal immünite aktivasyonunun bir göstergesi olarak keratokonuslu hastaların gözyaşlarında artmıştır[165].

Keratokonus patogenezinde lokal inflamasyonun yanı sıra sistemik inflamasyonun da rol alabileceği düşünülmektedir. Sistemik inflamasyon için bir

belirteç olan nötrofil-lenfosit oranı progresif keratokonusu bulunan hastaların serumunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur[166].

Ek olarak yaşa bağlı makula dejenerasyonu da dahil olmak üzere gözün çeşitli hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörünün keratokonuslu kornealarda ve büllöz keratopatide aşırı ekspresyona edildiği bildirilmiştir. Diyabetik kornealarda ise ekspresyonu azalmıştır[167]. Ayrıca keratokonusda TGF- β ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir[167].

Oksidatif Stres

Normal şartlar altında, hücrelerde devamlı oluşan reaktif oksijen türleri ile onlarla etkileşime giren antioksidanlar arasında bir denge vardır. Bu dengenin ROS lehine bozulması sonucu hücrelerde süperoksit (serbest) radikallerinin birikmesi oksidatif stres olarak tanımlanır.

Serbest radikaller, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerdir ve organizmada moleküler düzeyde birçok etkiye neden olurlar. Çiftlenmemiş elektron serbest radikallere büyük bir reaktivite kazandırarak protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır[168].

Hücrelerdeki oksijen metabolizması (özellikle mitokondriyal enerji üretim yoluyla) başta olmak üzere, radyasyon, çevre kirlenmeleri, çeşitli tıbbi tedaviler ve kontamine sular gibi birçok etmen oksijen türevi serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu radikallerin başlıcaları; tekli oksijen (1O_2), süperoksit anyonu ($\cdot O_2^-$), hidroksi ($\cdot OH$), peroksi ($ROO\cdot$) ve alkoksi ($RO\cdot$) radikalleridir. Serbest radikallerin hücrede birikmesi nörodejeneratif hastalıklar, immün sistem bozuklukları, diyabet, kanser, kardiyovasküler bozukluklar ve kanser gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır[169].

Hücreler çeşitli mekanizmalar yoluyla, oksidatif stresin etkilerini ortadan kaldırmaya, hasarı azaltmaya ve homeostazı sürdürmeye veya yeniden kurmaya çalışır. Antioksidan mekanizmalar vücut dokuları için zararlı etkilere sahip olan serbest radikallere karşı savunma sistemi geliştirirler. Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek hücrelere zarar vermelerini önler. İnsanda bulunan antioksidanlar vücut tarafından doğal olarak üretilebildiği gibi dışardan besin yoluyla da sağlanabilir[170].

Antioksidan savunma enzimatik ve enzimatik olmayan sistemleri içerir. SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx) ve Glutatyon redüktaz (GR) hücrede serbest radikallere karşı temel savunma hattını oluşturan enzimatik sistem içinde yer alırlar.

Enzimsel olmayan antioksidanlar arasında ise glutatyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin sayılabilir.

Keratokonusun moleküler patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Ancak son yıllarda hücre bazında yapılan çalışmalarda oksidatif stresin, keratokonusun patolojisinde yer alabileceği ve ektatik değişikliğin en önemli nedeni olabileceği öne sürülmüştür[171-174].

Keratokonuslu bir korneada stromal incelmanın proteinaz inhibitörlerinin azalması ve matris metalloproteinazlar gibi proteinazların aktivitesinin ise artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Keratokonusta proteinazların aktivitesinde artış görülmesinin nedeni çoğunlukla bu hastalarda gelişen oksidatif strese bağlanmaktadır[174]. Yapılan birçok araştırma keratokonusun gelişiminde oksidatif stresin rolü olduğunu desteklemektedir[175, 176].

Serbest radikaller normal hücrel aktivitenin bir sonucu olarak oluşur. Bu moleküller, sinyal iletimi, proliferasyon, hücrel metabolizma ve gen ekspresyonu dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Biyomoleküllerin oksidatif modifikasyonu, proteinlerin normal sentezini, DNA onarımını ve diğer birkaç işlemi etkiler ve hücrel işlev bozukluğuna neden olur. Keratokonuslu hastaların kornealarında kontrol grubuna göre serbest radikallerin ve diğer reaktif türlerin daha yüksek olduğu bildirilmiştir[14, 177].

İn vitro yapılan başka bir çalışmada, keratokonuslu korneal fibroblastlarda normal fibroblastlarla karşılaştırıldığında, süperoksit dahil reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri [*reactive nitrogen species* (RNS)] nin üretiminin arttığı gösterilmiştir[14].

Sağlıklı bir korneada oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olan ROS ve RNS antioksidan enzimlerce ortadan kaldırılır. Katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz korneada bulunan antioksidan enzimlerin başlıcalarıdır[178-180]. Glutatyon, paraoksonaz 1, katalaz, süperoksit dismutaz gibi serbest radikal detoksifikasyonuna katılan birçok proteinin keratokonus hastalarında

aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir[181]. Ayrıca ROS ve RNS, makrofajların ve diğer fagositlerin aktivasyonu ve programlanmış hücre ölümü aracılığıyla bağışıklık yanıtına katılır. Hücrelerin, dokuların ve tüm organizmaların düzgün çalışması için düşük ROS ve RNS konsantrasyonları gereklidir.

Mitokondri oksijen metabolizmasının ana bölgesi olduğundan, endojen ROS üretiminin en önemli kaynağıdır. Oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondriyal iç zardaki kompleks I ve kompleks III, aktivitelerinin yan ürünü olarak ROS'u indükler[182]. Ayrıca mikrozomlar ve peroksizomlarda ve zara bağlı NAD(P)H (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidaz, ksantin oksidaz ve sitokrom c oksidaz yoluyla serbest radikaller üretilir[183, 184]. Nitrik oksit sentaz (NOS) izozimleri, peroksinitrit ve nitroksil anyonu dahil olmak üzere reaktif RNS'ye dönüştürülebilen nitrik oksit oluşumunu katalize eder[183, 184]. Bununla birlikte, ROS / RNS ayrıca UV, iyonlaştırıcı radyasyonlar ve hava kirliliği gibi harici ajanlar tarafından da üretilir[185].

NADPH dehidrogenaz, ROS üretimini katalize eden bir oksidoredüktazdır. Oksidoredüktazlar elektronların, elektron donörlerinden elektron alıcılarına transferini katalize eder ve çoğu memeli hücrelerinde potansiyel süperoksit anyon kaynakları olarak tanımlanmışlardır[186]. Çalışmalar, keratinositlerin ultraviyole ışına akut maruziyetinin, NADPH dehidrogenazın hızlı aktivasyonuna ve ROS oluşumuna yol açabileceğini bulmuştur. NADPH dehidrogenaz, hücreleri strese adapte olmalarını veya apoptoza girmeleri için uyaran bir hücre sel alarm sistemini temsil eder. Keratokonustan etkilenen korneal epitel hücrelerinde NADPH dehidrogenaz ve NADPH menadion oksidoredüktaz ekspresyonunda 7 kat azalma olduğu bildirilmiştir[187]. Bu anlamlı ekspresyon azalmasının, ultraviyole ışınlarının keratokonuslu kornealarda patogenez ve progresyon süreçlerinde rol alan yolaklardan biri olabileceği ortaya atılmıştır.

Kornea ultraviyole B ışığının yaklaşık % 80 inin emilmesinden sorumludur. Lokalizasyonu ve fonksiyonu nedeniyle düzenli olarak ROS üreten güneş ışığına ve atmosferik oksijene, özellikle dioksijene maruz kalır. Bu nedenle, kornea hücreleri oksidatif strese duyarlıdır. Korneada ROS birikimi sinyal transdüksiyonunu ve hücre proliferasyonunu etkiler ve hücre ölümüne yol açabilir.

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri antioksidan enzimler ile biyokimyasal etkileşime girerek korneadan uzaklaştırılır. Alternatif olarak kalan serbest radikaller lipit peroksidaz ve aldehit formuna geçerek yıkıcı ve toksik etki gösterirler. Reaktif aldehitlerden başlıcaları olan MDA, 4-hidroksil-2 ve 3-transnonenalin salınımının artması hücre membranında değişikliklere yol açar. Reaktif aldehitler kovalent olarak protein ve DNA'ya bağlanabilmekte ve gen ekspresyonunu ve proliferasyonunu etkileyebilmektedirler[188]. Aldehitlerin hedefleri arasında lizozomal zarlar da yer almaktadır. Lizozomların zarlarında değişikliklere neden olarak proteolitik enzimleri serbest bırakır ve bu da hücre yıkımına katkı sağlar[189].

Keratokonus etiopatogenezinde yer alabilecek en önemli detoksifiye edici enzimlerden biri aldehid dehidrogenaz 3 (ALDH3)'tür. ALDH3, alkollerin aldehitlere geri dönüşümlü oksidasyonunu katalize eden dimerik bir çinko metaloenzimidir. ALDH3, ultraviyole ışık ile indüklenen ve lipit peroksidasyonuna yol açan sitotoksik aldehidleri uzaklaştırır[190]. ALDH3 eksikliği, hücre zarlarının ultraviyole ışık ile indüklenen oksidatif hasarına ve MDA gibi sitotoksik aldehitlerin birikmesi yoluyla lipit peroksidasyonuna neden olur[191]. Keratokonuslu 26 kornea dokusunda, sağlıklı dokularda görülmeyen anlamlı ve belirgin bir MDA boyanması tespit edilmiştir[177]. Bu veriler keratokonuslu kornea dokularında MDA varlığının düşük ALDH3 ekspresyonundan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir[177]. Keratokonuslu kornealarda sağlıklı kornealara göre ALDH3 miktarının ve aktivitesinin daha düşük, reaktif aldehit seviyesinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır[14, 180, 192, 193].

Süperoksit dismutaz, ROS ve süperoksit anyon radikallerine karşı ilk ve en önemli savunma hattını oluşturur. SOD bir süperoksit radikalini O₂ molekülüne yükseltgeyip, diğer bir süperoksit radikalini ise daha az reaktif bir molekül olan hidrojen peroksit (H₂O₂) indirgenmesini katalize eder. Hidrojen peroksit daha sonra, katalaz ya da glutatyon peroksidaz ile ortamdan uzaklaştırılır. Glutatyon peroksidaz hücrelerin sitoplazmasında bulunur ve hidrojen peroksidi suya parçalayarak oksidatif hasara karşı hücreleri korur[194]. SOD'un üç farklı izoformu vardır. Bunlar; Cu-Zn-SOD (SOD 1), Mn-SOD (SOD 2) ve Cu-SOD (SOD 3)tur[195].

Keratokonus kornealarında hücre dışı süperoksit dismutaz aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir[196, 197]. SOD aktivitesindeki değişiklikler süperoksit

radikallerinin artmasına neden olabilir[198]. Anders ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SOD enziminin insan korneası üzerinde dengesiz dağıldığını, santral korneada en az bulunduğunu ve keratokonuslu kornealarda merkezi SOD düzeyinin normal korneanın yarısı düzeyde olduğunu göstermişlerdir [129]. Yine aynı çalışmada keratokonuslu kornealarda histolojik değişikliklerin ön stromaya lokalize olduğu ve bu bölgede immünohistokimyasal olarak SOD'ın oldukça zayıf boyandığı görülmüştür[178]. Ek olarak SOD1 genindeki bir delesyonun, enzimin yapısını etkileyerek ailesel keratokonus kornealarındaki aktivitesini azalttığı bildirilmiştir[199].

SOD enzimi faaliyeti sonucunda meydana gelen toksik hidrojen peroksit katalaz enzimi etkisiyle su ve oksijene dönüştürülmektedir[200]. Katalaz enzimi büyük oranda peroksizomda ve daha az olarak endoplazmik retikulum gibi hücre içi organellerde bulunur. Katalaz, kornea epiteli ve endotel tabakalarında bulunur. Bununla birlikte katalaz, SOD enzimlerini aşırı H_2O_2 oluşması durumunda aktivitesini yitirmesine karşı korur. Keratokonusta artan serbest radikal yükünün bir kısım antioksidan enzimlerin yapısını bozduğu veya enzim aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. Bu durum serbest radikal yükünü daha da arttırarak, hücre hasarına ve apoptozise neden olmaktadır[174]. Yapılan bir çalışmada, keratokonuslu kornealarda artan H_2O_2 yüküne bağlı olarak ana antioksidan enzimlerden biri olan katalaz RNA seviyesinin ve aktivitesinin normal kornealara göre yüksek olduğu saptanmıştır[179].

Yapılan başka bir çalışmada ise keratokonuslu kornealarda bowman tabakasının kırık olduğu bölgelerde yüksek düzeylerde endotelial nitrik oksit sentaz (NOS), saptanmıştır. Bu durum nitrik oksit üretiminin arttığını göstermektedir[201]. Ayrıca, keratokonus kornealarında normal örneklere kıyasla daha yüksek miktarlarda NOS ve peroksinitritin bir markörü olan nitrotirozin birikimi bildirilmiştir[177]. NO ve peroksinitrit, DNA hasarı ve apoptotik yolların aktivasyonu dahil olmak üzere birçok sitotoksik etki ile ilişkilidir[202].

Ayrıca nitrik oksit yolunun, matriks metalloproteinazların doku inhibitörlerinin bozunması üzerindeki etkisi gösterilmiştir[203]. MMP, hücre dışı matriks bileşenlerinin ve diğer moleküllerin hücre yüzeyi üzerindeki sindirimini katalize eden proteolitik enzimlerdir. Keratokonuslu kornealarda matriks metalloproteinaz doku inhibitörü 1'in mRNA ve protein düzeyleri azalmış, bu da matriks metalloproteinaz 2

aktivitesinde ve kornea yıkımında artışa neden olmuştur[175]. Ek olarak keratokonuslu kornealarda, hidrojen peroksit üretimini uyarabilen, kollajen ve proteoglikanların bozunmasını indükleyebilen ve apoptoz ile sonuçlanan bir zincir reaksiyonuna yol açabilen artmış katepsin V/L2, B ve G düzeyleri gösterilmiştir[175, 176, 204].

Antioksidan enzimlerin yanı sıra düşük molekül ağırlıklı, enzimatik olmayan antioksidanlar, indirgenmiş glutatyon, askorbik asit, sistein, ürik asit ve tirozin hücrel redoks durumunun düzenlenmesinde ve serbest radikallere ve diğer oksidanlara karşı korunmada önemli bir rol oynarlar[205]. Glutatyon hücre içinde tekli oksijen ($^1 O_2$), süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksi (OH) radikalleri gibi birçok zararlı oksidanla enzim katalizi olmaksızın reaksiyona girerek bir antioksidan olarak hareket eder. Glutatyon redüktaz flavin adenin dinükleotid içeren flavoprotein bir enzimdir. Glutatyon peroksidaz enziminin katalizlediği hidroperoksitlerin detoksifikasyonu sonucu GSSG oluşur. Glutatyon redüktaz NADPH'nin bir elektronunu okside glutatyonun disülfid bağlarına aktararak yeniden GSH'ye dönüştürülür. Böylece antioksidan olarak işlev görev indirgenmiş glutatyon miktarı korunmuş olur. Keratokonuslu kornealarda glutatyon miktarının ve antioksidan kapasitesinin azaldığı, lipid peroksidasyonunun ise arttığı saptanmıştır[206]. Keratokonuslu hastaların gözyaşlarında ise glutatyon miktarının normal hastaların gözyaşına göre düşük, ROS miktarının ise yüksek olduğu gözlenmiştir[207].

İnsan mitokondriyal DNA (mtDNA)'sı, oksidatif fosforilasyon zincirinin 13 proteinini, 22 tRNA ve 2 rRNA'yı kodlayan, kovalent olarak kapalı, çift sarmallı bir moleküldür. MtDNA, ROS üretiminin önemli bir bölgesi olan iç mitokondriyal membranın yakınında bulunur, bu nedenle özellikle oksidatif hasara duyarlıdır[208]. Korneal oksidatif stresin bir başka sonucu, daha önce keratokonuslu kornea dokusunda gözlemlenmiş olan mitokondriyal DNA'ya verilen hasardır[172].

MtDNA'nın bütünlüğü, hücrelerin yaşayabilirliğinde önemli bir rol oynar. Mitokondriyal disfonksiyon ve çeşitli hastalıklar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir ve mtDNA hasarının keratokonus hastalığına da katkıda bulunabileceği varsayılmıştır[209, 210]. Bu hastalarda gelişen mtDNA'nın protein kodlayan bölgesinin hasarı oksidatif fosforilasyonu etkileyebilmektedir. Oksidatif fosforilasyon

proteinlerinin ekspresyonlarındaki sapmalar uygunsuz ATP sentezine, artmış ROS ve RNS oluşumuna ve daha fazla oksidatif hasara yol açabilir [172].

Mitokondriyal oksidatif stres; yaşa bağlı görülen korneal değişiklikler, korneal epitelizasyonun gecikmesi, korneal endotel hücre sayısının azalması, descemet membranında güçsüzlük, Fuchs korneal endotelial distrofi ve keratokonus benzeri korneal dejenerasyonlara neden olan parankimal incelmeye gibi durumlara sebep olabilmektedir[211]. Bu yüzden, keratokonus gelişimi ve ilerlemesinde mtDNA'nın etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda sitotoksik yan ürünler, mitokondriyal DNA hasarı, oksidatif stres belirteçleri (düşük pH ve/veya H₂O₂ gibi) keratokonus kornealarında yüksek düzeyde bulunmuştur[172]. Kültüre edilmiş keratokonus hastalarının fibroblastlarında oksidatif stres sonucu mitokondriyal disfonksiyon ve mtDNA hasarı geliştiği gösterilmiştir[176]. Yine yapılan başka bir çalışmada keratokonuslu kornealarda normal kornealara kıyasla artmış mtDNA hasarı gösterilmiştir[209]

Toprak ve ark.[212]'nin yaptığı çalışmada keratokonuslu hastalarda serum total oksidan seviyesi (TOS) ve total antioksidan seviyesi (TAS) araştırılmış ve kontrol grubuna göre TOS değerleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte serum TAS değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Yine aynı çalışmada, serum oksidatif stres indeksi keratokonuslu hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular keratokonus patogenezinde sistemik oksidatif stresin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bütün bu bulgular keratokonusda oksidatif stresin rolü olduğunu akla getirmektedir. Keratokonuslu kornealarda azalan antioksidan savunmalar ve artan ROS ve RNS seviyeleri, stromadaki hücre dışı matriksin bozulmasına, stromal kollajen moleküllerinin modifikasyonuna, yıkıcı enzimlerin miktarının ve aktivitelerinin artışına ve apoptotik hücre ölümüne yol açabilir. Bu durum keratokonuslu kornealarda stromal incelmeye neden olabilmektedir. [15, 175]. Artan oksidatif stres, lizozomal membranlara zarar verebilir ve proteolitik enzimlerin salınmasına neden olarak stromal incelmeyi tetikleyebilir[175, 189].

Yara İyileşmesi

Korneal yara iyileşmesi karmaşık bir süreçtir. Epitelyal hücreler, stromal keratositler ve inflamatuvar hücreler tarafından üretilen çoklu büyüme faktörleri, sitokinler ve proteazların entegre eylemlerini içerir[213].

Epitelyal kusurun onarılması, stromanın yeniden modellenmesi, şeffaflık ve fonksiyon kaybının en aza indirilmesi amacıyla bir dizi olayı indüklemek için çeşitli sitokinler salınır. Düzenlenmemiş bir yara onarım süreci hastalığa neden olabilir[213].

2001 yılında Deng ve ark.[214], yara iyileşmesine benzer bir sürecin keratokonus hastalarında görülen değişikliklere katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Keratokonuslu korneaların yara iyileşme sürecindeki bozukluklara bağlı olarak yaralanmalara daha duyarlı oldukları görülmüştür.

Keratokonusta NGF (*nerve growth factor*) reseptörü TrkA ekspresyonu eksikliği ve NGF ve p75 nörotrofin reseptörü (p75NTR) ekspresyonunda anlamlı bir azalma gözlenmiştir.[125]. NGF, korneanın tropizminde ve yara iyileşmesinde rol oynayan önemli bir moleküldür. Korneal epitel hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını etkiler.

VSX1 genindeki mutasyonlar ve keratokonus oluşumu arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir[215]. VSX1 geni, kraniyofasiyal ve oküler gelişimde rol oynayan bir transkripsiyon faktörünü kodlar[216]. VSX1'deki mutasyonların korneal endotelin anormal gelişimine yol açarak keratokonus patogenezinde katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. VSX1 ekspresyonu ile korneal yara iyileşmesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur[217]. VSX1 genindeki varyasyonlar, proteinlerin fonksiyonunu etkileyerek keratokonuslu korneaların yaralanmaya yatkınlığını arttırmaktadır[218].

Ailesel keratokonusta miR-184 genindeki mutasyonlar düzenleyici RNA'ları etkileyerek keratokonus patogenezinde yer almaktadır[219]. MiR-184'ün, inositol polifosfat fosfataz benzeri 1 geninin ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla kornea hasarının onarımında rol oynar. Bu genin ekspresyonunun deregülasyonu, kornea hücrelerinin apoptoza duyarlılığını artırarak miR-184'ün keratokonus patogenezindeki yerini açıklar.

Apoptozis

Apoptozis genel olarak hücrelerin kendi kendilerini yok ettikleri, genlerle düzenlenen, programlı, RNA, protein sentezi ve enerjiye gereksinim duyan,

organizmada homeostazı koruyan bir olaydır. Apoptozis, ayrıca sağlıklı dokuların normal hücre döngüleri için önemli bir yere sahiptir.

Artmış apoptozis keratokonusta korneanın incelmeye sebep olan bir diğer mekanizmadır. Keratokonusta apoptozis sıklıkla korneal kollajenin üretimi ve yapılanmasından sorumlu keratositlerde görülmektedir[220]. Keratokonuslu korneal ön stroma ve epitelinde özellikle Bowman tabakasında kırıkların olduğu bölgelerde artmış apoptozis izlenmiştir[220].

Keratokonüs hastalarında artmış keratosit apoptozisinin bazı enzimlerin ve sitokinlerin aktivasyonu ve/veya inhibisyonuyla beraber stromada incelmeye ve ilerleyici ektaziye yol açtığı bildirilmiştir[221].

Gen ekspresyon çalışmalarında, keratokonusta normal ve diğer hastalıklı kornealarda olmayan farklı bir enzim olan lökosit ortak antijeni ile ilişkili protein gösterilmiştir. Bir trans membran fosfotrozin fosfataz olan bu enzim tirozin ve amino asitten fosfatların çıkarılmasına neden olur ve hücreden hücreye etkileşim, hücre matrix etkileşimi, hücre farklılaşması ve proliferasyonunda rol oynar. Ayrıca hücrelerde apoptozisi artırır.

Keratokonüs hastalarda lökosit ortak antijeni ile ilişkili protein seviyesinin arttığı, MMP-2 yi ve apoptozu inhibe eden TIMP-1'in seviyesinin ise azaldığı bildirilmiştir[222]. Hücre kültürleriyle yapılan çalışmalarda, TIMP-3/TIMP-1 oranı keratokonuslu kornealarda yüksek bulunmuş, TIMP-3'ün korneal stroma hücrelerinde apoptozu indüklediği ve TIMP-1'in ise apoptozu azalttığı gözlenmiştir[223].

Devam eden epitel travması ile birlikte kronik keratosit apoptozisi kronik göz ovalama, kontakt lens kullanımı veya atopik göz hastalığı ile ilişkilidir. Kronik epitel hasarına bağlı kornea epitelinden apoptozis indükleyici sitokinlerin salınımının uyarıldığı düşünülmektedir[71].

Yapılan başka bir çalışmada, stromal keratositlerde apoptozu uyarabilen apoptotik bir marker olan FasL nin, keratokonuslu korneaların epitelinde kontrol kornealara göre daha yüksek seviyede eksprese edildiği gösterilmiştir[224]. Ek olarak, FasL yapımını uyarıcı IL-1 reseptörlerinin keratokonuslu kornealarda normal kornealara oranla 4 kat daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir[156].

Keratokonuslu kornealarda apoptozisi indükleyen CD95 reseptörlerinin keratosit membranları üzerinde ekspresyonunun normal kornealara göre 8 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir[225].

Katepsinler fizyolojik koşullar altında intralizozomal olarak lokalize olan proteazlardır. Bazı sinyallere yanıt olarak, lizozomlardan sitoplazmaya salınarak kaspazların aktivasyonu veya mitokondriden proapoptotik faktörlerin salınması dahil çeşitli yollarla apoptotik hücre ölümünü tetiklerler. Keratokonuslu kornealarda artan katepsin düzeylerinin de apoptotik hücre ölümünde rol aldıkları gösterilmiştir[226].

Memelilerde birçok fizyolojik süreci kontrol eden ve apoptozda önemli bir role sahip olan bir kaskadda yer alan karmaşık bir protein ağını ifade eden wnt sinyal yolunun düzenleyicileri olan *secreted frizzled-related protein 1* (SFRP 1) lerin keratokonus etiyojisindeki yeri araştırılmıştır. Keratokonuslu korneal epitel hücrelerinde apoptozu düzenleyen SFRP1 proteininin gen ekspresyonunun normal kornealara göre arttığı saptanmıştır[227].

Çevresel Faktörler

Keratokonus oluşumu için genetik olarak yatkın bireylerde çevresel bir faktörün durumun tetikleyicisi olarak hareket etmesi olasıdır. Bilinen çevresel faktörler göz ovma, kontakt lens kullanımı, atopi ve UV maruziyetidir[228].

Kronik mikrotravmanın IL-1 salınımını artırdığı ve apoptozise neden olduğu düşünülmektedir. Kronik mikrotravmada etkili olduğu düşünülen iki neden sert kontakt lens kullanımı ve göz ovalamadır[229]. Göz ovalama ve kontakt lens kullanımının yaptığı mekanik travma genetik olarak predispoze kişilerde hastalığın ilerlemesini artıran çevresel faktörler olarak etki eder.

Kontakt Lens Kullanımı

Kontakt lens kullanımı kronik epitel travmasına neden olarak apoptozisi uyarır. Keratositlerin apoptozis sonucu kaybı stromal incelmeye yol açarak keratokonus oluşumuna katkıda bulunur.

Keratokonuslu kornealarda konfokal mikroskopi ile yapılan çalışmada, kontakt lens kullananlarda keratosit yoğunluğunun kullanmayanlara göre %25 daha az olduğu ve keratositlerin ön ve arka stromada azaldığı gösterilmiştir[71].

Göz Ovalama

Göz ovalaması keratokonus gelişiminde önemli çevresel stres faktörü olarak kabul edilir. Normalden fazla göz ovalama korneal epitelde mikrotravmaya eden olur. Tekrarlayan epitel travması, epitelyal ve stromal hücreler tarafından yüksek düzeylerde MMP-1, MMP-13, IL-1, IL-6 ve TNF- α (Tümör nekrozis faktör- alfa) salınmasına neden olur. Bu faktörlerin ortaya çıkması keratosit apoptozisi ve stromal hacim kaybına yol açarak keratokonusa ve ilerlemesine neden olabilmektedir.[154, 230-233].

Bir çalışmada keratokonus ile göz ovma arasındaki ilişkinin doğrudan deneysel kanıtları gösterilmiştir. Hastalığı olmayan ve gözlerini 60 saniye boyunca kontrollü bir şekilde ovmaları talimatı verilen kontakt lens kullanmayan bir grup gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Daha sonra bazal gözyaşları göz ovuşturmadan önce ve sonra toplanmıştır. Ovuşturmadan sonra MMP-13, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Keratokonus hastalarında çok yaygın olan göz ovalamasının, bu inflamatuvar mediatörlerin ve proteazların, aktivitesinde artışa bağlı olarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır[160].

7 yaşında ve başka hastalığı olmayan bir çocuğun tek gözünde aşırı ovalama sonrasında ortaya çıktığı düşünülen bir keratokonus teşhis edilmiştir. Çocuğun gözünü kaşımalarının engellenmesi sonucunda keratokonusun ilerlemesi durmuştur[234]

Bilateral keratokonusu olan hastalarda alerji, kaşıntı ve ovalama keratokonus olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Dominan el ile daha ileri evre keratokonuslu gözün aynı tarafta olması ise sadece ileri derecede ovalama tarif eden hastalarda anlamlıdır[235].

Atopi

Atopi, çoğu literatürde keratokonusun bir başka önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Atopi, alerji, astım ve egzamayı içeren bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Kontrollü bir çalışmada, keratokonus hastalarında kontrol grubuna (% 12) kıyasla daha yüksek alerjik hastalık sıklığı (% 35) ve daha yüksek plazma IGE düzeyi olduğu gösterilmiştir[236].

Göze ulaşan ultraviyole ışınların önemli bir kısmı kornea ve özellikle stroma tarafından absorbe edilir. Ultraviyole ışık ROS kaynağıdır ve güneş ışığına aşırı maruz kalma keratokonuslu kornealarda oksidatif hasara yol açar. Bunun sebebi ROS'u detoksifiye eden aldehit dehidrogenaz sınıf 3 ve süperoksit dismutaz dahil olmak üzere

antioksidan enzimlerin keratokonuslu hastalarda azalması olarak bildirilmektedir[116].

Literatürdeki deneysel çalışmalarda UVB ve UVB'ye sekonder oluşan reaktif oksijen radikallerinin korneada morfolojik değişimlere yol açtığı izlenmiştir. Koliopoulus ve Margaritis, yüksek doz (5 x 10⁶ erg/cm²) UV etkisiyle epitel kalınlığında azalma, stroma tabakasında ödem, kollajen fibrillerinde dezorganizasyon, endotel hücrelerinde ise dejenerasyon saptamışlardır [19]. Bununla birlikte, UV radyasyonlarının kornea kollajen çapraz bağlanmasını indüklemesi aracılığıyla hastalığın gelişimini veya ilerlemesini hafifleterek faydalı bir etki sağlayabileceğine dikkat edilmelidir[237].

2.2.6. Hormonlar

Seks steroid hormonları yani östrojen, progesteron ve testosteron, kadınlarda yumurtalık ve erkeklerde testisler tarafından üretilir. Etkileri belirli doku ve organlarda bulunan reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptörler, kornea dahil olmak üzere farklı oküler dokularda yaygın olarak eksprese edilir. Korneal dokular östrojen tip α ve β , progesteron reseptörleri ve androjen reseptörleri eksprese ederler. Seks hormonlarının korneal homeostaz üzerine etkileri belirsizliğini korumaktadır.

Keratokonus gelişiminin ergenlik, gebelik veya menopoz sırasında meydana gelen hormonal değişikliklerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Gebeliğin keratokonusun ilerlemesini tetiklediğini bildiren çalışmalar vardır ve keratokonus için bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Gebelik sırasında meydana gelen hormonal değişikliklerin, kornea biyomekaniği üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir[238].

Hoogewoud ve ark.[239], gestasyonel dönemde, düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma ve korneal topografide geri dönüşümlü dalgalanmaların keratokonusunda anlamlı bir ilerlemeye işaret ettiğini bildirmişlerdir. Bir başka büyük çalışmada gebelik sırasında düzeltilmiş görme keskinliğinde benzer bir azalma görmüşlerdir. Ancak doğum sonrası laktasyon süresi sona erdiğinde normale döndüğünü bildirmişlerdir[240].

Steroid hormonal etkisi çekirdekte gen ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla olur ve kornea bütünlüğünün korunması için kritik olan ECM proteinlerinin konsantrasyonunda değişikliklere yol açar[241]. Östrojenin, MMP'lerin uyarılması ve

prostaglandinlerin salınması yoluyla kollajen ağlarının bozulmasından ve korneanın yayıflatılmasından sorumlu olabileceği düşünülebilir[241].

Yapılan bir çalışmada cinsiyet bağımsız keratokonus hastalarında tükürük dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S, diğer androjenlerin ortak öncüsü) seviyelerinde anlamlı bir yükselme ve östron (doğal bir östrojen) seviyesinde ise azalma tespit edilmiştir. Yüksek DHEA-S, endojen glukokortikoid aktivitesini bloke ederek spesifik sitokinlerin (IL-16) ekspresyonunu artırır ve keratokonusun ilerlemesini uyarır. Bununla birlikte, tükürük DHEA-S düzeyi ile keratokonus şiddeti arasında bir korelasyon saptanmamıştır[242].

Progesteron hormonu ise kollajenazları uyaran prostaglandinleri inhibe eder. Bu nedenle, normal bir gebeliğin son yarısında kornea biyomekaniğindeki stabilizasyonun progesteronun etkisine bağlı olabileceği düşünülebilir. Bu da progesteronun gebelik sırasında keratokonus ilerlemesine karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir[243].

Bazı çalışmalar ise keratokonus progresyonunu tiroksin hormonu ile ilişkilendirmiştir. Tiroksinin, kornea dahil olmak üzere hemen hemen tüm dokuların farklılaşması, büyümesi, metabolizması ve fizyolojik işlevinde önemli rolleri vardır. Keratokonus hastalarının serum tiroksin düzeylerinden bağımsız gözyaşlarında tiroksin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur[244].

2.2.7. İlişkili Hastalıklar

Keratokonus çoğunlukla sporadik bir hastalık olarak görülmekle beraber birçok sendrom ve hastalık ile ilişkili olabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda down sendromlu hastalarda keratokonus gelişme sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur[121, 245].

Keratokonus ayrıca Leber'in konjenital amorozisi ile de ilişkilendirilmiştir. Leber'in konjenital amorozisi hastalarının % 30 unda keratokonus olduğu rapor edilmiştir. Büyük olasılıkla göz ovmasına bağlı mekanik travmanın keratokonusun nedeni olduğu düşünülmektedir[246].

Yapılan çalışmalarda keratokonus Ehler-Danlos sendromu, osteogenezis imperfekta, mitral kapak prolapsusu, akdeniz ateşi ve eklem hipermobilitate hastalığı dahil birçok bağ dokusu hastalığı ile ilişkilendirilmiştir[7-10].

Diyabetes mellitus ve keratokonus arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Diyabetik hastalarda keratokonus gelişme riski azalmıştır. Diyabetes mellituslu hastalarda yüksek seviyelerdeki glikoz, kornea liflerinin glikozilasyonuna neden olur ve stromada kollajen çapraz bağlanmasına neden olarak korneanın biyomekanik olarak zayıflamasını ve ektazi riskini önler[12].

Nemet ve ark.[247], keratokonus ile otoimmün hastalıklar arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Ek olarak keratokonus hastalarında gözyaşı sekresyonunda, gözyaşı filmi kırılma süresinde ve kornea duyarlılığında azalma gibi kuru göz semptomları bildirilmiştir. Keratokonus hastalarında kuru göz oluşumuna korneal duyu siniri aktivitesinde bozulma, gözyaşlarında azalmış müsin üretimi veya artmış enflamatuar mediatörlerin sebep oluşu vurgulanmıştır[248].

2.2.8. Klinik Özellikler

Klinik olarak, keratokonusun birincil semptomları hastalığın şiddetine bağlı değişiklik göstermekle beraber genel olarak azalmış görme keskinliği, fotofobi, kamaşma, monoküler diplopi ve oküler irritasyondur. Hastalığın ilerleyici olması nedeniyle keratokonus hastaları sık sık gözlük değiştirme ihtiyacı duyarlar fakat gözlüklerle tam görme keskinliğine ulaşamaz [249].

Hastalığın başlarında, hasta tipik olarak asemptomatiktir. Hastalık ilerledikçe görme keskinliği azalır ve sonunda hasta önemli görme kaybı ile görsel bozulmayı fark eder. Bu değişiklikler düzensiz astigmatizma, miyopi ve birçok durumda kornea skarının gelişmesinden kaynaklanmaktadır. İleri evrelerde keratokonus tanısı kolay konulabilmekteyken erken dönemde tanı koymak oldukça güçtür. Erken tanı için detaylı bir öykü alınmasını takiben iyi bir muayane ve bir takım ileri tetkiler gerekmektedir.

Makroskopik Bulgular

İleri evre keratokonusun 2 external bulgusu munson ve rizutti bulgusudur.

Munson bulgusu: Munson işareti, hastanın bakışları aşağıya doğru yönlendirildiğinde alt göz kapağında gözlenen V şeklinde bir girintidir. İleri keratokonus vakalarının karakteristiğidir ve koni şeklindeki korneanın alt göz kapağını dışa doğru itmesi sonucu oluşur (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Munson işareti.

Rizutti fenomeni: Temporalden kornea üzerine düşürülen ışığın, dik kornea eğimine ve yüksek astigmatizmaya bağlı olarak nazalde limbusun ötesine düşmesi sonucu oluşur (Şekil 2.8). Patognomoniktir.



Şekil 2.8. Rizutti fenomeni.

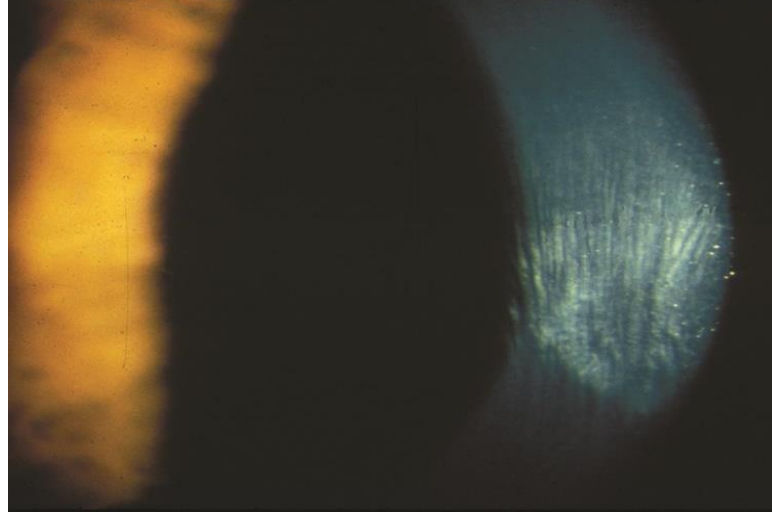
Biyomikroskopik Bulgular

Biyomikroskopik muayane keratokonusun tanısında esastır. Belirgin keratokonusun klinik bulguları muayenede çok kolay tanınırken erken evre keratokonusun klinik bulgularının tanınması zordur.

Stromal incelme: Hastalığın ilerlemesiyle beraber konusun olduğu bölgede stromal incelmeye bağlı korneal kalınlık azalmıştır. Korneanın en ince noktası konun apeksidir. Hastalık ilerledikçe korneal konüs de inferiora doğru kaymaktadır.

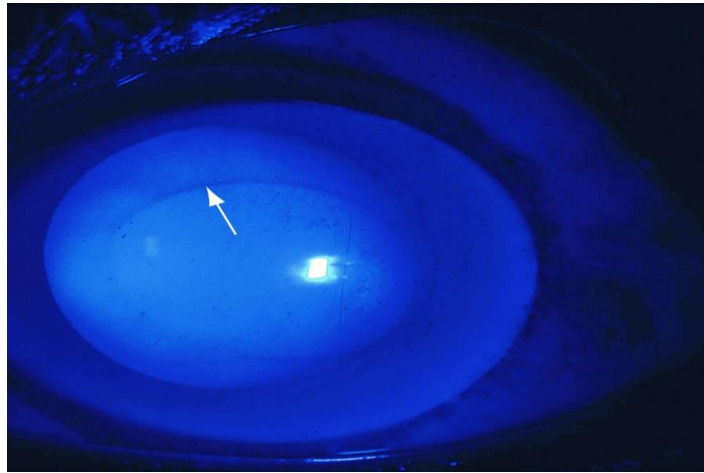
Posterior stres çizgileri (Vogt striaları): Vogt striaları, derin stroma ve descemet zarında koninin eksenine paralel olan ince dikey çizgilerdir (Şekil 2.9).

Kornea membranının gerilmesi sonucu meydana gelir. İlerlemiş olgularda korneanın arka yüzeyinde foldlar da görülebilir. Üst kapak üzerinden globa basınç uygulandığında kaybolup, basınç kaldırıldığında tekrar ortaya çıkar.



Şekil 2.9. Vogt striaları.

Fleischer halkası: Fleischer halkası veya korneadaki konusun tabanındaki demir birikimi, keratakonusun yaygın bir klinik belirtisidir. Bazal epitel hücrelerinde hemosiderin formunda demir birikmesinden kaynaklanan, koninin tabanını parsiyel veya tamamen çevreleyen pigmentli halkalardır. Halkanın rengi epitelin bazal membranında depolanan ferritin miktarına bağlı olarak sarı ila koyu kahverengi arasında değişebilmektedir. En iyi kobalt mavisi ışığında görülür (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Fleischer halkası.

Fizyolojik olarak, sağlıklı korneaların sitrik asit döngüsünün tamamlanması ve ATP üretimi için demire ihtiyacı vardır ve demir aynı zamanda DNA sentezinde hız sınırlayıcı enzimin önemli bir bileşenidir. Birçok kornea fonksiyonunda demir gerektiğinden, demir homeostazındaki bozulmalar ve seviyesindeki yükselmeler kornea hastalığına yol açabilir.

Demir, iki demir bağlayıcı glikoprotein, laktoferrin ve transferrin ile taşınır. Bu glikoproteinler, gözyaşı dahil birçok mukozal sıvıda bulunur. Laktoferrin demire bağlanarak demir seviyelerini düzenlemeye, oksidatif hasarı önlemeye ve korneanın antibakteriyel savunmasını güçlendirmeye yardımcı olur[250].

Keratokonuslu kornea epitel hücrelerinde azalmış laktoferrin ekspresyonu bildirilmiştir[101]. Ayrıca transferrinin keratokonuslu hastaların korneal stromasında daha düşük seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir[251]. Tüm bu veriler, demir bağlayıcı proteinlerin ekspresyonunun azalmasının, keratokonus hastalarının korneasında demir birikmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Skar (epitelyal veya subepitelyal): Hastalığın ilerlemesiyle Bowman membranında meydana gelen yırtılmaların bağ dokusu tarafından doldurulması sonucunda oluşur. Bu yırtıklar küçük ve gri opasiteler olarak görünür. Erken dönemde gözükmezler. Geç dönemlerde bu opasiteler görmeyi değişik dercelerde etkiler ve ışık saçılmalarına neden olur. Kornea apeksine temas eden sert kontakt lens kullanımıyla korneal skar dokusu gelişimi artabilmekte ve bu lezyonlar tekrarlayıcı yüzey erozyonuna neden olabilmektedir.

Hidrops: Hastalığın ileri evrelerinde, Descemet zarında çatlaklar meydana gelir ve bunun sonucunda endotel bariyerinin bozulmasıyla birlikte ön kamaradaki aköz humor stroma içerisine diffüze olur. Bu durum akut hidrops olarak tanımlanır. Ağrılı, akut gelişen ve ani görme azalması ile sonuçlanan bir tablodur.

Allerji, skleral kontakt lens kullanımı ve göz ovuşturulması, hidrops gelişme riskini artırır[252]. Akut hidrops genellikle 4 ay içinde rezorbe olur ancak korneal skar dokusu oluşturarak iyileşir. Hidrops düzeldikten sonra oluşan skar küçükse veya görme aksının dışında ise görme keskinliği düzelebilir. Çoğu hastada ise skar santraldedir ve görme keskinliğini düşürür.

Bazı hastalarda hidrops korneal perforasyona yol açarak penetran keratoplasti gereksinimi doğurabilmektedir. Tedavide topikal steroidler, hipertonic ajanlar, antibiyotikler, sikloplejikler, kapama tedavisi ve terapötik kontakt lens verilebilir.

Retroluminasyon Bulguları

Retinoskopide makaslama: Retinoskopi esnasında irregüler astigmatizmadan kaynaklı retina reflesinde düzensiz bir makaslanmanın göze çarpmasıdır. Hafif keratokonusta bile görülebilir. Bu gözler miyop olduğu için tüm retinoskop reflesi hareketin aksi yönüne doğrudur. Retinoskop yarığı pupillada hareket ettirildiğinde bu hareket farklı kornea kurvatürlerinden geçen refletin ayrılmasıyla oluşur. Işık pupillanın periferinde yavaş santralinde ise hızlı hareket eder.

Charleaux İşareti (Yağ damlacığı görüntüsü): Oftalmoskopik muayene esnasında, pupil dilate iken retroilüminasyon yapıldığında, retina reflesi üzerinde konik alanın gölgesinin tespit edilmesidir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Charleaux işareti.

2.2.9. Yardımcı Tanı Yöntemleri

Keratometri

Keratometri gözün en basit klinik ölçümlerinden biridir. Manuel veya otomatik olarak yapılabilen keratometri ile kornea merkezinden 3,2 mm uzaklıkta kornea ön yüzünden ölçüm alınmaktadır. Konveks aynaya benzer şekilde davranan korneanın üstüne yansıyan görüntülerin büyüklüğü ölçülerek kornea eğrilik yarıçapı ve korneanın kırma gücü hesaplanır. Daha önce cerrahi öyküsü olmayan hastalarda 3,2 mm uzaklıktaki kornea kırma gücü kornea merkezi ile hemen hemen eşittir.

Kornea periferi ölçüme dahil edilmediği için düzensiz kornealarda refraktif gücü değerlendirmede ölçülen değerler yeterli olmamaktadır. Optik biyometri cihazları ile de otomatik olarak keratometrik ölçümler yapılabilmektedir.

Keratoskop ve fotokeratoskop

Keratoskop ön kornea yüzeyi üzerine basit flaş ışık veya mir adı verilen 10-12 adet konsantrik halkalar yansıtılarak ölçüm alan cihazlardır. Bu halkalar plasido halkaları olarak isimlendirilir.

Keratoksopta mirlerin eliptik distorsiyonu düzenli astigmatizmayı gösterir. Küçük, dar ve birbirine yaklaşmış mirlerin olduğu bölgelerde korneal kurvatür daha diktir. Kerotometriye üstünlüğü korneanın daha geniş bir alanının kantitatif analizini yapmasıdır. Keratoskopa kamera eklenmesi ile elde edilen fotokeratoskoplar gözün ön kamarasının içerisinde yerleşmiş sanal bir görüntü oluşturan konsantrik bir dizi dairesel verilerin gösterimini sağlarlar. Fotokeratoskop korneanın yaklaşık %80 inin topografik kaydını yapar, ancak korneanın santral 3 mm'lik kısmı hakkında bilgi vermez.

Kerotoskopi orta evre keratokonusun değerlendirilmesinde, yüksek astigmatizma ve orta derecede korneal düzensizliklerde kullanılabilir. İleri evre keratokonus ve travma gibi ciddi kornea düzensizliklerinin olduğu durumlarda yetersiz kalır.

Bilgisayarlı videokeratografi (topografi)

Kornea ön yüzeyine yansıtılan sayıları 15-38 arasında olan mirlerin görüntüleri bir video kamera tarafından kaydedilir, sayısal hale çevrilir ve sonra bilgisayar tarafından analiz edilir. Bilgisayar ön kornea yüzeyindeki binlerce noktanın kurvatür çapını ve diyoptri cinsinden gücünü hesaplar. Bu bilgilerin grafik haline dönüştürülmesi sonucu renklerle kodlanmış topografi haritaları elde edilir. Bu görüntülerde sarı, kırmızı, turuncu gibi sıcak renkler korneanın yüksek kırıcılığı olan dik bölgelerini, yeşil-sarı renkler orta değerleri, açık ve koyu mavi gibi soğuk renkler ise düz bölgeleri temsil eder.

Kornea topografisi terimi kornea ön yüzünün şekil ve eğriliğini ölçen plasido-tabanlı görüntüleme cihazları için kullanılırken, kornea tomografisi korneanın hem ön,

hem arka yüzey şekil ve eğriliklerini ölçerek kornea kalınlık haritalarını veren cihazlar için kullanılmaktadır.

Kornea topografi ve tomografi cihazları, kornea ektatik hastalıkların tanısında, refraktif cerrahi öncesi hastaların değerlendirilmesinde ve kontakt lens kullanımına bağlı gelişen warpage sendromunun tanısında kullanılmaktadır. Ek olarak, farklı zamanlarda alınan ölçümlerin karşılaştırılması hastalığın ilerleyici olup olmadığı hakkında bilgi sağlamaktadır.

Bu cihazların en önemli avantajları korneaya temas etmemeleri, hızlı ölçüm almaları, yüksek tekrarlanabilirlikte olmaları ve korneanın tümünü kapsayan birçok noktadan kalınlık ölçüm almalarıdır.

Birçok topografik sisteme keratokonus gibi ektazik hastalıkları saptamada yardımcı olacak yazılımlar eklenmiştir. Rabinowitz-McDonnell testi, KISA % indeksi, Klyce-Maeda- Smolek Uzman Sistemi ve Nidek Kornea Navigatörü keratokonus tanısı için geliştirilmiş yapay zeka yöntemleridir.

Topografik Veriler

Klinik tanıya yönelik olarak çeşitli harita skalaları tercih edilebilir. Kullanılacak diyoptrik aralık ve bunun hangi aralıklarla bölüneceği skalayı belirler. Klinik pratikte yaygın olarak üç tip skala kullanılmaktadır: Absolü, normalize ve adjustable.

Absolü (Standardize) Skala: Bu skalada, renklerin diyoptrik karşılığı (minimum, maksimum ve basamak aralığı) bellidir ve renk skalasındaki basamaklar 0.5-1.5 D arasında değişiklik göstermektedir. Absolü skala haritaları karşılaştırma yönünden daha avantajlıdır ve progresyon analizinde kullanılmaktadır. Ancak geniş aralık kullanıldığı için çözünürlüğü düşüktür ve küçük lokal değişiklikler atlanabilmektedir.

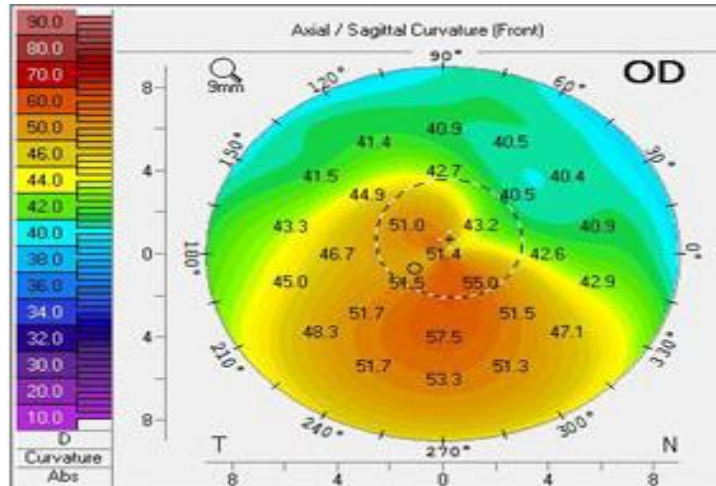
Normalize (Rotatif) Skala: Bu skalada kullanılan ölçüm aralığı sabit değildir. Her haritada farklı renk skalası kullanılır. Bilgisayar haritanın en yüksek ve en düşük diyoptrik değerlerini belirledikten sonra renkleri otomatik olarak dağıtır. Korneanın diyoptrik değerlerine göre renk skalasını daraltır veya genişletir. Bu durum kornea kuvvet dağılımının daha ayrıntılı olarak gösterilmesini sağlar. Önceki haritalarla karşılaştırma yapamaması dezavantajdır. Normalize skala şekli çabuk

değerlendirmeye imkan sağlar fakat sadece haritanın rengine bakılarak yapılan değerlendirme doğru olmayabilir.

Adjustable (Ayarlanabilen) Skala: Kullanıcının ölçüm aralığı ve basamak sayısını istediği şekilde belirlediği skaladır.

Kornea kurvatür haritaları ise aksiyel (sajital) ve tanjansiyel (enstantane) olarak incelenebilir.

Aksiyel (Sajital) Kurvatür Harita: Aksiyel harita korneanın şeklinden çok optiğini açıklamaya yönelik bir haritadır. Sık kullanılan bu harita her bir noktadaki kornea eğriliğini belirli bir aksa göre ölçerek elde eder. Bu aks çoğunlukla görme aksıdır. Bütün olarak kornea kurvatürüne küresel bakış sağlar ve korneayı paterne göre normal ve anormal olarak sınıflandırır. Aksiyel harita korneal astigmatizmanın silindir, aks ve düzensizliğini içeren basit bir tarifini yapar. Keratokonusta asimetrik papyon paterni ve radyal aksta çarpıklık keratokonus lehineyken, kelebek veya yengeç paterni pellusid marjinal dejenerasyonda görülmektedir (Şekil 2.12). Küçük ve lokal düzensizlikleri atlaması ve periferde gittikçe eğim doğruluk oranlarının azalması dezavantajları arasındadır. Aksiyel harita korneanın refraksiyonunu açıklamak için geleneksel fakat yetersiz bir yöntemdir. Çünkü ne sferik aberasyonu hesaba katar ne de korneanın şeklini tarif eder.



Şekil 2.12. Keratokonus hastasına ait aksiyel kurvatür harita.

Tanjansiyel Kurvatür -Meridional Kurvatür- Enstantane (Anlık) Harita: Tanjansiyel harita, periferik kornea görünümünü daha doğru göstermek için, farklı matematiksel yaklaşıma dayanan hesaplamaları kullanır. Korneanın her bir

noktasındaki yerel eğriliği, meridyonel yönde o nokta üzerinden geçen belli bir halka üzerindeki diğer noktalara göre gösterir. Bu haritalar lokal kurvatür düzensizliklerini daha iyi gösterdiği için aksiyel haritaya göre erken değişiklikleri daha kolay farkedir. Kornea periferinde alınan ölçümler daha güvenilirdir. Yüksek değişkenlik ve patern tanı konulamaması dezavantajları arasındadır.

Bazı Topografik Parametreler

Simulated Keratometry (SimK): Keratometriye eşdeğerdir. Topografik ölçümde keratometrik ölçümle aynı bölgeye uyan yani santral 3 mm'lik zondaki değeri verir. En dik ve en yassı meridyenlerin aksları ve güçleri sırasıyla Sim K1 ve Sim K2 olarak tanımlanır. Bu değerler astigmatizmanın aks ve miktarını saptamada son derece faydalıdır.

Surface Asymmetry Index (SAI) (Yüzey Asimetri İndeksi): Bütün kornea yüzeyinde her halkada 180° aralıkla kornea güçleri arasındaki farkı ölçer. Normal korneaların SAI değerleri 0.5' ten küçüktür ve güç dağılımları çok simetriktir. SAI kornea yüzeyinin optik kalitesi ile görme keskinliği arasındaki korelasyonu vermektedir. Keratokonus tanı ve progresyonunda kullanılabilir.

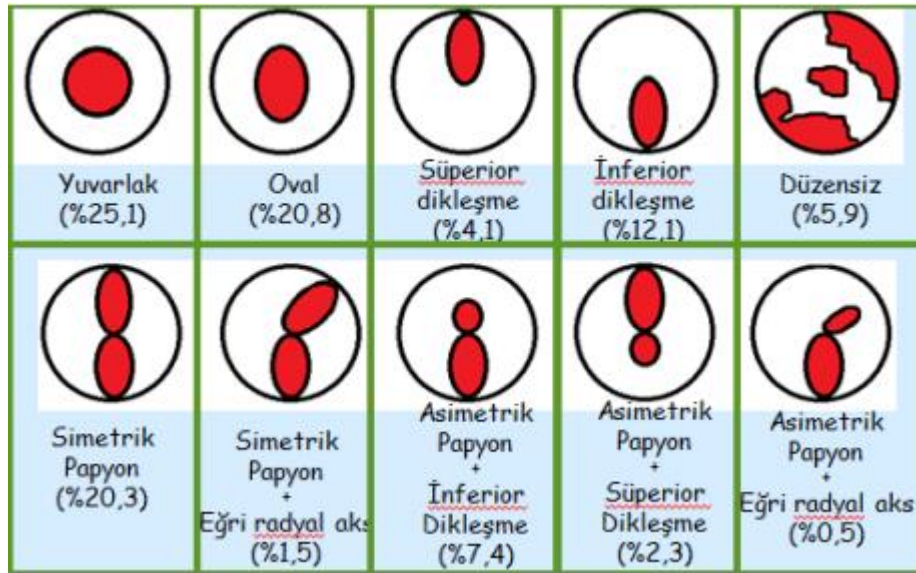
Surface Regularity Index (SRİ) (Yüzey Düzen İndeksi): Optik kalite üzerinde kornea düzensizliklerinin etkisini ölçmek için geliştirilmiş ilk indekstir. Merkez 4.5 mm'de yerleşim gösteren noktalar çevre noktalarla karşılaştırılır. Normal korneaların SRİ değerleri oldukça düşüktür. Yüksek değerler kornea yüzeyinin düzensiz olduğu anlamına gelmektedir.

Inferior-Superior Value (I-S V) (Alt-Üst Değeri): Merkezden 3 mm uzaklıkta yerleşim gösteren 30° aralıklı alt kadrandan 5 nokta ile üst kadrandan 5 noktanın güç farklılıklarının hesaplanmasıyla elde edilir. Bu değer keratokonusu, normal kornealardan ayırt etmeye yardımcı olmak için tasarlanmıştır.

Normal Kornealarda Topografi

Topografik olarak kornea, 4 mm çapında merkezi zon, 7-8 mm çapında parasantral zon, 11 mm çapında periferik zon ve bitişiğinde limbal zon olmak üzere 4 zondan oluşmaktadır. Santral ve parasantral zonlar apikal zonu oluşturmaktadır ve temel olarak korneanın kırıcılığından sorumludurlar.

Keratokonus tanısının güvenilir bir şekilde konulabilmesi için klinisyenin normal topografik görüntüleri iyi tanması gerekmektedir. Rabinowitz ve ark.[253], geniş bir vaka serisinde yaptıkları çalışmada normal gözlerde aksiyel kurvatür haritalarına dayanarak topografik paternlerin dağılımını çıkarmışlardır. En sık yuvarlak konlar %25, oval konlar %21 ve simetrik papyon %20 yapısı tespit edilmiştir. Bunların yanında inferior diklik % 12.1, superior diklik %4, düzensiz kon %6, simetrik papyon (eğri radyal aks) %1.5, asimetrik papyon (eğri radyal aks)(AB/SRAX) %0.5, asimetrik papyon (inferior dikleşme) %7.4, asimetrik papyon (superior dikleşme) %2.3 oranında bildirilmiştir (Şekil 2.13). AB/SRAX paterni normal popülasyonun yalnızca %0,5'inde görülürken keratokonusta yaygın olarak görülür. Bununla birlikte keratokonusta konun şekli çok farklılık gösterebilmektedir. Bazı santral konlarda simetrik papyon paterni izlenebilir.



Şekil 2.13. Farklı şekillerde kornea görüntüleri.

Normal korneaların önemli bir özelliği de her iki göz arasında ayna görüntüsü simetrisinin bulunmasıdır. Bu fenomene enantiyomorfizm denir. Asimetri patolojiye işaret eder. Bu durum bir gözün kornea topografisinin normal veya anormal olduğuna karar vermede diğeriyle karşılaştırmanın önemine dikkat çeker.

Keratokonumlu Kornealarda Topografi

Bilgisayarlı videokeratoskoplar, kornea yüzeyindeki değişimleri tanımlamak, kıyaslamalar için bir takım indeksler elde etmek için tasarlanmış duyarlı ve gelişmiş

cihazlardır. Bu cihazlarla keratokonus olgularından elde edilen veriler Rabinowitz ve arkadaşları tarafından keratokonus tanı kriterleri olarak sınıflanmış ve birtakım indeksler belirlenmiştir. Keratokonus tanısında kullanılacak istatistiksel parametreler arasında Rabinowitz/Mc Donnel, Maeda/Klyce, Rabinowitz/Rasheed's KISA% sayılabilir.

The Rabinowitz/ Mc Donnel kriterleri: Santral korneal kırma gücü $\geq 47,2$ D ise şüpheli, $\geq 48,7$ D ise mutlak keratokonustur. Kornea merkezindeki bir noktanın 3 mm altı ve 3mm üstündeki (I-S) K değerleri arasındaki fark $\geq 1,4$ D ise şüpheli, $\geq 1,9$ D ise mutlak keratokonustur.

Rabinowitz/Rasheed's ise keratokonusu tanımlamak için KISA% indeksini tanımlamışlardır. KISA% indeksi aksiyel haritalardaki dört indeks kullanılarak hesaplanır: Santral K değeri, I-S değeri, AST değeri [Regüler korneal astigmatizma derecesidir (sim K1-sim K2)], SRAX değeri (Çarpık radyal aks indeksi: Keratokonusta oluşan irregüler astigmatizmayı gösterir ve ölçümü şöyledir: Topografi haritasındaki horizontal meridyenin üstündeki en dik radyusun açısı saptanır. Horizontal meridyenin altındaki en dik radyusun açısı saptanır, üst aks bir çizgi şeklinde olarak alt yarıya uzatılır, iki aksın açısının toplamının 180 dereceden çıkarılması SRAX' i verir).

Rabinowitz/Rasheed's KISA% formülü $[(K) \times (I-S) \times (AST) \times (SRAX) \times 100]/300$ olarak hesaplanır[254].

KISA % değeri 100 veya üzerinde ise hasta daima klinik olarak keratokonus kabul edilir. Hastalık ilerledikçe KISA % indeksi de artar. Normal ve keratokonuslu gözleri net bir şekilde ayırır. Değer %60-%100 arasında ise keratokonus şüpheli kabul edilmelidir. Bu hastalarda zaman içinde keratokonus gelişebilir.

Ek olarak iki göz arasındaki santral korneal K değerleri arasındaki fark $\geq 0,5$ D, Sim K astigmatizma değeri $> 1,5$ D, irregüler radial astigmatizma aksının açısı (SRAX) $> 21^\circ$ olması keratokonus lehine değerlendirilmektedir. Bu bulguların tanı koymada %98 duyarlılığı, %99,5 spesifitesi vardır[255].

Kornea Tomografisi

Korneanın hem ön hem arka yüzeyinden ölçülen iki boyutlu kesitsel görüntüleri birleştirilerek korneanın 3 boyutlu haritalarını oluşturabilen kornea tomografileri arasında kesitsel-tarayıcı topografiler ve Scheimpflug görüntüleme sistemi yer alır. Bu cihazlar kornea ön ve arka yüzey eğimini ve elevasyonunu, kornea

kalınlığını, ön kamara derinliğini, ön kamara açısını, lens kalınlığı ve yoğunluğunu değerlendirebilmektedir

Kesitsel-Tarayıcı Topografiler

Orbscan II (Bausch &Lomb, Rochester, NY) kornea arka yüzeyinden ölçüm alabilen ilk topografi cihazıdır ve projektif (kesitsel-tarama) ve reflektif (plasio disk) tekniklerin birleştirildiği bir hibrid sistemdir.

Hasta ölçüm sırasında kalibre edilmiş video görüntüleme sistemi ile koaksiyel olan ve yanıp sönen bir ışık kaynağına bakar. Kornea üzerine enstrümanın aksına 45°lik açıda 20'si sağdan, 20'si soldan gelecek şekilde toplam 40 optik yarıktan beyaz ışık yansıtılır ve optik kesitlerin ön ve arka kenarlarının görüntüsü yakalanır ve analiz edilir. Kesitler paraleldir ve hiçbir noktada kesişmez. Orbscan gözün ön segmentinin 4 yüzeyindeki (ön kornea, arka kornea, ön iris, ön lens) binlerce noktada invaziv olmayan ölçümler yapmaktadır. Her taramada 9000 noktadan ölçüm yaklaşık 1.5 sn içinde alınmaktadır. Orbscan sistemi verileri elde ederek analizini yapmakta ve hesaplamaları sunmaktadır. Görüntülerde göreceli yüksekliklerin gösterilebilmesi için bir renk skalası kullanır ve yüzey topografisinin 3 boyutlu görüntüsünü çıkarır. Yeşil, tüm yükseklik haritalarında referans düzlemi olarak kabul edilmektedir. Kırmızı yüksek, pozitif ve referans düzleminin ön tarafında anlamına gelirken; mavi düşük, negatif ve referans düzleminin arka tarafında anlamına gelmektedir. Orbscanın tipik dörtlü haritasında anterior ve posterior yükseklik haritaları, eğrilik (aksiyel) ve pakimetri haritası bulunur.

Keratokonus teşhisi, korneal incelme ve protrüzyon lokalizasyonunu ve büyüklüğünü gösteren orbscan haritalarla kolaylaşmıştır. Bu haritalar erken keratokonus teshisinde (başlangıçta arka yüzeyde görünür) ve hastalığın progresyonunu göstermede kullanılabilir.

Scheimpflug Görüntüleme

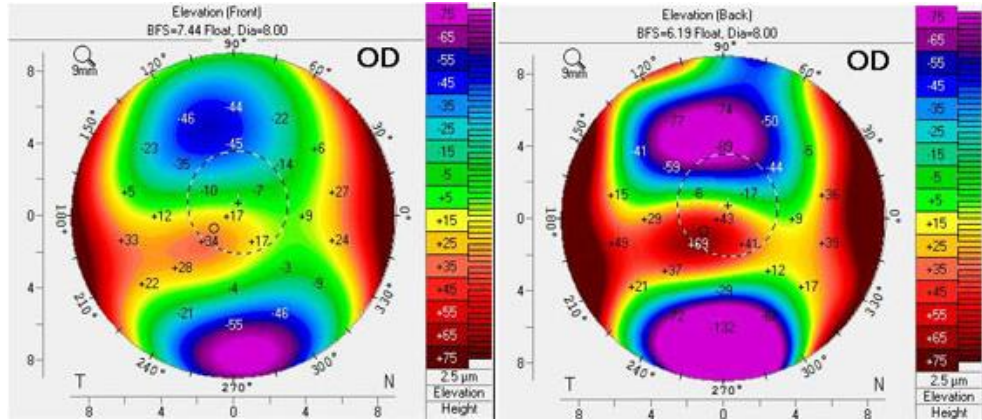
Scheimpflug tabanlı sistemlerde, optik aks etrafında, mavi LED slit-ışık kaynağıyla beraber dönen bir Scheimpflug kamera, pupilla konturlarını ve hastanın fiksasyonunu kontrol eden statik bir kamera ve görüntüleri kaydedip analiz eden bir bilgisayar bulunmaktadır. Scheimpflug kamerası hasta santral bir ışık kaynağına odaklandığında hastanın gözünün sabitletiği bu noktadan geçen eksen etrafında 360

derece rotasyon yapmaktadır. Ardından hızlanma ve yavaşlama sırasında oluşabilecek titreşim ve görüntü artefaktları olmadan 2 saniyeden daha kısa sürede 25 ila 50 kesitsel görüntü alarak ön segmentin üç boyutlu görüntüsünü oluşturmaktadır. Burundan kaynaklanan gölgelerden kaçınmak için kesitsel görüntüler 0 dan 180 derece açığa kadar çekilmektedir. Scheimpflug görüntülemenin geniş bir odaklama derinliği olduğu için ön ve arka kornea yüzeyleri gibi iris ve ön lens yüzeyini tespit etmek için de kullanılmaktadır. Piyasada bu sistemi kullanan 4 kornea tomografi cihazı bulunmaktadır; OCULUS Pentacam (Oculus, Inc, Wetzlar, Almanya), Galilei (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, İsviçre), Precisio (Ligi Technologie Medicali) ve Sirius (CSO Ophthalmic, Firenze, İtalya).

Pentacam/HR Scheimpflug-tabanlı sistemlerin ilkidir ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Her taramada limbustan limbusa, 25-100 arasında görüntü ve 25.000 noktadan fazla veri 2 sn içinde alınmaktadır. Görüntü rezolüsyonu 800x600 pikseldir.

Kornea tomografilerinin en önemli avantajı korneanın arka yüzeyinden ölçüm alabilmeleridir. Kornea ve aköz hümörün refraksiyon indeksleri arasında minimal farklılık olduğu için her ne kadar kornea arka yüzeyinin gözün total refraktif gücüne etkisi çok az da olsa ektatik hastalıklarda erken dönemde etkilendiği için bazen ilk bulgu olarak tanıda önem taşımaktadır. Kornea tomografi sistemlerinde klasik olarak kullanılan aksiyel ve tanjansiyel kurvatür/güç haritalarının yanısıra yükseklik haritaları, kornea refraktif gücü, gerçek net güç, toplam optik güç haritaları ve kornea kalınlık haritaları da verilmektedir. Bu haritalar özellikle refraktif cerrahi geçirmiş veya düzensiz korneal astigmatizması olan hastalarda planlanan katarakt cerrahisi öncesi intraoküler lens seçiminde son derece önemlidir.

Yükseklik (Elevasyon) Haritaları: Korneanın ön ve arka yüzünün şekil haritalarıdır (Şekil 2.14). Kornea yüzeyindeki bir noktanın referans bir yüzeye göre mikron cinsinden göreceli yükseklik ve alçaklıkları belirlenir. Referans yüzey bir küre, elipsoid veya torik elipsoid olabilir. Yükseklik değerleri ölçülürken üçgenlendirme sisteminden faydalanılır ve matematiksel olarak kornea yüzeyine en iyi uyum sağlayacak “en iyi sığacak küre (*best fit sphere*)” belirlenir. Kornea ön yüzeyi normal olmasına rağmen arka yüzeyde görülen elevasyon kornea hastalıklarının erken bulgusu olabileceği için arka yüzey eğimi ve elevasyon haritaları büyük önem taşımaktadır.



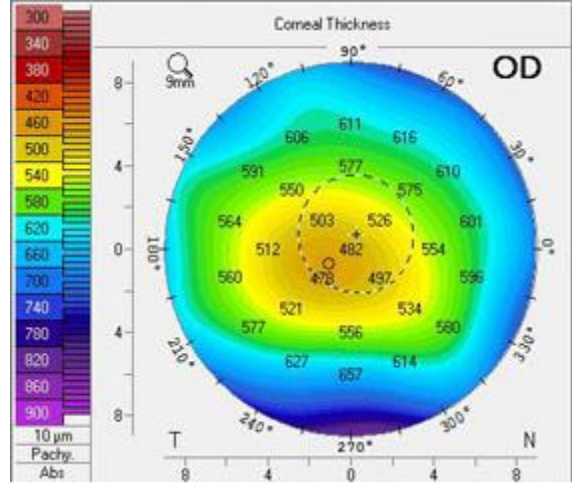
Şekil 2.14. Keratokonus hastasına ait ön ve arka elevasyon haritaları.

Korneal ektazinin ve keratokonusun ilk bulgusu posterior korneal elevasyonun artmasıdır. Bu durum refraktif cerrahi adaylarının incelenmesinde ve keratokonusun tespitinde en önemli haritanın posterior yükseklik haritası olmasına yol açmaktadır.

Yükseklik haritası veren her sistemin kendi normal sınırları bulunmaktadır. Bu değerler arasında en önemlisi posterior korneal elevasyon değeridir. Pentacam’da arka yüzey elevasyon değerinin keratokonus tanısında en önemli değer olduğu kabul edilmektedir.

Ön yükseklik haritasında merkezi 5 mm’lik bölümde referans küre yüzeyine kıyasla diklik değerinin 10 mikrondan fazla olması, arka yükseklik haritasında merkezi 5 mm’lik bölümde referans küre yüzeyine kıyasla diklik değerinin 16 mikrondan fazla olması keratokonus lehinedir. Ayrıca pentacam Scheimpflug kamerada başlangıç seviye keratokonus tanısında anterior yüzey ve posterior yüzeyin en dik alanları ile pakimetri haritasındaki en ince bölgenin üst üste örtüşmesi keratokonus tanısı konulmasını sağlamaktadır[256].

Kalınlık Haritası: Kornea ön ve arka yüzünün yükseklik haritalarının arasındaki farkın hesaplanmasıyla oluşur (Şekil 2.15). Ultrasonik pakimetrelerde sadece ölçülen noktaların kalınlığı belirlenebilirken, tomografi haritalarında tüm korneadan ölçüm alınır ve incelmış ektatik bölge belirlenir. Yapılan çalışmalarda apikal ölçümlerin en ince ölçümlerden ciddi farklılık gösterebildiği, bu nedenle ultrasonik pakimetre ve plasido-temelli kornea topografi ile değerlendirilen keratokonuslu gözlerin yanlış olarak normal olarak tanımlandığı gösterilmiştir. Ayrıca kornea kalınlık haritaları ile korneadaki incelmeyi ilerleyici olup olmadığı da değerlendirilebilmektedir.



Şekil 2.15. Keratokonus hastasına ait kalınlık haritası.

Korneanın en ince noktasının 470 mikrondan küçük olması, her iki göz arasında en ince noktada 30 mikrondan büyük fark, 5 mm' lik ön kornea santralinde inferior ile süperior arasında 30 mikrondan büyük fark ve kornea apexinin en ince noktadan 10 mikrondan büyük fark olması keratokonus lehinedir.

Oküler Cevap Analizörü [*Ocular Response Analyser (ORA)*]

Elastisite, bir maddenin stres karşısında deformasyona uğraması, ancak stres ortadan kalktıktan sonra eski haline geri dönebilme yeteneğidir. Viskozite ise akışkanlığa karşı gösterilen dirençtir. Visköz bir madde stres karşısında deformasyona uğrar, ancak uygulanan güç ortadan kalktığında orijinal hallerine geri dönemezler. Viskoelastik materyaller hem visköz, hem de elastik özellikler gösterirler. Çoğu biyolojik dokuya benzer şekilde, kornea viskoelastik özelliklere sahiptir.

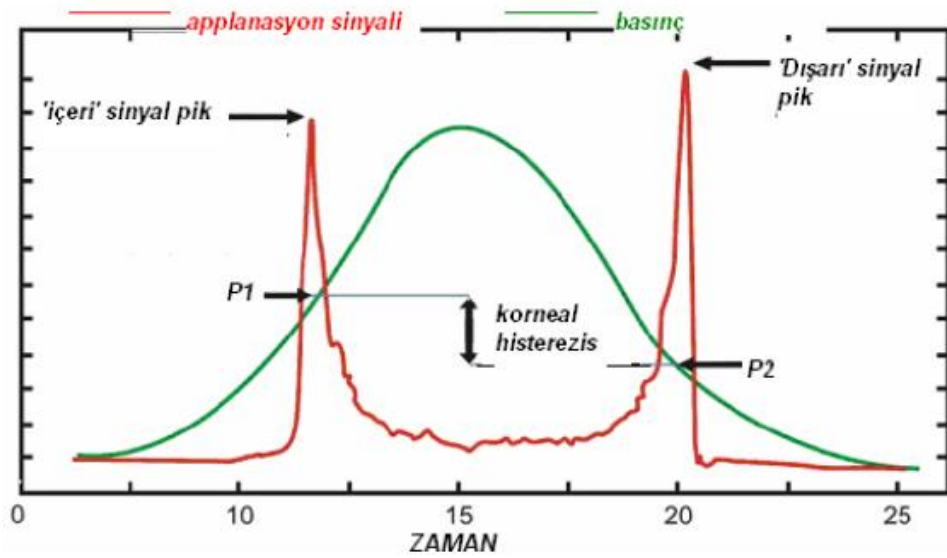
Korneaya herhangi bir kuvvet uygulandığında önce deformasyonla sonra ise relaksasyon ile cevap vermektedir. Deformasyon ve relaksasyon sırasında enerji kaybı oluşmaktadır. Kornea tarafından absorbe edilen bu enerji korneanın kuvvet karşısında esneme ve eski haline dönebilme yeteneği olan korneal histerezis (KH) olarak isimlendirilen özelliğini yansıtmaktadır[257].

Korneanın biyomekanik özellikleri hücre dışı matriks bileşenleri, kollajen tabaka organizasyonu ve stromanın ozmotik basıncı tarafından belirlenmektedir. Oküler sertlik ise göz tabakalarının kuvvete karşı gösterdikleri direnç tarafından sağlanır. Bu direnci sağlayan esas öge, skleral ve korneal içeriğinin ana molekülü olan kollajendir. Kollajen, korneanın primer viskoelastik yapısal komponentidir. Kollajen

fibriller stromada düz kollajen lamellalar olarak dizilim gösterirler. Proteoglikanlar kollajen fibrilleri ile lamellaları birbirine yapıştırmakta ve bu kompleks yapı kornea viskoelastisitesinin büyük bir kısmını sağlamaktadır. Yaşla birlikte çapraz bağlı kollajen yapıda meydana gelen artış, korneanın biyomekanik özelliklerini de etkiler ve daha sert bir hal almasına neden olur. Ancak viskoelastik yanıt da azalır. Zamanla gelişen bu fizyolojik değişimler yanında, korneanın kalınlığını, hidrasyonunu ve yapısını değiştiren patolojiler ya da uygulamalar da, korneal sertliği ve strese karşı verilen cevabı değiştirir[258]. Korneal rezistans faktörü korneanın sertliği ile ilgili bir terim olup, korneanın kuvvete karşı toplam direncini ifade etmektedir[258].

Oküler cevap analizörü, korneanın biyomekanik özelliklerini basit ve hızlı bir şekilde analiz eden invaziv olmayan bir cihazdır. Temelinde yapı olarak non-kontakt tonometrelere benzeyen bir cihazdır. ORA kornea biyomekaniğinden bağımsız göz içi basınç ölçümlerine izin verir ve kornea histerezisini ve kornea rezistans faktörünü (KRF) ölçer. KH korneanın viskozite değerini yansıtırken, KRF korneanın elastik özelliklerini daha iyi yansıtır.

Korneaya cihaz tarafından hızla hava üflenir. Bu havanın etkisiyle korneada önce konkavite oluşur, ardından hava kesilince kornea tekrar konveks hale gelir. Bu esnada kornea iki kez düzleşir. İki düzleşme oluşumu yaklaşık 20 milisaniye sürmektedir. Cihaz korneanın düz olduğu 2 anda elektrooptik sistem aracılığı ile iki aplanasyon değeri elde eder. Korneanın içe çöktüğü ilk aplanasyon basınç değeri P1'dir. Dışarı doğru hareket ettiği basınç değeri ise P2'dir. Korneanın viskoelastik yapısı, toplam sertlik ve direnci nedeniyle 2 düzleşme basıncı birbirinden farklıdır. Bu fark korneal histerezis olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.16). Histerezis kelime olarak 'geç kalmak, gerisinde ve eksik kalmak' anlamına gelmektedir[258]. Korneal histerezis ilk defa Luce tarafından ORA ile ölçülmüştür. Luce KH'nin 1.8-14.6 mmHg arasında değiştiğini bildirmiştir. KRF ise korneanın viskoelastik özelliğinin kantitatif ölçümüdür[259].



Şekil 2.16. ORA cihazı ile ölçümün grafiksel görüntüsü.

Oküler cevap analizörü; refraktif cerrahi sonrasında gelişebilecek ektazi gibi hastalıkların, keratokonus ve Fuch's distrofisi gibi kornea rahatsızlıklarının erken teşhisinde ve tedavi süresi boyunca gözlemlenmesinde önemli bir yer edinmiştir. Birçok çalışma, keratokonuslu gözlerde KH ve KRF'nin normal gözlere göre önemli ölçüde azaldığını göstermiştir[260-262]. Bu, stromadaki lamellar matriksin ortogonal düzeninin bozulmasının bir sonucu olabilir.

ORA ile yapılan çalışmalarda başlangıç (forme fruste) keratokonus olgularında normal gözlere göre KH ve KRF değerleri daha düşük, hava basıncı grafiğinde maksimum hava basıncı seviyesi düşük ve kısa, infrared sinyal ise daha değişken bulunmuştur[263]. ORA bulguları keratokonusu erken safhalarda bile korneanın elastisite ve plastisitesinin değiştiğini göstermektedir. ORA ile ölçülen diğer parametreler ise Goldmann'la uyumlu GİB (IOPg) ve korneal kompanse GİB (IOPcc)dır. (Kornea biyomekaniğinin etkisinden arınmış, KH kompanse edilmiş GİB değeridir.)

Optik Koherans Tomografi ile Pakimetric Haritalama

Orta ve ileri evre keratokonusun klinik tanısı, karakteristik topografik patern ve klasik klinik bulgular nedeniyle zor değildir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği normal olan ve klinik bulgu olmayan hastalarda erken keratokonus tanısı koymak zordur[264]. Bu durum özellikle ameliyat öncesi taramada önemlidir. Lazer refraktif

cerrahiler öncesi tespit edilmeyen korneal ektatik bozukluklar LASIK (Laser in situ keratomileusis) ve fotorefraktif keratektomi sonrası ilerleyici keratoektaziye ve öngörülemeyen sonuçlara neden olabilir[265].

Topografi ile tarama yöntemlerinin birtakım eksiklikleri vardır ve keratektazi riski taşıyan tüm hastaları tespit edemeyebilir. Kornea yüzey düzensizliği veya gözyaşı kırılmasına bağlı olarak ideal topografik fotoğraflar her zaman alınamayabilir. Randleman ve ark, refraktif cerrahi sonrası 93 ektazi vakasının % 27 'sinin ameliyat öncesi topografilerinin normal olduğunu rapor etmişlerdir[266]. Ayrıca topografi ölçümleri kontakt lens warpage sendromu, subepitelyal birikintiler veya skarlaşma, kapak artefaktı veya kornea bozulmasının diğer nedenlerinden dolayı yanlış pozitif veya yanlış negatif keratokonus tanısına neden olabilirler[267].

Korneal incelme keratokonusunda görülen ana patolojik özelliklerden biridir. Korneal kalınlığa bakılarak yapılan keratokonus tanısı korneal topografiyle belirlenemeyecek ilave bilgilerin elde edilmesini sağlayabilir. Korneal kalınlık keratokonus tanısında kullanışlı bir parametre olabilir ve kalınlık haritalaması tanı konulmasında önemli ek faydalar sağlayabilir.

OKT mikron düzeyinde yüksek çözünürlüğe sahiptir ve normal, anormal, postoperatif ve opasifiye korneaların kornea kalınlığını doğru bir şekilde haritalayabilmektedir. RTVue OKT korneal pakimetrik haritalamayı ön segment adaptörü (CAM-L) ile yapmaktadır ve fourier domain prensibiyle çalışmaktadır. Sistem 830 nm dalga boyunda çalışır ve korneadan saniyede 26,000 aksiyel kesit olarak pakimetrik haritalama yapmaktadır. Yüksek kesit hızı istemsiz göz hareketi nedeniyle olacak etkileri en düşük seviyeye indirmektedir. Böylece santral ve periferik korneanın tekrarlanabilirliği oldukça iyi olmaktadır. Bu cihazla santral 6 mm korneal alandan pakimetrik haritalama yapılmaktadır. Bu haritalama keratokonus taraması için yeterlidir çünkü çoğu keratokonus hastasında kornea apeksinin santral 5 mm çaplı alanda yer aldığı gösterilmiştir[268].

Fokal, asimetric ve eksantrik korneal incelme keratokonus tanısında önemlidir[265]. OKT bu bulgular hakkında da bilgi sağlamaktadır. Ayrıca OKT kullanılarak kornea epitel kalınlığı haritalaması keratokonusun erken tanısı için yararlı olabilmektedir[269]. Toplam kornea kalınlığı ölçümlerine benzer şekilde, epitelyal kalınlık haritaları, keratokonuslu gözlerin apikal epitelyal incemeye sahip olduğunu

gösterir. Tipik bir inferotemporal koniye sahip keratokonus hastalarında superonazal tarafta da kalın bir epitel tabakası olduğu gösterilmiştir. Ektatik olmayan kornealarda korneal epitel üstte daha ince ve altta daha kalındır[270].Koninin tepesindeki epitelyal incelme, ön yüzey düzensizliğini azaltmak için altta yatan stromal incelmeye ve dikleşmeye yanıt olarak telafi edici yeniden şekillenmeye bağlı olabilir[269]. Bu durum topografik görüntülerin özellikle keratokonusun erken aşamalarında nispeten normal görünmesine neden olabilir[271]. Keratokonuslu kornealar lokalize, santral incelme bölgesini çevreleyen, kalın epitel halkası ile karakterize *doughnut paterni* (çörek deseni) sergiler.

Haque ve ark.[272], OKT kullanarak keratokonusta santral epitel kalınlığının normal kornealardakine göre daha ince olduğunu bulmuşlardır. Keratokonusta epitelin, koniyi örten bölgede çok ince olduğu ve ilerlemiş keratokonusta epitelde açılmaya neden olabilecek aşırı epitel incelmesinin olabileceği bilinmektedir. Keratokonustaki apekse doğru incelen bu desenin varlığı, göz kapağı mekaniği ve göz kırpma ile açıklanabilir. Keratokonusta koni öne doğru çıkıntı yaptığı için, apeks göz kapağı ile ilk temas eden nokta olmakta ve bunun sonucunda koninin tepesinde artmış aşınma nedeni ile epitel incelmeye meydana gelmektedir. Keratokonus ağırlaştıkça ve çıkıntı daha belirgin oldukça, koninin tepesindeki epitelin daha incelmeye anlaşılabılır görünmektedir. Bu teori, çörek desenindeki en ince epitelin, daha dik keratometrilik gözlerde (daha ilerlemiş keratokonus) daha ince olduğu bulgusuyla desteklenmektedir. Ayrıca, konus dikleştikçe, çörek desenini çevreleyen epitel halkası daha da kalınlaşmaktadır. Halkasal epitel kalınlaşması, kırpma sırasında göz kapağının koninin çevresel kenarlarına daha az güç uyguladığını, bunun da epitelin göz kapağının iç yüzey kalıbına doğru büyümesine olanak sağladığını; yani bir manada göz kapağı iç yüzünün kabaran bir koninin tepesine çadır gibi uzanarak, kenarlarda daha sonra kalınlaşmış epitel ile dolacak vadiler oluşturduğunu düşündürmektedir.

Li ve ark.[273], çalışmalarında OKT ile pakimetrik haritalamanın keratokonustaki anormal korneal incelmeyi kesin olarak gösterdiğini ve korneal pakimetrik haritalama ile keratokonus tanısının duyarlılık ve özgüllüğünün topografik KISA kadar olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak OKT pakimetrik haritalama korneal topografi ile saptanamayan ek bilgiler sağlamaktadır. Bu nedenle keratokonusun erken tanı ve değerlendirilmesinde her iki cihazın verileri birlikte kullanılmalıdır.

2.2.10. Tanı

Keratokonusta erken tanı santral ve parasantral kornea kontürlerinin düzgün belirlenmesi ile konulur. Hastalığın en erken bulgusu iki göz keratometri değerleri arasında fark olsun ya da olmasın alt veya merkezi dikleşmedir. Herhangi bir kornea incelmesinin eşlik ettiği veya etmediği hafif bir astigmatizma olabilir. Munson bulgusu rizutti bulgusu ve fleisher halkası gibi keratokonusun klasik bulguları mevcut olmayabilir.

Korneanın belirli bir bölgesinin ilerleyici dikleşmesi, korneanın üst ve alt bölgeleri arasında asimetriye, yüksek sıralı aberasyonlara ve görme kalitesinde azalmaya yol açar. Keratokonusun en önemli klinik özelliği düzensiz astigmatizmanın olmasıdır.

Tanıda keratometri ölçümlerinin alınması yeterli değildir. Placido disk ile kalitatif topografik bilgiler elde edilebilir. Fakat keratokonus tanısında en değerli ölçüm yöntemi bilgisayarlı korneal topografidir. Keratokonus tanı ve takibinde, topografi seçimi önemlidir. Klinisyen hasta için en uygun olanı ve deneyiminin en fazla olduğu sistemi seçmelidir. Bu yöntem ile elde edilen verilerin analizleri sonucu kırmızı ve mavi arasındaki renklerle kodlanmış haritalarda keratokonusun erken topografik değişiklikleri tespit edilebilir.

Keratokonüs ilerledikçe hastalıkla ilişkili topografik bulgular da açığa çıkar. Bunlar refraktif adacıkları içerir. Bir diyoptrik güç adacığı, azalan güçteki eş merkezli halkalarla çevrili, artmış kornea eğriliğinden kaynaklanmaktadır. Bu ada alt kadrantların ikisinden birinde olabileceği gibi (primer keratokonus) santralde de olabilmektedir (sekonder keratokonus).

Hastalık progrese oldukça dikleşme birden fazla kadrana yayılır. Korneanın üst ve alt yarısı arasında meydana gelen güç farkı infero-süperior güç asimetrisi olarak tanımlanır. Horizontal meridyenin üst ve altındaki radial akslarda kayma görülebilir. Tomografide artmış posterior elevasyon görülebilir ve maksimum dikleşme alanı azalmış korneal pakimetri alanıyla uyum içerisinde.

Posterior korneal aberometri değeri, erken dönem ektazilerin saptanmasında ve korneal ektazinin diğer şüpheli topografik patentlerden ayrılmasında oldukça önemlidir. Çünkü keratokonusta arka yüzey aberasyonları ön yüzey aberasyonlarından daha yüksektir.

Subklinik Keratokonus (Forme Fruste Keratokonus)

Hastalığın çok erken evresi için kullanılan bir tanımdır. Keratokonus tanısı topografi desteği ile klinik olarak konurken, forme fruste keratokonus tanısı topografik olarak konulur, klasik keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopi bulguları yoktur. Tashihli veya tashihsiz görme keskinlikleri tam olup klinik açıdan keratokonus bulguları içermeyen hasta grubunu tanımlar. Bu hastalar keratokonus gelişimi açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar ve refraktif cerrahi öncesi tespit edilmesi oldukça önemlidir. LASIK sonrası ektazi oluşabileceğinden excimer laser ablasyonundan kaçınılmalıdır.

Subklinik keratokonusu normal kornealardan ayırmada ön akonik astigmatizma değeri, maksimum ön elevasyon, santral ve en ince nokta pakimetri değerleri, en ince noktanın desantralizasyonu, arka akonik asferisite ve arka akonik astigmatizma parametreleri faydalıdır[274]. Ayrıca subklinik keratokonus teşhisinde zernike polinomlarından da yararlanılmaktadır. Zernike polinomları bir optik sistemden kaynaklanan aberasyonları ayrıştırmak ve tanımlamak için kullanılan yöntemlerden birisidir. Bu sistem ile düşük ve yüksek sıralı sapmalar tespit edilir. En hassas olanlar Z-1,3 ve Z-1,5 ' tir.

2.2.11. Ayırıcı Tanı

Keratoglobus

Keratokonusa benzer bir hastalık olup korneanın öne doğru globüler deformasyonudur. Kornea normal kalınlığının %20 'sine kadar ince olabilir ve küre şeklini alır. Keratokonusa göre çok daha nadir olarak görülen, iki taraflı, tüm korneayı tutan ektazidir. Genellikle doğumdan beri vardır ve ilerlemez. Keratokonusta maksimal incelme santralde koninin merkezindeyken keratoglobusda öne çıkık alanın tabanında midperiferde yer alır. Korneada diffuz bir incelme vardır ve periferik korneada bu incelme çok belirgindir. Limbustan limbusa uzanan genel incelme görülür. Sklerada da incelme bildirilmiştir. Kornea saydam ve çapı normaldir. Fleischer halkası

görülmez. Descemet mebranınca kıvrımlar ve kalınlaşma gözlenir. Keratoplasti sonrası prognozu keratokonusa göre çok daha kötüdür.

Keratoglobusun klinik bulguları, spesifik papyon veya benzer paternlerin olmaması, düzensiz keratometrik değerlerle birlikte yaygın olarak dikleşmiş kornea, yüksek posterior elevasyon ve incelmış pakimetrik değerleri kapsar.

Diğer gözde keratokonus, keratoglobus veya pellusid marjinal dejenerasyon görülebilir. Bu durum her üçü için de benzer etyolojiyi düşündürmektedir.

Akut hidrops atakları keratokonustan daha az sıklıkta oluşur. Keratoglobuslu olgular minimal travmalarda bile rüptüre daha eğilimlidir. Ayırıcı tanısı keratokonus, pellusid marjinal dejenerasyon, konjenital glokom ve megalokornea ile yapılmalıdır. Keratoglobusta gözlük tashihi hastaya iyi bir görme sağlar. Kontakt lens uygulaması lensin takılıp çıkarılma esnasındaki travma riskini artırır. Fonksiyonel görme sağlanamazsa epikeratofaki veya lameller keratoplasti gibi cerrahi girişimler düşünülebilir.

Keratoglobusa posterior polimorf distrofi, leberin konjenital amarozi, subkapsüler katarakt ve rubinstein- taybi sendromu gibi diğer hastalıklar eşlik edebilir.

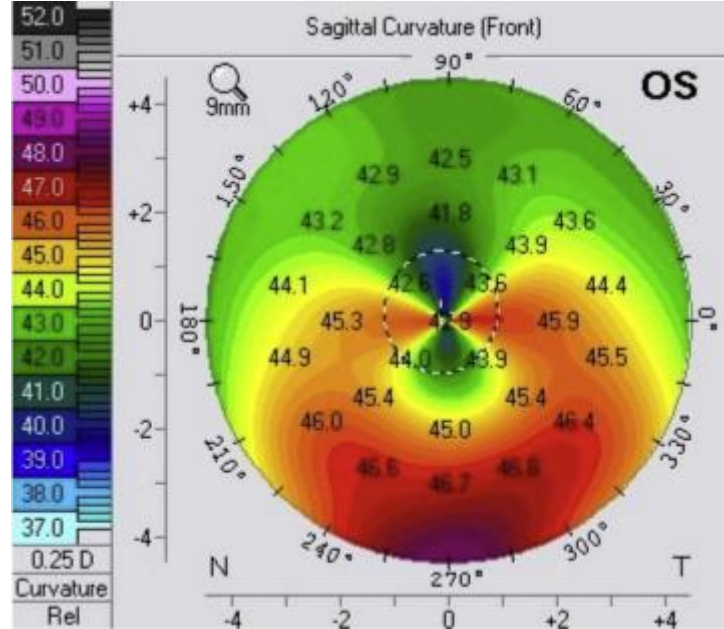
Pellusid Marjinal Dejenerasyon (PMD) (Keratotorus)

Kornea alt kadrantlarında periferik incelmeye karakterizedir. İncelme bölgesi genellikle epitelize, saydam, avaskulerdir ve lipit depolanması yoktur. Pellusid marjinal dejenerasyonda limbus ile incelme arasında 1-2 mm sağlam normal kalınlıkta kornea bulunur. Saat 4-8 arası alt periferik korneada bant şeklinde incelme ve öne doğru büyüme ile karakterizedir. Gözler arasında asimetri vardır. En sık 20-40 yaşları arasında görülür. Kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Progresif, bilateral ve idiyopatik olan bu dejenerasyonda kornea saydamdır. Keratokonusun yakın akrabası olan pellusid marjinal dejenerasyon mooren ülserinden ayırt edilmelidir."Pellusid" terimi saydam anlamına gelmekte olup PMD'yi Terrien marjinal dejenerasyondan ayırt etmekte kullanılmaktadır.

Pellusid marjinal dejenerasyon kontakt lens kullanmakta güçlük yaratan ilerleyici kurala aykırı astigmatizmayla, sık gözlük değişimiyle veya diğer gözü tam gören bir hastada rutin muayene esnasında kendini gösterebilir.

Pellusid marjinal dejenerasyon hastalığında, maksimum incelme maksimum diyoptrik güç alanının hemen altında bulunur. Bazı olgularda yengeç paterni

görünümü olabileceği gibi glob tarzında koni de görülebilir (Şekil 2.17). Kontakt lens kullanımı, geçirilmiş refraktif cerrahiler ve korneal skarlar keratokonusa benzer topografik haritalar meydana getirebilir. Bazı durumlarda ise akut hidrops atakları ve perforasyona yol açabilir.



Şekil 2.17. Pellucid marjinal dejenerasyon hastasında axial haritada yengeç paterni.

Orta vakalarda incelleme bölgesinin farklı olmasından dolayı klayca keratokonustan ayırt edilebilir. Erken vakalarda kornea nispeten normal görünür. İleri vakalarda incelleme eğer alt korneada ve geniş ise keratokonustan ayırt etmek güçtür. Apeksin yerleşimindeki ve buna bağlı güç dağılımındaki farklılıklar nedeniyle, Pellucid marjinal dejenerasyon ve keratokonusun kornea topografisi haritalardaki YSA profilleri ve Gauss haritası paternleri birbirlerinden farklıdır.

Uygulanacak tedavi korneal çıktının derecesine bağlıdır. Gözlük ile düzeltme irregüler astigmatizma nedeniyle yetersiz kalır. Kontakt lens ektazi az olduğunda kullanılabilir. İleri vakalarda keratoplasti uygulanabilir. Keratoplastiye alternatif olarak diatermi, lameller keratoplasti uygulanabilir.

Posterior Keratokonus

Genellikle doğumda var olan ve birçok vakada bir gelişim anomalisi gösteren ailesel ön kamara lavaj sendromu ile yakın ilişki içerisinde. Çoğunlukla kadınlarda gözlenir.

Posterior korneada santral veya parasantral incelme ve üzerindeki stromada lokalize bulanıklık ile karakterizedir. Genellikle defekt bölgesinde Descemet membranı ve endotel mevcuttur. Sıklıkla tek taraflı ve sporadiktir. Tek başına olabildiği gibi glokom, aniridi, uvea ektopisi, lens opasiteleri, kolobom, koroid ve retina sklerozu, optik sinir hipoplazisi dahil diğer anomalilerle beraber olabilir. Kerotometre genellikle normal veya normalden düzdür. Astigmatizma ve ambliyopi görülebilir.

İyatrojenik Keratokonus (Keratektazi)

Keratektazi veya kornea refraktif cerrahisi sonrası ektazi, refraktif cerrahinin en korkutucu komplikasyonlarından birisidir.

Excimer lazerin kullanıldığı tüm inceltici yöntemler (LASIK, epiLASIK, LASEK ve PRK) ve insizyonel (radial keratotomi, astigmatik keratotomi) girişimler korneayı değişik derecelerde biyomekanik olarak zayıflatarak riskli hastalarda ektazi gelişmesine yol açar. Bu hastaların çoğundaki en sık başvuru bulgusu refraktif cerrahiden aylar/yıllar sonra artan astigmatizmadır.

Elektif cerrahi düzeltme için ektazi açısından düşük topografik riskli hastaları seçmek oldukça önemlidir. LASIK sonrasında diğer parametrelerin stabil olduğu düşük bir astigmatizma ile karşılaşmak normaldir. İlerleyici astigmatizma, artan düzensizlik, artmış posterior float ve pakimetrede giderek incelme ise yüksek oranda keratektazi düşündürür.

Psödokeratokonus

Uzun süredir kontakt lens kullanan, kornea incelmesinin bulunmadığı ve keratokonusun diğer bulgularının (Vogt striaları ve Fleischer halkası) olmadığı hastalarda keratokonusu düşündüren topografik bulgular varsa, bu duruma psödokeratokonus (korneal *warp* sendromu) denir[275]. Korneal *warp* sendromu kontakt lensin mekanik etkileri ve korneal hipoksi sonucunda oluşur.

Psödokeratokonus, lokal kornea dikleşmesi, negatif korneal asferisite, posterior kornea elevasyonu, yüksek astigmatizma değerleri ve anormal derecede

artmış ön ve arka kornea aberasyonları dahil olmak üzere keratokonus ile uyumlu bazı topografik özellikler gösterir.

Sert kontakt lensi korneaya tam santralize olmamış ve genellikle üste doğru santralize olmuş hastalarda görülebilen bir durumdur. Sert gaz geçirgen kontakt lenslerin yanı sıra bazı yumuşak torik kontakt lenslerin takılması da psödokeratokonusa neden olabilir. Lensin altında göreceli bir düzleşme, lensin oturma yerinin dışındaki korneada göreceli bir dikleşme ve radyal asimetri görülür. Kornea ile lens ilişkisi kötüdür. Korneal distorsiyon ve retinoskopide makas refleksi görülebilir. Hastaların kontakt lens kullanımına ara vermeleri veya bırakmaları durumunda geri dönüşümlü bir klinik tablodur.

Sekonder Keratokonus

Sekonder keratokonus için en yaygın altta yatan neden korneal ülserdir. Ek olarak herpes, interstisyel keratit, trahom, sert kontakt lenslerin alerjik kişiler tarafından uzun süre kullanılması sonucu ve travma geçirmiş kornealarda da görülür. Keratometre değeri keratokonusa benzer değerlerdedir. Ama yarık lamba ile muayenede enflamasyon, neovaskülarizasyon, konjonktiva hastalıkları ve travma izleri görülerek ayırıcı tanısı yapılır. Ayrıca primer keratokonustan tek bir gözle sınırlı olması, başlangıç yaşının değişmesi, kornea opasitesinin konumu ve derinliği ve her zaman konik olmayan düzensiz korneal protrüzyonunun olması ile de ayrılabilir.

Sekonder keratokonusun bir diğer tipi Terrien marjinal distrofidir. Belirgin astigmatizma ile keratokonusu andırır ama santral ve parasantral kalınlık normaldir. Tipik lezyon paralimbal bölgenin yanında ve alttadır.

2.2.12. Sınıflama

Keratokonusun sınıflandırılması hastalığa yaklaşımın ilk adımıdır. Çünkü hastalığın şiddeti ve hastanın teşhis ve tedavi edilme aşaması tedavi sonuçlarını büyük oranda etkiler.

Keratokonusun morfoloji, keratometri ölçümleri, plasido diskleri, bilgisayarlı videokeratoskop (topografi) ve tomografi verileri ile birlikte oküler bulgulara da dayanan çeşitli sınıflandırmaları yapılmıştır.

Morfoloji:

Topogometre keratometreye takılan bir ataçmandır. Konun apikal yerleşimini ve şeklini ayırt etmek için kullanılır. Topogometre ile koninin üç temel morfolojik şekli tanımlanmıştır. Hastaların iki gözünde farklı koni tipleri görülebilir.

Nipel: Koninin çapı 5 mm veya daha küçüktür. Yuvarlak morfolojiye sahiptir ve merkezi veya parasantral korneada, daha yaygın olarak infero-nazal korneal kadranda bulunur. En sık tiptir ve çapı sınırlıdır. Kontakt lenslerle düzeltme oldukça başarılıdır.

Oval: Koninin çapı 5 mm den büyüktür ve daha yaygın olarak infero-temporal korneal kadranda olur. Elipsoid şekillidir. Korneal akut hidropsa meyillidir. Kontakt lens ile düzeltilmesi daha zordur.

Globus: Koninin çapı 6 mm'den büyük olup koni korneanın 3/4 ünü kapsar. Nadir görülür. Kontakt lens düzeltilmesi, çok sınırlı durumlar dışında zor bir işittir.

Keratometrik sınıflama:

Hafif: Keratometrik değer 48 D'den küçüktür.

Orta: Keratometrik değer 48 D ile 54 D arasındadır.

İleri: Keratometrik değer 54 D' den büyüktür.

Amsler-Krumeich sınıflaması[276]

Korneal topografi cihazlarının gelişimi ile bütün keratokonus olgularını kapsayan yeni sınıflamalar ortaya çıkmıştır. Keratokonus sınıflamasında daha pratik ve daha yaygın olarak kullanılan bir diğer sınıflama Amsler-Krumeich sınıflamasıdır

Amsler-Krumeich sistemi, keratokonusu refraksiyon, santral keratometri, skar varlığı veya yokluğu ve merkezi kornea kalınlığına göre 4 evrede sınıflandırır:

Evre I

- Eksantrik dikleşme
- Miyopi ve/veya 5 D'den küçük astigmatizma
- 48 D'den küçük ortalama santral keratometri değeri
- Korneal skar yok.

Evre II

- Miyopi ve/veya 5 D ile 8 D arasında indüklenmiş astigmatizma
- 53 D'nin altında ortalama santral keratometri değeri
- En ince kornea kalınlığı 400 mikronun üzerinde.

- Korneal skarı yok

Evre III

- Miyopi ve/veya 8 D ile 10 D arasında indüklenmiş astigmatizma
- 53 D'nin üzerinde ortalama santral keratometri değeri
- En ince kornea kalınlığı 300 ile 400 mikron arasında
- Korneal skarı yok

Evre IV

- Refraksiyon ölçülemiyor
- 55.0 D den büyük ortalama santral keratometri değeri
- En ince kornea kalınlığı 200 mikron
- Santral korneal skarı mevcut

Alio- Shabayek sınıflaması[277]

Amsler-Krumeich sınıflamasına korneal aberasyonlar eklenerek yapılmış bir sınıflamadır.

Evre I

- Ortalama K değeri $\leq 48.0D$
- Virgül şeklindeki aberasyonlar 1.50-2.50 μm , arası
- Korneal skar yok

Evre II

- Ortalama K değeri 48 - 53.0 D arası
- Virgül şeklindeki aberasyonlar 2.50- 3.50 μm arası
- Korneal skar yok
- En ince noktada pakimetrik değer $> 400 \mu$

Evre III

- Ortalama K değeri 53 - 55.0 D arası
- Virgül şeklindeki aberasyonlar 3.50- 4.50 μm arası
- Korneal skar yok
- En ince noktada pakimetrik değer 300-400 μ arası

Evre IV

- Ortalama K değeri $> 55.0 D$
- Virgül şeklindeki aberasyonlar $> 4.50 \mu m$
- Korneal skar var

- En ince noktada pakimetrik değer 200 μ

Videokeratografik Sınıflama[278]

Bilgisayar destekli videofotokeratoskopi, ön kornea yüzeyinde topografyadaki ince değişiklikleri tespit etmek için hassas bir araçtır ve kornea şeklinin ayrıntılı kalitatif ve kantitatif analizine izin verir.

Placido disk tabanlı bilgisayar videokeratoskopları, bir keratometre ve bir fotokeratoskopun birleşik özelliklerine sahip olduğundan, merkezi kornea ve parasantral korneadaki eğrilik değişikliklerini tespit etmek ve belgelemek için çok uygundur.

- Keratokonus: Yarık lamba değerlendirilmesinde stromal incelmeye, Vogt çizgisi, fleischer halkası, munson işareti ve retinoskopide makaslama refleksi gibi klinik bulgulardan 1 veya daha fazlasının eşlik etmesi olarak değerlendirilir.

- Erken keratokonus: Yarık lamba muayanesinde keratokonus bulgusu yoktur. Retinoskopide sadece makaslama refleksi görülür. Videokeratografide radyal aksta kaymayla birlikte asimetrik papyon paterni görülür.

- Keratokonus şüphesi: Yarık lamba muayanesinde keratokonus bulgusu izlenmez. Retinoskopide makaslama refleksi görülmez. Sadece videokeratografide radyal aksta kaymayla birlikte asimetrik papyon paterni görülür. Olguların çoğunda hastalar yeterli süre izlenirse bilateral keratokonus gelişecektir.

- Normal: Keratokonusun klinik muayane bulguları gözükmez. Retinoskopide makaslama refleksi ve videokeratografide radyal aksta kaymayla birlikte asimetrik papyon paterni görülmez.

CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) Sınıflaması [279]

CLEK grubunun yaptığı sınıflama diğer sınıflamalara göre daha kapsamlı bir sınıflama özelliğini taşımaktadır.

Keratokonusta altın standart evreleme:

Normal:

- Düzenli aksiyel topografi paterni (yuvarlak, oval, simetrik papyon vb.)
- Normal biyomikroskopi

- Düzeltilmiş görme keskinliği logMar eşelinde 4 m'den ≥ 55 harf (başka oküler patoloji yok)

Atipik Normal:

- Biyomikroskopik muayene veya anamnez ile açıklanamayan olağandışı aksiyel topografi bulguları (kontakt lens warpage sendromu, keratokonusa tipik olmayan korneal skar, refraktif cerrahi hikayesi)

- Normal görme keskinliği veya vizyonda hafif azalma

Keratokonus Şüphesi:

- Şüpheli aksiyel topografi (izole dikleşme alanı, santral dikleşme >48 D)

- Normal biyomikroskopi

- Düzeltilmiş görme keskinliği logMar eşelinde 4 m'den ≥ 55 harf

Hafif keratokonus:

- Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi

- Flat keratometri değerleri <51 D

- Fleischer halkası veya Vogt striası

- Korneal skar görülmez

- Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 m'den < 55 harf)

Orta Keratokonus:

- Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi

- Flat keratometri değerleri 51.25-56.00 D veya ≥ 8 D astigmatizma

- Fleischer halkası veya Vogt striası

- CLEK (*Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus*) grade 3'ü de kapsayan korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu, iyi sınırlı her türlü stromal skar)

- Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 m'den <45 harf)

Ciddi Keratokonus:

- Belirgin dikleşme alanları gösteren keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi

- Flat keratometri değerleri >56.00 D

- Fleischer halkası veya Vogt striası

- CLEK grade 4'ü de kapsayan korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu her türlü dense/opak skar)

- Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 m'den <30 harf)

Keratokonus Ciddiyet Skorlaması

Yukarda bahsi geçen sınıflama yöntemleri ile keratokonus hastalığı objektif olarak sınıflandırılmamaktadır. Bazen ileri evrelerde yüksek görme, düşük evrelerde de az görmesi olan hastalar olabilmektedir. Bu amaçla CLEK çalışma grubu keratokonus hastalarının yaşam kalitesi, görme düzeyi, korneal değişiklikleri ve progresyon düzeylerini de göz önüne alarak wavefront analizlerinden elde edilen değerleri de içeren keratokonus ciddiyet skorlaması (*keratoconus severity score*) da yayınlamıştır. CLEK sınıflamasına yüksek sıralı RMS (*root mean square*) ve ortalama korneal güç ilave edilerek hastalığın şiddeti belirlenmiştir.

Keratokonus ciddiyet skorlaması:

Grade 0: Normal topografi: Etkilenme yok

- Biyomikroskopide keratokonusa ait bulgu yok ve skar izlenmez
- Aksiyel topografi bulguları normal
- Ortalama korneal güç 47.75 D ve altında
- Yüksek sıralı RMS değeri 0.65 ve altında

Grade 1: Atipik topografi: Etkilenme yok

- Biyomikroskopide keratokonusa ait bulgu yok ve skar izlenmez
- Atipik aksiyel topografi: Düzensiz patern veya asimetrik superior veya inferior papyon görünümü

- Ortalama korneal güç 48.00 D ve altında

- Yüksek sıralı RMS değeri 1.00 ve altında

Grade 2: Şüpheli topografi

- Biyomikroskopide keratokonusa ait bulgu yok ve skar izlenmez
- Aksiyel topografide izole dikleşme alanları
- Ortalama korneal güç 49.00 D ve altında olması
- $1.00 < \text{Yüksek sıralı RMS değeri} \leq 1.50$

Grade 3: Hafif şiddette keratokonus

- Biyomikroskopik bulgular izlenebilir. Ancak korneal skar izlenmez.
- Aksiyel topografide keratokonussa uyumlu görünüm
- Ortalama korneal güç 52.00 D ve altında olması
- $1.50 < \text{Yüksek sıralı RMS değeri} \leq 3.50$

Grade 4: Orta şiddette keratokonus

- Biyomikroskopide keratokonusa ait bulgular izlenebilir.
- Aksiyel topografide keratokonus ile uyumlu görünüm
- Ortalama korneal güç 52.00 D ve altında
- $1.50 < \text{Yüksek sıralı RMS değeri} \leq 3.50$
- Keratokonusla uyumlu korneal skar izlenebilir.

Grade 5: Ciddi keratokonus

- Biyomikroskopide keratokonusa ait bulgular izlenebilir.
- Aksiyel topografide keratokonusla uyumlu görünüm
- Ortalama korneal güç 56.00 D üzerinde
- Yüksek sıralı RMS değeri 5,75 in üzerinde
- Korneal skar mevcut

ABCD sınıflaması[280]

Modası geçmiş olsa da yaygın olarak kullanılan Amsler-Krumeich sisteminde kornea görüntüleme teknolojik ilerlemelerden yararlanılmamaktadır. Arka kornea yüzeyi ve tam pakimetrik veriler kullanılmaz. Sadece ön kornea yüzeyi değerlendirilir. ABCD sınıflandırma sistemi 2016 yılında yapılmış yeni bir sınıflamadır. Hem ön hem de arka kornea yüzeyleri hakkında bilgi taşır ve keratokonuslu korneanın daha önce mümkün olandan çok daha gelişmiş bir tanımlamasına izin verir.

Amsler-Krumeich sınıflandırmasında eksik olan hem anatomik hem de fonksiyonel verileri içerir. Hem arka kornea yüzeyi verilerini elde etmek hem de korneanın en ince noktasını değerlendirmek için tomografi bağımlıdır. Merkezi en ince nokta olan 3 mm'lik zonu kullanır, bu alan ektatik bölgeyi kmax veya maksimum yükseklik gibi tek noktalı parametrelerden daha iyi temsil eder. Ayrıca, korneanın farklı yüzeyleri farklı tıbbi veya cerrahi müdahalelere daha uygun olabileceğinden daha özel tedavi planlarına izin verir.

Sınıflamada kullanılan kriterler:

- A kriteri - ARC (Anterior Radius of Curvature): Korneanın en ince olduğu bölgenin ön eğrilik yarıçapı
- B kriteri - PRC (Posterior Radius of Curvature): Korneanın en ince olduğu bölgenin arka eğrilik yarıçapı
- C kriteri: En ince pakimetri değeri
- D kriteri: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği'dir.

Her bir kriter kendi içinde evrelendirilmiştir ve sonucuna göre ayrı ayrı evre değeri belirtilmektedir. Örneğin; A2 B2 C1 D2 gibi evrelendirilen bir hasta A kriteri için 2. evreye girmektedir, aynı hasta B kriteri için 2, C kriteri için 1 ve D kriteri için 2. evrede bir hastadır. Ayrıca skarlaşma yoksa ‘-’ skarlaşma var fakat iris detaylarını gizlemiyorsa ‘+’, skarlaşma var ve iris detaylarını gizliyor ise ‘++’ işareti eklenir.

Bu derecelendirme sisteminin kullanımı nispeten basittir. Her bir bileşeni bağımsız olarak derecelendirmesi ve subklinik hastalığın tanınmasına yardımcı olması en büyük avantajlarından. Ayrıca olası hastalığın yokluğunu daha iyi yansıtmak için bir aşama (evre 0) barındırır (Şekil 2.18).

A Kriteri (Ön Eğrilik Yarıçapı):

- Evre 0: Ön eğrilik yarıçapı >7.25 mm (< 46.5 D)
- Evre 1: Ön eğrilik yarıçapı 7.05 mm - 7.25 mm arasında (46.5 D - 48 D arasında)
- Evre 2: Ön eğrilik yarıçapı 6.35 mm - 7.05 mm arasında (48 D - 53.0 D arasında)
- Evre 3: Ön eğrilik yarıçapı 6.15 mm - 6.35 mm arasında (53.0 D - 55.0 D arasında)
- Evre 4: Ön eğrilik yarıçapı < 6.15 mm (> 55.0 D)

B Kriteri (Arka Eğrilik Yarıçapı):

- Evre 0: Arka eğrilik yarıçapı >5.90 mm (< 57.25 D)
- Evre 1: Arka eğrilik yarıçapı 5.70 mm - 5.90 mm arasında (57.25 D - 59.25 D arasında)
- Evre 2: Arka eğrilik yarıçapı 5.15 mm - 5.70 mm arasında (59.25 D - 65.5 D arasında)
- Evre 3: Arka eğrilik yarıçapı 4.95 mm - 5.15 mm arasında (65.5 D - 68.5 D arasında)
- Evre 4: Arka eğrilik yarıçapı < 4.95 mm (>68.5 D)

C Kriteri (En ince pakimetri):

- Evre 0: En ince pakimetri değeri > 490 μ m
- Evre 1: En ince pakimetri değeri 450 - 490 μ m
- Evre 2: En ince pakimetri değeri 400 - 450 μ m
- Evre 3: En ince pakimetri değeri 300 - 400 μ m

- Evre 4: En ince pakimetri değeri 300 μm

D Kriteri (En iyi düzeltilmiş görme keskinliği):

- Evre 0: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/20 (1.0)
- Evre 1: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $< 20/20$ (< 1.0)
- Evre 2: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $< 20/40$ (< 0.5)
- Evre 3: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $< 20/100$ (< 0.2)
- Evre 4: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $< 20/400$ (< 0.05)

ABCD criteria	A	B	C	D	Scarring
	ARC (3 mm zone)	PRC (3 mm zone)	Thinnest pachy (μm)	BDVA	
Stage 0	>7.25 mm ($<46.5\text{D}$)	>5.90 mm ($<57.25\text{D}$)	>490	$\geq 20/20$	-
Stage 1	>7.05 mm ($<48.0\text{D}$)	>5.70 mm ($<59.25\text{D}$)	>450	$>20/20$	-,+,++
Stage 2	>6.35 mm ($<53.0\text{D}$)	>5.15 mm ($<65.5\text{D}$)	>400	$<20/40$	-,+,++
Stage 3	>6.15 mm ($<55.0\text{D}$)	>4.95 mm ($<68.5\text{D}$)	>300	$<20/100$	-,+,++
Stage 4	<6.15 mm ($>55.0\text{D}$)	<4.95 mm ($>68.5\text{D}$)	≤ 300	$<20/400$	-,+,++

Şekil 2.18. ABCD sınıflaması-

Tur ve ark.[281]'dan alınmıştır.

2.2.13. Tedavi

Keratokonusta tedavi yönetimini etkileyen en önemli faktör hastalığın şiddetidir. Tedavinin amacı iyi bir görme keskinliğinin sağlanmasıdır. Bu amaçla erken dönemdeki vakalar gözlük ile, hafif ve orta dereceli vakalar kontakt lens ile düzeltilir. Korneada lökom oluşmuş veya kontakt lens ile görme seviyesi artırılmayan ciddi vakalarda ise keratoplasti gibi cerrahi yöntemlere gereksinim doğabilmektedir.

Diğer cerrahi tedavi seçenekleri kornea içi halka segmentleri, korneal çapraz bağlama, lazer tedavileri (fotorefraktif keratektomi, fototerapötik keratoktomi, lasik in situ keratomileusis) göz içi lens implantları veya bunların bir kombinasyonundan oluşur.

Keratokonus Tedavisinde Cerrahi Dışı Tedavi Yöntemleri

Gözlük:

Keratokonusun erken döneminde ve forme fruste keratokonusta gözlük ile düzeltme yeterli olabilir. Ancak hastalık ilerledikçe, düzensiz astigmatizma gelişir ve gözlük ile yeterli görme keskinliği elde edilemez[1].

Kontakt Lens:

Adolf Fick 1888'de keratokonus tedavisinde kontakt lens kullanımını ilk tarif eden kişi olmuştur[282]. O zamandan beri, erken ve orta keratokonus vakaları için kontakt lens kullanımını en yaygın ve başarılı bir tedavi seçeneği olarak yerini almıştır.

Keratokonusta kontakt lens uygulamanın amacı, düzensiz astigmatizma ve optik özellikleri bozulmuş ektazik korneanın ön yüzeyini kaplayarak düzenli sferik bir ön yüzeyin oluşmasını sağlamaktır. Kontakt lensler hastalığın ilerlemesini engellemez.

30 yıl boyunca 518 keratokonus hastasının (1004 göz) kontakt lens kullanımını değerlendiren bir çalışma, kontakt lens kullanımının tatmin edici bir tedavi olduğunu ve hastaların yaklaşık % 99'unda cerrahi ihtiyacını geciktirdiğini göstermiştir[283].

Keratokonus için kontakt lensler hidrojel, silikon hidrojel, sert gaz geçirgen ve hibrit (ortası sert kenarları yumuşak lens)malzemelerle üretilmesine rağmen, yüksek düzeydeki irregüler astigmatizma diğer kontakt lenslerle düzeltilemeyeceği için sert gaz geçirgen kontakt lensler en yaygın olarak kullanılan kontakt lens tipidir. Son yıllarda kontakt lenslerde çok önemli gelişmeler olmuş; oksijen geçirgenlikleri artmış, materyal özellikleri geliştirilmiş, lens dizaynları göz fizyolojisi ve anatomisine daha uygun bir hale getirilmiş ve sonuç olarak, hastadaki optik başarı ve konfor artırılmaya çalışılmıştır.

Keratokonusta seçilebilecek kontakt lens tipleri şu şekildedir:

- Sert gaz geçirgen kontakt lensler
- Yumuşak kontakt lensler
- Sert-yumuşak kontakt lens kombinasyonları
- Sklera lensleri

Bu alternatifler içerisinde, en doğru lens seçimini yapabilmek için konun yeri, konun büyüklüğü, miyopi derecesi, keratometrik değerler, korneanın topografik profili, hastalığın derecesi ve ilerleme hızı, kontakt lens ile düzeltilmiş görme derecesi, kontakt lens toleransı göz önüne alınmalıdır.

Sert Gaz Geçirgen Kontakt Lensler

Sert gaz geçirgen lensler keratokonusun neden olduğu düzensiz kornea yüzeyini maskeleyerek düzgün bir yüzey oluştururlar. Yapı olarak sert ve çap olarak da korneadan küçük lenslerdir.

Sert gaz geçirgen kontakt lensler de apikal açıklık(apical clearance), apikal dayanma (apical touch) ve üç noktadan temas (three-point touch) olmak üzere üç tip uygulama stratejisi kullanılır.

Apikal açıklık (apical clearance): Apikal bölgede temas yoktur, midperiferde iki noktadan destek alır. Apikal açıklık oksijen ve gözyaşının rahat değişimine imkan tanır. İncelmiş korneal apekse dokunmadığı için daha az travmaya neden olur. Görme aksından hafifçe aşağıda olan küçük koni apeksleri için en uygun yöntemdir. Apikal açıklıkta gözyaşı birikimiyle görme keskinliği azalır.

Apikal dayanma (apical touch): Apeksi yer değiştirmiş, geniş koniler için uygulanır. Sert lens düz ve geniş çaplı uygulanır. 4 mm ve üzerinde merkezi dokunma alanı olduğundan dolayı erezyon ve skar olasılığı yüksektir. Bu teknik iyi bir görme keskinliği ve keratokonus progresyon kontrolü sağlar.

Üç noktadan temas(three-point touch): 2-3 mm'lik apikal temas ve horizontal düzlemde parasantral korneaya 2 temas noktası vardır. Üç temas alanı olduğundan dolayı lensin ağırlığının etkisi geniş bir alana dağılır. Apikal temas 2-3 mm'yi aşarsa kornea erozyonu oluşabilir. Merkezi konilerde tercih edilmelidir. İyi bir görme keskinliği ve keratokonus progresyon kontrolü sağlar.

Yumuşak Kontakt Lensler

Sert lens takamayan başlangıç ve forme fruste keratokonusta uygulanabilir.

Sert-yumuşak Kontakt Lens Kombinasyonları

Sert lens takamayan ileri evre keratokonus olgularında uygulanabilir. Piggyback lensler ve softperm lensleri kullanılır.

Piggyback lensler yumuşak lens üzerine oturtulmuş rijit lenslerdir. Lensin ortasında rijit lensin girebileceği bir çukur bulunmaktadır. Ayrıca yumuşak lensin üzerine rijit lens takılarak elde edilebilir fakat kullanımı daha zordur.

Softperm (hibrid) lensler piggyback lenslerin en iyi alternatifidir. Santralde rijit periferde yumuşak lens materyali vardır. Takıp çıkarılması daha zordur. Günümüzde piyasada olan yeni geliştirilmiş hibrid lensler yüksek oksijen geçirgenliğine sahiptir.

Sklera Lensleri

Orta ve ileri evre keratokonus hastalarında, hareketli olmaları nedeniyle yumuşak keratokonus lenslerinden rahatsız olan ve konforsuz olmaları ve sıklıkla düşmeleri nedeniyle de sert lensleri kullanamayan hastalarda çok iyi bir alternatiftir.

Skleral lensler korneaya bası yapmazlar ve gözle direkt teması limbus gerisinde sağlarlar. En önemli özelliklerinden bir tanesi de kornea önünde sıvı konulan bir rezervuarının olmasıdır. Bu sıvı sayesinde, kornea üzerinde çok daha düzgün bir optik yüzey oluşturulur. Skleral lensler gözde hareket etmemeleri ve kornea önünde oluşan bu optik yüzey sayesinde gözdeki aberasyonların düzeltilmesinde ve görme kalitesini ve düzeyini arttırmada diğer lenslere göre çok daha başarılıdır. Kornea lenslerini kullanamayanlarda relatif bir seçenek olup pahalı olmaları ve uygulama zorlukları sebebiyle çok tercih edilmemektedir.

Günümüzde ise keratokonus hastaları için özel olarak üretilmiş silikon hidrojel materyalli yumuşak kontakt lensler piyasada bulunmaktadır. Konfor avantajının yanı sıra görme keskinliğinde de sert lenslere yakın artış sağlamaktadırlar.

Keratokonus Tedavisinde Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Kontakt lenslere intolerans gelişen ya da uygun kontakt lens bulunamayan olgularda cerrahi girişim düşünülebilir.

Kornea İçi Halka Segmentleri

Görme keskinliğini artırmak, kontakt lens toleransını sağlamak ve korneal greft ihtiyacını önlemek veya geciktirmek amacıyla korneal stromaya bir veya iki polimetilmetakrilat segmentinin implantasyonundan oluşur. Amaç kornea kurvaturunun düzleştirilmesidir. Hafif veya orta keratokonus vakalarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. Kontrolsüz otoimmün, kollajen doku ve immün sistem hastalığı olanlarda, hamile ve emziren kadınlarda kontrendikedir.

Korneal Çapraz Bağlama

Keratokonusun patogenezi ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, kollajenler arası çapraz bağların azaldığı, kollajen liflerinin çaplarında azalma meydana geldiği ve enzimatik direncin zayıfladığı gösterilmiştir. Keratokonuslu kornealarda meydana gelen bu yapısal değişikliklerin düzeltilebilmesine yönelik araştırmalar son yıllarda hız kazanmıştır.

Keratokonus tedavisindeki amaç görme keskinliğini artırmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaktır. Özellikle ilerleyici keratokonus olgunlarında korneanın stromasındaki kollajen liflerin çapraz bağlantı sayısını arttırarak korneanın daha sert ve düzenli bir hal alması sonucu ilerlemeyi durdurulabilen veya azaltan kollajen çapraz bağlama tedavisi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Kollajen çapraz bağlanması üç ana reaksiyon sonucu oluşur:

Lizil Oksidaz Aracılı Enzimatik Çapraz Bağlama

Fizyolojik olarak gerçekleşen lizil oksidaz aracılı çapraz bağlanma, vücutta kollajen içeren kemik, deri ve kornea dahil hemen hemen her dokuda meydana gelir. Bu enzimatik reaksiyon, hücresel bağlanmayı desteklemek ve uygun sertliği sağlamak için stabil bir ECM yapısının oluşturulması için gereklidir.

Kollajen monomerleri, güçlü intermoleküler çapraz bağlantılarla bir araya gelirler. Kollajen lifler arasındaki çapraz bağlanmalar, doku olgunlaşma sürecinde doğal olarak gerçekleşir. Kollajen fibriller salgılandıkları zaman, her iki ucunda kısa segmentlere sahip kollajen zincirler (telopeptidler) şeklindedirler. Bu aşamada üçlü helikal konformasyon henüz oluşmamıştır. Lizil oksidaz, kollajenin telopeptid alanında bulunan ve yakınındaki gruplarla çapraz reaksiyona girebilen lizin rezidüleri üzerinde reaktif aldehydler üreterek kollajen fibriller arasındaki çapraz bağların oluşumunu katalize etmekten sorumlu bir bakır amin oksidazdır[284]. Bu reaksiyon, bir ϵ -amin (örn. Lizin) grubunun, lizil oksidaz tarafından katalize edilen bir aldehyd (örn. Alisin) haline dönüştürülmesi şeklinde gelişir. Doğal süreçte kollajen telopeptitleri arasında gerçekleşen bu çapraz bağlanmalar, kollajen fibrillerin üçlü helikal konfigürasyonunu oluşturur.

Lizil oksidaz, prokollajen C proteinaz tarafından aktif forma dönüştürülen inaktif bir proenzim olarak salgılanır. Ehler Danlos Sendromunda lizil oksidaz enzimi eksiktir.

Dudakova ve ark. [285], keratokonuslu korneal stromada LOX seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir.

Yaşlanmaya bağlı artan kollajen çapraz bağlanma, artan lizil oksidaz enzimi aktivasyonuna bağlı kollajenin aldehyd formasyonu ve postranslasyonel modifikasyonu sonucunda gelişmektedir[286].

İleri Glikasyon Son Ürünü Aracılı Enzimatik Olmayan Çapraz Bağlama **[Advanced Glycation End Product (AGE)-Mediated Crosslinking]**

Lizin, histidin ve arginin arasındaki kollajen heliksleri arasında enzimatik olmayan, ileri glikasyon son ürünü aracılı çapraz bağlanma meydana gelmekte ve enzimatik bozulmaya dirençli kararlı bağlar oluşmaktadır[287].

Diyabetes mellitusta enzimatik olmayan çapraz bağlanma Maillard reaksiyonu yoluyla gerçekleşir. Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu (Maillard reaksiyonu), ileri glikozilasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumuyla sonuçlanır. AGE'ler bağ dokusu kollajeni arasında çapraz bağlar oluşturur ve özellikle glikoz varlığında doku sertliğini artırır[288]. Bu tip çapraz bağlar, histidin, hidroksiprolin, hidroksilizin, tirozin ve treonin gibi amino asitler üzerinde gerçekleşir[289]. Retrospektif bir çalışma, diyabetik hastalarda keratokonus insidansının daha düşük olduğunu ve diyabetik kornealarda kornea biyomekaniklerinin arttığını göstermektedir[12].

Diyabete benzer şekilde, tütün kullanımı AGE'ler oluşturur ve ayrıca nitrojen oksitler, nitrit ve formaldehit gibi sigara dumanı yan ürünleri sonucu kollajen lifleri arasında çapraz bağlar oluşur[13]. Epidemiyolojik bir çalışmada sigara içenlerde keratokonus insidansı içmeyenlere göre önemli ölçüde düşük saptanmıştır[290].

Riboflavin Aracılı Fotooksidatif Çapraz Bağlama

İlk kez deneysel olarak fotosensitizör riboflavin ve ultraviyole A'nın birlikte kullanılmasıyla, korneadaki kollajenler arası çapraz bağların artırılması amaçlanmış ve bu konuda çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Wollensak ve ark. [291], riboflavin ve 370 nm dalga boyundaki ultraviyole A ile korneal çapraz bağlama sonucunda kornea sertliğini ve biyomekanik stabiliteyi arttırmayı amaçlamışlar ve keratokonustaki ilerlemenin durdurulabileceğini göstermişlerdir. Kollajen çapraz bağlama tedavisinin birçok çalışmada görmede artış sağladığı, ilerlemeyi durdurduğu veya yavaşlattığı gösterilmiştir[291, 292]. Özellikle ilerleyici keratokonusu olan kişilerde uygulanmaktadır.

Yapılan çalışmalar kollajen fibril yüzeyinde oluşan çapraz bağlarla biyomekanik sağlamlığın elde edildiğini; kollajen fibril etrafındaki protein ağında oluşan çapraz bağlarla da enzimatik direnç artışının sağlandığını göstermektedir. Artmış sertlik, proteolitik enzimlere karşı daha fazla direnç, azalmış kornea

geçirgenliği ve büyük kollajen moleküler agregatlarının oluşumu gibi tedavi sonrası çapraz bağlantı oluştuğunu destekleyen önemli deneysel kanıtlar vardır[293-296].

Riboflavin ve UV-A ile korneal çapraz bağlama sonucunda, korneanın yapısında meydana gelen değişiklikler aşağıda özetlenmiştir:

- Biyomekanik sağlamlık artar
- Kollajen lif çapı artar
- Büzüşme sıcaklığı yükselir
- Enzimatik direnç artar
- Ödeme karşı direnç artar

Merkezi bölgeden 6-7 mm çapında kornea epitelyumunun çıkarılmasından sonra riboflavin solüsyonunun (%0.1'lik riboflavin %20 'lik dekstran içerisinde dilue edilmiş solüsyon) 30 dakika damlatılmasını takiben 30 dakika ultraviyole A ile birlikte riboflavin uygulanmaktadır.

UVA ışınlarına maruz kalan fotosensitizan özelliği olan riboflavinin *singlet* ve *triplet* durumlarına uyarılmasıyla 2 tip kimyasal reaksiyon oluşur. Tip I reaksiyonda düşük oksijen konsantrasyonlarında radikaller veya radikal iyonları üretilir. Tip II de ise uyarılmış riboflavin tekli moleküler oksijen üretmek için oksijen ile reaksiyona girer[297]. Aerobik koşullar altında UVA'ya ilk 15 saniye maruz kalındığında, stromal proteinlerin reaktif oksijen türleri ile fotooksidasyonu Tip II reaksiyon sonucu oluşur. Bu kısa aşamadan sonra oksijen tükenir ve riboflavin ve proteinler arasındaki reaksiyon baskın olarak Tip I şeklinde gelişir. Reaktif ürünler daha sonra korneal stroma, kollajenler, proteoglikanlar, DNA ve RNA dahil olmak üzere birçok farklı molekülün kovalent çapraz bağlanmasını indükler. Bu şekilde korneanın biyomekanik gücünün artırılması ve dikleşmesinin yavaşlatılması amaçlanmaktadır. Riboflavin aynı zamanda UV-A ışınını absorbe ederek, etkinin korneada sınırlı kalmasını sağlayarak endotel, lens ve retina gibi önemli göz yapılarını korur[298]. Tedavi ile kornea refraktif indeksi ve saydamlığında klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmamaktadır.

Teorik olarak çapraz bağlanma sadece kollajen molekülleri arasında değil aynı zamanda kollajenler ve proteoglikan çekirdek proteinleri arasında da meydana gelir. Kollajenin sadece kendisiyle değil, aynı zamanda mimekan ve dekorin olmak üzere iki proteoglikan çekirdeği proteini ile de çapraz bağ kurabileceği ortaya çıkmıştır[299].

Riboflavin varlığında UVA radyasyonu korneanın ön 300 µm'da tutulur. Bu nedenle olası kornea endotel hasarını önlemek için epitel debridmanı sonrası en az 400 µm kalınlıkta korneanın kalması gerekmektedir[300].

Korneal çapraz bağlama yapılan hastalar üzerinde yapılan uzun süreli çalışmada en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde iyileşme, keratometrik değerlerin düzleşmesi ve koni ilerlemesinde önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir[301].

Korneada bulanıklık (haze) korneal çapraz bağlama tedavisinin en çok görülen komplikasyonlarından biridir. Genellikle klinik olarak önemli değildir ve zaman içerisinde tedaviyle gerilemektedir. En korkulan komplikasyon ise endotel hasarına bağlı oluşan dirençli kornea ödemi ve skar dokusudur. Ayrıca, bazı hastalarda azalmış kornea duyarlılığı, postoperatif infeksiyon/ülser, periferik steril infiltratlar, herpes reaktivasyonu ve kornea epitel iyileşmesinin gecikmesi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

Penetran keratoplasti (PKP):

Penetran keratoplastide alıcı kornea tüm katları ile birlikte çıkarılarak yeni bir donör şeffaf kornea dokusu ile değiştirilir. Kullanımı nispeten az sayıda vaka ile sınırlıdır. 2363 keratokonus hastasının 7 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada, hastaların % 21.6'sı PKP gerektirmiştir[302].

Korneal skarın olması, kontakt lens düzeltilmesine rağmen 20/40 'dan daha kötü görme keskinliği, 55 D'den daha dik korneal keratometri değeri, korneal astigmatizmanın 10 D den fazla olması, erken yaşta keratokonus gelişimi ve kontakt lens intoleransı olan ileri evre keratokonus hastalarında penetran keratoplasti gereklidir. Keratokonus penetran keratoplasti endikasyonları içinde başarı oranı en yüksek olan grubu oluşturur[303].

Derin Anterior Lameller Keratoplasti (DALK):

Alıcı korneanın endoteli ve descemet membranı yerinde bırakılarak, donör korneanın endotel ve descemet membranı dışındaki ön kısmının transplante edildiği bir cerrahi yöntemdir.

Penetran keratoplasti sonrası gelişen greft rejeksiyonu ve endotel hücre kaybı gibi komplikasyonlar nedeniyle günümüzde endotelin korunduğu lamellar keratoplasti teknikleri keratokonus hastalarında ilk cerrahi tedavi seçeneği olmaya başlamıştır.

Radyal Keratotomi:

Periferik kornea boyunca uzunlamasına insizyonların yapıldığı radyal keratotomi, keratokonusun tedavisinde çok düşük bir başarı ile kullanılmıştır.

Fotorefraktif Keratektomi (PRK):

Keratokonusun tedavisinde korneal stromadan az miktarda doku çıkarmak için bir excimer lazer kullanarak ön merkezi korneanın şeklini kalıcı olarak değiştiren bir tekniktir. Bu cerrahi teknik tedavi sonrası ektazilerin gelişimi ile ilişkilendirildiği için artık yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Orta derecede keratokonus tedavisi için diğer kornea cerrahi prosedürleri arasında excimer lazer destekli ön lameller keratoplasti, epikeratoplasti, laser-assisted in situ keratomileusis bulunur. Bu cerrahi tekniklerin kullanımından sonra da yüksek ektazi riski bildirilmiştir.

Keratokonusun tedavisinde göz içi lens implantasyonu, korneanın şeklini ve koni ilerlemesini etkilemediğinden dolayı kornea halkaları veya keratoplasti gibi diğer cerrahi tekniklerle kombinasyon halinde yapılabilir.

2.3. B2, B12, B9 Vitamini ve Homosistein

2.3.1. Riboflavin (Vitamin B2)

B2 vitamini olarak da bilinen riboflavin, suda çözünür vitaminler sınıfına aittir ve diyet tarafından sağlanır. Ribo (se) ve flavinin kimyasal bileşiminden oluşur. Riboflavin, dimetil izoalloksazin (izoalloksazin, tüm flavin moleküllerinin temel yapısıdır) ve ribitol (riboz şekerinin indirgenmiş formu): 7,8-dimetil-10- (1'-d-ribitol) izoalloksazinden oluşur. B2 vitamini vücutta sadece küçük miktarlarda depolanabilir. Bu nedenle her gün B2 vitamini tüketilmelidir. Ana kaynağı süt ve süt ürünleri, yumurta, et ve yeşil yapraklı sebzelerdir. ABD Gıda ve Beslenme Kurulu (*US Food and Nutritional Board*) yetişkin erkekler için 1.3 mg / gün ve yetişkin kadınlar için 1.1 mg / gün B2 vitamini alımını önermiştir.

Riboflavin eksikliği sıklıkla diğer suda çözünen vitamin eksiklikleri ile birlikte görülür. Nadiren de olsa izole olarak görülebilir. Ciddi riboflavin eksikliğinde dudak ve ağız kenarında çatlama, dilde inflamasyon, ışığa duyarlılık ve görme keskinliğinde azalma, katarakt gelişimi, gözlerde yanma ve kaşıntı ve müköz membranlarda bozukluk gelişir. Riboflavin eksikliğinde anemi ve seboreik dermatit

de gelişebilir. Bununla birlikte, ciddi riboflavin eksikliği nadir olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde subklinik eksiklikler daha yaygındır. Subklinik eksikliğin uzun vadeli etkileri yetişkinlerde bilinmemekle birlikte, çocuklarda büyüme geriliğine yol açmaktadır. İtalyada yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, yaşlıların yaklaşık % 20'sinde subklinik riboflavin eksikliği olduğu gösterilmiştir[304]. Amerikada ise, genel nüfusta % 12, siyahi bireylerde ise % 27 olarak bulunmuştur[305]. SLC52A1, SLC52A3 ve SLC52A2 genleri, hRTF1, hRTF2 ve hRTF3 riboflavin taşıyıcılarını kodlar. Bu genlerdeki mutasyonlar, bebeklikten genç erişkinliğe kadar değişen yaşlarda başlayabilen ve nadir görülen nörodejeneratif bir bozukluk olan Brown-Brown-Vialetto-Van Laere sendromu ile bağlantılıdır[306].

Riboflavin metabolik olarak aktif değildir. Flavin mononükleotid (FMN) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) formlarına dönüşerek aktifleşir. Riboflavin flavokinaz enzimi ile ribitolün fosforilasyonundan türetilen ve aktif formu olan FMN'ye dönüşür. FMN'ye adenosin trifosfattan (ATP) adenosin monofosfat (AMP) grubu bağlanarak FAD sentez edilir.

Riboflavin insan ve hayvan sağlığı üzerinde antioksidan olarak potansiyel bir etkiye sahiptir. Elektron taşıyıcıları olarak görev yapan ve bu nedenle bir dizi redoks reaksiyonlarında koenzim fonksiyonuna sahip olan flavin mononükleotid ve flavin adenin dinükleotidinin öncüsüdür. Riboflavin hücreleri lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vererek hücrel strese ve apoptozise yol açan serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı korumaktadır[24, 307]. Riboflavinin aynı zamanda antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilere de sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir[25-28].

2.3.2. Kobalamin (Vitamin B12)

B12 vitamini suda eriyen, insanlar tarafından sentezlenemeyen esansiyel bir vitamindir. Molekül yapısı, korin halkası içine yerleşmiş bir kobalt atomundan oluşan çekirdek ve buna bağlı nükleotid grubu olmak üzere başlıca iki kısımdan oluşur. B12 vitamini kimyasal yapısına göre, siyanokobalamin, hidroksikobalamin, adenzilkobalamin ve metilkobalamin olmak üzere dörde ayrılır.

İnsanda vitamin B12 hücre içinde iki önemli metabolik reaksiyonda koenzim olarak görev alır. Bunlardan birincisi; Metiyonin sentaz enzimi aracılığıyla, homosisteinden metiyonin aminoasiti sentez edilir. Bu reaksiyonda aynı zamanda folat koenzimi [N5- metiltetrahidrofolat (5-MTHF)] de gereklidir. İkincisi; metil malonil

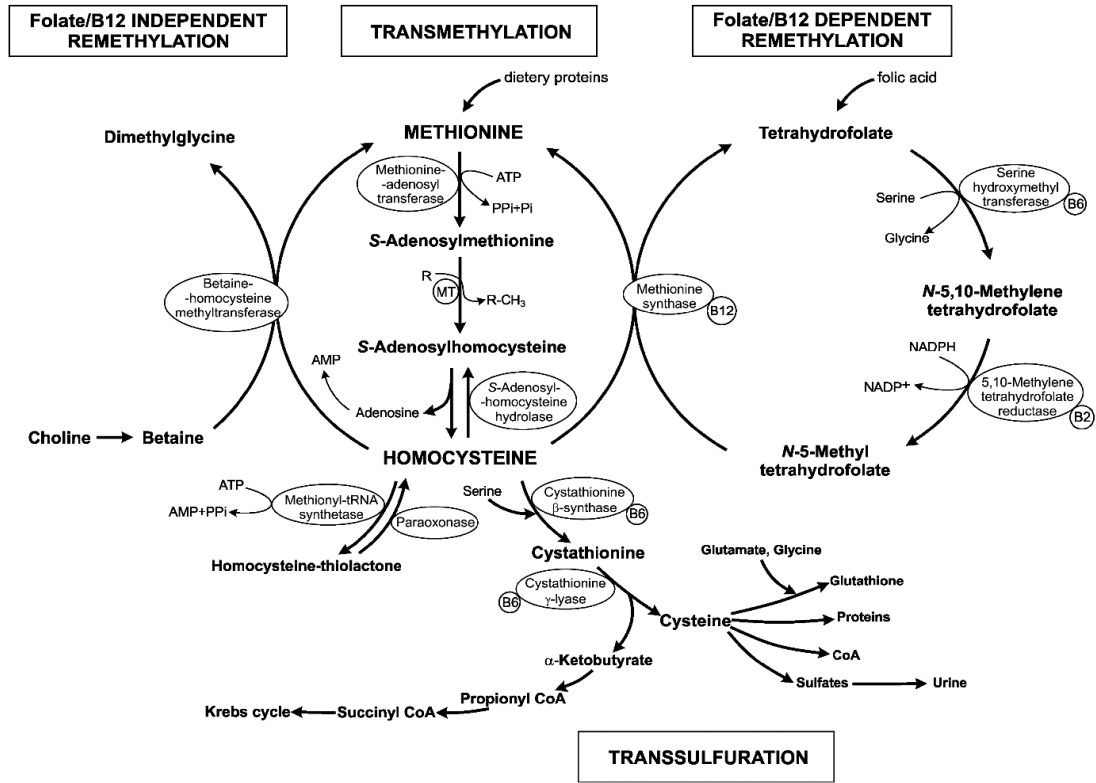
Koenzim A'nın metil malonil koenzim A mutaz enzimi tarafından suksinil koenzim A'ya dönüştürülmesi reaksiyonunda deoksiadenozil kobalamin koenzim olarak fonksiyon görür. B12 vitamini özellikle homosisteinin metiyonine dönüşümündeki remetilasyon basamağında etkilidir. Metiltetrahidrofolat, homosistein metil transferaz enzimi ve B12 vitamini etkisi ile homosisteini metilleyerek metiyonine dönüşmektedir (Şekil 2.19).

B12 vitamininin en önemli kaynağı karaciğer, glandüler dokular, kırmızı et, yumurta, peynir ve süt gibi hayvansal gıdalardır. Günlük B12 ihtiyacı yetişkinde 2 mikrogram, çocuklarda 0.4-2.4 mikrogramdır. Diyetle ortalama 5-30 mikrogram/gün B12 alınır. Vitamin B12 eksikliği, diyetle alım eksikliği, malabsorpsiyon, intrensek faktör eksikliği, ince barsak patolojileri, ilaca bağlı emilim bozukluğu gibi birçok nedene bağlı meydana gelebilir.

2.3.3. Folat (Vitamin B9)

Folik asit (folat) pteridin, p-aminobenzoik asit ve glutamik asitten oluşan pteroilglutamik asit yapısında, suda çözünen bir B vitaminidir. Bitkisel ve hayvansal kaynaklı gıdalarda doğal olarak bulunmaktadır. Folik asit ve türevleri başta pürin ve pirimidin, homosistein ve metionin aminoasitlerinin metabolizması gibi önemli biyokimyasal olaylarda rol almaktadırlar. Homosisteinin metionin sentaz enzimi yardımıyla metiyonine dönüşmesi için folik asitin aktif metaboliti olan 5-Metiltetrahidrofolat kofaktör olarak kullanılır (Bkz. Şekil 2.19).

Günlük diyetle yaklaşık 400 µg folat bulunur. İnsanda günlük ihtiyaç ise yaklaşık 50 µg kadardır. Toplam folatın normal serum seviyesi yaklaşık 5 ila 15 ng / mL dir. Diyetle alımında eksiklik, kullanım defektleri, gastrointestinal sistemde emilimini etkileyen hastalıklar, kanser hastaları, aşırı alkol alımı, ilaç yan etkileri ve aktif folat oluşumu için gerekli enzim veya kofaktör eksiklikleri gibi birçok faktör nedeniyle folik asit eksikliği oluşabilir.



Şekil 2.19. Homosistein metabolizması-
Škovierová ve ark. [308]'dan alınmıştır.

2.3.4. Homosistein

Homosistein diyetle birlikte alınan metiyoninin metabolizması sonucu oluşan, sülfür içeren ve proteinlerin yapısına girmeyen bir aminoasittir. İnsan plazmasında homosistein, hem indirgenmiş (redükte) hem de yükseltgenmiş (oksidize) formda, serbest veya proteine bağlı olarak bulunur. Homosistein, kofaktör olarak vitamin B12 kullanılırsa remetilasyonla tekrar metiyonine veya vitamin B6 kullanılırsa transsülfürasyonla sisteine metabolize olur.

Plazmada toplam homosisteinin normal konsantrasyonları 5 ila 16 $\mu\text{mol} / \text{L}$ arasındadır. Yapılan çalışmalarda, vasküler patolojilerin 10 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde başladığı gösterilmiştir[309]. Bu yüzden homosistein konsantrasyonu için üst sınır 10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ alınması daha anlamlıdır. Türk toplumu için yapılan referans çalışmasında ise homosisteinemi üst sınırı 12 $\mu\text{mol/L}$ bulunmuştur[310]. Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir ve aynı yaşta erkeklerde kadınlardan %10 kadar yüksektir.

Homosistein düzeyi; metabolizmadaki genetik bozukluklar (enzim defektleri ve konjenital eksiklik), kronik hastalıklar, vitamin ve beslenme eksiklikleri (folik asit, vitamin B12, B2 ve B6 eksikliği), kişisel özellikler (yaş, cinsiyet vb.) ve bazı ilaçlardan etkilenmektedir.

Vücuttaki homosistein iki şekilde metabolize olur; remetilasyon ve transsülfürasyon (Bkz. Şekil 2.19).

Remetilasyon yolu: Homosisteinden, metiyoninin sentezi iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda; betain homosistein metiltransferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür. Uzun yolda; 5-metiltetrahydrofolat bir metil grubu vericisidir. 5,10 metilentetrahydrofolat, MTHFR enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahydrofolata dönüşür. 5-metiltetrahydrofolatın bir metil grubu, kobalamin bağımlı enzim olan metiyonin sentaz aracılığı ile homosisteine aktararak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahydrofolat meydana gelir. Bu tetrahydrofolat tekrar 5-10 metilentetrahydrofolata dönüşür.

Metilentetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir. 5,10-metilentetrahydrofolat redüktaz enzimi, bir flavoprotein olup MTHFR familyasının (EC 1.5.2.20) bir üyesidir ve nonkovalent olarak bağlı FAD koenzimi içerir. Bu koenzim, NADPH'nin metilentetrahydrofolata transferini sağlar. Bu mekanizmaya dayanarak riboflavin eksikliğinde homosistein miktarında artış gözlenir. Folik asit ve vitamin B12 homosistein metabolizmasında remetilasyon basamağında görev alan kofaktörlerdir. Folik asit ve vitamin B12 eksikliğinde; metiyonin sentaz aktivitesi bozulacağından, plazma veya serum homosistein düzeyleri yükselir. B12 vitamini ve folat eksikliklerinin artan plazma homosistein konsantrasyonları ile ilişkili olduğu çoğu çalışmada gösterilmiştir[311-313].

Transsülfürasyon Yolu: Ortamda fazla miktarda metiyonin varlığında veya sistein sentezi gerektiğinde, homosistein transsülfürasyon yoluna girer. Bu yolda sistatyon, sistein oluşur. Oluşan sistein ya glutatyonun yapısına girer ya da sülfata dönüşerek glikozaminlerin yapısına katılır.

Homosistein serbest radikaller gibi etki göstermesinden dolayı son yıllarda oksidatif sisteme dahil edilmiştir. Metabolizması sırasında yer alan enzimlerde bozukluk veya konjenital eksiklik ve kofaktör olarak işlev gören vitamin B2, B6, B12

ve folik asit yetersizliğine bağlı olarak plazma homosistein düzeyleri yükselir. Bunun sonucunda homosistein serbest radikaller gibi davranıp endotel hasarı oluşturur[314].

Yüksek homosistein konsantrasyonları, serbest oksijen radikallerini artırır ve endotelde yer alan lipid peroksidasyonunu engelleyen glutatyon peroksidaz aktivitesini baskılar[315]. Bunun sonucunda H₂O₂ düzeyi artar, antioksidan savunma sistemleri etkilenir ve lipid peroksidasyonu artarak endotel hasarı oluşturur. Homosisteinin aynı zamanda inflamasyonu ve apoptozisi de artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir[18-21].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Gruplarının Belirlenmesi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Hastanesi Göz Polikliniğine Ekim 2019 ile Mart 2020 tarihleri arasında başvuran ve rutin takipte olan 18-35 yaş aralığındaki keratokonus hastaları ile aynı yaş aralığındaki kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 19.09.2019 tarihli 31 sayılı karar ile onay alındıktan sonra rutin takipleri sırasında gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan çalışma ile gönüllünün kendisine veya sosyal güvenlik kurumuna ek yük getirecek hiçbir işlem uygulanmamıştır. Çalışmaya rıza gösteren bireylerin, keratokonus hastaları ve kontrol grubu için ayrı ayrı hazırlanan olgu rapor formlarına göre gerekli bilgileri alınmıştır. Ayrıca dominant el, yüzüstü yatma, göz ovalama, sistemik hastalık, operasyon öyküsü, ailede keratokonus öyküsü, sigara kullanımı, kontakt lens kullanımı, atopi ve travma öyküsü de sorgulandı.

Hasta grubunun araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

- 18-35 yaş aralığında olmak
- Vitamin B(B2, B6, B9, B12) desteği almamak
- Kesin keratokonus tanısı olması ve başka oküler hastalığın eşlik etmemesi
- Homosistein ve Vitamin B(B2, B6, B9, B12) düzeylerini etkileyecek herhangi bir hastalığının olmaması

Kontrol grubunun araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

- 18-35 yaş aralığında olmak
 - Vitamin B(B2, B6, B9, B12) desteği almamak
 - +/- 3 Diyoptri refraksiyon kusuru dışında göz sorunu olmayanlar
 - Homosistein ve Vitamin B(B2, B6, B9, B12) düzeylerini etkileyecek herhangi bir hastalığının olmaması
 - Ailede keratokonus öyküsü olmaması
 - Göz operasyonu öyküsü olmaması
- şeklindedir.

3.2. Yapılan Oftalmolojik Muayaneler ve Yöntemleri

Yukarıda bahsi geçen dahil edilme kriterlerine uyan 100 keratokonuslu (hasta grubu) ve 200 sağlıklı birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 300 kişi çalışmaya alındı.

Her iki gruptaki bireylere:

- Otoprefraktometre ile refraktif değerlendirme
 - En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü
 - Tam biyomikroskopik muayene
 - Pentacam scheimpflug kamera ile korneal topografik parametrelerin değerlendirilmesi
 - Oküler cevap analizörü ile kornea biyomekaniği parametrelerinin ölçümü
- yapıldı.

Çalışmamızda olguların topografik ve biyomekanik değerlendirilmeleri için sağ gözleri seçilmiştir.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılması

Çalışma gruplarındaki bireylerden homosistein, vitamin B12, riboflavin ve folat düzeyleri ölçümü için gereken kan örnekleri 12 saat açlıktan sonra belirli saatler arasında alındı. Alınan kan, serum B12 vitamini ve folat düzeyleri için 1 adet jel separatör içeren vakumlu biyokimya tüpüne, plazma homosistein ve riboflavin düzeyleri için ise 2 adet EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) içeren tüplere çalışılmak üzere konuldu. Homosistein ölçümü için alınan numunenin buz aküsü eşliğinde tıbbi biyokimya laboratuvarına ulaşımı sağlandı.

ESOGÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında riboflavin ve homosistein düzeyleri için alınan tam kan örnekleri santrifüj edilmeden saklandı ve diğer kan örnekleri soğuk santrifüj cihazında 1500 rpm (*revolutions per minute*)'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmalarına ayrıldı. Numuneler çalışma gününe kadar ışıktan korunarak -80 °C de muhafaza edildi. Tekrar dondurma-çözme yapılmadı. Ayrılan serum örneklerinden B12 ve folat, plazma örneklerinden homosistein ve tam kan örneklerinden riboflavin düzeyleri çalışıldı.

B12 ve folat düzeyleri elektrokemilüminesans (ECLIA) ölçüm yöntemiyle Roche Cobas 8000 e801 otoanalizör cihazında Roche marka hazır ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Homosistein ve riboflavin düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografi [*high performance liquid chromatography* (HPLC)] yöntemiyle Dionex Ultimate 3000 HPLC sisteminde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı. Referans aralıkları vitamin B12 için 191-663 pg/ml, folat için 4.6-18.7 ng/ml, riboflavin için 180-295 µg/L ve homosistein düzeyleri için ise 6-10 µmol/L olarak belirlendi.

3.4. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için IBM SPSS (*Statistical Packages for the Social Sciences*) Statistics 22.0 programı kullanıldı. Sayımla belirtilen değişkenler yüzdeler, ölçümle belirtilen değişkenler ise ortalama, standart sapma, ortanca, 25. persentil, 75. persentil değerleri ile gösterilmiştir. Ölçümle belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik ve non-parametrik test seçiminde öncelikle normal dağılıma uygunluk testi olan Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Tüm gruplarda normal dağılıma uygun olmadığı için ölçümle belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sayımla belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında da Ki-Kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Önsel güç analizi yapılarak hesaplanan örneklem boyutu 200 kontrol 100 hasta olarak belirlenmiştir. Yapılan önsel güç analizinde hasta ve kontrol grupları arasındaki farkın etki büyüklüğü 0.4, birinci tip hata oranı 0.05 ve güç 0.80 olarak belirlenmiştir. Analiz sonucunda toplamda 200 örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Kontrol grubunu 100 arttırarak toplamda 200 kontrol sayısına ulaşarak gücü arttırmak hedeflenmiştir. Sonsal güç analizinde hasta ve kontrol grubu arasındaki riboflavin değerlerinin karşılaştırılması temel alınarak hesaplanan güç değeri 1.00 olarak elde edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 100 keratokonus olgusu (hasta grubu) ile sağlıklı 200 olgunun (kontrol grubu) yaş dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Keratokonus ve kontrol grubundaki yaş dağılımı.

	Keratokonus	Kontrol	
	Ort. ± SS.(Yıl) Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS.(Yıl) Q2 (Q1-Q3)	p-değeri
Yaş	27.11 ± 5.48 27.00 (23.00-33.00)	26.55 ± 4.41 25.00 (23.25-30.00)	0.421*

*: Mann-Whitney U testi, Ort.:Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Keratokonus grubunun yaş ortalaması 27.11 ± 5.48 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 26.55 ± 4.41 yıl olup, yaş dağılımı açısından keratokonus ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p=0.421$).

Keratokonus ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Keratokonus ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı.

	Keratokonus	Kontrol	
Cinsiyet	n (%)	n (%)	p-değeri
Kadın	36 (36)	122 (61)	<0.001*
Erkek	64 (64)	78 (39)	

* Pearson Ki-Kare testi

Keratokonus grubundaki olguların % 36’si (n=36) kadın, %64’ü (n=64) erkek, kontrol grubunun ise % 61’i (n=122) kadın, % 39’u (n=78) erkek idi. Keratokonus grubunda erkek olgular, kontrol grubunda ise kadın olgular çoğunlukta idi($p<0.001$).

Keratokonus ve kontrol grubunda vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerleri Tablo 4.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Keratokonus ve kontrol grubunda vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerleri.

	Keratokonus	Kontrol	
	Ort. \pm SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. \pm SS. Q2 (Q1-Q3)	p-değeri
Vitamin B12	313.49 \pm 119.49 283.00 (222.00-390.00)	322.88 \pm 128.31 297.50 (239.50-371.50)	0.619
Folat	7.01 \pm 2.68 6.53 (4.91-8.61)	7.41 \pm 2.92 6.86 (5.46-8.73)	0.230
Homosistein	12.98 \pm 6.57 11.24 (9.36-14.91)	12.14 \pm 5.35 10.50 (8.62-14.30)	0.190
Riboflavin	83.95 \pm 21.75 82.15 (68.67-94.80)	183.60 \pm 74.27 171.70 (124.75-238.37)	<0.001*

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Vitamin B12'nin plazma düzeyi keratokonus grubunda ortalama 313.49 \pm 119.40 pg/ml, kontrol grubunda ise 322.88 \pm 128.31 pg/ml olarak bulundu. Plazma vitamin B12 düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.619).

Folatın plazma düzeyi keratokonus grubunda ortalama 7.01 \pm 2.68 ng/ml iken, kontrol grubunda 7.41 \pm 2.92 ng/ml olarak bulundu. Folatın plazma düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.230).

Keratokonus grubundaki bireylerin plazma homosistein düzeyi ortalama 12.98 \pm 6.57 μ mol/L, kontrol grubundakilerin ise ortalama 12.14 \pm 5.35 μ mol/L olarak bulundu. Keratokonus ile kontrol grubu arasında plazma homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.190).

Riboflavin değerleri ise keratokonus grubunda ortalama 83.95 \pm 21.75 μ g/L iken, kontrol grubunda 183.60 \pm 74.27 μ g/L olarak bulundu. Riboflavin değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı(p<0.001).

Keratokonus ve kontrol grubundaki kadın cinsiyetinde vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Keratokonus ve kontrol grubundaki kadın cinsiyetinde vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerleri.

Kadın	Keratokonus	Kontrol	p-değeri
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	
Vitamin B12	326.77 ± 125.29 313.00 (230.25-440.00)	317.32 ± 112.49 294.50 (241-363)	0.680
Folat	7.47 ± 2.70 7.21(5.16- 9.46)	7.53 ± 2.91 6.91 (5.92-8.61)	0.828
Homosistein	9.94 ± 2.79 9.84 (7.91-11.60)	10.80 ± 4.25 9.71(8.26- 12.08)	0.583
Riboflavin	80.39 ± 19.13 78.55(62.13-88.35)	180.97 ± 73.19 173.67(125.25-229.89)	<0.001*

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Keratokonus ve kontrol grubundaki kadın cinsiyetinde vitamin B12 düzeyi sırası ile ortalama 326.77 ± 125.29 pg/ml / 317.32 ± 112.49 pg/ml, folat düzeyi 7.47 ± 2.7 ng/ml / 7.53 ± 2.91 ng/ml ve homosistein düzeyleri 9.94 ± 2.79 µmol/L / 10.8 ± 4.25 µmol/L olarak bulundu. Plazma vitamin B12, folat ve homosistein düzeyleri açısından keratokonus ve kontrol grubundaki kadın olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.680$, $p=0.828$, $p=0.583$).

Riboflavin değerleri keratokonus grubu kadın cinsiyetinde ortalama 80.39 ± 19.13 µg/L iken, kontrol grubunda ise 180.97 ± 73.19 µg/L olarak bulundu. Riboflavin değerleri açısından keratokonus ve kontrol grubundaki kadın olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0.001$).

Keratokonus ve kontrol grubundaki erkek cinsiyetinde vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Keratokonus ve kontrol grubundaki erkek cinsiyetinde vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerleri.

Erkek	Keratokonus	Kontrol	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p-değeri
Vitamin B12	306.01 ± 116.44 273.00 (214.25-388.25)	331.56 ± 150.13 303.50 (226.00-388.25)	0.389
Folat	6.75 ± 2.65 6.18 (4.86-8.05)	7.22 ± 2.95 6.81 (5.20-8.92)	0.304
Homosistein	14.69 ± 7.44 12.22 (10.12-17.82)	14.23 ± 6.19 12.31 (9.56-16.89)	0.757
Riboflavin	85.94 ± 23.00 83.25 (69.42-96.38)	187.72 ± 76.21 169.70 (123.42-254.69)	<0.001*

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Keratokonus ve kontrol grubundaki erkek cinsiyetinde vitamin B12 düzeyi sırası ile ortalama 306.01 ± 116.44 pg/ml / 331.56 ± 150.13 pg/ml, folat düzeyi 6.75 ± 2.65 ng/ml / 7.22 ± 2.95 ng/ml ve homosistein düzeyleri 14.69 ± 7.44 µmol/L / 14.23 ± 6.19 µmol/L olarak bulundu. Plazma vitamin B12, folat ve homosistein düzeyleri açısından keratokonus ve kontrol grubundaki erkek olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.389$, $p=0.304$, $p=0.757$).

Riboflavin değerleri keratokonus grubu erkek cinsiyetinde ortalama 85.94 ± 23.00 µg/L iken, kontrol grubunda ise 187.72 ± 76.21 µg/L olarak bulundu. Riboflavin değerleri açısından keratokonus ve kontrol grubundaki erkek olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Keratokonus ve kontrol grubu arasında vitamin B12, folat ve homosistein değerleri benzer olup cinsiyetle bir değişim göstermiyordu. Riboflavin değerleri ise keratokonus olgularında belirgin ölçüde düşük olup cinsiyetler arasında fark yoktu.

Keratokonus grubunda cinsiyete göre vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerlerinin dağılımı Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Keratokonus grubunda cinsiyete göre vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerlerinin dağılımı.

Keratokonus	Kadın (n=36)	Erkek (n=64)	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p-değeri*
Vitamin B12	326.77 ± 125.29 313.00 (230.25- 440.00)	306.01 ± 116.44 273.00 (214.25-388.25)	0.369
Folat	7.47 ± 2.7 7.21 (5.16-9.46)	6.75 ± 2.65 6,18 (4.86-8.05)	0.120
Homosistein	9.94 ± 2.79 9.84 (7.91-11.60)	14,69 ± 7.44 12.22 (10.12-17.82)	<0.001
Rİboflavin	80.39 ± 19.13 78.55 (62.13-88.35)	85.94 ± 23 83.25 (69.42-96.38)	0.199

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Keratokonus grubundaki kadın ve erkek cinsiyetinde vitamin B12 düzeyi sırası ile ortalama 326.77 ± 125.29 pg/ml / 306.01 ± 116.44 pg/ml, folat düzeyi 7.47 ± 2.70 ng/ml / 6.75 ± 2.65 ng/ml ve riboflavin düzeyleri 80.39 ± 19.13 µg/L / 85.94 ± 23.00 µg/L olarak bulundu. Plazma vitamin B12, folat ve riboflavin düzeyleri açısından keratokonus grubundaki kadın ve erkek cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.369$, $p=0.120$, $p=0.199$).

Homosistein değerleri keratokonus grubu kadın cinsiyetinde ortalama 9.94 ± 2.79 µmol/L iken, erkek cinsiyetinde ise 14.69 ± 7.44 µmol/L olarak bulundu. Homosistein değerleri açısından keratokonus grubundaki kadın ve erkek cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0.001$).

Kontrol grubunda cinsiyete göre vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerlerinin dağılımı Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Kontrol grubunda cinsiyete göre vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerlerinin dağılımı.

Kontrol	Kadın (n=122)	Erkek (n=78)	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p-değeri*
Vitamin B12	317.32 ± 112.49 294.50 (241.00-363.00)	331.56 ± 150.13 303.50 (226.00-388.25)	0.787
Folat	7.53 ± 2.91 6.91 (5.92-8.61)	7.22 ± 2.95 6.81 (5.20- 8.92)	0.309
Homosistein	10.8 ± 4.25 9.71 (8.26-12.08)	14.23 ± 6.19 12.31 (9.56-16.89)	<0.001
Riboflavin	180.97 ± 73.19 173.67(125.25-229.89)	187.72 ± 76.21 169.70 (123.42-254.69)	0.544

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Kontrol grubundaki kadın ve erkek cinsiyetinde vitamin B12 düzeyi sırası ile ortalama 317.32 ± 112.49 pg/ml / 331.56 ± 150.13 pg/ml, folat düzeyi 7.53 ± 2.91 ng/ml / 7.22 ± 2.95 ng/ml ve riboflavin düzeyleri 180.97 ± 73.19 µg/L / 187.72 ± 76.21 µg/L olarak bulundu. Plazma vitamin B12, folat ve riboflavin düzeyleri açısından kontrol grubundaki kadın ve erkek cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.787$, $p=0.309$, $p=0.544$).

Homosistein değerleri kontrol grubu kadın cinsiyetinde ortalama 9.94 ± 2.79 µmol/L iken, erkek cinsiyetinde ise 14.69 ± 7.44 µmol/L olarak bulundu. Homosistein değerleri açısından kontrol grubundaki kadın ve erkek cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0.001$).

Keratokonus grubunda vitamin B12, folat ve riboflavin değerlerinin hiperhomosisteinemiye (homosistein \geq 10 µmol/L) göre dağılımı Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Keratokonus grubunda vitamin B12, folat ve riboflavin değerlerinin hiperhomosisteinemiye göre dağılımı.

Keratokonus	Homosistein<10 µmol/L (n=33)	Homosistein>=10 µmol/L (n=67)	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p-değeri
Vitamin B12	353.51 ± 113.02 350.00 (264.00-442.50)	293.77 ± 118.43 263.00 (203.00-365.00)	0.008*
Folat	7.85 ± 3.03 7.29 (5.57- 9.85)	6.60 ± 2.40 6.21 (4.85-7.69)	0.037*
Riboflavin	78.69 ± 13.53 79.09 (63.66-88.25)	86.54 ± 24.50 83.10 (69.10-97.8)	0.191

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Keratokonus grubunda hiperhomosisteinemisi olan ve olmayanların vitamin B12 ve folat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı(p=0.008 ve p=0.037). Vitamin B12 ve folat düzeyleri ile hiperhomosisteinemi arasında ters ilişki olduğu görüldü.

Keratokonus grubunda hiperhomosisteinemisi olan ve olmayanların riboflavin değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.191).

Kontrol grubunda vitamin B12, folat ve riboflavin değerlerinin hiperhomosisteinemiye göre değerlendirilmesi Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Kontrol grubunda vitamin B12, folat ve riboflavin değerlerinin hiperhomosisteinemiye göre değerlendirilmesi.

Kontrol	Homosistein<10 µmol/L (n=88)	Homosistein>=10 µmol/L (n=112)	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p- değeri*
Vitamin B12	359.34 ± 142.23 318.00 (272.25-403.75)	294.23 ± 108.54 275.50 (212.50-352.25)	<0.001*
Folat	8.58 ± 3.27 8.00 (6.48-9.92)	6.49 ± 2.24 6.46 (4.92-7.35)	<0.001*
Riboflavin	177.21 ± 76.79 174.90 (117.95-236.13)	188.63 ± 72.17 169.70 (127.87-242.00)	0.294

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Kontrol grubunda hiperhomosisteinemi olan ve olmayanların vitamin B12 ve folat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Kontrol grubunda da vitamin B12 ve folat düzeyleri ile hiperhomosisteinemi arasında ters ilişki olduğu görüldü.

Kontrol grubunda hiperhomosisteinemi olan ve olmayanların riboflavin değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.294$).

Keratokonus ve kontrol grubunda el dominansı, kontakt lens kullanımı, atopi öyküsü, sigara kullanımı, yüzüstü yatma ve göz ovalama görülme oranları Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Keratokonus ve kontrol grubunda el dominansı, kontakt lens kullanımı, atopi öyküsü, sigara kullanımı, yüzüstü yatma ve göz ovalama görülme oranları.

	Keratokonus	Kontrol	
	n (%)	n (%)	p-değeri*
Dominant El Sol	4 (6)	12 (4)	0.334
Sağ	96 (94)	188 (96)	
Kontakt lens kullanımı	17 (17)	6 (3)	<0.001
Atopi öyküsü	10 (10)	0 (0)	<0.001
Sigara kullanımı	21 (21)	31 (15.50)	0.153
Yüzüstü yatma	23 (23)	12 (6)	<0.001
Göz ovalama	52 (52)	17 (8.50)	<0.001

*: Pearson Ki-Kare testi

Keratokonus ve kontrol grubu arasında el dominansı ve sigara kullanım öyküsü açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.334$ ve $p = 0.153$).

Keratokonus ve kontrol grubu arasında kontakt lens kullanımı ($p < 0.001$), atopi öyküsü ($p < 0.001$) ve yüzüstü yatma durumu ($p < 0.001$) açısından anlamlı fark saptanmış olup, keratokonus olgularında fazla olduğu görüldü.

Vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerlerinin keratokonus evresine göre dağılımı Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin değerlerinin keratokonus evresine göre dağılımı.

TKC sınıflaması	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p- değeri*
Vitamin B12	276.35 ± 113.48 262.00 (201.50- 390.00)	290.04± 112.38 255.00 (209.00- 358.00)	339.05 ± 122.27 322.00 (247.00- 397.00)	336.00 ± 121.29 334.00 (245.00- 405.00)	300.00 ± 149.22 257.00(177.00- .)	0.258
Folat	7.45 ± 2.71 6.58 (5.74-9.02)	6.81 ±2.26 6.54(4.72-8.88)	7.19 ± 3.20 6.28 (4.85-8.72)	6.73 ± 2.17 6.79 (4.61-8.48)	5.34 ± 2.10 6.10(2.97. .)	0.843
Homosistein	14.52 ± 9.99 10.63(10.01- 16.15)	11.98 ± 5.09 10.55(8.36- 12.71)	11.75 ± 3.81 11.63 (8.79- 14.3)	14.76 ± 7.56 12.47 (9.83- 17.55)	13.58 ± 7.33 10.66 (8.16- .)	0.586
Riboflavin	92.82 ± 26.84 84.25 (79.10- 102.34)	80.73 ± 18.92 76.53(61.84- 95.60)	84.29 ± 22.03 79.09 (71.46- 94)	81.17 ± 17.46 84.00 (67.50- 94.20)	63.06 ± 3.73 62.06 (59.94- .)	0.106

* Kruskal-Wallis Testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Vitamin B12 (p=0.258), folat (p=0.843), homosistein (p=0.586) ve riboflavin (p=0.106) değerlerinin keratokonus evresine göre dağılımında anlamlı bir fark saptanmadı.

Kontrol olgularının homosistein düzeyine göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerleri (KH, KRF, kornea tepe kalınlığı, kornea en ince bölge kalınlığı ve Kmax) Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Kontrol olgularının homosistein düzeyine göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerleri.

Kontrol	Homosistein<10 µmol/L (n=88)	Homosistein>=10 µmol/L (n=112)	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p- değeri*
KH	9.92 ± 1.67 9.85 (8.60-11.37)	10.07 ± 1.31 10.00 (9.22-10.90)	0.312
KRF	9.92 ± 2.05 9.55 (8.40-11.47)	9.97 ± 1.54 9.80 (9.20-10.70)	0.421
Kornea tepe kalınlığı	537.23 ± 35.18 534.00 (511.25-564.50)	543.25 ± 32.40 542.00 (519.00-560.00)	0.227
Kornea en ince bölge kalınlığı	532.20 ± 35.27 527.50 (506.75-558.75)	538.25 ± 32.53 536.00 (514.25-556.75)	0.242
Kmax	44.22 ± 1.65 46.41 (45.47-46.71)	44.07 ± 1.68 46.00 (45.17-46.83)	0.594

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Kontrol olguları arasında hiperhomosisteinemisi olan ve olmayanların KH ve KRF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.312$ ve $p=0.421$).

Yine kontrol olguları arasında hiperhomosisteinemisi olan ve olmayanların kornea tepe kalınlığı ve kornea en ince bölge kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.227$ ve $p=0.242$).

Kontrol olguları arasında hiperhomosisteinemisi olan ve olmayanların Kmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.594$).

Keratokonus ve kontrol grubu olgularında riboflavin değerlerinin dağılımı Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Keratokonus ve kontrol grubu olgularında riboflavin değerlerinin dağılımı.

	Keratokonus	Kontrol	
Riboflavin	n (%)	n (%)	p-değeri
<180 $\mu\text{g/L}$	99 (99)	107 (53.50)	<0.001*
$\geq 180 \mu\text{g/L}$	1 (1)	93 (46.50)	

* Pearson Ki-Kare testi

Keratokonus grubundaki olguların % 99'unda ($n=99$), kontrol grubundaki olguların ise % 53.50'sinde ($n=107$) riboflavin değeri 180 $\mu\text{g/L}$ altında idi. Her iki grup karşılaştırıldığında riboflavin değeri 180 $\mu\text{g/L}$ altında olan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$).

Kontrol olgularında riboflavin düzeyine göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerler (KH, KRF, kornea tepe kalınlığı, kornea en ince bölge kalınlığı ve Kmax) Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Kontrol olgularında riboflavin düzeyine göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerler.

Kontrol	Riboflavin<180 µg/L (n=107)	Riboflavin≥180 µg/L (n=93)	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p-değeri*
KH	10.17 ± 1.55 10.00 (9.00-11.30)	9.82 ± 1.38 9.90 (8.90-10.70)	0.182
KRF	10.08 ± 1.89 9.90 (8.90-11.30)	9.80 ± 1.64 9.70 (8.80-10.70)	0.221
Kornea tepe kalınlığı	544.20 ± 35.29 538.00 (517.00-572.00)	536.47 ± 31.44 538.00 (513.50-556.50)	0.172
Kornea en ince bölge kalınlığı	539.22 ± 35.27 535.00 (512.00-567.00)	531.40 ± 31.73 532.00 (509.50-550.00)	0.176
Kmax	44.13 ± 1.58 44.20 (43.10-45.20)	44.14 ± 1.76 44.30 (42.85-45.40)	0.184

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Kontrol olguları arasında riboflavin değerleri düşük (Riboflavin<180) olan ve olmayanların KH ve KRF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.182 ve p=0.221).

Yine kontrol olguları arasında riboflavin değerleri düşük olan ve olmayanların kornea tepe kalınlığı ve kornea en ince bölge kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.172 ve p=0.176).

Kontrol olguları arasında riboflavin değerleri düşük olan ve olmayanların Kmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.184).

Keratokonus grubunda göz ovalamaya göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerlerin (KH, KRF, kornea tepe kalınlığı, kornea en ince bölge kalınlığı ve Kmax) dağılımı Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Keratokonus grubunda göz ovalamaya göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerlerin dağılımı.

Keratokonus	Göz ovalama yok (n=48)	Göz ovalama var (n=52)	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p-değeri*
KH	7.36 ± 1.49 7.35 (6.30-8.30)	7.71 ± 1.43 7.90 (7.02-8.67)	0.150
KRF	6.37 ± 1.91 6.45 (5.32-7.50)	6.63 ± 1.98 6.75 (5.50-8.00)	0.689
Kornea tepe kalınlığı	460.62 ± 77.63 472.50(433.25-502.25)	463.51 ± 47.53 473.00 (430.75-498.25)	0.783
Kornea en ince bölge kalınlığı	458.06 ± 50.08 463.00 (23.25-490.75)	444.19 ± 63.71 458.00 (423.75-484.75)	0.400
Kmax	55.08 ± 9.75 52.70 (48.75-59.00)	52,68 ± 5.76 51.40 (48.47-56.80)	0.332

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Keratokonus olguları arasında göz ovalaması olan ve olmayanların KH ve KRF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.150 ve p=0.689).

Keratokonus olguları arasında göz ovalaması olan ve olmayanların kornea tepe kalınlığı ve kornea en ince olduğu bölge kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.783 ve p=0.400).

Keratokonus olguları arasında göz ovalaması olan ve olmayanların Kmax değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.332).

Kontrol grubunda göz ovalamaya göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerlerin (KH, KRF, kornea tepe kalınlığı, kornea en ince bölge kalınlığı ve Kmax) dağılımı Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Kontrol grubunda göz ovalamaya göre biyomekanik ölçüm ve topografik değerlerin dağılımı.

Kontrol	Göz ovalama yok (n=183)	Göz ovalama var (n=17)	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p-değeri*
KH	10.01 ± 1.51 9.90 (8.90-11.10)	9.95 ± 1.19 9.90 (9.10-10.45)	0.930
KRF	9.97 ± 1.82 9.90 (8.80-10.90)	9.74 ± 1.34 9.50 (8.90-9.90)	0.410
Kornea tepe kalınlığı	540.68 ± 34.45 538.00 (515.00-565.00)	539.76 ± 25.01 536.00 (517.50-559.00)	0.897
Kornea en ince bölge kalınlığı	535.56 ± 34.60 535.00 (512.00-559.00)	535.82 ± 24.49 532.00 (514.00-552.00)	0.986
Kmax	44.22 ± 1.70 43.80 (42.55-45.75)	44.13 ± 1.67 44.20 (43-45.30)	0.979

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Kontrol olguları arasında göz ovalaması olan ve olmayanların KH ve KRF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.930 ve p=0.410).

Kontrol olguları arasında göz ovalaması olan ve olmayanların kornea tepe kalınlığı ve kornea en ince olduğu bölge kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.897 ve p=0.986).

Kontrol olguları arasında göz ovalaması olan ve olmayanların Kmax değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.979).

Keratokonus grubunda riboflavin değeri 180 µg/L'den küçük ve göz ovalaması olan olgularda biyomekanik ölçüm ve topografik değerlerin (KH, KRF, kornea tepe kalınlığı, kornea en ince bölge kalınlığı ve Kmax) dağılımı Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Keratokonus grubunda riboflavin değeri 180 µg/L'den küçük ve göz ovalaması olan olgularda biyomekanik ölçüm ve topografik değerlerin dağılımı.

Keratokonus	Göz ovalaması var Riboflavin<180 µg/L (n=51)	Diğer (n=49)	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p-değeri*
KH	7.70 ± 1.44 7.90 (7.00-8.70)	7.37 ± 1.48 7.40 (6.30- 8.30)	0.258
KRF	6.60 ± 1.99 6.70 (5.50-8.00)	6.40 ± 1.91 6.50 (5.35- 7.60)	0.857
Kornea tepe kalınlığı	463.23 ± 47.96 472.00 (430.00-500.00)	460.97 ± 76.86 478.00 (433.50-501.50)	0.637
Kornea en ince bölge kalınlığı	443.78 ± 64.27 457.00 (423.00-485.00)	458.2 ± 49.57 465.00 (423.50-489.50)	0.744
Kmax	52.68 ± 5.82 51.30 (48.40-56.90)	55.03 ± 9.65 52.60 (48.80-58.80)	0.324

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Keratokonus olgularından göz ovalaması olan ve riboflavin değeri 180 µg/L'den küçük olanlarının ve diğerlerinin KH ve KRF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.258 ve p=0.857).

Keratokonus olgularından göz ovalaması olan ve riboflavin değeri 180 µg/L'den küçük olanlarının ve diğerlerinin kornea tepe kalınlığı ve kornea en ince olduğu bölge kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.637 ve p=0.744).

Keratokonus olgularından göz ovalaması olan ve riboflavin değeri 180 µg/L'den küçük olanlarının ve diğerlerinin Kmax değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.324).

Kontrol grubunda riboflavin değeri 180 µg/L'den küçük ve göz ovalaması olan olgularda biyomekanik ölçüm ve topografik değerlerin (KH, KRF, kornea tepe kalınlığı, kornea en ince bölge kalınlığı ve Kmax) dağılımı Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Kontrol grubunda riboflavin değeri 180 µg/L'den küçük ve göz ovalaması olan olgularda biyomekanik ölçüm ve topografik değerlerin dağılımı.

Kontrol	Göz ovalaması var Riboflavin<180 µg/L (n=9)	Diğer (n=191)	
	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS. Q2 (Q1-Q3)	p-değeri*
KH	10.50 ± 1.21 11.50 (9.70-10.30)	9.98 ± 1.49 9.90 (8.90-11.00)	0.180
KRF	10.20 ± 1.65 9.50 (9.20-11.55)	9.94 ± 1.79 9.80 (8.80-10.90)	0.831
Kornea tepe kalınlığı	537.66 ± 30.58 526.00 (512.50-563.00)	540.74 ± 33.90 538.00 (516.00-563.00)	0.754
Kornea en ince bölge kalınlığı	534.11 ± 30.22 523.00 (510.50-590.50)	535.65 ± 34.04 535.00 (512.00-558.00)	0.391
Kmax	44.22 ± 1.70 44.20 (42.60-45.60)	44.13 ± 1.67 44.20 (43.00-45.30)	0.986

* Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS.: Standart Sapma, Q1: 25. Persantil, Q2: 50. Persantil, Q3: 75. Persantil

Kontrol olgularından göz ovalaması olan ve riboflavin değeri 180 µg/L'den küçük olanlarının ve diğerlerinin KH ve KRF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.180 ve p=0.831).

Kontrol olgularından göz ovalaması olan ve riboflavin değeri 180 µg/L'den küçük olanlarının ve diğerlerinin kornea tepe kalınlığı ve kornea en ince olduğu bölge kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.754 ve p=0.391).

Kontrol olgularından göz ovalaması olan ve riboflavin değeri 180 µg/L'den küçük olanlarının ve diğerlerinin Kmax değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.986).

5. TARTIŞMA

Keratokonus, genç yaşlarda başlayan ilerleyici ektazik bir kornea hastalığıdır[57]. Kornea dokusundaki incelme ve topografisindeki dikleşme görmede ciddi azalmaya neden olur. Üretken bir yaş döneminde görmeyi ve yaşam kalitesini etkileyerek iş gücü kaybına yol açan keratokonus, tüm dünyada önemli bir göz sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Kornea nakli endikasyonları içinde de ilk sırada yer alan keratokonusta, kornea dokusunu güçlendirerek progresyonu engelleyen ve keratoplasti ihtiyacını azaltan korneal çapraz bağlama tedavisi son yıllarda yaygın olarak uygulanmaktadır[5]. Günümüzde keratokonusun progresyon ve görme rehabilitasyonu ile ilgili gelişmeler olmasına rağmen patogenezi halen tam olarak aydınlanmamıştır.

Keratokonus gelişmesinde genetik, çevresel faktörler ve göz ovalama gibi mekanik etkilerin önemli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir[118, 119, 192]. Hücresel düzeyde ise oksidatif stres, apoptozis ve inflamasyonun bu duruma yol açtığı bildirilmektedir[2, 176, 179, 192]. Kornea dokusunun zayıflaması ve ektazi gelişmesi sürecindeki moleküler mekanizmaların bilinmesi keratokonus tedavisine ışık tutacaktır. Biz de çalışmamızda keratokonus patogenezi ile ilişkili antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik mekanizmalar ile ilişkili vitamin B12, folat ve riboflavin ile oksidatif stres, apoptozis ve inflamasyona neden olan homosisteinin keratokonus gelişmesi üzerinde etkisi olup olmadığını araştırdık.

Keratokonusta kornea dokusunda meydana gelen en belirgin histopatolojik değişiklikler; stromal korneada incelme, Bowman tabakasında kırılmalar ve kornea epitelinin bazal tabakasında demir birikmesidir[1]. Keratokonusun moleküler patogenezi ise Cristina Kenney ve Brown'nun 'Şelale Hipotezi' ile açıklanabilir. Buna göre keratokonus korneasında lipit peroksidasyonu ve/veya nitrik oksit yolunda görevli enzimlerin anormal veya hasarlı olması oksidatif strese neden olmaktadır. Hücrelerde biriken sitotoksik serbest radikaller (ROS ve RNS) kornea proteinlerinin yapısını değiştirmektedir. Bu durum hücre enzim aktivitelerinde değişikliklere, sinyal yollarında farklılıklara ve apoptozise yol açmaktadır[192]. Dolayısıyla keratokonumlu kornealarda oksidatif stres sonucu gelişen apoptozis ve artan matrix metalloproteinaz aktivitesi stromal incelmeye katkı sağlamaktadır[203]. Keratokonus

gelişiminde oksidatif stresin etkili olduğunu destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır[176, 179]. Son yıllara kadar noninflamatuvar bir kornea hastalığı olarak tanımlanan kerkonkonus kornealarında daha çok inflamasyon ve travma için spesifik olan IL-1 α ve IL-1 β ekspresyonunun arttığı saptanmıştır[103]. Bir başka çalışmada keratokonus hastalarının gözyaşı filminde IL-6, ICAM-1 ve VCAM-1 dahil olmak üzere proinflamatuvar belirteçlerin yükseldiği gösterilmiştir[2]. Lema ve ark[316]'nın çalışmasında subklinik keratokonus hastalarının gözyaşlarında IL-6 ve TNF- α aşırı eksprese edilirken, MMP-9 seviyesinin sadece keratokonus hastalarında arttığı görülmüş ve patogeneizde kronik inflamatuvar sürecin rol oynadığı bildirilmiştir. Proinflamatuvar sitokinler, proteolitik enzimler ile proteaz inhibitörleri, antiinflamatuvar modölatörler ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik oksidatif strese, artan metalloproteinaz aktivitesine ve keratosit apoptozisine yol açarak kornea yapısını ve biyomekanik özelliklerini etkilemektedir[203].

Çalışmamızda 100 keratokonus ve 200 normal olguda vitamin B12, folat, homosistein ve riboflavin kan değerlerini karşılaştırdık. Vitamin B12, folat ve homosistein düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulamadık(p=0.619, p=0.230, p=0.190). Riboflavin kan düzeyi keratokonus grubunda ortalama 83.95 \pm 21.75 μ g/L iken, kontrol grubunda ortalama 183.60 \pm 74.27 μ g/L olup, iki grup arasında anlamlı düzeyde fark vardı(p<0.001). Keratokonus hastalarında riboflavin düzeyi önemli ölçüde düşüktü(Bkz. Tablo 4.3).

Homosistein diyetle alınan metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşan, sülfür içeren ve proteinlerin yapısına girmeyen bir aminoasittir. Ayrıca vitamin B12 ve folat eksikliğinde düzeyi artmaktadır[317]. Son yıllarda homosistein, serbest radikal gibi etki gösterdiği ve reaktif türlerin oluşumunu arttırdığı için oksidatif sisteme dahil edilmiştir[314, 318]. Redükte homosistein, yüksek oranda reaktif serbest tiol grupları içermektedir. Bu gruplar redoks reaksiyonlarına katılabilir ve kolaylıkla otooksidayona uğrayabilir. Bu sebepten dolayı sülfidril gruplarının oksidasyonu esnasında lipid peroksidasyonuna yol açan süperoksit anyon radikali ve hidrojen peroksit dahil olmak üzere reaktif oksijen türleri meydana gelir[319]. Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri MDA'dır. İkidenden fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu MDA meydana gelir ve hücre membranlarına toksik etkilidir. Cavalca ve ark. koroner arter hastalığı olan insanlarda yaptıkları çalışmada

hasta grubunda plazma homosistein konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ve total plazma MDA düzeyinin kontrol grubundan iki kat fazla olduğunu saptamışlardır[320]. Yüce ve ark.[321], homosistein verilen ratlarda MDA düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış olduğunu saptamışlardır. Bu durumu yüksek homosisteinin, lipid peroksidasyonu oluşumunu engelleyen GSH-Px'in aktivitesini azaltması ile açıklamışlardır.

Homosistein, vücuttaki en önemli antioksidanlardan biri olan glutatyonun intraselüler inaktivasyonunu indükler ve GSH sentezinin azalmasına yol açar[322]. Glutatyon normalde proteinlerdeki -SH (sülfidril) gruplarının redükte halde kalmasını sağlayarak bu grupları oksidasyona karşı korur ve proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna engel olur.

Homosistein extrasellüler SOD ekspresyonu ve aktivitesini de azaltmaktadır[323]. Süperoksit dismutaz, organizma için toksik olan süperoksit anyonunun hidrojen perokside ve oksijene dönüşümünü katalize ederek bu radikallerin etkisini azaltmaktadır[194]. Chang ve ark. [324], rat vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC) homosistein tarafından indüklenen reaktif oksijen türleri üretimi üzerindeki çalışmalarında, homosisteinin mitokondriyal Mn-SOD aktivitesini doza bağımlı olarak inhibe ettiğini belirtmişlerdir. SOD enzimi faaliyeti sonucunda meydana gelen toksik hidrojen peroksit katalaz enzimi etkisiyle su ve oksijene dönüştürülmektedir[200]. Yüce ve ark.[321], homosistein verilen gruptaki ratların plazma SOD ve katalaz aktivitelerinin kontrol grubu ratlarına göre düşük olduğunu belirlemişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada homosisteinin katalazı inhibe ederek hücrelerde hidrojen peroksit birikmesine yol açtığı gösterilmiştir[325].

Endoplazmik retikulum (ER) protein sentezi, katlanması, kalsiyum depolanması ve hücrel kalsiyum homeostazı için temel bir bölgedir. ER lümenine taşınan proteinler, translasyon sonrası modifikasyonlara ve optimal fonksiyon için gereken katlanmaya tabi tutulur. Homosistein, disülfür bağ oluşumunu bozarak ve proteinlerin yanlış katlanmasına ve bozulmasına neden olarak ER stresine neden olur. Hiperhomosisteinemi apoptoz, yağ birikimi ve inflamasyon gibi hücre hasarının birçok sürecini açıklayabilen endoplazmik retikulum stresini indükler[326].

Homosistein seviyelerindeki artışın inflamasyona yol açtığı da birçok çalışmada gösterilmiştir Hiperhomosisteinemi, NF κ B, IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi

inflamasyon mediatörlerini açığa çıkarır, oksidatif strese neden olan hücre içi süperoksit anyon üretimini artırır ve hücre içi nitrik oksit seviyesini azaltır[18-20]. Ek olarak ROS aracılı mitokondriyal yol başta olmak üzere Fas ve NFκB aracılığıyla da apoptozisi de artırdığı gösterilmiştir[21, 327].

Yapılan bir çalışmaya göre hiperhomosisteinemi de artan IL-1β 'nin, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve NFκB aracılığıyla MMP-9 ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir[328]. Başka bir çalışmada homosisteinin rat makrofajlarında MMP-9 üretimini arttırdığı gösterilmiştir[329]. Doronzo ve ark.[330], homosisteinin insan vasküler düz kas hücrelerinde matrix metalloproteinaz-2 ekspresyonunu ve aktivitesini arttırdığını gözlemlenmişlerdir. Yapılan bir araştırmaya göre homosisteinin rat vasküler düz kas hücrelerinde doza bağımlı olarak hücre dışı matrix metalloproteinaz-2 seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir[331]. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hiperhomosisteinemi, periferik kan mononükleer hücrelerinde MMP-9'un mRNA düzeylerini arttırmıştır[332]. Bu çalışmada bir başka önemli bulgu, folik asit takviyesinin hiperhomosisteinematik hastalarda MMP-9 mRNA seviyesini azalttığıdır.

Keratokonusta oksidatif stresin rolü ile ilgili Arnal ve ark.[206]'nın çalışmasında, lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan hücre membranlarına toksik etkili MDA ve 4-hidroksil-2 ve 3-transnonenalin keratokonusta normal kornealara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bir başka çalışmada, keratokonusta kornea dokusunda MDA ve nitrotirozin seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır[14, 177]. Keratokonusta kornealarda, lipid peroksidasyonu ve NO yolu ile üretilen bu sitotoksik yan ürünlerden kaynaklanan oksidatif hasarın arttığı ve bunun da hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Chwa ve ark.[173]'nin normal ve keratokonusta kornea fibroblast hücre kültürlerinde yaptıkları çalışmada, süperoksit, ROS ve RNS üretiminin keratokonusta fibroblastlarda normal kornea fibroblastlarına göre daha fazla olduğu ve bu hücrelerin strese daha duyarlı oldukları gösterilmiştir. Keratokonusta kornealarda glutatyon miktarının ve antioksidan kapasitesinin azaldığı, lipid peroksidasyonunun ise arttığı saptanmıştır[206]. Keratokonusta hastalarının gözyaşlarında ise glutatyon miktarının normal hastaların gözyaşına göre düşük, ROS miktarının ise yüksek olduğu gözlenmiştir[207] Yapılan başka bir çalışmada keratokonusta hastalarının kornealarında hücre dışı süperoksit dismutaz aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir[196, 197].

Paraoksonaz 1 ve katalaz gibi serbest radikal detoksifikasyonunda yer alan birçok proteinin de keratokonuslu kornealarda aktivitesinin azalmış olduğu saptanmıştır[181].

Keratokonusta bir korneada stromal kalınlık normal bir korneaya göre daha incedir. Bu durumun keratokonusta apoptozis, proteinaz inhibitörlerinin azalması ve matriks metalloproteinazlar gibi proteinazların aktivitesinin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir[333]. MMP-2 ana korneal matriks metalloproteinazıdır ve keratokonuslu kornealarda aktivitesinin artmış olduğu gözlenmiştir[334]. Keratokonusta MMP2/TIMP oranının da arttığı gösterilmiştir[335]. Aynı zamanda Shetty ve ark. [152], keratokonus hastalarının korneal epitel hücrelerinde (IL-6 ve TNF- α ile birlikte) ve gözyaşlarında MMP-9'un belirgin şekilde ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. Ayrıca keratokonusta kollajen bileşenlerindeki azalmanın, endoplazmik retikulum stresi ve/veya şaperon kusurlarına bağlı olarak prolin hidroksilasyonundaki hata ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir[109].

Folat ve vitamin B12 homosistein metabolizmasında remetilasyon basamağında görev alan kofaktörlerdir. Folat ve vitamin B12 eksikliğinde; metiyonin sentaz aktivitesi bozulacağından serum homosistein düzeylerinde yükselme meydana gelir. Tip 2 diyabetli hastalarda yürütülmüş bir çalışmada folat ve vitamin B12'nin serum homosistein ve oksidatif stres parametreleri ile olan bağlantısı incelenmiştir. Bu çalışmada düşük folat ve B12 vitamini düzeylerinin hiperhomosisteinemiye neden olarak oksidatif stresin gelişmesinde potansiyel bir tetikleyici olduğu belirtilmiştir[317]. Kolling ve ark. (2011) rat kalplerinde yaptıkları çalışmada, kronik homosistein uygulamasının lipit peroksidasyonunu ve reaktif türlerin üretimini arttırdığını ve enzimatik antioksidanların seviyelerini azalttığını göstermişlerdir. Eş zamanlı folat uygulamasının ise antioksidan özellikleri nedeniyle hiperhomosisteinemi ile ortaya çıkan zararlı etkileri önlediğini gözlemlemişlerdir[336].

Sistemik homosistein yüksekliğinin oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozis sürecindeki etkisi değerlendirildiğinde, homosisteinin keratokonus gelişmesindeki mekanizmalarda da rol oynayabileceğini düşünülebilir. Homosisteinin keratokonus gelişmesi ile ilintili olası bir diğer etkisi ise LOX üzerinden olabilir. Homosistein yüksekliğinde hem LOX enzim aktivitesinin inhibe olduğu hem de LOX ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir[337]. LOX enzimi ise bakır kofaktör olarak

kullanarak ECM de kollajen ve elastin arasındaki çapraz bağlanmayı sağlar[338]. Keratokonuslu korneal fibroblast doku kültüründe yapılan bir çalışmada başta stromal matrikste olmak üzere tüm kornea katmanlarında azalmış bir LOX aktivitesi gözlenmiştir[143]. LOX enzim inhibisyonu kolajen liflerinin çapraz bağlanmasında bir azalmaya neden olarak korneanın biyomekanik olarak zayıflamasına ve keratokonus gelişimine katkıda bulunabilir. Yılmaz ve ark[339]'nın 33 keratokonus ve 47 normal olguda yapmış oldukları araştırmada, vitamin B12 ve folat düzeyleri açısından keratokonus ve kontrol grubu arasında fark saptanmazken homosistein düzeylerinin keratokonus olgularında anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir. Keratokonus hastalarında artan homosistein düzeylerinin oksidatif stres ve LOX enzim inhibisyonu yolu ile keratokonus patogenezinden sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

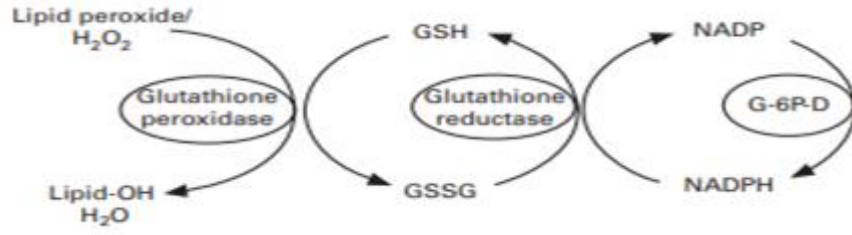
1973 yılında yapılan bir çalışmada, homosistinüri'li üç hastada kontrol grubuna kıyasla deride kollajen çapraz bağlanmasında azalma olduğu gösterilmiştir. Homosistinüri, homosisteini sistatyonine dönüştüren sistatyonin-y-sentaz enziminin eksikliği ile karakterizedir. Bu durum, diğer metabolitlerin yanı sıra hücrelerde ve plazmada homosistein ve metionin birikmesine neden olur. Dolayısıyla homosistinüri hastalarda görülen homosistein yüksekliğinin doku kollajen çapraz bağlanmasında fonksiyonel bir kusur yarattığı öngörülmüştür[340]. Aynı şekilde yakın zamanda yayınlanan bir olgu sunumunda klasik homosistinüri tanılı 38 yaşındaki erkek hastada asimetric keratokonus tanısı konmuş ve homosistein yüksekliğinin kollajen çapraz bağlanmasını azaltması yoluyla hastalığa yol açtığı öne sürülmüştür[341].

Vitamin B12, folat ve riboflavin değerleri ile homosistein ilişkisi değerlendirildiğinde, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile hiperhomosisteinemi arasında anlamlı bir ters ilişki olduğunu gördük. Bu durum homosistein ile vitamin B12 ve folatın ilişkisi ile ilgili genel bilgi ile uyumludur. Çalışmamızda hiperhomosisteinemi ile riboflavin arasında ise herhangi bir ilişki saptamadık (Bkz. Tablo 4.8 ve Tablo 4.9). Bir flavoprotein olan 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi nonkovalent bağlı FAD koenzimi içermekte ve aktivitesi bozulduğunda homosistein miktarında artış gözlenebilmektedir. Ancak çalışmamızda FAD öncüsü olan riboflavin eksikliğinde homosistein yüksekliği görmedik. Homosisteinin

düşürülmesi için kullanılan folat takviyesi riboflavin depolarını tüketebilmektedir. MTHFR aktivitesini en üst düzeye çıkarmak ve vitamin depolarını korumak için ek riboflavin takviyesi önerilmektedir[342]. Keratokonus gelişmesinde hiperhomosisteinemi ile vitamin B12, folat ve riboflavin ilişkisini açıklayacak ileri çalışmalara gerek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda keratokonus olgularında riboflavin düzeyini kontrol grubundan anlamlı ölçüde düşük bulduk($p<0.001$). Riboflavin düzeyi ile keratokonus evresi arasında bir ilişki saptamadık($p=0.106$). Kontrol grubunda riboflavin düzeyi düşük olan kişilerin kornea topografik ve biyomekanik özellikleri subklinik keratokonus açısından değerlendirildiğinde normal riboflavin düzeyi olan kontrol grubu olgularından farklı değildi (Bkz. Tablo 4.14). Çalışmamızın en önemli sonucu 100 keratokonus olgusunun 99'unun riboflavin düzeyinde düşüklük olması idi (Bkz. Tablo 4.13).

Riboflavin insan ve hayvan sağlığı üzerinde antioksidan olarak potansiyel bir etkiye sahiptir. Elektron taşıyıcıları olarak görev yapan ve bu nedenle bir dizi redoks reaksiyonlarında koenzim fonksiyonuna sahip olan FMN ve FAD öncüsüdür. Glutasyon redüktaz (GR), hücreleri oksidatif strese karşı korumada kritik bir molekül olan glutasyonun metabolizmasında önemli bir yere sahiptir. Bu enzimin aktivitesi için ise koenzim olarak FAD gereklidir. GR oksitlenmiş glutasyonu indirgenmiş forma dönüştürür[343]. FAD, bu reaksiyon için hidrojeni NADPH'den oksitlenmiş glutasyona taşır. İndirgenmiş glutasyon, farklı hücre tiplerinde endojen bir antioksidan görevi görür ve reaktif oksijen türlerini deaktive eder. Bu reaksiyon sonucunda da glutasyon oksitlenmiş formuna geri döner. Bu nedenle, oksitlenmiş glutasyon, antioksidan özelliklerini geri kazanmak için GR tarafından tekrar indirgenmelidir. Glutasyonun diğer önemli antioksidan aktivitelerinden biri, hidroperoksit gibi peroksitlerin deaktivasyonudur. Bu glutasyon aktivitesine glutasyon peroksidaz (GPx) enzimi aracılık eder. GPx, bir hidrojen iyonunu indirgenmiş glutasyondan lipit peroksite transfer eder ve oksitlenmiş glutasyon ve alkol üretir[344](Şekil 5.1). Bu mekanizmalara göre, riboflavin eksikliğinin glutasyon miktarında ve aktivitesinde azalma yaratarak oksidatif strese yol açacağı ve lipit peroksidasyonunu arttırabileceği beklenmektedir. Birçok çalışma bu doğrultuda yapılmıştır.



Şekil 5.1. Glutatyon metabolizması-
Ashoori ve ark.[345]'dan alınmıştır.

Riboflavin eksikliği olan hayvanlarda farklı dokularda lipit peroksidasyonunun kontrol gruplarına göre anlamlı derecede arttığı bulunmuştur[346, 347]. Başka bir çalışmada, diyabetik ratlarda riboflavin uygulamasının lipit peroksiditlerin (MDA gibi) üretimini azaltabileceği gösterilmiştir[348]. Sınırlı sayıda insan çalışması, riboflavinin lipit peroksidasyonunu azalttığını göstermiştir[349]. Moskova'da yapılan kesitsel bir çalışmada B2 vitamini desteği sağlanan çocukların daha düşük MDA seviyelerine sahip oldukları görülmüştür[350].

Riboflavin eksikliği, lensi ROS'a karşı savunan enzim olan glutatyon redüktaz enzim aktivitesini azaltır. Radikallerin birikmesi lens proteinlerini denatüre eder ve birikip çökmesine neden olur. Bunun sonucunda lenste opasiteler oluşur ve katarakt meydana gelir. Yapılan birçok çalışmaya göre, beslenme eksikliğinin sık görüldüğü ve semptomatik hale geldiği gelişmekte olan ülkelerde riboflavin eksikliği ve nükleer katarakt arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir[351, 352]. Sonuç olarak, riboflavin eksikliğinin glutatyonun antioksidan özelliklerini etkileyebileceği ve hücrelerin antioksidan potansiyelinin bozulmasına yol açabileceği öngörülmüştür.

Riboflavinin dokulardaki indirgenmiş glutatyon içeriği üzerindeki etkisi sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Taniguchi ve Hara, sıçanlarda riboflavin eksikliğinde karaciğerde indirgenmiş glutatyon seviyelerinin azaldığını bildirmiştir[353]. Deneysel bir çalışmada, 6 hafta boyunca riboflavin eksikliği olan bir diyetle beslenen ratlarda indirgenmiş glutatyon seviyelerinde bir azalma gözlenmiştir[347]. Riboflavinin indirgenmiş glutatyon üzerindeki etkisini inceleyen sınırlı sayıda insan çalışması vardır. Yayınlanan tek insan çalışması, normal ve riboflavin eksikliği olan denekler arasında eritrosit glutatyon konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir[349]. Riboflavin eksikliğindeki değişmemiş doku glutatyon içeriği, kompensasyon mekanizması olarak glutatyonun öncü amino asitlerinden artan

biyosentezine bağlı olabilir. Bir başka olası mekanizma, GR'nin düşük aktivite seviyelerinde bile dokularda indirgenmiş glutasyon konsantrasyonlarını sağlayabilmesidir.

Bazı alışmalar riboflavinin GPx, SOD ve katalaz dahil antioksidan enzimlerin aktivitesini etkileyebileceğini göstermiştir. Riboflavin tedavisinin diyabetik kardiyomiyopati üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, riboflavinin kalp dokusundaki SOD aktivitesini arttırabildiği gösterilmiştir[348]. Brady ve ark. [354], tarafından riboflavin eksikliği olan domuzlarda karaciğer ve kas GPx aktivitesinde bir azalma gösterilmiştir. Riboflavinin balıkların antioksidan savunma mekanizması üzerindeki etkisini araştıran bir başka çalışmada, riboflavin eksikliği (12 hafta) olan balıkların SOD ve katalaz aktivitelerinde kontrol balıklarına kıyasla önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir[355]. Bununla birlikte, bazı hayvan çalışmaları riboflavin ile antioksidan enzim aktiviteleri arasında herhangi bir ilişki gözlemlememiştir[356, 357]. Bu alandaki tüm çalışmalar hayvanlarla sınırlı olup, insan popülasyonlarında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Bununla birlikte, riboflavinin, glutasyon redoks döngüsü ve bununla ilgili antioksidan enzimlere etkisinden bağımsız olarak antioksidan özelliklere sahip olabileceği öne sürülmüştür. Riboflavin indirgenmiş formdan (dihidro riboflavin) oksitlenmiş forma geri dönüş yoluyla hidroperoksidin deaktivasyonunda rol alabilmektedir[358]. Riboflavinin antioksidan etkisini C vitamini gibi diğer antioksidanların etkisini güçlendirerek de gerçekleştirmesi mümkündür. Rao ve Bhat tarafından yapılan çalışmada, riboflavin eksikliği ve artmış lipit peroksidasyonu olan sıçanların lensinde azalmış C vitamini konsantrasyonu da bildirilmiştir[359]. Yeni planlanan bir klinik çalışmada sistemik antioksidan kullanımının keratokonus üzerine etkisi çalışılmaktadır.

Hayvan ve insan çalışmalarının bulgularına göre, riboflavinin vücudun oksidatif durumu üzerinde bir etkisi olduğu görülmektedir. Riboflavinin oksidatif strese, özellikle lipit peroksidasyonuna karşı bir antioksidan görevi görebileceği sonucu aşıkardır. Dolayısıyla keratokonus hastalarında görülen artmış oksidatif stres düzeyi riboflavin eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Keratokonus kornea stromal hücrelerinde ekstrasellüler matriks elementleri, antioksidanlar ve oksidazlar üzerine riboflavinin etkisinin çalışıldığı Cheung ve ark.[360]'nın çalışmasında, riboflavinin keratokonusta terapötik etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada, keratokonuslu korneal stroma hücrelerine uygulanan riboflavin ROS seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü gözlemlemiştir. Keratokonuslu kornealarda riboflavin tedavisine yanıt olarak, aldehid dehidrojenaz 3A1, katalaz, enolaz 1, glutatyon peroksidaz 1, süperoksit dismutaz 1 ve transketolaz gibi antioksidanların transkripsiyonu artmış ve ROS üreten oksidazların gen ekspresyonu ise azalmıştır. Böylece, riboflavin tedavisi ROS'un detoksifikasyonunu sağlayarak ve sentezini hafifleterek keratokonustaki zararlı etkilerini azaltmıştır. Bu bulgular keratokonusta antioksidan uygulamanın etkinliğini destekleyebilir ve hastalığın klinik yönetimini geliştirebilir.

Riboflavinin homosisteinin tersine MMP2 ve MMP9 salınımı ve aktivitesini azalttığı, TIMP-1 aktivitesini ise arttırdığı gösterilmiştir[361-363]. Riboflavin hem in vivo hem de in vitro gerçekleştirilen sayısız çalışmada TNF- α , IL-1 β , IL-6, NO salınımı azalttığı için bir antiinflamatuvar molekül olarak da tanımlanmıştır[25-27]. Riboflavin takviyesinin adiposit-makrofaj ko-kültürlerinde fonksiyonel değişikliklere yol açtığı ve proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, TNF- α salınımını azalttığı, antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 salınımını ise arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca MMP-9 un ekspresyon ve salınımını azalttığı TIMP 1 salınımını ise arttırdığı gözlenmiştir[364].

Son yıllarda, keratokonus progresyonunu engellemek üzere yapılan kollajen çapraz bağlamada fotosensitize edici madde olan riboflavin ile ultraviyole A ışınlarının birlikte etkileşimi sonucu korneanın stromasındaki kollajen liflerin çapraz bağlantı sayısı artırılarak kornea sertleştirilmekte ve ektazinin ilerlemesi durdurulmaktadır[297]. Aynı mekanizma düşünülerek yürütülen bir klinik çalışmada keratokonus hastalarına oral riboflavin (günde 100 mg veya 400 mg) verilerek günlük 15 dakika doğal güneş ışığına çıkmaları sağlanmıştır. Yapılan kontrollerde hastaların hepsinde kornea stabilizasyonu ve / veya kornea düzleşmesi olduğu görülmüştür. Yüksek doz diyet riboflavin takviyeleri ile hiçbir yan etki bildirilmemiştir. Dolayısıyla diyet riboflavin ve doğal güneş ışığının kornea çapraz bağlanmasını artırarak çapraz bağlama tedavisi kadar etkili olduğu varsayılmaktadır[365]. Riboflavin kan düzeyinin

eksik olması doğal korneal çapraz bağlanmanın gerçekleşmesini engelleyebilir. Ancak literatürde keratokonus olgularında riboflavinin kan düzeyleri ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Keratokonusta extrasellüler matriks bileşenlerinin ekspresyon düzeylerinde ve lokalizasyonlarında anormal değişiklikler olduğu gösterilmiştir[100]. Lumikan ve keratokan miktarlarının keratokonusta önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir[101]. Stromada ise kollajen tip I, III, V, XII ve VI de azalma görülür[101, 108]. Başka bir çalışmada yine kollajen tip I, III, V ve XII'nin keratokonusta daha düşük ekspresyon seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir[109]. Cheung ve ark. [360] yaptıkları çalışmada, keratokonuslu korneal stroma hücrelerine uygulanan riboflavin tedavisinin ECM'nin normal oluşumunu arttırdığını gözlemlemiştir. Antioksidan riboflavin ile tedavi edilen keratokonuslu stromal hücrelerde kollajen tip 1A1, 3A1, 5A1, 6A1 ve proteoglikanlardan keratokan ve lumikan gibi normal hücre dışı matrix bileşenlerinin gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu da korneaların biyomekanik gücünde iyileşme sağlamıştır. Bu nedenle, keratokonuslu korneaların riboflavin ile tedavisi sağlıklı bir stromaya geri dönüşü teşvik edebilmektedir. Bu bulgular keratokonusun patolojisinde anormal ECM yapısının ve ROS ile ilişkili anormalliklerin etkisini desteklemekle kalmaz, aynı zamanda riboflavinin nedensel hastalık mekanizmaları üzerinde fark edilebilir yararlı etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Apoptozis, bir sistein proteaz ailesi olan kaspazların aracılık ettiği karmaşık sinyalleme kaskadlarını içeren inflamatuvar olmayan bir programlanmış hücre ölümüdür[366]. Yapılan bir çalışmada, keratokonus fibroblast kültürlerinde normale karşılaştırıldığında yüksek kaspaz-3 aktiviteleri olduğu gösterilmiştir[14]. Sakarcan ve ark.[28], omurilik hasarı oluşturulan sıçanlarda riboflavin tedavisinin apoptozu ve oksidatif hasarı azalttığını gözlemlemiştir. Riboflavin bu etkilerini SOD ve glutatyon aktivitelerini artırarak, MDA ve MPO (myeloperoksidaz) seviyelerini ise azaltarak göstermiştir. Aynı zamanda riboflavin tedavisinin oksidatif stresin indüklediği apoptozisi, kaspaz 3 ekspresyonunu azaltma yoluyla engellediği gözlenmiştir. Dolayısıyla keratokonus patogenezinde yer alan apoptozisin riboflavin takviyesi ile engellenmesi mümkün olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda keratokonus olgularında saptanan riboflavin düzeyindeki belirgin düşüklük, riboflavinin keratokonus gelişiminde etkili olabileceğini göstermektedir. Toplumda riboflavin eksikliği genellikle diğer suda çözünen vitamin eksiklikleri ile beraber görülmektedir. Çalışmamızda vitamin B12 ve folat düzeylerinin normal aralıkta olması, izole riboflavin eksikliği nedenini açıklamamızı zorlaştırmaktadır. Riboflavin eksikliğinin keratokonus gelişmesindeki moleküler düzeydeki etkisini gösteren ve keratokonus hastalarında endojen olarak sentezlenemeyen riboflavinin düşüklüğünü açıklayan ileri çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Rabinowitz, Y.S., Keratoconus. *Survey of ophthalmology*, 1998. 42(4): p. 297-319.
2. Sorkhabi, R., et al., Tear film inflammatory mediators in patients with keratoconus. *International ophthalmology*, 2015. 35(4): p. 467-472.
3. Balasubramanian, S.A., et al., Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta ophthalmologica*, 2012. 90(4): p. e303-e309.
4. Kennedy, R.H., W.M. Bourne, and J.A. Dyer, A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 1986. 101(3): p. 267-73.
5. Dahl, B.J., E. Spotts, and J.Q. Truong, Corneal collagen cross-linking: an introduction and literature review. *Optometry-Journal of the American Optometric Association*, 2012. 83(1): p. 33-42.
6. Karimian, F., et al., Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus. *Cornea*, 2008. 27(8): p. 874-8.
7. Robertson, I., Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust*, 1975. 1(18): p. 571-3.
8. Beckh, U., U. Schonherr, and G.O. Naumann, [Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1995. 206(4): p. 268-72.
9. Kalkan Akcay, E., et al., Impaired corneal biomechanical properties and the prevalence of keratoconus in mitral valve prolapse. *Journal of ophthalmology*, 2014. 2014.
10. Kosker, M., et al., Association between keratoconus and familial Mediterranean fever in Turkey. *Cornea*, 2016. 35(1): p. 77-80.
11. Edwards, M., C.N. McGhee, and S. Dean, The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*, 2001. 29(6): p. 345-51.
12. Seiler, T., et al., Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case-control study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 2000. 238(10): p. 822-825.
13. Nicholl, I. and R. Bucala, Advanced glycation endproducts and cigarette smoking. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 1998. 44(7): p. 1025-1033.
14. Chwa, M., et al., Increased stress-induced generation of reactive oxygen species and apoptosis in human keratoconus fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. 47(5): p. 1902-10.
15. Arnal, E., et al., Oxidative stress in keratoconus? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52(12): p. 8592-7.

16. Bolander-Gouaille, C., Focus on Homocysteine and the Vitamins Involved in its metabolism: Involved in Its Metabolism. 2002: Springer Science & Business Media.
17. Jara-Prado, A., et al., Homocysteine-induced brain lipid peroxidation: effects of NMDA receptor blockade, antioxidant treatment, and nitric oxide synthase inhibition. *Neurotoxicity research*, 2003. 5(4): p. 237-243.
18. Poddar, R., et al., Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation*, 2001. 103(22): p. 2717-2723.
19. Wang, G., Y.L. Siow, and K. O, Homocysteine induces monocyte chemoattractant protein-1 expression by activating NF- κ B in THP-1 macrophages. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2001. 280(6): p. H2840-H2847.
20. Loscalzo, J., The oxidant stress of hyperhomocyst(e) inemia. *The Journal of clinical investigation*, 1996. 98(1): p. 5-7.
21. Kim, D.J., et al., Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells. *Bone*, 2006. 39(3): p. 582-590.
22. Nygard, O., et al., Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1997. 337(4): p. 230-6.
23. Depeint, F., et al., Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chemico-biological interactions*, 2006. 163(1-2): p. 94-112.
24. Bodiga, V.L., et al., Effect of vitamin supplementation on cisplatin-induced intestinal epithelial cell apoptosis in Wistar/NIN rats. *Nutrition*, 2012. 28(5): p. 572-580.
25. Mazur-Bialy, A.I., E. Pochec, and B. Plytycz, Immunomodulatory effect of riboflavin deficiency and enrichment - reversible pathological response versus silencing of inflammatory activation. *J Physiol Pharmacol*, 2015. 66(6): p. 793-802.
26. Mazur, A.I., et al., Experimental immunology Anti-inflammatory effects of riboflavin and morphine on zymosan-induced peritonitis in Swiss mice. *Central European Journal of Immunology*, 2008. 33(3): p. 98-101.
27. Mazur-Bialy, A.I., B. Buchala, and B. Plytycz, Riboflavin deprivation inhibits macrophage viability and activity - a study on the RAW 264.7 cell line. *Br J Nutr*, 2013. 110(3): p. 509-14.
28. Sakarcan, S., et al., Riboflavin treatment reduces apoptosis and oxidative DNA damage in a rat spinal cord injury model. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 2017. 7(2): p. 55-63.
29. Yalvaç, I. and Ö.M. Glokomlar, Aydın P, Akova YA.(eds): *Temel Göz Hastalıkları*. Güneş Kitapevi, Ankara, 2001: p. 261-285.
30. DelMonte, D.W. and T. Kim, Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*, 2011. 37(3): p. 588-98.

31. Duke-Elder, S. and K.C. Wybar System of ophthalmology. Volume II. The anatomy of the visual system. Academic Medicine, 1961. 36(12): p. 1756.
32. Rufer, F., A. Schroder, and C. Erb, White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. Cornea, 2005. 24(3): p. 259-61.
33. Gipson, I., The anatomy and cell biology of the human cornea, limbus, counjunctiva, and adnexa. Smolin and Thoft's the cornea. Scientific foundation and clinical practice, 2005: p. 1-35.
34. Bron, A.J., Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. 1997.
35. Sridhar, M.S., Anatomy of cornea and ocular surface. Indian journal of ophthalmology, 2018. 66(2): p. 190.
36. Vracko, R. and E.P. Benditt, Basal lamina: the scaffold for orderly cell replacement: observations on regeneration of injured skeletal muscle fibers and capillaries. The Journal of cell biology, 1972. 55(2): p. 406-419.
37. Thoft, R.A. and J. Friend, The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983. 24(10): p. 1442-3.
38. Meek, K.M. and C. Boote, The organization of collagen in the corneal stroma. Exp Eye Res, 2004. 78(3): p. 503-12.
39. Meek, K., et al., Transparency, swelling and scarring in the corneal stroma. Eye, 2003. 17(8): p. 927-936.
40. Abahussin, M., et al., 3D collagen orientation study of the human cornea using X-ray diffraction and femtosecond laser technology. Investigative ophthalmology & visual science, 2009. 50(11): p. 5159-5164.
41. Arffa, R.C. and M. Grayson, Grayson's Diseases of the Cornea. 1997: Mosby Incorporated.
42. Dua, H.S., et al., Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Ophthalmology, 2013. 120(9): p. 1778-1785.
43. Joyce, N.C., et al., Cell cycle protein expression and proliferative status in human corneal cells. Investigative ophthalmology & visual science, 1996. 37(4): p. 645-655.
44. Bourne, W.M., L.R. Nelson, and D.O. Hodge, Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997. 38(3): p. 779-82.
45. Rio-Cristobal, A. and R. Martin, Corneal assessment technologies: current status. Surv Ophthalmol, 2014. 59(6): p. 599-614.
46. Levin, L.A., et al., Adler's Physiology of the Eye E-Book. 2011: Elsevier Health Sciences.
47. Müller, L.J., et al., Corneal nerves: structure, contents and function. Experimental eye research, 2003. 76(5): p. 521-542.
48. Oliveira-Soto, L. and N. Efron, Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea, 2001. 20(4): p. 374-84.

49. Elander, R., L.F. Rich, and J.B. Robin, Principles and practice of refractive surgery. 1997: Saunders.
50. Holly, F. and M. Lemp, Tear physiology and dry eyes. Survey of ophthalmology, 1977. 22(2): p. 69-87.
51. Duke-Elder, S., System of Ophthalmology: pt. 1. Diseases of the outer eye. Conjunctiva. Vol. 8. 1965: Kimpton.
52. Rabinowitz, Y.S., Keratoconus. Surv Ophthalmol, 1998. 42(4): p. 297-319.
53. Auffarth, G.U., L. Wang, and H.E. Völcker, Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2000. 26(2): p. 222-228.
54. Weed, K., C. McGhee, and C. MacEwen, Atypical unilateral superior keratoconus in young males. Contact Lens and Anterior Eye, 2005. 28(4): p. 177-179.
55. Romero-Jimenez, M., J. Santodomingo-Rubido, and J.S. Wolffsohn, Keratoconus: a review. Cont Lens Anterior Eye, 2010. 33(4): p. 157-66; quiz 205.
56. Li, X., et al., Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. Ophthalmology, 2004. 111(3): p. 440-6.
57. Olivares Jimenez, J.L., et al., Keratoconus: age of onset and natural history. Optom Vis Sci, 1997. 74(3): p. 147-51.
58. Ertan, A. and O. Muftuoglu, Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. Cornea, 2008. 27(10): p. 1109-13.
59. Gorskova, E.N. and E.N. Sevost'ianov, [Epidemiology of keratoconus in the Urals]. Vestn Oftalmol, 1998. 114(4): p. 38-40.
60. Jonas, J.B., et al., Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. Am J Ophthalmol, 2009. 148(5): p. 760-5.
61. Hofstetter, H.W., A keratoscopic survey of 13,395 eyes. Am J Optom Arch Am Acad Optom, 1959. 36(1): p. 3-11.
62. Assiri, A.A., et al., Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. Br J Ophthalmol, 2005. 89(11): p. 1403-6.
63. Ihalainen, A., Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. Acta Ophthalmol Suppl, 1986. 178: p. 1-64.
64. Tanabe, U., et al., [Prevalence of keratoconus patients in Japan]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1985. 89(3): p. 407-11.
65. Krachmer, J.H., R.S. Feder, and M.W. Belin, Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. Surv Ophthalmol, 1984. 28(4): p. 293-322.
66. Pearson, A.R., et al., Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? Eye (Lond), 2000. 14 (Pt 4): p. 625-8.

67. Scroggs, M.W. and A.D. Proia, Histopathological variation in keratoconus. *Cornea*, 1992. 11(6): p. 553-9.
68. Sandali, O., et al., Fourier-domain optical coherence tomography imaging in keratoconus: a corneal structural classification. *Ophthalmology*, 2013. 120(12): p. 2403-2412.
69. Bitirgen, G., et al., In vivo corneal confocal microscopic analysis in patients with keratoconus. *International journal of ophthalmology*, 2015. 8(3): p. 534.
70. Weed, K., et al., Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye*, 2007. 21(5): p. 614-623.
71. Erie, J.C., et al., Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study. *American journal of ophthalmology*, 2002. 134(5): p. 689-695.
72. Somodi, S., et al., Confocal in vivo microscopy and confocal laser-scanning fluorescence microscopy in keratoconus. *German journal of ophthalmology*, 1996. 5(6): p. 518-525.
73. KIM, W.-J., et al., Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Experimental eye research*, 1999. 69(5): p. 475-481.
74. Sherwin, T. and N.H. Brookes, Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clinical & experimental ophthalmology*, 2004. 32(2): p. 211-217.
75. Mensher, J.H., Corneal nerves. *Surv Ophthalmol*, 1974. 19(1): p. 1-18.
76. Patel, D.V. and C.N. McGhee, Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2006. 47(4): p. 1348-1351.
77. Mannion, L.S., C. Tromans, and C. O'Donnell, An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus. *Contact Lens and Anterior Eye*, 2005. 28(4): p. 185-192.
78. Brookes, N., et al., Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. *Experimental eye research*, 2003. 77(4): p. 515-524.
79. Sherwin, T., et al., Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea. *Exp Eye Res*, 2002. 74(4): p. 473-82.
80. Sawaguchi, S., et al., Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol*, 1998. 116(1): p. 62-8.
81. van Dijk, K., et al., Bowman layer transplantation to reduce and stabilize progressive, advanced keratoconus. *Ophthalmology*, 2015. 122(5): p. 909-17.
82. Pataa, C., Ultrastructure of keratoconus. *Arch Ophthalmol (Paris)*, 1970. 30: p. 402-417.
83. Pouliquen, Y., Keratoconus. *Eye*, 1987. 1(1): p. 1-14.
84. Takahashi, A., et al., Quantitative analysis of collagen fiber in keratoconus. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1990. 94(11): p. 1068-1073.

85. Mathew, J.H., J.D. Goosey, and J.P. Bergmanson, Quantified histopathology of the keratoconic cornea. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 2011. 88(8): p. 988.
86. Mathew, J.H., et al., Lamellar changes in the keratoconic cornea. *Acta Ophthalmol*, 2015. 93(8): p. 767-73.
87. Niederer, R.L., et al., Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2008. 49(7): p. 2964-2970.
88. Morishige, N., et al., Quantitative analysis of collagen lamellae in the normal and keratoconic human cornea by second harmonic generation imaging microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014. 55(12): p. 8377-85.
89. Joseph, R., O.P. Srivastava, and R.R. Pfister, Downregulation of beta-actin gene and human antigen R in human keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. 53(7): p. 4032-41.
90. Wolter, J.R., J.W. Henderson, and E.G. Clahassey, Ruptures of descemet's membrane in keratoconus causing acute hydrops and posterior keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 1967. 63(6): p. 1689-92.
91. Ucakhan, O.O., et al., In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye Contact Lens*, 2006. 32(4): p. 183-91.
92. Fan Gaskin, J.C., D.V. Patel, and C.N. McGhee, Acute corneal hydrops in keratoconus - new perspectives. *Am J Ophthalmol*, 2014. 157(5): p. 921-8.
93. Lema, I. and J.A. Duran, Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*, 2005. 112(4): p. 654-9.
94. Uçakhan, Ö.Ö., et al., In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye & contact lens*, 2006. 32(4): p. 183-191.
95. Watson, S.L., et al., Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*, 2004. 111(9): p. 1676-82.
96. Scroggs, M.W. and A.D. Proia, Histopathological variation in keratoconus. *Cornea*, 1992. 11(6): p. 553-559.
97. Yue, B.Y., J. Sugar, and K. Benveniste, Heterogeneity in keratoconus: possible biochemical basis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1984. 175(3): p. 336-341.
98. Sawaguchi, S., et al., Proteoglycan molecules in keratoconus corneas. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1991. 32(6): p. 1846-1853.
99. Trattler, W. and P. Majmudar, *Cornea handbook*. 2010: Slack Incorporated.
100. Kenney, M., et al., Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea*, 1997. 16(3): p. 345-351.

101. Chaerkady, R., et al., The keratoconus corneal proteome: loss of epithelial integrity and stromal degeneration. *Journal of proteomics*, 2013. 87: p. 122-131.
102. Akhtar, S., et al., Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta ophthalmologica*, 2008. 86(7): p. 764-772.
103. Zhou, L., et al., Expression of wound healing and stress-related proteins in keratoconus corneas. *Current eye research*, 1996. 15(11): p. 1124-1131.
104. Tuori, A., et al., The expression of tenascin and fibronectin in keratoconus, scarred and normal human cornea. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 1997. 235(4): p. 222-229.
105. Michelacci, Y.M., Collagens and proteoglycans of the corneal extracellular matrix. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2003. 36(8): p. 1037-1046.
106. Meek, K.M., Corneal collagen—its role in maintaining corneal shape and transparency. *Biophysical reviews*, 2009. 1(2): p. 83-93.
107. Radner, W., et al., Altered organization of collagen in the apex of keratoconus corneas. *Ophthalmic research*, 1998. 30(5): p. 327-332.
108. Cheng, E.L., et al., Expression of type XII collagen and hemidesmosome-associated proteins in keratoconus corneas. *Current eye research*, 2001. 22(5): p. 333-340.
109. Chaerkady, R., et al., The keratoconus corneal proteome: loss of epithelial integrity and stromal degeneration. *J Proteomics*, 2013. 87: p. 122-31.
110. Wojcik, K.A., et al., Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Biochimica Polonica*, 2014. 61(1).
111. Yue, B.Y. and J.L. Baum, The synthesis of glycosaminoglycans by cultures of corneal stromal cells from patients with keratoconus. *The Journal of clinical investigation*, 1979. 63(4): p. 545-551.
112. Runager, K., et al., Human phenotypically distinct TGFBI corneal dystrophies are linked to the stability of the fourth FAS1 domain of TGFBIp. *Journal of Biological Chemistry*, 2011. 286(7): p. 4951-4958.
113. Karakozova, M., et al., Arginylation of β -actin regulates actin cytoskeleton and cell motility. *Science*, 2006. 313(5784): p. 192-196.
114. Joseph, R., O.P. Srivastava, and R.R. Pfister, Downregulation of β -actin gene and human antigen R in human keratoconus. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2012. 53(7): p. 4032-4041.
115. Gordon-Shaag, A., et al., The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 795738.
116. Kenney, M.C. and D.J. Brown, The cascade hypothesis of keratoconus. *Contact Lens and Anterior Eye*, 2003. 26(3): p. 139-146.
117. Ionescu, C., et al., Inflammatory Biomarkers Profile as Microenvironmental Expression in Keratoconus. *Dis Markers*, 2016. 2016: p. 1243819.

118. Krachmer, J.H., Eye rubbing can cause keratoconus. 2004, LWW.
119. McMonnies, C.W., The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye & contact lens*, 2005. 31(2): p. 80-92.
120. Jeyabalan, N., et al., Genetic and genomic perspective to understand the molecular pathogenesis of keratoconus. *Indian journal of ophthalmology*, 2013. 61(8): p. 384.
121. Rabinowitz, Y.S., The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am*, 2003. 16(4): p. 607-20, vii.
122. Karimian, F., et al., Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus. *Cornea*, 2008. 27(8): p. 874-878.
123. Wheeler, J., et al., The Genetics of Keratoconus: A Review. *Reprod Syst Sex Disord*, 2012(Suppl 6).
124. Tuft, S.J., et al., Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol*, 2012. 90(6): p. e482-6.
125. Lambiase, A., et al., Molecular basis for keratoconus: lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005. 102(46): p. 16795-16800.
126. Manolio, T.A., Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *New England journal of medicine*, 2010. 363(2): p. 166-176.
127. Burdon, K.P., et al., Apparent autosomal dominant keratoconus in a large Australian pedigree accounted for by digenic inheritance of two novel loci. *Human genetics*, 2008. 124(4): p. 379-386.
128. Heon, E., et al., Linkage of posterior polymorphous corneal dystrophy to 20q11. *Hum Mol Genet*, 1995. 4(3): p. 485-8.
129. Heon, E., et al., VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet*, 2002. 11(9): p. 1029-36.
130. Chow, R.L., et al., Control of late off-center cone bipolar cell differentiation and visual signaling by the homeobox gene Vsx1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(6): p. 1754-9.
131. Saeed-Rad, S., et al., Mutation analysis of VSX1 and SOD1 in Iranian patients with keratoconus. *Mol Vis*, 2011. 17: p. 3128-36.
132. Mok, J.W., S.J. Baek, and C.K. Joo, VSX1 gene variants are associated with keratoconus in unrelated Korean patients. *J Hum Genet*, 2008. 53(9): p. 842-849.
133. Aldave, A.J., et al., No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. 47(7): p. 2820-2.
134. Takács, L., et al., Expression of betaig-h3 is lower than normal in keratoconus corneas but increases with scarring. *Cornea*, 1999. 18(5): p. 599-605.
135. Guan, T., et al., The point mutation and polymorphism in keratoconus candidate gene TGFBI in Chinese population. *Gene*, 2012. 503(1): p. 137-139.

136. Hughes, A.E., et al., Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract. *Am J Hum Genet*, 2011. 89(5): p. 628-33.
137. Ryan, D.G., M. Oliveira-Fernandes, and R.M. Lavker, MicroRNAs of the mammalian eye display distinct and overlapping tissue specificity. *Mol Vis*, 2006. 12: p. 1175-84.
138. Udar, N., et al., SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. 47(8): p. 3345-51.
139. Dong, L., Y. Rabinowitz, and G. Wistow, Gene Expression Profile Studies of Human Keratoconus Cornea for NEIBank: A Novel Cornea Expressed Gene and the Absence of Transcripts for Aquaporin 5. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2005. 46(13): p. 1208-1208.
140. Garfias, Y., et al., Comparative expression analysis of aquaporin-5 (AQP5) in keratoconic and healthy corneas. *Molecular vision*, 2008. 14: p. 756.
141. Štabuc-Šilih, M., et al., Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Molecular vision*, 2009. 15: p. 2848.
142. Nielsen, K., et al., Update on the keratoconus genetics. *Acta Ophthalmologica*, 2013. 91(2): p. 106-113.
143. Dudakova, L., et al., Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas. *Experimental eye research*, 2012. 104: p. 74-81.
144. Bykhovskaya, Y., et al., Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2012. 53(7): p. 4152-4157.
145. Zhou, L., et al., Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1998. 39(7): p. 1117-1124.
146. Sawaguchi, S., et al., Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol*, 1989. 107(10): p. 1507-10.
147. Balasubramanian, S.A., et al., Preliminary identification of differentially expressed tear proteins in keratoconus. *Molecular vision*, 2013. 19: p. 2124.
148. Zhao, M., et al., Lysosomal enzymes promote mitochondrial oxidant production, cytochrome c release and apoptosis. *European Journal of Biochemistry*, 2003. 270(18): p. 3778-3786.
149. Visse, R. and H. Nagase, Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 2003. 92(8): p. 827-39.
150. Collier, S.A., Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? *Clinical & experimental ophthalmology*, 2001. 29(6): p. 340-344.
151. Balasubramanian, S.A., D.C. Pye, and M.D. Willcox, Are proteinases the reason for keratoconus? *Current eye research*, 2010. 35(3): p. 185-191.

152. Shetty, R., et al., Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015. 56(2): p. 738-50.
153. Balasubramanian, S.A., et al., Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*, 2012. 90(4): p. e303-9.
154. Wilson, S.E., et al., Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Experimental eye research*, 1996. 62(4): p. 325-338.
155. Wilson, S.E., Y.-G. He, and S.A. Lloyd, EGF, EGF receptor, basic FGF, TGF beta-1, and IL-1 alpha mRNA in human corneal epithelial cells and stromal fibroblasts. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1992. 33(5): p. 1756-1765.
156. Bureau, J., et al., Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*, 1993. 316(4): p. 425-430.
157. Lema, I., et al., Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea*, 2008. 27(7): p. 758-763.
158. McMonnies, C.W., Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*, 2009. 28(6): p. 607-615.
159. Olofsson, E.M., et al., Interleukin-1alpha downregulates extracellular-superoxide dismutase in human corneal keratoconus stromal cells. *Mol Vis*, 2007. 13: p. 1285-1290.
160. Balasubramanian, S.A., D.C. Pye, and M.D. Willcox, Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clinical and Experimental Optometry*, 2013. 96(2): p. 214-218.
161. Jun, A.S., et al., Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PloS one*, 2011. 6(1).
162. Acera, A., et al., Changes in tear protein profile in keratoconus disease. *Eye*, 2011. 25(9): p. 1225-1233.
163. Gabr, M.A., et al., Interleukin-17 synergizes with IFN γ or TNF α to promote inflammatory mediator release and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in human intervertebral disc cells. *Journal of Orthopaedic Research*, 2011. 29(1): p. 1-7.
164. Balasubramanian, S.A., D.C. Pye, and M.D.P. Willcox, Levels of lactoferrin, secretory IgA and serum albumin in the tear film of people with keratoconus. *Experimental eye research*, 2012. 96(1): p. 132-137.
165. Gorskova, E. and E. Sevost'ianov, Contact correction: method for arresting the progress of keratoconus. *Vestnik oftalmologii*, 1998. 114(1): p. 48-50.

166. Karaca, E.E., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea*, 2014. 33(11): p. 1168-73.
167. Saghizadeh, M., et al., Altered expression of growth factors and cytokines in keratoconus, bullous keratopathy and diabetic human corneas. *Experimental eye research*, 2001. 73(2): p. 179-189.
168. López-Alarcón, C. and A. Denicola, Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Analytica chimica acta*, 2013. 763: p. 1-10.
169. Pisoschi, A.M. and A. Pop, The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 2015. 97: p. 55-74.
170. Lobo, V., et al., Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 2010. 4(8): p. 118.
171. Johnsen-Soriano, S., et al., Oxidative stress gradient in a medium during human corneal organ culture. *Molecular vision*, 2012. 18: p. 1604.
172. Atilano, S.R., et al., Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2005. 46(4): p. 1256-1263.
173. Chwa, M., et al., Increased stress-induced generation of reactive oxygen species and apoptosis in human keratoconus fibroblasts. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2006. 47(5): p. 1902-1910.
174. Chwa, M., et al., Hypersensitive response to oxidative stress in keratoconus corneal fibroblasts. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2008. 49(10): p. 4361-4369.
175. Kenney, M.C., et al., Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005. 46(3): p. 823-32.
176. Chwa, M., et al., Hypersensitive response to oxidative stress in keratoconus corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008. 49(10): p. 4361-9.
177. Buddi, R., et al., Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem*, 2002. 50(3): p. 341-51.
178. Behndig, A., et al., Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2001. 42(10): p. 2293-2296.
179. Kenney, M.C., et al., Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2005. 46(3): p. 823-832.
180. Gondhowiardjo, T.D. and N.J. van Haeringen, Corneal aldehyde dehydrogenase, glutathione reductase, and glutathione S-transferase in pathologic corneas. *Cornea*, 1993. 12(4): p. 310-314.

181. Wojcik, K.A., et al., Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Biochim Pol*, 2014. 61(1): p. 55-62.
182. Ishii, T., et al., Model animals for the study of oxidative stress from complex II. *Biochim Biophys Acta*, 2013. 1827(5): p. 588-97.
183. Droge, W., Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 2002. 82(1): p. 47-95.
184. Trachootham, D., et al., Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal*, 2008. 10(8): p. 1343-74.
185. Dunyaporn, T., et al., Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal*, 2008. 10(8): p. p1343-1374.
186. Jiang, F., Y. Zhang, and G.J. Dusting, NADPH oxidase-mediated redox signaling: roles in cellular stress response, stress tolerance, and tissue repair. *Pharmacol Rev*, 2011. 63(1): p. 218-42.
187. Joseph, R., O.P. Srivastava, and R.R. Pfister, Differential epithelial and stromal protein profiles in keratoconus and normal human corneas. *Exp Eye Res*, 2011. 92(4): p. 282-98.
188. Hashimoto, M., et al., Structural basis of protein-bound endogenous aldehydes chemical and immunochemical characterizations of configurational isomers of a 4-hydroxy-2-nonenal-histidine adduct. *Journal of Biological Chemistry*, 2003. 278(7): p. 5044-5051.
189. Kalra, J., et al., Protective effects of lazaroids against oxygen-free radicals induced lysosomal damage. *Mol Cell Biochem*, 1994. 136(2): p. 125-9.
190. Pappa, A., et al., Aldh3a1 protects human corneal epithelial cells from ultraviolet- and 4-hydroxy-2-nonenal-induced oxidative damage. *Free Radic Biol Med*, 2003. 34(9): p. 1178-89.
191. Agarwal, S., A. Ghosh, and S.N. Chatterjee, Spontaneous release of malondialdehyde from ultraviolet light exposed liposomal membranes. *Z Naturforsch C J Biosci*, 1987. 42(5): p. 585-8.
192. Cristina Kenney, M. and D.J. Brown, The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*, 2003. 26(3): p. 139-46.
193. Pappa, A., et al., Human aldehyde dehydrogenase 3A1 (ALDH3A1): biochemical characterization and immunohistochemical localization in the cornea. *Biochem J*, 2003. 376(Pt 3): p. 615-23.
194. Fattman, C.L., L.M. Schaefer, and T.D. Oury, Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radical Biology and Medicine*, 2003. 35(3): p. 236-256.
195. Sanyal, J., et al., Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2009. 13(2): p. 129-132.
196. Behndig, A., et al., Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001. 42(10): p. 2293-6.

197. Olofsson, E.M., et al., Interleukin-1alpha downregulates extracellular-superoxide dismutase in human corneal keratoconus stromal cells. *Mol Vis*, 2007. 13: p. 1285-90.
198. Zelko, I.N., T.J. Mariani, and R.J. Folz, Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*, 2002. 33(3): p. 337-49.
199. Udar, N., et al., SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2006. 47(8): p. 3345-3351.
200. Limón-Pacheco, J. and M.E. Gonsebatt, The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2009. 674(1-2): p. 137-147.
201. Buddi, R., et al., Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2002. 50(3): p. 341-351.
202. Squadrito, G.L. and W.A. Pryor, Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med*, 1998. 25(4-5): p. 392-403.
203. Brown, D.J., et al., Elements of the nitric oxide pathway can degrade TIMP-1 and increase gelatinase activity. *Mol Vis*, 2004. 10: p. 281-8.
204. Zhou, L., et al., Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998. 39(7): p. 1117-24.
205. Birben, E., et al., Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 2012. 5(1): p. 9-19.
206. Arnal, E., et al., Oxidative stress in keratoconus? *Investigative ophthalmology & visual science*, 2011. 52(12): p. 8592-8597.
207. Sajjyothi, A.V., et al., Tear fluid small molecular antioxidants profiling shows lowered glutathione in keratoconus. *Experimental eye research*, 2012. 103: p. 41-46.
208. Kim, W.J., et al., Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res*, 1999. 69(5): p. 475-81.
209. Atilano, S.R., et al., Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005. 46(4): p. 1256-63.
210. Taylor, R.W. and D.M. Turnbull, Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet*, 2005. 6(5): p. 389-402.
211. Onouchi, H., et al., Mitochondrial superoxide anion overproduction in Tet-mev-1 transgenic mice accelerates age-dependent corneal cell dysfunctions. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2012. 53(9): p. 5780-5787.
212. Toprak, I., et al., Increased systemic oxidative stress in patients with keratoconus. *Eye*, 2014. 28(3): p. 285-289.

213. Ashby, B., Q. Garrett, and M. Willcox, Corneal injuries and wound healing—review of processes and therapies. *Austin J Clin Ophthalmol*, 2014. 1(4): p. 1017.
214. Deng, Y., S. Liu, and R. Cai, [Immunohistochemistry research on keratoconus]. *Yan Ke Xue Bao*, 2001. 17(2): p. 65-7, 75.
215. Stabuc-Silih, M., et al., Genetics and clinical characteristics of keratoconus. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2010. 19(2): p. 3-10.
216. Semina, E., H. Mintz-Hittner, and J. Murray, Isolation and characterization of a novel human paired-like homeodomain-containing transcription factor gene, VSX1, expressed in ocular tissues. *Genomics*, 2000. 63(2): p. 289-293.
217. Barbaro, V., et al., Expression of VSX1 in human corneal keratocytes during differentiation into myofibroblasts in response to wound healing. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2006. 47(12): p. 5243-5250.
218. Dash, D., et al., Mutational screening of VSX1 in keratoconus patients from the European population. *Eye*, 2010. 24(6): p. 1085-1092.
219. Hughes, A.E., et al., Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract. *The American Journal of Human Genetics*, 2011. 89(5): p. 628-633.
220. Kaldawy, R.M., et al., Evidence of apoptotic cell death in keratoconus. *Cornea*, 2002. 21(2): p. 206-209.
221. Galvis, V., et al., Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye*, 2015. 29(7): p. 843.
222. CHIPLUNKAR, S., et al., Enhanced expression of a transmembrane phosphotyrosine phosphatase (LAR) in keratoconus cultures and corneas. *Experimental eye research*, 1999. 68(3): p. 283-293.
223. Matthews, F.J., et al., Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and-3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus. *Experimental eye research*, 2007. 84(6): p. 1125-1134.
224. Hasby, E.A. and H.A. Saad, Immunohistochemical expression of Fas ligand (FasL) and neprilysin (neutral endopeptidase/CD10) in keratoconus. *International ophthalmology*, 2013. 33(2): p. 125-131.
225. Sevost'ianov, E., et al., Keratocyte apoptosis in keratoconus. *Vestnik oftalmologii*, 2002. 118(4): p. 36-38.
226. Chwieralski, C., T. Welte, and F. Bühling, Cathepsin-regulated apoptosis. *Apoptosis*, 2006. 11(2): p. 143-149.
227. Sutton, G., et al., Secreted frizzled-related protein 1 (SFRP1) is highly upregulated in keratoconus epithelium: a novel finding highlighting a new potential focus for keratoconus research and treatment. *Clinical & experimental ophthalmology*, 2010. 38(1): p. 43-48.
228. Davidson, A.E., et al., The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Lond)*, 2014. 28(2): p. 189-95.

229. McMonnies, C.W., Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye & contact lens*, 2007. 33(6): p. 265-271.
230. Mackiewicz, Z., et al., Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea*, 2006. 25(5): p. 603-10.
231. Seppala, H.P., et al., EMMPRIN and MMP-1 in keratoconus. *Cornea*, 2006. 25(3): p. 325-30.
232. Lema, I., et al., Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*, 2009. 93(6): p. 820-4.
233. Zhou, L., et al., In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics*, 2012. 75(13): p. 3877-85.
234. Ioannidis, A.S., L. Speedwell, and K.K. Nischal, Unilateral keratoconus in a child with chronic and persistent eye rubbing. *American journal of ophthalmology*, 2005. 139(2): p. 356-357.
235. McMonnies, C.W. and G.C. Boneham, Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clinical and Experimental Optometry*, 2003. 86(6): p. 376-384.
236. Rahi, A., et al., Keratoconus and coexisting atopic disease. *British Journal of Ophthalmology*, 1977. 61(12): p. 761-764.
237. Chan, E. and G.R. Snibson, Current status of corneal collagen cross-linking for keratoconus: a review. *Clin Exp Optom*, 2013. 96(2): p. 155-64.
238. Glicéria, J., et al., Pregnancy-induced progression of keratoconus in a 37-year-old patient. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*, 2013. 2(2): p. 84.
239. Hoogewoud, F., Z. Gatzioufas, and F. Hafezi, Transitory topographical variations in keratoconus during pregnancy. *J Refract Surg*, 2013. 29(2): p. 144-6.
240. Pizzarello, L.D., Refractive changes in pregnancy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003. 241(6): p. 484-8.
241. Spoerl, E., et al., Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *Br J Ophthalmol*, 2007. 91(11): p. 1547-50.
242. McKay, T.B., et al., Endocrine and Metabolic Pathways Linked to Keratoconus: Implications for the Role of Hormones in the Stromal Microenvironment. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 25534.
243. Koob, T.J., et al., Hormonal interactions in mammalian collagenase regulation. Comparative studies in human skin and rat uterus. *Biochim Biophys Acta*, 1980. 629(1): p. 13-23.
244. Thanos, S., et al., Role of Thyroxine in the Development of Keratoconus. *Cornea*, 2016. 35(10): p. 1338-46.
245. Woodward, M.A., T.S. Blachley, and J.D. Stein, The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus: an

- analysis of a nationwide health care claims database. *Ophthalmology*, 2016. 123(3): p. 457-465. e2.
246. Elder, M.J., Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 1994. 31(1): p. 38-40.
 247. Nemet, A.Y., et al., The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea*, 2010. 29(11): p. 1261-4.
 248. Dienes, L., et al., Corneal sensitivity and dry eye symptoms in patients with keratoconus. *PLoS One*, 2015. 10(10).
 249. Gupta, D., Keratoconus: A clinical update. *Optometry Today*, 2005(15/07): p. 34-37.
 250. Loh, A., M. Hadziahmetovic, and J.L. Dunaief, Iron homeostasis and eye disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2009. 1790(7): p. 637-649.
 251. Joseph, R., O. Srivastava, and R. Pfister, Differential epithelial and stromal protein profiles in keratoconus and normal human corneas. *Experimental eye research*, 2011. 92(4): p. 282-298.
 252. Wolter, J.R., J.W. Henderson, and E.G. Clahasse, Ruptures of Descemet's membrane in keratoconus: causing acute hydrops and posterior keratoconus. *American journal of ophthalmology*, 1967. 63(6): p. 1689-1692.
 253. Rabinowitz, Y.S., et al., Videokeratography database of normal human corneas. *British journal of ophthalmology*, 1996. 80(7): p. 610-616.
 254. Rabinowitz, Y.S. and K. Rasheed, KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 1999. 25(10): p. 1327-1335.
 255. Rabinowitz, Y.S., Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, 1995. 11(5): p. 371-406.
 256. Khachikian, S.S. and M.W. Belin, Posterior elevation in keratoconus. *Ophthalmology*, 2009. 116(4): p. 816-816. e1.
 257. Luce, D.A., Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2005. 31(1): p. 156-162.
 258. Kotecha, A., What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Survey of ophthalmology*, 2007. 52(6): p. S109-S114.
 259. Medeiros, F.A. and R.N. Weinreb, Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *Journal of glaucoma*, 2006. 15(5): p. 364-370.
 260. Ortiz, D., et al., Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2007. 33(8): p. 1371-1375.

261. Touboul, D., et al., Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2011. 37(12): p. 2144-2150.
262. Fontes, B.M., et al., Corneal biomechanical evaluation in healthy thin corneas compared with matched keratoconus cases. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 2011. 74(1): p. 13-16.
263. Schweitzer, C., et al., Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2010. 51(5): p. 2403-2410.
264. Pflugfelder, S.C., et al., Corneal thickness indices discriminate between keratoconus and contact lens-induced corneal thinning. *Ophthalmology*, 2002. 109(12): p. 2336-2341.
265. Binder, P.S., et al., Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *Journal of refractive surgery*, 2005. 21(6): p. 749-752.
266. Randleman, J.B., et al., Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology*, 2008. 115(1): p. 37-50. e4.
267. Maeda, N., S.D. Klyce, and M.K. Smolek, Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Archives of Ophthalmology*, 1995. 113(7): p. 870-874.
268. Tang, M., et al., Characteristics of keratoconus and pellucid marginal degeneration in mean curvature maps. *American journal of ophthalmology*, 2005. 140(6): p. 993-1001. e1.
269. Li, Y., et al., Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology*, 2012. 119(12): p. 2425-2433.
270. Kanellopoulos, A.J. and G. Asimellis, OCT corneal epithelial topographic asymmetry as a sensitive diagnostic tool for early and advancing keratoconus. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 2014. 8: p. 2277.
271. Reinstein, D.Z., et al., Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound. *Journal of Refractive Surgery*, 2010. 26(4): p. 259-271.
272. Haque, S., T. Simpson, and L. Jones, Corneal and epithelial thickness in keratoconus: a comparison of ultrasonic pachymetry, Orbscan II, and optical coherence tomography. *J Refract Surg*, 2006. 22(5): p. 486-93.
273. Li, Y., et al., Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. *Ophthalmology*, 2008. 115(12): p. 2159-2166.
274. Schlegel, Z., T. Hoang-Xuan, and D. Gatinel, Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2008. 34(5): p. 789-795.
275. Wilson, S.E. and S.D. Klyce, Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology*, 1994. 101(1): p. 147-152.

276. Krumeich, J. and J. Daniel, Live epikeratophakia and deep lamellar keratoplasty for I-III stage-specific surgical treatment of keratoconus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1997. 211(2): p. 94-100.
277. Alió, J.L. and M.H. Shabayek, Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, 2006. 22(6): p. 539-545.
278. Li, X., H. Yang, and Y.S. Rabinowitz, Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2009. 35(9): p. 1597-1603.
279. McMahon, T.T., et al., A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea*, 2006. 25(7): p. 794-800.
280. Belin, M.W. and J.K. Duncan, Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2016. 233(6): p. 701-7.
281. Tur, V.M., et al., A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Survey of ophthalmology*, 2017. 62(6): p. 770-783.
282. Fick, A., A contact-lens. 1888 (translation). *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 1988. 106(10): p. 1373.
283. Bilgin, L.K., et al., 30 years of contact lens prescribing for keratoconic patients in Turkey. *Contact Lens and Anterior Eye*, 2009. 32(1): p. 16-21.
284. Kagan, H.M. and W. Li, Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *Journal of cellular biochemistry*, 2003. 88(4): p. 660-672.
285. Dudakova, L., et al., Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas. *Exp Eye Res*, 2012. 104: p. 74-81.
286. Malik, N.S., et al., Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1992. 1138(3): p. 222-228.
287. Robins, S., *Biochemistry and functional significance of collagen cross-linking*. 2007, Portland Press Ltd.
288. Sady, C., S. Khosrof, and R. Nagaraj, Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochemical and biophysical research communications*, 1995. 214(3): p. 793-797.
289. McCall, A.S., et al., Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Investigative ophthalmology & visual science*, 2010. 51(1): p. 129-138.
290. Spoerl, E., et al., Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, 2008. 24(7): p. S737-S740.
291. Wollensak, G., Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006. 17(4): p. 356-60.

292. Coskunseven, E. and M.R. Jankov II, Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *Journal of refractive surgery*, 2009. 25(4): p. 371.
293. Wollensak, G. and E. Iomdina, Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta ophthalmologica*, 2009. 87(1): p. 48-51.
294. Spoerl, E., G. Wollensak, and T. Seiler, Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Current eye research*, 2004. 29(1): p. 35-40.
295. Stewart, J.M., et al., Cross-linking with ultraviolet-A and riboflavin reduces corneal permeability. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2011. 52(12): p. 9275-9278.
296. Wollensak, G. and B. Redl, Gel electrophoretic analysis of corneal collagen after photodynamic cross-linking treatment. *Cornea*, 2008. 27(3): p. 353-356.
297. Wollensak, G., Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Current opinion in ophthalmology*, 2006. 17(4): p. 356-360.
298. Spoerl, E., M. Huhle, and T. Seiler, Induction of cross-links in corneal tissue. *Experimental eye research*, 1998. 66(1): p. 97-103.
299. Zhang, Y., A.H. Conrad, and G.W. Conrad, Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking. *Journal of Biological Chemistry*, 2011. 286(15): p. 13011-13022.
300. Wollensak, G., et al., Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye*, 2004. 18(7): p. 718-722.
301. Raiskup-Wolf, F., et al., Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2008. 34(5): p. 796-801.
302. Tuft, S.J., et al., Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology*, 1994. 101(3): p. 439-447.
303. Tedavisi, K.V., Keratokonus ve Tedavisi.
304. Tomasello, D., et al., *Scienza Dell'Alimentazione*. 2012.
305. Latham, M.C., *Human nutrition in the developing world*. 1997: Food & Agriculture Org.
306. Sathasivam, S., Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 2008. 3(1): p. 9.
307. Al-Harbi, N.O., et al., Riboflavin attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury in rats. *Toxicology mechanisms and methods*, 2015. 25(5): p. 417-423.
308. Škovierová, H., et al., The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *International journal of molecular sciences*, 2016. 17(10): p. 1733.

309. Tripodi, A., et al., Multicenter study of homocysteine measurement–performance characteristics of different methods, influence of standards on interlaboratory agreement of results. *Thrombosis and haemostasis*, 2001. 85(02): p. 291-295.
310. Taskin, G., et al., Plasma total homocysteine levels in a healthy Turkish population sample. *Acta cardiologica*, 2006. 61(1): p. 35-42.
311. Refsum, P.M.U.H., Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med*, 1989. 114: p. 473-501.
312. Billion, S., et al., Hyperhomocysteinaemia, folate and vitamin B12 in unsupplemented haemodialysis patients: effect of oral therapy with folic acid and vitamin B12. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002. 17(3): p. 455-461.
313. Zhang, G. and C. Dai, Gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in Chinese patients with occlusive coronary artery or cerebral vascular diseases. *Thrombosis research*, 2001. 104(3): p. 187-195.
314. Prior, R.L., Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. *The American journal of clinical nutrition*, 2003. 78(3): p. 570S-578S.
315. Upchurch, G., et al. Homocysteine attenuates endothelial glutathione-peroxidase and thereby potentiates peroxide-mediated cell injury. in circulation. 1995. amer heart assoc 7272 greenville avenue, Dallas, TX 75231-4596.
316. Lema, I., et al., Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *British Journal of Ophthalmology*, 2009. 93(6): p. 820-824.
317. Al-Maskari, M.Y., et al., Folate and vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia promote oxidative stress in adult type 2 diabetes. *Nutrition*, 2012. 28(7-8): p. e23-e26.
318. Kocabalkan, F., Y. Baykal, and E. Bozoğlu, Yaşlılarda kardiyovasküler risk faktörü olarak homosistein. *Geriatrici*, 2000. 3(2): p. 69-73.
319. Misra, H.P., Generation of superoxide free radical during the autoxidation of thiols. *Journal of Biological Chemistry*, 1974. 249(7): p. 2151-2155.
320. Baydas, G., et al., Melatonin prevents oxidative stress and inhibits reactive gliosis induced by hyperhomocysteinemia in rats. *Biochemistry (moscow)*, 2006. 71(1): p. S91-S95.
321. Aksakal, A.Y.M., Ratlarda homosisteinin oksidan-antioksidan sistem ve koroner damarlarda oluşturduğu değişiklikler üzerine melatoninin etkisi.
322. Mosharov, E., M.R. Cranford, and R. Banerjee, The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry*, 2000. 39(42): p. 13005-13011.
323. Nonaka, H., et al., Taurine prevents the decrease in expression and secretion of extracellular superoxide dismutase induced by homocysteine: amelioration of

- homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress by taurine. *Circulation*, 2001. 104(10): p. 1165-70.
324. Chang, L., et al., Taurine antagonized oxidative stress injury induced by homocysteine in rat vascular smooth muscle cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2004. 25(3): p. 341-346.
 325. Milton, N.G., Homocysteine inhibits hydrogen peroxide breakdown by catalase. *The Open Enzyme Inhibition Journal*, 2008. 1(1).
 326. Ji, C. and N. Kaplowitz, Hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and alcoholic liver injury. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2004. 10(12): p. 1699.
 327. Suhara, T., et al., Homocysteine enhances endothelial apoptosis via upregulation of Fas-mediated pathways. *Hypertension*, 2004. 43(6): p. 1208-1213.
 328. Yoo, H.G., et al., IL-1 β induces MMP-9 via reactive oxygen species and NF- κ B in murine macrophage RAW 264.7 cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 2002. 298(2): p. 251-256.
 329. Lee, S.J., et al., Homocysteine enhances MMP-9 production in murine macrophages via ERK and Akt signaling pathways. *Toxicology and applied pharmacology*, 2012. 260(1): p. 89-94.
 330. Doronzo, G., et al., Homocysteine rapidly increases matrix metalloproteinase-2 expression and activity in cultured human vascular smooth muscle cells. *Thrombosis and haemostasis*, 2005. 94(12): p. 1285-1293.
 331. Guo, H., et al., Chinese yellow wine inhibits production of homocysteine-induced extracellular matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Clinical Nutrition*, 2007. 26(3): p. 348-354.
 332. Holven, K., et al., Expression of matrix metalloproteinase-9 in mononuclear cells of hyperhomocysteinemic subjects. *European journal of clinical investigation*, 2003. 33(7): p. 555-560.
 333. Collier, S.A., M.C. Madigan, and P.L. Penfold, Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-2 in normal and keratoconus corneas. *Current eye research*, 2000. 21(2): p. 662-668.
 334. Brown, D., et al., Keratoconus corneas: increased gelatinolytic activity appears after modification of inhibitors. *Current eye research*, 1993. 12(6): p. 571-581.
 335. Kenney, M.C., et al., Increased gelatinolytic activity in keratoconus keratocyte cultures. A correlation to an altered matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase ratio. *Cornea*, 1994. 13(2): p. 114-124.
 336. Kolling, J., et al., Homocysteine induces oxidative-nitrative stress in heart of rats: prevention by folic acid. *Cardiovascular toxicology*, 2011. 11(1): p. 67-73.
 337. Raposo, B., et al., High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, 2004. 177(1): p. 1-8.

338. Kagan, H.M., et al., Ultrastructural immunolocalization of lysyl oxidase in vascular connective tissue. *The Journal of cell biology*, 1986. 103(3): p. 1121-1128.
339. Yilmaz, M., S. Arikan, and H. Turkon, Plasma homocysteine levels in patients with keratoconus. *Clin Exp Optom*, 2020.
340. Kang, A.H. and R.L. Trelstad, A collagen defect in homocystinuria. *The Journal of clinical investigation*, 1973. 52(10): p. 2571-2578.
341. Gus, P.I., et al., Classic homocystinuria and keratoconus: a case report. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 2018. 81(4): p. 336-338.
342. Moat, S.J., et al., Effect of riboflavin status on the homocysteine-lowering effect of folate in relation to the MTHFR (C677T) genotype. *Clinical chemistry*, 2003. 49(2): p. 295-302.
343. JM, D.R.G., Hirrlinger J. Glutathione metabolism in brain metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species. *Eur J Biochem*, 2000. 267: p. 4912-4916.
344. Mulherin, D.M., D.I. Thurnham, and R.D. Situnayake, Glutathione reductase activity, riboflavin status, and disease activity in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 1996. 55(11): p. 837-840.
345. Ashoori, M. and A. Saedisomeolia, Riboflavin (vitamin B(2)) and oxidative stress: a review. *Br J Nutr*, 2014. 111(11): p. 1985-91.
346. Taniguchi, M. and T. Harm, Effects of riboflavin and selenium deficiencies on glutathione and its relating enzyme activities with respect to lipid peroxide content of rat livers. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 1983. 29(3): p. 283-292.
347. Liang, H., Q. Liu, and J. Xu, The effect of riboflavin on lipid peroxidation in rats. *Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research*, 1999. 28(6): p. 370-371.
348. Wang, G., et al., Riboflavin alleviates cardiac failure in Type I diabetic cardiomyopathy. *Heart international*, 2011. 6(2): p. hi. 2011. e21.
349. Das, B.S., et al., Increased plasma lipid peroxidation in riboflavin-deficient, malaria-infected children. *The American journal of clinical nutrition*, 1990. 51(5): p. 859-863.
350. Kodentsova, V.M., et al., [The connection between vitamin and antioxidant status of the children with decreased hemoglobin level]. *Vopr Pitan*, 2003. 72(3): p. 3-7.
351. Leske, M.C., et al., Biochemical factors in the lens opacities case-control study. *Archives of ophthalmology*, 1995. 113(9): p. 1113-1119.
352. Hankinson, S.E., et al., Nutrient intake and cataract extraction in women: a prospective study. *British Medical Journal*, 1992. 305(6849): p. 335-339.
353. Taniguchi, M. and T. Hara, Effects of riboflavin and selenium deficiencies on glutathione and its relating enzyme activities with respect to lipid peroxide content of rat livers. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1983. 29(3): p. 283-92.

354. Brady, P.S., et al., Effects of riboflavin deficiency on growth and glutathione peroxidase system enzymes in the baby pig. *The Journal of nutrition*, 1979. 109(9): p. 1615-1622.
355. Huang, J., et al., Effects of dietary riboflavin levels on antioxidant defense of the juvenile grouper *Epinephelus coioides*. *Fish physiology and biochemistry*, 2010. 36(1): p. 55-62.
356. Adelekan, D. and D. Thurnham, Glutathione peroxidase (EC 1.11. 1.9) and superoxide dismutase (EC 1.15. 1.1) activities in riboflavin-deficient rats infected with *Plasmodium berghei* malaria. *British journal of nutrition*, 1998. 79(3): p. 305-309.
357. Dutta, P., et al., Acute ethanol exposure alters hepatic glutathione metabolism in riboflavin deficiency. *Alcohol*, 1995. 12(1): p. 43-47.
358. Toyosaki, T., Antioxidant effect of riboflavin in enzymic lipid peroxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1992. 40(10): p. 1727-1730.
359. RAO, P.V. and K.S. BHAT, Influence dietary riboflavin deficiency on lenticular glutathione redox cycle, lipid peroxidation, and free radical scavengers in the rat. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 1989. 6(3): p. 195-204.
360. Cheung, I.M., C.N. McGhee, and T. Sherwin, Beneficial effect of the antioxidant riboflavin on gene expression of extracellular matrix elements, antioxidants and oxidases in keratoconic stromal cells. *Clin Exp Optom*, 2014. 97(4): p. 349-55.
361. Seseogullari-Dirihan, R., et al., Use of crosslinkers to inactivate dentin MMPs. *Dental Materials*, 2016. 32(3): p. 423-432.
362. de Souza Queiroz, K.C., et al., A possible anti-proliferative and anti-metastatic effect of irradiated riboflavin in solid tumours. *Cancer Letters*, 2007. 258(1): p. 126-134.
363. Machado, D., et al., Irradiated riboflavin diminishes the aggressiveness of melanoma in vitro and in vivo. *PLoS One*, 2013. 8(1).
364. Mazur-Bialy, A.I. and E. Pochech, Riboflavin Reduces Pro-Inflammatory Activation of Adipocyte-Macrophage Co-culture. Potential Application of Vitamin B2 Enrichment for Attenuation of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Development. *Molecules*, 2016. 21(12).
365. Schaeffer, K., et al., Topographic Corneal Changes Induced by Oral Riboflavin in the Treatment of Corneal Ectasia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2018. 59(9): p. 1413-1413.
366. Oztas, P., et al., Caspase-9 expression is increased in endothelial cells of active Behcet's disease patients. *Int J Dermatol*, 2007. 46(2): p. 172-6.

