

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**KERATOKONUSLU VE NORMAL BİREYLERDEKİ PLAZMA HOMOSİSTEİN,  
VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT DÜZEYLERİNİN KIYASLANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yard. Doç. Dr Sedat ARIKAN**

**ÇANAKKALE 2017**

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KERATOKONUSLU VE NORMAL BİREYLERDEKİ PLAZMA  
HOMOSİSTEİN, VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT DÜZEYLERİNİN  
KIYASLANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Mehmet YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yard. Doç. Dr. Sedat ARIKAN**

**ÇANAKKALE 2017**

Bu tez çalışması ÇOMÜ BAP tarafından TTU-2016-998 numaralı projeden desteklenmiştir

T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık eğitimi

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Arş.Gör.Dr Mehmet YILMAZ'ın Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

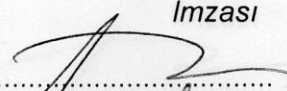
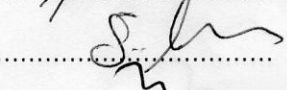

Tez Savunma Tarihi: 02/01/2017

**TEZ KONU BAŞLIĞI**

**“Keratokonslu Ve Normal Bireylerdeki Plazma Homosistein, Vitamin B12  
Ve Folik Asit Düzeylerinin Kıyaslanması”**


Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr Sedat ARIKAN

**Tez Jürisi Üyeleri:**

Adı Soyadı	İmzası
Doç.Dr Arzu Taslıvan Gömez	
Yrd.Doç.Dr Sedat Arıkan	
Doç. Dr. S. Yalçın	

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim  
Kurulunun 12.01.2017 tarih ve 02/4 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

  
Yrd. Doç. Dr. Hali İbrahim TAŞ  
Danışman V.

**Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.**

**Dr. Mehmet YILMAZ**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleŐtirilmesinde, çalıŐmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen saygı değer danışman hocam Yard. Doç. Dr Sedat ARIKAN'a, katkılarından dolayı Göz Hastalıkları AD başkanı Doç.Dr.Arzu TaŐkıran ÇÖMEZ'e, katkı ve yardımlarından dolayı Dr. Yeliz EKİM'e, istatistik çalıŐmalarını yapan Halk Sağlığı ABD öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. CoŐkun BAKAR'a, biyokimya çalıŐmalarını yapan Biyokimya AD öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Hakan TÜRÖÖN'e ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli aileme sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

**Dr. Mehmet YILMAZ**

anakkale, Ocak 2017

## ÖZET

**AMAÇ:** Keratokonuslu ve normal bireylerdeki plazma homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin kıyaslanması.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Bu prospektif çalışmamıza Ocak 2012 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇÖMÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde keratokonus tanısı ile takip edilen 33 hasta (çalışma grubu) ve 47 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edildi. Çalışma grubuna topografik olarak keratokonus tanısı kesin olanlar, kontrol grubuna topografik olarak normal olan bireyler alındı. Her iki gruptaki bireylere rutin göz muayenesine ek olarak Scheimpflug kamera (Sirius, CSO, İtalya) ile korneal topografik inceleme yapıldı. Sonrasında ise çalışmamıza katılan tüm bireylerden plazma homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyi ölçümleri için kan alındı.

**BULGULAR:** İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubunun plazma homosistein değeri ortalama  $15,02 \pm 8,01 \mu\text{m/l}$ , kontrol grubunun ise  $12,62 \pm 8,17 \mu\text{m/l}$  olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında plazma homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p=0,012$ ), vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından ise anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,384$  ve  $p=0,162$ ). Sadece plazma vitamin B12 ve folik asit düzeyleri normal olan her iki gruptaki bireyler arasında yapılan karşılaştırmada yaş, cinsiyet, vitamin B12 ve folik asit açısından fark saptanmazken, plazma homosistein düzeyi açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0,008$ ).

**SONUÇ:** Araştırmalarımıza göre literatürde keratokonuslu bireylerdeki plazma homosistein düzeyini araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. İlk kez bu çalışmamızda saptanan keratokonuslu bireylerdeki artmış plazma homosistein düzeyinin, homosisteinin bazı biyokimyasal tepkimelerdeki önemli rolü göz önüne alındığında keratokonus patogenezi veya progresyonuna olası katkısı bulunabilmektedir. Ancak bu hipotezimizi destekleyecek daha fazla

sayıda bireyin dahil edildiği ve daha kapsamlı olan ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Keratokonus, Lizil Oksidaz, Matriks Metalloproteinaz, Homosistein,



## ABSTRACT

**AIM:** To compare the plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in keratoconus and normal individuals.

**MATERIAL and METHOD:** This prospective study included 33 individuals (study group) monitored for keratoconus diagnosis at Çanakkale Onsekiz Mart University (ÇÖMÜ) Faculty of Medicine Eye Diseases Clinic and 47 healthy individuals (control group) between January 2012 and August 2016. The study group included those with definite topographic keratoconus diagnosis, while the control group consisted of topographically normal individuals. Individuals in both groups had routine eye examination in addition to corneal topographic investigation with a Schiempflug camera (Sirius, CSO, Italy).

**RESULTS:** There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender. The study group had mean plasma homocysteine levels of  $15.02 \pm 8.01 \mu\text{m/l}$ , while the control group mean was  $12.62 \pm 8.17 \mu\text{m/l}$ . While there was a statistically significant difference between the study and control groups in terms of plasma homocysteine levels ( $p=0.012$ ), there was no significant difference in terms of vitamin B12 and folic acid levels ( $p=0.384$  and  $p=0.162$ ). Comparison of only individuals with normal plasma vitamin B12 and folic acid levels in both groups found no difference in terms of age, gender, vitamin B12 and folic acid, while there was a significant difference in terms of plasma homocysteine levels ( $p=0.008$ ).

**CONCLUSION:** According to our research, there is no other study in the literature investigating the plasma homocysteine levels in individuals with keratoconus. When the important role of homocysteine in some biochemical reactions is considered the increased plasma homocysteine levels in keratoconus individuals identified for the first time in this study may contribute to pathogenesis or progression of keratoconus. However, to support this



hypothesis, more comprehensive additional studies including more individuals are required.

**KEY WORDS:** Keratoconus, Lysil Oxidase, Matrix Metalloproteinase, Homocysteine



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
KISALTMALAR .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1-GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Keratokonus .....	3
2.1.2.1 Keratokonusun genetiği .....	3
2.1.2.2 Biyomekanik değişiklikler .....	4
2.1.2.3 Histopatoloji .....	8
2.1.3.1 Klinik bulgular .....	9
2.1.3.2 Keratokonus sınıflaması .....	13
2.1.3.3 Keratokonusta yardımcı tanı yöntemleri .....	15
2.1.4.1 Cerrahi dışı tedavi .....	16
2.1.4.2 Cerrahi tedavi .....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20

4. BULGULAR .....	22
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ ve ÖNERİ.....	34
KAYNAKLAR .....	35



## KISALTMALAR

HS	Homosistein
KK	Keratokonus
MMP	Matriks Metalloproteinaz
ESM	Ekstrasellüler Matriks
LOX	Lizil Oksidaz
TIMP	Doku Matriks Metalloproteinaz İnhibitörü
CXL	Korneal Kolajen Çapraz Bağlanma Tedavisi
UVA	Ultraviyole A
NO	Nitrik Oksit
PEX	Psödoeksfolyatif
POAG	Primer Açık Açılı Glokom

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Normal ve düşük bakır düzeylerinde LOX sentezi	6
Şekil 2.2: Homosistein metabolizması	8
Şekil 2.3: Rizutti belirtisi	10
Şekil 2.4: Flesicher belirtisi	11
Şekil 2.5: Vogt striaları	11
Şekil 2.6: Munson işareti	12
Şekil 2.7: Charleaux bulgusu	13

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubundaki yaş bulguları	22
Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubundaki cinsiyet bulguları	23
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu homosistein, vitamin B12, folik asit değerleri	24
Tablo4: Plazma vitamin B12 ve folik asit değerleri normal olan keratokonuslu ve sağlıklı bireylerin demografik özelliklerinin kıyaslanması	25
Tablo 5: Plazma vitamin B12 ve folik asit değerleri normal olan keratokonuslu ve sağlıklı bireylerin plazma homosistein düzeyinin kıyaslanması	25

## 1-GİRİŞ ve AMAÇ

Keratokonus (KK), korneanın stromal incelme ve protrüzyonuyla seyreden non-inflamatuvar, progresif bir hastalıdır. İlerleyici miyopi ve irregüler astigmatizmaya neden olarak görme keskinliğinde azalmaya neden olmaktadır [1].

Keratokonus prevalansı 100.000 de 50 olup, ikinci dekatta başlayıp 40 yaşlarına kadar ilerleme gösterebilmektedir. Genellikle asimetric seyir izlemekle birlikte diğer gözde 16 yıl içinde % 50 oranında KK gelişme riski mevcuttur [2]. Keratokonusun etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörler birlikte rol almaktadır. Bununla birlikte KK, Down Sendromu, atopik keratokonjonktivit, retinitis pigmentosa gibi bazı hastalıklarla da beraber görülebilmektedir. Keratokonusun oluşum mekanizmasında etkili olan biyokimyasal faktörlerin başında oksidatif strese bağlı artmış keratosit apoptozisi ve korneal stromada kollajen ve proteoglikan yıkımına neden olan artmış matriks metalloproteinaz aktivitesi gelmektedir. Ayrıca son zamanlarda kornea stromasındaki ekstrasellüler matrikste (ESM) kollajen ile elastin lifleri arasındaki bağları sağlayan ve dokuyu sağlamlaştıran liziloksidaz (LOX) enzim aktivitesindeki azalmanın KK etiyojisindeki bir diğer etkili biyokimyasal faktör olduğu gösterilmiştir [3].

Lizil oksidaz enzimi koenzim olarak bakırı kullanan bir kupro enzimdir ve dolayısıyla bakır eksikliğinde aktivitesi azalabilmektedir. Bakır eksikliği özellikle plazmada artmış düzeyde bulunan homosistein (HS) varlığında oluşabilmektedir [4]. Homosistein plazmada bulunan küçük, non-protein bir aminoasittir. Bu aminoasit bakıra bağlanarak bakır eksikliğine neden olmaktadır. Azalmış bakır düzeyinin ise kornea dahil birçok dokuda LOX aktivitesinde azalma yapabileceği düşünölmektedir [5]. Folik asit ve vitamin B12 eksikliğinde HS seviyesinin kanda arttığı gösterilmiştir [6].

Bu prospektif çalışmamızda plazma homosistein düzeyinin KK patogenezindeki olası katkısını araştırmak için KK'lu bireylerdeki plazma HS düzeyinin sağlıklı bireylerdeki plazma HS düzeyi ile kıyaslamayı amaçladık.





## **2-GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Keratokonus**

Keratokonus en sık rastlanan primer korneal ektazi olup, sıklıkla bilateral tutulumu olan, asimetrik seyirli korneal incelmanın eşlik ettiği dejenerasyonla karakterize bir hastalıktır [7-8]. Korneal incelme sıklıkla inferior bölgede görülmekle birlikte santral ve superior korneal tutulumlar da tanımlanmıştır [9-10]. Korneal incelme alanında gelişen protrüzyona sekonder olarak ortaya çıkan yüksek miyopi ve irregüler astigmatizma görme keskinliğini değişen derecelerde azaltmaktadır. Sıklıkla puberte döneminde ortaya çıkmakla birlikte hayatın daha erken veya daha geç dönemlerinde de görülebilmektedir, dördüncü dekada kadar progresyonla seyredebilmektedir [11].

#### **2.1.1 Epidemiyoloji**

Genel popülasyonda insidansı 5-23/10.000 arasında değişmekle birlikte, bu aradaki fark çalışmalar arasında kullanılan tanı kriterlerinin farklılığından kaynaklanmaktadır [12]. Korneal topografinin kullanımının yaygınlaşması ve geliştirilen tanı yöntemlerinin artmasıyla KK insidansının artacağı tahmin edilmektedir. Her iki cinsiyeti de etkilemekle birlikte cinsiyetler arası üstünlüğü belirgin olarak kanıtlayan çalışma bulunmamaktadır [13].

#### **2.1.2 Etyopatogenez**

##### **2.1.2.1 Keratokonusun genetiği**

Genetik hastalıklarla birlikteliği net şekilde ortaya konulmamış olmakla birlikte vakaların % 10'unda kalıtımın rolü olduğu gösterilmiştir [14]. Dizigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda etiyojide hereditenin rolü desteklenmiştir [15]. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada birinci derece akrabalarda normal

popülasyona göre 60 kata varan oranlarda artış gösterilmiş olup bu artışın genetik etkiye bağlı olduğu sonucuna varılmıştır [16].

### **2.1.2.2 Biyomekanik değişiklikler**

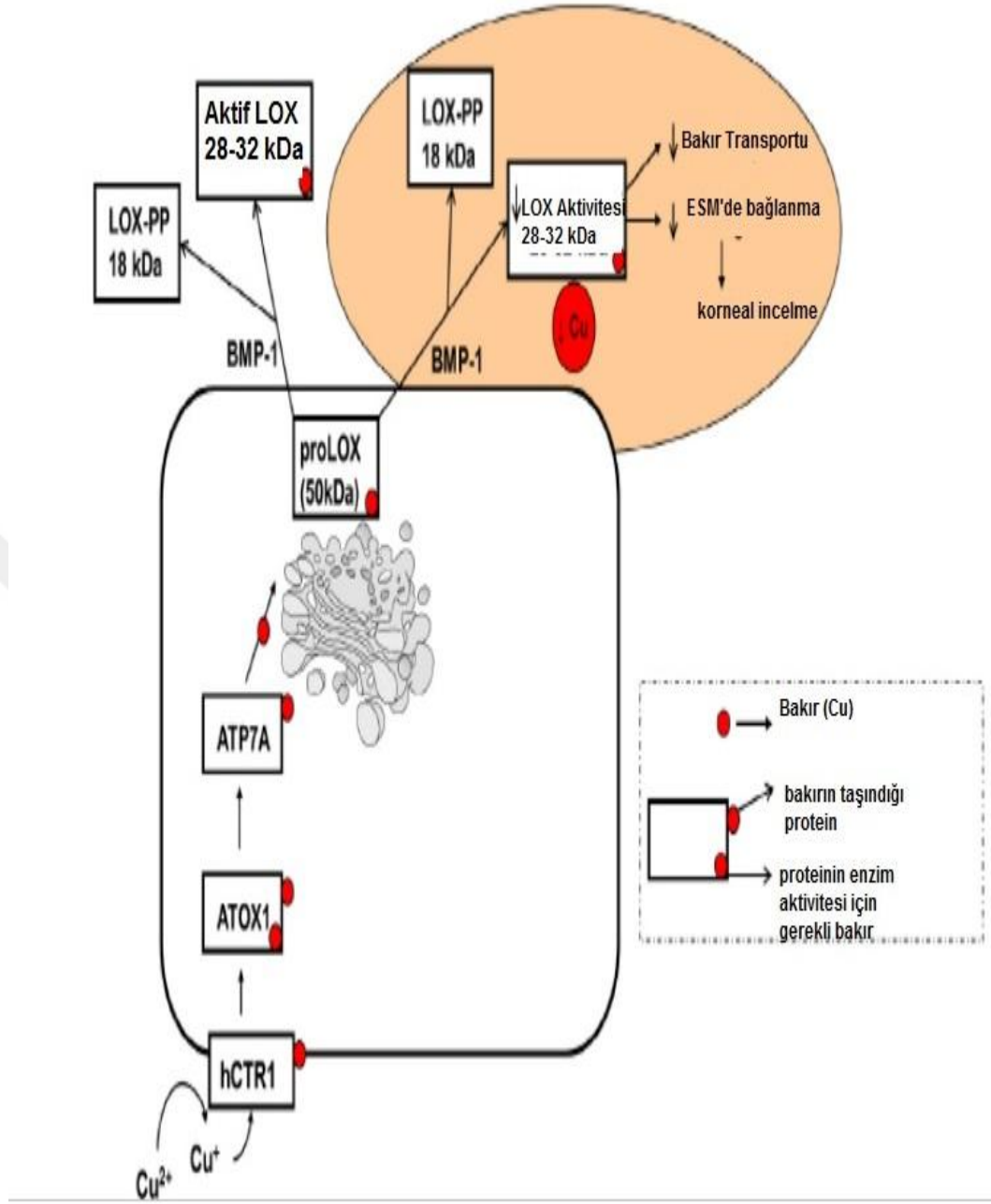
Kornea, dıştan içe doğru epitel, Bowman tabakası, stroma, Descement membranı ve endotel tabakasından oluşmaktadır. Korneal stomanın % 78' i su, % 15' i kollajen, %1' i proteoglikan ve % 1' inin keratositlerden oluştuğu bilinmektedir. Korneanın yapısına büyük kısmını tip 1 kollajenin oluşturduğu toplamda 13 tip kollajen katılmaktadır. Kollajenler arasında molekül içi kovalent bağlar ve lizil oksidaz enziminin posttranslasyonel enzimatik reaksiyonu ile moleküller arası immatür çapraz bağlar oluşturmaktadır. Sonrasında bu bağlar lizil ve hidrosilizin oksidaz ile matürleşerek çapraz bağlara dönüşmektedir. Bu dönüşüm sonrası kollajen moleküllerinin turnoverı yavaşlayarak kornea non-enzimatik glikasyon artışı ile birlikte daha stabil ve kompakt bir yapıya kavuşmaktadır [17].

Keratokonuslu gözlerde, kollajen tiplerinde ve miktarlarındaki değişikliğe, anormal fibronektin dağılımına ve kollajen lamellaları arası ve içindeki yanlış dağılıma sekonder korneal kurvaturda değişiklikler görülmektedir[18]. Korneal stromada bulunan metalloproteinazlar kollajen turnoverından sorumlu endopeptidazlardır. Metalloproteinaz inhibitörlerinin inflamasyon, ülserasyon ve yara iyileşmesinde, korneanın korunmasında önemli rolleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda KK' lu kornealarda normale göre çok daha fazla kollajenaz aktivitesi gösterilmiş olup bu durumun kollajenolitik hastalık olabileceği gündeme gelmiştir. Keratokonus patogenezinde metalloproteinaz aktivitesinin artışının sorumlu olabileceğini gösteren bazı çalışmalar literatürde bulunmaktadır[19-21]. İlk çalışmalarda artmış kollajenaz aktivitesi gösterilmiş olup, MMP' ların tanımlanmasından sonra ilgi bu enzimlere odaklanmıştır. Bunların içinde jelatinaz, MMP-2 ve MMP-9 ilk sırayı almaktadır[20]. Normal ve keratokonik kornealar arasında MMP aktivitesi açısından fark gösterilemezken, MMP' lar ile MMP inhibitörlerinin (TIMP-1 ve 2) arasındaki

dengenin bozulduğu saptanmıştır [21]. Böylece artan korneal proteinaz aktivitesine sekonder korneal incelmeye olmaktadır.

Lizil oksidaz enzimi korneal ESM'te kollajen ve elastin fibrilleri arasındaki bağların sentezlenmesinde kritik bir enzimdir. Vasküler ve bağ doku stabilitesi üzerinde LOX'un önemli etkisi vardır. Ciltte ve tümör hücrelerinin invazyonunda ve bazı metastatik kanserlerde LOX düzeyi daha yüksek bulunmuştur [22]. Gözde trabeküler ağ, silier cisim, lens ve retinada LOX enzimi tespit edilmiştir. Ekstraselüler matriksteki önemli etkisi nedeniyle KK patogenezinde aday gen olarak kabul edilmekle birlikte, KK'lu bireylerde LOX geni lokusunda patoloji gösterilememiştir [23-24]. Nielsen ve ark. nın yaptığı çalışmada LOX mRNA seviyelerinin KK'lu kornealarda normal kornealara göre daha düşük seviyelerde olduğu gösterilmiştir [25]. Değişen LOX ekspresyonuna bağlı olarak azalan kollajen çapraz bağlarının neden olduğu korneal biyomekanik zayıflamaya sekonder KK oluşumu izlenmektedir[25].

Lizil oksidaz enzimi 50 kDa'luk inaktif proenzim formunda salgılandıktan sonra endoplazmik retikulumda yapısına bakır eklenerek golgi kompleksinde glikozillenmektedir ve sonrasında ESM'te 30 kDa'luk aktif formuna dönüşmektedir. Rodent modellerinde yapılan araştırmalarda bakır eksikliğinde LOX aktivitesinin azaldığı ve bunun sonucunda kollajenler arası çapraz bağlanmada yetersizlik gösterilmiştir [26-27]. Bakır aynı zamanda LOX enzimi dışında 30 kadar protein için de kofaktördür. Bu proteinler arasında hücrel enerji sisteminde görevli sitokrom C oksidaz, sülfidril oksidaz, serbest oksijen radikallerini bağlayan süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler de bulunmaktadır[28-29] (Şekil 2.1). Keratokonus patogenezi halen belirsizliğini korumakla birlikte son teorilere göre bu enzimlerin aktivite eksikliğine bağlı olarak kollajen fibrillerin yapı ve organizasyonlarında bozukluklar olabileceği savunulmaktadır[30-32] .

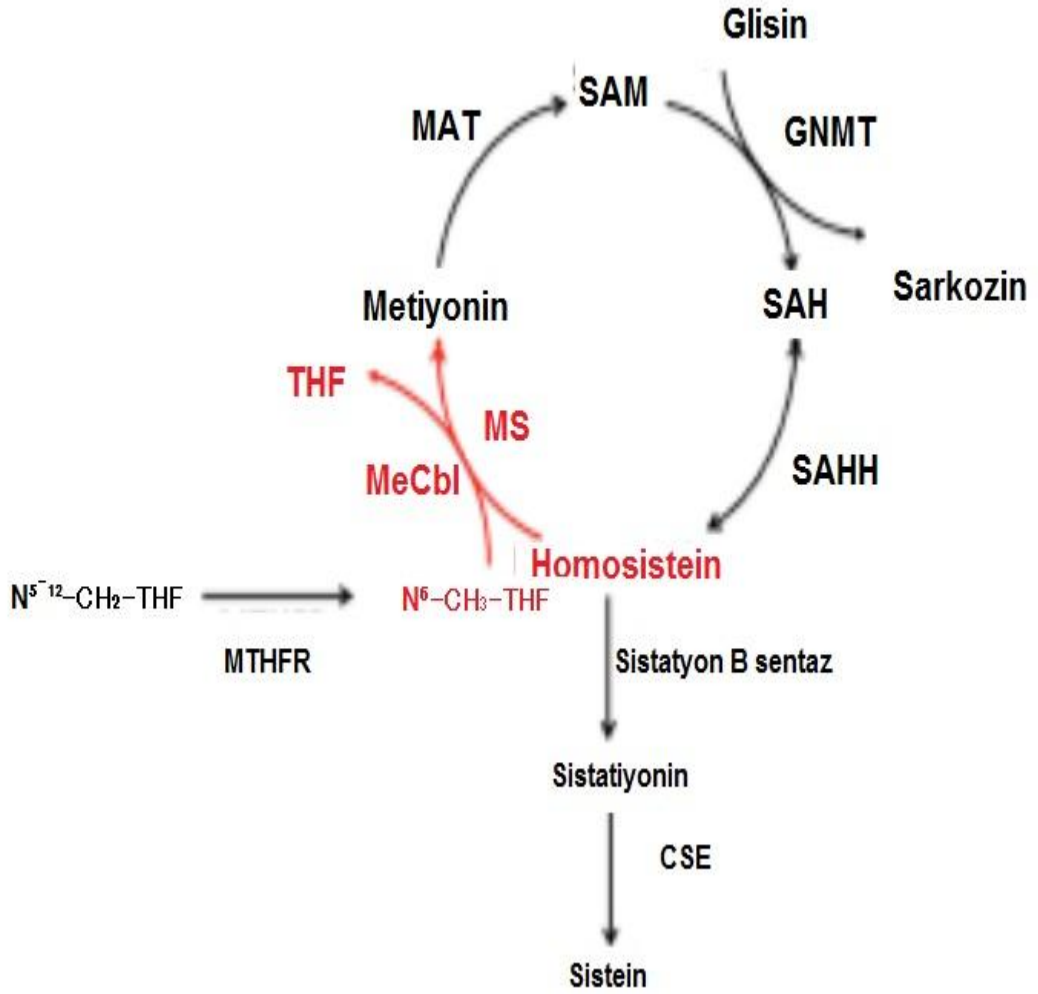


Şekil2.1[33]

Homosistein (HS), reaktif bir amino asit olması nedeniyle retina ganglion hücre apoptozisi, ESM değişiklikleri ve proinflamatuvar değişiklikler, oksidatif stres, iskemik vasküler bozukluklar gibi patolojik değişiklikleri arttırabilmektedir [34–37]. Kardiyak hastalıkların gelişimi ve progresyonu sırasındaki ESM remodelinginde homosisteinin indüklediği MMP'lerin, özellikle deMMP-9'un

önemli olduğu bildirilmiştir[38]. Böylece homosisteinin KK patogenezinde yer alan korneal incelmeye sebep olan MMP-9'un dahil olduğu prosesi de aktive edebileceği varsayılabilmektedir. Vitamin eksiklikleri, sistemik hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve malign neoplazm gibi HS metabolizmasını bozan hastalıklarda HS'nin yüksek seviyelerde olduğu bildirilmektedir[39]. Bu vitamin eksiklikleri arasında vitamin B12 ve folik asit bulunmaktadır. Koenzimi vitamin B12 olan metiyonin sentaz ve koenzimi folik asit olan metiltetrahidrofolat enzimlerinin eksikliği sonucu HS yıkımının azalmasına bağlı olarak hiperhomosisteinemi gelişebilmektedir[40] (Şekil2.2). Plazma homosistein seviyelerindeki artışın vasküler endotelial hücre içi bakır ve bakıra bağlı enzim aktivitelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir[41]. Buradan yola çıkılarak plazma HS seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda korneadaki bakır düzeyinin düşmesine bağlı olarak LOX enzim aktivitesinin azalmasının korneal kollajen çapraz bağlanmasında bozukluğa yol açabileceği varsayılabılır. Homosistein düzeylerinde artışa neden olan vitamin B12 ve folik asit eksikliği gibi durumlarda mevcut olan KK'un ilerleyebileceği düşünülebilir.

## Homosistein metabolizması



Şekil2.2

### 2.1.2.3 Histopatoloji

Keratokonuslu kornealarda 3 önemli histopatolojik özellik bulunmaktadır. Bunlar korneal stromada incelme, bowman tabakasında fragmantasyon ve korneal epitel bazal membranında demir birikimidir[42]. Keratokonusun şiddetine bağlı olarak hemen her korneal tabakada etkilenme olabilmektedir. Bunlar arasında epitelyal incelme, stromal kollajen fibril yoğunlaşması, derin

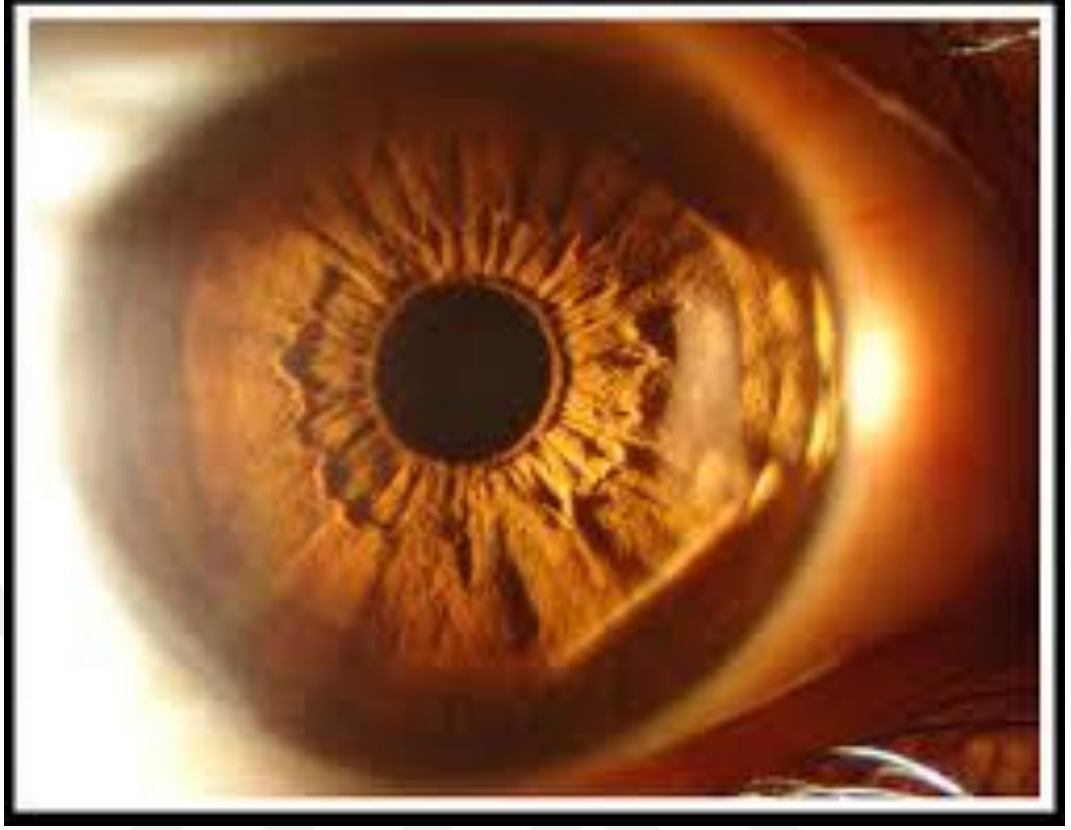
stromal skarlaşma yer almaktadır. Descemet membranında çatlak oluşması akut hidrops dışında sık değildir. Keratokonus hastalarında korneal endotelde etkilenme beklenmemekle birlikte, bazı çalışmalarda endotel hücrelerinde pleomorfizm, polimegatizm, dejenerasyon, hücre membranı lizisi gösterilmiştir[43-44].

### **2.1.3 Keratokonus tanısı**

#### **2.1.3.1 Klinik bulgular**

Keratokonusun şiddetine bağlı olarak oküler belirti ve bulgular değişiklik gösterebilmektedir. Hastalığın ilk aşamalarında sadece korneal topografik değişikliklerle tanı konabilirken, orta ve ileri evre KK' ta belirgin korneal incelme ile meydana gelen korneal ektazi nedeni ile ciddi görme kaybı oluşmaktadır. Görme keskinliği düzeyi hastalık progresyonu ile birlikte azalma gösterir. Hastalar genellikle gözlük numaralarının sık değişmesi, astigmatizmanın artışı nedeniyle net görüş elde edememekten yakınırırlar. Ayrıca monoküler diplopi, metamorfopsi gibi şikayetlerin yanında ışık etrafında halo görünümü, fotofobi, oküler irritasyon gibi semptomlar gösterebilirler[45].

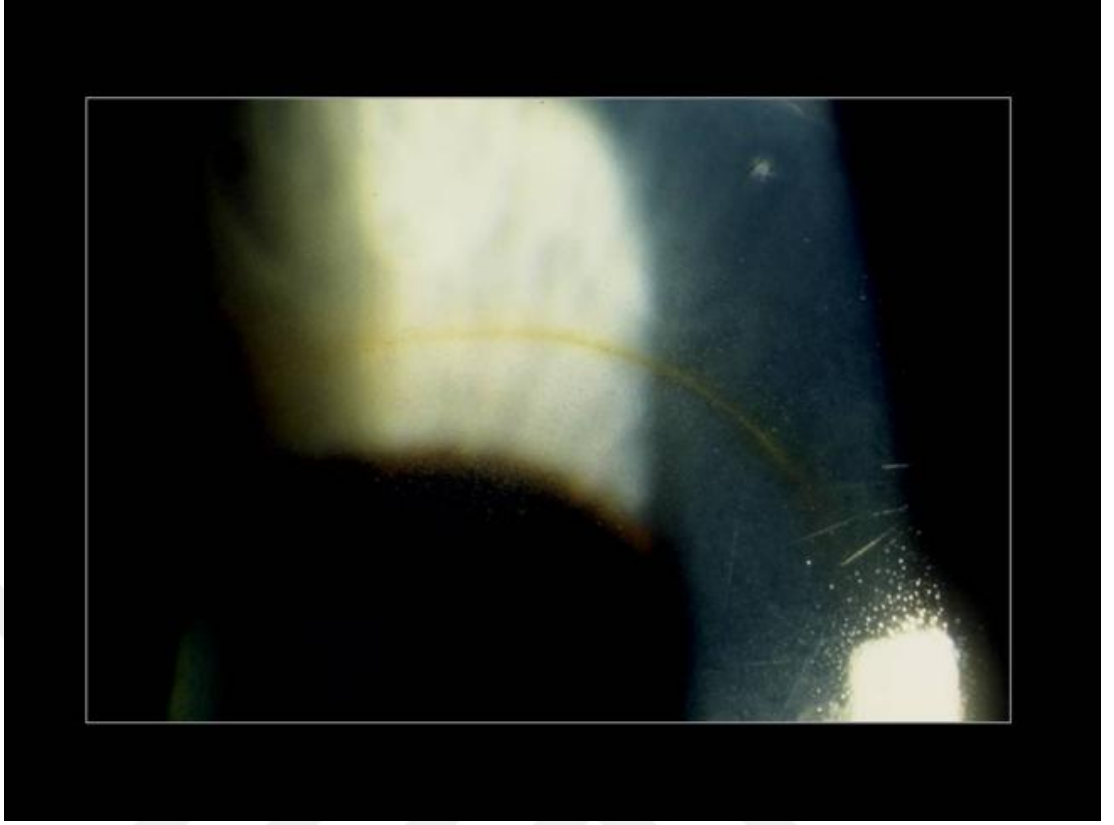
Retinoskopide kırmızı reflere makaslanma belirtisi KK'un erken bulgularındandır. Biyomikroskopik muayene bulguları daha çok orta ve ileri olgularda görülürken erken evre olgularda ilk ve en erken bulgu keratometri verilerinin paralelliğinin bozulmasıdır. Bu safhada hastalık subklinik KK (forme fruste) olarak adlandırılmaktadır[46]. Diğer bir erken bulgu da Rizzuti's belirtisidir (Şekil2.3).



Şekil 2.3

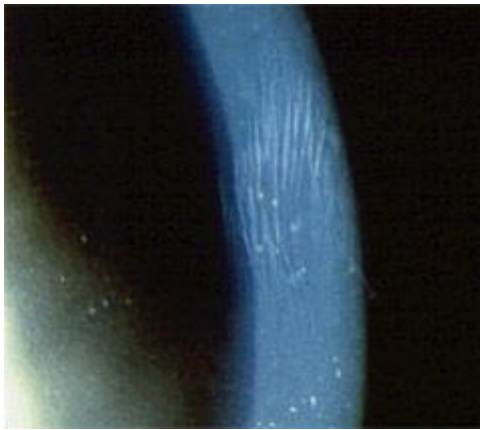
Bu belirti temporal korneaya bir ışık kaynağı tarafından ışık verildiğinde nazal korneada konik refle alınmasıdır. Koninin tabanını oluşturan bölgede epitel tabakasında demir birikimi meydana gelir bu da Fleischer halkasını oluşturur (Şekil2.4).





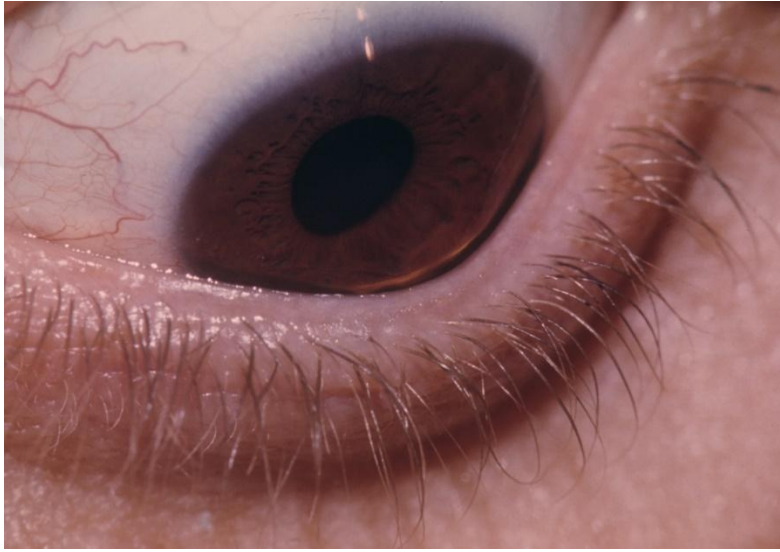
Şekil 2.4

Bu halka kahverengidir ve en iyi kobalt mavisi filtreler kullanılarak geniş, oblik açıyla gösterilebilir. Vogt çizgileri, stres çizgileridir ve stromada bulunurlar(Şekil 2.5).



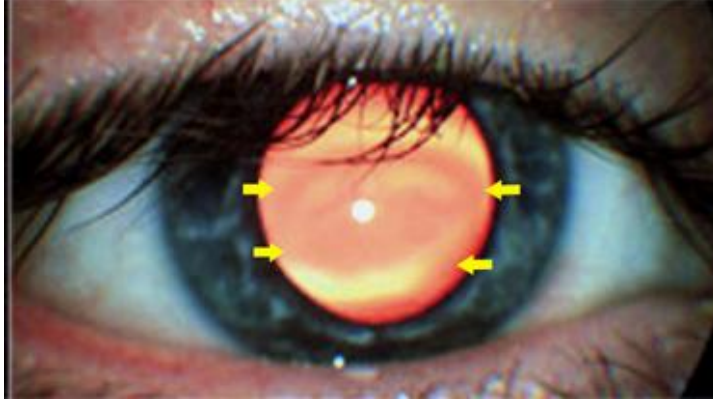
Şekil 2.5

Bowman membranında fokal rüptür ve skar oluşur. Akut korneal hidrops denilen bu tabloda şiddetli göz ağrısı, görmeye ani azalma yakınması mevcut olup, gözde beyaz leke oluşumu izlenir. Korneal ödem 2-3 ay içinde kaybolurken skar dokusu kalıcıdır. Gözlerin şiddetli ovuşturulması, skleral kontakt lens kullanımı, künt travma gibi durumlar hidrops riskini arttırabilir. Nadiren hidropsa sekonder korneal skarlaşmaya bağlı korneanın düzleşmesi nedeniyle görme keskinliğinde artış ve kontakt lens kullanım kolaylığı görülebilir[47]. İleri ve ağır KK' ta Munson işareti görülebilir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6

Bu bulgu aşağı pozisyona bakarken ektatik korneanın alt göz kapağında ileri doğru itilme yapması ile oluşur. Ayrıca retinoskopi sırasında makaslama reflesine ek olarak konusun lokalizasyonunda yağ damlacığı bulgusu (Charleaux bulgusu) görülebilir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7

### 2.1.3.2 Keratokonus sınıflaması

Keratokonus sınıflandırılmasında keratometri ölçümleri, topografi, plasio diskleri, bilgisayarlı videokeratoskop verileri ile birlikte semptom ve biyomikroskopik bulgulara göre pek çok yöntem kullanılmaktadır.

#### 1-Morfolojik sınıflama:[48]

-Nipple (yuvarlak) koni: 5 mm'den küçük, santral ya da parasantral yerleşimlidir.

-Oval (sarkan tip) koni: 5-6 mm büyüklüğünde elipsoid şekilli ve inferonasal yerleşimlidir.

-Globus Koni: 6 mm'den büyük olup korneanın dörtte üçünü kaplar.

#### 2-Keratometrik sınıflama[49]

-Hafif: Keratometrik değer 48 D'den küçüktür.

-Orta: Keratometrik değer 48 D ile 54 D arasındadır.

-İleri: Keratometrik değer 54 D' den büyüktür.

#### 3-Amsler-Krumeich sınıflaması[50]

-Evre I

Eksantrik diklesme

Miyopi ve/veya 5 D'den küçük astigmatizma

Ortalama santral keratometri değeri 48 D'den küçük

*-Evre II*

Miyopi ve/veya 5 D ile 8 D arasında indüklenmiş astigmatizma

Ortalama santral keratometri değeri 53 D'nin altında

Kornea saydam

En ince kornea kalınlığı 400 mikronun üzerinde

*-Evre III*

Miyopi ve/veya 8 D ile 10 D arasında indüklenmiş astigmatizma

Ortalama santral keratometri değeri 53 D'nin üzerinde

Kornea saydam

En ince kornea kalınlığı 300 ile 400 mikron arasında

*-Evre IV*

Refraksiyon ölçülemiyor

Ortalama santral keratometri değeri 55 D'den büyük

Santral korneal skar

En ince kornea kalınlığı 200 mikron

#### **4-Klinik - Videokeratografik Sınıflama[51]**

-Keratokonus; yarık lamba mikroskopide stromal incelmenin yanısıra bir veya daha fazla Vogt stria, Fleischer halkası, Munson işareti, yağ damlası işareti, retinoskopide makaslama refleksi gibi klinik bulguların eşlik etmesidir. Ayrıca topografide radyal aksta kaymayla birlikte olan tipik asimetrik papyon paternin olmasıdır.

-Erken KK: Yarık lamba mikroskopide KK bulgusu yoktur. Dilate pupilden retinoskopi ile makaslama refleksi görülür. Tipik topografik bulgu (radyal aksta kaymayla birlikte olan asimetrik papyon paterni) eşlik eder.

-KK şüphesi; yarık lamba mikroskopi ve retinoskopi bulgusu yoktur. Sadece tipik topografi bulgusu (radyal aksta kaymayla birlikte olan asimetrik papyon paterni) vardır.

### 2.1.3.3 Keratokonusta yardımcı tanı yöntemleri

**Keratometri:** Korneanın topografik analizinin temeldir. Kornea santralinde 2,5-3 mm uzaklıkta 4 ayrı referans noktadan her meridyendeki 2 yarı meridyenin ortalaması alınır. Sadece santral 3 mm lik alanı değerlendirdiği için 10-12 mm lik çapı olan korneada değerlendirmede yanıltıcı olabilir. Kornea periferi ölçüme dahil olmadığı için ve sadece ön korneal yüzeyin ölçümü alınabildiğinden refraktif gücü değerlendirmede özellikle düz ya da dik kornealarda ölçüm hassasiyetini kaybeder. Bu nedenle keratometrik değerlerin alınması tanı koymada yetersizdir[52].

**Keratoskopi:** Ön korneal yüzeye mir adı verilen çok sayıda konsantrik daireler yansıtarak keratometriye oranla daha geniş korneal alanın topografisi değerlendirilebilir. Keratoskopa kamera eklenmesi ile elde edilen fotokeratoskoplar gözün ön kamarasının içerisinde yerleşmiş sanal bir görüntü oluşturan konsantrik bir dizi dairesel verilerin gösterimini sağlarlar. Mirlerin büyüklük ve şekillerine göre korneal ön yüzey kırıcılık gücü hakkında bilgi sahibi olunabilir. Ancak korneanın santral 3 mm'lik kısmı hakkında bilgi veremezler. Keratoskop ve fotokeratoskoplar korneal yüzey hakkında sadece görsel fikir verirken, kantitatif ölçüm sağlayamadıklarından dolayı KK tanısında yetersizdirler [52-53].

**Bilgisayarlı videokeratografi (Topografi):** Mevcut tanı yöntemlerinin yetersizliği daha ayrıntılı kantitatif ve kalitatif ölçüm araçlarına ve topografi cihazlarının geliştirilmesine neden olmuştur. 1984 yılında plasido diskinin siyah beyaz halkalı görüntülerini yükseklik gösteren haritalara çeviren bilgisayar programı geliştirilmiştir. Işıklı bir plasido diski kornea üzerine düşürülerek yansıyan görüntünün video kamera ile kaydedilmesi ile bilgisayar programında analiz edilip renk kodlu haritalar elde edilir. Bu görüntülerde sarı, kırmızı,

turuncu gibi sıcak renkler korneanın dik; açık ve koyu mavi gibi soğuk renkler ise düz bölgeleri temsil eder. Bu cihazların sınıflaması:

1. Refleksiyon bazlı sistemler (plasido disk sistemleri/polar grid sistemleri)
2. Projeksiyon bazlı sistemler (PAR/Fourierprofilometri)
3. İnterferometri sistemleri (Moire interferans)
4. Kesit tarayıcı sistem (Orbscan)
5. Scheimpflug sistemi (Pentacam)
6. VHF dijital ultrason(Artemis)

Orbscan ve scheimpflug sistemleri şu an en yaygın kullanılan sistemlerdir (Şekil 2.8). Bu cihazlarla santral kornea ve limbusa kadar hemen tüm kornea görüntülenebilir. Ayrıca korneal posterior yüzey ölçümleri alınabildiği için kornea kalınlık haritaları da oluşturulabilir. Topografi ile KK' ta;

- Subklinik KK tanısı konulabilir.
- Konusun büyüklük, şekil, yer ve eğimi belirlenerek sınıflama yapılabilir.
- Progresyon izlenebilir
- Kontakt lense bağlı warpage ayırıcı tanısı yapılabilir.
- Keratoplasti ve INTACS tedavisi planlanabilir.

Keratometri değerleri, horizontal meridyene göre eğik olan radyal aksın ölçümü, apekten periferic güç değişim hızı, korneal kalınlık değişimleri, ön ve arka yüzey elevasyonları değerlendirilerek farklı algoritmalar tarif edilmiş ve bu algoritmalar sayesinde KK tanısının %99-100'e varan sensitivite ve spesifite ile konulabileceği bildirilmektedir. KK tanısı, ayırıcı tanısı, takip ve tedavisinde korneal topografi olmazsa olmaz bir tetkiktir[53].

## **2.1.4 Keratokonus tedavisi**

### **2.1.4.1 Cerrahi dışı tedavi**

- **Gözlük:** Hafif KK olgularında miyopi ve astigmatizmayı düzelterek yeterli görme keskinliği sağlayabilir. Ancak düzensiz astigmatizma, anizometri,

refraktif kusurun hızla değişmesi, yüksek korneal torisite gibi durumlarda yetersizdir.

- **Kontakt lens:** Kornea ön yüzeyini kaplayarak düzenli sferik bir optik yüzey sağlayıp düzensiz astigmatizmanın düzeltilebilmesini sağlar. Ancak hastalığın progresyonu üzerinde etkisi yoktur. KK' ta sert gaz geçirgen lensler yumuşak kontakt lensler, sert-yumuşak kontakt lens kombinasyonları ve skleral lensler kullanılmaktadır.

#### 2.1.4.2 Cerrahi tedavi

- **Korneal kollajen çapraz bağlanma tedavisi (Corneal Crosslinking) (CCXL):** Cerrahi tedaviler arasında progresyonu durdurduğu gösterilen tek tedavi yöntemidir. Korneal kollajenler arasındaki bağları arttırıp kollajen matriks biyomekaniğini güçlendirerek etki eder.

Korneal kollajen çapraz bağlanma ilk olarak prostetik kalp kapağı ve diş dolgu materyali yapımında polimer moleküller arasındaki kovalent bağları geliştirerek biyomekanik güçlenme sağladığı görülmüştür [54]. İlk insan çalışması Wollensak ve arkadaşları tarafından KK hastalarında 1998-2003 yılları arasında yapılmıştır. 4 yıl takip sonuçları Dresden pilot çalışması olarak 2003 yılında yayınlanmıştır [55]. Çalışmadan çıkan umut vadeden sonuçlar üzerine, ultraviyole makinelerinin seri üretimine başlanarak dünya genelinde KK tedavisinde uygulamaya geçilmiştir. KK' ta CXL tedavisi için FDA onayı, 2010 yılında alınmıştır. LASIK cerrahisi sonrası gelişen ektazilerin tedavisinde, medikal tedaviye yanıt vermeyen korneal ülserlerde, Fuchs' endotel distrofisi ve büllöz keratopati gibi hastalıklarda da kullanım alanı bulmuştur[56-60].

Kollajen çapraz bağlanma tedavisinde ultraviyole A (UVA) ve riboflavin ile korneal stromada oluşan serbest oksijen radikallerine sekonder, kollajen fibrillerinin amino grupları arasında kovalent bağlar oluşmaktadır. Riboflavin, UVA ışığını absorbe ederek derin ultraviyole hasarını engellemektedir [61].

Diyabette, ileri yaşta ve sigara kullanan hastalarda gelişen CXL etkisinden dolayı KK insidansının daha az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [61-64]. Diyabetik kornealarda “Maillard” reaksiyonu olarak da bilinen, proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesi nedeniyle korneal kollajen liflerinin çapı ve rijiditesi artmakta ve yaşlanmaya bağlı CXL, lizil oksidaz enzimi aracılıklı kollajenin aldehid formasyonu ve postranslasyonel modifikasyonu sonucunda gelişmektedir[61-63]. Spoerl ve arkadaşları, sigara kullananlarda KK insidansının daha az olduğunu bildirmişler ve bu durumu düşük molekül ağırlıklı aldehid ve glyoxal gibi maddelerin son ürünlerde glikozilasyona neden olarak östrojen miktarında azalma ve nitrojen oksit'e bağlı CXL olmasıyla açıklamışlardır[64].

Operasyon esnasında genellikle cihaz kalibrasyon hatalarına bağlı; limbal hücre hasarı, endotel hasarı, kornea yanığı gelişme riski vardır. Erken postoperatif dönemde steril korneal infiltrat veya keratitler (E.coli, acanthamoeba, herpes keratiti), bandaj kontakt lense bağlı ön kamara reaksiyonu gelişebilir[65-69]. Geç postoperatif komplikasyonlar ise persistan korneal ödem ve skar gelişimidir[68].

— **İntrastromal korneal halka (INTACS) tedavisi:** Santral korneayı düzleştirmek amacıyla derin stromaya cerrahi olarak yerleştirilen kavisli yay benzeri segmenttir. Polimetilmetakrilattan üretilen bu cihazlar KK'da uygulanan geri dönüşümlü bir cerrahi tekniktir. İNTACS, başlıca KK, subklinik KK, post-LASİK, ektazi, pellusid marjinal dejenerasyon tedavisinde kullanılmakla birlikte popülaritesi her geçen gün artmaktadır[70], [71].

— **Penetran keratoplasti:** Kontakt lens intoleransı, santral korneal skarlaşma, mevcut yöntemlerle görmenin arttırılamaması gibi nedenlerle KK hastalarında penetran keratoplasti yapılmaktadır. Ancak bu yöntemde postoperatif gelişen yüksek astigmatizma ve greft rejeksiyonu gibi komplikasyonlar diğer tedavi seçeneklerini popülarliğini arttırarak penetran keratoplastinin ilk tercih edilen tedavi yöntemi olmasının önüne geçmektedir.



- **Derin anterior lameller keratoplasti (DALK):** Bu teknik ile lameller cerrahide en büyük sorun olan ara yüzeyi ortadan kaldırarak Descemet membranına kadar inilir. 400 mikrometre periferik trepanizasyonu takiben derin stromaya hava enjekte edilerek bir diseksiyon planı oluşturulduktan sonra stromal alıcı yataktan uzaklaştırılır. Donör korneanın endoteli soyularak alıcı yatağa suture edilir. Bu yöntem ile korneal endotelin yerinde bırakılması ve lameller ara yüzey olmaması sebebi ile teorik olarak penetran cerrahi tekniklere üstün olmaya adaydır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmamıza Ocak 2012 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇÖMÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde keratokonus tanısı ile takip edilen bireyler (çalışma grubu) ve sağlıklı katılımcılar (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Çalışmamız, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan Uluslararası Helsinki Bildirgesi'ne göre onay alındıktan sonra yürütülmeye başlanmıştır. Çalışmamız sırasında katılımcıların hepsinden imzalı yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hasta grubuna topografik olarak keratokonus tanısı kesin olan ve başka oküler hastalığı olmayanlar hastalar dahil edildi. Kontrol grubuna herhangi bir oküler bozukluğu olmayan ve topografik olarak normal olan bireyler alındı. Keratit, korneal skar, korneal nefelyon, korneal distrofi gibi başka oküler hastalığı olanlar, subklinik ya da şüpheli keratokonusu olanlar ve diyabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi öyküsü olanlar ile karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem rahatsızlığı olanlar da çalışmamıza dâhil edilmedi. Ayrıca homosistein düzeyini etkileyebilecek; diyabetik retinopati, glokom, maküla dejenerasyonu, rubeozis iridis, antidepresan ilaç kullanımı, dopaminerjik ilaç kullanımı gibi özellikleri olan bireyler çalışma dışı bırakıldılar.

Bu çalışmaya, dahil edilme kriterlerine uyan keratokonuslu 33 birey (çalışma grubu) ile 47 sağlıklı birey (kontrol grubu) dâhil edilmiştir. Her iki gruptaki bireylere, otorefraktometre ile refraktif ve keratometrik değerlendirme, havalı tonometre ile göz içi basınç ölçümleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği muayenesi(EDGK), biyomikroskopik muayene ve fundus muayenelerini içeren rutin incelemeler yapılmıştır. Ayrıca bütün bireylere Scheimpflug kamera (Sirius, CSO, İtalya) ile topografik ölçümler yapıldı. Daha sonra homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ölçümü için kan alındı.

Çalışmamızda incelenecek tüm testler için 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08:00-09:00 arasında kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubunda homosistein, vitamin B12 ve folik asit ölçümü için vakumlu jelli biyokimya tüplerine kan örneği alındı. Alınan örnekler soğuk ortamda (buz üzerinde) 20-30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika soğuk santrifüjde santrifüje edildi. Santrifüj sonrası serumlar ayrılarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Tekrar dondurma-çözme yapılmadı. Homosistein düzeyleri Immulite-2000 otoanalizöründe Siemens Medical Solutions Diagnostics (Siemens, Llanberis, United Kingdom, Catno: L2KHO2) kitleri kullanılarak kemilüminesan immunometrik yöntem ile Vitamin B12 ve Folik asit elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemi ile Cobase601 analizöründe Roche kitleri (Roche Diagnostics GmbH) kullanılarak ölçüldü. Testlerde kullanılan kitlerin üretici firma tarafından belirlendiği referans aralıkları, HS  $\leq$  13  $\mu$ m/L, Vitamin B12 için 191- 663 pg/ml, folik asit için 4,6-18,7 ng/ml idi.

Araştırmanın verileri Microsoft Excel programı üzerinde elektronik ortama aktarılmıştır. Veriler Microsoft Excel ortamından Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) 20.0 istatistik programına aktarılmış olup veri kontrolü ve analizi bu programda yapılmıştır. Sayımla belirtilen değişkenler yüzdeler, ölçümle belirtilen değişkenler ise ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değer ile gösterilmiştir. Ölçümle belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasından Parametrik ve Non-parametrik test seçiminde öncelikle Normal Dağılıma uygunluk testi olan Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Tüm gruplarda normal dağılıma uygun olmadığı için ölçümle belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasından Mann-Whitney U testi seçilmiştir. Sayımla belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında da Ki-Kare testi seçilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Keratokonumlu 33 bireyin oluşturduğu çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması  $34,70 \pm 13,31$  yıl sağlıklı 47 bireyin oluşturduğu kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $30,62 \pm 8,76$  yıl olarak bulundu. Yaş dağılımı açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p=0,326$ ) (Tablo 1). Çalışma grubunda minimum yaş değeri 19 yıl, maksimum yaş değeri ise 71 yıl idi. Kontrol grubundaki minimum yaş değeri 17 yıl, maksimum yaş değeri ise 59 yıl idi.

**Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubundaki yaş bulguları**

Yaş	Ortalama $\pm$ SS (Yıl)	Median (Yıl)	Minimum-maksimum (Yıl)
Çalışma grubu (n=33)	$34,7 \pm 13,31$	31,0	19-71
Kontrol grubu (n=47)	$30,62 \pm 8,76$	31,0	17-59

Mann-Whitney U Test ( $p=0,326$ ), SS: standart sapma

Çalışmaya dâhil edilen KK hastalarının % 66,7'si (n=22) erkek, %33,3'ü (n=11) kadın idi. Kontrol grubundaki bireylerin % 46,8'si (n=22) erkek, % 53,2'si (n=25) kadın idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,079$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubundaki cinsiyet bulguları**

Cinsiyet	Erkek (%)	Kadın (%)
Çalışma grubu	66,7 (n=22)	33,3 (n=11)
Kontrol grubu	46,8 (n=22)	53,2 (n=25)

Ki-Kare Testi (p=0,079)

Çalışmaya dahil edilen KK'lu bireylerin plazma HS değeri ortalama  $15,02 \pm 8,01 \mu\text{m/L}$ , kontrol grubundakilerin ise ortalama  $12,62 \pm 8,17 \mu\text{m/L}$  olarak bulundu. Çalışma ile kontrol grubu arasında plazma HS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,012**).

Vitamin B12'nin plazma düzeyi çalışma grubunda ortalama  $263,78 \pm 107,23 \text{ pg/ml}$ , kontrol grubunda ise  $264,78 \pm 94,23 \text{ pg/ml}$  olarak bulundu. Plazma vitamin B12 düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,384).

Folik asitin plazma düzeyi çalışma grubunda  $5,98 \pm 3,28 \text{ ng/ml}$  iken, kontrol grubunda  $6,72 \pm 3,18 \text{ ng/ml}$  olarak bulundu. Folik asitin plazma düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,162) (Tablo 3).

**Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu homosistein,vitamin B12,folik asit değerleri**

	Çalışma grubu		Kontrol grubu		P değeri
	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	
Homosistein (µm/L)	15,02 ± 8,01	12,30 (7,53-50,0)	12,62± 8,17	10,50 (4,57-50,0)	<b>0,012</b>
Vitamin B12 (pg/ml)	263,78± 107,23	230,90 (106,8- 461,2)	264,78± 94,23	254,40 (106,40- 58,0)	0,384
Folik asit (ng/ml)	5,98± 3,28	4,75 (2,33- 19,68)	6,72± 3,18	5,72 (2,32- 19,94)	0,162

p:Mann-Whitney U testi, min:minimum, max:maksimum, SS:Standart Sapma

Plazma vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin her ikisinin de normal olduğu çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin demografik özellikleri kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (Tablo 4), plazma HS değeri aşınsından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 5).

**Tablo 4: Plazma vitamin B12 ve folik asit değerleri normal olan keratokonuslu ve sağlıklı bireylerin demografik özelliklerinin kıyaslanması**

	Hasta (n=16)	Kontrol (n=30)	
<i>Cinsiyet</i>	n (%)	n (%)	<i>p</i>
Erkek/Kadın	11(68,8)/5 (%31,2)	12(40,0)/18(60,0)	0,063
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	<i>P*</i>
<b>Yaş</b>	36,1±11,9	29,4±9,2	0,051

p: Ki-kare testi, p\*: Mann-Whitney U testi, SS: Standart Sapma

**Tablo 5: Plazma vitamin B12 ve folik asit değerleri normal olan keratokonuslu ve sağlıklı bireylerin plazma homosistein düzeyinin kıyaslanması**

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	<i>P*</i>
<b><i>Homosistein</i></b> <b>(µm/L)</b>	12,8±4,1	9,9±2,7	<b>0,008</b>
<b><i>B12</i></b> <b>(pg/ml)</b>	322,3±90,7	300,5±96,0	0,356
<b><i>Folik asit</i></b> <b>(ng/ml)</b>	8,0±3,4	7,5±3,1	0,305

p\*: Mann-Whitney U testi, SS: Standart Sapma

## 5. TARTIŞMA

Keratokonus etiyolojisi halen tam olarak bilinmeyen, ancak genetik yatkınlık, biyomekanik değişiklikler ve çevresel etkenlerin de dahil olduğu multifaktöryel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Keratokonus patogenezi ile ilgili son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, kornea stromasındaki kollajen çapraz bağlanmanın güçlendirilmesinin ve oksidan-antioksidan dengenin antioksidan faktörler lehine değiştirilmesinin keratokonusun tedavisindeki önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, keratokonuslu bireylerde hem korneal kollajen çapraz bağlanmayı azaltan, hem de oksidasyon oranını artıran durumlara yönelik önlemlerin alınması bu dejeneratif kornea hastalığının ilerlemesinin durdurulmasında iki önemli hedef olabilmektedir.

Homosistein üzerine yaptığımız ayrıntılı literatür araştırmasında, sülfür aminoasit yıkımı sırasında oluşan bu ara aminoasitin yüksek oranda üretiminin vasküler yapıda inflamasyon, oksidatif stres ve bağ dokuda zayıflamaya yol açtığı bilgisine ulaştık. Bu bağlamda, keratokonuslu bireylerde korneadaki bağ dokusu zayıflığı ve oksidatif stres üzerine plazmadaki artmış homosistein düzeyinin de katkısının olabileceğini düşünmekteyiz. Homosisteinin kornea bağ dokusu üzerindeki zayıflatıcı etkilerinin, muhtemelen bu aminoasitin MMP-2 ve MMP-9 gibi endoproteinazların üretimini artırması, LOX enzim aktivitesini azaltması, oksidatif stresi ve inflamasyonu indüklemesi ile olabileceği hipotezini önermekteyiz. Smith ve ark. korneal stromal hücre kültüründe yaptıkları çalışmada keratokonuslu kornealarda MMP-2'nin aşırı üretiminin olduğunu göstermişlerdir ve bu enzimin korneal stromal incelmeden primer sorumlu ekstrasellüler proteaz olduğunu varsaymışlardır [72]. Lema ve ark. keratokonuslu gözlerde gözyaşındaki MMP-9 düzeyinin subklinik KK ve kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır ve bunun sonucunda kronik inflamasyonun KK patogenezinde rolü olabileceğini savunmuşlardır [73]. Matriks metalloproteinaz (MMP)-2'nin bağ dokusu üzerindeki tahrip edici etkisi, Tyagi ve ark.'nın endomyokardiyal endotelial



hücrelerde yaptığı çalışmada da gösterilmiştir ve aynı çalışmada MMP-2'nin elastini azalttığı bildirilmiştir [74]. Homosisteinin MMP-2 üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, Mujumdar ve ark. homosistein verilen rat aortasında elastik fibrillerin azaldığını ve elastin yıkımında görevli MMP-2 aktivitesinin arttığını göstermişlerdir. Bununla birlikte aynı çalışmada, MMP inhibitörü olan TIMP-4 verilen aortada homosisteine bağlı oluşmuş olan vasküler bozukluğun geri dönüşümlü olabileceği de ortaya konulmuştur [36]. Hiperhomosisteinemi MMP-2'den başka MMP-9 üretimi üzerinde de pozitif korelasyon gösterebilmektedir. Shastri ve ark. hiperhomosisteineminin mikro damar endotelial hücre kültüründe MMP-9 konsantrasyonunu artırdığını ve aynı zamanda TIMP-4 konsantrasyonunu azalttığını göstermişlerdir [75].

Keratokonuslu gözlerde MMP'lerin kornea stromasındaki kollajenolitik ve proteoglikanolitik etkileri yanında, LOX enzim aktivitesindeki azalma da kornea stromasında kollajen çapraz bağlanmayı azaltarak korneal bağ dokuda zayıflamaya neden olmaktadır ve bu durum da keratokonus etyopatogenezine önemli katkıda bulunabilmektedir. Lizil oksidaz (LOX) enzimi bakırı kofaktör olarak kullanarak ekstrasellüler matrikste kollajen ve elastin arasındaki çapraz bağlanmanın son aşamasını yapmaktadır [76-77]. Keratokonuslu kornealarda bakır düzeyinin normal kornealara göre düşük olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Avetisov ve ark. keratokonus bulgusu olmayan 7 kadavra korneası ve penetran keratoplasti ile elde ettikleri ve öncesinde klinik olarak Fleischer halkası saptadıkları keratokonuslu 8 korneayı inceledikleri çalışmada, kadavraların kornealarında bakırın periferden santrale doğru göç edip santralde yoğun olduğunu, keratokonuslu kornealarda ise santralde bakırın tükendiğini ve bu durumun LOX aktivitesinde azalmaya ve keratokonus oluşumuna neden olabileceğini bildirmişlerdir [78]. Dudakova ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise keratokonuslu korneal stromada LOX seviyelerinin kontrol grubuna göre %63 oranında daha az olduğu gösterilmiştir [3]. Werman ve ark. insanlarda yaptıkları çalışmada, günlük diyetdeki bakır alımının 0.66 mg'dan 0.38 mg'a azaltıldığında ciltteki LOX enzim aktivitesinde %24 oranında azalma olduğunu ve bakır replasmanı yapıldığında LOX aktivitesinde tekrar belirgin artış olduğunu

belirtmişlerdir [79]. Bu nedenle, plazmadaki bakır eksikliğinin ciltteki LOX aktivitesini azaltması gibi korneadaki LOX aktivitesini azalttığı da teorik olarak düşünölebilir. Bu teörinin desteklenmesinde homosisteineminin nörotoksik etkisinin incelendiği rat modeli önemli olabilmektedir. Bu modelde, homosisteinin nöral toksisitesi sırasıyla homosisteinin bakırı bağlaması ve bu elementi kofaktör olarak kullanan mitokondrial sitokrom-c oksidaz aktivitesinde azalmaya, oksidatif streste artışa ve sonrasında da apoptozise yol açması şeklinde açıklanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada plazmadaki artmış homosistein düzeyinin bakırı bağlaması sonucu bu elementin dokulardaki etkili formunun miktarında azalma olabileceği hakkında bilgi verilmiştir[80]. Bir diğer deneysel çalışmada ise homosisteinin superoksit dismutaz gibi bakır bağımlı diğer enzimlerin aktivitesini de bozarak toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir[81].Keratokonumlu kornealarda bakır miktarının azalmasına bağlı olarak LOX ile birlikte, sitokrom c oksidaz ve süperoksit dismutaz gibi bakır bağımlı diğer enzimlerin aktivitesinde de değişiklik olduğu ve bu değişikliklerin keratokonus patogenezinde önemli rol oynayan oksidatif stresin artmasında etkili olduğu bildirilmektedir [33].

Keratokonus patogenezindeki önemli rolü iyi bilinen oksidatif stres sonucu antioksidan enzimlerinin bozulmasına sekonder serbest oksijen ve nitrojen radikalleri birikmektedir. Bunun sonucunda bu radikallerin MMP benzeri proteinazların aktivasyonuna ve TIMP gibi doku inhibitörlerinin azalmasına neden olduğu daha önceden bildirilmiştir [82-85]. Behndig ve ark.'nın yaptığı çalışmada, keratokonuslu korneaların santralinde, kontrol grubu ile kıyaslandığında %50 oranda daha az süperoksit dismutaz enzim aktivasyonu olduğu ve korneanın süperoksit radikallerine daha çok maruz kaldığı belirtilmiştir [82]. Homosisteinin endotelial nitrik oksit (NO) sentaz aktivasyonu dahil hücrel NO üretimi üzerine önemli etkisinin olduğu bildirilmektedir[83]. Nitrik oksit, L-argininin NO sentetaz ile oksidatif deaminasyonu sonucu oluşan ve sitotoksik etkisi olan oksidan bir maddedir. Buddi ve ark.'nın yaptığı çalışmada konstitutif NO sentetaz (eNOS), normal ve keratokonuslu kornea

epitel ve endotelinde bulunurken, uyarılabilir NO sentetaz (iNOS) sadece keratokonuslu korneaların epitel, endotel ve stromasında gösterilmiştir (84). Reaktif oksijen bileşiklerinden kaynaklanan süperoksitlerin NO ile birleşimi sonucu potent oksidan bir madde olan peroksinitrit oluşmaktadır. Keratokonuslu kornealarda sitotoksik etkiye sahip olan peroksinitrit üretiminde artış olduğu bildirilmiştir [84-85].Keratokonus patogenezinde oksidatif stresin rolü için bahsedilen bu mekanizmalar üzerine homosisteinin iki önemli etkisi olabilmektedir. Bunlardan ilki homosisteinin bakır düzeyini azaltmasına bağlı süperoksit dismutaz enzim aktivitesini azaltıp süperoksit üretimini artırması, ikincisi de NO sentezini indüklemesidir.

Homosistein artışının keratokonus patogenezindeki diğer olası katkısı, bu amino asidin doku inflamasyonundaki önemli etkisi olabilmektedir. Bu düşüncemizin desteklenmesinde önceki bazı çalışmalarda homosisteinin çeşitli dokularda inflamasyona yol açtığına gösterilmiş olması önemli olabilmektedir [21,32,36,86-90]. Poddar ve ark.,insan aortik endotel hücre kültüründe yaptıkları çalışmada, homosisteinin monosit ve endotel hücrelerinde monosit kemoatraktan protein-1 (MKP-1) ve interlökin-8 ekspresyonunu arttırdığını ve proinflamatuvar süreci başlattığını göstermişlerdir [86]. Ayrıca, Outinen ve ark.'nın insan umbilikal ven endotel hücreleriyle yaptığı çalışmada homosisteinin protein sentez yapımında değişiklik sonucu endoplazmik retikulum stresine neden olduğunu ve inflamatuvar süreci başlattığı ortaya konulmuştur[87]. Bununla birlikte homosisteinin, epitelyal, endotel ve inflamatuvar hücrelerden IL-1, IL-6, TNF ve MMP salgılanmasını uyarabildiği de gösterilmiştir [36], [88]. Yüksek plazma HS durumlarında MMP inhibitörü TIMP ekspresyonunda değişiklik sonucunda MMP aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir [89]. Keratokonus etiyojisinde ise MMP/TIMP oranlarında dengesizlik sonucu proteinaz aktivitesinde değişiklik olduğu ve bu durumun korneal incelmeye neden olduğu gösterilmiştir[21,32,90]. Bu bilgiler ışığında, hiperhomosisteinemi varlığında korneal dokuda MMP artışına ek olarak inflamatuvar sitokin sentezinin indüklenmesi sonucu korneal incelme gelişebileceği olasıdır.

Çalışmamızda keratokonuslu bireylerde plazma homosistein düzeyinin sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmasının klinik önemi olabileceğini düşünmekteyiz. Bu önerimizin desteklenmesinde oksidatif stresle yakın ilişkisi olan psödoeksfolyatif glokomlu olgularda da plazmada artmış homosisteinin saptanmış olması değerli olabilmektedir[91]. Bununla birlikte, teknik yetersizlikten dolayı çalışmamızda yapamadığımız ve çalışmamızın önemli eksikliklerinden birisi olarak gördüğümüz keratokonuslu gözlerde aköz humör veya gözyaşında da homosistein düzeyi ölçümü, homosisteinin keratokonus patogenezindeki olası etkisini desteklemesi bakımından önemli olabilmektedir. Bununla birlikte, literatürde plazma ve göz sıvılarındaki homosistein düzeyi arasındaki korelasyonu inceleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır[92-96]. Bu çalışmalardan birinde, Tranchina ve ark. ortalama plazma homosistein düzeyini psödoeksfolyatif (PEX) glokomlu 36 bireyde, primer açık açılı glokomlu (POAG) 40 bireyde ve sağlıklı 40 bireyde sırasıyla  $16,55\pm 7,23$   $\mu\text{m/l}$ ,  $13,91\pm 3,61$   $\mu\text{m/l}$  ve  $13,12\pm 5,13$   $\mu\text{m/l}$  olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada plazma homosistein düzeyi açısından PEX glokomlu grupta diğer iki gruba göre anlamlı fark olduğu bildirilmiştir [92]. Benzer bir çalışmada ise, Turgut ve ark. ortalama plazma homosistein düzeyini PEX glokomlu 38 bireyde  $15,46\pm 9,27\mu\text{m/l}$ , POAG'lu 34 bireyde  $11,28\pm 4,80\mu\text{m/l}$ , normotansif glokomlu 48 bireyde  $11,27\pm 4,91\mu\text{m/l}$  ve sağlıklı 40 bireyde ise  $8,68\pm 2,59\mu\text{m/l}$  olarak saptamışlardır. Bu çalışmada da plazma homosistein düzeyinde PEX glokomlu grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilmiştir [93]. Bleich ve ark'nın aköz humördeki ve plazmadaki homosistein düzeyini araştırdığı çalışmada, PEX glokomlu 29 bireyde ve kataraktlı 31 kontrol hastasında aköz humördeki homosistein düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, plazma/aköz homosistein oranının PEX glokomlu grupta daha düşük olduğunu ve ayrıca homosisteinin plazma ve aköz humör düzeylerinin birbiri ile korele olduğunu saptamışlardır [94]. Roedl ve ark., PEX glokomlu 30 bireyin ortalama plazma homosistein düzeyini  $14,51\pm 4,43\mu\text{m/l}$ , kontrol grubundaki 30 bireyin ise  $10,22\pm 2,77\mu\text{m/l}$

olarak bulmuşlardır ve PEX glokomlu gruptaki bu yüksek değerin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada gözyaşı homosistein düzeyi de araştırılmıştır ve PEX glokomlu bireylerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturan yüksek gözyaşı homosistein düzeyi saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, plazma ve gözyaşı homosistein düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır [95]. Roedl ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise POAG lu ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve POAG'lu grupta plazma homosistein düzeyi ortalama  $13,43 \pm 3,53 \mu\text{m/l}$  iken kontrol grubunda  $10,50 \pm 3,33 \mu\text{m/l}$  olarak bulunmuş ve istatistiksel fark bildirilmiştir. Gözyaşı homosistein düzeyleri bakımından da POAG'lu grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve bu çalışmada da gözyaşı ile plazma homosistein düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır [96]. Çalışmamıza dahil edilen KK'lu ve sağlıklı bireylerin ortalama plazma homosistein düzeyi sırasıyla  $15,02 \pm 8,01 \mu\text{m/l}$  ve  $12,62 \pm 8,17 \mu\text{m/l}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuç, diğer oküler hastalıklardaki plazma homosistein düzeyini araştıran literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Plazma homosistein düzeyi ile aköz humör veya gözyaşındaki homosistein düzeyi arasında korelasyon saptandığını bildiren çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, bizim çalışmamızda da KK'lu bireylerdeki aköz humör veya gözyaşındaki homosistein düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızdaki önemli kısıtlılıklardan birisi de kliniğimizde keratokonusa yönelik yeterince keratoplasti ameliyatı yapılamaması nedeniyle keratokonuslu korneal dokuda LOX enzim aktivitesini ve bakır düzeyini değerlendirememiş olmamızdır. Önceki bir çalışmada Coral ve ark. vitreus, iris, siliyer cisim, lens, koroid, retina pigment epiteli ve retinada LOX aktivasyonu ve MMP düzeylerini araştırmışlar ve LOX aktivasyonunun kollajen içeriği fazla olan vitreusta en fazla, kollajen içeriği az olan retinada ise en az olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, proliferatif diyabetik retinopati ve proliferatif vitreoretinopatili gözlerde vitreustaki LOX aktivasyonunda azalma ile birlikte MMP-2 ve MMP-9 düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum ise, LOX aktivasyonundaki azalmanın MMP-2 ve MMP-9'da artışa ve bunun da

proteoliz sonucu vitreusta likefaksiyona neden olduğu şeklinde açıklanmıştır[97]. Bu durumda diyabet gibi bir sistemik metabolik bir hastalıkta kollajen içeriği fazla olan göz dokularında azaldığı gösterilen LOX aktivitesinin, diğer bir metabolik bozukluk olan hiperhomosisteinemi varlığında da azalabileceği akla gelebilmektedir. Bu varsayımla kollajen içeriği fazla olan kornea dokusunda hiperhomosisteinemiye bağlı olasılıkla gelişen LOX aktivite azalmasının kornea stromasında proteolize neden olarak keratokonus patogenezinin katkıda bulunabileceği muhtemeldir.

Hiperhomosisteinemi, koenzimi vitamin B12 olan metiyonin sentaz ve koenzimi folik asit olan metiltetrahidrofolat enzimlerinin eksikliği sonucunda HS yıkılımının azalmasına bağlı olarak oluşabilmektedir [40,96]. Holven ve ark.'nın aterosklerozlu hastalarda yaptığı çalışmada folik asit tedavisinin, folik asit düzeyi normal aralıkta olsa bile MMP-9 düzeyi ve MMP enzim aktivitesini azaltarak plak formasyonunu ve aterogenezi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca hiperhomosisteinemili hastalarda serum vitamin B12 düzeyinin normal aralıkta olduğunu ancak kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde olduğuna da dikkat çekmiştir. Buna göre hiperhomosisteinemili hastalarda serum vitamin B12 düzeyleri normal olsa da fizyolojik olarak yetersiz olabilir ve folik asit kombinasyonu ile beraber tedavi edilmelidir denmektedir [98]. Hoffman, hipotezinde plazma homosisteinin hem oksidatif stres markerı, hem de oksidatif stres kaynağı olabileceğini savunmuştur [99]. Bizim çalışmamızda, vitamin B12 ve folik asit plazma düzeylerinin her ikisinin de normal aralıkta olduğu keratokonuslu bireyler ile sağlıklı bireyler, plazma HS değeri bakımından birbiri ile karşılaştırıldığında keratokonuslu bireylerdeki plazma HS değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(Tablo 5).Bu sonuç, Hoffman'ın hipotezi ile birlikte, Holven ve ark.'nın yaptığı çalışma dikkate alındığında, KK'lu bireylerde serumda arttığı gösterilmiş olan oksidatif stresin rolüne bağlı olarak [100] KK'lu bireylerde plazma HS düzeyinin normal aralıktaki vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde bile artabileceğini ve bu bireylerde saptanan yüksek HS düzeyinin oksidatif stres markerı olabileceğini akla getirebilmektedir. Ayrıca bu hipotezimize göre, KK'lu bireylere folik asit ve vitamin B12 desteği yapıldığı

takdirde plazma homosistein düzeyinin azalmasına bağlı olarak bu bireylerde sistemik oksidatif stresin azalabileceğini ve böylece KK progresyonunu geciktirebileceğini düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİ

Bu çalışmamızda, KK'lu bireylerde saptadığımız plazma HS yüksekliğinin KK gelişiminde, ya da varolan hastalığın progresyonuna korneadaki LOX aktivitesini azaltarak, MMP-2 ve MMP-9 üretimini artırarak, oksidatif stres ve inflamasyonu artırarak katkı sağlayabileceği sonucu çıkarılabilir. Bu teorimize yönelik daha fazla sayıdaki KK'lu bireyin dahil edildiği ve daha kapsamlı ek çalışmalar ile hiperhomosisteineminin KK'un gelişimindeki rolü ve KK'lu bireylerin takibinde önemli bir gösterge olup olmayacağını ortaya konulabilir. Keratokonuslu bireylerde vitamin B12 ve folik asit desteği gibi, plazma HS düzeyinin düşürülmesi ile oluşacak etkinin araştırılması KK tedavisinde önemli bir basamağı ortaya koyabilir. Çalışmamıza dahil edilen bireylerde korneal dokuda, aköz hümörde ve gözyaşında LOX ve MMP aktivitesine bakılamaması, hasta sayısının az olması çalışmamızın önemli eksikliklerindedir.



## KAYNAKLAR

- [1] A. ERTAN, "Differentiating keratoconus and pellucid marginal degeneration.," *J. Refract. Surg.*, vol. 23, no. 3, p. 221–2; author reply 222, Mar. 2007.
- [2] Y. S. RABINOWITZ, H. YANG, K. RASHEED, AND X. LI, "Longitudinal Analysis of the Fellow Eyes in Unilateral Keratoconus," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 44, no. 13, pp. 1311–1311, 2003.
- [3] L. DUDAKOVA, P. LIŠKOVA, T. TROJEK, M. PALOS, S. KALASOVA, AND K. JIRSOVA, "Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas," *Exp. Eye Res.*, vol. 104, pp. 74–81, 2012.
- [4] Y. S. RABINOWITZ, "Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus.," *J. Refract. Surg.*, vol. 11, no. 5, pp. 371–379, 1995.
- [5] B. RAPOSO, C. RODRÍGUEZ, J. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, AND L. BADIMON, "High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells," *Atherosclerosis*, vol. 177, no. 1, pp. 1–8, 2004.
- [6] O. NYGÅRD, J. E. NORDREHAUG, H. REFSUM, P. M. UELAND, M. FARSTAD, AND S. E. VOLLSET, "Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 337, pp. 230–236, 1997.
- [7] K. ZADNÍK, J. T. BARR, M. O. GORDON, AND T. B. EDRINGTON, "Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group.," *Cornea*, vol. 15, no. 2, pp. 139–146, 1996.
- [8] K. ZADNÍK, K. STEGER-MAY, B. A FINK, C. E. JOSLIN, J. J. NICHOLS, C. E. ROSENSTIEL, J. A TYLER, J. A YU, T. W. RAASCH, AND K. B. SCHECHTMAN, "Between-eye asymmetry in keratoconus.," *Cornea*, vol. 21, no. 7, pp. 671–679, 2002.
- [9] G. U. AUFFARTH, L. WANG, AND H. E. VÖLCKER, "Keratoconus evaluation using the Orbscan Topography System," *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 26, no. 2, pp. 222–228, 2000.
- [10] K. H. WEED, C. N. J. MCGHEE, AND C. J. MACEWEN, "Atypical unilateral superior keratoconus in young males," *Contact Lens Anterior Eye*, vol. 28, no. 4, pp. 177–179, 2005.
- [11] W. RAHMAN AND S. ANWAR, "An unusual case of keratoconus," *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, vol. 43, no. 0191–3913 (Print), pp. 373–375, 2006.
- [12] J. H. KRACHMER, R. S. FEDER, AND M. W. BELIN, "Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders," *Survey of Ophthalmology*, vol. 28, no. 4, pp. 293–322, 1984.
- [13] R. H. KENNEDY, W. M. BOURNE, AND J. A DYER, "A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 101,

- no. 3, pp. 267–273, 1986.
- [14] B. BOWLING, *KANSKÍ: Oftalmología Clínica*. 2016.
  - [15] S. J. BECHARA, G. O. WARING, AND M. S. INSLER, “Keratoconus in two pairs of identical twins.,” *Cornea*, vol. 15, no. 1, pp. 90–3, 1996.
  - [16] Y. WANG, Y. S. RABINOWITZ, J. I. ROTTER, AND H. YANG, “Genetic epidemiological study of keratoconus: Evidence for major gene determination,” *Am. J. Med. Genet.*, vol. 93, no. 5, pp. 403–409, 2000.
  - [17] H. R. VELLARA AND D. V. PATEL, “Biomechanical properties of the keratoconic cornea: A review,” *Clinical and Experimental Optometry*, vol. 98, no. 1. pp. 31–38, 2015.
  - [18] L. ZHOU, B. Y. YUE, S. S. TWINING, J. SUGAR, AND R. S. FEDER, “Expression of wound healing and stress-related proteins in keratoconus corneas.,” *Curr. Eye Res.*, vol. 15, no. 11, pp. 1124–31, 1996.
  - [19] W. W. Y. KAO, J. P. VERGNES, J. EBERT, C. V. SUNDAR-RAJ, AND S. I. BROWN, “Increased collagenase and gelatinase activities in keratoconus,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 107, no. 3, pp. 929–936, 1982.
  - [20] S. A. COLLIER, “Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases?,” *Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 29, no. 6. pp. 340–344, 2001.
  - [21] D. J. BROWN, M. CHWA, A. J. OPBROEK, AND M. C. KENNEY, “Altered gelatinolytic activities in an apparent unilateral keratoconus patient. A case report,” *Cornea*, vol. 13, no. 0277–3740 (Print), pp. 108–113, 1994.
  - [22] T. NISHIOKA, A. EUSTACE, AND C. WEST, “Lysyl oxidase: from basic science to future cancer treatment,” *Cell Struct Funct*, vol. 37, no. 1, pp. 75–80, 2012.
  - [23] K. NIELSEN, K. BIRKENKAMP-DEMTRÖDER, N. EHLERS, AND T. F. ORNTOFT, “Identification of differentially expressed genes in keratoconus epithelium analyzed on microarrays,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 44, no. 6, pp. 2466–2476, 2003.
  - [24] Y. BYKHOVSKAYA, X. LI, I. EPIFANTSEVA, T. HARITUNIAN, D. SISCOVICK, A. ALDAVE, L. SZCZOTKA-FLYNN, S. K. IYENGAR, K. D. TAYLOR, J. I. ROTTER, AND Y. S. RABINOWITZ, “Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies.,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 53, no. 7, pp. 4152–7, 2012.
  - [25] K. NIELSEN, J. HJORTDAL, M. PIHLMANN, AND T. J. CORYDON, “Update on the keratoconus genetics,” *Acta Ophthalmologica*, vol. 91, no. 2. pp. 106–113, 2013.
  - [26] P. C. TRACKMAN, A. M. PRATT, A. WOLANSKI, S. S. TANG, G. D. OFFNER, R. F. TROXLER, AND H. M. KAGAN, “Cloning of rat aorta lysyl oxidase cDNA: complete codons and predicted amino acid sequence.,” *Biochemistry*, vol. 29, no. 20, pp. 4863–4870, 1990.
  - [27] Y. XIAO, X. NIE, P. HAN, H. FU, AND Y. JAMES KANG, “Decreased copper concentrations but increased lysyl oxidase activity in ischemic hearts of rhesus monkeys.,” *Metallomics*, May 2016.
  - [28] J. R. PROHASKA, “Biochemical changes in copper deficiency,” *J. Nutr.*

- Biochem.*, vol. 1, no. 9, pp. 452–461, Sep. 1990.
- [29] M. M. PEÑA, J. LEE, AND D. J. THIELE, “A delicate balance: homeostatic control of copper uptake and distribution.,” *J. Nutr.*, vol. 129, no. 7, pp. 1251–1260, 1999.
- [30] K. M. MEEK, S. J. TUFT, Y. HUANG, P. S. GILL, S. HAYES, R. H. NEWTON, AND A. J. BRON, “Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 46, no. 6, pp. 1948–1956, 2005.
- [31] M. CHWA, S. R. ATILANO, D. HERTZOG, H. ZHENG, J. LANGBERG, D. W. KIM, AND M. C. KENNEY, “Hypersensitive response to oxidative stress in keratoconus corneal fibroblasts,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 49, no. 10, pp. 4361–4369, 2008.
- [32] M. C. KENNEY AND D. J. BROWN, “The cascade hypothesis of keratoconus,” *Contact Lens and Anterior Eye*, vol. 26, no. 3. pp. 139–146, 2003.
- [33] L. DUDAKOVA, P. LISKOVA, AND K. JIRSOVA, “Is copper imbalance an environmental factor influencing keratoconus development?,” *Med. Hypotheses*, vol. 84, no. 5, pp. 518–524, 2015.
- [34] P. MOORE, A EL-SHERBENY, P. ROON, P. V SCHOENLEIN, V. GANAPATHY, AND S. B. SMITH, “Apoptotic cell death in the mouse retinal ganglion cell layer is induced in vivo by the excitatory amino acid homocysteine.,” *Exp. Eye Res.*, vol. 73, no. 1, pp. 45–57, 2001.
- [35] J. F. CARROLL AND S. C. TYAGI, “Extracellular matrix remodeling in the heart of the homocysteinemic obese rabbit,” *Am. J. Hypertens.*, vol. 18, no. 5, pp. 692–698, 2005.
- [36] V. S. MUJUMDAR, G. M. ARU, AND S. C. TYAGI, “Induction of oxidative stress by homocyst(e)ine impairs endothelial function.,” *J. Cell. Biochem.*, vol. 82, no. 3, pp. 491–500, 2001.
- [37] S. DALAL, S. M. PARKIN, S. HOMER-VANNIASINKAM, AND A. NICOLAOU, “Effect of homocysteine on cytokine production by human endothelial cells and monocytes.,” *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 40, no. Pt 5, pp. 534–41, Sep. 2003.
- [38] K. S. MOSHAL, U. SEN, N. TYAGI, B. HENDERSON, M. STEED, A. V OVECHKIN, S. C. TYAGI, S. KARNI, AND S. C. T. REG-, “Regulation of homocysteine-induced MMP-9 by ERK1 / 2 pathway,” vol. 40202, pp. 883–891, 2006.
- [39] R. CLARKE AND D. STANSBIE, “Assessment of homocysteine as a cardiovascular risk factor in clinical practice.,” *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 38, no. Pt 6, pp. 624–632, 2001.
- [40] L. HANNIBAL, V. LYSNE, A.-L. BJØRKE-MONSEN, S. BEHRINGER, S. C. GRÜNERT, U. SPIEKERKOETTER, D. W. JACOBSEN, AND H. J. BLOM, “Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency,” *Front. Mol. Biosci.*, vol. 3, p. 27, Jun. 2016.
- [41] D. DONG, B. WANG, W. YIN, X. DING, J. YU, AND Y. J. KANG, “Disturbance of Copper Homeostasis Is a Mechanism for Homocysteine-Induced Vascular Endothelial Cell Injury,” *PLoS One*, vol. 8, no. 10, 2013.
- [42] Y. S. RABINOWITZ, “Keratoconus,” *Surv Ophthalmol*, vol. 42, no. 4. pp.

- 297–319, 1998.
- [43] B. F. FERNANDES, P. LOGAN, M. E. ZAJDENWEBER, L. N. SANTOS, D. P. CHEEMA, AND M. N. BURNIER, “Histopathological study of 49 cases of keratoconus.,” *Pathology*, vol. 40, no. October, pp. 623–626, 2008.
- [44] C. W. STURBAUM AND R. L. PEIFFER, “Pathology of corneal endothelium in keratoconus.,” *Ophthalmol. J. Int. d’ophtalmologie. Int. J. Ophthalmol. Zeitschrift für Augenheilkd.*, vol. 206, no. 4, pp. 192–208, 1993.
- [45] J. VAZIRANI AND S. BASU, “Keratoconus: current perspectives.,” *Clin. Ophthalmol.*, vol. 7, pp. 2019–30, 2013.
- [46] P. J. ARNTZ A, DURÁN JA, “Subclinical keratoconus diagnosis by elevation topography.,” *Arch Soc Esp Optalmol*, vol. 78, pp. 659–664, 2003.
- [47] R. A. BAİNS, R. M. STEİN, A. C. TOKAREWICZ, N. R. WILLİS, AND J. G. HEATHCOTE, “Posterior stromal changes following acute corneal hydrops in keratoconus.,” *Can. J. Ophthalmol.*, vol. 29, no. 1, pp. 22–4, Feb. 1994.
- [48] T. T. MCMAHON, L. SZCZOTKA-FLYNN, J. T. BARR, R. J. ANDERSON, M. E. SLAUGHTER, J. H. LASS, AND S. K. IYENGAR, “A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS).,” *Cornea*, vol. 25, no. 7, pp. 794–800, 2006.
- [49] S. M. KYMES, J. J. WALLINE, K. ZADNIK, AND M. O. GORDON, “Quality of life in keratoconus,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 138, no. 4, pp. 527–535, 2004.
- [50] J. H. KRUMEICH AND J. DANIEL, “[Live epikeratophakia and deep lamellar keratoplasty for I-III stage-specific surgical treatment of keratoconus].,” *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, vol. 211, no. 2, pp. 94–100, 1997.
- [51] X. LI, H. YANG, AND Y. S. RABINOWITZ, “Keratoconus: Classification scheme based on videokeratography and clinical signs,” *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 35, no. 9, pp. 1597–1603, 2009.
- [52] TÜRK OFTALMOLOJİ DERNEĞİ EĞİTİM YAYINLARI No:4 *kontakt lensler ve uygulamaları*. .
- [53] Ö. Ö. UÇAKHAN, “Kornea Hastalıklarının Tanısında Yeni Jenerasyon Topografilerin Yeri,” *Türkiye Klin. Cerrahi Tıp Bilim. Derg.*, vol. 3, no. 8, pp. 1–14, 2007.
- [54] G. GOLOMB, F. J. SCHOEN, M. S. SMITH, J. LINDEN, M. DIXON, AND R. J. LEVY, “The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses.,” *Am. J. Pathol.*, vol. 127, no. 1, pp. 122–30, 1987.
- [55] G. WOLLENSAK, E. SPOERL, AND T. SEILER, “Riboflavin/ultraviolet-a–induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 135, no. 5, pp. 620–627, 2003.
- [56] Y. A. KHAN, R. T. KASHIWABUCHI, S. A. MARTINS, J. M. CASTRO-COMBS, S. KALYANI, P. STANLEY, D. FLIKIER, AND A. BEHRENS, “Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for

- medically refractive acanthamoeba keratitis: Report of 3 cases,” *Ophthalmology*, vol. 118, no. 2, pp. 324–331, 2011.
- [57] G. KAMBUROGLU AND A. ERTAN, “Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia,” *J. Refract. Surg.*, vol. 24, no. 7, pp. S726-9, 2008.
- [58] R. C. GHANEM, M. R. SANTHÍAGO, T. B. BERTÍ, S. THOMAZ, AND M. V. NETTO, “Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy,” *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 36, no. 2, pp. 273–276, 2010.
- [59] F. HAFEZÍ, P. DEJÍCA, AND F. MAJO, “Modified corneal collagen crosslinking reduces corneal oedema and diurnal visual fluctuations in Fuchs dystrophy,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 94, no. 5, pp. 660–1, May 2010.
- [60] K. MAKDOUMÍ, J. MORTENSEN, O. SORKHABÍ, B. E. MALMVALL, AND S. CRAFOORD, “UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: A pilot study,” *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 250, no. 1, pp. 95–102, 2012.
- [61] E. SPOERL, M. HUHLE, AND T. SEÍLER, “Induction of cross-links in corneal tissue,” *Exp. Eye Res.*, vol. 66, no. 1, pp. 97–103, 1998.
- [62] S. KHOSROF, C. SADY, AND R. H. NAGARAJ, “Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 37, no. 3, 1996.
- [63] N. S. MALÍK, S. J. MOSS, N. AHMED, A. J. FURTH, R. S. WALL, AND K. M. MEEK, “Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes,” *Biochim Biophys Acta*, vol. 1138, no. 3, pp. 222–228, 1992.
- [64] E. SPOERL, F. RAISKUP-WOLF, E. KUHLÍSCH, AND L. E. PÍLLUNAT, “Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus,” *J. Refract. Surg.*, vol. 24, no. 7, pp. S737-40, 2008.
- [65] R. I. ANGUNAWELA, F. ARNALÍCH-MONTÍEL, AND B. D. S. ALLAN, “Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus,” *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 35, no. 3, pp. 606–607, 2009.
- [66] P. RAMA, F. DÍ MATTEO, S. MATUSKA, G. PAGANONÍ, AND A. SPÍNELLÍ, “Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use,” *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 35, no. 4, pp. 788–791, 2009.
- [67] “Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi ’ nin 21 . 08 . 2014 tarih ve,” 2015.
- [68] C. WITTÍG-SÍLVA, E. CHAN, F. M. A. ISLAM, T. WU, M. WHÍTING, AND G. R. SNÍBSON, “A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results,” *Ophthalmology*, vol. 121, no. 4, pp. 812–821, 2014.
- [69] M. POLLHAMMER AND C. CURSÍEFEN, “Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A,” *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 35, no. 3, pp. 588–589, 2009.
- [70] J. COLIN AND F. J. MALET, “Intacs for the correction of keratoconus:

- Two-year follow-up," *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 33, no. 1, pp. 69–74, 2007.
- [71] Y. S. RABINOWITZ, "INTACS for Keratoconus.," *Int. Ophthalmol. Clin.*, vol. 50, no. 3, pp. 63–76, 2010.
- [72] V. A. SMITH, F. J. MATTHEWS, M. A. MAJID, AND S. D. COOK, "Keratoconus: Matrix metalloproteinase-2 activation and TIMP modulation," *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.*, vol. 1762, no. 4, pp. 431–439, 2006.
- [73] I. LEMA, T. SOBRINO, J. A. DURÁN, D. BREA, AND E. DíEZ-FEIJOO, "Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 93, no. 6, pp. 820–4, Jun. 2009.
- [74] S. C. TYAGI, S. KUMAR, AND G. GLOVER, "Induction of tissue inhibitor and matrix metalloproteinase by serum in human heart-derived fibroblast and endomyocardial endothelial cells.," *J. Cell. Biochem.*, vol. 58, no. 3, pp. 360–71, Jul. 1995.
- [75] S. SHASTRY AND S. C. TYAGI, "Homocysteine induces metalloproteinase and shedding of beta-1 integrin in microvessel endothelial cells.," *J. Cell. Biochem.*, vol. 93, no. 1, pp. 207–13, Sep. 2004.
- [76] Y. MIZOBE, D. OIKAWA, S. TSUYAMA, Y. AKIMOTO, K. HAMASU, E. ONITSUKA, M. SATO, Y. TAKAHATA, F. MORIMATSU, AND M. FURUSE, "mRNA Expression of Lysyl Oxidase and Matrix Metalloproteinase-12 in Mouse Skin," *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 72, no. 11, pp. 3067–3070, 2008.
- [77] H. M. KAGAN, C. A. VACCARO, R. E. BRONSON, S. S. TANG, AND J. S. BRODY, "Ultrastructural immunolocalization of lysyl oxidase in vascular connective tissue," *J. Cell Biol.*, vol. 103, no. 3, pp. 1121–1128, 1986.
- [78] S. E. AVETISOV, V. R. MAMIKONIAN, AND I. A. C. 16/7/12 NOVIKOV, "[The role of tear acidity and Cu-cofactor of lysyl oxidase activity in the pathogenesis of keratoconus]," *Vestn. Oftalmol.*, vol. 127, p. 3–8 ST-[The role of tear acidity and Cu-cofacto, 2011.
- [79] M. J. WERMAN, S. J. BHATHENA, AND J. R. TURNLUND, "Dietary copper intake influences skin lysyl oxidase in young men," *J. Nutr. Biochem.*, vol. 8, no. 4, pp. 201–204, 1997.
- [80] M. LINNEBANK, H. LUTZ, E. JARRE, S. VIELHABER, C. NOELKER, E. STRUYS, C. JAKOBS, T. KLOCKGETHER, B. O. EVERT, W. S. KUNZ, AND U. WÜLLNER, "Binding of copper is a mechanism of homocysteine toxicity leading to COX deficiency and apoptosis in primary neurons, PC12 and SHSY-5Y cells.," *Neurobiol. Dis.*, vol. 23, no. 3, pp. 725–30, Sep. 2006.
- [81] T. A. BAYER, S. SCHÄFER, A. SIMONS, A. KEMMLING, T. KAMER, R. TEPEST, A. ECKERT, K. SCHÜSSEL, O. EIKENBERG, C. STURCHLER-PIERRAT, D. ABRAMOWSKI, M. STAUFENBIEL, AND G. MULTHAUP, "Dietary Cu stabilizes brain superoxide dismutase 1 activity and reduces amyloid Abeta production in APP23 transgenic mice.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 24, pp. 14187–92, 2003.

- [82] A. BEHNDIG, K. KARLSSON, B. O. JOHANSSON, T. BRÄNNSTRÖM, AND S. L. MARKLUND, "Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 42, no. 10, pp. 2293–6, Sep. 2001.
- [83] C.-M. TSEN, C.-C. HSIEH, C.-H. YEN, AND Y.-T. LAU, "Homocysteine altered ROS generation and NO accumulation in endothelial cells.," *Chin. J. Physiol.*, vol. 46, no. 3, pp. 129–36, Sep. 2003.
- [84] R. BUDDI, B. LIN, S. R. ATILANO, N. C. ZORAPAPPEL, M. C. KENNEY, AND D. J. BROWN, "Evidence of oxidative stress in human corneal diseases.," *J. Histochem. Cytochem.*, vol. 50, no. 3, pp. 341–51, 2002.
- [85] F. J. MATTHEWS, S. D. COOK, M. A. MAJID, A. D. DICK, AND V. A. SMITH, "Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus.," *Exp. Eye Res.*, vol. 84, no. 6, pp. 1125–34, Jun. 2007.
- [86] R. PODDAR, N. SIVASUBRAMANIAN, P. M. DIBELLO, K. ROBINSON, AND D. W. JACOBSEN, "Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease.," *Circulation*, vol. 103, no. 22, pp. 2717–23, 2001.
- [87] P. A. OUTINEN, S. K. SOOD, S. I. PFEIFER, S. PAMIDI, T. J. PODOR, J. LI, J. I. WEITZ, AND R. C. AUSTIN, "Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells.," *Blood*, vol. 94, no. 3, pp. 959–967, 1999.
- [88] S. DALAL, S. M. PARKIN, S. HOMER-VANNIASINKAM, AND A. NICOLAOU, "Effect of homocysteine on cytokine production by human endothelial cells and monocytes.," *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 40, no. Pt 5, pp. 534–41, Sep. 2003.
- [89] V. S. MUJUMDAR, C. M. TUMMALAPALLI, G. M. ARU, AND S. C. TYAGI, "Mechanism of constrictive vascular remodeling by homocysteine: role of PPAR.," *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, vol. 282, no. 5, pp. C1009–C1015, 2002.
- [90] M. C. KENNEY, M. CHWA, S. R. ATILANO, A. TRAN, M. CARBALLO, M. SAGHIZADEH, V. VASILIOU, W. ADACHI, AND D. J. BROWN, "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.*, vol. 46, no. 3, pp. 823–32, Mar. 2005.
- [91] I. LEIBOVITCH, S. KURTZ, G. SHEMESH, M. GOLDSTEIN, B. SELA, M. LAZAR, AND A. LOEWENSTEIN, "Hyperhomocystinemia in pseudoexfoliation glaucoma.," *J. Glaucoma*, vol. 12, no. 1, pp. 36–9, Feb. 2003.
- [92] L. TRANCHINA, M. CENTOFANTI, F. ODDONE, L. TANGA, G. ROBERTI, L. LIBERATOSCIOLI, C. CORTESE, AND G. MANNI, "Levels of plasma homocysteine in pseudoexfoliation glaucoma," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 249, no. 3, pp. 443–448, 2011.
- [93] B. TURGUT, M. KAYA, S. ARSLAN, T. DEMIR, M. GULER, AND M. K.

- KAYA, "Levels of circulating homocysteine, vitamin B6, vitamin B12, and folate in different types of open-angle glaucoma," *Clin Interv Aging*, vol. 5, pp. 133–139, 2010.
- [94] S. BLEICH, J. ROEDL, N. VON AHSEN, U. SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U. REULBACH, G. BECK, F. E. KRUSE, G. O. H. NAUMANN, J. KORNHUBER, AND A. G. M. JÜNEMANN, "Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 138, no. 1, pp. 162–164, 2004.
- [95] J. B. ROEDL, S. BLEICH, U. REULBACH, R. REJDAK, J. KORNHUBER, F. E. KRUSE, U. SCHLÖTZER-SCHREHARDT, AND A. G. JÜNEMANN, "Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma.," *J. Glaucoma*, vol. 16, no. 2, pp. 234–9, 2007.
- [96] J. B. ROEDL, S. BLEICH, U. SCHLÖTZER-SCHREHARDT, N. VON AHSEN, J. KORNHUBER, G. O. H. NAUMANN, F. E. KRUSE, AND A. G. M. JÜNEMANN, "Increased homocysteine levels in tear fluid of patients with primary open-angle glaucoma," *Ophthalmic Res.*, vol. 40, no. 5, pp. 249–256, 2008.
- [97] K. CORAL, N. ANGAYARKANNI, J. MADHAVAN, M. BHARATHSELVI, S. RAMAKRISHNAN, K. NANDI, P. RISHI, N. KASINATHAN, AND S. KRISHNAKUMAR, "Lysyl oxidase activity in the ocular tissues and the role of LOX in proliferative diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 49, no. 11, pp. 4746–52, Nov. 2008.
- [98] K. B. HOLVEN, B. HALVORSEN, H. SCHULZ, P. AUKRUST, L. OSE, AND M. S. NENSETER, "Expression of matrix metalloproteinase-9 in mononuclear cells of hyperhomocysteinaemic subjects," *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 33, no. 7, pp. 555–560, 2003.
- [99] M. HOFFMAN, "Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress.," *Med. Hypotheses*, vol. 77, no. 6, pp. 1088–93, Dec. 2011.
- [100] T. GÖNCÜ, A. AKAL, F. M. ADIBELLİ, S. ÇAKMAK, H. SEZEN, AND Ö. F. YILMAZ, "Tear Film and Serum Prolidase Activity and Oxidative Stress in Patients With Keratoconus.," *Cornea*, vol. 34, no. 9, pp. 1019–23, Sep. 2015.