



T.C.

YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KERATOKONUSTA KORNEA EPİTELİ KSANTİN
OKSİDAZ ENZİM AKTİVİTE DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BURAK TANRIVERDİ

Ankara - 2019



T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KERATOKONUSTA KORNEA EPİTELİ KSANTİN
OKSİDAZ ENZİM AKTİVİTE DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BURAK TANRIVERDİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NURULLAH ÇAĞIL

Ankara - 2019

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Keratokonusta Kornea Epiteli Ksantin Oksidaz Enzim Aktivite Düzeyi

Dr. Burak TANRIVERDİ

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi
12/03/2019

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurullah Çağıl

Jüri üyeleri

Prof. Dr. Nurullah ÇAĞIL Doç. Dr. Tamer TAKMAZ Doç. Dr. Özge İLHAN SARAÇ

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Uzmanlık derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz

Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.
Tarih (12 /03/ 2019)

İmza

Burak TANRIVERDİ



TEŞEKKÜR

Tıp Fakültesi ile başlayan hekimlik hayatımın önemli basamaklarından olan, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık sürecimi noktalama aşamasındayım. Türlü zorluklar, engeller ve fedakarlıklarla dolu bu mesleği icra ediyor olmanın haklı gururunu yaşarken, önümde katetmem gereken uzun yıllar ve yollar olduğunun bilincinde olarak;

Uzun yıllarda elde ettiği cerrahi ve klinik tecrübelerini asistanlık sürecinde bizimle koşulsuz paylaşan, ilk cerrahi deneyimlerimizde sorumluluk alan ve özgüven aşıl原因an, tez çalışmam süresince fikir ve eleştirileriyle bana yeni bakış açıları kazandıran, bu çalışmamızla kendimi geliştirmemi sağlayan, bilgi, tecrübe ve güler yüzü ile çalışmama ışık tutan, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nurullah ÇAĞIL'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, tez hazırlık sürecinde güncel literatür bilgisi, objektifliği, eleştirel bakış açısına ilave güler yüzüyle tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen, değerli hocam Doç. Dr. Özge SARAÇ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleriyle de hem hekim hem insani açıdan örnek aldığım, yanlarında kendimi geliştirme fırsatı bulduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Tamer TAKMAZ, Doç.Dr. Yasin TOKLU, Doç. Dr. Emine AKÇAY, Prof. Dr. Fatma YÜLEK, Doç. Dr. Nagihan UĞURLU, Uzm. Dr. Nihal ONURSEVER, Doç. Dr. Nilay YÜKSEL, Doç. Dr. Mücella ARIKAN YORGUN, Doç. Dr. Pınar NALÇACIOĞLU'na,

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Piraye Zeynep KÜRKÇÜOĞLU, Uzm. Dr. Hasan ALTINKAYNAK, Uzm. Dr. Mustafa TÜRKYILMAZ'a, kendimi geliştirmeme destek olan, yardımlarını esirgemeyen, aynı zamanda tez çalışmamda da emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Mehtap ÇAĞLAYAN'a,

Gerek benden önce gerek benden sonra kliniğimize katılan, birlikte çalıştığım, tecrübelerini benimle paylaşan her bir asistan hekim arkadaşşıma, uzman abla ve abilerime,

Birlikte yorularak ancak güleryüzlü ortamda çalıştığımız ameliyathane ekibimize, klinik ve poliklinik hemşirelerimize, tüm sağlık personelimiz ile sekreterlerimize,

İlkokuldan üniversiteye öğreten, anlayan, yeni ufuklar gösteren öğretmenlerime ve hocalarım,

Bugünlere ulaşmamda sayısız emeği ve fedakarlığı olan, her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, iyi niyetli ve hoşgörü sahibi olan, bana "*her yönüyle tam bir insan olma*" ülküsünü aşıl原因an çok değerli aileme,

Hayatıma girdiğinden bugüne kadar samimi ve derin sevgisi hissettiğim, sabır, saygı ve hoşgürüsüyle yanımda olan, güçlü karakteri ve etik değerleriyle hem insani hem mesleki açıdan örnek aldığım, hayat arkadaşım, çok değerli eşim Merve Didem'e yürekten teşekkür ediyorum.

Dr. Burak TANRIVERDİ

Ankara, 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Kornea	4
2.1.1. Kornea Embriyolojisi	4
2.1.2. Kornea Anatomisi	6
2.1.3. Kornea Histolojisi	7
2.1.3.1. Epitel	8
2.1.3.2. Bowman Tabakası	9
2.1.3.3. Stroma	11
2.1.3.4. Dua Tabakası	12
2.1.3.5. Descemet Membranı	12
2.1.3.6. Endotel	12
2.1.3.7. Kornea Damarlanması	13
2.1.3.8. Kornea İnervasyonu	13
2.1.4. Kornea Fizyolojisi	14
2.1.5. Korneanın Optik Özellikleri	15
2.2. Keratokonus	15
2.2.1. Tarihçe	17
2.2.2. Epidemiyoloji	17
2.2.3. Patogenez	18
2.2.3.1. Genetik	20
2.2.3.2. Hormonlar	23
2.2.3.3. Mekanik Travma	23
2.2.4. Histopatoloji	24

2.2.4.1. Epitel	24
2.2.4.2. Sinir Lifleri	24
2.2.4.3. Bowman Tabakası	25
2.2.4.4. Stroma	25
2.2.4.5. Descemet Membranı	25
2.2.4.6. Endotel	26
2.2.5. Fiziopatoloji	26
2.2.6. Klinik Bulgular	27
2.2.7. Korneal Topografi Bulguları	31
2.2.8. Tanı ve Sınıflama	34
2.2.9. Ayırıcı Tanı	39
2.2.9.1. Pellusid Marjinal Dejenerasyon	39
2.2.9.2. Keratoglobus	40
2.2.9.3. Posterior Keratokonus	41
2.2.9.4. İyatrojenik Keratektazi	42
2.2.9.5. Psödokeratokonus (Korneal Hırpalanma Sendromu)	42
2.2.10. Tedavi	42
2.2.10.1. Cerrahi dışı tedavi seçenekleri	42
2.2.10.2. Cerrahi Tedavi	43
2.2.11. Ultraviyole Hasarı, Oksidatif Stres Ve Keratokonus	44
2.2.11.1. Antioksidan Enzimler	46
2.2.11.2. Doku Yıkımında Görevli Enzim Sistemleri	47
2.2.11.3. Oksidan Enzimler ve Ksantin Oksidaz	47
3. MATERYAL VE YÖNTEM	53
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	71
7. KAYNAKLAR	72
8. ÖZGEÇMİŞ	83

ÖZET

Keratokonusta Kornea Epiteli Ksantin Oksidaz Enzim Aktivite Düzeyi

Amaç: Korneanın ultraviyole (UV) absorpsiyon ve filtrasyonunda önemli bir katman olan epitel tabakasında, UV ilişkili Ksantin Oksidaz (KO) enziminin aktivitesini değerlendirerek bu enzimin keratokonus etiopatogenezindeki rolünü ve keratokonus klinik şiddetiyle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, randomize karakterli çalışmamızda, Eylül 2017 - Eylül 2018 tarihleri arasında kliniğimize başvuran keratokonus nedeniyle korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi planlanan 54 hastanın 66 gözü; ve refraksiyon kusuru nedeniyle fotorefraktif keratektomi (PRK) tedavisi planlanan 32 hastanın 43 gözü çalışma kapsamında değerlendirildi. Tüm vakaların detaylı oftalmolojik muayenesi ardından korneal topografi haritaları (Sirius, CSO) çıkarıldı. KÇB ve PRK operasyonu öncesi mekanik kazıma yöntemiyle uzaklaştırılan kornea epitelleri toplandı. Keratokonus ve kontrol grubu kornea epitellerinin KO aktivite düzeyi (mIU/mg) spektrofotometrik yöntemle değerlendirildi. Keratokonus grubu Amsler-Krumeich sınıflamasına göre üç alt gruba (evre 1, evre 2, evre 3) ayrıldı. Sonuçlar keratokonus ile kontrol grubu arasında ve keratokonus grubunda evrelere göre kendi içinde istatistiksel analizlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Keratokonus ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,064$, $p=0,296$). KO enzim aktivite düzeyleri açısından bakıldığında; keratokonus grubu KO aktivitesi $173,57 (\pm 87,61)$ mIU/mg, kontrol grubu KO aktivitesi $223,70 (\pm 99,52)$ mIU/mg olarak bulundu ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Amsler-Krumeich sınıflamasına göre kendi içinde üç gruba ayrılan keratokonus grubunda; evre 1 ($n=33$), evre 2 ($n=19$) ve evre 3 ($n=14$) KO aktivite düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,681$).

Tartışma: Bu çalışmada keratokonus etiopatogenezinde kornea epitel oksidan karakterli KO enziminin, UV hasarı oluşmasındaki rolü incelenmiştir. Keratokonik kornea epitel KO aktivitesi spektrofotometrik yöntemle değerlendirilmiş ve keratokonus grubunda aktivite düzeyi daha düşük bulunmuştur. Oksidatif stres hasarı ve anti-oksidan maddelerde azalmanın iyi bilindiği

keratokonusta; oksidan karakterli enzimdeki düşük aktivite, enzim sentez sürecindeki patolojilerin yanı sıra ultraviyole filtrasyonunda major görevli kornea epitelinin yapısal defektinden kaynaklanabilir. Epitel katmanındaki defekt stroma ve derindeki diğer dokuların UV'ye daha fazla maruziyetiyle sonuçlanabilir; bu durum inflamasyon ve apoptozise yol açabilir. KO aktivitesindeki düşüklük nörotrofik faktörlerdeki değişim yoluyla, keratokonik korneada sinir belirginleşmeyle sonuçlanan bir dizi histopatolojik değişimi tetikleyebilir.

Sonuç: Keratokonus etiyopatogenezinde oksidan karakterli KO aktivitesindeki değişim, oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz gibi süreçlerde rol oynayabilir. Ayrıca keratokonustaki bazı histopatolojik korneal değişimlere neden olabilir. Keratokonus etiyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen bu enzim ile ilgili yapılacak ileri düzey çalışmalarla keratokonus tedavisine yeni bir bakış açısı getirilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, Ksantin Oksidaz, Kornea, Ultraviyole, Oksidatif stres, Oksidan enzim

ABSTRACT

Xanthine Oxidase Activity in Corneal Epithelium of Keratoconus Patients

Aim: To assess the role of the ultraviolet (UV)-related oxidative Xanthine Oxidase (XO) enzyme in corneal epithelium, a corneal layer whose primary task is to absorb and filtrate UV light in the cornea, on the etiopathogenesis of keratoconus and to analyze its correlation with the severity of the disease by studying the activity of the enzyme.

Methods: This prospective randomized study included 66 eyes of 54 patients who applied to our clinic during September 2017 – September 2018 to be treated with corneal collagen cross-linking (CXL) due to keratoconus and 43 eyes of 32 patients who underwent photorefractive keratectomy (PRK) due to refractive error. All patients underwent a thorough ophthalmological examination and had their corneal topography (Sirius, CSO) measurement. Before undergoing CXL or PRK the patient's corneal epithelium was mechanically scraped and gathered for analyses. Epithelial XO levels were spectrophotometrically analyzed at all keratoconus patients and control group. The keratoconus group was subdivided into 3 groups (stage 1, 2 and 3) according to the Amsler-Krumeich classification. The results were statistically compared between the keratoconus and the control group and in between keratoconus subgroups.

Results: No significant differences in age and sex were found between the keratoconus and the control group ($p=0,064$, and $p=0,296$, respectively). The mean XO level of the keratoconus group was $173,57 (\pm 87,61)$ mIU/mg. It was $223,70 (\pm 99,52)$ mIU/mg in the control group. The difference was statistically significant ($p<0,001$). According to the Amsler Krumeich classification, 33 eyes were at stage 1, 19 were at stage 2, and 14 were at stage 3. No significant difference was observed between these subgroups regarding XO levels ($p=0,681$).

Discussion: In this study we analyzed the etiopathological role of the oxidative XO enzyme in keratoconus patients and evaluated its role on the UV damage. The XO levels of corneal epithelium in keratoconus patients were spectrophotometrically assessed and we found it significantly low in keratoconus patients when compared to the normals. The damage caused by oxidative stress and the deficiency of anti-

oxidant activity are well documented in keratoconus. The low activity of an oxidizing enzyme in the corneal epithelium, apart from an impaired enzyme synthesis process, indicates structural defects in the corneal epithelium whose main task is to filtrate the UV. Defects in the epithelial layer could lead to prolonged exposure to UV of the stroma and deeper tissues resulting in inflammation and apoptosis. Low levels of XO activity could trigger a series of histopathological changes through neurotrophic factor leading to neural exposure of keratoconics cornea.

Conclusion: Impaired levels of XO, an enzyme with an oxidative character in the etiopathology of keratoconus could play an important role during oxidative stress, inflammation and apoptosis. It may also lead to histopathological changes in the cornea. Further studies are needed to shed more light on the role of this enzyme on the etiopathology of keratoconus and to change the perspective in the treatment of keratoconus.

Keywords: Keratoconus, Xanthine Oxidase, Cornea, Ultraviolet, Oxidative stress, Oxidative enzyme

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALDH	: Aldehid dehidrogenaz
BDNF	: Brain-derived nörotrofik faktör
D	: Diyoptri
DAO	: D-amino asit oksidaz
HMF	: Hekzoz monofosfat
IL	: İnterlökin
K	: Keratometri
K1	: Düz K
K2	: Dik K
K ort	: Ortalama keratometri
K maks	: Maksimum keratometri
KÇB	: Kollajen çapraz bağlama
KK	: Keratokonus
KD	: Ksantin dehidrogenaz
KO	: Ksantin oksidaz
KOR	: Ksantin oksidoredüktaz
logMAR	: Logarithm of the minimum angle of resolution
MDA	: Malondialdehid
MMP	: Matriks metalloproteinaz
mtDNA	: Mitokondriyal DNA
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
PRK	: Fotorefraktif tedavi
ROR	: Reaktif oksijen radikali
SOD	: Süperoksit dismutaz
TIMP	: Doku metalloproteinaz inhibitörü
TKA	: Trikarboksilik asit
UV	: Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Göz embriyolojisi (şematik)	6
Şekil 1.2.	Korneanın histolojik katları	7
Şekil 1.3.	Korneanın katları (şematik)	7
Şekil.1.4.	Kornea epitel tabakası kesiti	9
Şekil.1.5.	Kornea histolojik kesit (şematik)	10
Şekil 2.1.	Normal ve keratokonuslu kornea (şematik), keratokonuslu kornea (klinik görünüm)	16
Şekil 2.2.	Normal kornea	16
Şekil 2.3.	Keratokonuslu kornea	16
Şekil 2.4.	Keratokonuslu korneada histopatolojik değişimler (şematik)	26
Şekil 3.1.	Vogt çizgileri	28
Şekil 3.2.	Fleischer halkası	28
Şekil 3.3.	Hidrops skarı	29
Şekil 3.4.	Munson Bulgusu	30
Şekil 3.4.	Rizutti Bulgusu	30
Şekil 3.5.	Korneada incelme ve protrüzyon	31
Şekil 3.6.	Yağ damlacığı (Charleaux) bulgusu	31
Şekil 4.1.	Topografi haritalarında placido halkaları arası mesafelerin değişimi	
Şekil 4.2.	Normal korneada topografik plasido disk halkaları	32
Şekil 4.3.	Hafif şiddette keratokonusta topografik plasido disk halkaları	33
Şekil 4.4.	Orta şiddette keratokonusta topografik plasido disk halkaları	33

Şekil 4.5.	Topografik görüntülerde koni şekillerine göre sınıflama	34
Şekil 5.1.	Keratokonus ile Pellucid Marjinal Dejenerasyon ve Keratoglobus farkları (klinik ve şematik görünüm)	41
Şekil 6.1.	Ksantin oksidoredüktaz (oksidaz + dehidrogenaz) enziminin katalizlediği tepkime	49
Şekil 6.2.	Ksantin Oksidoredüktaz enziminin katalizlediği tepkime (a) dehidrogenaz aktivitesi, b) oksidaz aktivitesi)	49
Şekil 6.3.	Patolojik şartlarda (hipoksi ve sitokinlerin etkisiyle) aktifleşen Ksantin Oksidoredüktaz enziminin katalizlediği tepkime	50
Şekil 6.4.	İskemi-reperfüzyon hasarı oluşumunda Ksantin Oksidaz enziminin rolü	51

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Amsler Kruimech Keratokonus sınıflaması	54
Tablo 2.	Keratokonus ve Kontrol grubuna ait demografik özellikler	57
Tablo 3.	Keratokonus ve kontrol grubunun görme keskinliği ve refraksiyon değerleri	58
Tablo 4.	Keratokonus ve kontrol grubunun topografik değerleri	58
Tablo 5.	Amsler-Krumeich sınıflamasına göre keratokonus alt gruplarının görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri	59
Tablo 6.	Keratokonus ve kontrol grubunun Ksantin oksidaz aktivite düzeyi değerleri	60
Tablo 7.	Amsler-Krumeich sınıflamasına göre keratokonus alt gruplarının Ksantin Oksidaz aktivite düzeyi değerleri	60
Tablo 8.	Ksantin oksidaz aktivite düzeyi ile refraksiyon, görme keskinliği, topografik değerlerin korelasyonu(Spearman korelasyon analizi)	61

1. GİRİŞ:

Reaktif oksijen radikalleri (ROR) sinyal iletimi, hücresel metabolizma, gen ekspresyonu gibi fizyolojik süreçlerde yer almasının yanısıra makrofajları uyararak programlanmış hücre ölümüne zemin hazırlayabilmektedir [1]. Ayrıca ROR hücrenin lipid, protein ve DNA molekülleriyle etkileşime geçerek zarar vermektedir. ROR moleküllerinin birikimi kanser, diyabet, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok durumdan sorumludur [2, 3]. "Yaşlanmada serbest radikal teorisi"ne göre, serbest radikallerin hücre içi birikimi hücre komponentlerine zarar vererek, hücresel yaşlanmaya neden olmaktadır [4].

Ultraviyole (UV) ışınları superoksit-hidrojen radikalleri, hidrojen peroksit gibi ekzojen kaynaklı ROR oluşumuna neden olarak birçok doku için tehlike yaratmaktadır [5-7]. Son yıllarda ozon tabakasının bozulması nedeniyle, insan vücudu gittikçe artan düzeyde UV'ye maruz kalmaktadır. Bu durum özellikle immün sistem, cilt ve göz açısından riski artırmaktadır. UV ciltte bazal ve skuamöz hücreli kanser, melanoma gibi kanser türleriyle ve ayrıca cilt yaşlanması ilişkilendirilmektedir [5]. UV; skuamöz ve melanoma gibi kanserlere, oküler yüzey sorunları (kuru göz sendromu, fotokeratit, pterjium, konjunktivaşalazis), fuch's endotel distrofisi, katarakt gelişimi, glokom, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi göz hastalıklarına neden olabilmektedir [5, 8-13]. Ambach ve Blumthaler, ozon tabakasında %10'luk kaybın melanom dışı cilt kanserlerinde %26, katarakt gelişiminde %6-8 oranında artışa neden olduğunu vurgulamışlardır [14].

Kornea; patojenlere karşı korunma, refraksiyon ve ışığın göz içine iletilmesinde önemli görevler üstlenen transparan ve damarsız bir dokudur. Bu fonksiyonları ve glob yapısının en önünde yer alması sebebiyle güneş ışığı (dolayısıyla UV ışınlarına) ve atmosferik oksijene sürekli maruz kalmaktadır [6]. Kornea UVA'nın (320-400nm) yaklaşık %34'ünü, UVB'nin (280-320nm) yaklaşık %80'ini absorbe etmektedir [13]. Sağlıklı korneanın UV'ye karşı bariyer görevi ve gözü UVB'nin zararlı etkilerine karşı koruma özelliği [7, 15, 16]; UV'yi absorbe ve detoksifiye etmesi ile oksidan / anti-oksidan dengesini kurması sayesinde. Kornea

düşük molekül ağırlıklı anti-oksidanlar (askorbik asit, E-vitamini, glutatyon gibi), yüksek molekül ağırlıklı anti-oksidanlara (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi) sahiptir. Ayrıca yapısındaki aldehid dehidrogenaz sayesinde UV ışınlarını absorbe edebilmektedir [13].

Korneanın yukarıda sayılan UVB koruyucu özellikleri, özellikle toplam kornea kalınlığının yaklaşık %10'unu oluşturan ve en yüzeysel tabakası olan "epitel tabakası" tarafından sağlanmaktadır [5]. Literatürdeki deneysel çalışmalarda UVB ve etkisiyle oluşan reaktif oksijen radikallerinin korneada morfolojik değişimlere yol açtığı, özellikle kornea epitel katmanının etkilendiği izlenmiştir. Cejkova ve Lojda ise UVB etkisi altında, kornea Na-K bağımlı ATPaz seviyelerinde epitel katmanından başlamak üzere endotele kadar azalma tespit etmiş; buna bağlı kornea ödeminde ve ışık/UV geçirgenliğinde artış olduğunu göstermişlerdir [17]. Haaskjold ve ark. tek seferde düşük doz UV ile kornea epitel katmanında hücre proliferasyonunun durduğunu saptamışlardır [18]. Koliopoulus ve Margaritis yüksek doz (5 x 10⁶ erg/cm²) UV etkisiyle epitel kalınlığında azalma, stroma tabakasında ödem, kollajen fibrillerinde dezorganizasyon, en derin katman olan endotel hücrelerinde dejenerasyon saptamışlardır [19].

Ksantin oksidoredüktaz (KOR) adenosintrifosfat (ATP) ve pürin nükleotidlerin yıkımında rol alan, ksantin dehidrogenaz (KD) ve ksantin oksidaz (KO) olmak üzere iki farklı fonksiyona sahip bir enzimdir. KOR enzimi karaciğer, deri, kalp, böbrek, ince bağırsak ve kornea dokusunda bulunmaktadır. Fizyolojik şartlarda ekstrasellüler KOR enzimi büyük oranda KO aktivitesi gösterir. İntrasellüler KOR enziminin büyük kısmı (%80-90) NAD⁺ koenzimi kullanır ve NADH & ürat oluşturan reaksiyonu (KD aktivitesi) katalizler; az bir kısmı (%10-20) ise moleküler oksijeni kullanarak oksijen radikalleri/hidrojen peroksit - ürat oluşturan reaksiyonu katalizler. Bu enzimin bakterisidal aktivitede ve antioksidan madde (ürat) oluşumunda görev aldığı savunulmaktadır. Patolojik şartlarda (UV maruziyeti, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi) toplam KOR enziminin KO kısmı oransal olarak artar, böylece reaktif oksijen radikalleri (ROR) ve hidrojen peroksit artar [5, 7]. ROR ise yukarıda bahsedilen mekanizmalarla hücre harabiyete neden olur [17]. Siwik ve ark. kardiyak dokuda yaptıkları çalışmada, KO enzimi ile bu enzimin ürünü olan hidrojen peroksidin, matriks metalloproteinaz (MMP) düzeyini artırarak doku yeniden düzenlemesine (remodeling) neden olduğunu göstermiştir. KO ve hidrojen peroksidin

sentezlenen toplam protein miktarını değiştirmeden, kollajen sentezini azalttıkları vurgulanmıştır [20]. Cejkova ve arkadaşlarının kornea dokusunda yaptığı çalışmada, KOR ile KO enziminin normal kornea epitelinin tüm katmanlarında yer aldığı, hem kısa hem de uzun süreli UVB uygulamasında KOR ile KO enziminin aktivitesinin değiştiği ve UVB etkisiyle toplam KOR enziminin KO aktivitesi gösteren bölümünde oransal olarak artışa neden olduğu saptanmıştır [5].

Keratokonus (KK), genellikle 1.dekadın sonlarına doğru başlayıp 4.dekada kadar progresyon gösterebilen dejeneratif korneal ektazidir. Genel popülasyonda 1/2000 oranında görülen KK'nın son yıllarda gelişen tanı yöntemleriyle teşhis edilebilme oranı artmıştır. KK klasik olarak yaşamın 2. dekadında korneanın özellikle stroma tabakasındaki kollajen yapısının bozulması, stromal incelme ile korneanın artan konik yapısına bağlı olarak düzensiz astigmatizma ve görme azalması şeklinde ortaya çıkar. KK hastalarında kollajen yıkımı/doku remodelinginin nedeni olarak gösterilen matriks metalloproteinaz enzimlerinde artış olduğu birçok derlemede gösterilmiştir [21, 22]. KK'de esas etkilenme stroma tabakasındadır. Ayrıca KK hastalarının kornea epiteli normal kornealar ile kıyaslandığında; epitel hücrelerinde büyüme, irregüler düzenlenme ve azalmış hücresel dansite dikkat çekmiştir [23]. Kornea epitel hücre apoptozisi epitel kalınlığında azalma, kronik epitel hasarına yol açmakta, özellikle stroma tabakasına doğru apoptotik sitokin salınımıyla (inflamasyon ve kollajen yıkımıyla) sonuçlanabilmektedir [24]. Epitel katmanı kalınlığı azaldıkça, KK klinik şiddetinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [25, 26] . Öte yandan KK'de kornea epitel kalınlığının değişmediğini [27] ve hatta arttığı [28, 29] gösterilmiştir. Dolayısıyla kornea epitel katmanının niceliksel özelliklerinin yanında niteliksel özellikleri de önem arz etmektedir. Ek olarak keratokonuslu korneada oksidatif stres belirteçlerinin (malondialdehid, nitro-tirozin gibi) arttığı, anti-oksidan/pro-oksidan dengesinin bozulduğu gösterilmiştir [30, 31]. Dolayısıyla KK, oksidatif stres artışı görülen bir hastalık olarak bilinmektedir.

Kornea glob yapısının en önünde yer alır, UVB'ye kronik maruz kalır. Literatürde UVB'ye sekonder kornea yapısındaki değişimler mevcuttur [17-19]. Ayrıca ağıl N ve ark. keratokonuslu kornea epitelinin ultraviyole filtre etme özelliğinin azaldığını göstermişlerdir [32]. Bu bilgilerden hareketle; keratokonusu UVB koruyucu kornea epitelinin UVB filtre edici özelliği azaldıkça/UVB geçirgenliği arttıkça, UVB'ye bağlı oksidatif hasar, inflamasyon ve doku yıkımı

arttığını düşünmekteyiz. UVB'ye sekonder keratokonik korneada oksidatif stres artışı iyi bilinmektedir; anti-oksidan enzimlerde azalma çok çalışılmış olmakla birlikte, pro-oksidan enzimlerle ilgili literatür bilgisi sınırlıdır. Ksantin oksidaz, UV'ye sekonder oksidatif stres oluşumunda başlıca aktördür ve UVB maruziyetindeki korneada KO aktivitesinde değişim olduğu gösterilmiştir [5,7]. Ayrıca KO enzimi kornea epitelinin tüm tabakalarında bulunduğu ve deneysel UVB maruziyetinde (D-amino asit oksidaz ve alfa-hidroksi asit oksidaz gibi) diğer oksidan enzimlerden farklı olarak, değişen aktivitesinin ölçülebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir [5]. Kardiyak dokuda KO ve hidrojen peroksitin (keratokonuslu kornealarda doku yıkımından sorumlu enzim olarak bilinen) matriks metalloproteinaz'ı artırdığı, kollajen sentezini azalttığı bilinmektedir [20].

Ekvator bölgesine yakın, güneş ışığı ve dolayısıyla UV ışınlarına fazlaca maruz kalan ülkemizde, "Keratokonus hastalığı" sıkça görülmektedir. Günümüzde ozon tabakasında incelme nedeniyle, etiyolojisinde ultraviyole maruziyetinin de etkili olduğu bu hastalığın gelecekte daha sık karşımıza çıkacağı düşünülmektedir. Görme keskinliğini yasal körlük düzeyine kadar düşürebilen bu hastalık, özellikle uzun yaşam beklentisi olan çocukları ve üretkenlik çağındaki genç erişkinleri etkilemekte, hastaların yaşam konforunu ve üretkenliğini ciddi derecede azaltmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla KK etiyopatogenezinde, kronik UVB maruziyetine sekonder kornea epitel - stroma harabiyetinin oluşmasında, pro-oksidan "Ksantin Oksidaz" enziminin rolünü araştıran, hastalığın klinik evresi ile korelasyonunu değerlendiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu alanda yapılmış ilk çalışmadır. Bu çalışmayla KK hastalığının nedeninin anlaşılması, sağlıklı ve keratokonik kornea ayırımında ve klinik evrelemede kullanılabilen bir belirteç bulunması ve bu hastalığın tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesinde literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

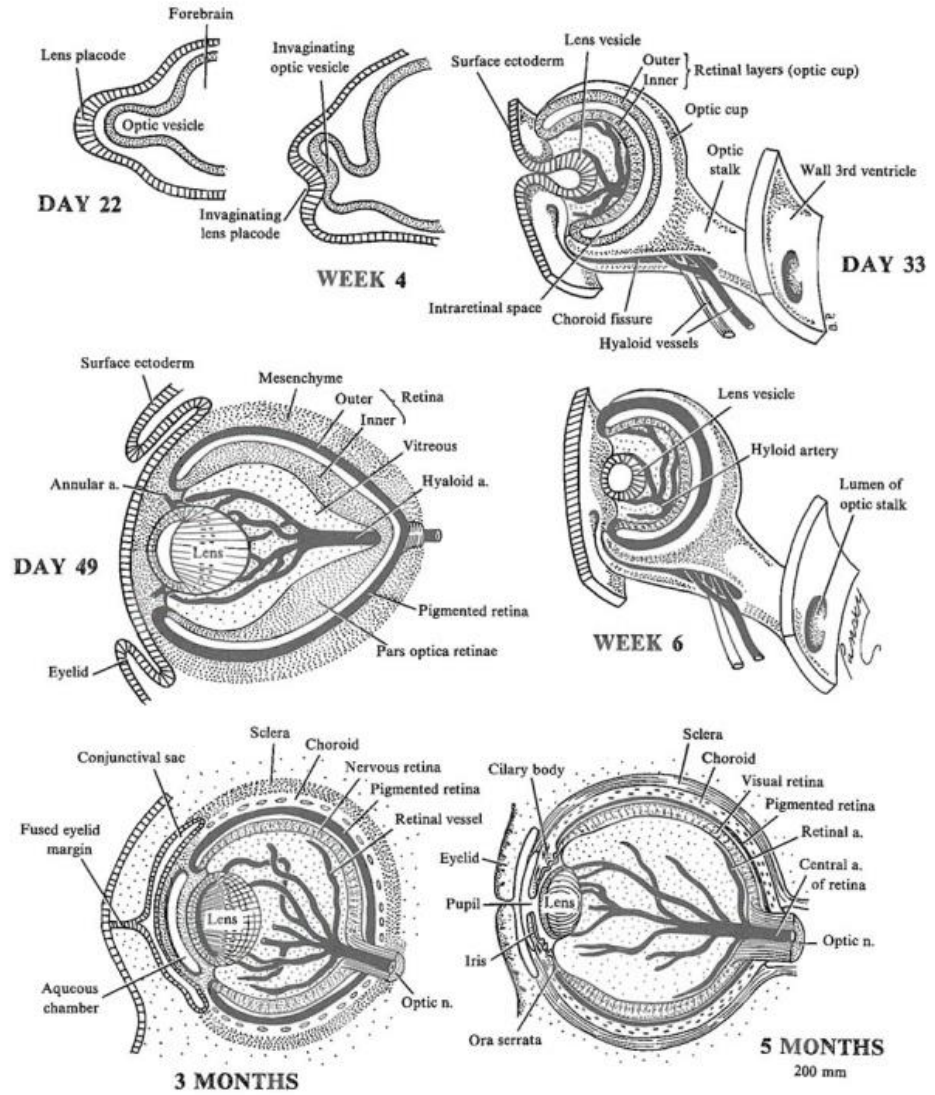
2.1. Kornea

2.1.1. Kornea Embriyolojisi

Glob yapısı nöroektoderm, yüzeyel ektoderm ve mezenşim olmak üzere üç farklı embriyolojik kökenden oluşur. Retina ve iris nöroektoderm tabakasından gelişir. Yüzey ektodermi kornea ve lens epitel katını, mezenşim de kornea stromasını meydana getirir. Kornea endoteli ise nöroektoderm kökenli optik çanağın kristası orjinli fibroblastlardan oluşur.

Kornea oluşumu, lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılması ile (yaklaşık intrauterin 6.haftada) başlar. Lens vezikülü önündeki ektoderm tabakasından kornea epiteli meydana gelir. Korneanın diğer katları ve göz küresi ön segmenti yüzeyel ektoderm ile lens vezikülü arasında dalgalar halinde gelecek hücrelerden oluşur.

Sekizinci haftada gelen ilk dalgayla kornea endoteli ve descemet membranı oluşur. Kornea stroması 2. dalgayla gelen mezenşim hücrelerinden oluşur. Periferden gelen mezenşimal hücreler 7. haftada epitel ile endotel arasındaki boşluğa göç eder. Mezenşimal hücreler ileriki gestasyonel süreçte keratinosit olacak hücrelerdir ve 7. haftanın ortasında tam olmayan 4-5 tabaka şeklinde olup hücreler arası birkaç kollajen fibril taşırlar. 3. ayda kornea epiteli 2-3 kat hücreden oluşurken stroma daha düzenli 25-30 kat keratositten oluşur. İnce, düz olmayan descemet membranı en arkadaki keratositlerle tek tabakalı endotel arasında uzanır. Bu aşamada descemet membran, stromaya uzanan lamina dens ve endotele komşu lamina lusida olmak üzere 2 katmandan oluşmaktadır. 5.ayda kornea epiteli altında bulunan stroma yüzeyinin yoğunlaşmasıyla Bowman katı gelişir. 3'üncü ayda korneaya gelen duyu sinirleri 5'inci ayda epitel katına ulaşır [33] (Şekil 1.1.).



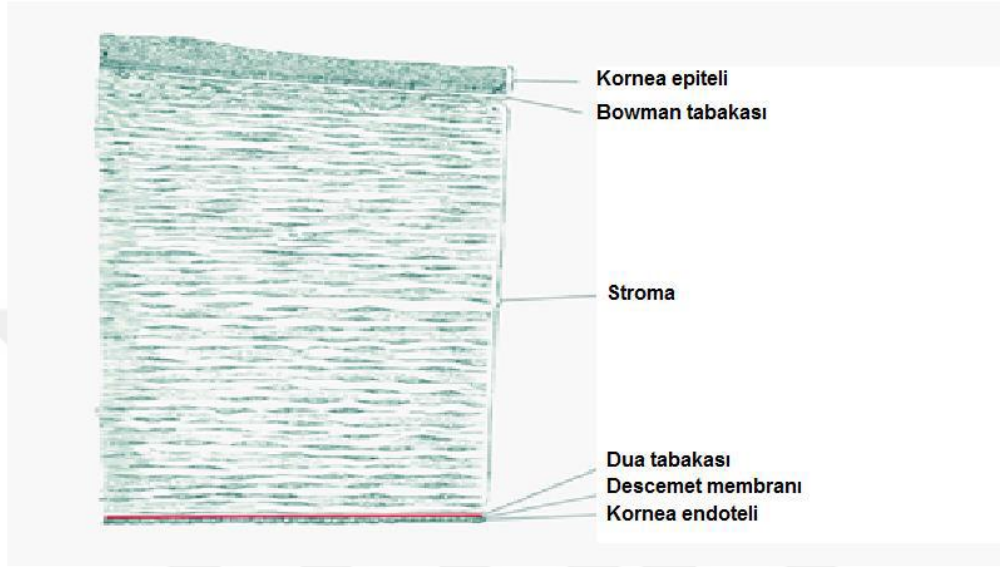
Şekil 1.1. Göz embriyolojisi (şematik)

2.1.2. Kornea Anatomisi

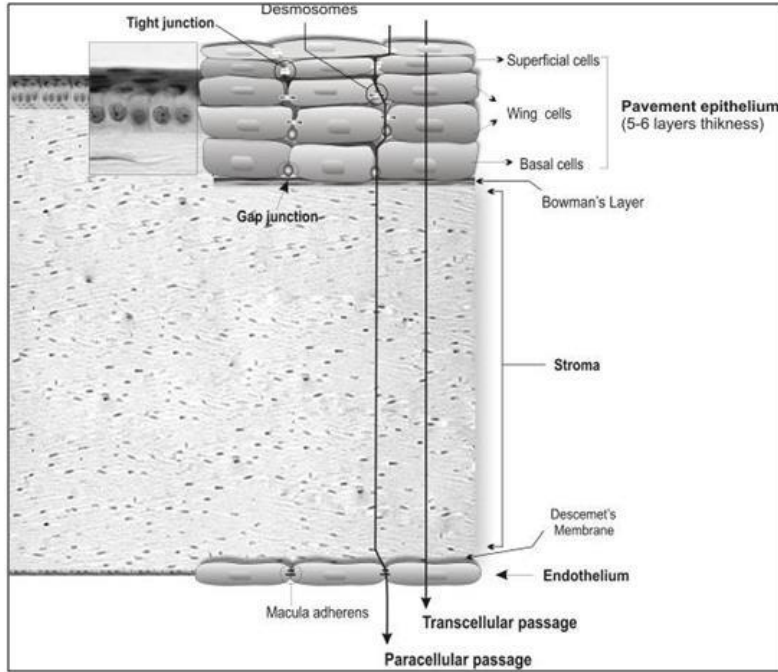
Kornea göz küresinin önünde yer alan saydam, damarsız bir dokudur. Erişkinde ortalama çapı dikey meridyende 11,5-12,0 mm, yatay meridyende 12,5-13 mm'dir [34]. Eğrilik yarıçapı anteriorda 7,8 mm ve posteriorda 6,8 mm'dir. Kornea yüzeyi yaklaşık 1,3 cm³'dür ve bu gözün tüm yüzeyinin 1/14'ü kadardır. Saydam korneanın devamında opak sklera ve yarı saydam konjonktivadan oluşan oldukça damarlı limbus vardır [35].

2.1.3. Kornea Histolojisi

Kornea histolojik olarak Epitel tabakası, Bowman tabakası, Stroma, Dua tabakası, Descemet membranı ve Endotel olmak üzere toplam 6 tabakadan oluşur [36, 37] (Şekil 1.2., Şekil 1.3.).



Şekil 1.2. Korneanın histolojik katları.



Şekil 1.3. Korneanın katları (şematik).

2.1.3.1. Epitel

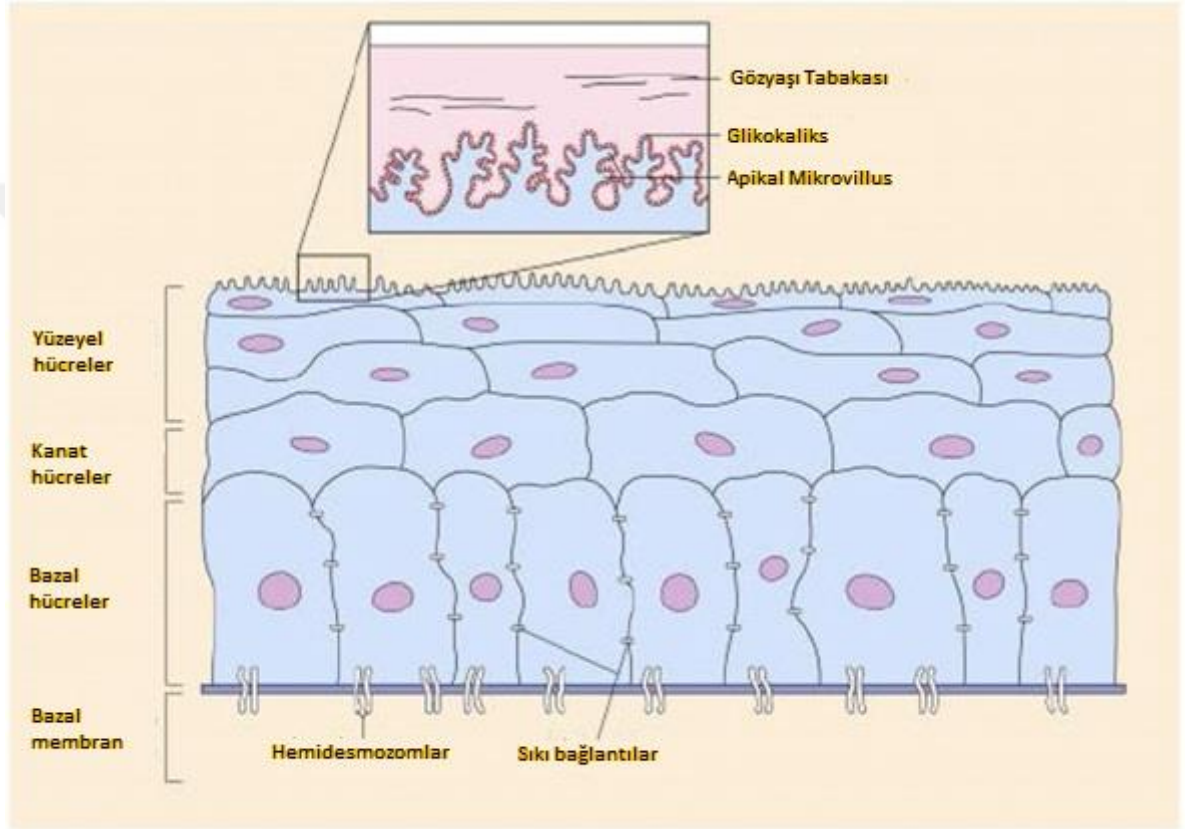
Korneanın ön yüzeyi keratinize olmayan çok katlı skuamoz epitel ile kaplıdır. Kornea epiteli 5-7 tabaka hücreden, perifer limbusta yaklaşık 15 tabaka hücreden oluşur. Epitel katı ortalama 50 mikron (μm) kalınlığındadır ve kornea kalınlığının %10'unu oluşturur. Epitelin ön yüzü en dışta lipit, ortada aköz, en içte müsün tabakadan oluşan gözyaşı film tabakası ile örtülüdür. Kornea epitelinin fonksiyonları; mikroorganizma, yabancı cisim, solüsyon ve ilaçlara karşı bir bariyer oluşturmak, saydam ve düzgün bir optik yüzey sağlamaktır. Epitel 3 tip hücreden meydana gelir [37]:

a. Bazal kolumnar hücreler: Tek katlı silindirik yapıdadır. Tek tabakadan oluşan bu hücreler epitel bazal membranına hemidesmozomlar ile, yanındaki hücrelere ise desmozomlar ile yapışır. Limbustan köken alır. Epitel kalınlığının 1/2'sini oluşturur. Plazma membran proteinleri ve kornea epitel hücre lipidleri yoğun olarak glikozillenmiş olup kornea epitel bazal hücrelerinin bazal membrana yapışmasını destekleyerek yara iyileşmesinde rol alırlar [38].

b. Kanatsız hücreler: 2-3 sıradan oluşan bu hücrelerin ince kanat benzeri uzantıları vardır. Poligonal yapıda olan bu hücreler birbirlerine sıkı bir şekilde bağlıdır.

c. Yüzeysel hücreler: 2-3 sıra uzun ve ince poligonal hücrelerden oluşur. Yüzeysel epitel hücreleri ise birbirine zonula okludenslerle bağlıdır. Yaklaşık 7-14 günlük matürasyonla oluşan yüzey çıkıntıları (mikrovillus ve mikroplikata) yüzeysel hücre tabakasının apikal yüzünde bulunur [38]. Bu çıkıntılar glikokaliks denen filamentöz bir maddeyle örtülüdür. Glikokaliks ana yapısını oluşturan müsün glikoproteinlerinin, gözyaşı stabilitesini ve kornea yüzey ıslaklığını sağladığı düşünülmektedir. Yüzeysel hücreler desmozomlarla birbirlerine sıkı bir şekilde bağlanmıştır. Bu şekilde mikroorganizmaların, suyun ve elektrolitlerin korneaya girmesi engellenir. Yüzeysel hücreler birkaç günde bir değişerek gözyaşına dökülür. Yenilenme kapasitesi çok iyi olduğu için epitel hasarında korneada skar oluşmaz. Kornea epitel hücreleri yaşlanınca değişime uğrar ve apoptozis veya dökülme ile uzaklaştırılır. Sadece bazal hücreler mitoz yeteneğine sahiptir. Limbusta bazal epitele yerleşmiş olan kök hücreleri bazal hücrelerin sürekli çoğalmasını, yüzeye doğru

hücrelerin ilerlemesini ve yüzeyel tabaka oluşmasını sağlar. Yüzeyel hücreler mikrovilluslar ile kaplanarak olgunlaşır ve daha sonra dökülürler. Epitel tabakasının oksijen ve glikoz ihtiyacı çok fazladır. Glikoz ön kamara sıvısından sağlanırken oksijen göz kapakları açıkken gözyaşı yoluyla atmosferden, kapaklar kapalı iken konjonktival damarlardan sağlanır. Epitel bazal hücrelerinin altında epitelyal bazal membran yer alır [37, 39]. (Şekil 1.4.)

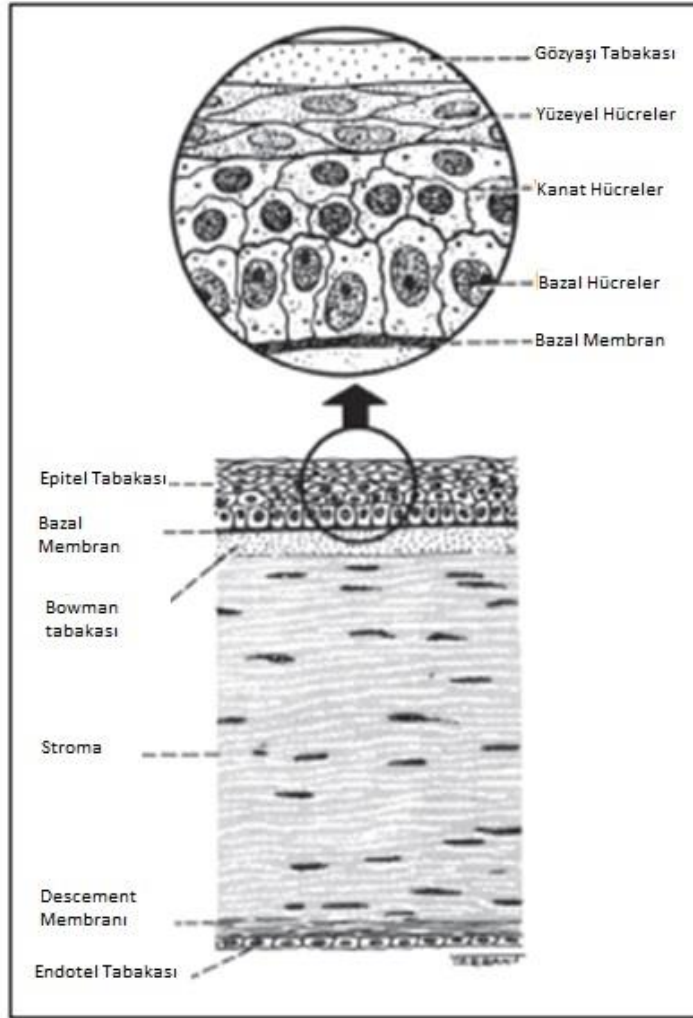


Şekil.1.4: Kornea epitel tabakası kesiti

2.1.3.2. Bowman Tabakası

Kornea epiteli ile stroma arasında bulunur. Stromanın yüzeyel kısmı Bowman tabakasını oluşturur. Kornea periferinde daha kalın olmak üzere 8-12 μm kalınlığındadır. Sinir sonlanmaları dışında asellüler yapıdadır. Keratosit veya fibroblast bulunmaz. Bu nedenle hasara uğradığında rejenere olamaz. Anteriorunda çoğunluğu tip 3 kollajenden (tip 1, 5 ve 6 kollajenler de bulunur) oluşan epitel bazal membranı yer alır. Tip 4 ve 7 kollajen ise komşu yapılarla bağlantılarda

bulunmaktadır. Ön yüzde epitel bazal laminası lamina densadan keskin bir sınırla ayrılır. Ön yüzey birçok por içermektedir ve bu porlar nöronların geçişini sağlamaktadır. Bazal membran arkada stromadan gelen kollajen fibrilleri ile birleşmiştir. Bazı fibriller bazal membran içlerine kadar uzanır ve bu yolla Bowman tabakası ve stroma arasında sıkı bağlantı sağlanmış olur. Bu sebeple Bowman tabakası stromadan kolayca ayrılamaz. Aynı zamanda fibriller gelişigüzel yerleşim gösterdiğinden Bowman tabakası ve stroma arasında net bir sınır yoktur. Epitel bazal membranı epiteldeki patolojilerin stromaya yayılmasını önleyen bariyer vazifesi de görür. Epitel bazal membranının rejenerasyon yeteneği yoktur [37].



Şekil.1.5: Kornea histolojik kesit (şematik)

2.1.3.3. Stroma

Stroma; fibroblast kökenli keratositler, kollajen fibriller ve ekstraselüler matriks tarafından oluşturulur. Stroma yaklaşık 500 µm kalınlığındadır ve kornea toplam kalınlığının % 90'ını meydana getirir. Stroma %78 oranında sıvı içerir. Keratosit hücreleri yassı ve uzun şekillidir, korneada yaygın olarak bulunur. Kollajen ve mukoprotein sentezinden sorumludurlar. Yaralanmalarda fibrositlere dönüşürler. Stoplazmalarında bulunan glikojen granülleri sayesinde korneanın enerji deposu olarak da işlev görür.

Stromayı oluşturan kollajen lifler tip 1 kollajen başta olmak üzere tip 3, 5, 6 yapıdadır ve 1 µm çapındadırlar. Tip 1 kollajen 25-35 nanometre (nm) çaplı, 67 nm büyüklüğünde fibrillerden oluşmuştur. Bu fibriller düzgün bir şekilde birleşip lamellaları oluştururlar. Bu lamellalar korneal yüzeye paralel yerleşimlidir. Stroma ön yüzeyinde küçük boyutlarda (0,5-30 µm eninde, 0,2-1,2 µm kalınlıkta), arka yüzeye yaklaştıkça daha büyük boyutlarda (100-200 µm eninde, 1-2,5 µm kalınlıkta) lamella bulunmaktadır. Kollajen fibriller ön 1/3'te oblik lameller, arka 2/3'te paralel lameller oluşturur [38]. Ekstraselüler matrikse gömülü kafes şeklindeki dizilimi ile korneanın saydamlığını sağlarlar. Stromada sıvı birikimi bu dizilimi bozarak korneanın saydamlığını yitirmesine neden olur. Kornea saydamlığının idamesi için çevre sıvılarının osmotik basınçlarının en az interstisyel sıvı basıncı kadar olması gerekir. Kornea stromasında bulunan keratan sülfat, kondroitin sülfat gibi glikozaminoglikanların etkisiyle su tutabilir. Epitel tabakasının sağlam yapısı ve endotel pompa fonksiyonu korneal hidrasyonun dengesi ve kontrolünden sorumludur.

Korneanın yapıtaşlarından biri de proteoglikan molekülleridir. Proteoglikanlar hidrofilik mukopolisakkarid yapıdadırlar ve kovalent bağlı glikozaminoglikanlarla birleşirler. Kollajen fibriller korneanın bu temel yapıtaşları içine gömülü halde bulunurlar. Proteoglikanlar ihtiva ettikleri glikozaminoglikan grubuna göre çok çeşitli olabilirler. Korneal stromadaki temel glikozaminoglikanlar keratan sülfat, dermatan sülfat, kondroitin sülfat ve atipik olarak kovalent bağlı olmayan hyalüronik asittir [40, 41]. Dermatın sülfat ve keratan sülfat korneada en çok bulunan glikozaminoglikanlardır. Kollajen fibrillerle bağlantılı ve genelde fibrile dik yerleşimlidirler. Kondroitin sülfat ve hyalüronik asit ise daha az sayıdadır,

interfibriller boşluklarda bulunur ve fibrillerle bağlantılı değildirler. Korneada glikozaminoglikanların temel görevi interfibriller boşlukların korunmasıdır. Stromanın hasarlanma sonrası kendini yenileme özelliği bulunmamaktadır [38].

2.1.3.4. Dua Tabakası

Dua tabakası yakın zamanda Descemet membranı üzerinde Harminder S. Dua ve arkadaşları tarafından asellüler, kollajenden zengin ve daha güçlü bir tabaka olarak tanımlanmıştır [36].

2.1.3.5. Descemet Membranı

Stroma ile endotel arasında uzanan ve endotel tabakasının bazal laminası olarak kabul gören kornea tabakasıdır. Doğumda 3µm, erişkinde 8-10µm kalınlıktadır ve kalınlığı yaşla birlikte artar [42]. İnce kollajen fibrillerden oluşur. Bantlı ve bantsız olmak üzere 2 tabakadan meydana gelir. Bantlı bölge intrauterin dönemde gelişir ve anteriorda yer alır. Kollajen lifler ve glikoproteinlerden oluşur. Bantsız bölge ise endotel tarafından salgılanır. Üzerindeki stromadan ayrılabilir, dolayısıyla cerrahi olarak disseke edilebilir. Kornea endoteli hasarı sonrasında Descemet zarında yapısal kompensatuar değişiklikler gelişir. Descemet zarı limbusta sonlanır ve iridokorneal açıda Schwalbe hattını oluşturur. Descemet membranının temel bileşeni kollajen liflerdir. Bantlı bölgede tip 4 ve 8 kollajen; bantsız bölgede ise tip 3, 4, 5 ve 6 kollajen saptanmıştır. Tip 5 kollajen endotel ile komşu bölgelerde de yer alır [43, 44]. Yirmi yaş üzeri insanlarda, limbusta, desme zarından ön kamaraya çıkıntı yapan Hassal Henle cisimcikleri vardır. Santral birikimlere ise kornea guttata denir ve ilerleyen yaşlarda ortaya çıkar [38]. Descemet zarının arka kısmı elastiktir ve yaralanmalardan sonra endotel tarafından tekrar salgılanır.

2.1.3.6. Endotel

Tek sıralı, 4-6 µm yükseklikte 20 µm eninde, yaklaşık 400.000-500.000 hücreden oluşur. Endotel tabakasının kalınlığı yenidoğanda 10 µm erişkinde ise 5

μm 'dir. Endotel hücreleri korneanın en iç tabakasında mozaik paternde yerleşim gösterir. Endotel hücreleri çok sayıda "gap junction"lar ile birbirleriyle bağlantı kurarlar ve sitoplazmik iletişim sağlanır. Endotel hücrelerinin arka yüzü, uzunluğu 0.5 μm ile 0.6 μm arasında değişen mikrovilluslarla kaplıdır. Bazı hücrelerde ise oligosiliolar bulunur. Endotel hücrelerinin iç tabakalarında sodyum potasyum adenintrifosfataz (Na-K ATPaz) pompaları yer alır. Descemet membranına bakan kısmında ise hemidesmozomlar bulunur. Endotel tabakası korneaya sıvı geçişine karşı mekanik bariyer oluşturur ve stromada birikmiş sıvının dışarı pompalanmasını sağlar. Endotel hücre sayısı yenidoğanda 3500-4000 hücre/ mm^2 , erişkinde 2500-3000 hücre/ mm^2 'dir. Endotel hücrelerinin rejenere olma kabiliyeti yoktur. Endotel hasarında iyileşme, hücre göçü, yeniden düzenlenme ve geriye kalan hücrelerin genişlemesi şeklinde olur [45]. Herhangi bir sebeple endotel hücre sayısı 300-500 hücre / mm^2 'ye düşerse endotelyal transport mekanizması bozulur ve kronik kornea ödemi meydana gelir [37].

2.1.3.7. Kornea Damarlanması

Kornea damarsız bir dokudur ve lenfatik drenajı yoktur. Limbusta epitel altında yüzeyel marjinal pleksus bulunur. Yüzeyel marjinal pleksus, ön siliyer damarların episkleral dallarından gelen damarlar tarafından oluşturulur. Limbus epiteli altında lenfatik ağ mevcuttur [37].

2.1.3.8. Kornea İnervasyonu

Kornea, sinir innervasyonu ve sensitivite açısından insan vücudunun en yoğun sinir sonlanmalarına sahip dokularından biridir, konjunktivaya göre yaklaşık 100 kat daha sensitiftir. Kornea her ikisi de trigeminal sinirin oftalmik dalından gelen uzun posterior siliyer sinirlerden beslenen subepitelyal ve daha derindeki stromal sinir pleksusları tarafından innerve olur. Bu sinir pleksuslarını oluşturan sinirler skleral, episkleral ve konjonktival olmak üzere üç düzeyde korneaya girerler. Periferde uzun posterior siliyer sinirlerin yaklaşık 70-80 dalı korneaya girer ve limbusun 1-2 mm gerisinde miyelin kılıflarını kaybederler. Önde sinirler, bazal hücreler ve epitelyum bazal membranı seviyesinde sonlanırlar. Endotelde ve Descemet zarında sinir lifi

yoktur. Kornea santralinde sensitivite periferden daha fazladır. Kornea hastalıklarında sinir uçlarının açığa kalması ağrı, göz yaşarması ve fotofobiye neden olur [33].

2.1.4. Kornea Fizyolojisi

Normal kornea kan damarları içermez. Beslenme ve metabolik atıkların uzaklaştırılması temel olarak ön yüzeydeki gözyaşı film tabakası ile kapak damar yapısı, arka yüzeydeki humör aköz tarafından sağlanır. Epitel hücreleri, stromal keratositler ve endotel için birincil metabolik madde glikozdur. Stroma, glikozu humör aközden endotelden geçen taşıyıcı aracılı transport ile alır. Epitel ise glikozu stromadan pasif difüzyonla alır. Preoküler gözyaşı tabakası ve limbal damarlar kornea glikozunun yaklaşık %10'luk kısmını sağlar.

Glikoz korneada her üç metabolik yolla metabolize edilir. Bunlar trikarboksilik asit (TKA) siklusu, anaerobik glikoliz ve heksoz monofosfat (HMF) yoludur. Epitel ve endotelde glikozun %35-65'i HMF yoluyla yıkılırken, keratositlerde HMF yolunun önemli bir enzimi olan 6-fosfoglukonat dehidrogenaz olmadığı için stromal keratositler bu yolla çok az glikoz metabolize eder. TKA siklusu endotelde epitele göre daha etkindir. Glikolizin son ürünü olan pirüvik asit ya aerobik şartlarda CO₂ ve H₂O'ya ya da anaerobik ortamda laktik aside çevrilir. Laktik asit (sıkı oturmuş düşük oksijen geçirgen kontakt lenslerde olduğu gibi) oksijen azlığı durumunda artar. Artmış laktik asit düzeyi ise artmış çözünen madde osmotik yüküne bağlı olarak ödem veya endotel morfolojisini ve fonksiyonunu değiştiren stromal asidoz gibi zararlı sonuçlara neden olur [38].

İnsan korneasında yüksek oranda aldehid dehidrogenaz ve transketolaz vardır. Bu iki protein korneal stromal çözünebilir proteinlerin %40-50'sini oluşturur. Lensin enzim kristalinlerinde olduğu gibi bu enzimler korneanın optik özelliğine katkıda bulunur. Aynı zamanda her iki protein kornea hücrelerini, serbest radikallere ve oksidatif hasara karşı UVB ışınlarını emerek korur [38].

Korneanın %80'i sudur ve bu oran kornea saydamlığının korunmasında önemlidir. Sıvı oranı dengesinde glikozaminoglikanlar önemli rol oynar. Ayrıca epitel ve endotel bütünlüğü, gözyaşı ve aköz hümörün osmotik yükü ve göz içi

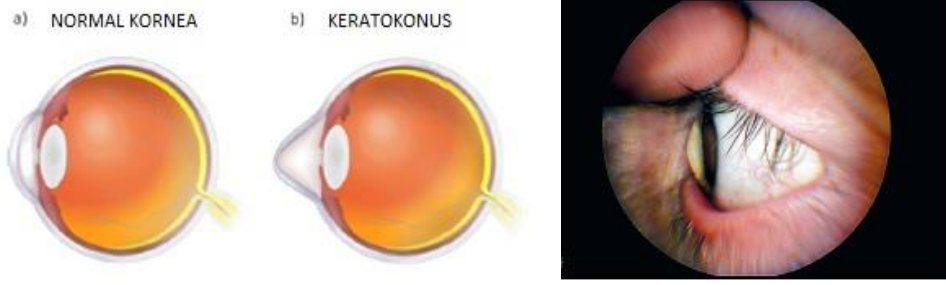
basıncı da su içeriğinin sabit tutulmasında önemlidir. Bol miktarda kollajen lifler, mukopolisakkaritler, laktik asit, askorbik asit, glutatyon, albumin, globulin korneanın yapısında bulunur. Kornea ışınların kırılmasını sağlar. Kollajen demetleri arasındaki paralelliğinin bozulması korneanın saydamlığının azalmasına neden olur, göze gelen ışık dağınık ve görme keskinliğinde azalma meydana gelir. Kornea ilaç geçişinde önemli bir bariyerdir; stromadan hidrofilik moleküller, endotelden ise lipofilik moleküller geçer [37].

2.1.5. Korneanın Optik Özellikleri

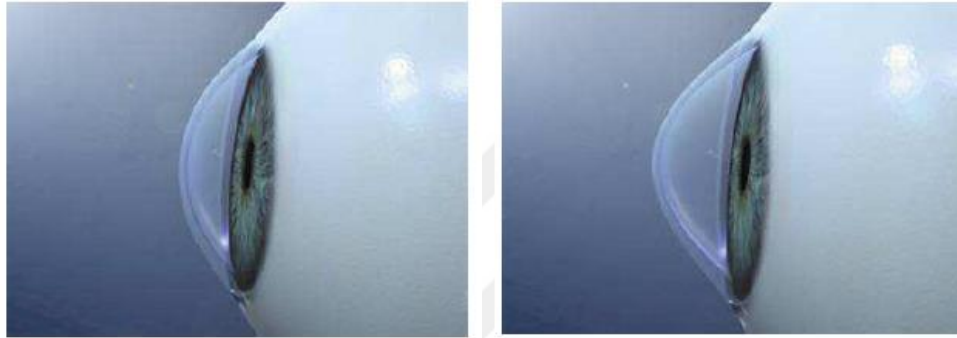
Korneanın ön yüzey düzgünlüğü kornea epiteli ve gözyaşı film tabakası ile sağlanmaktadır. Kornea ışığın gözyaşı- hava yüzeyinde kırılmaya uğradığı şartlarda yaklaşık +43.25 D güce sahip bir mercektir; insan gözünün toplam kırma gücü olan +58.60 D'nin yaklaşık %74'üne tekabül etmektedir. Kornea ön yüzünün kırma gücü +48 diyoptri (D), arka yüzünün kırma gücü – 5,8 D'dir. Korneanın refraktif indeksi 1.376'dır [38, 39]. Yenidoğan döneminde korneanın kırıcılık gücü +51 D ve dikey çapı 10 mm'dir. Kornea bir yaşında erişkin değerlere ulaşır ve 6 yaşına kadar gelişimi devam eder. Kornea ön yüzü asferik olup sadece merkezi 3-4 mm' lik kısım sferiktir. Kırıcılık santralden perifere gittikçe düşer. Korneanın arka yüzeyi ön yüzeyden daha eğimli olduğu için periferde yaklaşık 700 µm olan kornea kalınlığı santralde 500 µm civarındadır. Kornea kalınlığı merkezde 510 ile 560 µm periferde 630 ile 670 µm arasında değişmektedir [46, 47].

2.2. Keratokonus

Keratokonus, korneanın progresif olarak incilmesi ve koni şeklini alması ile karakterize bilateral, genellikle asimetric ektatik bir kornea hastalığıdır. Korneanın incilmesi ve dikleşmesine sekonder gelişen düzensiz astigmatizmaya bağlı olarak görme keskinliği ve görme kalitesi azalır. Etkilenen kornea dokusunun miktarına bağlı olarak görme keskinliğindeki azalma orta ya da ileri derecede olabilir (**Şekil 2.1., Şekil 2.2., Şekil.2.3.**).



Şekil 2.1. Normal ve keratokonumlu kornea (şematik), keratokonumlu kornea (klinik görünüm)



Şekil 2.2. Normal kornea

Şekil 2.3. Keratokonumlu kornea

Keratokonüs çoğu zaman hastaların farkında olmadıkları miyopi ve astigmatizma bulguları ile başlar. Zamanla progresyon görülür; araç sürmek, televizyon izlemek, kitap okumak gibi aktiviteleri kısıtlayarak günlük yaşamı ciddi derecede etkileyebilmektedir. Bazı keratokonüs hastaları özellikle kuvvetli ışıktan ciddi biçimde rahatsızlık duyduklarını, kamaşma hissettiklerini ifade ederler. Keratokonüs genellikle 2.dekatta başlamakla birlikte ortalama başlangıç yaşı 16'dır.

Keratokonumlu hastaların erken evrelerinde görme kusuru gözlükle düzeltilebilir. İleri evrelerde sert kontakt lens kullanımıyla kırma kusuru (düzensiz astigmatizma) düzelterek görme keskinliği artış sağlanabilir; ancak sert kontakt lensler –özellikle santral teması belirgin olanlar- korneada skar oluşumunu tetikleyebilir.

2.2.1. Tarihçe

Bir hastanın korneasının konik olması neticesinde, görme keskinliğinde zayıflama olduğu fikrini ilk kez Dudell ortaya atmıştır. 1748'de Alman anatomist ve cerrah olan Burchard Mauchart, bu hastalığı daha detaylı biçimde ele alarak, keratokonusa benzeyen bu durumu "Staphyloma Diaphanum" olarak tanımlamıştır. 1854'te İngiliz doktor John Nottingham tarafından "Practical Observation on Conical Cornea" kitabında titizlikle konik korneanın incelenmesi, çıkıntı yapması ve zayıflaması hakkında birçok bilgi verilmiştir. Bu durum buna benzer diğer ektatik hastalıklardan ilk kez bu dönemde ayrılmıştır[48]. Hastalık şuanki ismi olan keratokonusu, Johann Horner'in yazdığı "Treatment of Keratoconus" tezinin başlığından almıştır. 1888'de Fransız doktor Eugene Kalt, korneayı düzleştirip/yassılaştırıp dolayısıyla astigmatizmayı düşürerek görüşün düzelmesini sağlayan keratokonuslu gözlere özel lens üretmiştir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Keratokonusun toplumdaki insidansı 5-23/10000 (yaklaşık 1/2000), prevalansı 8.8 - 54.5/100.000 olarak bildirilmekle birlikte, günümüzde gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanıma girmesiyle bu oranların arttığı bilinmektedir [49-51]. Keratokonus tanı kriterlerinin farklı kullanılması nedeniyle yapılan araştırmalarda bu oranlar farklılık göstermektedir [52]. KK'nin (ülkemiz gibi) UV ışınlarının daha belirgin olduğu ülkelerde, Ortadoğu bölgesi ve Hindistan gibi coğrafyalardaki prevalansı %2.3 düzeylerinde saptanmıştır. Bu oran güneş ışığına daha az maruz kalınan ülkelerdeki (Rusya, Finladiya, Danimarka, Japonya) prevalanstan oldukça yüksektir. Bu durum KK etiopatogenezinde UV ışınlarının oldukça etkin bir rol oynadığı fikrini desteklemektedir [53-56].

Keratokonus, olguların %96'sında bilateralidir. Tipik olarak bir göz önce tutulur ve hastalık bu gözde diğerinden daha hızlı ilerler (asimetrik seyir). Birinci gözde keratokonus tanısının konulmasından sonra, ikinci gözün progresyon açısından takip edilmelidir. Hastalığın progresyonu genellikle 5 ile 10 yıl kadar sürdükten sonra, genellikle stabilite izlenmektedir; ancak aktif dönemdeki değişimler hızlı

seyredebilmektedir. Keratokonus hastalığında tutulum açısından cinsiyet ve lateralite (sağ ve sol göz) arasında belirgin bir fark yoktur [57].

2.2.3. Patogenez

Günümüzde keratokonusun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. KK çok faktörlü bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde çeşitli çevresel ve genetik faktörler birlikte rol alırlar. Göz ovuşturma, kontakt lens kullanımı, atopi (atopik dermatit, astım, alerjik rinit, alerjik konjunktivit), UVB maruziyeti gibi etkenler keratokonusun etyolojisi içerisinde yer alır [1, 58, 59].

Keratokonusun bazı sistemik hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir. Bunlar içerisinde Down sendromu, Turner sendromu, Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Osteogenezis İmperfekta, Noonan Sendromu, Mitral Kapak Prolapsusu, mental retardasyon sayılabilir [60]. Bu hastalıklarla keratokonus arasında sebep sonuç ilişkisi kurmak zordur. Bu durum keratokonus etyopatogenezinin ne kadar karmaşık olduğunu göstermektedir. Fakat bu tür genetik hastalığı olan hastalarda yapılan sitogenetik çalışmalar, keratokonus ile ilgili kromozomal translokasyonu anlayabilme açısından büyük öneme sahiptir [44]. Oküler hastalıklardan ise vernal konjunktivit, mavi sklera, aniridi, ektopia lentis, retinitis pigmentosa, Leber'in konjenital amorozisi, pigmenter retinopati ile birlikteliği olabilir [39, 61].

Keratokonusun histopatogenezinde 3 klasik özellik vardır. Bunlar; korneal stromanın incilmesi, Bowman tabakasında kırıklar, epitel bazal membranında demir depolanmasıdır [52]. Ayrıca epitelyal incelme, stromal kollajen fibril yoğunlaşması, derin stromal skarlaşma ise keratokonustaki diğer histopatolojik özelliklerdendir. Keratokonuslu kornealarda bazı kollajen tiplerinin epitel ve stromada azaldığı gösterilmiştir. Stromanın derinindeki descemet membranda etkilenme (çatlak, ayrılma) akut hidrops dışında nadirdir. Keratokonus hastalarında genelde endotelde belirgin etkilenme olmaz. Fakat bazı çalışmalarda endotel hücrelerinde pleomorfizm, polimegatizm, dejenerasyon, hücre membran lizisi gösterilmiştir [62, 63].

Keratokonusun patogenezinde biyokimyasal mekanizmaların da rolü vardır. Eski çalışmalar keratokonusta korneal kollajen yapısının değişmediği yönündeydi. Son çalışmalar ise proteaz ve diğer katabolik enzimlerdeki artış ve proteaz

inhibitörlerinde azalma nedeniyle gerçekleşen yıkım sonucu stromal kayıp geliştiği yönündedir [64]. Konnektif doku biogenezinin sorumlu lizil oksidaz enziminin sentez ve aktivitesindeki dalgalanmalar, kollajen ve elastin fibrilleri arasındaki kovalent bağın zayıflamasına sekonder kornea biyomekaniğinde değişime yol açtığı gösterilmiştir [60, 65].

Keratokonusta korneal epitelyal abrazyon ve subepitelyal ablasyonun da eşlik ettiği ön stromal keratosit hücrelerindeki kaybın apoptotik hücre ölümü ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Hem kornea epiteli hem kornea endotelinde interlökin-1 (IL-1) üretimi ve IL-1 reseptör ekspresyonu artmıştır. Bunun sonucunda keratosit ölümü artar, keratosit kemotaksisi azalır [35]. Eskiden keratokonusun non-inflamatuar karakterli olduğu düşünülse de, son çalışmalarda apoptoz mekanizmaların yanı sıra inflamatuvar kaskadın da devrede olduğu gösterilmiştir [1, 66]. Proliferasyon ve apoptozis arasındaki dengesizlik kornea incelmesinde rol oynamaktadır [67]

Atopi ve göz ovuşturma, kontakt lens kullanımı gibi mikrotravmalarda da epitelden IL-1 salınımı artmıştır. Dolayısıyla mikrotravmaya bağlı keratokonüs oluşumunda IL-1 artışına bağlı apoptotik keratosit ölümünün rolü vardır [36, 37].

Keratokonusta, korneal stromal fibroblastlarda süperoksit, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen ürünleri yüksek düzeydedir [68]. Keratokonusta, korneada oksidatif hasara sebep olan, lipid peroksidasyonunda artış ve nitrik oksit yolunda bazı anormal ve defektif enzimlerin varlığı gösterilerek kaskad hipotezi öne sürülmüştür. Oksidatif ve sitotoksik ürünlerin birikmesi çeşitli korneal proteinlerde değişikliğe sebep olmaktadır. Bunun sonucunda apoptozis, sinyal yollarında değişiklik, artmış enzim aktivitesi, fibrozis gibi olayları içeren bir kaskad başlamaktadır. Keratokonüs hastalarında veya keratokonüs oluşumunu önleme açısından sağlıklı insanlarda koruyucu amaçlı oksidatif stresi minimize etmek etkili olabilir. Ultraviyoleye karşı koruyucu güneş gözlüğü veya kontakt lens takmak; mekanik travmayı (ovalamak) azaltmak; suni gözyaşı, non steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve allerji tedavisiyle kornea yüzey konforunu artırmak keratokonusa karşı koruyucu etkiye sahiptir [69].

2.2.3.1. Genetik

Keratokonus çoğunlukla sporadik olarak izlense de olguların %6-14'ünde aile hikayesi (hereditebilite) mevcuttur [59, 70]. Otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş gösterebilir. Otozomal dominant kalıtımda farklı fenotiplerin görülmesi geçiş penetransının tam olmadığını göstermektedir [42]. Ayrıca inflamasyon ve apoptozis gibi hücrel yolakların da keratokonus gelişiminde etkisi vardır [43].

Birçok sistemik hastalık gibi göz hastalıklarının da genetik bir temeli olduğu için hastalıktan sorumlu genlerin tanımlanması, hastalığı erken tanıma ve tedavi edebilme olanağı sağlaması açısından önem arz etmektedir. Bu yüzden araştırmalar hastalıklardan sorumlu genleri bulmaya doğru yoğunlaşmıştır. Keratokonus hastalığının da genetik zeminli bir hastalık olduğu düşünüldüğünden sorumlu geni bulmak ve hastalığı erken tespit edebilmek amacıyla çok sayıda genetik araştırma yapılmıştır. Yapılan kompleks genetik araştırmalarda keratokonus hastalığına duyarlılık açısından genetik anormalliğin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Keratokonusta genetik çalışmalar yapılırken aday genler genellikle, kornea gelişiminde fonksiyonu olduğu bilinen genler ve daha önce korneal distrofi gibi bazı korneal hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinen genler içerisinden seçilir. Keratokonus olan hastalarla keratokonus olmayan kişilerde, bu seçilen aday genler karşılaştırılarak hastalığa neden olabilecek olası gen mutasyonlarının hastalığa direk etkisi test edilir. Keratokonusta son yapılan genetik çalışmalarda farklı popülasyonlarda görülen 17 ayrı gen lokasyonu tanımlanmıştır ve bu durum keratokonus genetiğinin heterojenik olduğunun bir göstergesidir [38].

Vizüel sistem gelişiminde görev alan bir proteini kodlayan vizüel sistem homebox-1 (VSX1) geninin, kraniofasiyal ve oküler gelişim sürecinde fonksiyonu vardır. İlk kez 2002 yılında VSX1 gen mutasyonunun keratokonus ve posterior polimorfov distrofiye neden olduğu gösterilmiştir. VSX geni embriyolojik gelişim sırasında kon opsin gen ekspresyonunu regülasyonunda görevli transkripsiyon faktörleriyle ilişkili bir gen ailesinin üyesidir. Retinal bipolar ara nöronların gelişiminde de rol aldığı maymun ve insan korneasından alınan örneklerde görülmüştür. Keratokonus hastalarında bu gende kayıp mutasyonlar olduğu (R166W ve L159M) gösterilmiştir [47]. Fakat hayvan çalışmalarının sonucu bu genin keratokonus gelişimindeki etkisini doğrular nitelikte olmadığı gösterilmiştir [48].

Keratokonusta aday genlerden biri DOCK gen ailesinin bir üyesi olan sitokin-9 ile ilişkili DOCK9 genidir. Hücre içi sinyal iletiminde rol alan G proteini ile ilişkili CDC42 aktivasyonunda ve GTP/GDP dönüşüm aktivasyonunda DOCK9 geni rol alır. Keratokonusta hastalarda 13q32'deki 8 ayrı sorumlu gen bölgesi incelendiğinde DOCK9 ile ilgili bölgede 3 farklı dizinde mutasyon saptanmıştır. Diğer iki mutasyon bölgeleri importin 5 (IPO5) ve serin/treonin kinaz24 (STK24) gen lokasyonlarıyla ilişkilidir [52].

Keratokonusta patogenezinde bir diğer aday gen transforming growth faktör-beta-1 (TGFβ1) genidir. TGFβ1 birçok dominant korneal distrofilerden sorumlu tutulan bir sitokindir. Doku hasarı oluşması ile tamir mekanizmasında, ekstrasellüler matriks oluşumunda, keratosit aktivasyonu ve kemotakside etkili bir regülatördür. Keratokonusta hastalarda bu gende mutasyonlar (G535X) tespit edilmiştir [57]. TGFβ yolağındaki belirteçlerde görülen artış klinik olarak ciddi keratokonusta oluşumuyla ilişkilidir [71].

Mitokondriyal oksidatif stres; yaşa bağlı fizyolojik korneal değişiklikler, korneal epitelizasyonun gecikmesi, korneal endotel hücrelerinin azalması, descemet membranda zayıflık ve keratit, Fuchs korneal distrofi, keratokonusta benzeri korneal disfonksiyonlara neden olan parankimal incelme gibi durumlara öncülük etmektedir [72]. Keratokonusta kornealarda mitokondriyal şişme gösterilmiştir. Son çalışmalarında sitotoksik yan ürünler, mitokondriyal DNA hasarı, oksidatif stres markırları (düşük pH ve/veya H₂O₂ gibi) keratokonusta korneada yüksek düzeyde bulunmuştur [73]. Ayrıca keratokonusta kornea fibroblastlarında normal fibroblastlara göre artmış mitokondriyal disfonksiyon ve mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarı nedeniyle oksidatif strese karşı artmış bir duyarlılık vardır[40]. Bu durum, keratokonusta gelişimi ve progresyonunda mtDNA'nın etkili olduğunu düşündürmektedir. Mitokondriyal genom içinde mitokondriyal kompleks 1 (ND1-6) geninde 2 yeni çerçeve mutasyonu, VSX1 gen mutasyonu olmayan keratokonusta hastalarda gösterilmiştir [74].

20p11.2 lokasyonundaki superoksit dismutaz-1 (SOD1) geni, superoksit radikallerini metabolize ederek oksijen toksisitesine karşı koruyucu etki gösteren büyük bir sitoplazmik antioksidan enzimi kodlamaktadır. Genin 5' bağlantı bölgesine yakın intron2'de bulunan 7bp'lik delesyon, keratokonusta 3 hastada tanımlanmıştır

[75]. SOD1 mutasyonu daha önce amyotrofik lateral skleroz hastalarında da saptanmış bir mutasyondur.

Keratokonus patogeneğinde altta yatan, kollajenin yapısında, fonksiyonunda ve embriyolojik gelişim sürecinde çeşitli değişikliklerin de rolü olduğuna dair hipotezler mevcuttur. Bu hipotezler ışığında keratokonus kornealarında kollajen ile ilgili COL4A3 ve COL4A4 genlerinin mutasyon analizinde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Fakat keratokonuslu hastalarda COL4A3 geninde D326Y; COL4A4 geninde ise M1237V ve F1644F allellerinin sık tekrarı saptanmıştır [76].

Keratokonus kornealarında keratosit apoptozisinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum keratokonus gelişiminde apoptotik sürecin de rol oynadığını düşündürmektedir. Apoptozisle ilgili kornea epitelinde ekspre edilen FLG (flaggrin) gen allelinin azalmış fonksiyonu keratokonus hastalarının bazılarında tespit edilmiştir [65].

Epitelden mezenkimal dönüşümde rol alan ve IL2 bağlanma yerinin negatif düzenleyicisi olarak görev yapan bir transkripsiyon faktörü olan ZEB1 gen mutasyonu da keratokonuslu hastalarda raporlanmıştır [77].

Ailevi geçişli keratokonusu ve erken başlangıçlı ön polar kataraktı olan hastalarda miR184 geninin başlangıç bölgesinde mutasyon saptanmıştır ve bu durum keratokonus ve diğer göz hastalıklarında mikroRNA regülasyonunun önemli olabileceğini düşündürmektedir [78].

GWAS (genom wide association studies) çalışmasında keratokonusta risk oluşturan sorumlu genler arasında IL1B, CDH11, NUB1, COL27A1, HGF (hepatosit growth faktör) 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 söylenmektedir [79].

5q15 kromozomunda bulunan CAST geni kalpastatin sentezinden sorumludur. Kalpastatin kalpain inhibitörüdür. SNP geni CAST geninde lokalize bir genidir. Hem ailesel hem sporadik keratokonus ile ilişkili bulunmuştur. Diğer olası sorumlu genler arasında TIMP3 ve SPARC geni de vardır. TIMPs (metalloproteinaz doku inhibitörleri) matriks metalloproteinazlarının doğal doku inhibitörüdür ve ekstrasellüler matriks yenilenmesinin regülasyonunda denge sağlayıcı rol oynar.

TIMP3 geninin keratokonus hastalarında farklı bir şekilde ekspre edildiği gösterilmiştir [80].

Farklı genetik çalışma teknikleriyle yeni sorumlu genlerin tespit edilmesiyle ve bu genlerin hücresel olaylardaki fonksiyonunun daha iyi anlaşılmasıyla, keratokonus patogenezi daha net anlaşılabilir ve daha iyi tedavi yöntemleri geliştirilebilir. Bu yüzden keratokonusun patogenezi ve genetiğini bilmek oldukça önemlidir.

2.2.3.2. Hormonlar

Keratokonusun genellikle ergenlik döneminde başlaması veya hormon dengelerinin değiştiği dönemlerde progresyonun hızlanabilmesi (örneğin gebelik ve laktasyon dönemi) hastalığın etiolojisinde hormonların etkin olabileceğini düşündürmektedir. Hamilelik sırasında geçirilen hipotiroidi ve düşük T4 değerleri akut hidropsa neden olabilir [81]. Hashimoto tirioditi, alopesia areata ve atopik keratokonjonktivit olan bir hastada görülen bilateral keratokonus sistemik ve oftalmolojik hastalık ek etiolojisini düşündürmektedir [82].

Hormonal durumun keratokonus şiddeti ve progresyonundaki etkisinin değerlendirildiği CLEK çalışma grubunda 48 ile 59 yaşları arasındaki keratokonus hastalarında menapoz ve hormon replasman tedavisinin keratokonusta progresyona neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca östrojen seviyelerindeki değişiklikler korneal ektaziye neden olabilmektedir [83].

2.2.3.3. Mekanik Travma

Genetik yatkınlığı olan kişilerde mekanik travmanın (göz kaşıma ve kontakt lens kullanımı nedeniyle) hastalığın ilerlemesini provoke eden çevresel faktörler olarak etki etmesi olasıdır. Göz kaşıma ile göz içi basınç artışına bağlı korneal kollajen fibrillerinde kıvrımlanma ve koni apeksindeki kollajen fibrillerinde kayma oluşmaktadır. Ayrıca travmaya sekonder kollajen çapraz bağların gücünün zayıfladığı da gösterilmiştir [84, 85]. Gözünü aşırı ovalama alışkanlığının sona erdirilmesiyle keratokonus progresyonunda yavaşlama ve hatta durma olduğu saptanmıştır [86].

2.2.4. Histopatoloji

Keratokonusta 3 klasik histopatolojik özellik vardır: korneal stromanın incilmesi, Bowman tabakasındaki kırıklar ve kornea epitelini bazal membranında demir birikimidir [52]. Penetran keratoplasti sonrası yapılan histopatolojik incelemelerde iki tip koni patolojisi tanımlanmıştır. Nipple tip koni santral lokalizasyon gösterirken, oval tip koni ise korneanın alt ya da alt temporal lokalizasyonlarında oluşmaktadır [72]. Keratokonusta şiddetine bağlı olarak korneanın her tabakası etkilenebilmektedir. Konfokal mikroskopinin geliştirilmesiyle korneal dokusundaki değişimler in vivo olarak da inceleme fırsatı sunulmuştur [73].

2.2.4.1. Epitel

Keratokonusta koni tepesine uyan bölgede epitel katmanında inceleme olduğu bilinmektedir [74]. Epitel bazal membran dejenerasyonu sonucu Bowman tabakasında epitel içine doğru uzanımlar oluşur ve epitel hücreleri arasında demir birikimi gerçekleşir. Keratokonusta epitel hücrelerinde normal düzenlenimde kayıp ve normale kıyasla hücre dansitesinde azalma izlenir [87]. Ayrıca koni apeksinde birtakım hücresel değişiklikler meydana gelir. Bazaldeki hücreler daha düz hale gelirken yüzeydeki hücreler uzar ve kıvrım artışı izlenir [75]. Literatürde epitel katındaki hücresel değişimlerin yanı sıra, toplam epitel kalınlığını artmış veya azalmış olarak gösteren farklı çalışmalar mevcuttur [65, 76].

2.2.4.2. Sinir Lifleri

Yarıklı lamba biyomikroskopide sinir liflerinin görünürlüğünün artması keratokonusun karakteristik özelliklerindedir [79]. Subepitelyal sinir lifleri, etrafının keratositler ile çevrelenmesi nedeniyle daha görünür hale almıştır [77]. Keratokonusta hasta kornealarında subepitelyal sinir yoğunluğu azalmasına rağmen hem subepitelyal hem de stromal sinir kalınlığında artış tespit edilmiştir [78]. Kalınlığı artan sinir liflerinin özellikle Bowman membranı kırık hatlarına yakın bölgelerde izlenmiştir [88].

2.2.4.3. Bowman Tabakası

Bowman membranı normal kornealarda asellüler yapıdadır; ancak keratokonuslu korneaların Bowman membranında sellüler komponentler saptanmıştır [65]. Bowman membranında gerilme sonucu kopmalar ve bu bölgelere epitelyal hücrelerin, keratositlerin ve kollajen liflerinin göç ettiği gösterilmiştir [79].

2.2.4.4. Stroma

Keratokonusta normal kornea kalınlığının yaklaşık %90'ını oluşturan stroma tabakasında incelmeye görülür. Literatürde keratokonuslu kornea stromasında kollajen yapısı ve kalınlığı değişmeksizin kollajen lif miktarında azalma olduğu gösterilmiştir [89]. Sağlıklı kornealar ile yapılan kontrollü çalışmalarda kollajen sayısında fark bulunamamış ancak kollajen lifler arasındaki proteoglikan yapıdaki ekstrasellüler matrikste azalma olduğu gösterilmiştir [90]. Özellikle ön stromada keratosit yoğunluğunda azalma, keratositlerde ince granüler materyal birikimi, kollajen liflerin diziliminde düzensizlik ve fibroblastlarda dejenerasyon bildirilmiştir [91, 92].

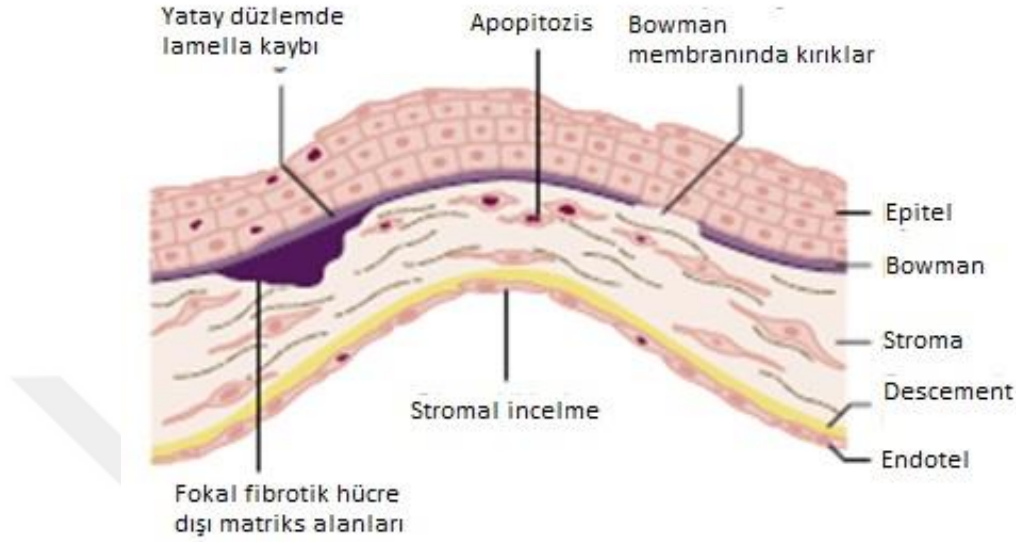
2.2.4.5. Descemet Membranı

Keratokonusta stromada ve Descemet membranı üzerinde kırışıklıklar görülebileceği literatürde bildirilmiştir [93]. Descemet membranında yırtıklar ve bunun sonucunda ani kornea ödemi olarak tanımlanan akut hidrops gelişebilir.

2.2.4.6. Endotel

Literatürde keratokonuslu kornealarda endotel hücre yoğunluğunun arttığını ve azaldığını gösteren farklı çalışmalar mevcuttur [23, 66]. Endotelde pleomorfizm (hücre şekillerinde farklılık) ve polimegatizm (hücre büyüklüklerinde farklılık) daha çok sert kontakt lens kullananlarda görülmüştür. Koniye komşu olan endotel

hücrelerinde uzama mekanik strese sekonder olarak değerlendirilmiştir [94]. Kornea guttata bildirilen vakalar da mevcuttur [93].



Şekil 2.4. Keratokonuslu korneada histopatolojik değişimler (şematik)

2.2.5. Fیزیopatoloji

Keratokonusta kornea katmanlarında histolojik açıdan çeşitli değişiklikler görülür. Epitelde apoptotik hücreler, apikal hücrelerde uzama ve vertisillata görünümü, santral epitelyal incelme meydana gelir [79]. Bazal membranda düzensizlik, çatlaklar, integrin bütünlüğünde bozulma vardır. Bowman tabakasında aşırı incelmış bölgeler ve kırıklar bulunur. Hasarlı bölgelerde kalınlaşmış sinir lifleri, (bowman membranı hasarı nedeniyle) doğrudan epitel-stroma komşuluğu görülür.

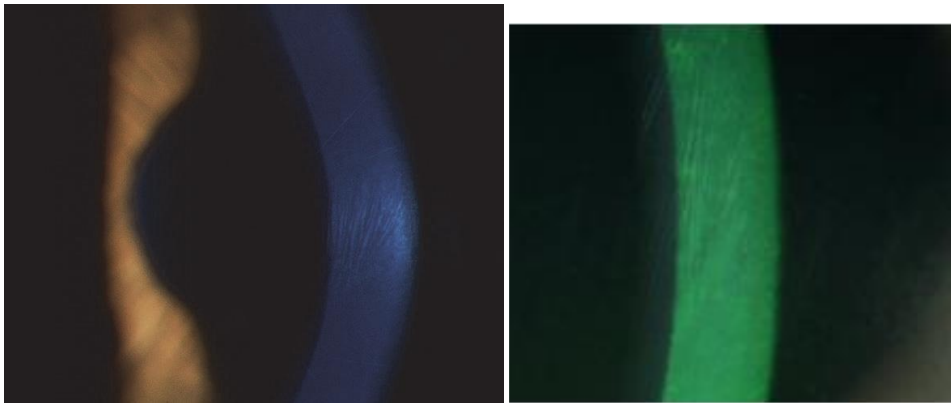
Stromada kollajen lamel sayısında azalma, proteoglikan kaybı, fibrotik materyal birikimi, keratosit yoğunluğunda azalma ve apoptotik keratositler bulunur. Descemet membranında çatlak ve kırışıklıklar oluşur ve nedeni bilinmemektedir ama gözde kaşımaya bağlı minör travma etkisiyle meydana geldiği düşünülmektedir. Endotel hücrelerinde apoptozis ve desme rüptürü olan hastalarda hücre zarında perforasyon, hücre içeriğinin kaybı ve ödem görülür [79].

Keratokonusta bulgular hastalığın stromal bir patoloji olduğunu gösterebilir hastalık bir epitel patolojisi olabilir. Stromal bulgular geç dönem bulgular ya da komplikasyonlar olabilir [79].

2.2.6. Klinik Bulgular

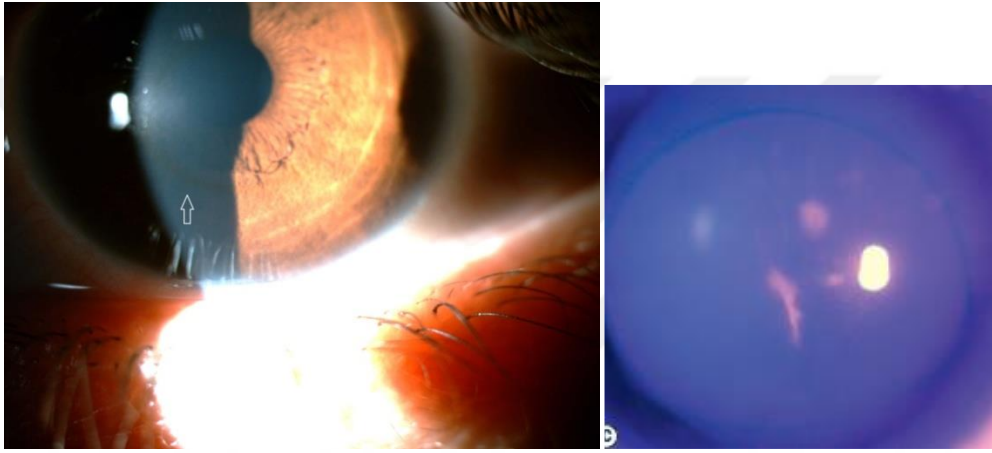
Keratokonus semptomları çoğunlukla değişkendir ve hastalığın ilerleme şiddeti ile orantılıdır. İmajlarda çoğalma, tek gözde diplopi, uzak ve yakın görmeye görsel distorsiyon veya hayalet imajlar, ışık etrafında halo, fotofobi gibi şikayetler olabilir. Görme keskinliğinde tedrici azalmadır ve genç hastanın görmesi klasik tashihle yüzde yüze çıkmayabilir.

Retinoskopi esnasında retina reflesinde düzensiz bir makaslanma göze çarpar. Yarıklı lamba biomikroskopi keratokonus tanısında esastır. Belirgin keratokonusun klinik bulguları; Vogt çizgileri, Fleischer halkası, skarlaşma, sinir liflerinin görülmesi, korneal incelmeye ve ileri vakalarda oftalmoskopi veya diffüz ışıkla biyomikroskopik muayenede koninin bazen kırmızı fundus reflesinin önünde görülmesidir. Bu durum endotelial çukurluk olarak da adlandırılır. Vogt çizgileri, koninin dik aksına paralel, descemet membranı ve derin stromada ince vertikal katlanmalardır ve kornea membranlarının gerilmesi sonucu gelişir (**Şekil 3.1.**). Üst kapak üzerinden global kısa süreli bir basınç uygulandığında geçici olarak kaybolur.



Şekil 3.1. Vogt çizgileri

Fleischer halkası keratokonus tanısı almış hastaların birçoğunda gözlenebilir. Fleischer halkası koninin tabanını parsiyel veya tamamen çevreleyen Bowman membranı kenarında, derin epitelde hemosiderin depolanmasını gösterir (**Şekil 3.2.**). Halkanın rengi epitelin bazal membranında depolanan ferritin miktarına bağlı olarak sarıdan kahverengiye kadar değişebilir. Halka en iyi kobalt mavisi filtre ile görünür. Eğer fleischer halkası tam değilse konun kenarları pupilla dilate edildikten sonra direkt oftalmoskopi ile kornea retroilluminasyonu ile seçilebilir. Koni ışığı içe doğru yansıtır ve aydınlatılan alan içinde siyah bir halka oluşur.

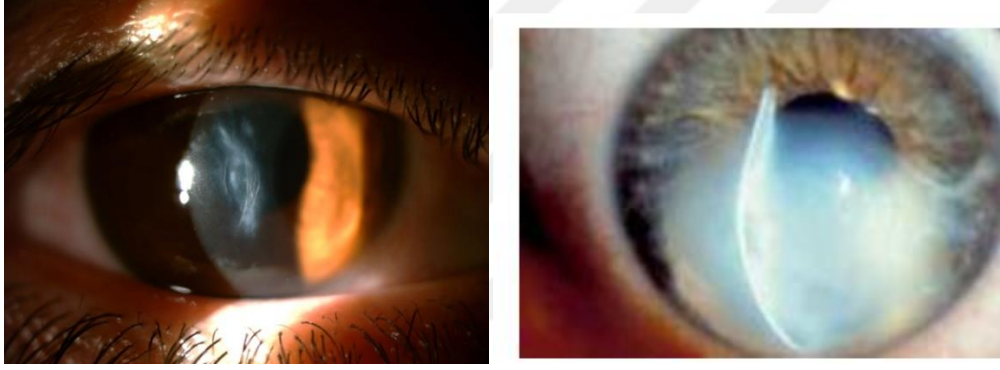


Şekil 3.2. Fleischer halkası

İnce ön stromal skarlar keratokonusta sıklıkla izlenir. Bu skarlar Bowman tabakasının idiyopatik yırtıklarının tamiriyle oluşur. Bu yırtıklar küçük ve gri opasiteler olarak görülür. Grimsi opasiteler büyüyerek apikal skarlaşma ile sonuçlanabilir. Bu yüzeysel skarlar kırılabilir ve özellikle kontakt lens kullanımına sekonder rekürren erozyonlar gelişebilir. Geç devrede bu opasiteler görmeyi önemli derecede düşürür ve ışık saçılmasına neden olur.

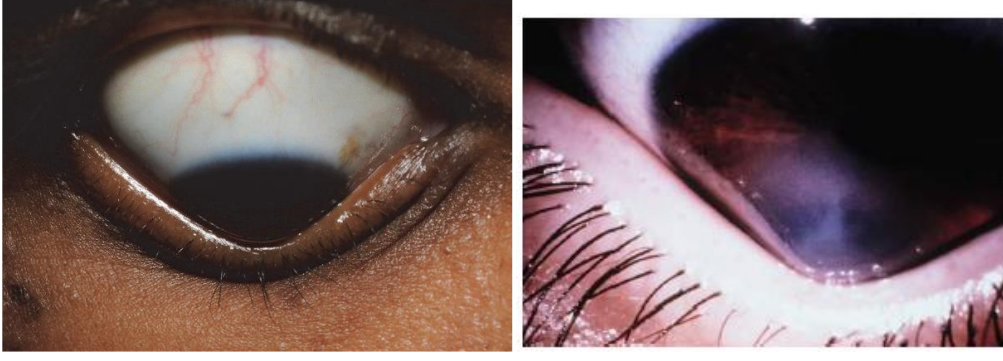
Klinik olarak daha az önemli bulgular; korneal sinirlerin belirginleşmesi, kornea endotel reflexinin yoğunluğunun artması, ön stromada berrak boşluklar ve ince subepitelyel fibriler çizgilerdir. Nadiren ileri ve ağır vakalarda özellikle oval konda desme membranında rüptür görülür. Rüptür insidansı %5-15 kadardır. Rüptür oluştuğunda görünümü keratokonus için karakteristiktir; retroilluminasyon veya speküler yansımaya daha belirginleşir. Descemet membranının rüptürünü takiben

aniden gelişen korneal ödem genellikle vertikal veya vertikal yönde oblik seyirlidir. Descemet rüptürü daima hidrops ile birlikte. Genellikle korneal hidrops kendi kendini sınırlar, birkaç haftada ödem azalır ve skarlaşma oluşur (**Şekil 3.3.**). Görmenin aniden azalması, ağrı, göz yaşarması, fotofobi ve blefarospazm akut korneal hidrops geçiren hastaların yakınmaları arasındadır. Allerji ve göz ovuşturmanın hidrops gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir [95]. Akut hidrops sonrası korneal neovaskülarizasyonla sonuçlanabilir. Hidropsun boyutu ve limbal damarlara yakınlığı neovaskülarizasyon için temel risk faktörleridir [96]. Bazı vakalarda kornea düzleşmesine bağlı olarak görmede iyileşme ve kontakt lens kullanımında kolaylık görülebilir [97].

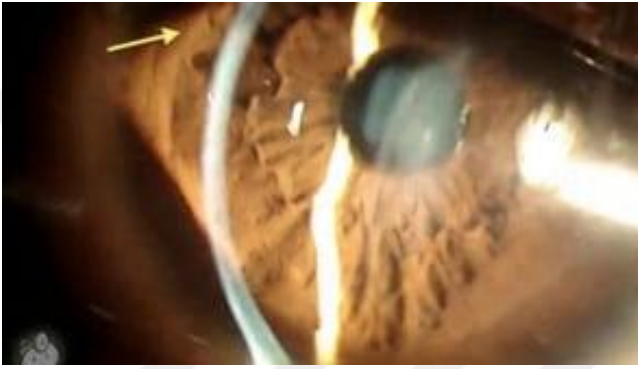


Şekil 3.3. Hidrops skarı

İleri keratokonusun iki eksternal bulgusu Munson ve Rizutti bulgusudur. Munson bulgusu aşağı bakışta ektatik çıkıntılı korneanın, koninin ekvatoru alt kapak seviyesindeyken alt kapağı V şekline getirmesidir (**Şekil 3.4.**). Rizutti bulgusu ise korneanın dış yandan aydınlatılması ile ışığın nazal limbus kenarında keskin kenarlı fokus yapmasıdır (**Şekil 3.5.**). Işık orta vakalarda limbustadır, koni ilerlerse periferde kayar.



Şekil 3.4. Munson Bulgusu

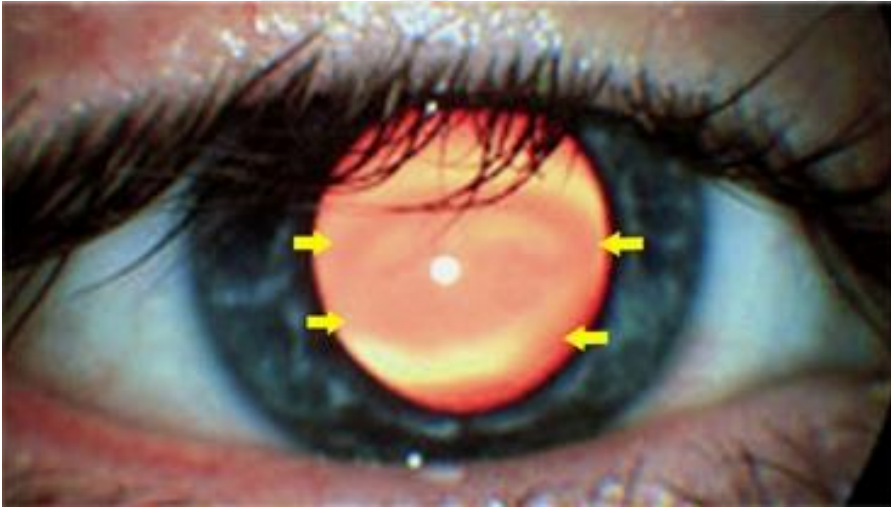


Şekil 3.4. Rizutti Bulgusu

Keratokonusun ilerlemesiyle kornea stroma kalınlığında tedrici azalma saptanır. İncelmenin olduğu nokta korneanın en zayıf noktasıdır ve koni bu noktada oluşur (Şekil 3.6.). Bu durum total korneal incelmeye sürecinden çok stromal lamellerin incelmeye ve yer değişikliğine bağlıdır. Retinoskopide makaslanma refleksi ve fundus reflesinde konun bir yağ damlacığı (Charleaux Bulgusu) şeklinde görülmesi keratokonusta görülen diğer klinik bulgulardır (Şekil 3.7.).



Şekil 3.6. Korneada incelme ve protrüzyon

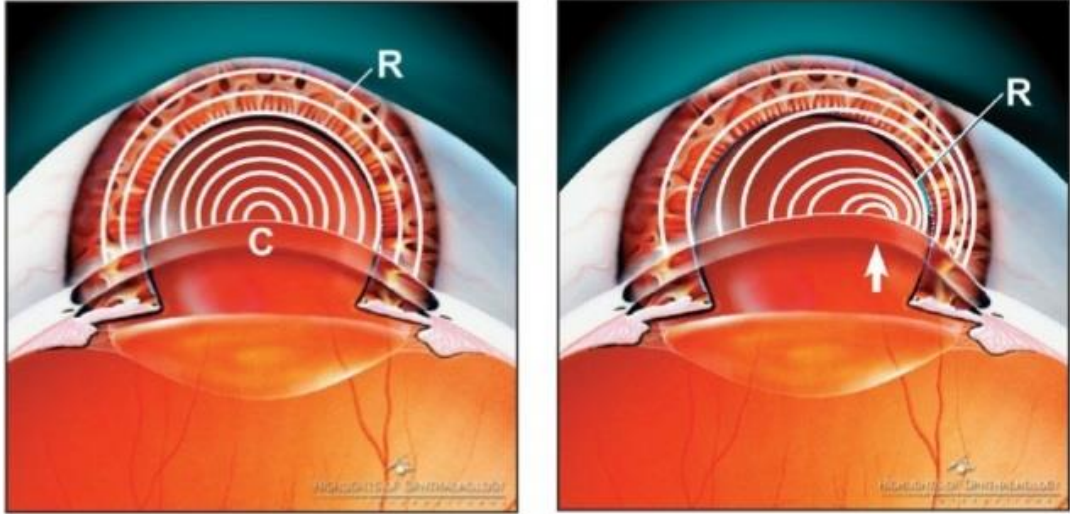


Şekil 3.7. Yağ damlacığı (Charleaux) bulgusu

2.2.7. Korneal Topografi Bulguları

Korneanın topografik analizi keratokonus ve diğer korneal ektazileri tanımlamada son derece yararlı olan, günümüzde kullanıma girmesiyle keratokonus tanısında yapılan yanlışları büyük oranda azaltan bir görüntüleme yöntemidir.

Kornea yüzeyi eğimi ve yüzeydeki relatif eğim değişiklikleri topografik plasido disk halkalarının izdüşümleri arasındaki mesafe ile belirlenir (Şekil 4.1.) Plasido tabanlı sistemlerde kornea üzerine yansıtılan halkaların yansımadaki distorsiyonlardan yola çıkarak hesaplanan topografik haritalar, kornea ön yüzünün merkezden periferie doğru eğimini hesaplamada değerlidir. Bu sayede keratokonusun sıklıkla en erken ölçülebilen klinik belirtileri olan inferior dikleşme, asimetrik papyon görünümü gibi paternler erken dönemde tespit edilebilmektedir. Kornea üzerine yansıtılan slit ışıkla, ön ve arka yüzeyin yüksekliğinden yola çıkarak topografik haritaları hazırlayan Scheimpflug görüntüleme sistemleri, günümüzde klinik kullanımda daha fazla alan bulmaktadır (Şekil 4.2., Şekil 4.3., Şekil 4.4.).



Şekil 4.1. Topografi haritalarında placido halkaları arasındaki mesafelerin değişimi



Şekil 4.2. Normal korneada topografik plasido disk halkaları

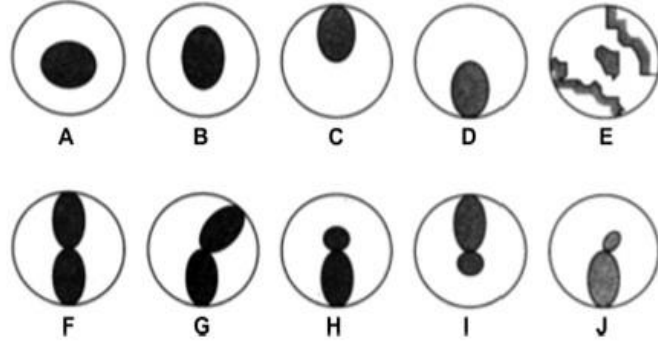


Şekil 4.3. Hafif şiddette keratokonusta topografik plasido disk halkaları



Şekil 4.4. Orta şiddette keratokonusta topografik plasido disk halkaları

Topografide kornea kırıcılığının yüksek olduğu dik bir bölge, bu bölgeyi çevreleyen / kırıcılığı azalan bölgeler, alt-üst kornea kırıcılığı asimetrisi, horizontal meridyenin altında ve üstündeki en dik radyal eksenlerde bükülme izlenebilmektedir. Ön elevasyon değerinin 15 μm üstünde olması keratokonusa işaret eder. Arka elevasyon değerinin ise 17-20 μm 'den fazla olması keratokonus işaretidir [98]. Kornea kalınlık ve hacim haritaları: Keratokonuslu gözlerde tüm bu parametreler, normal kornealara kıyasla daha düşüktür[99, 100]. Topografik haritadaki konun şekline göre de hastalık sınıflandırılabilir (Şekil.4.5).



Şekil.4.5. Topografik görüntülerde koni şekillerine göre sınıflama (A: Yuvarlak, B: Oval, C: Süperior dikleşme, D: İnférieur dikleşme, E: İrregüler, F: Simetrik papyon, G: Radyal akstan sapmış simetrik papyon, H: İnférieur dikleşmeyle asimetrik papyon, I: Süperior dikleşmeyle asimetrik papyon, J: Radyal akstan sapmış asimetrik papyon)

2.2.8. Tanı ve Sınıflama

Uzun yıllar keratokonus tanısını koymak, daha sonra da evrelemek için kliniklerde keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopik bulgulara dayanılmıştır. Keratometri (K) keratokonus teşhisi için önemlidir. Keratokonusta mirler bozuk ve düzensizdir. İki esas meridyen birbirine dik açıda değildir ve ölçülen değerler genellikle 48 D ve üzerindedir.

Keratokonusun keratometri değerleri ve biyomikroskopik bulgulara göre sınıflamaları aşağıdaki gibidir:

1.İlerleme evrelerine göre:

- Evre 1:** Düzensiz K mirleri ile birlikte oblik astigmatizma
- Evre 2:** Evre 1'deki bulgularda ilerleme ve tam düzeltilemeyen görme dereces
- Evre 3:** Biyomikroskopta belirgin koni oluşumu ve kornea incilmesi
- Evre 4:** Apekte opasiteler

2.Keratometri değerlerine göre:

- **Hafif:** Ortalama K değeri 47 D'den küçüktür.
- **Orta:** Ortalama K değeri 47 D ile 52 D arasındadır.
- **İleri:** Ortalama K değeri 52 D'den büyüktür.

3.Morfolojiye göre:

-Sivri (nipple) koni: Boyutları küçük (5 mm), kurvatürleri diktir. Apikal merkez sıklıkla inferonazale yer değiştirmiştir. Morfolojik sınıflamada en sık görülendir.

-Oval (sarkan) koni: Daha geniş (5-6 mm), elipse benzer. Apikal merkez sıklıkla inferotemporele yer değiştirmiştir. Koninin merkezi görme aksından uzaktadır.

-Küremsi (globus) koni: En geniş olanıdır (> 6mm)

4.Amsler-Krumeich Sınıflaması

Keratokonus sınıflamasında daha pratik ve daha yaygın olarak kullanılan bir diğer sınıflama Amsler-Krumeich sınıflamasıdır [101].

Bu sınıflamada keratokonus 4 evre olarak değerlendirilmektedir. Hasta evreleme kriterlerinden bir tanesini bile taşıyorsa hastalık o evrede kabul edilmektedir.

-Evre 1:

- Eksentrik dikleşme
- Miyopi ve/veya 5 D'den küçük astigmatizma
- Ortalama santral K değeri 48 D'den küçük

-Evre 2:

- Miyopi ve/veya 5-8 D arasında indüklenmiş astigmatizma
- Ortalama santral K değeri 53 D'nin altında
- Kornea saydam
- En ince kornea kalınlığı 400 µm üzerinde

-Evre 3:

- Miyopi ve/veya 8-10 D arasında indüklenmiş astigmatizma
- Ortalama santral K değeri 53 D'nin üzerinde
- Kornea saydam
- En ince kornea kalınlığı 300 ile 400 µm arasında

-Evre 4:

- Refraksiyon ölçülemiyor
- Ortalama santral K değeri 55 D'den büyük
- Santral korneal skar
- En ince kornea kalınlığı 200 µm

5. Alio-Shabayek Sınıflaması

Son zamanlarda yapılan yayınlarda keratokonus sınıflamasında korneal aberasyonlar, özellikle virgül şeklinde (coma-like) aberasyonların önemli olduğu belirtilmiş ve Amsler- Krumeich sınıflaması korneal aberasyonlar eklenerek Alio-Shabayek tarafından modifiye edilmiştir [102].

-Evre 1:

- Ortalama K değeri $\leq 48,0$ D
- Virgül şeklinde aberasyon 1,50- 2,50 µm
- Korneal skar yok

-Evre 2:

- Ortalama K değeri $48 < K \leq 53,0$ D
- Virgül şeklinde aberasyon $>2,50, \leq 3,50$ µm
- Korneal skar yok
- En ince noktada pakimetrik değer > 400 µm

-Evre 3:

- Ortalama K değeri $53 < K \leq 55,0$ D
- Virgül şeklinde aberasyon $>3,50, \leq 4,50$ µm

- Korneal skar yok
- En ince noktada pakimetrik değer 300-400 μm

-Evre 4:

- Ortalama K değeri $> 55,0$ D
- Virgöl şeklinde aberasyon $> 4,50$ μm
- Korneal skar var
- En ince noktada pakimetrik değer 200 μm

6. CLEK Sınıflaması

CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) alışma grubu keratokonus hastalarının yaşam kalitesi, görme düzeyi, korneal değişiklikler, hastalıktaki progresyon ile ilgili seri yayınlar yapmaktadır. Bu alışma grubu, wavefront analizlerinden elde edilen değerleri de içeren keratokonus ciddiye skorlamasını yayınlamıştır[103].

-Normal:

- Normal biyomikroskopi
- Düzenli aksiyel topografi paterni düzeltilmiş görme keskinliği logMAR (Logarithm of the minimum angle of resolution) okuma eşelinde 4 metreden \geq 55 harf

-Atipik Normal:

- Biyomikroskopik muayene veya anamnez ile açıklanamayan alışıla gelmişin dışında aksiyel topografi bulguları (kontakt lense bağlı kornea hırpalanma sendromu, keratokonusa tipik olmayan korneal skar, refraktif cerrahi hikayesi)
- Normal görme keskinliği veya vizyonda hafif azalma

-Keratokonus şüphesi:

- Normal biyomikroskopi
- şüpheli aksiyel topografi (izole dikleşme alanı, santral dikleşme > 48 D)
- Düzeltilmiş görme keskinliği logMar okuma eşelinde 4 metreden \geq 55 harf

-Hafif Keratokonus:

- Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- Düz K değerleri < 51 D
- Fleischer halkası veya Vogt striası
- Korneal skar görülmez
- Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 metreden < 55 harf)

-Orta Keratokonus:

- Keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- Düz K değerleri 51,25-56,00 D veya ≥ 8 D astigmatizma
- Fleischer halkası veya Vogt striası
- CLEK grade 3'de kapsayan korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu, iyi sınırlı her türlü stromal skar)
- Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 metreden < 45 harf)

-Ciddi Keratokonus:

- Belirgin dikleşme alanları gösteren keratokonus ile uyumlu aksiyel topografi
- Düz K değerleri $> 56,01$
- Fleischer halkası veya Vogt striası
- CLEK grade 4'de kapsayan korneal skar görülebilir (keratokonus ile uyumlu her türlü dense/opak skar)
- Düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma (logMar eşelinde 4 metreden < 30 harf)

Tek taraflı keratokonus

Keratokonus sonunda her iki gözü tutan progresif çift taraflı bir hastalıktır. Asimetrik karakterinden ötürü henüz diğer gözde bulguların başlamadığı dönem tek

tarafli keratokonus olarak bilinir. Tek tarafli keratokonus sikligi % 0.5-4 arasin da degisir. Tek tarafli olgularin diger gozlerinin topografik ve pakimetrik olcumlari ıstigin da subklinik keratokonus ozelligi tasidiklari belirlenebilir [104]. Keratokonus esi olan gozlerin normallerden ayriminda, topografik parametrelerden alt-ust dioptrik asimetri degeri (I-S) ve keratokonus yuzde indeksi (KISA) en etkili parametrelerdir. Ayrica bu iki parametrenin yuksek olması keratokonus esi olan gozlerin keratokonusa ilerleme riskinin de yuksek olduğu anlamına gelmektedir. Benzer sekilde, carpık radyal aksli asimetrik papyon gorunumunde olan keratokonus esi olan gozlerin keratokonusa ilerleme sikligi da fazladır [105].

Subklinik keratokonus

Subklinik keratokonus, hastaligin cok erken evresi icin kullanılan bir tanımdır. Klasik keratometri, retinoskopi ve biyomikroskopi bulguları yoktur. Ancak topografide keratokonus benzeri patern gösterirler. Subklinik keratokonusu, normal kornealardan ayırmada 29 µm degeri % 68 sensitivite ve % 90.8 spesifiteye sahiptir [106]. Buna ilave olarak on akonik astigmatizma degeri, maksimum on elevasyon, santral ve en ince nokta pakimetri degerleri, en ince noktanın desantralizasyonu, arka akonik asferisite ve arka akonik astigmatizma parametereleri de normal kornea ile subklinik keratokonus ayrimında yararlıdır [107]. Topografik harita verilerinde olduğu kadar zernike polinomlarında bu ayırmda faydalıdır. Subklinik keratokonus ve normal korneaların ayrimında en hassas olanlar Z-1,3 ve Z-1,5'tir [108].

2.2.9. Ayırıcı Tanı

2.2.9.1. Pellusid Marjinal Dejenerasyon

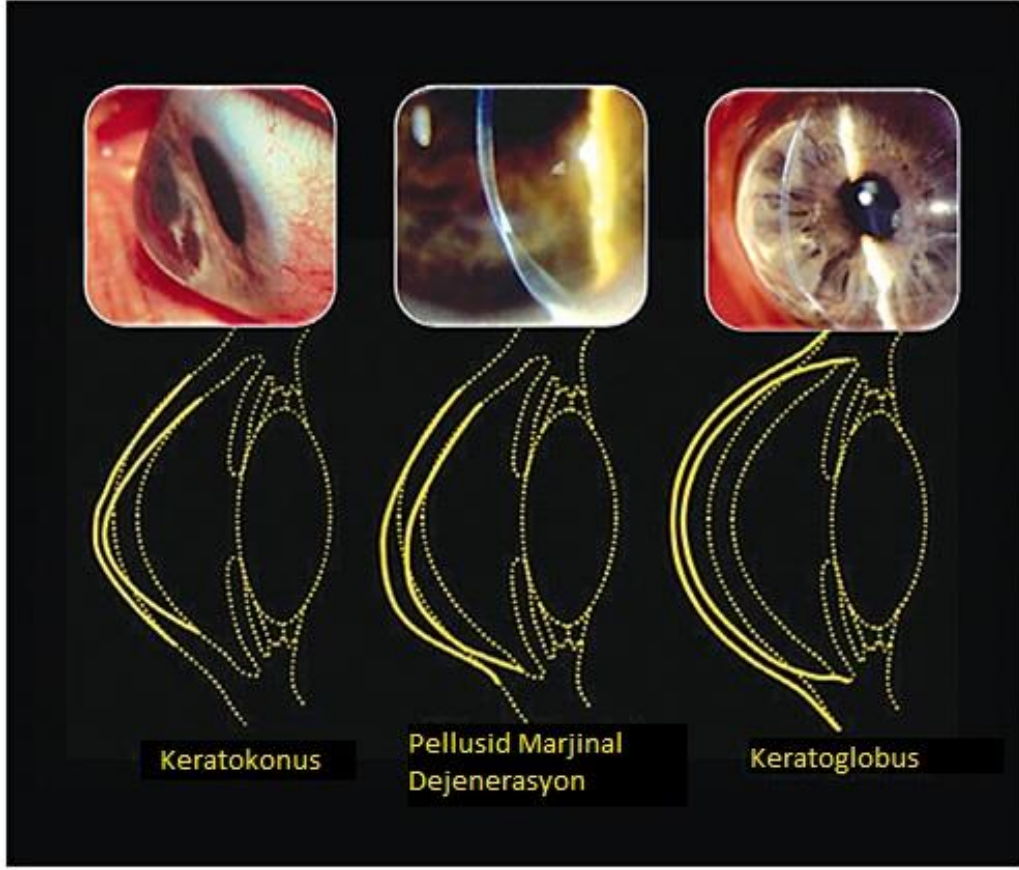
Pellusid marjinal dejenerasyon; limbus ile incelme arasında 1-2 mm normal korneanın bulunduğu, saat 4-8 arası inferior korneanın periferik bant seklinde incelmesidir (**Şekil 5.1.**). Bazı farklı klinik özellikleriyle keratokonusun bir cesidi olarak kabul edilmektedir. Etkilenen alan saydamdır ve keratokonustan farklı olarak genelde santrale dogru demir halka (fleischer halkası) gorulmez. Santral kornea duzgundur, ancak belirgin kurala uygun astigmatizma vardır. Bazı hastalarda

keratokonus tipinde kornea değişiklikleri görülebilir. Aile bireylerinde de görülebilir ancak kalıtımı kesinleşmemiştir [109]. Karabatsas ve arkadaşları klinik olarak bir gözünde keratoglobus tanısı olan ve topografide alt kornea çevresinde belirgin dikleşme gösteren olgunun diğer gözüne pellucid marjinal dejenerasyon tanısı koyarak, pellucid marjinal dejenerasyonun ilerleyerek keratoglobusa dönüşebileceğini göstermişlerdir [96].

Tedavide gözlük ve kontakt lensler ile görme rehabilitasyonu sağlanabilmektedir. Ancak wedge rezeksiyon, lamellar keratoplasti, termokeratoplasti, penetran keratoplasti, torik fakik intraoküler lens uygulaması gibi cerrahi tedaviler de pellucid marjinal dejenerasyon tedavisinde başarı sağlayabilen tedavi yöntemlerindedir. Son yıllarda kornea çapraz bağlama tedavisi pellucid marjinal dejenerasyon tedavisinde popüleritesi oldukça artmıştır ve diğer cerrahi yöntemlere kıyasla daha güvenilir olduğu için sıkça tercih edilmektedir [110].

2.2.9.2. Keratoglobus

Keratoglobus, limbustan limbusa tüm korneada incelme ve korneanın tümünden protrüzyonu ile karakterize nadir görülen, konjenital bir hastalıktır. Keratokonusun tersine korneada konikten çok globüler bir ektazi görülür (**Şekil 5.1.**). Korneal incelme protrüzyonun tepe noktasında değil yaygındır; ancak genellikle incelme kornea periferi ve midperiferinde daha fazladır [45]. Hidrops seyrek değildir ve minör travma ile perforasyon gelişebilir. Bundan dolayı sert kontakt lens kullanımı kontrendikedir, skleral lensler uygulanabilir. Ehler-Danlos Tip VI'da hastalarda yaygın kornea incilmesi ve akut hidrops sıktır. Konjenital formunda Bowman zarının yokluğu, stromada düzensiz dizilim ve desme zarında yırtılmalar ile kalınlaşma görülür. Bazı olgularda ince korneayı güçlendirmek ve görmeyi artırabilmek için epikeratoplasti uygulanabileceği bildirilmiştir [52].



Şekil 5.1. Keratokonus ile Pellucid Marginal Dejenerasyon ve Keratoglobus farkları (klinik ve şematik görünüm)

2.2.9.3. Posterior Keratokonus

Arka kornea yüzeyinin bir bölgede veya yaygın olarak stromaya doğru çıkıntı yaptığı konjenital kornea anomalisidir. Genelde sporadiktir, tek taraflıdır ve progresyon görülmez; ancak çift taraflı ve ailesel olgular nadir de olsa bildirilmiştir. Sıklıkla stromada desme çıkıntısının önünde ve Bowman zarı seviyesinde skarlaşma ile birlikte desme zarında incelme ve çıkıntılar bildirilmiştir. Desme zarı değişiklikleri ve hastalığın konjenital oluşu mezenşimal bir disgenezi olduğunu gösterir. Bir gözünde Peter's anomalisi ve diğer gözünde posterior keratokonus olan olgular bildirilmiştir [111]. Tedavi genelde gerekli değildir ancak nadiren keratoplasti gerekebilir.

2.2.9.4. İyatrojenik Keratektazi

Korneal refraktif cerrahi sonrasında gelişen nadir bir korneal ektazik bozukluktur. Korneal dokunun fazla ablasyonunun yanında tanı konmamış keratokonusu veya pellucid marjinal dejenerasyonu olan gözlere uygulanan refraktif cerrahiler iyatrojenik keratektazinin temel sebepleridir. Speicher ve arkadaşları, düşük miyopi derecelerinde bile Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (LASİK) tedavisi sonrası kornea ektazisi gelişebileceğini bildirmişlerdir [112].

2.2.9.5. Psödokeratokonus (Korneal Hırpalanma Sendromu)

Keratokonusun diğer bulgularının olmadığı, kornea incelmesinin bulunmadığı hastalarda keratokonusu düşündüren topografik harita varsa, bu durum psödokeratokonus (kontakt lens varlığında korneal hırpalanma sendromu) olarak adlandırılmaktadır [113]. Bu hastalar tipik olarak uzun süredir kontakt lens kullanan hastalardır. Korneal hırpalanma (warpage) sendromu kontakt lensin mekanik etkileri ve korneal hipoksi sonucunda oluşur. Kornea ile lens ilişkisi kötüdür, korneal distorsiyon ve retinoskopide makas refleksi görülebilir. Korneal warpape sendromunda, mir düzensizliği veya mirlerin aynı çizgide olmaması durumu tipik olarak keratokonustan azdır. Kontakt lens kullanımına yeterli süre ara verildiğinde, klinik ve topografik tablo geri dönüşümlüdür.

2.2.10. Tedavi

2.2.10.1. Cerrahi dışı tedavi seçenekleri

Keratokonusta gözlük, sert gaz geçirgen kontakt lensler, yumuşak kontakt lensler, sert-yumuşak kontakt lens kombinasyonları (piggy-back, hibrid lens) ve skleral lensler refraktif düzeltme için kullanılabilir. Ağır/ileri evre keratokonus olgularında bile hastaya uygun kontakt lens kullanımıyla görme keskinliği ve kalitesinde dramatik düzelmeler kaydedilebilmektedir.

2.2.10.2. Cerrahi Tedavi

Korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisi, korneanın biyomekanik stabilitesini artırarak korneal ektazinin ilerlemesini durdurmada veya oluşan korneal ektazinin geriletilmesinde umut veren son dönemde kullanıma girmiş yeni bir tedavi yöntemidir [114]. KÇB için farklı metotlar tanımlanmıştır fakat kornea için en sık kullanılan metot ultraviyole-A (UVA) riboflavin kollajen cross-linking'dir. Standart rejim KÇB yönteminde fotosensitize edici madde olarak riboflavin ve 370 nm dalga boyunda UVA kullanılır. Riboflavin ile stromal elemanların ultraviyole sensitizasyonu artırılır, ayrıca derin katmanların(descement membranı, endotel gibi) ultraviyolenin zararlı etkilerinden korunması sağlanır. UVA kollajen fibrillerin amino gruplarını birbirine bağlayan reaktif oksijen radikalleri ve süperoksid anyonu oluşumunu sağlar. Keratokonusta kollajen lifler arasında intra ve interfibriler çapraz bağları azalır ve bunun sonucunda kornea stromasının biyomekanik gücü azalır. Riboflavin/UVA ile kornea kollajen lifleri arasında çapraz kovalent bağ oluşturulur [115]. Burada UVA ve riboflavin kromofor olarak kullanılarak ek çapraz bağlar elde edilir. KÇB tedavisi korneayı sertliğini ve korneanın biyomekanik gücünü artırır. Kornea endoteline UVA'nın radyasyon hasarını önlemek için kornea stromasının sadece 300 µm'luk ön kısmı tedavi edilir [116]. Tedavi etkinliği kornea topografisi ve konfokal mikroskopisi ile değerlendirilebilir. Demarkasyon hattı tedavi edilmiş / çapraz bağlı ön stroma ile tedavi edilmemiş arka stroma arasındaki geçiş zonu olarak adlandırılmaktadır. Biomikroskopik olarak korneada demarkasyon hattı tedavi sonrası en erken ikinci haftada görülebilir.

Keratokonus tedavisinde cerrahi olarak uygulanan diğer bir yöntem de kornea içi halka segmenti implantasyonudur. Kornea içi halka segmentleri keratokonus tedavisinde uygulanabilen refraktif cerrahi yöntemidir. Bu yöntem bir ekleme teknolojisidir ve korneanın yapısında (kollajen lifleri arası bağlarda) değişikliğe sebep olmaz. Bu durum korneal ark uzunluğunun kısalmasını ve kornea merkezinde eğrilikte azalmayı ve ince ektatik korneaya biyomekanik destek oluşmasını sağlar [117, 118].

Kontakt lens intoleransı olması, santral korneal skar gelişmesi ve görmenin arttırılamaması gibi nedenlerle keratokonus hastalarında kornea nakli ihtiyacı doğmaktadır. Penetran keratoplasti sonrasında gelişen yüksek astigmatizma ve greft

rejeksiyonu gibi komplikasyonlar alternatif tedavi seçeneklerini gündeme taşımıştır. Bu tedavi seçeneklerinden biri derin anterior lameller keratoplasti tekniğidir. Bu teknikte alıcı kornea epiteli - Bowman membranı - stroması, descemet membranı - endotel kompleksine kadar uzaklaştırılır. Donör kornea endoteli soyulduktan sonra alıcı yatağa sütüre edilir. Hastanın kendi korneasının endotel katı sağlam kaldığından (en sık greft reddine neden olan) endotel rejeksiyonu görülmez. Penetran keratoplastiye göre rejeksiyon riski daha azdır ve iyileşme zamanı daha kısadır.

2.2.11. Ultraviyole Hasarı, Oksidatif Stres Ve Keratokonus

Kornea avasküler şeffaf bir doku olup ışığın retinaya geçişini sağlar. Bu nedenle bu doku geniş bir ışık yelpazesine, ultraviyole (UV) ışığa sıkça maruz kalmaktadır. Kornea UVA'nın (320-400nm) yaklaşık %34'ünü, UVB'nin (280-320nm) yaklaşık %80'ini absorbe etmektedir [13]. Çeşitli dokularda UV'ye maruz kalmanın serbest radikal ve reaktif oksijen metabolitleri oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir [119]. Sağlıklı korneanın UV'ye karşı bariyer görevi ve gözü UVB'nin zararlı etkilerine karşı koruma özelliği [7, 15, 16]; UV'yi absorbe ve detoksifiye etmesi ile oksidan / anti-oksidan dengesini kurması sayesinde. Kornea düşük molekül ağırlıklı anti-oksidanlara (askorbik asit, E-vitamini, glutatyon gibi) ve yüksek molekül ağırlıklı anti-oksidanlara (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi) sahiptir. Ayrıca yapısındaki aldehid dehidrogenaz sayesinde UV absorbe edebilmektedir [13].

Korneanın yukarıda sayılan UVB koruyucu özellikleri, özellikle toplam kornea kalınlığının yaklaşık %10'unu oluşturan ve en yüzeysel tabakası olan 'epitel tabakası' tarafından sağlanmaktadır [5]. Literatürdeki deneysel çalışmalarda UVB ve UVB'ye sekonder oluşan reaktif oksijen radikallerinin korneada morfolojik değişimlere yol açtığı, özellikle kornea epitel katmanının etkilendiği izlenmiştir. Cejkova ve Lojda UVB etkisi altında, kornea Na-K bağımlı ATPaz seviyelerinde epitel katmanından başlamak üzere endotele kadar azalma tespit etmiş; buna bağlı kornea ödeminde ve ışık/UV geçirgenliğinde artış olduğunu göstermişlerdir [17]. Haaskjold ve ark. tek (düşük) doz UV ile kornea epitel katmanında hücre proliferasyonun durduğunu saptamışlardır [18]. Koliopoulus ve Margaritis yüksek doz (5 x 10⁶ erg/cm²) UV etkisiyle epitel kalınlığında azalma, stroma tabakasında ödem, kollajen fibrillerinde

dezorganizasyon, en derin katman olan endotel hücrelerinde dejenerasyon saptamışlardır [19]. Dolayısıyla yüksek dozda UV maruziyetinde olduğu gibi kornea epitelinin UV absorbe etme yeteneğindeki azalma, stroma ve derinindeki kornea katmanlarının UV'ye daha çok maruz kalmasıyla, korneada oksidatif stres hasarı ve UV'ye sekonder görülen patolojilere daha sık karşılaşılmasıyla sonuçlanabilir.

Oksidatif stres, oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması olayıdır [120]. Hücre bazında son yıllarda yapılan araştırmalarda, oksidatif stres keratokonusun fizyopatolojisinde ortaya çıkan ektatik değişikliğin nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Keratokonusa ileri sürülen yeni hipotezlerden en önemlisi oksidatif strese bağlı şelale hipotezidir. Cristina Kenney ve Brown, "Kaskat Hipotezi"ni savunmuşlardır. Lipit peroksidasyonunda ve/veya nitrik oksit yolunda anormal veya hasarlı enzimlerin oksidatif hasara yola açacağını belirtmişlerdir. Oksidatif, sitotoksik yan ürünlerin birikimi farklı kornea proteinlerinin değişimine ve olayların birbirini tetikleyerek akmaya başlamasına neden olurlar: Apoptozis, değişen yönlendirme yolları, artan enzim aktiviteleri ve fibrozis gelişir [69].

Kornea UV ışığın çoğunu absorbe eder. Bu nedenle korneanın ROR'a maruz kaldığı düşünülür. Keratokonusun moleküler patogenezi henüz yeteri kadar anlamamamakla birlikte oksidatif stresin rolü hala incelenmektedir. Yapılan ex vivo çalışmalarda keratokonuslu kornealarda yüksek miktarda oksidatif yan ürünlerin biriktiği, bunun sonucunda hücrel hasar ve mitokondrial DNA hasarı olduğu gösterilmiştir [68, 121, 122]. Keratokonuslu korneada serbest radikallerin arttığına başka bir göstergesi de total nitrit seviyesi ve lipit peroksidasyonunun (belirteci olan malondialdehid molekülünün) artmış bulunmasıdır [123]. Başka bir çalışmada vücuttaki oksidatif yükü gösteren serum total oksidan seviyesi ve oksidatif stres indeksi keratokonuslu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur [124]. Bunun ötesinde oksidatif stresin doku proteinazlarının aktivasyonunu uyardığı ve proteinaz inhibitörlerinin işlevini yitirmesine neden olarak korneal incelmeye neden olduğu ileri sürülmüştür [125, 126].

2.2.11.1. Antioksidan Enzimler

Normal kornea hücrelerinde reaktif oksijen radikallerini (ROR) ortadan kaldıran antioksidan enzimler yüksek miktarda üretilir ve etkili bir savunma mekanizması oluşturulur. Ancak keratokonus hastalığında bir şekilde bu antioksidan enzimler etkisini yitirir ve biriken ROR hücre hasarına neden olur [123].

Tipik olarak serbest radikaller ve aktif oksijen türleri süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimler ile biyokimyasal etkileşimle korneadan ayrılır. Alternatif olarak kalan serbest radikaller lipit peroksidaz ve aldehit formuna geçebilir ki, bunların bir kısmı degradatif ve toksiktir. Normal olarak kornea kendini aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimi ile bu aldehitlerden korur. Aldehit dehidrogenaz enzimleri doğrudan UV ışınlarını soğurur, yükseltgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) üretir ve UV ile tetiklenmiş lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan toksik aldehidleri ortadan kaldırır [80]. Aldehit dehidrogenaz-3 enziminin korneanın farklı hücrelerine özgün olarak üretilen izoformları tespit edilmiştir. Aldehit dehidrogenaz-3A1 izoformu epitel hücrelerinde ve stroma keratositlerinde üretilirken endotel tabakasındaki hücrelerde üretilmez [127]. Keratokonus histopatolojisinde etkilenen başlıca tabakalar da zaten bu katmanlardaki hücrelerdir. Anlaşıldığı kadarıyla ALDH'nin birincil görevi UV'nin soğurulması/absorbe edilmesi ve UV maruzatı sonucu oluşan aldehidlerin detoksifiye edilmesidir [115]. Aldehit dehidrogenaz kornea hücrelerinde protein içeriğinin %20-40'ını oluşturur[128]. Literatürde keratokonuslu kornealarda ALDH-3 miktarının ve aktivitesinin sağlıklı kornealara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle keratokonuslu kornealarda destrüktif aldehit seviyesinin artabileceğini ortaya atılmıştır [128].

Anders ve arkadaşları yaptıkları çalışmada süperoksit anyon radikallerini daha az reaktif hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülüne çeviren 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 keratokonuslu kornealarda histolojik değişikliklerin ön stromaya lokalize olduğu ve bu bölgede immünohistokimyasal olarak SOD'ın oldukça zayıf boyandığı görülmüştür [129]. Katalaz, kornea epiteli ve endotel tabakalarında bulunur ve H_2O_2 'nin indirgenmesinde önemli bir işlevi

bulunur. Bununla birlikte katalaz, SOD enzimlerini aşırı H₂O₂ 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 [122]. Kenney ve arkadaşları keratokonus patogenezinde artmış nitrik oksit etkili olduğunu öne sürmüştür ve özellikle peroksinitritin oldukça toksik olduğunu bildirmişlerdir [130]. Stres anında keratositlerden nitrik oksit sentezlendiği bilinmekle birlikte [131, 132], diğer dokularda yıkıcı form olan peroksinitrit formasyonu ec-SOD tarafından temizlenmektedir [133]. Ancak keratokonusta SOD normale kıyasla az bulunduğu için, peroksinitrit yeterince temizlenememektedir.

2.2.11.2. Doku Yıkımında Görevli Enzim Sistemleri

Keratokonusta korneaların endotel, stroma ve epitelde katmanlarında yapılan çalışmalarda, doku yıkımına yol açan asit fosfataz, asit lipaz, asit esteraz, katepsin G ve B, matriks metalloproteinaz-2,9 (MMP-2,9) gibi enzim aktivitelerinin arttığı ve yıkım enzim inhibitörlerinin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir [134, 135]. Korneada matriks metalloproteinaz düzeyleri arasında farkın olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [125, 136]. Azalan inhibitörler alfa1 proteinaz inhibitörü (tripsin, kimotripsin, elastaz ve plazmini bloke eder), alfa2 makroglobulin (tripsin, kimotripsin elastaz, papain, kollajenaz, trombin, plazmin ve kallikreini bloke eder), TIMP-1 (MMP-2'yi ve apoptozisi inhibe eder, hücre büyümesini etkiler) ve TIMP-3 inhibitörleridir [137]. Bazı çalışmalarda ise keratokonuslu kornealarda MMP düzeyinde değişiklik bulunmamasına rağmen TIMP-1 düşük, MMP/TIMP-1 oranı yüksek bulunmuştur [138]. Keratokonuslu hastaların gözyaşında proteaz aktiviteyi uyaran interlökin, Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar mediatörlerin arttığı da tespit edilmiştir [66, 139].

2.2.11.3. Oksidan Enzimler ve Ksantin Oksidaz

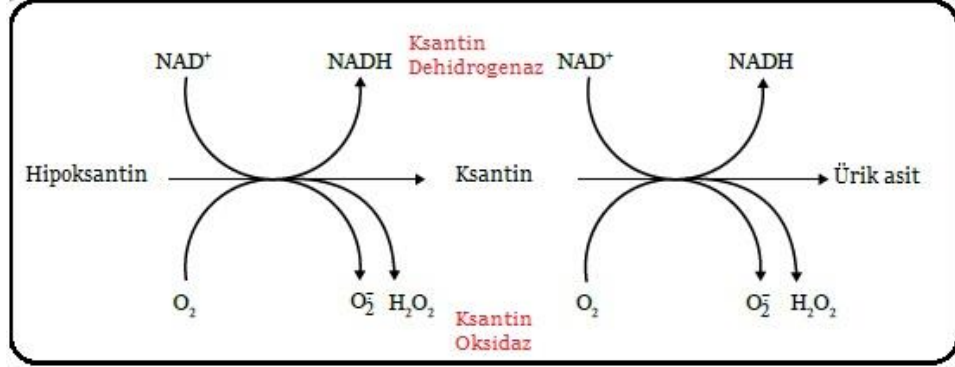
Keratokonusta proteinazların aktivitesinde artış görülmesinin nedeni çoğunlukla bu hastalarda gelişen oksidatif strese bağlıdır. Oksidatif stres, oksidanlar

ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması durumudur [122]. Denge oksidanlar lehine dönünce gelişen bir dizi reaksiyon sonrası hücre hasarı, hücre membranlarında lipit peroksidasyonu, proteinlerde oksidatif değişiklikler ve DNA'da oksidatif hasar gelişimi gözlenebilmektedir [120]. 2003 yılında Kenney ve Brown korneal defektler ve reaktif oksijen radikallerinin temizlenmesi arasında ilişki kurmuştur. Ayrıca keratokonustaki progresif karakterli sürecin oksidatif doku hasarı ile ilişkili olduğu hipotezini ortaya atmışlardır [69]. Literatürde keratokonustaki oksidatif süreçle ilgili çalışmalarda yukarıda belirtilen anti-oksidan karakterli enzim ve moleküller ile doku yıkımından sorumlu enzimler sıklıkla çalışılmış olmakla birlikte, keratokonusta oksidan karakterli enzimler ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı sayıdadır.

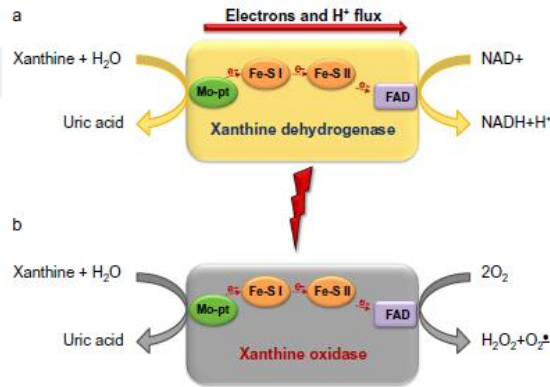
Oksidoredüktazlar elektron verici ile alıcı moleküller arasında elektron transferinde rol alan ve memeli hücrelerde süperoksid anyonu oluşumunda potansiyel kaynak olarak bilinen enzim ailesidir [140]. NADPH dehidrogenaz ROR oluşumuyla sonuçlanan reaksiyonları katalizleyen bir oksidoredüktaz enzimdir [141]. Akut UV maruziyetinde NADPH dehidrogenaz enzimi hızlıca aktifleşerek ROR üretimine neden olduğu saptanmıştır [142, 143]. Jiang ve ark. NADPH dehidrogenaz enziminin "hüresel alarm sistemi" olarak görev yaptığını, stres altındaki hücrelerin adaptasyon veya apoptoz yönlenmesini sağladığı savını ortaya atmıştır [140]. Keratokonuslu kornea epitelinde NADPH dehidrogenazın normale göre düşük olduğu bulunmuştur. Bu anlamlı düşüklüğün ultraviyole ışınlarının keratokonuslu kornealarda patogenez ve progresyon süreçlerinde rol alan yollardan biri olabileceği ortaya atılmıştır [21].

Korneada mevcut olduğu gösterilmiş bir diğer oksidoredüktaz grubu enzim Ksantin oksidoredüktaz (KOR) enzimidir. KOR enzimi ayrıca karaciğer, deri, kalp, böbrek ve ince bağırsak dokusunda da bulunmaktadır. Ksantin oksidoredüktaz adenosintrifosfat (ATP) ve pürin nükleotidlerin yıkımında anahtar rol oynayan, ksantin dehidrogenaz (KD) ve ksantin oksidaz (KO) olmak üzere iki farklı fonksiyona sahip bir enzimdir. Fizyolojik şartlarda ekstrasellüler KOR enziminin büyük kısmı KO aktivitesi göstermektedir. İntrasellüler KOR enziminin büyük kısmı ise (%80-90) NAD⁺ koenzimi kullanır ve NADH - ürik asit oluşturan reaksiyonu katalizler (ksantin dehidrogenaz); az bir kısmı (%10-20) ise moleküler oksijeni kullanarak oksijen radikalleri/hidrojen peroksit - ürik asit oluşturan reaksiyonu

katalizler (ksantin oksidaz). KOR enziminin bakterisidal aktivitede ve antioksidan madde (ürük asit) oluşumunda görev aldığını savunulmaktadır [17].



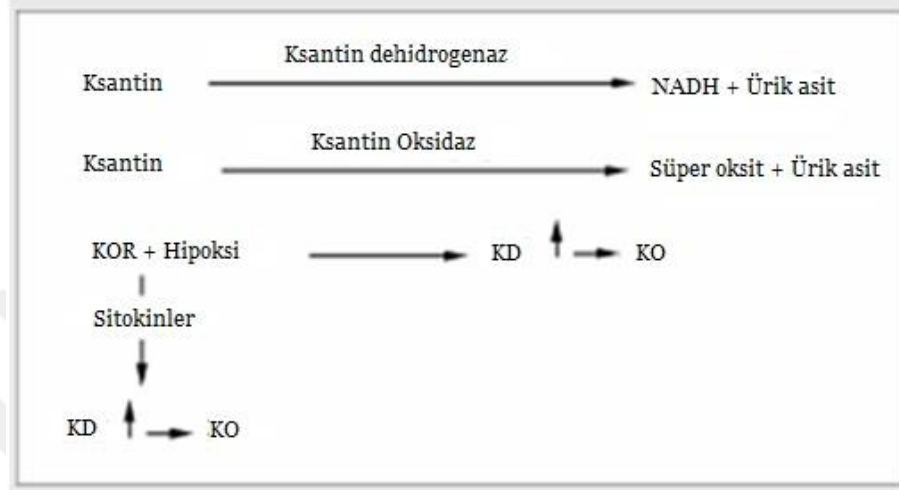
Şekil 6.1. Ksantin oksidoredüktaz (oksidaz + dehidrogenaz) enziminin katalizlediği tepkime



Şekil 6.2. Ksantin Oksidoredüktaz enziminin katalizlediği tepkime (a) dehidrogenaz aktivitesi, b) oksidaz aktivitesi)

Patolojik şartlarda (UV maruziyeti, inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi) toplam KOR enziminin KO kısmı oransal olarak artar, böylece reaktif oksijen radikalleri (ROR) ve hidrojen peroksit artar [17]. ROR sinyal iletimi, hücre metabolizma, gen ekspresyonu gibi fizyolojik süreçlerde yer almasının yanısıra makrofajları uyararak programlanmış hücre ölümüne zemin hazırlayabilmektedir [1]. Ayrıca ROR hücrenin lipid, protein ve DNA molekülleriyle etkileşime geçerek zarar vermektedir. ROR moleküllerinin birikimi kanser, diyabet, otoimmün hastalıklar,

nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok durumdan sorumludur [2, 3]. Dolayısıyla ksantin oksidaz enzimi UV hasarı oluşmasında büyük rol oynamaktadır. Kornea dokusunda UV etkisi ve hasarıyla ilişkili olarak literatürdeki birçok çalışmada kullanılmıştır [30, 144-153].

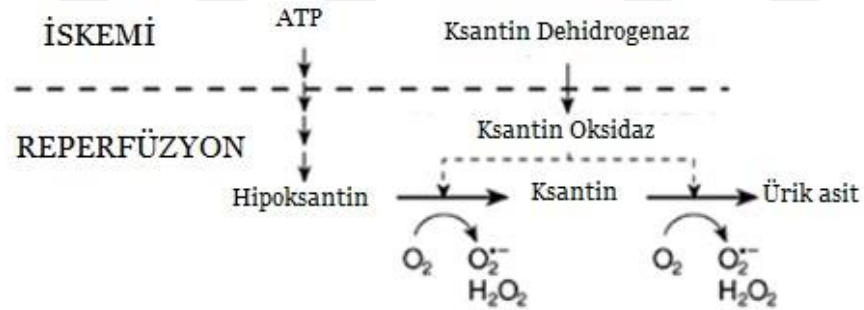


Şekil 6.3. Patolojik şartlarda (hipoksi ve sitokinlerin etkisiyle) aktifleşen Ksantin Oksidoredüktaz enziminin katalizlediği tepkime

Ksantin oksidaz enziminin hiperürisemideki rolü iyi bilinmektedir. Hayvansal gıdayla aşırı beslenme sonucu oluşan ve hiperürisemi ile seyreden gut hastalığında artan pürin nükleotidlerinin yıkımından sorumlu enzim ksantin oksidazdır. Hiperürisemi ayrıca metabolik sendrom, insülin direnci, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir [154, 155]. Gut tedavisinde kullanılan allopurinol ve feboksostat gibi ilaçlar, ksantin oksidaz inhibisyonu yoluyla plazma ürik asit düzeyini azaltarak etki göstermektedir [156]. Diyabetes mellitus hastalığında oksidatif stres etkisi iyi bilinmekle birlikte oksidatif hasar oluşumundan sorumlu mekanizma tam çözümlenememiştir [157, 158] Diyabette superoksit/ROR oluşturan enzim rolüyle, karaciğer ve serum ksantin oksidaz düzeylerinde artış saptanmıştır. Diyabette oksidatif strese sekonder görülen hemoglobin glikasyonunun, glutatyon oksidasyonunun ve lipid peroksidasyon ürünleri artışının; aortik halkada görülen superoksit anyon birikiminin allopurinol tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir [159].

Ksantin oksidaz enzimi ile üretilen ROR iskemi reperfüzyon hasarı oluşmasında major faktördür. Tavşanlarda hipoksi-ilişkili pulmoner hipertansiyonda,

KO inhibitörü olan allopurinol kullanımıyla oksidatif stresin ve vasküler doku remodelinginin azaldığı gösterilmiştir [160]. Ayrıca KO enzimi ve ateroskleroz arasında yakın ilişki saptanmış ve damar duvarında shear stres artışıyla KO aktivitesi ve superoksit üretiminde doğru orantı olduğu ifade edilmiştir. Diğer oksidan karakterli enzim olan NADPH dehidrogenaz/oksidaz enzimi aponinin molekülüyle ile inhibe edildiğinde; damar shear strese maruz kalan hücrelerde oluşan superoksit anyonu ve KOR'dan KO dönüşümünün azaldığı izlenmiştir [161]. Bu durum oksidan karakterli iki enzim (KO ve NADPH oksidaz) arasındaki ilişkiyi de ortaya koymuştur. Siwik ve ark. kardiyak dokuda yaptıkları çalışmada, KO enzimi ile bu enzimin ürünü olan hidrojen peroksitin matriks metalloproteinaz (MMP) düzeyini artırarak doku remodelingine neden olduğunu göstermiştir. KO ve hidrojen peroksitin sentezlenen toplam protein miktarını değiştirmeden, kollajen sentezini azalttıkları vurgulanmıştır [20]. Behçet hastalığında serum KO aktivitesi değerlendirilmiş ve normale kıyasla artış saptanmıştır. Bu durum Behçet hastalığı patogenezinde sorumlu tutulan T lenfosit aktivasyonu ve matürasyonu ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur [162].



Şekil 6.4. İskemi-reperfüzyon hasarı oluşumunda Ksantin Oksidaz enziminin rolü.

Riboflavin (B2 vitamini) FMN ve FAD gibi ürünler oluşmasına öncülük etmesinin yanı sıra multi-redoks merkezi/fonksiyonu olan enzimlerin (ksantin oksidaz ve dehidrogenaz, NADH dehidrogenaz, sitokrom p450 sistemi ve nitrik oksit sentaz) parçası olarak da görev yapar [163]. KO ve diğer enzimler oksidan karakterli enzimlerdir; riboflavin seviyesindeki değişimler, KO aktivitesinde de değişimlere yol açabilmektedir. Gut hastalığında oral B2 vitaminin serum KO aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada diyetle alınan riboflavinin KO enziminin substrat bağlama

bölgesindeki değişimlere sekonder katalitik enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [164].

Gut hastalığı, diyabet gibi sistemik hastalıklarda oksidatif stres üzerine etkileri araştırılan ksantin oksidaz enzimi oküler doku ile ilgili çalışmalara da konu olmuştur. Cejkova ve arkadaşlarının kornea dokusunda yaptığı çalışmada, KOR & KO enziminin normal kornea epitelinin tüm katmanlarında yer aldığı, hem kısa hem de uzun süreli UVB uygulamasında KOR & KO enziminin aktivitesinin değiştiği ve UVB etkisiyle KO/KOR oranında artışa neden olduğu saptanmıştır [5].

Kuriyama ve ark. retinal (özellikle erken dönem) iskemi reperfüzyon hasarı oluşumunda ksantin oksidaz enziminin rolü göstermiştir [165]. Senil katarakt hastalarında yapılan bir çalışmada serum KO aktivite düzeylerinde artış izlenmiş; ek olarak sistemik hipertansiyon ve diyabetli katarakt hastalarında serum KO aktivitesinin daha da artmış olduğu gösterilmiştir [166]. Psödoeksfoliasyon sendromlu katarakt ve senil katarakt hastaların serum ve aköz örnekleri incelendiğinde; serum örneklerinde anlamlı değişim izlenmemiş, aköz KO aktivitelerinde psödoeksfoliasyonlu grupta belirgin artış izlenmiştir. Ayrıca KO aktivitesi yüksek olan örneklerin anterior lens epiteli mRNA düzeyleri de düşük bulunmuştur [167]. Bu durum KO aktivitesindeki değişimlerin göze ait dokulardaki değişimini göstermeye yardımcıdır.

Cejkova ve ark. Sjögren sendromlu kuru göz hastalarının konjunktival epitel hücrelerinde KO ekspresyonu ve aktivitesinin, normale kıyasla belirgin olarak arttığını göstermişlerdir [168]. Mendelsohn ve ark. retinoblastoma, melanoma, Coat's hastalığı, konjenital ve senil katarakta aköz hümör -KOR enzimi ürünleri olan-ksantin ile urat düzeylerini araştırmış; malignensili olgularda ksantin ve ürik asit düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır [169]. Ayrıca ksantin oksidaz inhibitörü olan lodoksamid tedavisinin, akut üveitli olgularda anti-phlogistic (inflamasyonu azaltan) etkisi gösterilmiştir [170].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi - Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Refraktif Cerrahi ve Keratokonus kliniğinde Eylül 2017 - Eylül 2018 tarihleri arasında, prospektif, randomize vaka-kontrol çalışması olarak yapıldı. Keratokonus tanısı almış 66 olgu ve kontrol grubu olarak alınan refraksiyon kusuru dışında herhangi bir göz hastalığı bulunmayan 43 olgu çalışmaya dahil edildi. Keratokonus grubunu keratokonus tanısı almış ve kollajen çapraz bağlama (KÇB) tedavisine yönlendirilen hastalar oluştururken, kontrol grubunu bu dönemde hastanemize refraksiyon kusuru ile başvurmuş ve ekzimer lazer operasyonu planlanan olgular oluşturmaktaydı. Tüm olgulara çalışma kapsamı ve amacı açıklanarak aydınlatılmış onam formu imzalatıldıktan sonra otorefraktometre (KR- 3500, Topcon Corporation, Tokyo, Japonya) ile refraksiyon ölçümü, snellen eşeli ile görme keskinliği muayenesi, biyomikroskopi ile ön segment ve fundus muayeneleri, Goldmann applanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü yapıldı. Sirius topografi cihazı (CSO, İtalya) ile tüm olguların topografik haritaları çıkarıldı.

Keratokonus tanısı korneal topografide korneal kurvatürde santral ya da parasantral dikleşme, mevcudiyetine ilaveten biyomikroskop bulguları (korneada öne doğru bombeleşme veya konikleşme, Fleischer halkası, Vogt çizgileri, korneal incelleme, skarlaşma, korneal sinirlerde belirginleşme ve korneal hidrops gibi) ve topografik haritaları değerlendirilerek konuldu. Amsler-Kruimeich evrelemesine göre hasta grubu kendi içinde, evre 1 / evre 2 / evre 3 keratokonus olarak sınıflandırıldı. Hasta ve kontrol grubu oküler belirtiler (yanma, batma, kaşıntı, sulanma, yabancı cisim hissi, kızarıklık) , allerji, atopi, kontakt lens kullanımı, aile öyküsü, meslek, önceden geçirilen oküler cerrahi öyküsü, kullandığı topikal ve sistemik ilaçlar sorgulandı.

Çalışmaya dahil edilen olguların refraksiyon değerleri (sferik eşdeğer, silindirik refraksiyon, manifest refraksiyon), düzeltilmemiş ve düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri kaydedildi. Topografik değerleri K1 (düz K), K2 (dik K), ortalama K (K ort), maksimum K (K maks), topografik astigmat, santral kornea

kalınlığı, en ince kornea kalınlığı, koni apeks kornea kalınlığı, ön ve arka elevasyon değerleri kaydedildi.

Tablo 1. Amsler Kruimech Keratokonus sınıflaması

Evreler	
Evre I	<ul style="list-style-type: none">➤ Eksentrik diklesme➤ Miyopi ve/veya 5 D'den küçük astigmatizma➤ Ortalama santral keratometri değeri 48 D'den küçük
Evre II	<ul style="list-style-type: none">➤ 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	<ul style="list-style-type: none">➤ 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	<ul style="list-style-type: none">➤ Refraksiyon ölçülemiyor➤ Ortalama santral keratometri değeri 55 D'den büyük➤ Santral korneal skar➤ En ince kornea kalınlığı 200 mikron

Sert veya yumuşak kontakt lens kullanan, geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü olan, kapak ve kirpik deformitesi olan, korneal skarı olan, kuru göz sendromu-blefarit-pterjium gibi oküler yüzey hastalığı olan, geçirilmiş herpes göz hastalığı olan, üveiti olan, glokomu olan, retina patolojisi olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Daha önce korneal halka tedavisi görmüş olup KÇB tedavisi yapılan hastalar ile parsiyel epitel korunarak KÇB tedavisi uygulanan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Evre 4 keratokonus hastalarından (skar varlığı veya kornea kalınlığı ince olması nedeniyle) kornea epitel örneği alınmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Keratokonus grubunda keratokonus hastalığı dışında; kontrol grubunda ambliyopi dışında görme keskinliğini azaltacak hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ek sistemik hastalığı olanlar, gebelik veya laktasyon döneminde olan olgular çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Her iki grupta da cerrahi prosedürde topikal lokal anestetik (Alcaine, %0.5 Propakain hidroklorür, Alcon) damlatıldıktan sonra %10'luk polividon iyodür ile cilt temizliği yapıldı. Keratokonuslu gözlere uygulanan standart rejim KÇB protokolünde, kornea epitel 8,5 mm çapında daire şeklinde mekanik olarak uzaklaştırıldı [115]. KÇB tedavisi öncesi düzgün yüzeyle spatül ile uzaklaştırılan kornea epitel dokusu eppendorf tüpüne alındı. Kontrol grubunda ise PRK öncesi, düzgün yüzeyle spatül ile 8,5 mm çapında daire şeklinde uzaklaştırılan kornea epitel dokusu eppendorf tüpüne alındı. Alınan epitel örnekleri ivedilikle -80°C'ye taşındı, biyokimyasal incelemeye kadar muhafaza edildi.

Kornea epitel Ksantin Oksidaz (KO) enzim aktivite düzeyi ölçümü, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Ölçüm yöntemi ilkesi ksantinden ürik asit oluşumunun 293 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesidir. Oluşan ürik asitin absorbansı KO enzim aktivitesiyle doğru orantılıdır [171]. Analizde kullanılan reaktifler ve hazırlanışları aşağıdadır:

- Fosfat tamponu (pH:7,5; 50 mM fosfat; 0,5 mM EDTA), 0,5 gr KH_2PO_4 , 3 gr Na_2HPO_4 ve 93 mg EDTA (Disodyum tuzu, dihidrat) tartılıp distile suda çözülüp, toplam hacmin 500ml'ye tamamlanmasıyla hazırlandı.

- Ksantin çözeltisi (2mM) 7,6mg katı ksantin 25ml fosfat tamponunda çözülerek hazırlandı.

- Kornea epitel doku süpernatanı: Biyokimyasal çalışmaya kadar -80°C'de saklanan kornea epitel örneklerine, oda sıcaklığında (20°C) eppendorf tüpü içindeyken 0,5 ml distile su ilave edildi. Eppendorf tüpü iç kurvatürüne uyumlu cam baget ile doku homojenize edildi. Sonra eppendorf tüpleri 20°C'de, santrifüj cihazında (Sorvall RMC 14) 7000g devirde santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası üst kısımdaki süpernatan alındı [172, 173].

Deney protokolü aşağıdaki gibi uygulandı:

FOSFAT TAMPONU	2,8 ml
KSANTİN ÇÖZELTİSİ	0,1 ml
SÜPERNATAN	0,1 ml

Deney tüpündeki çözeltinin absorbansı 293 nm dalga boyunda kuartz küvet kullanılarak distile suya karşı ölçüldü. Aynı çözeltiler oda sıcaklığında inkübe edilerek absorbansları 1 ve 24 saat sonra tekrar ölçüldü. Ölçüm değerleri arasındaki fark (ΔOD) ve ürik asitin molar absorpsiyon katsayısı kullanılarak enzim aktivitesi hesaplandı. Buna göre KO aktivitesi aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{KO aktivitesi (mIU/mg)} = (\Delta OD/\text{dakika}) * F / [\text{Protein konsantrasyon(mg/ml)}]$$

(Bu çalışmada F değeri=3000 alınmıştır) [173]

Çalışmaya dahil edilen olguların verileri SPSS programına aktarıldı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 18.0 paket programında yapıldı. Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler yaş için ortalama \pm standart sapma, K1, K2, ortK ve Kmax, topografik kornea kalınlıkları ve elevasyon değerleri için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum biçiminde; nominal ve ordinal değişkenler ise olgu sayısı şeklinde gösterildi. P <0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Elde edilen değerler her iki grup arasında ve keratokonus alt grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, üç grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı. Korelasyon analizinde gruplar normale uygun dağılım göstermediği için Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi - Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Refraktif Cerrahi ve Keratokonus Merkezi'ne Eylül 2017-Mart 2018 tarihleri arasında başvuran 54 keratokonus vakasının (Keratokonus grubu) 66 gözü; PRK tedavisi olmak için kliniğimize başvuran 32 vakanın (Kontrol grubu) 43 gözü çalışmaya dahil edildi. Keratokonus grubundaki 54 vakanın 32'si erkek (%59), 22'si kadın (%41); kontrol grubundaki 32 vakanın 16'sı erkek (%50), 16'sı kadın (%50) idi. Cinsiyet dağılımı açısından keratokonus ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,296$).

Çalışmaya dahil edilen keratokonus vakalarının yaş ortalaması $21,90 \pm 4,042$ (18-33) yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması ise $23,38 \pm 3,35$ (18-40) yıl idi. İki grubun yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,064$)(**Tablo 2**).

Tablo 2. Keratokonus ve Kontrol grubuna ait demografik özellikler

	Keratokonus Grubu (n=66)	Kontrol Grubu (n=43)	P değeri
Ortalama yaş, yıl	$21,90 \pm 4,042$	$23,38 \pm 3,35$	0,064
Cinsiyet, E / K	32 (%59) / 22 (%41)	16 (%50) / 16 (%50)	0,296

Ki-kare testi

Keratokonus ve kontrol grubunun görme keskinliği (Snellen) ve refraksiyon değerleri hesaplandı ve **Tablo 3.**'te ortalama ve standart sapma şeklinde özetlendi.

Tablo 3. Keratokonus ve kontrol grubunun görme keskinliği ve refraksiyon değerleri

	Keratokonus Grubu (ortalama \pm standart sapma)	Kontrol Grubu (ortalama \pm standart sapma)	P değeri
Düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği (Snellen)	0,34 (\pm 0,29)	0,15 (\pm 0,19)	<0,001
Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (Snellen)	0,6450 (\pm 0,19044)	0,92 (\pm 0,20)	<0,001
Sferik eşdeğer (D)	-4,45 (\pm 3,85)	-3,07 (\pm 4,07)	0,087
Silindirik refraksiyon (D)	-3,16 (\pm 2,04)	-1,59 (\pm 1,37)	<0,001
Manifest silindirik (D)	-2,34 (\pm 1,36)	-1,34 (\pm 1,055)	<0,001

Keratokonus ve kontrol grubuna ait topografik veriler **Tablo 4.**'te ortalama ve standart sapma şeklinde özetlendi.

Tablo 4. Keratokonus ve kontrol grubunun topografik değerleri

	Keratokonus Grubu (ortalama \pm standart sapma)	Kontrol Grubu (ortalama \pm standart sapma)	P değeri
K1 (D)	45,84 \pm (2,98)	42,76 \pm (1,50)	<0,001
K2 (D)	48,61 \pm (3,43)	44,29 \pm (1,87)	<0,001
K ort (D)	47,23 \pm (3,15)	43,53 \pm (1,63)	<0,001
K maks (D)	54,15 \pm (5,09)	45,26 \pm (2,24)	<0,001
Topografik astigmat (D)	-2,77 \pm (1,28)	-1,55 \pm (0,98)	<0,001
Santral kornea kalınlığı (μ m)	450,20 \pm (73,17)	546,05 \pm (28,43)	<0,001
En ince kornea kalınlığı (μ m)	445,41 \pm (47,15)	543,51 \pm (28,61)	<0,001
Koni apeks kornea kalınlığı (μ m)	462,22 \pm (45,03)	566,11 \pm (42,12)	<0,001
Ön elevasyon (μ m)	25,88 \pm (13,58)	3,61 \pm (1,82)	<0,001
Arka elevasyon (μ m)	55,89 \pm (31,02)	9,78 \pm (2,81)	<0,001

Keratokonus vakaları Amsler-Krumeich Keratokonus sınıflamasına göre kendi içinde gruplara ayrıldığında; 33 vakanın (%50) evre 1, 19 vakanın (%28,8) evre 2, 14 vakanın (%21,2) evre 3 olduğu saptandı. Alt gruplar arasındaki dağılım düzenli değildi ve keratokonus vakalarının büyük oranda erken evre grubuna dahil olduğu görüldü. **Tablo.5**'te keratokonus gruplarının evresine göre görme keskinliği, refraksiyon ve topografi değerleri özetlendi, dağılım düzenli olmaması nedeniyle ortanca, minimum ve maksimum değerler şeklinde belirtildi.

Tablo 5. Amsler-Krumeich sınıflamasına göre keratokonus alt gruplarının görme keskinliği, refraksiyon ve topografik değerleri

	Erken evre (n=33) (ortanca/min/maks)	Orta evre (n=19) (ortanca/min/maks)	İleri evre (n=14) (ortanca/min/maks)
Düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği (Snellen)	0,4 (0,05-1,0)	0,2 (0,03-1,0)	0,1 (0,03-0,8)
Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (Snellen)	0,8 (0,4-1,0)	0,7 (0,2-1,0)	0,32 (0,1-0,8)
Sferik eşdeğer (D)	-1,87 (-4,25 - 0,50)	-4,25 (-10,5 - -3,00)	-10,12 (-16,25 - -3,50)
Silindirik refraksiyon (D)	-2,0 (-4,75 - -0,25)	-3,0 (-5,75 - -0,75)	-5,12 (-9,25 - -2,50)
Manifest silindirik (D)	-2,0 (-4,0 - 0,0)	-2,25 (-5,0 - 0,0)	-3,37 (-5,25 - -1,50)
K1 (D)	44,55 (39,43 - 46,06)	46,75 (41,68 - 52,64)	48,89 (44,17 - 54,05)
K2 (D)	46,65 (42,65 - 49,85)	49,61 (45,04 - 53,14)	52,83 (46,33 - 59,73)
K ort (D)	45,49 (41,55 - 47,59)	48,20 (43,36 - 52,89)	50,72 (45,25 - 56,89)
K maks (D)	51,02 (45,56 - 56,98)	56,13 (48,59 - 67,34)	59,90 (50,71 - 66,48)
Topografik astigmat (D)	-2,24 (-4,51 - -0,54)	-2,85 (-5,25 - -1,50)	-3,50 (-6,09 - 2,16)
Santral kornea kalınlığı (µm)	470,50 (442 - 559)	453,50 (424 - 524)	400 (339 - 472)
En ince kornea kalınlığı (µm)	463,50 (410 - 536)	445 (403 - 499)	382 (322 - 463)
Koni apeks kornea kalınlığı (µm)	480 (423 - 554)	465 (412 - 517)	404 (348 - 490)
Ön elevasyon (µm)	16,50 (8 - 33)	27 (10 - 46)	42 (24 - 70)
Arka elevasyon (µm)	36 (14 - 70)	61,50 (13 - 100)	91,50 (33 - 150)

Keratokonus ve kontrol grubuna dahil vakaların kornea epiteli ksantin oksidaz enzim aktivite düzeyi (birim kütle başına enzim aktivitesi) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Ortalama KO enzim aktivite düzeyi; keratokonus grubunda 173,57 (\pm 87,61) mIU/mg, kontrol grubunda ise 223,71 (\pm 99,52) mIU/mg olarak saptandı. Mann-Whitney U testi ile keratokonus ve kontrol grubu arasında KO aktivite düzeyi karşılaştırıldı. Kornea epiteli KO aktivite düzeyinin keratokonus grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).

Tablo 6. Keratokonus ve kontrol grubunun Ksantin oksidaz aktivite düzeyi değerleri

	Keratokonus grubu (ortalama \pm standart sapma)	Kontrol grubu (ortalama \pm standart sapma)	P değeri
Ksantin Oksidaz aktivite düzeyi (mIU/mg)	173,57 (\pm 87,61)	223,70 (\pm 99,52)	< 0,001

Amsler-Krumeich sınıflamasına göre gruplara ayrılan keratokonus grubunda, kornea epitel ksantin oksidaz enzim aktivite düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,681$).

Tablo 7. Amsler-Krumeich sınıflamasına göre keratokonus alt gruplarının Ksantin Oksidaz aktivite düzeyi değerleri

	Erken evre (n=33)	Orta evre (n=19)	İleri evre (n=14)	P değeri
Ksantin Oksidaz aktivite düzeyi (mIU/mg)	173,66 (\pm 70,51)	187,53 (\pm 129,93)	154,37 (\pm 50,52)	0,681

Ksantin oksidaz enzim aktivite düzeylerinin, yaş-görme keskinliği-refraksiyon-topografik değerler ile korelasyonu, Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 8. Ksantin oksidaz aktivite düzeyi ile refraksiyon, görme keskinliği, topografik değerlerin korelasyonu (Spearman korelasyon analizi)

	Ksantin Oksidaz aktivitesi ile korelasyon (p değeri)
Düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği (Snellen)	0,467
Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (Snellen)	0,13
Sferik eşdeğer (D)	0,992
Silindirik refraksiyon (D)	0,679
Manifest silindirik (D)	0,417
K1 (D)	0,25
K2 (D)	0,406
K ort (D)	0,29
K maks (D)	0,651
Topografik astigmat (D)	0,902
Santral kornea kalınlığı (μm)	0,616
En ince kornea kalınlığı (μm)	0,654
Koni apeks kornea kalınlığı (μm)	0,587
Ön elevasyon (μm)	0,443
Arka elevasyon (μm)	0,32

5. TARTIŞMA

Keratokonus özellikle çocukluk ve genç erişkin çağda başlayıp, azalmış görme keskinliği ve kalitesi nedeniyle beklenen yaşam süresi yüksek olan üretken çağdaki popülasyonu olumsuz etkileyen bir ektatik kornea hastalığıdır. Son yıllarda KK tanı ve tedavisinde gelişmeler kaydedilmesine karşın, hastalığın etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu alanda çeşitli genetik faktörler etiyopatogeneizde suçlanmaktadır [58, 67, 79, 174]. Keratokonus çoğunlukla sporadik vakalar şeklinde görülse de, bazı vakalarda otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım paterni de mevcuttur [69]. Kollajen genleri (COL4A3, COL4A4) , Hepatosit-benzeri büyüme faktör geni, MicroRNA (MIR184) geni, DOCK9 geni keratokonusta araştırılmış ve ilişkisi ortaya konmuştur. Keratokonusun poligenik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Vizüel sistem homebox 1 geni en çok çalışma yapılan genlerden olmakla birlikte keratokonusla ilişkisini gösteren ve ilişkisiz olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur [60, 175]. Dolayısıyla keratokonusun sadece genetik faktörlerden kaynaklanmadığı, çevresel faktörlerin de hastalık etiyopatogenezinde (ultraviyole maruziyeti, göz kaşıma, kontakt lens kullanımı, atopi, vb) önemli olduğu düşünülmektedir [60, 174].

Ultraviyole maruziyetinin keratokonus etiyopatogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Yararlı etkilerinin yanında birçok zararlı etkisi bulunan UV ışınlarının UVA (320-400nm), UVB (290-320nm) ve UVC (100-290nm) olmak üzere üç farklı tipi vardır. UV ışınları deriyi etkilemesinin (bazal ve skuamöz hücreli kanser, melanoma, cilt yaşlanması gibi) yanında hem akut hem de kronik maruziyette UVA kornea ve lens, UVB ise özellikle korneaya zarar verebilmektedir [5]. Akut maruziyette göz çevresi eritem, fotokonjunktivit, kemozis, fotokeratit, anterior subkapsüler lens opasiteleri; kronik maruziyette hipomelanozis, aktinik keratoz, pingveakula, pterijum, senil katarakt görülebilmektedir. Normal şartlarda ozon tabakası UVC ve bir miktar UVB'yi filtre ederek yeryüzüne ulaşmasına engel olur [30]. Ambach ve Blumthaler, ozon tabakasında %10'luk kaybın non-melanoma cilt kanserlerinde %26, katarakt gelişiminde %6-8 oranında artışa neden olduğunu vurgulamışlardır [14]. Son yıllarda ozon tabakasında incelleme nedeniyle ozon tabakasının UV engelleme fonksiyonu azalmaktadır, bundan hareketle gelecek

yıllarda UV maruziyeti artacağı, özellikle deri ile oküler dokularda akut/kronik hasarın ve UV ilişkili hastalıkların artacağı (keratokonus gibi) öngörülebilmektedir.

Ultraviyole superoksit-hidrojen radikalleri, hidrojen peroksit gibi ekzojen kaynaklı ROS oluşumuna neden olarak ayrıca direkt DNA hasarı vererek birçok doku için tehlike yaratmaktadır [5-7] Kornea glob yapısının en önünde yer alması sebebiyle güneş ışığı (dolayısıyla ultraviyole ışınlar) ve atmosferik oksijene sürekli maruz kalmaktadır. Sağlıklı kornea UVA'nın yaklaşık %34'ünü, UVB'nin yaklaşık %80'ini absorbe etmektedir [13]. Sağlıklı korneanın UV'ye karşı bariyer görevi ve gözü UVB'nin zararlı etkilerine karşı koruma özelliği [7, 15, 16]; UV'yi absorbe ve detoksifiye etmesi ile oksidan / anti-oksidan dengesini kurması sayesinde [13]. Toplam kornea kalınlığının %10'luk kısmını oluşturan kornea epitelinin su ve suda çözülmüş maddelerin göze girişinde difüzyon bariyeri, mikroorganizmaların göze girişinde mekanik bariyer görevi görmesinin yanı sıra UV absorbe ve filtre etme özelliği mevcuttur. Epitel hücrede yer alan aldehid dehidrogenaz UV absorbansından sorumludur ve keratokonusu aldehid dehidrogenazın azaldığı gösterilmiştir. Sağlıklı kornea epiteliyle kıyaslandığında, keratokonuslu kornea bazal epitel hücrelerinde genişleme, irregüler düzenlenme ve hücre yoğunluğunda belirgin azalma olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca kornea epitel kalınlığı ile keratokonus hastalık şiddeti arasında negatif korelasyon bildiren yayınlar mevcuttur [25, 26]. Ancak epitel kalınlığı ve keratokonus şiddeti ile ilişkisiz olduğunu gösteren [76] ve hatta keratokonuslu kornealarda epitel kalınlığı arttığını gösteren çalışmalar [28, 29] da mevcuttur. Dolayısıyla bu konuda bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bu bilgilerden hareketle; keratokonus etyopatogenezinde UV hasarı göz önüne alındığında, UV filtre ve absorbe etme fonksiyonun kornea epitelinin niceliksel özellikleri (kalınlık gibi) yanı sıra niteliksel özelliklerinde de defekt olabileceğini düşündürmektedir.

Keratokonius etyopatogenezinde oksidan/antioksidan dengesinde bozulma ve oksidatif stres hasarı son yıllarda en çok suçlanan mekanizmalardan biri konumuna gelmiştir. Keratokonius kornealarda ise süperoksit ve serbest radikallerin anormal işlevleri olduğu, kornea içinde peroksinitrit ve destrüktif aldehitlerin arttığı görülmüştür [123]. Keratokonius kornealarda 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA) gibi oksidatif stres ürünlerinin yüksek çıkması da keratokonus etyopatogenezinde oksidatif stres varlığı fikrini desteklemektedir. Keratokoniusla ilgili birçok çalışmanın ortak noktası kornea stroması üzerinde

yoğunlaşılmasıdır; bu durum keratokonusun stroma kaynaklı bir patoloji olduğu hipotezinden kaynaklanmaktadır. Ancak keratokonusta patogenezin epitel bazal hücrelerinden başlayan bir dejenerasyon olduğu görüşü de, yaygın kabul gören bir teoridir [176]. Bu bakış açısına ek olarak keratokonusun oluşumunda kornea epitel tabakasının UV filtre edici özelliğinde defekt olabileceğini, dolayısıyla epitel altı katmanların (stroma başta olmak üzere) normalden daha fazla UV hasarına maruz kalabileceğini düşünmekteyiz. Çağır N ve ark. çalışmalarında, keratokonuslu kornea epitelinin ultraviyole filtre etme özelliğinin azaldığını göstermişlerdir [32]. UV'ye sekonder keratokonik korneada oksidatif stres artışı iyi bilinmektedir; anti-oksidan enzimlerde azalma çok çalışılmış olmakla birlikte, pro-oksidan enzimlerle ilgili literatür sınırlıdır. Ksantin oksidaz enzimi, UV'ye sekonder oksidatif stres oluşumunda başlıca aktördür; akut UV maruziyetinde korneanın epitelinden başlamak üzere endotele kadar aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir [5]. Literatürde keratokonuslu kornea epitelinde (ve hatta tüm keratokonuslu kornea dokusunda) ksantin oksidaz enzim aktivite düzeyini araştıran, hastalığın klinik evresi ile korelasyonunu değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda ilk çalışmadır.

Ksantin oksidoredüktaz (KOR) adenosintrifosfat (ATP) ve pürin nükleotidlerin yıkımında rol alan, ksantin dehidrogenaz (KD) ve ksantin oksidaz (KO) olmak üzere iki farklı fonksiyona sahip bir enzimdir. KOR enzimi karaciğer, deri, kalp, böbrek, ince bağırsak ve kornea dokusunda bulunmaktadır. Fizyolojik şartlarda intrasellüler KOR enziminin büyük kısmı (%80-90) NAD⁺ koenzimi kullanır ve NADH ile ürik asit oluşturan reaksiyonu katalizler; az bir kısmı (%10-20) ise moleküler oksijeni kullanarak oksijen radikalleri (süperoksit anyonu)/hidrojen peroksit ile ürik asit oluşturan reaksiyonu katalizler. Patolojik şartlarda (UV maruziyeti, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi) toplam KOR enziminin KO kısmı oransal olarak artar, böylece reaktif oksijen radikalleri ve hidrojen peroksit artar [17]. Kornea dokusunda yapılan histopatolojik çalışmada KO enziminin diğer oksidan karakterli enzimlerden farklı olarak, kornea santralinden periferine kadar epitel katmanının her bölgesinde mevcut olduğu ve UV ilişkili değişen aktivitesinin ölçülebilir olduğu gösterilmiştir [148].

Ksantin oksidaz enziminin sistemik hastalıklardaki (hiperürisemi gibi) rolü iyi bilinmektedir. Hayvansal gıdalla aşırı beslenme sonucu oluşan ve hiperürisemi ile

seyreden gut hastalığında artan pürin nükleotidlerinin yıkımından sorumlu enzim ksantin oksidazdır. Hiperürisemi ayrıca metabolik sendrom, insülin direnci, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir [154]. Bazı oftalmolojik hastalıklarda (kuru göz, kornea yara iyileşmesi, senil katarakt, psödoeksfoliasyon sendromu, üveit, retinal vasküler hastalıklar gibi) KO enziminin rolü araştırılmış ve KO enzim aktivitesindeki değişimlerle göz dokularının etkilendiği gösterilmiştir [165-168, 170, 177]. Ancak literatürde keratokonuslu kornealarda KO aktivitesini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Ultraviyole-B radyasyonun insan keratinositlerinde ve endotel hücrelerinde potent uyarıcı olarak ksantin oksidaz enzimine etki ettiği ve aktivitesini değiştirdiği bilinmektedir [178, 179]. Çalışmamızda keratokonuslu kornealarda ksantin oksidaz enziminin kronik dönem UV hasarı oluşmasında aktör olabileceği hipotezinden hareketle, keratokonus ve kontrol grubunda kornea epitel ksantin oksidaz enzim aktivite düzeyini spektrofotometrik yöntemle değerlendirdik. Keratokonus grubunda KO aktivite düzeyi sağlıklı kornealara göre anlamlı oranda düşüktü ($p < 0,001$). Artmış serbest radikal yükünün ve ultraviyolenin bizzat kendisinin antioksidan enzimlere olduğu kadar oksidan karakterli enzimlere de zarar verdiği bilinmektedir; dolayısıyla bu bulgumuz bize enzimin sentez aşamalarında veya işlevselliğinde UV etkisiyle bir azalma olabileceğini düşündürebilir.

Cejkova ve Lojda tavşan gözünde yaptıkları çalışmada, normal, UVB (312nm) ile 4 gün ve 10 gün maruziyete uğramış kornealarda ksantin oksidaz enzim aktivitesinin histokimyasal boyanma düzeyini karşılaştırmışlardır. Ksantin oksidaz aktivite düzeyini normal korneaların epitel ile endotel katında ve lens epitelinde yüksek bulmuşlardır. UVB ile ilk 4 günlük maruziyette öncelikle/özellikle kornea epitel katından başlayarak kornea endoteli ve lens epitelinde ksantin oksidaz boyanma düzeyinin normalekiyasla arttığını göstermişlerdir. UVB ile uzamış (5-10gün arası) maruziyette ise ksantin oksidaz aktivitesinde kademeli bir düşüş gözlenmiştir [17]. Çağıl N ve ark. çalışmalarında, keratokonuslu kornea epitelinin UV filtre etme özelliğinin azaldığını göstermişlerdir [32]. Literatürde keratokonuslu kornealardaki fibroblastların oksidatif strese normale göre daha duyarlı oldukları ve oksidan stres altında mitokondrial disfonksiyon ve mitokondrial DNA hasarında artış olduğu gösterilmiştir [122]. Korneada deneysel UV hasarını araştıran Koliopoulos ve Margaritis yüksek doz (5×10^6 erg/cm²) UV etkisiyle epitel kalınlığında azalma,

stroma tabakasında ödem, kollajen fibrillerinde dezorganizasyon, en derin katman olan endotel hücrelerinde dejenerasyon saptamışlardır [19]. Bu bilgiler ışığında, korneanın UVB ile uzamış maruziyetine benzer şekilde, keratokonus grubunda da ksantin oksidaz aktivite düzeyinin normale göre düşük olması; keratokonus etyopatogenezinde kronik UVB maruziyetini destekler niteliktedir. Ayrıca normal şartlarda insan korneasının maruz kaldığı UVB dozu, deneysel ortam UVB dozuna göre daha azdır. Bu durum keratokonuslu kornea epitelinin ultraviyole filtre ve absorbe etme özelliğindeki bir defekt nedeniyle, UV ve oksidan strese hipersensitif olan fibroblastların (deneysel UVB dozuna benzer şekilde) normalden daha fazla ultraviyoleye maruz kalmasıyla sonuçlanacağını düşündürmektedir.

Reaktif oksijen radikalleri (ROR) sinyal iletimi, hücresel metabolizma, gen ekspresyonu gibi fizyolojik süreçlerde yer almasının yanısıra makrofajları uyarak programlanmış hücre ölümüne zemin hazırlayabilmektedir [1]. ROR (süperoksid ve hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit, tekli oksijen) protein, lipid ve DNA ile etkileşerek biyolojik sistemleri hasarlandırır [180]. Ultraviyole radyasyon ROR oluşumunu artırarak, kutanöz ve oküler dokulara zarar verir [181]. Sağlıklı Kornea düşük molekül ağırlıklı anti-oksidanlar (askorbik asit, E-vitamini, glutatyon gibi), yüksek molekül ağırlıklı anti-oksidanlara (süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi) sahiptir. Ayrıca yapısındaki aldehid dehidrogenaz sayesinde UV absorbe edebilmektedir [147]. Keratokonik bir korneada stromal kalınlığın normal bir korneaya göre daha ince olduğu bilinmektedir. Bu durumun keratokonusta proteinaz inhibitörlerinin azalması ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi proteinazların aktivitesinin ise artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Keratokonusta proteinazların aktivitesinde artış görülmesinin nedeni çoğunlukla bu hastalarda gelişen oksidatif strese bağlıdır. Oksidatif stres, oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması olayıdır [31]. Keratokonusta antioksidan enzimlerin azaldığı iyi bilinmektedir; ancak oksidan enzimlerle ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Bizim çalışmamızda keratokonuslu kornea epitelinde oksidan karakterli ksantin oksidaz enzimi aktivite düzeyi araştırılmıştır ve normale göre düşük bulunmuştur. Cejkova ve ark. albino tavşanların kornealarında yaptıkları çalışmada, kontrol grubunda, 4gün ve 8gün boyunca UVB (312nm) uygulanan gruplarda oksidan enzimlerin (ksantin oksidaz (KO), D-amino asit oksidaz (DAO), alfa-hidroksi asit oksidaz) değişimini histokimyasal yöntemle

araştırmışlardır. Normal korneada ksantin oksidaz aktivite düzeyi diğer iki enzimden fazla bulunmuştur. Kısa süreli (4gün) UV-B uygulanan grupta kornea epiteli KO ve DAO aktivitesinde normale artış; uzun dönem (8gün) uygulamada normale göre kornea epiteli KO ve DAO aktivitesinde azalma saptamışlardır. Uzun dönem UV-B maruziyetinde, enzimin direkt UVB hasarıyla denatüre olabileceği veya parçalanmış epitel katmanı nedeniyle gözyaşına karıştığı için KO aktivitesinin azalabileceğini ortaya atmışlardır. Aynı çalışmada uzun dönem UVB maruziyetinde epitel katında (normal epitele kıyasla) KO aktivitesi azalmasına karşın, stromada ve endotelde KO aktivitesi belirginleştiği saptanmıştır. Ayrıca kısa dönem UVB uygulamasına kıyasla uzun dönem UVB uygulamada, endotele komşu aköz hümörde inflamatuvar hücreler görülmeye başlandığı saptanmıştır [5]. Bizim çalışmamızda da keratokonuslu kornea epiteli KO aktivitesinin normale göre düşük olmasında yukarıdaki mekanizmaların etkisi olabilir. Siwik ve ark. kardiyak dokuda yaptıkları çalışmada, KO enzimi ile bu enzimin ürünü olan hidrojen peroksitin matriks metalloproteinaz (MMP) düzeyini artırarak doku remodelingine neden olduğunu göstermiştir. KO ve hidrojen peroksitin sentezlenen toplam protein miktarını değiştirmeden, kollajen sentezini azalttıkları saptamışlardır [20]. Keratokonususta da MMP'lerin stromal doku yıkımını artırdığı ve stroma kalınlığında incelmeye neden olduğu iyi bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında, epitel katmanının UV filtre/absorbe etme yeteneğinde defekt nedeniyle keratokonuslu korneada da stroma ve endotelin UV'ye daha çok maruz kalacağı ve bu katmanlarındaki KO aktivitesinin artmış olabileceği düşünülebilir. Artmış KO ve radikaller MMP gibi enzimlerle etkileşerek keratokonuslu korneada görülen doku harabiyetinden, inflamatuvar hücre artışına neden olarak inflamasyon kaskadının aktifleşmesinden sorumlu olabilir. Bu hipotezin doğrulanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Oksidoredüktaz enzim ailesi insanda pek çok dokuda görev almaktadır. NADPH dehidrogenaz enzimi ROR oluşumu neden olabilen oksidoredüktaz enzim ailesinin bir üyesidir [182]. Literatürde keratinositlerin akut UV maruziyetinde NADPH dehidrogenazın hızlıca aktive olup ROR üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir [142, 183]. NADPH dehidrogenazın hücrelerin oksidatif sisteme adaptasyonu sağlayan veya apoptoz aktivasyonuna neden olan bir "alarm sistemi" olabileceği ortaya atılmıştır [184]. Keratokonuslu kornea epitelinde yapılan bir çalışmada NADPH dehidrogenaz enziminin normale kıyasla düşük olduğu

bulunmuştur [185]. Bizim çalışmamızda keratokonuslu kornea epitelinde daha önce araştırılmayan (oksidoredüktaz enzim ailesinde yer alan) ksantin oksidaz değerlendirildi ve (NADPH dehidrogenaza benzer şekilde) normale kıyasla düşük bulundu ($p < 0.001$). NADPH dehidrogenaz/oksidaz enzimi aposinin ile inhibe edildiğinde; superoksit anyonu ve KOR'dan KO dönüşümünün azaldığı literatürde gösterilmiştir [161]. Dolayısıyla KO'daki azalmanın tetikleyicisi NADPH dehidrogenaz aktivite inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Keratokonus epitelinde antioksidan enzimlerdeki azalmaya benzer şekilde bu iki UV ilişkili ve oksidan karakterli enzimin de keratokonuslu kornea epitelinde düşük bulunması; kornea epitelinde yapısal bir defekt ile ilişkili olabilir ve bu durum korneanın derin katmanları etkileyebilir. Çalışmamızda ayrıca Amsler-Krumeich Keratokonus Evrelemesi'ne göre keratokonus grubu kendi içinde "evre 1 / evre 2 / evre 3" olmak üzere üç gruba ayrıldı. 33 vakanın (%50) erken evre, 19 vakanın (%28,8) orta evre, 14 vakanın (%21,2) ileri evre keratokonus olduğu, klinik pratikle benzer şekilde erken evre keratokonus olgularının çoğunlukta olduğu saptandı. Keratokonus evrelerine göre KO aktivite düzeyi açısından kıyaslama yapıldığında gruplar arası fark gözlenmedi ($p = 0.681$). Alt gruplar sayıca dengesiz ve daha çok erken evre keratokonus vakası olduğu için istatistiksel olarak yanılmaya sebep olabileceğini düşündük.

Ksantin oksidaz enzimi moleküler oksijeni kullanarak adenozintrifosfat (ATP) ve pürin nükleotidlerinden, oksijen radikalleri/hidrojen peroksit & ürik asit oluşturan reaksiyonu katalizler. KO enzimi ile oluşan ROR protein, lipid ve DNA'ya hasar verir. Lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehidin (MDA) keratokonusunda yükseldiği gösterilmiştir [123]. Ayrıca Haberland ve ark MDA'nın negatif geribildirim yoluyla ksantin oksidaz aktivitesini baskıladığını göstermiştir [186]. Dolayısıyla keratokonusunda artan MDA'nın ksantin oksidaz aktivitesini azaltabileceği düşünülebilir. Öte yandan Saijyothi ve ark. keratokonuslu gözlerden elde ettikleri gözyaşı örneklerinde ürik asit düzeyi ölçmüş ve normale kıyasla keratokonuslu örneklerde ürik asidin arttığını göstermişlerdir [187]. Literatürde ürik asidin ksantin oksidaz enziminin "yarışmasız" inhibitörü olma özelliği gösterilmiştir. Aynı zamanda ürik asit bağımlı ksantin oksidaz inhibisyonu, süperoksit radikal oluşumunda görece artışla sonuçlanmıştır [188]. Bu bilgiler ışığında uyarılan ksantin oksidaz enzimi UV ile uyarılınca ürik asit artacağı, bir kez artan ürik asidin ksantin oksidaz aktivitesini "yarışmasız" inhibisyonla baskılayacağı düşünüldüğünde; keratokonusunda ksantin

oksidaz aktivitesi azlığı ve yarışmasız inhibisyon nedeniyle keratokonus şiddeti/evreleri arasında anlamlı fark olmayabileceği sonucuna varılabilir. Artan süperoksit radikali de keratokonuslu korneadaki oksidatif stres artışıyla ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda normale kıyasla keratokonuslu epitelde KO aktivitesi anlamlı olarak düşük bulunmuş; keratokonus şiddeti/evreleri ile ksantin oksidaz aktivitesi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her ne kadar keratokonus alt grupları sayıca dengesiz olsa da, gruplar arasında fark olmamasında yukarıdaki mekanizmanın da etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sağlıklı korneayla kıyaslandığında keratokonuslu korneada bazal epitel hücrelerinde genişleme, multiple Bowman membran kırıkları, stromal incelme, keratosit dansitesinde azalma, kollajen fibrillerde azalma / irregüler düzenlenme olduğu literatürde gösterilmiştir [21]. Bu histolojik bulgulara ek olarak keratokonus hastalığında korneal sinirlerde belirginleşme hastalığın karakteristik özelliklerdendir[79]. Bazal epitel ve Bowman membran arasında yer alan subbazal korneal sinir pleksusun kornea sensitivitesinde rol almaktadır. Yapılan çalışmalarda keratokonus şiddeti ile kornea sensitivitesi arasında negatif korelasyon [189]; korneal sinir dansitesi ile keratokonus şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [88]. Korneal subbazal sinir pleksusundaki değişimlerin keratokonus etiyopatogenezinde ve progresyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir [77]. Sağlıklı korneada "nevre growth faktör (NGF)" ve reseptörleri eksprese edilmezken, keratokonusta NGF ve reseptörü yanında brain-derived nörotrofik faktör (BDNF), silier nörotrofik faktör ve nörotrofin (NT)-4 seviyeleri istatistiksel anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. BDNF normal kornea epitelinde eksprese edilmesine karşın, keratokonusta epitelden anterior stromal tabakaya kadar eksprese edildiği de gösterilmiştir [190]. Allopurinol, ksantin oksidaz inhibitörüdür ve domuz ve insan fetüsünde toksik hidroksil radikallerini/reaktid oksijen radikallerinin düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Prickaerts ve ark. Domuz fetüslerinde yaptığı çalışmada prenatal allopurinol uygulamasıyla, dorsal hipokampal bölgedede plastisite sağlayan BDNF ve sinyal iletim yolağındaki maddelerin arttığını göstermiştir [191]. Dolayısıyla ksantin oksidaz aktivitesinin inhibisyonu ile sinir büyüme faktörlerinin artması, benzer mekanizmayla kornea dokusunda da sinir büyüme faktörlerinin artmasına ve sinir hücrelerinde belirginleşmeye neden olabilir. Keratokonuslu korneada lokalize sinir fibrillerindeki kalınlaşma, özellikle Bowman membranı kırık

alanlarına komşu alanlarda görülür ve sinir lifleri etrafında keratosit kümeleri izlenmiştir [88]. Keratokonusta UV filtre etme yeteneğindeki defekte sekonder kronik UV hasarı ve çeşitli mekanizmalarla ksantin oksidaz aktivitesi baskılanması, sinir büyüme faktörlerinde artışla sonuçlanabilir. Bu durum sinirler ve kornea dokusunda değişimlerle sonuçlanan bir dizi olayın tetikleyicisi olabilir.

Sonuç olarak ksantin oksidaz aktivite düzeyi, klinik kullanımda normal ve keratokonuslu olguların ayırımında kullanılabilir. Keratokonuslu kornealarda antioksidan (superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon reduktaz gibi) enzimlerdeki düşüklüğün yanı sıra, oksidan karakterli KO ve NADPH oksidaz gibi enzimlerin kornea epitelinde düşük bulunması; kornea epitelinde yapısal defekt nedeniyle stromal hasarın tetiklenebileceğini düşündürülebilir. Ayrıca ksantin oksidaz enzimi keratokonus etiyopatogenezinde kornea epitelinin ultraviyole geçirgenliğinde artışa ikincil oksidan / antioksidan dengesinin bozulmasında, stromada UV ilişkili hasar oluşmasında rol oynayabilir. Ancak KO enziminin keratokonus etiyopatogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için epitel, stroma ve endotel dahil olmak üzere korneanın tüm katmanlarında, gözyaşında ve ön kamarada bu enzimin varlığı / aktivitesi daha ileri çalışmalarla araştırılmalıdır. Patogenezdeki süreci daha iyi anlayabilmek için subklinik ve form fruste keratokonus örneklerinde de ksantin oksidaz düzeyi araştırılmalıdır. Enzim aktivite düzeyine ek olarak Western Blot gibi enzim miktarını direkt ölçebilen yöntemlerle sonuç teyit edilmeli; enzim aktivitesindeki azalmanın niceliksel ve/veya niteliksel yönü ortaya konulmalıdır.

6. SONUÇLAR

- Keratokonik kornea epitelinde Ksantin Oksidaz aktivitesi, normal kornea epiteline kıyasla düşük bulunmuştur.
- Kornea epitel Ksantin Oksidaz enzim aktivite düzeyi, klinik pratikte KK ile normal korneaların ayırıcı tanısında kullanılabilir.
- Ksantin Oksidaz aktivitesindeki değişim, keratokonusta görülen histopatolojik değişikliklerle ilişkili olabilir.
- Oksidatif stresin arttığı KK'de oksidan karakterli bir enzim aktivitesinin düşük olması, kornea epitelinde yapısal bir patolojiden kaynaklanabilir.
- Epitel kaynaklı bu patoloji, UV geçirgenlik artışına sekonder stromal değişimlerin tetikleyicisi olabilir.

7. KAYNAKLAR:

1. Wojcik, K.A., et al., *Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy*. Int J Mol Sci, 2013. **14**(9): p. 19294-308.
2. Birben, E., et al., *Oxidative stress and antioxidant defense*. World Allergy Organ J, 2012. **5**(1): p. 9-19.
3. Kryston, T.B., et al., *Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis*. Mutat Res, 2011. **711**(1-2): p. 193-201.
4. Harman, D., *Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry*. J Gerontol, 1956. **11**(3): p. 298-300.
5. Cejkova, J., et al., *Reactive oxygen species (ROS)-generating oxidases in the normal rabbit cornea and their involvement in the corneal damage evoked by UVB rays*. Histol Histopathol, 2001. **16**(2): p. 523-33.
6. Cejkova, J. and C. Cejka, *The role of oxidative stress in corneal diseases and injuries*. Histol Histopathol, 2015. **30**(8): p. 893-900.
7. Cejkova, J., et al., *UV Rays, the prooxidant/antioxidant imbalance in the cornea and oxidative eye damage*. Physiol Res, 2004. **53**(1): p. 1-10.
8. Balasubramanian, D., *Ultraviolet radiation and cataract*. J Ocul Pharmacol Ther, 2000. **16**(3): p. 285-97.
9. Ringvold, A., *Aqueous humour and ultraviolet radiation*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1980. **58**(1): p. 69-82.
10. Ringvold, A., *The significance of ascorbate in the aqueous humour protection against UV-A and UV-B*. Exp Eye Res, 1996. **62**(3): p. 261-4.
11. Ringvold, A., *In vitro evidence for UV-protection of the eye by the corneal epithelium mediated by the cytoplasmic protein, RNA, and ascorbate*. Acta Ophthalmol Scand, 1997. **75**(5): p. 496-8.
12. Ringvold, A., *Corneal epithelium and UV-protection of the eye*. Acta Ophthalmol Scand, 1998. **76**(2): p. 149-53.
13. Cejka, C. and J. Cejkova, *Oxidative stress to the cornea, changes in corneal optical properties, and advances in treatment of corneal oxidative injuries*. Oxid Med Cell Longev, 2015. **2015**: p. 591530.
14. Ambach, W. and M. Blumthaler, *Biological effectiveness of solar UV radiation in humans*. Experientia, 1993. **49**(9): p. 747-53.
15. Zigman, S., *Ocular light damage*. Photochem Photobiol, 1993. **57**(6): p. 1060-8.
16. Kabuyama, Y., et al., *Early signaling events induced by 280-nm UV irradiation*. Eur J Biochem, 2002. **269**(2): p. 664-70.
17. Cejkova, J. and Z. Lojda, *Histochemical study on xanthine oxidase activity in the normal rabbit cornea and lens and after repeated irradiation of the eye with UVB rays*. Acta Histochem, 1996. **98**(1): p. 47-52.
18. Haaskjold, E., et al., *Early cell kinetic effects of a single dose of narrow-banded ultraviolet B irradiation on the rat corneal epithelium*. Photochem Photobiol, 1993. **57**(4): p. 663-6.

19. Koliopoulos, J.X. and L.H. Margaritis, *Response of the cornea to far ultraviolet light: an ultrastructural study*. Ann Ophthalmol, 1979. **11**(5): p. 765-9.
20. Siwik, D.A., P.J. Pagano, and W.S. Colucci, *Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts*. Am J Physiol Cell Physiol, 2001. **280**(1): p. C53-60.
21. Khaled, M.L., et al., *Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus*. Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 7803029.
22. D, N. and S. T, *Advances in Ophthalmology*. 2012.
23. Mocan, M.C., et al., *In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus*. Curr Eye Res, 2008. **33**(11): p. 933-9.
24. Mathew, J.H., J.D. Goosey, and J.P. Bergmanson, *Quantified histopathology of the keratoconic cornea*. Optom Vis Sci, 2011. **88**(8): p. 988-97.
25. Bitirgen, G., et al., *In vivo corneal confocal microscopic analysis in patients with keratoconus*. Int J Ophthalmol, 2015. **8**(3): p. 534-9.
26. Yadav, R., et al., *Epithelium and Bowman's layer thickness and light scatter in keratoconic cornea evaluated using ultrahigh resolution optical coherence tomography*. J Biomed Opt, 2012. **17**(11): p. 116010.
27. Erie, J.C., et al., *Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study*. American journal of ophthalmology, 2002. **134**(5): p. 689-695.
28. Hollingsworth, J.G., N. Efron, and A.B. Tullo, *In vivo corneal confocal microscopy in keratoconus*. Ophthalmic and Physiological Optics, 2005. **25**(3): p. 254-260.
29. Uçakhan, Ö.Ö., et al., *In vivo confocal microscopy findings in keratoconus*. Eye & contact lens, 2006. **32**(4): p. 183-191.
30. Shoham, A., et al., *Oxidative stress in diseases of the human cornea*. Free Radic Biol Med, 2008. **45**(8): p. 1047-55.
31. SARAÇ, Ö. and N. ÇAĞIL, *Keratokonuz Etiyopatogenezinde Güncel Gelişmeler: Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Apoptoz*. Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology, 2018. **27**(2): p. 140-147.
32. Cagil, N., et al., *Decreased UV-filtering ability of corneal epithelium may be the cause of stromal pathologies in keratoconus*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2017. **58**(8): p. 2636-2636.
33. G, G., *Gözün Embriyolojisi*, in *Temel Göz Hastalıkları*, A. P and A. YA, Editors. 2001, Güneş Kitapevi Ankara. p. 29-35.
34. 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.
35. Hwang, D., *The intrastromal corneal ring segment: Current status and review of US Phase II clinical results*. OPHTHALMOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA, 1997. **10**: p. 591-598.
36. 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.
37. J, S., *Cornea and External Diseases*, in *Ophthalmology*, Y. M and D. JS, Editors. 2004, Mosby: St. Louis. p. 395-545.
38. P, A., *Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri*. 2009, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

39. Kanski, J.J. and B. Bowling, *Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım*. Vol. 7. 2011, Güneş Tıp Kitabevleri.
40. Scott, J.E., *Proteoglycan-fibrillar collagen interactions*. Biochem J, 1988. **252**(2): p. 313-23.
41. Scott, J.E. and T.R. Bosworth, *A comparative biochemical and ultrastructural study of proteoglycan-collagen interactions in corneal stroma. Functional and metabolic implications*. Biochem J, 1990. **270**(2): p. 491-7.
42. Johnson, D.H., W.M. Bourne, and R.J. Campbell, *The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas*. Arch Ophthalmol, 1982. **100**(12): p. 1942-7.
43. Komai, Y. and T. Ushiki, *The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1991. **32**(8): p. 2244-58.
44. Marshall, G.E., A.G. Konstas, and W.R. Lee, *Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. II. Collagen types V and VI*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1991. **229**(2): p. 164-71.
45. Kanski, J.J. and B. Bowling, *Clinical ophthalmology: a systemic approach*. Elsevier Publisher, 2011. **18**: p. 746.
46. Rapuano, C.J., J.A. Fishbaugh, and D.J. Strike, *Nine point corneal thickness measurements and keratometry readings in normal corneas using ultrasound pachymetry*. Insight, 1993. **18**(4): p. 16-22.
47. Eysteinnsson, T., et al., *Central corneal thickness, radius of the corneal curvature and intraocular pressure in normal subjects using non-contact techniques: Reykjavik Eye Study*. Acta Ophthalmol Scand, 2002. **80**(1): p. 11-5.
48. Elder, S.D. and A.G. Leigh, *Diseases of the outer eye*. 1965: Henry Kimpton.
49. Lema, I., et al., *Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects*. Cornea, 2008. **27**(7): p. 758-63.
50. Li, X., et al., *Genetic association of COL5A1 variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(4): p. 2696-704.
51. Li, X., et al., *An association between the calpastatin (CAST) gene and keratoconus*. Cornea, 2013. **32**(5): p. 696-701.
52. Rabinowitz, Y.S., *Keratoconus*. Surv Ophthalmol, 1998. **42**(4): p. 297-319.
53. Gokhale, N.S., *Epidemiology of keratoconus*. Indian J Ophthalmol, 2013. **61**(8): p. 382-3.
54. Nielsen, K., et al., *Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark*. Acta Ophthalmol Scand, 2007. **85**(8): p. 890-2.
55. Tanabe, U., et al., *[Prevalence of keratoconus patients in Japan]*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1985. **89**(3): p. 407-11.
56. Assiri, A.A., et al., *Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(11): p. 1403-6.
57. Jafri, B., et al., *Higher order wavefront aberrations and topography in early and suspected keratoconus*. J Refract Surg, 2007. **23**(8): p. 774-81.
58. Edwards, M., C.N. McGhee, and S. Dean, *The genetics of keratoconus*. Clin Exp Ophthalmol, 2001. **29**(6): p. 345-51.

59. Rabinowitz, Y.S., *The genetics of keratoconus*. Ophthalmol Clin North Am, 2003. **16**(4): p. 607-20, vii.
60. Loukovitis, E., et al., *Genetic Aspects of Keratoconus: A Literature Review Exploring Potential Genetic Contributions and Possible Genetic Relationships with Comorbidities*. Ophthalmol Ther, 2018.
61. Vazirani, J. and S. Basu, *Keratoconus: current perspectives*. Clin Ophthalmol, 2013. **7**: p. 2019-30.
62. Fernandes, B.F., et al., *Histopathological study of 49 cases of keratoconus*. Pathology, 2008. **40**(6): p. 623-6.
63. Sturbaum, C.W. and R.L. Peiffer, Jr., *Pathology of corneal endothelium in keratoconus*. Ophthalmologica, 1993. **206**(4): p. 192-208.
64. Sawaguchi, S., et al., *Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus*. Arch Ophthalmol, 1989. **107**(10): p. 1507-10.
65. 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.
66. Lema, I. and J.A. Duran, *Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus*. Ophthalmology, 2005. **112**(4): p. 654-9.
67. Kim, W.J., et al., *Keratocyte apoptosis associated with keratoconus*. Exp Eye Res, 1999. **69**(5): p. 475-81.
68. 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.
69. Cristina Kenney, M. and D.J. Brown, *The cascade hypothesis of keratoconus*. Cont Lens Anterior Eye, 2003. **26**(3): p. 139-46.
70. Zadnik, K., et al., *Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(13): p. 2537-46.
71. Georgiou, T., et al., *Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients*. Eye (Lond), 2004. **18**(4): p. 379-83.
72. Perry, H.D., J.N. Buxton, and B.S. Fine, *Round and oval cones in keratoconus*. Ophthalmology, 1980. **87**(9): p. 905-9.
73. Ozgurhan, E.B., et al., *Evaluation of corneal microstructure in keratoconus: a confocal microscopy study*. Am J Ophthalmol, 2013. **156**(5): p. 885-893.e2.
74. Scroggs, M.W. and A.D. Proia, *Histopathological variation in keratoconus*. Cornea, 1992. **11**(6): p. 553-9.
75. Sawaguchi, S., et al., *Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas*. Arch Ophthalmol, 1998. **116**(1): p. 62-8.
76. Erie, J.C., et al., *Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study(a)*. Am J Ophthalmol, 2002. **134**(5): p. 689-95.
77. Brookes, N.H., et al., *Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus*. Exp Eye Res, 2003. **77**(4): p. 515-24.
78. Patel, D.V., et al., *Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus*. Eye (Lond), 2009. **23**(3): p. 586-92.

79. Sherwin, T. and N.H. Brookes, *Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis*. Clin Exp Ophthalmol, 2004. **32**(2): p. 211-7.
80. Buddi, R., et al., *Evidence of oxidative stress in human corneal diseases*. J Histochem Cytochem, 2002. **50**(3): p. 341-51.
81. Gatziooufas, Z. and S. Thanos, *Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during pregnancy*. J Endocrinol Invest, 2008. **31**(3): p. 262-6.
82. Kocak Altintas, A.G., U. Gul, and S. Duman, *Bilateral keratoconus associated with Hashimoto's disease, alopecia areata and atopic keratoconjunctivitis*. Eur J Ophthalmol, 1999. **9**(2): p. 130-3.
83. Fink, B.A., et al., *The influence of gender and hormone status on the severity and progression of keratoconus*. Cornea, 2010. **29**(1): p. 65-72.
84. Bawazeer, A.M., W.G. Hodge, and B. Lorimer, *Atopy and keratoconus: a multivariate analysis*. Br J Ophthalmol, 2000. **84**(8): p. 834-6.
85. McMonnies, C.W., *Abnormal rubbing and keratectasia*. Eye Contact Lens, 2007. **33**(6 Pt 1): p. 265-71.
86. Ioannidis, A.S., L. Speedwell, and K.K. Nischal, *Unilateral keratoconus in a child with chronic and persistent eye rubbing*. Am J Ophthalmol, 2005. **139**(2): p. 356-7.
87. Weed, K.H., et al., *Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy*. Eye (Lond), 2007. **21**(5): p. 614-23.
88. 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*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. **49**(7): p. 2964-70.
89. Takahashi, A., et al., *[Quantitative analysis of collagen fiber in keratoconus]*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1990. **94**(11): p. 1068-73.
90. Fullwood, N.J., et al., *Synchrotron x-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. **33**(5): p. 1734-41.
91. Avetisov, S.E., et al., *[Confocal microscopy of the cornea. Communication 2. Morphological changes in keratoconus]*. Vestn Oftalmol, 2008. **124**(3): p. 6-10.
92. 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.
93. Ucakhan, O.O., et al., *In vivo confocal microscopy findings in keratoconus*. Eye Contact Lens, 2006. **32**(4): p. 183-91.
94. Halabis, J.A., *Analysis of the corneal endothelium in keratoconus*. Am J Optom Physiol Opt, 1987. **64**(1): p. 51-3.
95. Grewal, S., et al., *Acute hydrops in the corneal ectasias: associated factors and outcomes*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1999. **97**: p. 187-98; discussion 198-203.
96. Rowson NJ, D.J., Buckley RJ, *Corneal neovascularisation in acute hydrops*. Eye 1992.
97. RC, A., *Grayson's Diseases of the Cornea*. 1991, St Louis: Mosby Year Book.
98. Hashemi, H. and S. Mehravaran, *Day to Day Clinically Relevant Corneal Elevation, Thickness, and Curvature Parameters Using the Orbscan II Scanning Slit Topographer and the Pentacam Scheimpflug Imaging Device*. Middle East Afr J Ophthalmol, 2010. **17**(1): p. 44-55.

99. Ucakhan, O.O., M. Ozkan, and A. Kanpolat, *Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry*. J Cataract Refract Surg, 2006. **32**(6): p. 970-7.
100. Ambrosio, R., Jr., et al., *Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus*. J Cataract Refract Surg, 2006. **32**(11): p. 1851-9.
101. Kamiya, K., et al., *Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification*. Br J Ophthalmol, 2014. **98**(4): p. 459-63.
102. Alio, J.L. and M.H. Shabayek, *Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus*. J Refract Surg, 2006. **22**(6): p. 539-45.
103. 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.
104. Lema, I., A.I. Suarez, and E. Diez-Feijoo, *Unilateral keratoconus: videokeratography and Orbscan study--optical correction*. Eye Contact Lens, 2009. **35**(1): p. 15-9.
105. Li, X., et al., *Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients*. Ophthalmology, 2004. **111**(3): p. 440-6.
106. de Sanctis, U., et al., *Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus*. Ophthalmology, 2008. **115**(9): p. 1534-9.
107. 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*. J Cataract Refract Surg, 2008. **34**(5): p. 789-95.
108. Buhren, J., C. Kuhne, and T. Kohnen, *Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(3): p. 381-9.
109. Krachmer, J.H., *Pellucid marginal corneal degeneration*. Arch Ophthalmol, 1978. **96**(7): p. 1217-21.
110. Moshirfar, M., et al., *Current options in the management of pellucid marginal degeneration*. J Refract Surg, 2014. **30**(7): p. 474-85.
111. Suwa, Y., M. Matsuda, and S. Kinoshita, *[Two cases of posterior keratoconus]*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1991. **95**(5): p. 500-3.
112. Speicher, L. and W. Gottinger, *[Progressive corneal ectasia after laser in situ keratomileusis (LASIK)]*. Klin Monbl Augenheilkd, 1998. **213**(4): p. 247-51.
113. Wilson, S.E. and S.D. Klyce, *Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery*. Ophthalmology, 1994. **101**(1): p. 147-52.
114. Spoerl, E., G. Wollensak, and T. Seiler, *Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion*. Curr Eye Res, 2004. **29**(1): p. 35-40.
115. Wollensak, G., E. Spoerl, and T. Seiler, *Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(5): p. 620-7.

116. Wollensak, G., et al., *Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit*. J Cataract Refract Surg, 2003. **29**(9): p. 1786-90.
117. Burris, T.E., et al., *Effects of intrastromal corneal ring size and thickness on corneal flattening in human eyes*. Refract Corneal Surg, 1991. **7**(1): p. 46-50.
118. Burris, T.E., et al., *Flattening of central corneal curvature with intrastromal corneal rings of increasing thickness: an eye-bank eye study*. J Cataract Refract Surg, 1993. **19 Suppl**: p. 182-7.
119. Wenk, J., et al., *UV-induced oxidative stress and photoaging*. Curr Probl Dermatol, 2001. **29**: p. 83-94.
120. Akkuş, İ., *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Mimoza Yayınları, Konya, 1995. **32**.
121. Atilano, S.R., et al., *Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(4): p. 1256-63.
122. Chwa, M., et al., *Hypersensitive response to oxidative stress in keratoconus corneal fibroblasts*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. **49**(10): p. 4361-9.
123. Arnal, E., et al., *Oxidative stress in keratoconus?* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(12): p. 8592-7.
124. Toprak, I., et al., *Increased systemic oxidative stress in patients with keratoconus*. Eye (Lond), 2014. **28**(3): p. 285-9.
125. 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.
126. Smith, V.A. and D.L. Easty, *Matrix metalloproteinase 2: involvement in keratoconus*. Eur J Ophthalmol, 2000. **10**(3): p. 215-26.
127. 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.
128. 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. 310-4.
129. Behndig, A., et al., *Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. **42**(10): p. 2293-6.
130. *The elusive causes of keratoconus: a working hypothesis*. Kenny MC* brown DJ, rajeev B. CLAO J. 2000;26: 10-13. Am J Ophthalmol, 2000. **130**(2): p. 263.
131. Dighiero, P., et al., *Expression of inducible nitric oxide synthase in bovine corneal endothelial cells and keratocytes in vitro after lipopolysaccharide and cytokines stimulation*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997. **38**(10): p. 2045-52.
132. Sennlaub, F., Y. Courtois, and O. Goureau, *Nitric oxide synthase-II is expressed in severe corneal alkali burns and inhibits neovascularization*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999. **40**(12): p. 2773-9.
133. Adachi, T. and X.L. Wang, *Association of extracellular-superoxide dismutase phenotype with the endothelial constitutive nitric oxide synthase polymorphism*. FEBS Lett, 1998. **433**(1-2): p. 166-8.
134. Seppala, H.P., et al., *EMMPRIN and MMP-1 in keratoconus*. Cornea, 2006. **25**(3): p. 325-30.

135. 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*. *Curr Eye Res*, 2000. **21**(2): p. 662-8.
136. Fini, M.E., B.Y. Yue, and J. Sugar, *Collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases in normal and keratoconus corneas*. *Curr Eye Res*, 1992. **11**(9): p. 849-62.
137. Predovic, J., et al., *The expression of human corneal MMP-2, MMP-9, proMMP-13 and TIMP-1 in bullous keratopathy and keratoconus*. *Coll Antropol*, 2008. **32 Suppl 2**: p. 15-9.
138. Smith, V.A., et al., *Keratoconus: matrix metalloproteinase-2 activation and TIMP modulation*. *Biochim Biophys Acta*, 2006. **1762**(4): p. 431-9.
139. Lema, I., et al., *Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears*. *Br J Ophthalmol*, 2009. **93**(6): p. 820-4.
140. 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.
141. Lambeth, J.D., *NOX enzymes and the biology of reactive oxygen*. *Nat Rev Immunol*, 2004. **4**(3): p. 181-9.
142. Wang, H. and I.E. Kochevar, *Involvement of UVB-induced reactive oxygen species in TGF-beta biosynthesis and activation in keratinocytes*. *Free Radic Biol Med*, 2005. **38**(7): p. 890-7.
143. Valencia, A. and I.E. Kochevar, *Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA-induced reactive oxygen species in human keratinocytes*. *J Invest Dermatol*, 2008. **128**(1): p. 214-22.
144. Čejková, J., et al., *Favorable effects of trehalose on the development of UVB-mediated antioxidant/pro-oxidant imbalance in the corneal epithelium, proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase induction, and heat shock protein 70 expression*. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2011. **249**(8): p. 1185-1194.
145. Kovačeva, J., et al., *Differences in activities of antioxidant superoxide dismutase, glutathione peroxidase and prooxidant xanthine oxidoreductase/xanthine oxidase in the normal corneal epithelium of various mammals*. *Physiological research*, 2007. **56**(1).
146. Čejková, J., et al., *UV rays, the prooxidant/antioxidant imbalance in the cornea and oxidative eye damage*. *Physiol Res*, 2004. **53**(1): p. 1-10.
147. Cejka, C. and J. Cejkova, *Oxidative stress to the cornea, changes in corneal optical properties, and advances in treatment of corneal oxidative injuries*. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015. **2015**.
148. Cejkova, J., et al., *Reactive oxygen species (ROS)-generating oxidases in the normal rabbit cornea and their involvement in the corneal damage evoked by UVB rays*. *Histology and histopathology*, 2001. **16**(2): p. 523-534.
149. Čejková, J. and Z. Lojda, *Histochemical study on xanthine oxidase activity in the normal rabbit cornea and lens and after repeated irradiation of the eye with UVB rays*. *Acta histochemica*, 1996. **98**(1): p. 47-52.

150. Cejkova, J., et al., *Favorable effects of trehalose on the development of UVB-mediated antioxidant/pro-oxidant imbalance in the corneal epithelium, proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase induction, and heat shock protein 70 expression*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2011. **249**(8): p. 1185-94.
151. Lodovici, M., et al., *Protective effect of 4-coumaric acid from UVB ray damage in the rabbit eye*. Toxicology, 2009. **255**(1-2): p. 1-5.
152. Larrosa, M., et al., *Hydrocaffeic and p-coumaric acids, natural phenolic compounds, inhibit UV-B damage in WKD human conjunctival cells in vitro and rabbit eye in vivo*. Free Radic Res, 2008. **42**(10): p. 903-10.
153. Lodovici, M., et al., *Protection against ultraviolet B-induced oxidative DNA damage in rabbit corneal-derived cells (SIRC) by 4-coumaric acid*. Toxicology, 2003. **184**(2-3): p. 141-7.
154. Tamariz, L., et al., *Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis*. Congestive heart failure, 2011. **17**(1): p. 25-30.
155. Lippi, G., et al., *The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease*. Clinica Chimica Acta, 2008. **392**(1-2): p. 1-7.
156. Rees, F., M. Hui, and M. Doherty, *Optimizing current treatment of gout*. Nature Reviews Rheumatology, 2014. **10**(5): p. 271.
157. Oberley, L.W., *Free radicals and diabetes*. Free radical biology and medicine, 1988. **5**(2): p. 113-124.
158. Hunt, J.V., R.T. Dean, and S.P. Wolff, *Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing*. Biochemical journal, 1988. **256**(1): p. 205-212.
159. Desco, M.C., et al., *Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol*. Diabetes, 2002. **51**(4): p. 1118-24.
160. Jankov, R.P., et al., *Contribution of xanthine oxidase-derived superoxide to chronic hypoxic pulmonary hypertension in neonatal rats*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2008. **294**(2): p. L233-L245.
161. Landmesser, U., et al., *Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2007. **27**(4): p. 943-948.
162. Sogut, S., et al., *The activities of serum adenosine deaminase and xanthine oxidase enzymes in Behcet's disease*. Clin Chim Acta, 2002. **325**(1-2): p. 133-8.
163. Massey, V., *The chemical and biological versatility of riboflavin*. Biochem Soc Trans, 2000. **28**(4): p. 283-96.
164. Lin, S., et al., *The inhibitory kinetics and mechanism of dietary vitamins D3 and B2 on xanthine oxidase*. Food Funct, 2016. **7**(6): p. 2849-61.
165. Kuriyama, H., et al., *Involvement of oxygen free radicals in experimental retinal ischemia and the selective vulnerability of retinal damage*. Ophthalmic Res, 2001. **33**(4): p. 196-202.
166. Kistic, B., et al., *Xanthine oxidase activity in patients with age-related cataract associated with hypertension*. Braz J Med Biol Res, 2018. **51**(5): p. e6129.

167. Simavli, H., et al., *Serum and aqueous xanthine oxidase levels, and mRNA expression in anterior lens epithelial cells in pseudoexfoliation*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015. **253**(7): p. 1161-7.
168. Cejkova, J., et al., *The role of conjunctival epithelial cell xanthine oxidoreductase/xanthine oxidase in oxidative reactions on the ocular surface of dry eye patients with Sjogren's syndrome*. Histol Histopathol, 2007. **22**(9): p. 997-1003.
169. Mendelsohn, M.E., et al., *Uric acid in the aqueous humor and tears of retinoblastoma patients*. J aapos, 1998. **2**(6): p. 369-71.
170. Marak, G.E., Jr., G.O. Till, and P.A. Ward, *Xanthine oxidase generation of toxic oxygen metabolites in acute uveitis*. Int Ophthalmol, 1990. **14**(5-6): p. 345-7.
171. Hashimoto, S., *A new spectrophotometric assay method of xanthine oxidase in crude tissue homogenate*. Anal Biochem, 1974. **62**(2): p. 426-35.
172. Chen, M.H., et al., *Epigallocatechin gallate eye drops protect against ultraviolet B-induced corneal oxidative damage in mice*. Mol Vis, 2014. **20**: p. 153-62.
173. Devrim E and D. İ, *Yüksek Kolesterolü Diyetin Ratlarda Değişik Organlardaki Oksidan / Antioksidan Dengesine Etkisi Ve Antioksidan Vitaminlerin Olası Rollerinin Araştırılması*, in *Tıbbi Biyokimya*. 2005, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi.
174. Romero-Jiménez, M., J. Santodomingo-Rubido, and J.S. Wolffsohn, *Keratoconus: a review*. Contact Lens and Anterior Eye, 2010. **33**(4): p. 157-166.
175. Burdon, K.P. and A.L. Vincent, *Insights into keratoconus from a genetic perspective*. Clin Exp Optom, 2013. **96**(2): p. 146-54.
176. Nielsen, K., et al., *Altered expression of CLC, DSG3, EMP3, S100A2, and SLPI in corneal epithelium from keratoconus patients*. Cornea, 2005. **24**(6): p. 661-668.
177. Mendelsohn, M., et al., *Uric acid in the aqueous humor and tears of retinoblastoma patients*. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 1998. **2**(6): p. 369-371.
178. Bald, T., et al., *Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiogenesis and metastasis in melanoma*. Nature, 2014. **507**(7490): p. 109.
179. Halliday, G.M., et al., *The suppressive effects of ultraviolet radiation on immunity in the skin and internal organs: implications for autoimmunity*. Journal of dermatological science, 2012. **66**(3): p. 176-182.
180. Kehrer, J.P., *Free radicals as mediators of tissue injury and disease*. Critical reviews in toxicology, 1993. **23**(1): p. 21-48.
181. Riley, M., *Physiologic neutralization mechanisms and the response of the corneal endothelium to hydrogen peroxide*. The CLAO journal: official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc, 1990. **16**(1 Suppl): p. S16-21; discussion S21-2.
182. Lambeth, J.D., *NOX enzymes and the biology of reactive oxygen*. Nature Reviews Immunology, 2004. **4**(3): p. 181.
183. Valencia, A. and I.E. Kochevar, *Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA-induced reactive oxygen species in human keratinocytes*. Journal of Investigative Dermatology, 2008. **128**(1): p. 214-222.

184. Jiang, F., Y. Zhang, and G.J. Dusting, *NADPH oxidase-mediated redox signaling: roles in cellular stress response, stress tolerance, and tissue repair*. Pharmacological reviews, 2011. **63**(1): p. 218-242.
185. 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.
186. Haberland, A., et al., *Modulation of the xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase ratio by reaction of malondialdehyde with NH₂-groups*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 1994. **32**(4): p. 267-272.
187. Saijyothi, A.V., et al., *Tear fluid small molecular antioxidants profiling shows lowered glutathione in keratoconus*. Experimental eye research, 2012. **103**: p. 41-46.
188. Radi, R., et al., *Inhibition of xanthine oxidase by uric acid and its influence on superoxide radical production*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology, 1992. **1122**(2): p. 178-182.
189. Cho, K.J., et al., *Changes in corneal sensation and ocular surface in patients with asymmetrical keratoconus*. Cornea, 2013. **32**(2): p. 205-210.
190. Chung, E.S., et al., *Expression of neurotrophic factors and their receptors in keratoconic cornea*. Current eye research, 2013. **38**(7): p. 743-750.
191. Prickaerts, J., et al., *Long-term effects of prenatal allopurinol treatment on brain plasticity markers in low and normal birth weight piglets*. International Journal of Developmental Neuroscience, 2014. **33**: p. 29-32.

8. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	Burak TANRIVERDİ
Doğum tarihi	21.08.1990
Doğum yeri	Mersin
Medeni hali	Evli
Uyruğu	TC
Adres	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
Tel	0545 898 58 57
Faks	
E-mail	drburak23@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	Mersin 75. Yıl Anadolu Öğretmen Lisesi
Lisans	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yüksek lisans	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Doktora	
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	Orta düzey
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
Türk Oftalmoloji Derneği	