



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

**KERATOKONUS HASTALARINDA GÖZYAŞI EOTAKSİN-2 VE
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 DÜZEYLERİNİN
OKÜLER ALLERJİ VE KORNEAL TOPOGRAFI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melek MUTLU

Ankara, 2017



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

**KERATOKONUS HASTALARINDA GÖZYAŞI EOTAKSİN-2 VE
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 DÜZEYLERİNİN
OKÜLER ALLERJİ VE KORNEAL TOPOGRAFI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melek MUTLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özge SARAÇ

Ankara, 2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam ve klinik Őefimiz Doç. Dr. Nurullah ÇAĞIL'a, klinik bilgi ve becerileriyle örnek aldığım yol gösterici hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Özge SARAÇ'a ve üzerimde emeği olan hocalarım Doç. Dr. Tamer Takmaz, Doç. Dr. Nagihan Uđurlu, Doç. Dr. Emine Akçay, Doç. Dr. Yasin Toklu, Prof. Dr. Fatma Yülek ve tüm uzmanlarımıza,

Zorlukları ve güzel anları birlikte paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm hemŐire, sekreter ve sağlık personelimize, asistanlığım boyunca desteğini her zaman hissettiğim Nilay ablama,

Tezimi bitirme sürecinde yardımları için hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı ekibine,

Hayatımın her döneminde desteklerini ve sevgilerini her daim hissettiren aileme,

Çalışmaya katılma nezaketinde bulunan tüm hastalara,

Sonsuz teşekkür ederim.

Melek Mutlu

Ankara, 2017

ÖZET

Keratokonus Hastalarında Gözyaşı Eotaksin-2 ve Matriks Metalloproteinaz-9 Düzeylerinin Oküler Allerji ve Korneal Topografi ile İlişkisi

Giriş ve Amaç: Keratokonus hastalarında oküler allerji varlığının ve gözyaşı eotaksin-2 ile matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) düzeylerinin korneal topografi ile ilişkisini incelemek.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Keratokonus ve Refraktif Cerrahi Merkezi'nde Mart 2016 ve Haziran 2016 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 34 oküler allerji eşlik etmeyen keratokonus hastasının 34 gözü (Grup 1), 34 oküler allerjinin eşlik ettiği keratokonus hastasının 34 gözü (Grup 2) ve refraksiyon kusuru dışında oküler problemi olmayan 20 bireyin 20 gözü dahil edildi. Tüm olguların detaylı oftalmolojik muayenesi ile birlikte korneal topografide keratometri 1 (K1), K2, ortalama K, maksimum K, korneal astigmatizma, santral korneal kalınlık, en ince kornea kalınlığı ölçümleri yapıldı. Oküler allerji varlığına yönelik anket soruları yöneltildi. Schirmer methodu ile gözyaşı örnekleri alındı. Gözyaşı örnekleri Schirmer kağıdından ekstrakte edildikten sonra ELISA methodu ile gözyaşı eotaksin-2 ve MMP-9 düzeyleri ölçüldü. Gruplar korneal topografik parametreler ve gözyaşı parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.16$, $p=0.77$). Grup 1 ve 2 keratokonus hastalarının korneal topografik verileri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=1.0$). Keratokonus grupları keratokonus evrelemesi açısından benzerdi ($p=0.59$). Gözyaşı eotaksin-2 düzeyi grup 2'de daha fazla olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.17$). Gözyaşı MMP-9 düzeyi tüm keratokonus hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.004$). Gözyaşı MMP-9 düzeyi ile keratokonus evresi arasında pozitif, en ince kornea kalınlığı arasında negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0.29$ $p=0.018$, $r=-0.30$ $p=0.006$)

Sonuç: Gözyaşı MMP-9 düzeyi, korneal kalınlığı ince ve ileri evre keratokonus hastalarında daha yüksektir. Gözyaşı eotaksin-2 düzeyi ise keratokonus normal gözlere göre farklılık göstermemektedir. Hem MMP-9 hem de eotaksin-2 düzeyleri korneal topografi bulgularıyla korele değildir. Keratokonus etiopatogenezinde MMP-9'un rolü temel olarak kornea kalınlığı üzerinedir. Keratokonusun önlenmesinde ve tedavisinde proteaz enzimlerine yönelik yeni tedavi yaklaşımları için ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, Oküler allerji, Korneal topografi, Eotaksin-2, Matriks metalloproteinaz-9



ABSTRACT

Relationship Between Tear Eotaxin-2 and Matrix Metalloproteinase-9 with Ocular Allergy and Corneal Topography in Patients With Keratoconus

Introduction and Aim: To analyze the relationship between the presence of ocular allergy and tear eotaxin-2 and matrix metalloproteinase (MMP)-9 levels and corneal topography in patients with keratoconus.

Material and Methods: The study was held in Yıldırım Beyazıt University Atatürk Education and Training Hospital, Keratoconus and Refractive Surgery Center between March 2016 and June 2016. Thirty-four eyes of 34 keratoconus patients without ocular allergy (Group 1), 34 eyes of 34 keratoconus patients with ocular allergy (Group 2) and 20 eyes of 20 subjects without any ocular problem rather than refractive error were enrolled in the study. Detailed ophthalmological examination and corneal topography measurements including keratometry 1 (K1), K2, mean K, maximum K, corneal astigmatism, central corneal thickness, thinnest corneal thickness were performed in all subjects. Questionnaires were asked about the presence of any ocular allergy. Tear samples were collected by Schirmer method. After extraction of tear samples from Schirmer strip, tear eotaxin-2 and MMP-9 levels were measured by the ELISA method. Topographic and tear parameters were compared between the groups.

Results: There were no significant difference between gender and age between groups ($p=0.77$, $p=0.16$, respectively). The difference between the topographical parameters between group 1 and 2 was not significant ($p=1.0$). The stages of the disease were similar between the keratoconus groups ($p=0.59$). The mean tear eotaxin-2 level was higher in group 2 when compared to the control and group 1 keratoconus patients but the difference was not statistically significant ($p=0.17$). The mean tear MMP-9 levels of all keratoconus patients were significantly higher than the control group ($p=0.004$). Tear MMP-9 level showed a positive correlation with the stage of the keratoconus and a negative correlation with the thinnest corneal thickness ($r=0.29$ $p=0.018$, $r=-0.30$ $p=0.006$, respectively).

Conclusion: Tear MMP-9 level was higher in advance stages of keratoconus patients with thinner corneas. However tear eotaxin-2 level was similar between the keratoconus patients and the normal eyes. Both MMP-9 and eotaxin-2 levels did not correlated with the corneal topographical findings. The role of MMP-9 in keratoconus etiopathogenesis was mainly on the corneal thickness. Further studies investigating new treatment approches based on the protease enzymes should be performed for prevention and treatment of keratoconus.

Key Words: Keratoconus, Ocular allergy, Corneal topography, Eotaxin-2, Matrix metalloproteinase-9



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORNEA	3
2.1.1. Embriyoloji.....	3
2.1.2. Anatomisi.....	3
2.1.3. Fizyolojisi	4
2.1.4. Histolojisi.....	5
2.1.4.1. Epitel	5
2.1.4.2. Bowman Tabakası.....	6
2.1.4.3. Stroma	6
2.1.4.4. Dua Tabakası	7
2.1.4.5. Descemet Membranı	7
2.1.4.6. Endotel Tabakası.....	7
2.2. KERATOKONUS	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Klinik Tanı ve Sınıflandırma	8
2.2.2.1. Klinik Bulgular	8
2.2.2.2. Korneal Görüntüleme.....	10
2.2.2.3. Sınıflandırma.....	12
2.2.2.4. Ayırıcı Tanı.....	13
2.2.2.4.1. Pellusid Marjinal Dejenerasyonu	13
2.2.2.4.2. Keratoglobus	14

2.2.2.4.3. İyatrojenik keratokonus.....	15
2.2.2.4.4. Posterior keratokonus.....	15
2.2.2.4.5. Psödokeratokonus	16
2.2.3. Histopatogenez	16
2.2.4. Etiyopatogenez	17
2.2.4.1. Heredite.....	17
2.2.4.2. Oksidatif Stres.....	19
2.2.4.3. Apoptozis	19
2.2.4.4. Mekanik Travma ve Biyokimyasal Değişimler	20
2.2.4.5. İnflamasyon.....	21
2.2.5. Tedavi	22
2.2.5.1. Refraktif Düzeltme.....	22
2.2.5.2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma (KÇB)	23
2.2.5.3. İntrakorneal Halka Segment	24
2.2.5.4. Keratoplasti	24
2.3. KERATOKONUS VE GÖZYAŞI.....	25
2.3.1. Gözyaşı Toplama Methodları	27
2.3.2. Matriks Metalloproteinazlar	28
2.3.3. Eotaksinler	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	64
Ek-1. Hasta Anket Formu.....	64
Ek-2. Etik Kurul Onayı	65
9. ÖZGEÇMİŞ	66

KISALTMALAR

AKK	: Atopik Keratokonjonktivit
ALDH	: Aldehit Dehidrogenaz
CCR3	: CC kemokin reseptörü
D	: Diyoptri
DALK	: Derin Anterior Lameller Keratoplasti
DEİGK	: Düzeltilmemiş En İyi Görme Keskinliği
ECM	: Ekstraselüler Matriks
ECP	: Eozinofilik Katyonik Protein
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
EİKK	: En İnce Kornea Kalınlığı
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EPX	: Eozinofilik nörotoksin
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HMF	: Heksoz Monofosfat
IFN	: Interferon
IL	: İnterlökin
K maks	: Maksimum Keratometri
K ort	: Ortalama Keratometri
K	: Keratometri
KÇB	: Kollajen Çapraz Bağlama
KK	: Keratokonus
LogMAR	: en küçük rezolüsyon açısının logaritması (Logarithm of the Minumum Angle of Resolution)

M	: Molar
MBP	: Majör Bazik Protein
mm, ml, μm	: milimetre, mililitre, mikrometre,
$\mu\text{l}, \text{mm}^2$: mikrolitre, milimetre kare
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
mRNA	: mesajcı RNA
OD	: Otozomal Dominant,
OR	: Otozomal Resesif
pg, ng	: pikogram, nanogram
SKK	: Santral Kornea Kalınlığı
SS	: Standart Sapma
Th	: Yardımcı T hücre
TIMP	: Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase (doku MMP inhibitörü)
TKA	: Trikarboksilik Asit
TNF-α	: Tumor Nekrozis Faktör- α
UV	: Mor Ötesi
VKK	: Vernal Keratokonjonktivit

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Cinsiyet Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	35
Tablo 2. Yaş Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	35
Tablo 3. Keratometrik Özellikler Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	36
Tablo 4. Kornea Kalınlığıve Topografik Astigmatizma Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	37
Tablo 5. Evrelere Göre Grupların Dağılımı	37
Tablo 6. Biyokimyasal Özellikler Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	38
Tablo 7. Biyokimyasal Özellikler ile Evre, Allerji Skoru, EİİK, Yaş ve K ort Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	39
Tablo 8. Refraktif Özellikler Bakımından Allerjisi olan Keratokonus Grubu ile Olmayan Keratokonus Grubu Arasındaki Farklılığın İncelenmesi	40

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Kornea tabakaları, Hematoksilen-Eosin boyası ile.....	5
Şekil 2: Keratokonus klinik bulguları	10
Şekil 3: Schirmer kağıdı ile gözyaşı toplama yöntemi	28
Şekil 4: Kapiller tüp ile gözyaşı toplama yöntemi.....	28
Şekil 5: Proteaz ve sitokinler arasındaki olası ilişki	30



1. GİRİŞ

Keratokonus, korneanın sık görülen ilerleyici ektatik bir hastalığıdır. Genel popülasyonda 1/2000 oranında görülür [1]. Progresif korneal incelme sonucu korneada koni benzeri görünüm, düzensiz astigmatizma, skar oluşumu ve görme azlığı ile seyreden bir hastalıktır. Klinik bulguları biyomikroskopik muayene ve korneal topografi haritaları ile iyi belirlenmiş bir hastalık olmasına rağmen etiyojisi henüz tam olarak bilinmemektedir [2]. Çevresel ve genetik faktörleri içeren kompleks bir patofizyolojisi olduğu düşünülmektedir [3]. Çevresel faktörlerden en çok suçlananlar arasında kontakt lens, göz ovalama ve atopi yer almaktadır [4]. Keratokonus hastalarında çevresel faktörlerin tetiklediği genetik bir yatkınlığın mevcut olduğu üzerinde durulmaktadır. Keratokonus açısından araştırılan genler arasında süper oksit dismutaz izoenzim 1 geni, visual system homeobox 1 geni ile TIMP3 gibi kollajen genleri yer almaktadır [4].

Keratokonus klasik olarak dejeneratif, inflamatuvar olmayan kornea hastalığı olarak bilinmekte idi. Fakat yapılan çalışmalarla birçok inflamatuvar molekülün keratokonus ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Gözyaşı ve hücre kültür kontrollü çalışmaları ile keratokonusun, pekçok sitokin, kemokin ve immün mediatör seviyelerinde değişime sebep olduğu gösterilmiştir [5, 6].

Korneal mikroçevrenin enzimsel aktivitesi korneal kollajen homeostasisinde kritik bir rol oynamaktadır. Matriks metalloproteinaz (MMP) ve lizil oksidaz enzimleri oksidatif stres ve korneal kollajen yıkımı ile direkt ilişkili bulunan enzimlerdir [7]. MMP protein ailesi kollajen ve elastin gibi ekstraselüler matriks elemanlarının (ECM) yıkımından sorumlu olan proteazlardır [8]. Bu proteinler doku matriks metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) tarafından inhibe edilmektedir. Ana bileşeni kollajen olan kornea stromasının keratokonusa incelmeye ve kollajen konfigürasyonundaki değişimi, proteazlar ve inhibitörleri arasındaki oranın artması ile ilişkilendirilmiştir [9].

Atopi ve göz ovalamanın keratokonus ile ilişkisi geniş serili çalışmalar ile gösterilmiştir [10, 11]. Göz ovalama sonrası gözyaşında proteaz ve inflamatuvar sitokin

artışı gösterilmesi, oküler allerjisi olan kişilerde şiddetli göz ovalama ile keratokonus gelişimi ve progresyonu arasındaki ilişkinin anlaşılmasını sağlamıştır [12].

Etiyolojide önemi vurgulanan artmış inflamatuvar sitokinler ve MMP enzimleri oküler allerji ve keratokonus hastalarında ayrı ayrı gösterilmiş olup ikisinin birlikte olduğu hasta gruplarını kıyaslayan bir çalışma henüz yoktur. Bu sebeple keratokonus ve oküler allerjinin birlikte olduğu hastalara klinik yaklaşım henüz standardize edilememiştir. Artmış inflamatuvar mediatör ve değişen enzim seviyelerinin, klinik pratikte anlam oluşturabilmesi için korneal topografi parametrelerine etkisini kontrollü çalışmalar ile desteklemek gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada, keratokonus hastalarında eşlik eden oküler allerjinin ve oküler allerjide yükselebilen gözyaşı eotaksin-2 düzeyinin ve proteaz enzimlerinden MMP-9'un kornea morfolojisi ve topografisi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu amaç doğrultusunda oküler allerjinin eşlik ettiği ve etmediği keratokonus hastalarında korneal topografi parametreleri ile gözyaşı parametrelerinin karşılaştırılması planlandı. Gözyaşı parametreleri olarak; oküler allerjide eozinofil hücre infiltrasyonunu sağlayan kemokinlerden biri olan eotaksin-2 ile oküler allerji ve keratokonus hastalarında kollajen yıkımından sorumlu proteazlardan biri olan MMP-9 enzimi seçilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA

2.1.1. Embriyoloji

Embriyolojik olarak lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılması ile kornea oluşumu başlar. Gestasyonel 39. günde 2 tabakalı epitel, bazal lamina üzerinde uzanmakta olup, 2-3 tabakalı endotelden dar asellüler boşluk ile ayrılır. Periferden gelen mezenşimal hücreler 7. haftada epitel ile endotel arasındaki bu boşluğa göç eder. Mezenşimal hücreler gestasyonel süreçte keratosit hücrelerini oluşturur. Üçüncü ayda epitel 2-3 kat hücreden oluşurken, stroma 25-30 kat keratositten oluşur. Descemet membranı ise en arkadaki keratositlerle tek tabakalı endotel arasında uzanır. Bu aşamada descemet membranı, stromaya komşu lamina densa ve endotele komşu lamina lusida olarak 2 zondan oluşur. Ön stromanın asellüler olan bowman tabakası ise dördüncü ayın sonunda oluşur [13].

2.1.2. Anatomisi

Kornea, göz küresinin ön 1/6'sını oluşturan saydam, avasküler ve optik özellikte bir dokudur. Kornea, sklera ile birlikte gözün dış kılıfını oluşturur ve kornea-limbal geçiş zonu ile sklerayla birleşir. Fibröz kollajen, kornea ve skleraya mekanik destek sağlar. Kornea ortalama 43 diyoptri (D) kırıcılığı ile gözün refraktif gücünün ortalama üçte ikisini oluşturur [14].

Erişkinde kornea çapı ön yüz vertikal ekseninde 10,6 mm; horizontal ekseninde ise 11,7 mm'dir. Arka yüzde ise vertikal ve horizontal eksenler eşit ve 11,7 mm'lik çapa sahiptir. Kornea kalınlığı çoğunlukla korneanın hidrasyonu ile ilgilidir. Korneanın arka yüzeyi ön yüzeyinden daha eğimli olduğundan santral kornea periferik korneaya göre daha incedir. Midperiferde ortalama 560 ± 80 mikrometre(μm) iken; santralde 500-520 μm kalınlığa kadar düşer [15].

Kornea, vücudumuzda en fazla sinir sonlanmasına sahip olan dokudur. Kornea, her ikisi de trigeminal sinirin birinci dalı olan oftalmik sinirden gelen uzun

posterior siliyer sinir dallarından beslenen subepitelyal ve daha derinde yer alan stromal sinir pleksusları tarafından innerve olur. Bu sinir pleksuslarını oluşturan sinirler, skleral, episkleral ve konjonktival olmak üzere üç seviyede korneaya girer. Periferde uzun posterior siliyer sinirlerin yaklaşık 70-80 dalı korneaya girer ve limbusun 1-2 mm gerisinde miyelin kılıflarını kaybeder. Endotel seviyesinde ise sinir lifi yoktur [14].

Kornea, avasküler bir doku olup lenfatik drenajı yoktur. Limbal vasküler ağ, kornea ön yüzey beslenmesine katkı sağlar. Oftalmik arterin dalı olan ön siliyer arter ile dış karotis arterin fasyal dalı anastomoz yapar. Dolayısıyla limbal vasküler ağ hem iç, hem de dış karotid arterlerden beslenir [15].

2.1.3. Fizyolojisi

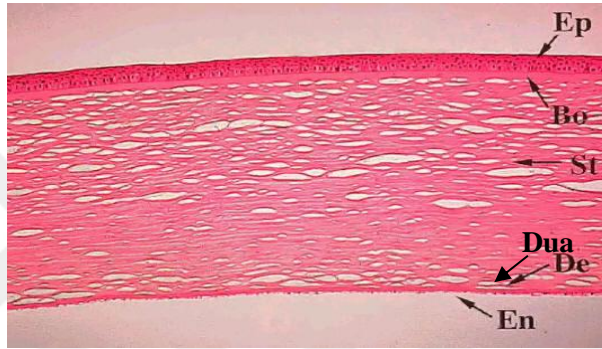
Normal kornea avasküler olup, beslenme ve metabolik artıkların uzaklaştırılması arka yüzeyde humör aköz, ön yüzeyde göz yaşı film tabakası ve limbal damar yapısı tarafından sağlanır. Epitel hücreleri, keratositler ve endotel için esas metabolik madde glikozdur. Stroma, glikozu humör aközden aktif transport ile alırken, epitel ise glikozu stromadan pasif difüzyon ile alır. Aktif transporttaki en önemli yollar endotelde yer alan Na/K ATPaz ve karbonik anhidraz enzimleri olup stroma ile aköz humör arasında iyon transportunda görev alır. Preoküler göz yaşı tabakası ve limbal damarlar kornea glikozunun yaklaşık %10'unu sağlar [16].

Glikoz, korneada üç metabolik yolak ile 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 bulunmadığından stromal keratositler bu yolla çok az miktarda glikozu metabolize edebilir. 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, oksijen azlığı durumunda artar. Artmış laktik asit düzeyinin korneal ödem veya endotel morfolojisini ve fonksiyonunu değiştiren stromal asidoz gibi zararlı sonuçları vardır [16].

İnsan korneasında yüksek oranda aldehid dehidrogenaz ve transketolaz vardır. Bu iki enzim korneal stromal çözünebilir proteinlerin %40-50'sini oluşturur ve korneanın optik özelliğine katkıda bulunur. Aynı zamanda her iki protein kornea hücrelerini, serbest radikallere ve oksidatif hasara karşı UV-B ışınlarını emerek korur [14].

2.1.4. Histolojisi

Kornea histolojik olarak 5 tabakadan oluşur (Şekil 1);



Şekil 1: Kornea tabakaları, Hematoksilen-Eosin boyası ile

Ep: Epitel; Bo: Bowman tabakası; St: Stroma; Dua: Dua tabakası De: Descemet membranı; En: Endotel

2.1.4.1. Epitel

Epitel, tüm kornea kalınlığının %10'unu oluşturup, 5-6 katlı hücre tabakasından meydana gelir. 1-2 sıra yüzeyel yassı hücreler, 2-3 sıra geniş kanat hücreleri ve en içte kolumnar bazal hücrelerden oluşur. Kolumnar şeklindeki bazal hücreler altındaki bazal laminaya hemidesmozomlarla bağlanmıştır. Yüzeyel epitel hücreleri ise birbirine zonula okludenslerle bağlı olup oldukça yassı hücrelerdir. Yüzeyel hücreler elektron mikroskopisiyle görülebilen mikrovillus ve mikroplikata çıkıntılarını içerir. Bu çıkıntılar glikokaliks denen filamentöz bir maddeyle örtülüdür. Glikokaliksin ana yapısını oluşturan müsin glikoproteinleri, göz yaşı stabilitesini ve gözyaşı film tabakasının epitele yapışmasını sağlar [17].

Tek sıra halinde bazal membran üzerinde dizili olan kolumnar hücrelerin mitotik aktivitesi mevcuttur. Çoğalıp öne ilerleyen hücreler orta tabakadaki kanatsı hücreleri oluşturur. Kolumnar hücrelerde aynı zamanda tonofilaman ve aktin

filamanları yer alır. Tonofilamanlar hücre iskeletini oluştururken; aktin filamanları yara iyileşmesi sırasında hücre göçünde rol oynar [16].

Sağlıklı bir kornea yüzeyi için gerekli olan kök hücreler esas olarak üst ve alt limbusta yer alır ve muhtemelen Vogt pallasadlarının içerisinde bulunur [14]. Bu hücreler, konjonktival dokunun kornea üzerine ilerlemesine engel olan bariyer görevi görür.

2.1.4.2. Bowman Tabakası

Epitelin hemen altında ve 10-14 µm kalınlığındadır. Küçük çaplı kollajen fibrillerden oluşur. Bu lifler rastgele dizilmiş tip 1 ve tip 5 kollajen lifleridir. Aselüler olup, rejenerasyon yeteneği olmadığından, bowman tabakası hastalıkları genellikle skarlaşmayla son bulur [18].

2.1.4.3. Stroma

Toplam kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Kollajen üreten keratositlerden, ara maddeden ve kollajen lamellerinden oluşur. Destek dokusu olan stroma, içerdiği kollajen lifleri aracılığı ile korneanın sağlamlığının ve saydamlığının sağlanması görevlerini üstlenir. Limbustan limbusa uzanan ve birbirine dik açı ile yerleşmiş 200-250 adet tip 1 kollajen lameli içermektedir. Kollajen fibrilleri, ön 1/3'te oblik lameller, arka 2/3'te paralel lameller yapı oluşturur. Kollajenlerin bu lameller yapısı ve düzeni korneanın saydamlığının oluşmasını sağlar. Kollajen fibrillerinin ödem sıvısı ile birbirinden ayrılması korneal bulanıklığa neden olur. Ara dolgu maddesi olarak glikozaminoglikanlar (GAG) ise kollajen lamellerinin düzgün bir tabaka oluşturmasına katkıda bulunarak kornea saydamlığını sağlar. Bunlar ayrıca korneanın %78 su içeriğini temin etmektedir [16].

Keratositler, hem kollajeni hem de proteoglikanları sentezler. Arka stromada daha çok sayıda keratosit yer alır. Çok sayıda golgi, mitokondri ve granüllü endoplazmik retikulum içeren oldukça aktif hücrelerdir. Stromanın hasarlanma sonrası rejenerasyon kabiliyeti yoktur [12, 13].

2.1.4.4. Dua Tabakası

Stroma ve descemet membranı arasındaki bu tabaka 15 µm kalınlığındadır. Dua ve arkadaşları, çok ince olan bu katmanı kornea katlarını birbirinden ayırmak için küçük hava kesecikleri enjekte ettikten sonra elektron mikroskopuyla gözlemleyerek tespit etmiştir [19].

2.1.4.5. Descemet Membranı

Kornea endotelinin bazal laminası olup 3-12 µm kalınlıktadır. Kalınlığı yaşla birlikte artar. Asellüler, kütiküler bir zar olup stromanın arka yüzeyini kaplar. Rejenerasyon kapasitesi mevcuttur. Tip 4 kollajenden zengindir. Kornea periferinde limbusun arka kenarını meydana getirerek trabeküler ağa açılır. Descemet membranı su ve küçük moleküllerin geçişine izin verirken, lökositlerin ve kan damarlarının stromaya geçişini engeller. Cerrahi müdahale, travma veya keratokonustaki gibi kendiliğinden rüptüre olursa stromaya doğru retraksiyon gösterir ve endotel tarafından tamir edilir [20].

2.1.4.6. Endotel Tabakası

Nöral tomurcuktan köken alan tek sıra poligonal hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin apikal yüzü ön kamaraya bakarken bazal yüzü descemet membranına bitişiktir. Genç endotel hücreleri geniş çekirdeğe ve bol mitokondriye sahiptir. Endotel hücreleri fazla sıvıyı stroma dışına pompalayarak yaşam boyu korneanın saydamlığını sağlar. Endotel hücrelerinde mitoz nadir olup, hücre sayısı yaşla azalır. Endotel hücreleri doğumda yaklaşık 3500–4000 hücre/mm² iken, erişkinlerde 2500–3000 hücre/mm² düzeyindedir. Endotel hasarında iyileşme, hücre göçü, yeniden düzenlenme ve geriye kalan hücrelerin genişlemesi şeklinde olur. Cerrahi hasar, inflamasyon veya kazanılmış bazı hastalıklar nedeniyle oluşabilecek endotel hücre disfonksiyonu, endotel yetmezliğe, stromal ödeme ve görme kaybına yol açar [21].

2.2. KERATOKONUS

Keratokonus ilerleyici korneal dikleşme ve incemeyle giden korneal ektatik hastalıklardan biridir. İrregüler astigmatizma ve miyopiye yol açarak görme azlığına sebep olur.

Santral veya parasantral korneal stromal incelme ve lokalize konikal dikleşmeyle karakterize olan hastalıkta, dikleşme en sık alt temporal kadranda görülmektedir. Konin periferindeki bölgeler genellikle normal kalınlık ve kurvatürdedir [22].

Keratokonus çoğunlukla bilateral olup asimetric seyir göstermektedir. Genellikle ergenlik çağında başlangıç gösterip yavaş seyir izleyerek 4. dekada kadar progresyon gösterebilmektedir [1].

2.2.1. Epidemiyoloji

Keratokonusun görülme sıklığı coğrafi koşullara bağılı olarak değışebilmektedir ve değışik yayınlarda farklılık göstermektedir. Özellikle son yıllarda gelişmiş tanı yöntemleri ile subklinik keratokonus tanısında artış vardır. Genel popülasyonda insidansı 5-23/10000 (yaklaşık 1/2000), prevalansı 54.5/100.000 olarak bildirilmiştir [1].

Keratokonusta lateralite açısından fark yoktur [23]. Etnik grup olarak Asyalılarda daha fazla yatkınlık olduğu gösterilmiştir [24].

Keratokonus ile birliktelik gösteren çeşitli sistemik ve oküler hastalıklar tanımlanmıştır [25]. Bunlar arasında atopi, vernal keratokonjoktivit (VKK), mitral kapak prolapsusu, mental retardasyon, Down, Marfan, Ehlers-Danlos, Cruzon ve Apert sendromları, Leber'in konjenital amarozi ve retinitis pigmentoza sayılabilir [3].

2.2.2. Klinik Tanı ve Sınıflandırma

2.2.2.1. Klinik Bulgular

Keratokonus hastaları kliniklere genellikle görme keskinliğinde ilerleyici azalma ve refraktif değışikliklere bağılı sık gözlük değıştirme şikayetleri ile

başvurmaktadır. Düzensiz astigmatizmave ilerleyen miyopi nedeni ile ölçülen refraksiyon değerine göre verilen gözlükle görmenin düzeltilememesi ile karşılaşılır.

Keratokonusun biyomikroskopik bulguları arasında koninin tabanında epitelyal demir birikimine bağlı Fleischer halkası, arka stroma ve descemet membranında vertikal çizgilenmeler şeklinde Vogt striaları, belirgin sinir lifleri, skarlaşma ve korneal incelme yer almaktadır [1]. Vogt striaları kornea gerilmesi sonucu gelişir ve global basınç uygulamasıyla kaybolabilir. Bowman tabakası yırtıklarının tamiri ile ön stromal opasite oluşur ve büyüyerek apikal skarlaşma ile sonuçlanabilir. Nadiren ileri vakalarda kon bölgesinde descemet membran rüptürü oluşur. Rüptür sonrası akut korneal stromal ödem gelişir. Bu kliniğe akut hidrops denilir. Akut hidrops tablosu kendini 6-12 haftada sınırlayarak rezorbe olur ve skar bırakarak iyileşir. Skara bağlı korneal düzleşme ve görme keskinliğinde artış görülebilir [26].

Retinoskopik muayenede kırmızı refle kırılması (makaslama), keratokonusun çok erken bulgularındandır. Retinoskop yarığı pupillada hareket ettirildiğinde makaslama hareketi farklı kornea kurvatürlerinden geçen refelin ayrılmasıyla oluşur. Ayrıca yağ damlası refleşi görülmesi keratokonus için anlamlı bulgulardandır. Rizutti işareti, temporalden yansıtılan ışık altında nazal korneada konik refelin alınmasıdır. Munson işareti, aşağı bakışta ektatik korneaya bağlı alt göz kapağının kabarık görülmesidir. Rizutti ve Munson işaretleri ileri keratokonus bulgularıdır [1].

Oftalmoloji pratiğinde biyomikroskopi ile belirgin keratokonusun klinik bulguları kolayca tanımlanabilirken, erken keratokonusun tanınması oldukça güçtür. Erken evre olgularda ilk ve en erken bulgu, keratometri mirlerinin paralelliğinin kaybolması ve eğikleşmesidir (Şekil 2).



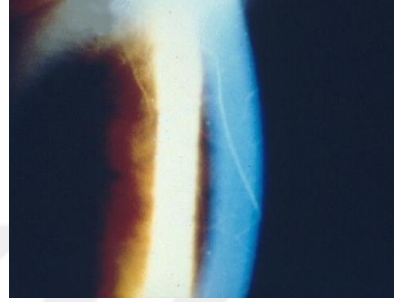
Rizutti işareti



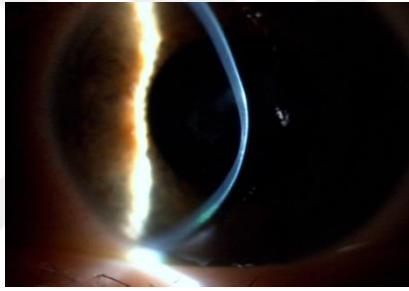
Vogt çizgileri



Munson işareti



Belirgin korneal sinirler



Korneal incelme



Akut hidrops

Şekil 2: Keratokonus klinik bulguları

2.2.2.2. Korneal Görüntüleme

Otorefraktometri ve keratometri ölçümleri ile keratokonik bir korneada dik bir kornea, yüksek astigmatizma, mirlerde düzensizlik tespit edilebilir. Bu yüzden otorefraktometri ve keratometri basit, ucuz bir başlangıç ölçüm olarak keratokonus tanısında yer almaktadır.

Keratokonusta bilgisayarlı videokeratografi ilk olarak 1980'lerde kullanıma girmiştir. Daha sonraki yıllarda teknolojiye paralel olarak hibrid sistemler geliştirilmiştir [27]. Günümüzde kornea topografi cihazları için kullanılan cihazlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir;

Placido disk sistemleri

Cihazlarda aydınlatılmış bir Placido diski ve korneadan yansıyan görüntüyü kaydeden bir video kamera mevcuttur. Koninin içerisindeki halkaların sayısı 16-38 arasında değişmektedir. Korneal veriler işlenip coğrafik haritalara benzer renk kodları ile gösterilir. Aksiyel, tanjansiyel, kırıcılık ve yükseklik haritaları ile farklı açılardan veriler değerlendirmeye alınır. Placido temelli sistemler klinik pratikte yoğun kullanılmalarına rağmen bazı kısıtlamaları mevcuttur. Analizde kullanılan algoritmalar korneayı sferik kabul etmektedir. Direkt yükseklik ölçümü ve korneal arka yüz ölçümü yapamamaktadır [28].

Projeksiyon temelli sistemler (PAR topografi)

PAR topografi kornea yüzeyinin gerçek yükseklik haritasını çıkaran ilk topografi cihazıdır. Bu sistemde kornea yüzeyine bir grid şekli (rasterphotogrammetry) yansıtılır ve bu şekilde meydana gelen bozulmaları esas olarak gerçek yükseklik bilgileri hesaplanır. PAR sisteminde gözyaşı flöresein ile boyanır. Grid veya raster patern gözün ön yüzeyine kobalt mavisi ışık ile projekte edilir. Korneadan yansıyan ışınlar x, y ve z düzlemlerini oluşturacak şekilde birbirleri ile kesiştirilir. Elde edilen verilerden korneanın gerçek yükseklik, aksiyel güç ve tanjansiyel güç haritaları oluşturulur [29].

PAR sistemi, placido sistemli cihazlarda oluşturulan aksine korneanın gerçek yüksekliğini ve limbustan limbusta tüm korneanın görüntüsünü verir. Görüntü alımı da daha hızlıdır. Ani yüzey değişimlerini daha kolay saptar.

Kesit tarayıcı sistemler

Tarayıcı yarık lamba ve 3 açılı stereoskopik görüntüleme sistemi kullanılarak korneanın ön ve arka yüzeyi, korneal kalınlık ve ön kamara derinliği ölçülür. İki tarayıcı yarık lamba, görüntüleme düzleminin her iki tarafından 45 derece açıyla 20 sağ, 20 solda olacak şekilde görüntü yansıtmaktadır. Placido diski kullanan topografi cihazları esas olarak eğrilik yarıçapını ölçerken, yükseklik esasına dayalı sistemler korneanın bir referans yüzeyine göre yüksekliğini ölçmektedir. Referans yüzeyi olarak yarıçapı bilinen bir küre kullanılır. İrregüler kornealarda yükseklik temelli sistemler daha duyarlı sonuçlar vermektedir [30]. Bu prensip ile çalışan Orbscan (Bausch and Lomb, Rochester, NY, USA) cihazıdır.

Scheimpflug sistemler

1875'de Theodore Scheimpflug geleneksel kamaredaki film ile lens arasına bir açı ekleyerek düz olmayan şekillerden daha iyi bir uzaysal görüntü almayı başarmıştır. Scheimpflug temelli topografide cihazın kenarında yerleşmiş bir kamera ve merkezde yerleşmiş 360 derece dönen ve 50 meridyende kesit alan bir yarık lamba vardır. Kamera ve yarık lamba 25.000 noktadan yükseklik ölçümü olur. Kornea ön ve arka yüzey kırıcılığı, tüm kornea kalınlık haritası, ön kamara derinliği, pupil çapı, lens kalınlığı değerlendirilir [31]. Bu görüntüleme prensibini uygulayan en son topografi cihazları Pentacam (Oculus Inc., Wetzlar, Germany), Galilei (Ziemer Ophthalmic System AG, Port, Switzerland) ve Sirius (CSO, Florence, Italy) cihazlarıdır. Pentacam tek Scheimpflug kamera kullanırken, Galilei cihazında iki Scheimpflug kamera ve bir Placido disk vardır. Sirius cihazında ise tek Scheimpflug kamera ve tek Placido disk vardır.

Korneal topografi, klinik ve subklinik keratokonus tespitinde, progresyon takibinde, evrelemede, uygun kontakt lens seçiminde, tedavi kararı ve takibinde vazgeçilmez bir yol göstericidir.

2.2.2.3. Sınıflandırma

Keratokonus için genel olarak kabul edilmiş bir sınıflama olmamasına rağmen birçok sınıflama yapılmıştır.

Ortalama keratometri (K) değerine göre sınıflandırma [32]:

Hafif: Ortalama K değeri $< 47D$

Orta: Ortalama K değeri $47 - 52D$

Ağır: Ortalama K değeri $>52D$

Korneal koninin morfolojisine göre sınıflama[33]:

Yuvarlak Tip: 5mm'den küçük merkezi veya perifer yerleşimli kon. En sık görülen kon şeklidir.

Oval Tip: 5-6mm boyutunda, oval şekilli kon. Çoğunlukla alt temporal kadrana lokalizedir. Konin merkezi görme aksından uzaktır.

Globus (geniş) Tip: 6mm'den büyük kon. Korneanın dörtte üçünü kapsar.

Amsler-Krumeich Sınıflaması:[34]

Evre 1:

5 D'den az astigmatizma ve/veya miyopi

Ekzantrik dikleşme

48 D'den düşük ortalama K değeri

Evre 2:

5–8 D arası astigmatizma ve/veya miyopi

48–53 D arası ortalama K değeri

Korneal skar dokusunun olmaması

En ince kornea kalınlığı 400 µm'den fazla

Evre 3:

8–10 D arası astigmatizma ve/veya miyopi

53 D üzeri ortalama K değeri

Korneal skar dokusunun olmaması

En ince kornea kalınlığı 300 – 400 µm arası

Evre 4:

Refraksiyon alınamıyor

55 D üzeri ortalama K değeri

Santral korneda skar dokusu

En ince kornea kalınlığı 200 µm

2.2.2.4. Ayırıcı Tanı

2.2.2.4.1. Pellusid Marjinal Dejenerasyonu

Keratokonusun bir varyantıdır. Pellusid marjinal dejenerasyon daha sık olarak 20-40 yaş arası görülür ve yıllar içinde yavaş olarak ilerler. Korneanın alt kadranda saat 4-8 arası periferik bir bant şeklinde incilmesi ile karakterize olup limbus ile

ektazik bölge arasında 1-2 mm sağlam ve normal kalınlıkta kornea vardır. Biyomikroskopik olarak alt periferde incelleme ve sivrileşmeyi görebilmek mümkündür. Etkilenen bölge genellikle saydam olup, demir halka birikimi görülmez. Vertikal stres çizgileri ve hidrops oluşabilir.

Pellucid marjinal dejenerasyonda, videokeratoskopi yüksek kurala aykırı astigmatizma ile birlikte klasik kelebek görüntüsü verir. Korneal ektazi incelleme bölgesinde çok belirgindir ve genellikle kornea kalınlığı santralde normaldir. İncelleme bölgesi epitelize, saydam ve avasküler olup, lipid depolanması göstermeyen pellucid marjinal dejeneransı, Terrien ve Mooren ülseri gibi diğer periferik kornea incelmelerinden ayırt edilmelidir.

Bazen keratokonustan ayırt edilmesi mümkün olmayabilir. Keratokonusta dikleşme tam olarak maksimum incelleme noktasından olurken pellucid marjinal dejenerasyonda alt ya da üst kadranda maksimum incelleme noktasının üzerindeki bölgeden olur [35].

Erken dönemde asıl tedavi gözlük ve kontakt lens ile düzeltmedir. Fakat gaz geçirgen sert kontakt lensin göze uyumu keratokonusa göre daha zayıf olabilmektedir. Hibrid veya skleral lensler alternatif olarak kullanılabilir. Keratoplasti gereken hastalarda, incellenin lokalizasyonu nedeniyle, greft geniş ve limbosa yakın olmalıdır. Ancak bu durum cerrahiyi zorlaştırır ve red olasılığını arttırabilmektedir. Kama şeklinde rezeksiyon ve lameller greftler alternatif prosedürlerdir [36].

2.2.2.4.2. Keratoglobus

Tüm korneanın anormal olarak ince olduğu, oldukça nadir görülen, konjenital, bilateral korneal ektazidir. İncelleme keratokonustakinin aksine özellikle limbus kenarında daha fazladır. Keratokonus ile genetik bağlantısı olduğu düşünülmektedir. Leber'in konjenital amorozisi, mavi sklera, eklemlerde aşırı bükülebilirlik, sensörinöral sağırılık, kırıklar ile birliktelik gösterebilir. Konjenital glokomda kornea ödemi varlığı, megalokorneada ise korneal incellenin olmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Keratoglobusta korneaçapı normaldir, Fleischer halkası,

stres çizgileri ve ön skarlaşma görülmez. Akut hidrops atakları keratokonustan daha seyrekdir. Kornea minimal bir travmayla bile rüptüre olma eğilimindedir [37].

Keratoglobusta gözlük tashihi iyi bir görme sağlar ve travmalara karşı koruyucu etkisi vardır. Kontakt lensler ve özellikle skleral lensler faydalı olabilir. Epikeratofaki veya lameller keratoplasti tedavide düşünülebilir. Penetran keratoplasti için prognoz diğer ektazilere göre daha düşüktür.

2.2.2.4.3. İyatrojenik keratokonus

Refraktif cerrahi sonrası korneanın progresif olarak öne doğru dikleşmesi ve incilmesi sonucu, miyopi ve/veya astigmatizmada artış olması böylece tashihle görme keskinliğinde azalma ile karakterize bir durumdur. Cerrahi öncesi tanı konmamış klinik veya subklinik keratokonus ve pellusid marjinal dejenerasyonu olan gözlerde sık görülmektedir. Ablasyon sonrası rezidüel stroma kalınlığının 250 µm'den daha az bırakılması da nedenler arasındadır. Refraktif cerrahi öncesi iyi bir topografik inceleme ve cerrahi sırasında pakimetrik ölçümlerle rezidüel kornea kalınlığının kontrolüyle iyatrojenik ektazi oluşumu engellenebilir [38].

Tedavide sert gaz geçirgen kontakt lens görme keskinliğini arttırmada kullanılabilir. Kornea içi halkalar, korneal kollajen çapraz bağlama (KÇB) ve derin anterior lameller keratoplasti (DALK) diğer tedavi alternatifleridir.

2.2.2.4.4. Posterior keratokonus

Posterior keratokonusun ön kamaranın anormal gelişimi sonucu oluştuğu düşünülür. Bundan dolayı bir mezenkimal disgenezis olarak sınıflandırılmalıdır. Posterior keratokonus etiyopatogenez açısından anterior keratokonustan farklıdır. Posterior keratokonus genellikle doğumdan itibaren var olan ve sporadik bir durumdur. Posterior keratokonusta ön yüzün belirgin protrüzyonu olmadan bariz santral veya parasantral posterior korneal indentasyon vardır. Sıklıkla üstünde veya komşu korneada farklı miktarda skar mevcut olup, bazal epitelyal demir halka vardır. Santral dikleşme ve normal korneanın periferik düzleşmesine zıt olarak periferik dikleşme gözlenir. Bu yüzden keratometri genellikle normal veya normalden düzdür [1].

Tanı genellikle yarıklı lamba ile konur. Sıklıkla çocukluk döneminde başladığı için ambliyopi sık görülür. Katarakt veya retinal patolojiler gibi diğer oküler patolojilerin olmadığı durumlarda az görme ayırıcı tanısında posterior keratokonus düşünülmelidir. Tek taraflı vakalar daha sıktır. Arka konkavite bölgesinin önünde stromada skar bulunabilir. Bowman tabakası santral olarak yoktur, descemet membranı ve endotel daima vardır ama arka konkavite bölgesinde anormaldir [39].

2.2.2.4.5. Psödokeratokonus

Sert kontakt lens kullanıp lensi korneaya tam santralize olmamış ve genellikle üste doğru desantralize olmuş hastalarda görülebilen bir durumdur. Bu hastalar tipik olarak uzun süre kontakt lens kullanan hastalardır. Topografide lensin altında göreceli bir düzleşme ve lensin oturma yerinin dışındaki korneada göreceli bir dikleşme olarak görülür.

Korneal incelme ve diğer keratokonus bulguları eşlik etmez. Bu bulgular olmadan keratokonusu düşündüren topografik şeklin görüldüğü bu duruma psödokeratokonus (kontakt lens varlığında korneal warpage sendromu) adı verilmiştir. Kontakt lensin mekanik etkileri ile korneal hipoksi sebebiyle oluşur. Kontakt lens kullanımına ara verildiğinde tablo geri dönüşümlüdür [40].

2.2.3. Histopatogenez

Korneal stromanın incelmesi, bowman tabakasındaki kırıklar ve korneal epitel bazal membranında demir depolanması keratokonusta bulunan 3 klasik histopatolojik özelliktir [1]. Hastalık şiddetine bağlı olarak tüm korneal katmanlar etkilenebilir. Konfokal mikroskopisi sayesinde tüm katmanlardaki değişimler in-vivo olarak incelenebilmektedir.

Keratokonusta santralde epitel incelmesi görülür [41]. Epitel bazal membran dejenerasyonu sonucu bowman tabakasında epitel içine doğru uzanımlar oluşur ve epitel hücreleri arasında demir birikimi gerçekleşir. Bazaldeki hücreler daha düz hale gelirken yüzeydeki hücreler uzar ve kıvrımlı hal alır [42]. Epitel altındaki sinir lifleri,

etrafındaki keratositler ile çevrenmesi üzerine daha görünür hale gelmiştir [43]. Subepitelyal sinir yoğunluğu azalmasına rağmen hem subepitelyal hem de stromal sinir kalınlığında artış tespit edilmiştir [44].

Bowman tabakasında gerilme sonucu kopmalar ve bu bölgelere epitelyal hücrelerin, keratositlerin ve kollajen liflerinin göç ettiği gösterilmiştir [45].

Sağlıklı kornealar ile yapılan kontrollü çalışmalarda kollajen sayısında fark bulunamamış ancak kollajen lifler arasındaki proteoglikan yapıdaki ECM de azalma olduğu gösterilmiştir [46]. Özellikle ön stromada keratosit yoğunluğunda azalma, keratositlerde ince granüler materyal birikimi, kollajen liflerin diziliminde düzensizlik ve fibroblastlarda dejenerasyon bildirilmiştir [47].

Keratokonusta kornealarda endotelde pleomorfizm ve polimegatizm daha çok sert kontakt lens kullananlarda görülmüş, endotel sayısında anlamlı fark saptanmamıştır. Konusu komşu olan endotel hücrelerinde uzamanın mekanik strese sekonder olarak geliştiği şeklinde değerlendirilmiştir [48].

2.2.4. Etiyopatogenez

Nedeni tam bilinmemekle birlikte keratokonusta, patogenezinde heredite, mekanik travma, korneal enzim değişiklikleri ve keratosit apoptozisinin rolü olduğu varsayılan multifaktöryel bir hastalıktır.

2.2.4.1. Heredite

Keratokonusta çoğu zaman sporadik olarak görülse de %6-10 oranında aile hikayesi vardır. Hastalığın heterojen yapısı Mendel kanununa göre farklı genetik dağılıma ve aile insidansına yol açar. Ailesel genetik geçiş büyük oranda otozomal dominant (OD), daha az sıklıkla otozomal resesiftir (OR) [49]. OD kalıtımında farklı fenotiplerin görülmesi geçiş penetransının tam olmadığını göstermektedir [50]. Keratokonusta son yapılan genetik çalışmalarda farklı popülasyonlarda görülen 17 ayrı gen lokasyonu tanımlanmıştır. Bu da keratokonusta genetiğinin ne kadar heterojenik olduğunun göstergesidir [51].

Monozigotik ikizlerde keratokonus görölme sıklığının normal popülasyona göre arttığı ve keratokonus tespit edilen ikizlerden diğesinde de subklinik keratokonus bulunduğu gösterilmiştir [52]. McMahon ve ark. ise birinde keratokonus olup, diğ ikizinde her iki göz topografisi normal olan ikizler tanımlamışlardır. Bu nedenle genetik yatkınlığa ek olarak çevresel faktörlerin de önemli rol oynadığı üzerinde durmuşlardır [53]. Göz ovalama, sert kontakt lens kullanımı gibi çevresel faktörlerin genetik olarak müsait kişilerde bu hastalığın ilerlemesine sebep olabileceğı düşünölmektedir.

Monozigot ikizlerde keratokonusun klinik bulgularının görölüp ebeveynlerinde görölmediğı aileler mevcuttur. Bir yayında birinci derece akrabalarda keratokonus gelişme riski %3,34 olarak bildirilmiştir [54]. Bu durum tam olmayan geçiş, resesif kalıtım veya izole gen mutasyonunun varlığını gösterebilir.

Kollajen, interlökin-1 (IL-1), proteaz ve proteaz inhibitörleri gibi bazı protein genlerindeki mutasyonların keratokonus ile ilişkili olabileceğı düşünölmüştür [1].

Keratokonusun bazı genetik hastalıklarla ilişkisi tanımlanmıştır. Hameed ve ark. aynı ailede OR Leber'in konjenital amorozisi ve keratokonusun birlikte göröldüğü iki jenerasyon yayınlamıştır [55]. Damji ve ark. bu iki hastalıkta 17p bölgesindeki AIPL geninde Trp278x mutasyonunu saptamıştır. Yine kromozom 13 ile keratokonus arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar da bulunmaktadır [56].

HLA antijenlerinin dağılımındaki sapmanın analizi keratokonus hastalığı için de yapılmıştır. Konun üç şeklinden her birinin karakteristik haplotip genleri hastalığın belli bir tipinin gelişmesinde genetik predispozisyonun varlığını ortaya çıkarır. Konusu ilerleyen hastalarda fenotipte HLA-B27 antijeni, A2-B27 ve A3-B35 halotiplerinin görölme sıklığının artması tipiktir. Hastalığın progresyonunun daha iyi olduğu hastalarda HLA-A2 ve B15'in bulunma sıklığı daha yüksek bulunmuştur [57, 58]. Son yapılan çalışmalarda da ilişkili olduğu ön görölen yeni HLA antijenleri (HLA-A26, B40 ve DR9) tanımlanmıştır [59]. Sonuç olarak keratokonusu sadece bir gen mutasyonu ile açıklamak mümkün değildir. Çoklu gen defektleri sorumlu tutulabilir. Ancak, klinik pratikte en sık izole ortaya çıkan keratokonus göröldüğü unutulmamalıdır [60].

2.2.4.2. Oksidatif Stres

Kornea, mor ötesi (UV) B ışınının yaklaşık %80'inin emilmesinden sorumludur. UV ışığı serbest radikaller ve aktif oksijen türleri oluşturur. Tipik olarak serbest radikaller ve aktif oksijen türleri süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimler ile biyokimyasal etkileşimle korneadan ayrılır. Alternatif olarak kalan serbest radikaller lipit peroksidaz ile toksik olabilen aldehit formuna geçebilir [61].

Aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimi ile kornea kendini aldehitlerden korur. Göz içindeki ALDH'nın yaklaşık %78'i korneada bulunur ve sınıf 3 ALDH kornea içindeki esas enzimdir. Gondhowiadjo ve ark. keratokonuslu kornealarda normale göre ALDH 3'ün azaldığını ve böylece toksik aldehit seviyesinin artabileceğini ileri sürmüşlerdir [62].

Lipid peroksidasyonu ve nitrik oksid yolu sonucunda ortaya çıkan büyük miktardaki sitotoksik ürünlerin keratokonuslu kornealarda biriktiğini gösteren kanıtlar vardır [63]. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan sitotoksik bir aldehid olan malondialdehid birikimi ile lizozom membranı hasar görmekte ve lizozomal enzimlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır [61].

Korneal süperoksit dismutaz enzimi serbest radikaller ve süperoksitler gibi reaktif oksijenlerin uzaklaştırılmasından sorumlu oldukça önemli bir anti-oksidadır. Keratokonus hastalarında süperoksit dismutaz enzim düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir [64].

UV ışığı, yoğun göz ovalama veya uygun olmayan kontakt lenslerin neden olduğu mekanik travma da oksijen radikallerinin kaynağı olabilmektedir [65].

2.2.4.3. Apoptozis

Apoptozis; normal gelişim sürecinde veya hastalıklarda, yara iyileşmesinde rol alan programlanmış hücre ölümüdür. Keratokonus patogenezinde korneal iskeletin bozulmasında apoptozisin yeri olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.

Keratokonik kornealardaki keratositlerde normal kornealara göre IL-1 bağlayıcı protein 4 kat fazla bulunmuştur; böylece IL-1 hassasiyeti bu hücrelerde artmıştır. IL-1'in

in vitro ortamda apoptozisi ve stromal keratositlerin kontrollü ölümünü indüklediğinin saptanması keratokonus korneasındaki apoptoziste IL-1'in önemli rolü olduğunu düşündürmüştür [66]. Bunun dışında, hayvan çalışmalarında kornea epitelinin kronik, tekrarlayan biçimde kaldırılmasının stromal apoptozisi uyardığı görülmüştür [67]. Keratokonuslu kornealarda da epitele kontakt lens veya ovalama ile kronik travmanın stromada apoptozise neden olabileceği belirtilmiştir [68].

Apoptozis oluşturabilecek mekanizmalar arasında apoptozis ile ilişkili lökosit ortak antijeni ile ilişkili proteinin (LAR-leucocyte common antigen related protein) keratokonuslu kornealarda yüksek bulunması gösterilmiştir [69]. Diğer bir muhtemel mekanizma olarak ise apoptozis inhibisyonu sağlayan TIMP-1 proteininin keratokonuslu kornealarda düşük düzeyde bulunması gösterilmiştir [9].

2.2.4.4. Mekanik Travma ve Biyokimyasal Değişimler

Göz ovalama ve kontakt lens kullanımının sebep olduğu mekanik travmanın genetik olarak predispoze olan kişilerde hastalığın ilerlemesini artıran çevresel faktörler olarak etki etmesi olasıdır. Keratokonuslu kişilerde atopi (%36) ve göz ovalama (%66-73) sık görülen semptomlardır. Kaşıntı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olan atopinin primer semptomudur ve keratokonuslu birçok hastanın hikayesinde sebep ve etki ilişkisi ispat edilmemiş olmasına rağmen gözlerini kuvvetli kaşındığı bulunmuştur [70]. Down sendromlularda şiddetli göz ovuşturma sıktır ve korneal hidropsun yüksek sıklıkta görülmesini açıklayabilir. Göz ovalama sonrası göz içi basınç artışına bağlı korneal kollajen fibrillerinde kıvrımlama ve koni apeksindeki kollajen fibrillerinde kayma meydana gelmektedir. Böylece kollajen çapraz bağlarının gücünün zayıfladığı gösterilmiştir [71, 72]. Hastanın gözünü aşırı ovalama alışkanlığının sona ermesi ile keratokonusun progresyonunda yavaşlama hatta durma olduğu bildirilmiştir [73].

Kontakt lenslerin mekanik travma ve hipoksi gibi faktörlerden dolayı keratokonusa sebep olabileceği ortaya atılmıştır. Birçok araştırmacı santral konun gözlük ile iyi bir görme keskinliği sağladığını ve erken keratokonusun atlandığını ileri sürmüştür. Yatkın kişilerde göz ovalama veya kontakt lens kullanımının kronik epitel travması yaratıp apoptozisi indükleyerek keratosit kaybı, stromal incelme ve

böylece keratokonus oluşumuna sebep olduğu ileri sürülmüştür. Konfokal mikroskopi ile yapılan bir çalışmada gaz geçirgen sert kontakt lens kullanımının keratosit yoğunluğunda %25 kadar düşüğe sebep olduğu kanıtlanmıştır [74]. Ayrıca, uzun süre kontakt lens kullananlarda daha düz korneal kurvatür ile birlikte santral kon gelişimine yatkınlık olduğu görülmüştür [75].

Göz ovalama, atopi, kontakt lens kullanımı gibi mikrotravmalarda da epitelden IL-1 salınımı artmıştır. Dolayısıyla mikrotravmaya bağlı keratokonus oluşumunda IL-1 artışına bağlı apoptotik keratosit ölümünün rolü vardır [76].

Keratokonusun puberte döneminde başlaması ve hamileliğin hastalığın progresyonuna olumsuz etkisi hormonal değişikliklerin keratokonus etiyojisi ve progresyonunda etkili olabileceğini düşündürmektedir [77]. Hormonal durumun keratokonus şiddeti ve progresyonundaki etkisinin değerlendirildiği CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group) çalışma grubunda 48 ile 59 yaşları arasındaki keratokonus hastalarında menapoz ve hormon replasman tedavisinin keratokonusta progresyona neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca östrojen seviyelerindeki düzensizlikler korneal ektaziye neden olabilmektedir [78].

2.4.4.5. İnflamasyon

Keratokonus klasik olarak inflamatuvar olmayan bir kornea hastalığı olarak bilinmekte idi. İnflamatuvar durumlarda söz konusu olan hücrel infiltratlar ve neovaskülarizasyon keratokonusta olmadığı için bu şekilde tanımlanmıştı. Ancak keratokonik gözlerde yapılan kültür ve gözyaşı çalışmaları verileri ile bu tanım inflamatuvar veya inflamasyonla ilişkili bir hastalık olarak değişmektedir.

Klinik inflamasyon bulguları olmasa bile artmış proinflamatuvar sitokinler, degradasyon ile ilişkili proteinler artmış keratosit yıkımı ve korneal incelmeye seyretmektedir. Proteaz kaskadının indüklenmesi ile kollajen döngüsünde farklılaşma korneal iskeletin değişimine sebep olmaktadır. Bu kaskadın regülasyonundan IL-1,6,8 ve TNF- α proinflamatuvar sitokinlerin sorumlu olması hastalık etiopatogenezinde inflamasyonun önemli bir yer tutabileceğini göstermektedir [79]. Proinflamatuvar sitokin artışı gözyaşı ve hücre kültür çalışmalarına dayanmakta olup, özellikle mekanik ve oksidatif stresin inflamasyonu başlatıcı faktörler olduğu düşünülmektedir [7].

Keratokonusta bakılmış biyobelirteçler kontrol grubu ile karşılaştırma şeklinde sonuçlar içermekte olup henüz erken tanıda kullanılabilecek inflamasyonla ilişkili biyobelirteç bulunmamaktadır. Gözyaşında bulunan ve oküler yüzey immün sistemi regülasyonundan sorumlu laktoferrin proteini, sitokin ve proteaz ekspresyonunu negatif indükleyicisidir. Laktoferrinin keratokonus gözyaşı örneklerinde azalmış olduğunun gösterilmesi koruyucu bariyer fonksiyonun azaldığına işaret etmektedir [80].

Keratokonüs ile sistemik inflamasyon ilişkisi incelendiğinde vücuttaki inflamatuvar süreçlerde arttığı bilinen nötrofil-lenfosit oranı keratokonus hastalarında da yüksek olarak bulunmuştur. Aynı zamanda progresyon ile bu oranın korole olduğu gösterilmiştir [81]. Keratokonus serum ve gözyaşı örneklerinin incelendiği başka bir çalışmada ise serum proinflamatuvar sitokinleri kontrol grubu ile benzer bulunmuştur [82].

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1. Refraktif Düzeltme

Erken evre keratokonusta genellikle refraktif kusurlar gözlükle yeterince düzeltilerek daha iyi bir görme sağlanabilir. Fakat hastalık ilerledikçe kornea yüzeyi bozularak düzensiz astigmatizma olduğundan gözlük yetersiz kalır ve görme kalitesi düşer. Bu durumda kontakt lensler kullanılabilir. Kontakt lensler keratokonusun neden olduğu düzensiz kornea yüzeyini maskeleyerek düzgün bir yüzey oluşturur. Erken evre veya subklinik keratokonusta yumuşak torik kontakt lensler genellikle yeterli görme keskinliğini sağlamaktadır. Daha yüksek dereceli astigmatizmanın görüldüğü orta ve ileri evre keratokonusta ise gaz geçirgen sert kontakt lensler kullanılmaktadır.

Sert kontakt lensler kornea şekil bozukluğunu düzelterek daha yüksek astigmatizmada iyi refraktif düzeltme ve iyi bir görme kalitesi sağlamaktadır. Orta düzey keratokonusta intralimbal sert gaz geçirgen lensler ve miniskleral lensler kullanılabilir. Büyük, desantralize konlar içeren daha ileri keratokonusta, kuru göz hastalarında ve diğer lensleri tolere edemeyen hastalarda skleral lensler kullanılarak

refraktif düzeltme sağlanabilir. Piggyback (üstüste lens uygulama) ve hibrid lensler de keratokonusta kullanılabilir diğler lens seçeneklerindedir [83].

Torik veya sferik intraoküler lens yerleştirilmesi, iris destekli veya iris tutturmalı intraoküler lens yerleştirilmesi refraktif düzeltme amacıyla uygulanabilen cerrahi alternatiflerdir [84].

2.2.5.2. Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma (KÇB)

KÇB uygulaması korneanın biyomekanik stabilitesini artırarak korneal ektazinin ilerlemesini durdurmada veya oluşan korneal ektazinin geriletilmesinde etkili bir tedavi yöntemidir [85].

Bu tedavide fotosensitizan bir madde olan riboflavin (vitamin B2) kornea yüzeyine epitel debridmanı yapılarak veya yapılmadan %0,1 konsantrasyonunda damlatılır. Daha sonra kornea yüzeyine 370 nm dalga boyunda UV-A uygulanır. UV-A ile aktifleşen riboflavin oksijen ile direkt reaksiyona girerek serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açar. Bu oksijen radikalleri kollajen fibrillerinin amino grupları arasında çapraz bağlar oluşturur. Böylelikle korneanın gücü ve dayanıklılığı artmaktadır [86]. Uygulanan tedavi belirlenen standartlarda yapıldığında kornea endoteli, lens ve retinada hasar oluşturmamaktadır. Postoperatif korneal haze, korneal erime, steril infiltrat, keratit veya skar gelişimi görülebilen komplikasyonlardandır [87].

KÇB tedavisi progresif keratokonus olgularına uygulanır. Standart KÇB tedavisinin uygulanacağı kişiler santral kornea kalınlığı 400 µm üzerinde, maksimum K değeri 60 D altında olmalıdır. Tedavi uygulanacak hastada herpetik keratit, korneal skar, şiddetli kuru göz hastalığı, kollajen doku hastalığı, otoimmün hastalık olmamalıdır. Gebelik ve emzirme döneminde olan hastalara, yakın zamanda ön segment cerrahisi geçirmiş ve tedaviden 1 ay önce kontakt lens kullanmış hastalara da önerilmemektedir [88].

Birçok çalışmada KÇB uygulaması ile keratokonus progresyonunun durduğu ve görme keskinliğinin arttığı gösterilmiştir [89].

KÇB tedavisi progresif keratokonus dışında pellucid marjinal dejenerasyonu, iyatrojenik ektazi, büllöz keratopati, enfeksiyöz keratitler ve korneal ülser tedavilerinde de kullanılmaktadır.

2.2.5.3. İntrakorneal Halka Segment

Korneayı düzleştirerek miyopik düzeltme sağlayan ve sıklıkla kontakt lens toleransını arttırmak amacıyla kornea içerisine yerleştirilen halka segmentlerdir. Progresif olmayan keratokonusta, santral korneal skar olmaması ve minimum pakimetrik değerin 450 µm olması durumunda uygulanabilir. Kontrolsüz sistemik otoimmün ve kollajen hastalığı varlığında, hamilelik ve emzirme durumunda kontraendikedir [90].

Halka segmentler polimetilmetakrilat ve akrilik polimer yapıda olabilir. Halkalar korneal stromaya derin bir şekilde yerleştirilir. Yerleştirilmek üzere açılacak korneal tüneller manuel, vakum emme sistemi ve femtosaniye lazer ile açılabilir. Yerleştirilen halkalar ön kurvatür arkını kısaltarak korneada ortalama 2-3 D kadar düzleşme sağlar. Sonuç olarak görme keskinliğinde ve kontakt lens toleransında artış görülür. Böylece keratoplasti ihtiyacı geciktirilmiş olur.

Literatürde Intacs (Addition Technology Inc., Sunnyvale, CA, USA), Ferrara (Keravision Inc., Fremont, CA, USA), KeraRing (Mediphacos/AJO Company) implantasyonu sonrası düzeltilmiş ve düzeltilmemiş görme keskinliğinde artış, astigmatizmada düzelme bildirilmiştir [91, 92].

Steril ya da enfeksiyöz keratit, korneal incelme, segmentin yer değiştirmesi, neovaskülarizasyon, fotofobi, kuru göz halka segment yerleştirilmesinin olası komplikasyonlarından. Gerek görüldüğünde halkanın tekrar çıkarılabilme avantajı vardır [90].

2.2.5.4. Keratoplasti

Kontakt lens intoleransı gelişen, kontakt lense rağmen görme keskinliği düşük olan, kornea santralinde skar gelişen, keratometri değeri 55 D'den yüksek

olan, sık akut hidrops atakları geçiren ileri evre keratokonus olgularına keratoplasti uygulanabilmektedir [93, 94].

Penetran keratoplastide keratokonuslu korneanın santrali tam kat olarak çıkarılmakta ve donör korneadan tam kat olarak alınan parça, bu alana sütüre edilmektedir. Postoperatif komplikasyon olarak; katarakt, glokom, retina dekolmanı, kistoid maküla ödemi, koroidal hemoraji, endotel hücre kaybı, epitelyal içe yürüme görülebilir. Keratoplastiden sonra iyi bir görme elde edebilmek için sıklıkla kontakt lens kullanılması gerekmektedir.

Mikrokeratom yardımıyla yapılan lameller keratoplasti, keratokonusa başvurulmuş bir diğer cerrahi prosedürdür. Bu yöntem penetran keratoplastiyle benzer sonuçlar gösterirken, endotelial red riski olmaması yöntemin önemli bir üstünlüğüdür [95].

Son yıllarda DALK, penetran keratoplastiye önemli bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Bu prosedürde kornea tam kat olarak transplante edilmez. Descemet membrana kadar epitel ve stroma uzaklaştırılır fakat hastanın kendi endoteli korunur. Donörden descemet membranı ile birlikte alınan epitel ve stromal doku penetran keratoplasti gibi alıcı dokuya sütüre edilir. DALK ekstraoküler bir cerrahidir ve alıcının endoteli tamamen korunmuştur. Bu sebeple greft reddi riski düşük olup, greft ömrü daha fazladır. Muhtemel komplikasyonları; intraoperatif descemet membran perforasyonu ve bunun sonucunda penetran keratoplastiye dönüş, postoperatif descemet membranda ayrılma ve ara yüzey kışıklığı sayılabilir [96, 97].

2.3. KERATOKONUS VE GÖZYAŞI

Gözyaşı, ana lakrimal bez ve yardımcı lakrimal bezler olan Krause ve Wolfring bezlerinden bazal ve rekleks olarak salgılanmaktadır. Gözyaşı içeriğinin %98'i su olup, %2'sini proteinler, lipidler, elektrolitler, metabolitler, hormonlar ve dökülmüş epitel hücreleri oluşturur [98]. Bazal sekresyon hızı 0.5-2.2 µl/dk olup, günlük total gözyaşı hacmi 300-400 ml'dir. Sekresyon hızı iritasyona bağlı 300µl/dk'ya kadar çıkabilir [99].

Gözyaşı iç; musin, orta; aköz ve dış; lipid olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Gözyaşı filmi, oküler yüzeyin lubrikasyonunda ve kurumasının önlenmesinde, optik olarak düz bir yüzey oluşturulmasında, korneaya oksijen ve besin sağlanmasında, antimikrobiyal bariyer oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır [100].

Yapılan çalışmalarla birlikte gözyaşı içeriğindeki değişimlerin oküler ve sistemik hastalıklar açısından tanısal ve prognostik açıdan önemli olduğu gösterilmiştir. Uzun dönem glokom ilaçları kullanan hastalarda [101], kuru göz sendromunda [102], tiroid oftalmopatide [103], diabetik retinopatide [104] gözyaşı içeriğinin değişimi ve artmış inflamatuvar sitokinler gösterilmiştir. Oküler allejide de gözyaşı içeriğinin değişimi, inflamatuvar ve immun mekanizmaların patogenezdaki önemini vurgulamaktadır. Oküler allerji tanı ve takibinde histamin, triptaz, IL-4, IL-5 ve eotaksin gibi moleküllerin önemli olabileceği düşünülmektedir [105].

Tanısal amaçlı çeşitli sistemik hastalıklarda da gözyaşında biyobelirteç çalışmaları literatürde yer almaktadır. Bunlar arasında; diabetes mellitus [106], multiple sklerozis [107], meme kanseri [108], akut respiratuvar distres sendromu [109] gibi sistemik hastalıklar yer almaktadır.

Keratokonus patalojisini aydınlatmada gözyaşı çalışmaları önemli bir yer tutmaktadır. Gözyaşı içeriği değişiminin korneal mikroçevreyi ve böylece korneal iskeleti etkileyebileceği düşünülmektedir. Özellikle kontakt lens kullanımının eşlik ettiği keratokonus hastalarında gözyaşı içeriğinin daha fazla etkilendiği bilinmektedir [110].

Keratokonus hastalarında gözyaşı IL-6, IL-1b, TNF- α , INF- γ sitokinleri kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunup antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 ise düşük bulunmuştur [6, 111-113].

Keratokonus gözyaşı örneklerinde gösterilen proteazlar, immunoglobulinler ve sitokinler sadece korneal patoloji kaynaklı olmayıp, lakrimal bez ve konjonktiva kaynaklı da olabilir. Proteinlerin gözyaşı ile eşzamanlı, korneal epitel, fibroblast veya keratosit hücre kültüründe mRNA ekspresyonunun gösterilmesi ile korneal patolojiye indirgenmesi daha mümkün olmaktadır. Shetty ve ark. MMP-9 ve IL-6 seviyelerini

hem gözyaşı hem de korneal epitel mRNA ekspresyonunda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır [114].

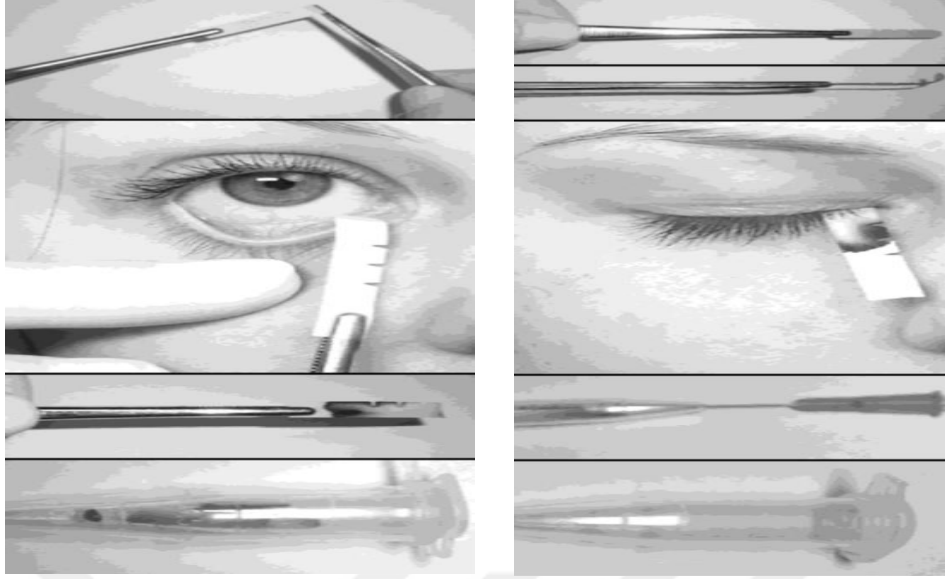
Kontrollü çalışmaların yanı sıra, çevresel faktörlerden kontakt lens ve atopinin keratokonus ile bağlantısını patofizyolojik olarak inceleyebilmek için gözyaşı numunesi alınması hem invaziv olmayan hem de klinik pratikte uygulaması kolay bir yöntem olarak gözükmektedir.

2.3.1. Gözyaşı Toplama Methodları

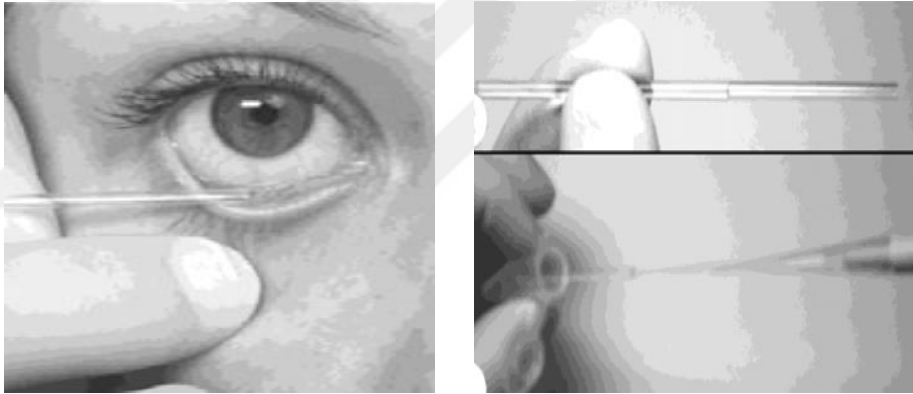
En sık kullanılan methodlar Schirmer kağıdı ve kapiller tüp ile gözyaşı toplamadır. Schirmer kağıdı Alman oftalmolog Otto Schirmer tarafından geliştirilmiştir. Filtre kağıdı, konjonktival keseye direkt olarak yerleştirilip gözyaşı absorbe edilmiş olur (Şekil 3). Kapiller tüp ise cam veya plastikten silindirik bir tüp olup konjonktival keseye horizontal olarak yaklaştırılır gözyaşının tüp içerisinden geçmesi için tüpe yön verilerek gözyaşı toplanır (Şekil 4).

Bazı yazarlar kapiller tüp ile toplamının daha az invaziv olduğunu, konjoktivaya daha az zarar verebileceğini için daha az refleks gözyaşı salınımına sebep olduğunu savunmaktadır [115]. Refleks sulanmaya bağlı gözyaşı dilüe olmakta ve içerik oranları değişebilmektedir. Ancak, Schirmer methodu ile gözyaşı toplamının daha hızlı, kolay ve doğru sonuç verdiğini savunan çalışmalar da mevcuttur [116]. Aynı zamanda Schirmer kuru göz tanısal testinin de yapılmış olması bir avantaj olarak görülmektedir. Kapiller tüp ile gözyaşı toplama ise zaman alıcı ve tecrübe gerektiren bir işlemdir. Gözyaşı total protein konsantrasyonunu iki method ile karşılaştıran bir çalışmada protein seviyeleri benzer bulunmuştur [117].

Gözyaşı içeriği, diüurnal varyasyonla, sistemik hastalık ve oküler cerrahi öyküsü ile değişebilmektedir. Gözyaşı örneklerinin toplanma methodu, saklama koşulları ve analiz methodları sonuçları etkileyen faktörlerdir. Gözyaşı analizi için altın standart olan ELISA testi, iyi bilinen, nispeten ucuz ve kolay ulaşılabilir bir methoddur. ELISA testi, antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanır ve kantitatif ölçümler vermektedir. Yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip bir yöntemdir. Son yıllarda daha az numune ile daha fazla protein analizi yapabilen multiplaks array yöntemleri popülerlik kazanmıştır [118].



Şekil 3: Schirmer kağıdı ile gözyaşı toplama yöntemi



Şekil 4: Kapiller tüp ile gözyaşı toplama yöntemi

2.3.2. Matriks Metalloproteinazlar

Matiks metalloproteinazlar, çinko-bağımlı endopeptidler olup kollajenaz ve jelatinaz enzimlerini içeren bir protein ailesidir. Primer olarak bağ dokusundan inaktif pro-MMP olarak sentezlenip daha sonra aktif MMP haline dönüşmektedir. MMP proteinleri ECM elemanlarından kollajen ve elastin yıkımından sorumlu enzimlerdir. MMP yıkımı TIMP enzimleri tarafından yapılmaktadır [8].

İnsan korneasında, epitel, stromal ve nötrofil hücrelerinden MMP sentezi gerçekleşmektedir [119]. ECM elemanlarının %70'ini kollajen oluşturmakta olup, stromada dominant olan Tip 1 kollajendir. Epitelyal bazal membran ve descemet membranında Tip 4 kollajen yer almaktadır. Keratokonusta stromal incelme ve korneal ektazi ana klinik bulgular olmasından dolayı, ECM elemanlarının yıkımı patogeneizde soru işareti oluşturmuştur. Keratokonus biyokimyası ile ilgili yapılan ilk araştırmalarda keratokonik kornealarda kollajen miktarının daha az olduğu tespit edilmiştir [120]. Böylece patogeneizde kollajenazlar üzerinde durulmaya başlanmıştır.

İlk olarak, 1982'de keratokonik kornea kültürlerinde kollajenaz ve jelatinaz enzim aktiviteleri normale göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [121, 122]. Günümüze kadar 20'nin üzerinde MMP tipi tarif edildikten sonra spesifik MMP tipleri üzerinde araştırmalar başlamıştır. MMP-2, 9 jelatinaz, MMP-1, 8, 13 kollojenaz, MMP-3, 10 stromalizin, MMP-7, 26 matrilizin olarak sınıflandırılmıştır.

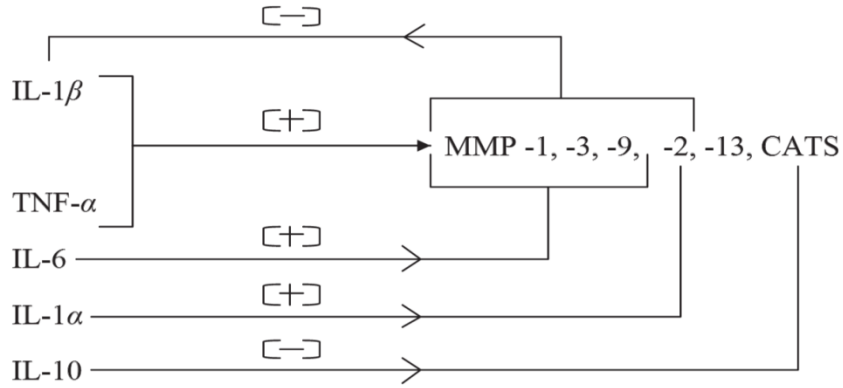
Keratokonüs ve normal kornea karşılaştırmasında, MMP-1, 2, 3, 9 seviyeleri benzer, TIMP düzeyinde azalma, MMP/TIMP oranında artış gösterilmiştir [9, 123]. Proteaz inhibisyonu dışında, anti-apoptotik TIMP-1 ve pro-apoptotik TIMP-3 seviyelerindeki dengesizlik keratokonus kornealarında apoptotik süreçten sorumlu tutulmuştur [124].

MMP dışında, direkt kollajen yıkımı veya MMP aktivasyonu sağlayan kathepsinlerin de patogeneizde yer aldığı düşünülmektedir. MMP-13 ve kathepsin-K'nın keratokonus gözleride belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir [125].

İnflamatuar sitokinlerden IL ve TNF tiplerinin bazı MMP tiplerini aktive ettiği bilinmektedir. Özellikle IL-1'in MMP-2, 9 ve kathepsin K upregülasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir [126]. Böylece kronik inflamasyon ile artmış kollajen yıkımı korneal incelmeye katkı sağlamaktadır.

Kontakt lens kullanımı ve oküler allerji vakalarında da MMP ve inflamatuvar sitokin değişimleri gösterilmiştir. Atopik kişilerde gözyaşı IL-6, pro-MMP-9 ve 1 düzeyleri yüksek bulunmuştur [127, 128]. Kontakt lens kullanımı sonrası keratokonik gözlerde MMP-9, 13 ile IL-6 ve 8'in yükseldiği gösterilmiştir [110]. Bu durum,atopi ve kontakt lens kullanımının keratokonuslu gözlerde daha fazla doku

yıkımına yatkınlık yaratması ve de hastalık progresyonunda etkili olabileceğini vurgulamaktadır.



Şekil 5: Proteaz ve sitokinler arasındaki olası ilişki

2.3.3. Eotaksinler

Eotaksinler, selektif ve potent olarak eozinofil infiltrasyonundan sorumlu kemokinlerdir. Fonksiyonları benzer olan üç izoformu bildirilmiştir. Üç izoformu da CC kemokin reseptör 3 (CCR3) üzerinden etki göstermektedir. CCR3 ekspresyonu ana olarak eozinofil, bazofil ve Th2 hücrelerinde, özellikle allerjik reaksiyonlarda artmaktadır. Th2 hücreleri IL-4, 5 ve eotaksin uyarımı sağlayarak eozinofil infiltrasyonunu ve böylece aktive eozinofillerden, eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofil majör basic protein (MBP) ve eozinofil nörotoksin (EPX) sentezini indüklemektedir [129].

İnsan kerotosit çalışmalarında IL-4, IL-13 ve TNF- α ile indüklenen kerotositlerden eotaksin mRNA ekspresyonu ve sentezinde artış görülmüştür [130]. Bu durum allerjik durumlarda stromal eozinofil infiltrasyonuna sebep olmaktadır. Eozinofillerden salgılanan proteinler, korneal epitel toksisitesine sebep olarak korneal bariyeri bozmaktadır. Biyoaktif maddelere açık hale gelen korneada, eozinofilik sitotoksik proteinlere bağlı ECM yıkımı ve korneal ülserler görülebilmektedir.

Oküler allerji alt gruplarından mevsimsel/perineal, atopik ve vernal konjktivit olgularının tümünde gözyaşı veya hücre kültürü ile eotaksin yüksekliğini gösteren çalışmalar mevcuttur [131-133]. Bazı yazarlar eotaksin seviyesi ile hastalık

şiddeti arasında korelasyon olduğunu savunmaktadır. Astım hastalarında da benzer şekilde bronşiyal eozinofilik infiltrasyondan sorumlu eotaksin reseptörleri CCR3' e karşı tedavi modaliteleri geliştirilmeye çalışılmaktadır [134].

Kontakt lens kullananlarda gözyaşı eotaksin seviyesinin yüksek ve papiller konjoktivit derecesi ile korele bulunması nedeniyle hem kontakt lense hem de allerjik keratokonjoktivite bağlı papilla oluşumunda eotaksinler suçlanmaktadır [135]. Benzer şekilde oküler proteze bağlı dev papiller konjoktiviti olan hastaların gözyaşı örneklerinde eotaksin seviyeleri yüksek bulunmuştur [136]. Atopi, göz ovalama ve kontakt lens ile ilişkisi olduğu bilinen keratokonus hastalarında ise literatürde henüz eotaksin ve eozinofilik inflamasyon ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Keratokonus ve Refraktif Cerrahi biriminde Mart 2016 – Haziran 2016 tarihleri arasında prospektif vaka-kontrol çalışması olarak yapıldı. Keratokonus tanısı almış 68 hastanın 68 gözü ve kontrol grubu olarak 20 göz çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunu oluşturan 68 hasta allerjik göz bulguları ve şikayetleri olmayan ardışık 34 hasta (Grup 1) ve olan ardışık 34 hasta (Grup 2) olarak iki alt gruba ayrıldı. Bilateral keratokonus olgularında ileri evre olan göz çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu, refraksiyon kusuru dışında hiçbir oküler hastalığı olmayan ve kliniğimize refraktif cerrahi amaçlı başvuran kişilerden oluşturuldu.

Çalışmamız için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.02.2016 tarih ve 37 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Tez araştırma desteği, 3170 No'lu proje kodu ile Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi tarafından 20.05.2016 tarih ve 67 sayılı toplantı kararı ile alındı. Tüm olgulara çalışma kapsamı ve amacı açıklanarak aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Keratokonus nedeniyle KÇB tedavisi uygulanmış, sert veya yumuşak kontakt lens kullanan, geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü ve ciddi korneal skarı olan, allerjik konjonktivit nedeniyle topikal ilaç kullanımı kısa dönemde (iki hafta) kesilemeyecek olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgulara otorefraktometre (KR- 3500, Topcon Corporation, Tokyo, Japan) ile refraksiyon ölçümü, Snellen Eşeli ile düzeltilmemiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) muayenesi, biyomikroskopi ile ön segment ve fundus muayeneleri, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü yapıldı. Sirius topografi cihazı (CSO, Florence, Italy) ile tüm olguların topografik ölçümleri yapıldı. İstatiksel analiz için görme düzeyleri en küçük rezolüsyon açısının logaritmasına (logarithm of the minimum angle of resolution-logMAR) çevrildi. Keratokonus tanısı, topografide kornea kurvatüründe santral ya da parasantral dikleşme, kornea kalınlığında incelleme ve eşlik eden biyomikroskobik bulgulardan herhangi birinin varlığında (korneada öne

doğru bombeleşme veya konikleleşme, Fleischer halkası, Vogt çizgileri, korneal incelme, skarlaşma, korneal sınırlarda belirginleşme ve korneal hidrops) konuldu.

Allerjik konjonktivit bulguları olarak; tarsal papiller hipertrofi, limbal kalınlaşma, punktat epitelyopati, neovaskülerizasyon, limbal hiperemi, Horner trantas noktaları belirlendi. Bulgular biyomikroskopi ile hafif (1 puan), orta (2 puan) ve ağır (3 puan) olarak skorlandı. Allerjik konjokntivit semptomları da kaşıntı, sulu akıntı, yanma, yabancı cisim hissi, mukus hipersekresyonu, fotofobi olarak belirlendi. Hastalara yöneltilen anket soruları ile bu şikayetler hafif (1 puan), orta (2 puan) ve ağır (3 puan) olmak üzere değerlendirildi ve toplam allerji skoru hesaplandı (Ekler-2), [137]. Sistemik allerji öyküleri sorgulandı.

Keratokonus hasta grubu ortalama korneal keratometri ölçümlerine göre sınıflandırıldı. Maksimum K (K maks) değeri 47 D ve altında ise erken, 47–52 D arasında ise orta, 52 D ve üzerinde ise ileri evre keratokonus olarak sınıflandırıldı. Topografik parametrelerden; santral kornea kalınlığı (SKK), en ince kornea kalınlığı (EİKK), K1, K2, ortalama keratometri (K ort), K maks ve topografik astigmatizma verileri incelendi.

Hasta ve kontrol grubu gözyaşı örnekleri Schirmer kağıdı (Bioschirmer strips, Bio-Tech Vision Care) ile toplandı. Schirmer kağıdı alt forniks dış 1/3 kısmına anestetik damla damlatılmadan yerleştirilip 5 dakika bekletildikten sonra çıkarıldı (Schirmer 1 testi). Schirmer kağıdının ıslanan miktarı mm cinsinden not edildi. 20 mm altında ıslanmış Schirmer kağı örnekleri çalışma dışı bırakıldı. Toplanan kağıtlar kuru biyokimya tüplerine konularak -20 derece dolabında muhafaza edildi. Yeterli gözyaşı numunesi toplandıktan sonra, hastanemiz biyokimya birimince gözyaşı örnekleri oda sıcaklığına getirilip 0.5 molar (M) NaCl ve 0.5 M Tween 20 içeren 0.05 M fosfat tampon solüsyonu (ph 7.2) ile eotaksin ölçümü için 40 kat dilüe edilerek 1 gece boyunca çözüldükten sonra eotaksin-2 kiti (Human CCL24/Eotaxin-2 Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, Minneapolis, USA) ile MMP-9 için ise 100 kat dilüsyon sonrası MMP-9 kiti (Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, Minneapolis, USA) kullanılarak analiz edildi. Analizde kullanılan ELISA tekniği sandviç enzim immunoassay idi. Algılanabilir minimum doz eotaksin-2 kiti için 0.52 pg/ml olup, MMP-9 için 0.156 ng/ml idi.

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 22 programına aktarılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları (%), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (medyan, ort±ss) verildi. Uygulanacak analizlere karar verebilmek için öncelikle demografik, biyokimyasal, topografik ve refraktif özelliklerdeki sayısal değişkenler için Kolmogorov Smirnov normallik testi uygulandı. Test sonucunda normallik varsayımını sağlayan değişkenlere ($p>0.05$) parametrik testler, normallik varsayımını sağlamayan değişkenlere ($p<0.05$) ise nonparametrik testler uygulandı. İki bağımsız grup arasında farklılık olup olmadığı Bağımsız Örneklem T Testi ve Mann Whitney U Testi ile incelendi. İki'den fazla bağımsız grup arasında farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis ve Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile incelenip, hangi gruplar arasında farklılık olduğuna ise Tukey Testi ile bakıldı. Sayısal iki değişken arasında nedensel olmayan ilişkilerin derecesinin belirlenmesi için Pearson Korelasyon katsayısı ile Spearman's rho Korelasyon katsayısı kullanıldı. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mart 2016-Haziran 2016 tarihleri arasında Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Keratokonus ve Refraktif Cerrahi birimine başvuran 68 keratokonus hastasının 68 gözü ve ekzimer lazer tedavisi olmak için başvuran 20 refraksiyon kusurlu hastanın 20 gözü çalışmaya dahil edildi. Keratokonus hastaları, allerjik oküler yüzey bulgu ve semptomları olan ve olmayan hastalar olmak üzere herbir grupta 34 hasta olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Grup 1 oküler allerjisi olmayan keratokonus, Grup 2 oküler allerjisi olan keratokonus hastalarından oluşmakta idi.

Grup 1'de 34 hastanın 12'si kadın, 22'si erkek, grup 2'de 34 hastanın 13'ü kadın 21'i erkekti. Kontrol grubunun 9'u kadın, 11'i erkek olup cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.77$), (Tablo 1).

Grup 1'de yaş ortalaması 25.71 ± 5.44 yıl (16-36), grup 2'de 23.5 ± 6.19 yıl (11-40), kontrol grubunda ise 26.55 ± 7.24 yıl (17-37) olup yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.16$), (Tablo 2).

Tablo 1. Cinsiyet Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

	Kontrol		Grup1		Grup 2		p*
	#	%	#	%	#	%	
Cinsiyet							
Kadın	9	45.0	12	35.3	13	38.2	0.77
Erkek	11	55.0	22	64.7	21	61.8	

* Pearson'un Ki-Kare testi.

Tablo 2. Yaş Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

	Grup	#	Ort (yıl)	Min-Maks	p*
Yaş	1- Kontrol	20	26.55 ± 7.24	17-37	
	2- Grup 1	34	25.71 ± 5.44	16-36	0.16
	3- Grup 2	34	23.50 ± 6.19	11-40	

* Student's t test

Keratometrik veriler bakımından gruplar karşılaştırıldığında ortalama K ort değeri kontrol grubunda 43.60 ± 1.05 D , grup 1’de 46.68 ± 3.17 D, grup 2’de ise 47.79 ± 6.67 D olup, keratokonus hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.002$). Ortalama K maks değerleri kontrol grubunda 44.88 ± 1.34 D, grup 1’de 54.55 ± 5.66 D, grup 2’de ise 56.16 ± 10.89 D olup tüm keratokonus hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$), (Tablo 3).

Tablo 3. Keratometrik Özellikler Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

	Grup	Ort±SS	Min-Maks	p	Fark
K1 (D)	1. Kontrol (#20)	43.14 ± 1.02	41.18 – 45.12		1-2 p:0.004**
	2. Grup 1(#34)	45.34 ± 2.83	40.33 – 53.27	0.002*	1-3 p:0.008**
	3. Grup 2 (#34)	46.21 ± 6.19	41.33 – 77.14		2-3 p:1.0
K 2 (D)	1. Kontrol (#20)	44.21 ± 1.12	42.25 – 45.92		1-2 p:0.0**
	2. Grup 1 (#34)	48.19 ± 3.74	41.27 – 62.15	0.0**	1-3 p:0.0**
	3. Grup 2 (#34)	49.50 ± 7.35	42.98 – 84.47		2-3 p:1.0
K ort (D)	1. Kontrol (#20)	43.60 ± 1.05	41.81 – 45.52		1-2 p:0.0**
	2. Grup 1 (#34)	46.68 ± 3.17	40.79 – 57.37	0.0**	1-3 p:0.0**
	3. Grup 2 (#34)	47.79 ± 6.67	42.01 – 80.64		2-3 p:1.0
K maks (D)	1. Kontrol (#20)	44.88 ± 1.34	42.57 – 47.62		1-2 p:0.0**
	2. Grup 1 (#34)	54.55 ± 5.66	46.15 – 69.59	0.0**	1-3 p:0.0**
	3. Grup 2 (#34)	56.16 ± 10.89	45.42 – 103.95		2-3 p:1.0

*: $p<0.01$ **: $p<0.001$

Korneal kalınlık bakımından gruplar karşılaştırıldığında ortalama SKK kontrol grubunda 537.05 ± 32.62 μm , grup 1’de 458.13 ± 40.03 μm , grup 2’de ise 457.76 ± 64.75 μm idi. Ortalama EİKK kıyaslandığında kontrol grubunda 533.95 ± 32.62 , grup 1’de 444.13 ± 39.15 , grup 2’de 446.24 ± 67.03 μm idi. Tüm keratokonus olgularında hem ortalama SKK hem de ortalama EİKK kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince olarak tespit edildi ($p<0.01$). Topografik astigmatizma ortalaması kontrol grubunda -0.9 ± 0.39 , grup 1’de -2.83 ± 1.61 , grup 2’de -3.26 ± 2.17

D olup kontrol grubuna göre keratokonus olgularında topografik astigmatizma anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.01$), (Tablo 4).

Tablo 4. Kornea Kalınlığıve Topografik Astigmatizma Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

	Grup	Ort±SS	Min-Maks	p	Fark
SKK (µm)	1. Kontrol (#20)	537.05±32.62	482-585		1-2 p:0.0**
	2. Grup 1 (#34)	458.13±40.03	377-560	0.0**	1-3 p:0.0**
	3. Grup 2 (#34)	457.76±64.75	247-543		2-3 p:1.0
EİKK (µm)	1. Kontrol (#20)	533.95±33.34	478-583		1-2 p:0.0**
	2. Grup 1 (#34)	444.13±39.15	364-539	0.0**	1-3 p:0.0**
	3. Grup 2 (#34)	446.24±67.03	229-543		2-3 p:0.98
Korneal Astigmatizma (D)	1. Kontrol (#20)	-0.90±0.39	0.27-1.98		1-2 p:0.0**
	2. Grup 1 (#34)	-2.83±1.61	0.94-8.88	0.0**	1-3 p:0.0**
	3. Grup 2 (#34)	-3.26±2.17	0.18-9.77		2-3 p:0.56

** $p<0.001$

Çalışmaya alınan tüm keratokonus olgularının çoğu ileri evre keratokonus idi. Grup 1’de %23 hasta erken evre, %21 hasta orta evre, %56 hasta ileri evre keratokonus olup, grup 2’de %24 hasta erken evre, %26 hasta orta evre, %50 hasta ileri evre keratokonus idi ($p=0.59$), (Tablo 5).

Tablo 5. Evrelere Göre Grupların Dağılımı

	Erken	Orta	İleri	p
Grup 1 (#,%)	8 (%23)	7 (%21)	19 (%56)	0.59
Grup 2 (#,%)	8 (%24)	9 (%26)	17 (%50)	

Gözyaşı eotaksin-2 ve MMP-9 değerleri normal dağılım göstermediği için nonparametrik testler yapıldı ve medyan değerleri alındı. Çalışmaya katılan olguların gözyaşı numuneleri incelendiğinde eotaksin-2 düzeyi grup 2’de daha yüksek olup medyan değeri 960.10 pg/ml, kontrol grubunda 853.17, grup 1’de 862.29 pg/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.17$). MMP-9 düzeyleri tüm keratokonus olgularında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi

(p=0.004). Kontrol grubunda MMP-9 medyan değeri 14.69 ng/ml, grup 1’de 23.12, grup 2’de ise 36.84 ng/ml idi (Tablo 6).

Tablo 6. Biyokimyasal Özellikler Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

	Grup	#	Medyan	Min-Maks	p	Fark
Eotaksin-2 (pg/ml)	1. Kontrol	20	853.17	301.71 – 1278.63		1-2 p:0.86
	2. Grup 1	34	862.29	155.98 – 1721.34	0.17	1-3 p:0.09
	3. Grup 2	34	960.10	545.06 – 3713.05		2-3 p:0.13
MMP-9 (ng/ml)	1. Kontrol	18	14.69	0.14 – 78.42		1-2 p:0.020*
	2. Grup 1	33	23.12	8.22 – 437.00	0.004**	1-3 p:0.004**
	3. Grup 2	34	36.84	2.34 – 633.80		2-3 p:1.0

*: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$

Kadınların eotaksin-2 medyan düzeyi 862.29pg/ml iken erkeklerde 909.49 pg/ml idi. Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda, kadınlar ile erkekler arasında eotaksin-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p > 0.05$).

Kadınların medyan MMP-9 düzeyi 22.66ng/ml iken erkeklerin 26.18 ng/ml idi. Uygulanan Mann Whitney U testi sonucunda, kadınlar ile erkekler arasında MMP-9 düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0.05$). Kontrol grubundan 2 hasta, grup 1’de ise 1 hastanın Schirmer MMP-9 ölçümü güvenilir bulunmadığı için çalışma dışı bırakıldı.

Gözyaşı parametreleri ile keratokonus evresi, allerji toplam skoru (allerji semptom+bulgu), EİKK, yaş ve K ort değerleri ile korelasyonu spearman’s rho korelasyon analizi ile incelendi. Buna göre eotaksin-2 düzeyi ile keratokonus evresi, allerji toplam skor, EİKK ve K ort arasında anlamlı doğrusal bir ilişki bulunmamakta ($p > 0.05$) iken eotaksin-2 ile yaş arasında düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı doğrusal bir ilişki bulundu ($r:0.240$, $p=0.02$).

MMP-9 düzeyi ile allerji toplam skor, yaş ve K ort arasında anlamlı doğrusal bir ilişki bulunmamakta ($p > 0.05$) iken, MMP-9 ile keratokonus evresi arasında düşük

düzyeyde pozitif yönde anlamlı doğrusal bir ilişki bulundu ($r:0.294$, $p=0.018$). MMP-9 ile EİKK ($r:-0.302$, $p=0.006$) arasında ise orta düzeyde negatif yönde anlamlı doğrusal bir ilişki bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Biyokimyasal Özellikler ile Evre, Allerji Skoru, EİKK, Yaş ve K ort Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		Keratokonus Evresi	Allerji Toplam Skor	EİKK	Yaş	K ort
	r	-0.123	0.17	-0.01	0.240	-0.042
Eotaksin-2	p	0.324	0.33	0.86	0.024*	0.70
	GA	-0.42-0.29	-0.22-0.58	-0.37-0.57	-0.25-0.52	-0.57-0.14
	r	0.294	-0.01	-0.302	-0.130	0.036
MMP-9	p	0.018*	0.94	0.006**	0.237	0.78
	GA	-0.57-0.09	-0.53-0.21	-0.45-0.30	-0.48-0.19	-0.57-0.18

*: $p<0,05$ **: $p<0,01$ GA: %95 Güven Aralığı r:korelasyon katsayısı

Grup 2’de semptomların skor ortalaması 10.39 (2-16), bulguların ortalaması 2.97 (1-8) olup, toplamın ortalaması 12.97 (4-22) idi. Semptomlardan kaşıntı, bulgulardan ise limbal hiperemive papiller hipertrofi 34 hastanın tümünde mevcuttu. Sistemik allerjik hastalıklar sorgulandığında 3 hastada astım, 1 hastada atopik dermatit ve 1 hastada besin allerjisi mevcuttu.

Keratokonus evresi ile allerji toplam skoru arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde anlamlı doğrusal bir ilişki bulunamadı ($r = -0.26$, $p=0.12$).

Grup 1’deki hastaların ortalama DEİGK düzeyleri 0.51 logMAR iken grup 2’de 0.56 logMAR idi. Uygulanan Bağımsız Örneklem T testi sonucunda, iki grup arasında ortalama DEİGK değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p=0.63$).

Grup 1’deki hastaların ortalama EİDGK düzeyleri 0.22 logMAR iken grup 2’de ortalama 0.26 logMAR idi. Uygulanan Bağımsız Örneklem T testi sonucunda, iki grup arasında ortalama EİDGK değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p=0.61$).

Grup 1'deki hastaların ortalama manifest astigmatları -2.00 D iken grup 2'de ortalama -2.07 D idi.Uygulanan Bağımsız Örneklem T testi sonucunda, iki grup arasında manifest astigmat ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0.86).

Grup 1'deki hastaların sferik eşdeğer ortalaması -1.44 D iken, grup 2'de-1.93 D idi. Uygulanan Bağımsız Örneklem T testi sonucunda, iki grup arasında sferik eşdeğer ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0.31), (Tablo 8).

Tablo 8. Refraktif Özellikler Bakımından Allerjisi olan Keratokonus Grubu ile Olmayan Keratokonus Grubu Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

	Grup	Ort±SS	p
DEİGK (logMAR)	Grup 1	0.51±0.34	0.63
	Grup 2	0.56±0.45	
EİDGK (logMAR)	Grup 1	0.22±0.24	0.61
	Grup 2	0.26±0.31	
Manifest Astigmatizma (D)	Grup 1	-2.00±1.38	0.86
	Grup 2	-2.07±1.81	
Sferik Eşdeğer (D)	Grup 1	-1.44±1.60	0.31
	Grup 2	-1.93±2.22	

5. TARTIŞMA

Keratokonus, etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış ilerleyici bir ektatik kornea hastalığıdır. Çevresel ve genetik faktörlerin kompleks ilişkisinin hastalık zeminini oluşturduğu düşünülmektedir. Keratokonus patogenezi ile ilgili araştırma stratejileri; moleküler genetik, proteomik, histokimya ve biyomekanik çalışmaları içermektedir. Bu çalışmalar patogenezi anlamamıza yardımcı olmakla beraber daha çok ileri evre olguları kapsamaktadırlar. Hastalığın subklinik ve erken evredeki primer patogenezinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda keratokonus etiopatogenezi aydınlatmada güncel bir yöntem olan gözyaşı örnekleri üzerinde araştırma yapılmıştır. Oküler allerjisi bulunan veya bulunmayan keratokonus hastalarında gözyaşı MMP-9 ve eotaksin-2 düzeyleri ölçülmüş ve bu parametrelerin korneal topografik veriler ile ilişkisi incelenmiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarda, keratokonusta gözyaşı ve korneal doku çalışmaları ile kontrol grubuna göre protein yapı ve ekspresyonlarının farklı olduğu gösterilmiştir [5]. Bu farklılıklar, apoptozis, oksidatif stres ve skar oluşumunun patogeneziye yerini bir miktar aydınlatabilmiştir. Fakat bu yolların primer mi yoksa sekonder sonuçlar mı olduğu henüz açıklanamamıştır.

Korneal rijidite keratokonuslu bir korneada normale göre daha azdır [138]. Stromada kollajen fibrilleri lameller yapı içerisinde paralel olarak dizilmiştir. Keratokonusta, incelme bölgesinde yer alan lameller oluşumları azalmıştır [139]. Aslında, keratokonusta lameller arası adezyon ve lamellerin Bowman tabakasına uzanımının azaldığı ama kollajen kaybının olmadığı savunulmaktadır. X-ray difraksiyon çalışmalarında, olması gereken kollajen konfigürasyonun keratokonusta belirgin olarak değiştiği gösterilmiştir [140]. Meek ve ark. bu yapısal bozulmanın nedeni olarak anormal keratosit ve matriks proteinlerini işaret etmişlerdir [141].

Keratokonustaki korneal incelme ECM elemanlarının yıkımının artmasına bağlanmaktadır. ECM yıkımından sorumlu olan MMP enzimlerini indükleyici protein EMMPRIN'nin, keratokonus korneasında ektatik bölgenin tüm

katmanlarında yüksek seviyede eksprese edildiği gösterilmiştir [142]. MMP enzim üretimi çeşitli interlökinler tarafından düzenlenmektedir. IL-1, 6, 7 ve TNF α , MMP-1, 3, 9, 13 sentezini arttırırken IL-10 ise azaltıcı yönde etkilidir. Ayrıca TIMP enzimlerinin azlığı da MMP fazlalığına sebep olmaktadır [143].

Proteaz enzimleri kadar proteaz inhibitörlerinin de patogenezdaki önemini vurgulayan Kenney ve ark. [144] yaptığı çalışmada TIMP-1 protein miktarı ve mRNA sentezi kontrol grubuna göre keratokonusa artmış bulunurken, MMP enzim seviyeleri normal bulunmuştur. Bunun yanında ECM yıkımından sorumlu kathepsin seviyesi ve oksitadif son ürün oluşturan katalaz enzim seviyesi yüksek bulunmuştur. Yazarlar tarafından oksidatif mekanizmalar ile artmış jelatinaz aktivitesi multifaktöryel patogenezdən sorumlu tutulmuştur.

Lema ve ark. yaptığı çalışmada keratokonus gözyaşı örneklerinde IL-6, TNF- α ve MMP-9 düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur [112]. Balasubramanian ve ark. yaptığı çalışmada ise IL-4, 5, 6, 8 ile MMP-1, 3, 7, 13 seviyeleri keratokonus grubunda belirgin yüksek bulunurken MMP-9 seviyesi benzer bulunmuştur. Bu durumun aktif MMP-9'a karşı antikor kullanılmasına bağlı olduğu yazarlar tarafından belirtilmiştir. Aynı çalışmada proteolitik aktivitenin kontrol grubuna göre keratokonuslu hasta gözyaşı örneklerinde 1.9 kat daha fazla olduğu da tespit edilmiştir [111]. Başka bir çalışmada kontakt lens kullanımının keratokonus hastalarında bu inflamatuvar sitokinleri, kullanmayanlara göre daha fazla arttırdığı gösterilmiştir [145]. Pannebaker ve ark. ise hem kontakt lens kullanan hem de kullanmayan keratokonus hastalarında MMP-1 seviyelerini yüksek bulmuşlardır [5].

Bizim çalışmamızda toplamda 88 gözde MMP-9 bakılmış olup, bunun Kort, keratokonus evresi, allerji toplam skoru, EİKK ve yaş ile ilişkisine bakılmıştır. Çalışmamızda gözyaşı MMP-9 düzeyi oküler allerjisi olan grupta en yüksek seviyede olup, tüm keratokonus olgularında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Oküler allerji varlığı MMP-9 düzeyinde anlamlı bir yükselme yaratmamıştır. Literatürde henüz allerji varlığının keratokonus hastalarındaki proteaz aktivitesine etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bugün için literatürde korneal incelmeden en çok hangi enzimin sorumlu tutulacağına dair kesinleşmiş bir veri yoktur. Yapılan çalışmalardan elde edilen

bulgularında keratokonik gözlerde tespit edilen MMP düzeyleri farklılık gösterebilmektedir ve MMP düzeyi için henüz bir eşik değeri belirlenebilmiş değildir. Bunda, olguların evrelerinin farklı olması, olgu sayıları ve çevresel faktörler etkili olabilir. Diğer bazı hastalıklarda, örneğin kuru göz sendromunda tanı için geliştirilmiş bir MMP-9 testi (InflammaDry; Rapid Pathogen Screening, Inc, Sarasota, FL) bulunmaktadır ve bu test diğer kuru göz tanı testleri ile korelasyon gösteren güvenilir bir test olarak kabul edilmiştir [146]. Gelecekte de keratokonus tespiti ve takibinde kullanılabilecek gözyaşı proteaz düzeyine dayalı testler geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.

Keratokonustaki gözyaşı içerik değişiminin patogenezdaki rolü dışında, kliniğe nasıl yansıdığını gösteren literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın ana amaçlarından biri de gözyaşı parametreleri ile korneal topografik parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisini incelemektir. Bunun sonucunda çalışmamıza katılan keratokonus hastalarında EİKK ile MMP-9 düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu sonuç korneal incelmeden literatürde en çok sorumlu tutulan proteaz enzimlerini doğrular niteliktedir. Kornea kalınlığı keratokonus hastaları için seçilecek tedavi yöntemleri açısından oldukça önem arz etmektedir. 400 µm'nin altındaki korneal kalınlıkta uygulanan KÇB tedavisinin endotel hasarı riski 400 µm'den kalın kornealara göre daha yüksektir [147].

Kolozsvari ve ark. 14 keratokonus olgusunda gözyaşı MMP-13 düzeyi ile keratokonus şiddeti arasında pozitif korelasyon, IL-6 düzeyi ile keratokonus indeksi arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir [148]. Kontrollü ve geniş serili başka bir çalışmada 69 keratokonus olgusu ile 19 kontrol olgusu karşılaştırılmıştır. Gözyaşı IL-8 ve MMP-9 düzeyi ile Pentacam Belin-Ambrosio indeksi arasında, gözyaşı MMP-9 düzeyi ile K2 arasında ve astım varlığı ile keratokonus şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanırken, gözyaşı IL-8 ve t-PA ile EİKK arasında ise negatif korelasyon tespit edilmiştir [149].

Çalışmamızda K maks değerlerine göre hafif, orta ve ileri evre olarak grupladığımız keratokonus hastalarında oküler allerjisi olan ve olmayan her iki grupta da ileri evre hasta sayısı daha çok bulunmakta idi. Gözyaşı MMP-9 düzeyi ile evre arasında her iki grupta da düşük düzeyli pozitif korelasyon tespit edildi.

Ortalama keratometri, allerji toplam skoru ve yaş ile gözyaşı MMP-9 düzeyi arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunmamaktaydı. Bu sonuç MMP-9 enziminin, keratokonus hastalarında hem kornea kalınlığı hem de keratokonus şiddeti açısından önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Artmış inflamatuvar sitokinleri baskılamak amaçlı Shetty ve ark. [114] tarafından siklosporin tedavisi keratokonuslu kornealarda denenmiştir. Hücre kültür ortamında siklosporin uygulaması sonrası IL-6, TNF- α ve MMP-9 mRNA ekspresyonlarının epitel hücrelerinde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca gözyaşı MMP-9 seviyesinin siklosporin sonrası 14 olgunun tümünde azaldığı belirtilmiştir. Altı aylık siklosporin tedavisi sonrası hiçbir olguda progresyon olmadığı ve 3 olguda lokal korneal düzleşme izlendiği gösterilmiştir. İnflamatuvar cevabı baskılamak üzere siklosporin uygulamasının, proteaz enzim seviyesini düşürdüğü ve progresyonu önleyebilmesi açısından daha geniş olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğu yazarlar tarafından vurgulanmıştır.

Keratokonus progresyonunu durdurmada bugün için bilinen en etkili tedavi methodu KÇB tedavisidir [85]. KÇB sonrası kollajen konfigürasyonun değiştiği, daha kompakt hale geldiği ve korneal rijiditenin arttığı bilinmektedir [150]. Gözyaşı mediatörlerinin KÇB sonrası değişimini gösteren bir çalışmada [151], birinci yılın sonunda IL-6 ve 8 düzeylerinde KÇB öncesine göre belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. KÇB tedavisinin topografik parametreler üzerindeki etkinliği iyi bilinmekle beraber, moleküler düzeydeki etkinliğini gösterebilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Keratokonusun anormal veya kuvvetli göz kaşıma alışkanlığı ile birlikteliği bilinmektedir [72]. Keratokonus risk faktörleriyle ilgili 2000 yılında yapılmış geniş serili bir çalışmanın tek değişkenli analizinde keratokonus ile atopi, aile öyküsü ve göz kaşıma arasında ilişki gösterilebilirken, çok değişkenli (multivaryant) analizinde ise sadece göz kaşımanın belirgin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [71]. Normal olgularda yapılan bir çalışmada 1 dakikalık göz kaşıma sonrası gözyaşı örneklerinde kaşıma öncesine göre MMP-13, IL-6 ve TNF- α seviyelerinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir [12]. Keratokonus hastalarında da yüksek olduğu gösterilmiş bu proteinler, devamlı kaşıma alışkanlığı olması durumunda hastalık

progresyonuna sebep olabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple keratokonus tanısı almış olgulara gözlerini kaşınamaları önerilmekte ve gerekli görüldüğünde antiallerjik damlalar reçete edilmektedir.

Keratokonus hastalarında inflamatuvar sitokin artışı gösterilmiş olmakla beraber, göz kaşımanın korneaya etkisi ile ilgili, kaşıma sonrası korneal ısı artışı, epitel incelmeleri, göziçi basınç değişimi, dokuda yüksek hidrostatik basınç, kollajen fibrillerinde bükülme ve kerotositlerde değişim gibi çeşitli hipotezler öne sürülmüştür [152]. Keratokonus olgularında VKK, allerjik konjonktivit ve astım prevalansı normal popülasyona göre daha yüksektir [153]. Allerjik hastalıklar ile keratokonus arasındaki bağlantının sebebi tam olarak netlik kazanmamışsa da allerjiye sekonder göz kaşımanın sebep olduğu korneal travma olası mekanizma olarak görülmektedir.

Çalışmamızda yer alan 68 keratokonus hastasında sistemik allerji öyküsü olan yalnızca 5 hasta mevcut idi. Oküler allerjisi olan 34 hastada aktif mevsimsel/perineal allerjik şikayet ve bulgular mevcut olup gözyaşı örnekleri semptomların en fazla olabileceği mevsim aralığında alındı. Hiçbir olguda aktif VKK eşlik etmemekteydi. Kaşıntı, limbal hiperemi ve tarsal papiller hipertrofi en çok eşlik eden semptom ve bulgular olup toplam allerji skoru ileri düzeyde değildi. Kaşıma alışkanlıkları belirgin olan oküler allerjik hasta grubumuzda allerjisi olmayan keratokonus grubu ile korneal topografik parametreler benzer olarak bulundu. Gözyaşı MMP-9 düzeyleri arasında da iki grup arasında anlamlı fark bulunmamakta idi. Bu durum sistemik allerji prevalansının ve allerji klinik skorunun çalışma grubumuzda düşük olmasına bağlanabilir.

Naderan ve ark. yaptığı 885 keratokonus, 1526 normal olguyu içeren geniş serili prospektif çalışmalarında allerjik hastalık prevalansı keratokonus olgularında (%50.7) anlamlı yüksek bulunmuştur. Allerjik hastalıklardan en sık olarak VKK (%21), allerjik konjonktivit (%16) ve allerjik rinitin (%8) yer aldığı belirtilmiştir. Göz kaşıma alışkanlıkları sorgulandığında allerjinin eşlik ettiği ve etmediği keratokonus olguları arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Aynı çalışmada VKK ve allerjik konjonktivitin eşlik ettiği olgularda kornea kalınlığı daha ince, keratometrik değerlerin ve hastalık evresinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [154]. Keratokonus ile VKK

veya allerjik konjonktivitin eşlik ettiği keratokonus hastalarını karşılaştıran başka bir çalışmada üç gruptan VKK eşlik eden grupta evre ve ortalama keratometri belirgin yüksek, EİDGK ve korneal kalınlık ölçümleri belirgin düşük olarak saptanmıştır [155].

200 keratokonus olgusunu içeren DUSK çalışmasında aile öyküsü %5, astım %23, atopik dermatit %14, bahar nezlesi %30 ve belirgin göz kaşıma %47 olguda tespit edilmiştir [11]. Aynı çalışmada atopi ile korneal güç analizleri arasında belirgin ilişki saptanmadığı belirtilmiştir. Kaya ve ark. yaptığı topografik analiz karşılaştırma çalışmasında ise atopinin eşlik ettiği olgularda santral ve en ince kornea kalınlığı daha düşük, ön ve arka elevasyon miktarları daha yüksek bulunmuştur [156]. Atopi prevalansı ve topografik verilerin literatürde farklı oranlarda belirtilmesi, allerjinin tanımı, allerjik hastalık sınıflandırılması ve tanısının farklı şekillerde konulmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Topografik parametreler keratokonus eşlik etmese bile VKK olan olgularda kontrol grubuna göre anormallik gösterebilmektedir [157, 158]. Özellikle elevasyon ve korneal kalınlık indekslerinde anlamlı farklılık gösterilmiş olması bu olguların keratokonus riski açısından yakın takip edilmesi gerektiğini göstermektedir. Literatürde de gösterildiği gibi vernalisin kliniğinin daha ağır olması ve korneal iskeleti daha çok etkilemesi beklendiği için korneal topografiyi etkileyebilmektedir. Daha hafif bir klinik seyri olan allerjik konjonktiviti olan çalışma grubu hastalarımızda topografik parametrelerin allerjisi olmayan keratokonus grubu ile benzer olması buna bağlı olabilir.

Oküler allerji alt gruplarını içeren Leonardi ve ark. yaptığı mevsimsel allerjik konjonktivit, VKK ve atopik keratokonjonktivit (AKK) olgularının gözyaşı içeriklerini karşılaştıran çalışmada IL-1, 2, 5, 6, 12, 13 düzeyleri üç grupta; IL-4, IFN- γ ve IL-10 düzeyleri mevsimsel allerji ve VKK gruplarında; eotaksin ve TNF- α ise sadece VKK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Kinik semptom skoru ile eotaksin düzeyi arasında VKK olgularında korelasyon tespit edilmiştir [159].

Oküler allerji gruplarını içeren çoğu çalışmada hastalara yöneltilen anket soruları ve biyomikroskopik bulgular ile semtom ve bulgular skorlanmaktadır. Allerji tanısını objektif olarak koyabilmek için; gözyaşı IgE, eotaksin, eozinofilik sitotoksik

proteinler, allerji ile en çok ilişkili sitokinler, konjonktival impresyon sitolojisi, serum Ig E düzeyleri bakılabilmektedir. Çalışmamızda daha önce atopinin eşlik ettiği keratokonus hastalarında bakılmamış eozinofil kemotaksisinden sorumlu eotaksin-2 proteinine bakılmıştır. Üç alt tipi belirlenmiş olup, VKK olgularında hem gözyaşı hem de mRNA düzeyi daha yüksek tespit edilen eotaksin-2 olduğu gösterildiği için çalışmamızda araştırmak üzere eotaksin-2 proteini seçilmiştir [133]. Çalışma sonucunda eotaksin-2 düzeyi allerjik grupta en yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu durum mevsimsel/perineal allerjisi olan grupta allerji klinik skorunun görece yüksek olmayan hastalardan oluşmasına bağlı olabilir. Buna paralel olarak olgularımızın eotaksin-2 düzeyi ile allerji skoru arasında korelasyon olmadığı görülmüştür. Leonardi ve ark. da yaptığı çalışmada eotaksin düzeyini mevsimsel allerjisi olan grupta kontrol grubu ile benzer, VKK grubunda anlamlı yüksek olarak bulmuşlardır [159].

Korneal topografi çalışmalarında oküler allerjik hastalıklardan VKK olgularında topografik anormalliklerin eşlik ettiği ve keratokonus ile birlikteliğinde topografik parametrelerde kötüleşmenin arttığı gösterilmiştir [155]. VKK hem klinik hem de korneal morfolojiyi daha çok etkileyen bir antite olup, keratokonus gelişimi ve takibi açısından daha çok önem arz etmektedir. Mevsimsel allerji veya kaşıma alışkanlığının belirgin olduğu çalışma grubumuzda ise topografik parametreler allerji eşlik eden ve etmeyen iki keratokonus grubu arasında benzer bulunmuştur. Allerji skoru ile keratokonus evresi arasında da korelasyon tespit edilememiştir. Eotaksin düzeyinin gruplar arasında benzer olması ve keratokonus evresi ile allerji skoru arasında korelasyon olmamasının topografik verilerin gruplar arasında benzer olması ile ilişkilendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Atopik hastalarda uygulanan topikal siklosporin tedavisi sonrası klinik semptomlarda ve gözyaşı inflamatuvar sitokinleri ile eotaksin düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir [137]. İnflamasyon ve kaşımaya bağlı oküler yüzey değişimine sebep olan allerjik hastalıklarda antiinflamatuvar tedavilerin, allerji ile ilişkili korneal patolojileri önlemede etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda eotaksin-2 düzeyi ile evre, allerji toplam skoru, K ort ve EİKK arasında korelasyon bulunmaz iken, yaş ile düşük düzeyde pozitif korelasyon tespit

edildi. Literatürde de serum eotaksin düzeyi ile yaş arasında lineer korelasyon gösteren çalışmalar mevcuttur [160]. Keratokonus hastalığı yaş ile ilişkili bir hastalık olmakla beraber keratokonustaki sitokin düzeyi üzerine yaşın etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Cinsiyet açısından karşılaştırdığımızda ise hem eotaksin-2 hem de MMP-9 düzeyleri, erkek ve kadın arasında istatistiksel olarak fark göstermemiştir.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak; allerjisi olan keratokonus grubunda allerji skorunun düşük ve sistemik allerji öyküsünün az olması sayılabilir. Allerjik bulgular çocukluk çağında daha belirgin olup allerjinin eşlik ettiği keratokonus grubunun yaş ortalamasının görece yüksek olması da kısıtlılıklardan biridir.

Sonuç olarak; çalışmamızda gözyaşı MMP-9 düzeyi ile keratokonus şiddeti arasında pozitif, korneal kalınlık arasında ise negatif bir ilişki bulunmuştur. Oküler allerji bulunsun veya bulunmasın gözyaşında yüksek MMP-9 düzeyi tespit edilen keratokonuslu hastalarda hastalık daha ileri evrelerde ve kornea daha incedir. Diğer korneal topografik parametreler ise gözyaşı MMP-9 düzeyinden etkilenmemektedir. Çalışmamızda eotaksin kemokininin ise keratokonus kliniğini ve topografik verileri etkilemediği dolayısıyla keratokonus etiyopatogenezinde rolü olmadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda hafif ve orta düzey allerjik konjonktivitinin korneal topografik parametreler üzerinde belirgin bir etkisi görülmemiştir. Sonuçlarımız daha fazla sayıda ileri düzey allerjik konjonktiviti olan keratokonus hastaları ile yapılan çalışmalarla desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR

Keratokonus etiyopatogenezi ve kliniği ile ilgili yaptığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Keratokonus patogenezi çok faktörlü olup ilerleyici bir hastalıktır.
2. Genetik olarak yatkın bireylerde ultraviyole, oksidatif hasar, kronik göz ovalama ve kronik inflamasyon varlığında kollajen konfigürasyonunda değişim olmaktadır.
3. Korneal incelmenin sebebi olarak en çok suçlanan proteaz enzimleri olup, MMP-9 korneal incelmeden sorumlu tutulabilecek proteazlardan biridir.
4. Oküler allerji varlığı gözyaşı içeriğini ve korneal topografi parametrelerini etkileyebilmektedir. Allerjinin tipi ve şiddeti keratokonus kliniğini ve progresyonunu etkilemede önemli faktörlerdir.
5. Allerjik inflamasyonda önemli bir yeri olan eotaksin kemokinlerinin keratokonus kliniğinde belirgin bir etkisi yoktur. Allerjik bulgu ve semptomları yoğun hastalarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Keratokonus patogenezinde artık önemli bir yeri olan inflamasyona yönelik tedavilerin uygulandığı geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.
7. Anti-inflamatuar tedaviler ile proteaz enzim aktivitesi ve allerjik mediatörlerin azaltığı gösterilmiş olup, oküler allerjinin eşlik ettiği keratokonus hastalarında da anti-inflamatuar tedavinin etkili bir yöntem olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Rabinowitz YS, Keratoconus. *Surv Ophthalmol*, 1998. 42(4): p. 297-319.
2. Jordan CA., et al., Computerized corneal tomography and associated features in a large New Zealand keratoconic population. *J Cataract Refract Surg*, 2011. 37(8): p. 1493-501.
3. Vazirani, J. and S. Basu, Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol*, 2013. 7: p. 2019-30.
4. Davidson, A.E., et al, The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Lond)*, 2014. 28(2): p. 189-95.
5. Pannebaker, C., H.L. Chandler, and J.J. Nichols, Tear proteomics in keratoconus. *Mol Vis*, 2010. 16: p. 1949-57.
6. Sorkhabi, R., et al, Tear film inflammatory mediators in patients with keratoconus. *Int Ophthalmol*, 2015. 35(4): p. 467-72.
7. Cristina Kenney, M. and D.J. Brown, The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*, 2003. 26(3): p. 139-46.
8. Nagase, H. and J.F. Woessner, Jr., Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*, 1999. 274(31): p. 21491-4.
9. Kenney, M.C., et al., Increased gelatinolytic activity in keratoconus keratocyte cultures. A correlation to an altered matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase ratio. *Cornea*, 1994. 13(2): p. 114-24.
10. Rahi, A., et al., Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol*, 1977. 61(12): p. 761-4.
11. Weed, K.H., et al., The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond)*, 2008. 22(4): p. 534-41.

12. Balasubramanian, S.A., D.C. Pye, and M.D. Willcox, Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom*, 2013. 96(2): p. 214-8.
13. Duke-Elder, S., *System of Ophthalmology: Normal and abnormal development.* pt. 1. Embryology. pt. 2. Congenital deformities. Vol. 3. 1964: H. Kimpton.
14. Krachmer, J.H., M.J. Mannis, and E.J. Holland, *Cornea*. 2010: Elsevier Health Sciences.
15. Snell, R.S. and M.A. Lemp, *Development of the eye and the ocular appendages.* *Clinical Anatomy of the Eye*, Second Edition, 1998: p. 1-20.
16. Kaufman, P.L., et al., *Adler's Physiology of the Eye*. 2011: Elsevier Health Sciences.
17. Tiffany, J.M., The normal tear film. *Dev Ophthalmol*, 2008. 41: p. 1-20.
18. Wilson, S.E. and J.W. Hong, Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea*, 2000. 19(4): p. 417-20.
19. Dua, H.S., et al., Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*, 2013. 120(9): p. 1778-85.
20. Cogan, D.G. and T. Kuwabara, Growth and regenerative potential of Descemet's membrane. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 1971. 91: p. 875-94.
21. Kaufman, H.E., The corneal endothelium in intraocular surgery. *J R Soc Med*, 1980. 73(3): p. 165-71.
22. Auffarth, G.U., L. Wang, and H.E. Volcker, Keratoconus evaluation using the Orbscan Topography System. *J Cataract Refract Surg*, 2000. 26(2): p. 222-8.
23. Jafri, B., et al., Higher order wavefront aberrations and topography in early and suspected keratoconus. *J Refract Surg*, 2007. 23(8): p. 774-81.
24. 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.

25. Woodward, M.A., T.S. Blachley, and J.D. Stein, The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Health Care Claims Database. *Ophthalmology*, 2016. 123(3): p. 457-65.e2.
26. Romero-Jimenez, M., J. Santodomingo-Rubido, and J.S. Wolffsohn, Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye*, 2010. 33(4): p. 157-66; quiz 205.
27. Arffa, R.C., Clinical uses of corneal topography analysis. *Curr Opin Ophthalmol*, 1992. 3(1): p. 71-7.
28. Klyce, S.D., Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984. 25(12): p. 1426-35.
29. Belin, M.W., et al., PAR Corneal Topography System (PAR CTS): the clinical application of close-range photogrammetry. *Optom Vis Sci*, 1995. 72(11): p. 828-37.
30. Sahin, A., N. Yildirim, and H. Basmak, Two-year interval changes in Orbscan II topography in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2008. 34(8): p. 1295-9.
31. Oliveira, C.M., C. Ribeiro, and S. Franco, Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. *Clin Exp Optom*, 2011. 94(1): p. 33-42.
32. Emre, S., S. Doganay, and S. Yologlu, Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg*, 2007. 33(10): p. 1708-12.
33. 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.
34. 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.
35. Jinabhai, A., H. Radhakrishnan, and C. O'Donnell, Pellucid corneal marginal degeneration: A review. *Cont Lens Anterior Eye*, 2011. 34(2): p. 56-63.

36. Rasheed, K. and Y.S. Rabinowitz, Surgical treatment of advanced pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology*, 2000. 107(10): p. 1836-40.
37. Cameron, J.A., *Keratoglobus*. *Cornea*, 1993. 12(2): p. 124-130.
38. Kohlhaas, M., [Iatrogenic Keratectasia: A Review]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2015. 232(6): p. 765-72.
39. Suwa, Y., M. Matsuda, and S. Kinoshita, [Two cases of posterior keratoconus]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1991. 95(5): p. 500-3.
40. Wilson, S.E. and S.D. Klyce, Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology*, 1994. 101(1): p. 147-52.
41. Scroggs, M.W. and A.D. Proia, Histopathological variation in keratoconus. *Cornea*, 1992. 11(6): p. 553-9.
42. Sawaguchi, S., et al., Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol*, 1998. 116(1): p. 62-8.
43. Brookes, N.H., et al., Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. *Exp Eye Res*, 2003. 77(4): p. 515-24.
44. 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.
45. 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.
46. Fullwood, N.J., et al., Synchrotron x-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992. 33(5): p. 1734-41.
47. Ucakhan, O.O., et al., In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye Contact Lens*, 2006. 32(4): p. 183-91.
48. Halabis, J.A., Analysis of the corneal endothelium in keratoconus. *Am J Optom Physiol Opt*, 1987. 64(1): p. 51-3.

49. Steele, T.M., et al., Prevalence of Orbscan II corneal abnormalities in relatives of patients with keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*, 2008. 36(9): p. 824-30.
50. Falls, H.F. and A.W. Allen, Dominantly inherited keratoconus. *J Genet Hum*, 1969. 17(3): p. 317-24.
51. Jeyabalan, N., et al., Genetic and genomic perspective to understand the molecular pathogenesis of keratoconus. *Indian J Ophthalmol*, 2013. 61(8): p. 384-8.
52. Weed, K.H., C.J. MacEwen, and C.N. McGhee, The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). *Cont Lens Anterior Eye*, 2006. 29(3): p. 123-6.
53. McMahon, T.T., et al., Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Cornea*, 1999. 18(4): p. 444-51.
54. Wang, Y., et al., Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*, 2000. 93(5): p. 403-9.
55. Hameed, A., et al., A novel locus for Leber congenital amaurosis (LCA4) with anterior keratoconus mapping to chromosome 17p13. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000. 41(3): p. 629-33.
56. Heaven, C.J., F. Laloo, and E. McHale, Keratoconus associated with chromosome 13 ring abnormality. *Br J Ophthalmol*, 2000. 84(9): p. 1079.
57. Gasset, A.R., A.V. Richman, and J.L. Frias, HLA antigens and keratoconus. *Ann Ophthalmol*, 1977. 9(6): p. 767-8.
58. Gorskova, E.N. and E.N. Sevost'ianov, [Associations of HLA class I haplotype antigens with various patterns of keratoconus]. *Vestn Oftalmol*, 1997. 113(6): p. 31-3.
59. Adachi, W., et al., The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan. *Am J Ophthalmol*, 2002. 133(4): p. 557-9.
60. Rabinowitz, Y.S., The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am*, 2003. 16(4): p. 607-20, vii.

61. Buddi, R., et al., Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem*, 2002. 50(3): p. 341-51.
62. Gondhoviardjo, 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.
63. Brown, D.J., et al., Elements of the nitric oxide pathway can degrade TIMP-1 and increase gelatinase activity. *Mol Vis*, 2004. 10: p. 281-8.
64. Olofsson, E.M., et al., Interleukin-1alpha downregulates extracellular-superoxide dismutase in human corneal keratoconus stromal cells. *Mol Vis*, 2007. 13: p. 1285-90.
65. 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.
66. Fabre, E.J., et al., Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Curr Eye Res*, 1991. 10(7): p. 585-92.
67. Kim, W.J., S. Shah, and S.E. Wilson, Differences in keratocyte apoptosis following transepithelial and laser-scrape photorefractive keratectomy in rabbits. *J Refract Surg*, 1998. 14(5): p. 526-33.
68. Wilson, S.E., Stimulus-specific and cell type-specific cascades: emerging principles relating to control of apoptosis in the eye. *Exp Eye Res*, 1999. 69(3): p. 255-66.
69. Chiplunkar, S., et al., Enhanced expression of a transmembrane phosphotyrosine phosphatase (LAR) in keratoconus cultures and corneas. *Exp Eye Res*, 1999. 68(3): p. 283-93.
70. Krachmer, J.H., Eye rubbing can cause keratoconus. *Cornea*, 2004. 23(6): p. 539-40.
71. Bawazeer, A.M., W.G. Hodge, and B. Lorimer, Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*, 2000. 84(8): p. 834-6.

72. McMonnies, C.W., Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens*, 2007. 33(6 Pt 1): p. 265-71.
73. 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.
74. Erie, J.C., et al., Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study(a). *Am J Ophthalmol*, 2002. 134(5): p. 689-95.
75. Macsai, M.S., G.A. Varley, and J.H. Krachmer, Development of keratoconus after contact lens wear. Patient characteristics. *Arch Ophthalmol*, 1990. 108(4): p. 534-8.
76. Bureau, J., et al., Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *C R Acad Sci III*, 1993. 316(4): p. 425-30.
77. 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.
78. Bilgihan, K., et al., Pregnancy-induced progression of keratoconus. *Cornea*, 2011. 30(9): p. 991-4.
79. Pouliquen, Y., et al., [Keratoconus and inflammatory processes]. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 1996. 262: p. 25-8.
80. Balasubramanian, S.A., D.C. Pye, and M.D. Willcox, Levels of lactoferrin, secretory IgA and serum albumin in the tear film of people with keratoconus. *Exp Eye Res*, 2012. 96(1): p. 132-7.
81. Karaca, E.E., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea*, 2014. 33(11): p. 1168-73.
82. Jun, A.S., et al., Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS One*, 2011. 6(1): p. e16437.
83. Barnett, M. and M.J. Mannis, Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea*, 2011. 30(12): p. 1510-6.

84. Thebpatiphat, N., et al., Cataract surgery in keratoconus. *Eye Contact Lens*, 2007. 33(5): p. 244-6.
85. Wollensak, G., Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006. 17(4): p. 356-60.
86. Spoerl, E., G. Wollensak, and T. Seiler, Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*, 2004. 29(1): p. 35-40.
87. Spoerl, E., et al., Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*, 2007. 26(4): p. 385-9.
88. Goldich, Y., et al., Safety of corneal collagen cross-linking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus. *Cornea*, 2010. 29(4): p. 409-11.
89. Raiskup-Wolf, F., et al., Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*, 2008. 34(5): p. 796-801.
90. Pinero, D.P. and J.L. Alio, Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Exp Ophthalmol*, 2010. 38(2): p. 154-67.
91. Colin, J. and F.J. Malet, Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*, 2007. 33(1): p. 69-74.
92. Gharaibeh, A.M., et al., KeraRing intrastromal corneal ring segments for correction of keratoconus. *Cornea*, 2012. 31(2): p. 115-20.
93. Gordon, M.O., et al., Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2006. 142(6): p. 923-30.
94. Sray, W.A., et al., Factors associated with the need for penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea*, 2002. 21(8): p. 784-6.
95. Busin, M., et al., Outcomes from a modified microkeratome-assisted lamellar keratoplasty for keratoconus. *Arch Ophthalmol*, 2012. 130(6): p. 776-82.
96. Melles, G.R., et al., A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol*, 1999. 83(3): p. 327-33.

97. Basu, S. and V.S. Sangwan, Deep anterior lamellar keratoplasty for resolved hydrops. *Cornea*, 2011. 30(9): p. 1067; author reply 1067-8.
98. Mircheff, A.K., Lacrimal fluid and electrolyte secretion: a review. *Curr Eye Res*, 1989. 8(6): p. 607-17.
99. Dumortier, G. and J.C. Chaumeil, Lachrymal determinations: methods and updates on biopharmaceutical and clinical applications. *Ophthalmic Res*, 2004. 36(4): p. 183-94.
100. Creech, J.L., et al., In vivo tear-film thickness determination and implications for tear-film stability. *Curr Eye Res*, 1998. 17(11): p. 1058-66.
101. Wong, T.T., et al., Proteomic profiling of inflammatory signaling molecules in the tears of patients on chronic glaucoma medication. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52(10): p. 7385-91.
102. Stern, M.E., et al., The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*, 1998. 17(6): p. 584-9.
103. Pieragostino, D., et al., Unraveling the molecular repertoire of tears as a source of biomarkers: beyond ocular diseases. *Proteomics Clin Appl*, 2015. 9(1-2): p. 169-86.
104. Torok, Z., et al., Tear fluid proteomics multimarkers for diabetic retinopathy screening. *BMC Ophthalmol*, 2013. 13(1): p. 40.
105. Leonardi, A., Allergy and allergic mediators in tears. *Exp Eye Res*, 2013. 117: p. 106-17.
106. Stolwijk, T.R., et al., Analysis of tear fluid proteins in insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1994. 72(3): p. 357-62.
107. Salvisberg, C., et al., Exploring the human tear fluid: discovery of new biomarkers in multiple sclerosis. *Proteomics Clin Appl*, 2014. 8(3-4): p. 185-94.
108. Lebrecht, A., et al., Diagnosis of breast cancer by tear proteomic pattern. *Cancer Genomics Proteomics*, 2009. 6(3): p. 177-82.

109. Loon, S.C., et al., The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol*, 2004. 88(7): p. 861-3.
110. Fodor, M., et al., Effect of contact lens wear on the release of tear mediators in keratoconus. *Eye Contact Lens*, 2013. 39(2): p. 147-52.
111. Balasubramanian, S.A., et al., Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*, 2012. 90(4): p. e303-9.
112. Lema, I. and J.A. Duran, Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*, 2005. 112(4): p. 654-9.
113. Lema, I., et al., Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*, 2009. 93(6): p. 820-4.
114. Shetty, R., et al., Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015. 56(2): p. 738-50.
115. Choy, C.K., et al., Water-soluble antioxidants in human tears: effect of the collection method. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001. 42(13): p. 3130-4.
116. Small, D., J. Hevy, and D. Tang-Liu, Comparison of tear sampling techniques for pharmacokinetics analysis: ofloxacin concentrations in rabbit tears after sampling with schirmer tear strips, capillary tubes, or surgical sponges. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2000. 16(5): p. 439-46.
117. Posa, A., et al., Schirmer strip vs. capillary tube method: non-invasive methods of obtaining proteins from tear fluid. *Ann Anat*, 2013. 195(2): p. 137-42.
118. Hagan, S. and A. Tomlinson, Tear fluid biomarker profiling: a review of multiplex bead analysis. *Ocul Surf*, 2013. 11(4): p. 219-35.
119. Fini, M.E., J.R. Cook, and R. Mohan, Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair. *Arch Dermatol Res*, 1998. 290 Suppl: p. S12-23.
120. Critchfield, J.W., et al., Keratoconus: I. Biochemical studies. *Exp Eye Res*, 1988. 46(6): p. 953-63.

121. Kao, W.W., et al., Increased collagenase and gelatinase activities in keratoconus. *Biochem Biophys Res Commun*, 1982. 107(3): p. 929-36.
122. Rehany, U., M. Lahav, and S. Shoshan, Collagenolytic activity in keratoconus. *Ann Ophthalmol*, 1982. 14(8): p. 751-4.
123. 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.
124. Matthews, F.J., et al., Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus. *Exp Eye Res*, 2007. 84(6): p. 1125-34.
125. Mackiewicz, Z., et al., Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea*, 2006. 25(5): p. 603-10.
126. Kamolmatyakul, S., et al., IL-1alpha stimulates cathepsin K expression in osteoclasts via the tyrosine kinase-NF-kappaB pathway. *J Dent Res*, 2004. 83(10): p. 791-6.
127. Shoji, J., et al., Concentration of soluble interleukin-6 receptors in tears of allergic conjunctival disease patients. *Jpn J Ophthalmol*, 2007. 51(5): p. 332-7.
128. Leonardi, A., et al., Tear levels and activity of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in vernal keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003. 44(7): p. 3052-8.
129. Kitaura, M., et al., Molecular cloning of human eotaxin, an eosinophil-selective CC chemokine, and identification of a specific eosinophil eotaxin receptor, CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem*, 1996. 271(13): p. 7725-30.
130. Kumagai, N., et al., Synergistic induction of eotaxin expression in human keratocytes by TNF-alpha and IL-4 or IL-13. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000. 41(6): p. 1448-53.
131. Fukagawa, K., et al., Presence of eotaxin in tears of patients with atopic keratoconjunctivitis with severe corneal damage. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. 103(6): p. 1220-1.

132. Leonardi, A., et al., Tear and mucus eotaxin-1 and eotaxin-2 in allergic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 2003. 110(3): p. 487-92.
133. Shoji, J., N. Inada, and M. Sawa, Evaluation of eotaxin-1, -2, and -3 protein production and messenger RNA expression in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol*, 2009. 53(2): p. 92-9.
134. Gauvreau, G.M., et al., Antisense therapy against CCR3 and the common beta chain attenuates allergen-induced eosinophilic responses. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 177(9): p. 952-8.
135. Moschos, M.M., S. Eperon, and Y. Guex-Crosier, Increased eotaxin in tears of patients wearing contact lenses. *Cornea*, 2004. 23(8): p. 771-5.
136. Sarac, O., et al., Tear eotaxin levels in giant papillary conjunctivitis associated with ocular prosthesis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2003. 11(3): p. 223-30.
137. Oray, M. and E. Toker, Tear cytokine levels in vernal keratoconjunctivitis: the effect of topical 0.05% cyclosporine a therapy. *Cornea*, 2013. 32(8): p. 1149-54.
138. Edmund, C., Corneal elasticity and ocular rigidity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1988. 66(2): p. 134-40.
139. Patey, A., M. Savoldelli, and Y. Pouliquen, Keratoconus and normal cornea: a comparative study of the collagenous fibers of the corneal stroma by image analysis. *Cornea*, 1984. 3(2): p. 119-24.
140. Abahussin, M., et al., 3D collagen orientation study of the human cornea using X-ray diffraction and femtosecond laser technology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009. 50(11): p. 5159-64.
141. Meek, K.M., et al., The organisation of collagen fibrils in the human corneal stroma: a synchrotron X-ray diffraction study. *Curr Eye Res*, 1987. 6(7): p. 841-6.
142. Seppala, H.P., et al., EMMPRIN and MMP-1 in keratoconus. *Cornea*, 2006. 25(3): p. 325-30.
143. Clark, I.M., et al., The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008. 40(6-7): p. 1362-78.

144. Kenney, M.C., et al., Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005. 46(3): p. 823-32.
145. Lema, I., et al., Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea*, 2008. 27(7): p. 758-63.
146. Messmer, E.M., et al., Matrix Metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay. *Ophthalmology*, 2016. 123(11): p. 2300-2308.
147. Cagil, N., et al., Outcomes of corneal collagen crosslinking using a customized epithelial debridement technique in keratoconic eyes with thin corneas. *Int Ophthalmol*, 2016.
148. Kolozsvari, B.L., et al., Association between mediators in the tear fluid and the severity of keratoconus. *Ophthalmic Res*, 2014. 51(1): p. 46-51.
149. Pasztor, D., et al., Scheimpflug Imaging Parameters Associated with Tear Mediators and Bronchial Asthma in Keratoconus. *J Ophthalmol*, 2016. 2016: p. 9392640.
150. Beshtawi, I.M., C. O'Donnell, and H. Radhakrishnan, Biomechanical properties of corneal tissue after ultraviolet-A-riboflavin crosslinking. *J Cataract Refract Surg*, 2013. 39(3): p. 451-62.
151. Kolozsvari, B.L., et al., Alterations of tear mediators in patients with keratoconus after corneal crosslinking associate with corneal changes. *PLoS One*, 2013. 8(10): p. e76333.
152. McMonnies, C.W., Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*, 2009. 28(6): p. 607-15.
153. Merdler, I., et al., Keratoconus and allergic diseases among Israeli adolescents between 2005 and 2013. *Cornea*, 2015. 34(5): p. 525-9.
154. Naderan, M., et al., Effect of Allergic Diseases on Keratoconus Severity. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016: p. 1-6.
155. Cingu, A.K., et al., Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. *Int J Ophthalmol*, 2013. 6(3): p. 370-4.

156. Kaya, V., et al., Evaluation of the corneal topographic characteristics of keratoconus with orbscan II in patients with and without atopy. *Cornea*, 2007. 26(8): p. 945-8.
157. Barreto, J., Jr., et al., Slit-scanning topography in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2007. 143(2): p. 250-254.
158. Lapid-Gortzak, R., et al., Videokeratography findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children. *Ophthalmology*, 2002. 109(11): p. 2018-23.
159. Leonardi, A., et al., Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clin Exp Allergy*, 2006. 36(6): p. 777-84.
160. Targowski, T., et al., Influence of age and gender on serum eotaxin concentration in healthy and allergic people. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2005. 15(4): p. 277-82.

8. EKLER

Ek-1. Hasta Anket Formu

HASTA ANKET FORMU

Hasta adı:

Telefon:

Yaş:

Cinsiyet:

Taraf: sağ... sol...

Grup: 1.KK 2. Allerjik KK 3.Kontrol

Sistemik alleji öyküsü: Astım..... Atopik dermatit..... Besin allerjisi.....

Oküler allerji semptomlar:

yok(0) hafif(1) orta(2) ağır(3)

Kaşıntı:

Sulu akıntı:

Mukus hipersekresyonu:

Fotofobi:

Yanma:

Yabancı cisim hissi:

Oküler allerji bulgular:

yok(0) hafif(1) orta(2) ağır(3)

Tarsal papiller hipertrofi:

Limbal kalınlaşma:

Limbal hiperemi:

Horner trantas noktaları:

Puntat epitelyopati:

Neovaskularizasyon:

Ek-2. Etik Kurul Onayı



T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996 / 37

17.02./2016

KONU : 17. 02.2016 Tarih ve 37 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Doç. Dr. Nurullah ÇAĞIL
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göz Hastalıkları Kliniği

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz “**Keratokonus Hastalarında Gözyaşı Eotaksin-2 ve Matriks Metalloproteinaz-9 Düzeylerinin Oküler Allerji ve Korneal Topografi ile İlişkisi**” isimli **Dr. Melek MUTLU**’ nun tez çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun **17/02/2016** tarih ve **37** sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur

Bilgilerinize rica ederim.

Yrd. Doç. Dr. Halil KARA
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

9. ÖZGEÇMİŞ

Melek Mutlu 1988 yılında Muradiye’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Muğla Dumlupınar İlköğretim okulunda tamamladı. Lise öğrenimini Muğla 75.Yıl Fen Lisesi’nde tamamladı ve okul ikinciliği ile mezun oldu. 2006 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce tıp bölümüne başlayıp 2012 yılında mezun oldu. 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde iki ay süre ile araştırmacı olarak, 2011 ve 2016 yıllarında birer ay süre ile klinik gözlemci olarak çalıştı. 2012 yılında üç ay süre ile Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak görev yaptı. 2013 yılından bu yana Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz kliniğinde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.