

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KERATOKONUSLU HASTALARDA ÇAPRAZ BAĞLAMA
TEDAVİSİ SONUÇLARI İLE İNFLAMATUAR
BİYOBELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Çiğdem ATEŞ

TRABZON – 2025

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KERATOKONUSLU HASTALARDA ÇAPRAZ BAĞLAMA
TEDAVİSİ SONUÇLARI İLE İNFLAMATUAR
BİYOBELİRTEÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Çiğdem ATEŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adem Türk

TRABZON – 2025

ÖNSÖZ

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübesi, bilgi birikimi, yol göstericiliğiyle her zaman yanımda olan, kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Adem Türk'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Gerek bilimsel rehberliği gerekse sabrı ve anlayışıyla bu süreci benim için daha anlamlı ve verimli kıldığı için kendisine minnettarım.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki birikimleri, engin tecrübeleri ve kıymetli rehberlikleriyle yolumu aydınlatan değerli hocalarımdan Prof. Dr. Hidayet ERDÖL, Prof. Dr. Mehmet KOLA, Doç. Dr. Murat GÜNAY, Doç. Dr. Dilek UZLU, Dr. Öğr. Üyesi Büşra KÖSE' ye,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma, özverili çalışmalarıyla sürece katkı sunan değerli hemşirelere ve klinik personellere,

Sınav ve tez sürecimde her daim yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle bana güç veren canım aileme ve lise yıllarımdan bugüne dostluğunu ve desteğini hiç esirgemeyen kıymetli arkadaşım Dr. Gönül KARATOPUK' a içten

Teşekkür ederim...

Dr. Çiğdem ATEŞ

Trabzon, 2025

ÖZET

Keratokonuslu Hastalarda Çapraz Bağlama Tedavisi Sonuçları ile İnflamatuvar Biyobelirteçler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Keratokonuslu hastalarda korneal çapraz bağlama (KÇB) tedavisi sonuçları ile inflamatuvar biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi incelemek

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya keratokonus (KK) teşhisi konulan ve korneal çapraz bağlama (KÇB) tedavisi uygulanan 65 hastanın, 92 gözü dahil edildi. Tüm hastaların KÇB tedavisi için preoperatif dönemde elde edilen tam kan sayımı neticelerinden nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri hesaplandı. Çalışmaya dahil hastaların her birine preoperatif ve birinci yıl vizitlerinde Pentacam Topografi cihazıyla kornea tomografileri elde edildi. NLR, PLR ve MPV değerleri ile korneal tomografide elde edilen ardışık ölçümlere ait değişiklikler istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 27'si kadın toplam 65 hastanın yaş ortalaması $23,77 \pm 4,55$ yıl olarak belirlendi. KÇB tedavisi uygulanan hastaların KK evreleri incelendiğinde, ameliyat öncesi evre $2,24 \pm 0,80$ (0,50–4,00), ameliyat sonrası birinci yılda ise $2,05 \pm 0,96$ (0,00–3,50) olarak kaydedilmiştir. Hastaların logMAR cinsinden en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDKG [logMAR]); preoperatif dönemde $0,37 \pm 0,33$ (0,00–1,30), birinci yıl takiplerinde $0,24 \pm 0,24$ (0,00–1,00) olarak tespit edildi. Ameliyat öncesi dönemde elde edilen MPV, NLR ve PLR sırasıyla; $10,14 \pm 0,88$ fL (8,10–12,90 fL), $2,27 \pm 1,68$ (0,73–15,21) ve $142,71 \pm 127,37$ (64,59–1278,57) idi. Ardışık tomografik değerlendirmelerdeki Toplam sapma değeri (TDV) değişimi, $-0,01 \pm 2,56$ (-7,45–13,73), ortalama keratometri (Kort) değeri değişimi, $-0,68 \pm 1,47$ diyoptri (D) (-12,20–1,10 D) ve pupil merkezindeki pakimetri (KP Center) değeri değişimi $-1,24 \pm 19,09$ mikron (μm) (-103 –36 μm) olarak tespit edildi. Yine en ince pakimetri değeri (KP Thinnest) değişimi: $-2,57 \pm 18,01$ μm (-97 – 36 μm), maksimum keratometri (Kmax) değeri değişimi $-0,39 \pm 3,93$ D (-0,9– -1,1 D), kornea hacim (CV) değişimi $0,69 \pm 1,56$ milimetreküp(mm^3) (-1,80–10,30 mm^3) olarak hesaplandı. Total korneal dansitometri ön (TCD ANT) değişimi $3,61 \pm 5,72$ Grayscale Unit(GSU) (-7,80–38,10 GSU), total korneal dansitometri orta (TCD CENT) değişimi $0,80 \pm 1,42$ GSU (1,42–5,50 GSU), total korneal dansitometri arka (TCD POST) değişimi $0,33 \pm 1,01$ GSU (-3,00–2,50 GSU) ve kornea dansitometri toplam (TCD) değişimi; $1,64 \pm 2,38$ GSU (-2,40–

14,30 GSU) olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizlerde, EİDKG [logMAR] değişimi ile NLR, PLR arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, bu ilişki sırasıyla $p=0,010$ ve $p=0,018$ olarak belirlenmiştir. Ayrıca, Kort ve Kmax değişimleri ile MPV arasında da negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmış, bu ilişki sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$ tespit edilmiştir.

Sonuç: Rutin kan testlerinden elde edilebilen inflamatuvar biyobelirteçlerden NLR, PLR ve MPV oranları ile keratokonuslu hastalarda KÇB tedavisi sonrası elde edilen bazı korneal tomografi veri değişimleri arasında anlamlı bir ilişkiler bulunmuştur. Bu durum KÇB tedavisi sonrası elde edilen neticeler üzerine inflamasyon şiddetinin sebep olarak rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, inflamatuvar biyobelirteçler, pentacam, cxl

SUMMARY

Evaluation of the Relationship Between Cross-Linking Treatment Outcomes and Inflammatory Biomarkers in Patients with Keratoconus

Objective: To evaluate the relationship between the outcomes of corneal cross-linking (CXL) treatment and inflammatory biomarkers in patients with keratoconus (KC).

Materials and Methods: The study included 92 eyes of 65 patients diagnosed with KC who underwent CXL. Preoperative complete blood count results were used to calculate the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV). Corneal tomography was obtained for each patient in the preoperative period and at the one-year follow-up using the Pentacam topography device. Changes in tomographic parameters were statistically analyzed in relation to NLR, PLR, and MPV values.

Results: Of the 65 patients included, 27 were female, and the mean age was 23.77 ± 4.55 years. The mean KC stage decreased from 2.24 ± 0.80 (0.50–4.00) preoperatively to 2.05 ± 0.96 (0.00–3.50) at one year postoperatively. Best-corrected visual acuity (BCVA, logMAR) was 0.37 ± 0.33 (0.00–1.30) preoperatively and improved to 0.24 ± 0.24 (0.00–1.00) at the one-year follow-up. Preoperative MPV, NLR, and PLR values were 10.14 ± 0.88 fL (8.10–12.90 fL), 2.27 ± 1.68 (0.73–15.21), and 142.71 ± 127.37 (64.59–1278.57), respectively.

Sequential tomographic assessments revealed the following changes: total deviation value (TDV), -0.01 ± 2.56 (-7.45–13.73); mean keratometry (Kmean), -0.68 ± 1.47 diopters (D) (-12.20–1.10 D); and central corneal thickness at the pupil center (KP Center), -1.24 ± 19.09 μ m (-103–36 μ m). Thinnest pachymetry (KP Thinnest) showed a change of -2.57 ± 18.01 μ m (-97–36 μ m), and maximum keratometry (Kmax) decreased by -0.39 ± 3.93 D (-0.9– -1.1 D). Corneal volume (CV) increased by 0.69 ± 1.56 mm³ (-1.80–10.30 mm³). Changes in total corneal densitometry were as follows: anterior (TCD ANT), 3.61 ± 5.72 grayscale units (GSU) (-7.80–38.10 GSU); central (TCD CENT), 0.80 ± 1.42 GSU (-1.42–5.50 GSU); posterior (TCD POST), 0.33 ± 1.01 GSU (-3.00–2.50 GSU); and total (TCD), 1.64 ± 2.38 GSU (-2.40–14.30 GSU).

Statistical analysis revealed a significant negative correlation between the change in BCVA (logMAR) and both NLR ($p=0.010$) and PLR ($p=0.018$). Additionally, significant

negative correlations were observed between MPV and changes in Kmean ($p=0.001$) as well as Kmax ($p<0.001$).

Conclusion: Inflammatory biomarkers obtained from routine blood tests, including NLR, PLR, and MPV, were found to be significantly associated with certain corneal tomographic changes after CXL treatment in patients with keratoconus. These findings support the hypothesis that the severity of inflammation may play a contributory role in the outcomes of CXL.

Keywords: Keratoconus, inflammatory biomarkers, Pentacam, corneal cross-linking



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i

ÖZET ii-iii

SUMMARY iv-v

İÇİNDEKİLER vi-viii

KISALTMALAR DİZİNİ ix-xi

ŞEKİLLER DİZİNİ xii

TABLolar DİZİNİ xiii

1.GİRİŞ 1

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kornea

2.1.1.Kornea anatomisi

2.1.2.Kornea tabakaları

2.1.2.1.Epitel Tabakası

2.1.2.2. Bowman Tabakası

2.1.2.3.Stroma

2.1.2.4.Dua Tabakası

2.1.2.5.Descement Membranı

2.1.2.6.Endotel Tabakası

2.1.3.Kornea İnnervasyonu

2.1.4. Kornea Kanlanması

2.1.5.Gözyaşı Filmi

2.2.Keratokonus Hastalığı

2.2.1.Tanım

2.2.2.Epidemiyoloji ve İnsidans

2.2.3.Etyoloji ve Patogenez

2.2.3.1.Genetik

2.2.3.2.Hücresel biyokimya

2.2.3.3.Keratokonusun histopatolojisi

2.2.3.4 Biyomekanik Faktörler

2.2.3.5 Çevresel Faktörler

2.2.4.Keratokonusun Klinik Özellikleri ve Tanısı

2.2.5.Keratokonusun Mevcut Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi

2.2.5.1.Gözlük ve Kontakt Lensler

2.2.5.2 İntrastromal Korneal Halka Segmentleri (ICRS)

2.2.5.3 Korneal Çapraz Bağlama (KÇB)

2.2.5.3.1 Geleneksel KÇB veya Dresden protokolü

2.2.5.3.2 İnce Kornealarda KÇB

2.2.5.3.3 Kombine KÇB ve fotorefraktif keratektomi

2.2.5.4 Keratoplasti: Penetratif
Keratoplasti(PK)-Derin Ön Lameller Keratoplasti (DALK)

2.3. Kornea Topografyası ve Tomografisi

2.3.1 Placido disk tabanlı keratoskopi

2.3.2 Scheimpflug görüntüleme ve Oculus Pentacam

2.3.2.1.Topografik Harita Özellikleri

2.3.2.1.1.Korneal Güç Haritaları

2.3.2.1.1.1 Aksiyel/Sagital Güç Haritası

2.3.2.1.1.2.Tanjansiyel Güç Haritası

2.3.2.1.2 Korneal Elevasyon Haritaları

2.3.2.1.2.1.Ön Elevasyon Haritaları

2.3.2.1.2.2.Arka Elevasyon Haritaları

2.3.2.1.3.Kornea Pakimetri Haritası

2.3.2.1.4.Belin/Ambrosio Geliştirilmiş Ektazi

Ekranı

2.2.6.Keratokonus Sınıflaması ve İndeksleri

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.BULGULAR

5.TARTIŞMA

6.SONUÇLAR

7.KAYNAKLAR

KISALTMALAR DİZİNİ

KK Keratokonus

KC Keratoconus

CXL Cross-linking

KÇB Korneal Çapraz Bağlama

NLR Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio / Nötrofil-lenfosit oranı

PLR Platelet-to-Lymphocyte Ratio /Trombosit-lenfosit oranı

LC Langerhans Cell/ Langerhans hücresi

UV Ultraviyole

mm Milimetre

µm Mikrometre

nm Nanometre

mm³ Milimetreküp

GSU Grayscale Unit

D Diyoptri

milimetrekare Mm²

Log MAR Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

µL Mikrolitre

fL Femtolitre

Cm² Santimetrekare

mW Miliwatt

kDa Kilodalton

SD Standard Deviation/Standart sapma

MC Mast cell/Mast Hücresi

MMP Matriks Metalloproteinaz

IL İnterlökin

TNF-a Tumor Necrosis Factor-a/ Tmr Nekroz Faktr-a

GAG Glikozaminoglikan

a1-PI a1-proteinaz inhibitr

ECM Ekstraselller Matriks

IgE İmmnoglobulin E

MPV Mean Platelet Volume /Ortalama Trombosit Hacmi

WBC White blood cell /Beyaz Kre sayısı

PREOP Preoperative /preoperatif

POSTOP Postoperative/postoperatif

TDV Total deviation value/Toplam sapma Değeri

Kmax Maximum keratometry/Maksimum keratometri

Kort Keratometri Ortalaması

KK Evresi Keratokonus Evresi

EİDKG En iyi dzeltilmiř grme keskinliği

BCVA Best corrected visual acuity /En iyi dzeltilmiř grme keskinliği

KP Center Pupil center pachymetry/ Pupil Merkezindeki Pakimetri

KP Thinnest Thinnest location pachymetry/ En ince pakimetri değeri

CV Corneal volume/Korneal hacim

TCD ANT Total cornea densitometry anterior/Total korneal dansitometri n

TCD POST Total cornea densitometry posterior/Total Kornea dansitometri arka

TCD CENT LAY Total cornea densitometry center layer/ Toplam Kornea dansitometrisi orta

TCD Total cornea densitometry/Kornea dansitometri toplam

VKC Vernal keratoconjunctivitis/Vernal Keratokonjonktivit

ICRS Intrastromal corneal ring segment/İntrastromal Korneal Halka Segmenti

TE-KÇB Transepiteliyal korneal çapraz bağlama

I-KÇB İyonoforez destekli korneal çapraz bağlama

OCT Optik koherens tomografi

PK Penetratif keratoplasty/Penetratif Keratoplasti

DALK Deep Anterior Lamellar Keratoplasty/ Derin Ön Lameller Keratoplasti



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsan korneasının şematik yapısı ve histolojik özellikleri

Şekil 2. Dua tabakası gösterimi ile insan korneasının histolojik katmanları

Şekil 3. Pentacam Belin ABCD keratokonus evrelemesi ekranı

Şekil 4. Pentacam dört harita ekranı

Şekil 5. Pentacam kornea dansitometri modülü ekranı

Şekil 6. PentacamBelin Ambrosio gelişmiş ektazi ekranı (BAD haritası)



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Amsler-Krumeich sınıflaması

Tablo 2.KÇB tedavisi öncesi ve sonrası keratokonus evrelerinin dağılımı

Tablo 3. KÇB tedavisi uygulanan gözlerin klinik özellikleri

Tablo 4. KÇB tedavisi uygulanan hastaların preoperatif laboratuvar bulguları

Tablo 5. KÇB tedavisi uygulanan hastaların preoperatif, postoperatif ve son takipteki Pentacam verileri

Tablo 6. KÇB tedavisi uygulanan hastaların, ameliyat sonrası son kontroldeki Pentacam verilerinin, preoperatif döneme göre ortalama değişimi

Tablo 7. KÇB tedavisi uygulanan hastaların, ameliyat sonrası son kontroldeki Pentacam verilerinin ve klinik parametrelerin preoperatif döneme göre değişimi

Tablo 8. Keratokonuslu hastaların laboratuvar verileri ile KÇB tedavisi sonrası korneal tomografi verilerindeki değişim arasındaki korelasyon

1. GİRİŞ

Keratokonus (KK), korneanın santral veya parasantral bölgelerinde progresif incelleme ve bu bölgelerin öne protrüzyonu ile karakterize olan dejeneratif bir korneal ektazi hastalığıdır. Bu yapısal değişiklikler, korneanın yüzeyinde düzenli, düzensiz her iki tip astigmatizmaya yol açarak hastaların bulanık görme şikayetlerine ve görme keskinliklerinde azalmaya neden olur. KK genellikle ergenlik döneminde veya genç erişkinlikte ortaya çıkar. Çoğunlukla iki taraflı olmakla birlikte genellikle asimmetrik bir tutulum paterni sergiler. KK hastalığı, etnik köken veya cinsiyet ayrımı olmaksızın tüm popülasyonları etkileyebilir. Son yıllarda KK tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Geçmişte nadir hastalık olarak tanımlanan KK, günümüzde daha yaygın olarak görülmektedir. Toplumlarda görülme oranları değişkenlik göstermektedir. Rusya’da 100.000 ‘de 0,2 ‘den, İran’da 1.000’ de 33’e kadar değişir.15 ülkeyi kapsayan bir meta-analizde görülme oranı 1.000’de 1,4 olarak bildirilmiştir. Asya ve Orta Doğu popülasyonlarında daha sık görülmektedir. (1–3)

Çok etkeni olduğu düşünülen hastalığın etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte; genetik, çevresel, hormonal, biyomekanik ve hücresel düzeydeki birçok etkenin hastalığın gelişimde rol aldığı düşünülmektedir. Ultraviyole (UV) ışınlarına maruziyet, kronik göz kaşıma alışkanlığı ve uzun süreli kontakt lens kullanımı gibi çevresel risk faktörlerinin, keratokonusun ilerlemesi ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Hastalık genellikle sinsi başlangıç gösterir, dolayısıyla erken evrede tanı koymak güçleşir. Bu durum da tedaviye yönelik müdahaleleri geciktirebilmekte, hastaların günlük yaşamını zorlaştırmaktadır.(2)

KK tanısında kornea topografi ve tomografisi en sık başvuru olan tanı yöntemlerindendir. Bu yöntemler sayesinde klinik bulgusu olmayan bazı şüpheli olgulara da tanı koymak mümkün olabilmektedir. (3)

KK hastalığı klinik evreye, progresyon hızına ve korneanın morfolojik özelliklerine göre çeşitli sınıflandırma sistemleri ile değerlendirilmektedir. Hastalığın tedavisi, KK evresine ve ilerleme hızına göre farklılık göstermektedir. Tedavide erken evrelerde gözlük ve kontakt lens kullanımı gibi invazif olmayan yöntemler tercih edilirken, ileri hastalık döneminde daha invazif yaklaşımlar gündeme gelmektedir. Bu invazif tedavi seçenekleri arasında günümüzde en sık uygulanan yöntemlerden biri, korneal çapraz bağlama (KÇB) tedavisidir. (1,2,4)

Uzun yıllar boyunca keratokonusun inflamatuvar olmayan bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, bu hastalığın patogenezinde inflamatuvar süreçlerin de rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Keratokonuslu olgularda lokal ve sistemik düzeyde proinflamatuvar mediyatörlerin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, söz konusu mediyatör düzeylerinin yalnızca hastalığın patogenezinin aydınlatmakla kalmayıp aynı zamanda hastalık takibinde biyobelirteç olarak da değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. (2,5)

Tam kan sayımı parametrelerinden hesaplanan nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) subklinik inflamasyonun göstergeleri olarak birçok sistemik inflamatuvar hastalıkta tanı ve izlem amacıyla kullanılmaktadır. Keratokonusun patogenezinde inflamasyonun potansiyel rolü göz önünde bulundurularak bu çalışmada keratokonuslu hastalarda NLR, PLR ve MPV gibi sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin düzeyleri araştırılmıştır. Ayrıca bu parametrelerin, korneal çapraz bağlama tedavisi sonrası elde edilen nihai korneal tomografi ölçümlerine olan ilişkisi incelenmiştir. (6–7)

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Kornea

Kornea, skleranın devamı olarak göz küresinin dış fibröz kısmını oluşturur. Göz küresinin ön 1/6'lık bölümünü kaplayan, kubbe şeklinde ve şeffaf özellikte bir dokudur. Korneanın temel işlevi, optik olarak görüntünün iletilmesi, zararlı maddeler ve patojenik mikroorganizmalara karşı kimyasal, fiziksel ve biyolojik açıdan güçlü bir bariyer oluşturmaktır. Kornea, bu koruyucu rolünü anatomik yapısı ve hücresel bileşenleri sayesinde gerçekleştirir. Korneada; Langerhans hücreleri (LC'ler), mast hücreleri (MC'leri), makrofajlar, $\gamma\delta$ T lenfositleri ve konjonktivadan köken alan lenfoid hücreler gibi çeşitli bağışıklık hücreleri yer almaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalar, bu immün hücrelerin kornea homeostazının sürdürülmesinde önemli roller üstlendiğini ortaya koymuştur. Ayrıca bu hücreler, mikrobiyal etkenlere karşı savunma yanıtı olarak çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri üretmektedir. Kornea, gözün toplam kırma gücünün yaklaşık üçte ikisini sağlayarak, ışığın retinaya odaklanmasında temel bir rol oynar. Aynı zamanda, gözyaşı film tabakası aracılığıyla göz yüzeyinin nemli kalmasını ve optik yüzeyin korunmasını sağlar. (8–9)

Sağlıklı bir korneanın merkezi, yaklaşık 4 milimetre (mm)'lik alanı neredeyse küresel (sferik) ve simetrik yapıdayken, periferik kısmı daha düz (asferik) bir yapıdadır. Korneanın merkezinden çevresine doğru düzleşen yapısı nedeniyle asferik bir şekli vardır. Bu durumu tanımlamak için 'Q' faktörü kullanılır ve negatif değerdedir.

Sağlıklı kornealarda ortalama Q değeri -0,25'tir. Keratokonus gibi ektatik hastalıklarda bu değer daha negatiftir ($Q < -0,25$), basık kornealarda ise Q değeri -0,20'ye kadar çıkabilmektedir. (10)

2.1.1.Kornea Anatomisi

Kornea, yatay ekseninde oval bir yapıya sahiptir. Horizontal çapı yaklaşık 11-12 mm, vertikal çapı 9-11 mm arasında değişmektedir. Kornea çapı, erkek bireylerde 10,70-12,58 mm kadın bireylerde ise 11,04-12,50 mm arasında değişmektedir. Asferik ve dışbükey morfolojisi sayesinde korneanın ön yüzey eğrilik yarıçapı ortalama 7,8 mm ve arka yüzey eğrilik yarıçapı ise yaklaşık 6,5 mm'dir. (8,11)

Kornea ön yüzeyinin kırma gücü +48.8 diyoptri (D), arka yüzeyin kırma gücü -5.8 D olup toplam kırma gücü yaklaşık +43D'dir. Yenidoğanlarda kornea, erişkin korneasına göre daha dik yapıdadır ve kırma gücü daha yüksektir. Korneanın kırılma indeksi 1,376'dır. (8,12)

Normal bireylerde kornea kalınlığı santralde en ince olup yaklaşık 520 mikrometre (μm)dir. Periferik stromada kolajen liflerinin fazla olması nedeniyle kalınlık artar ve yaklaşık 650 μm 'dir. Kornea kalınlığı yaşla birlikte azalma gösterir. (8,13,14)

2.1.2.Kornea Histolojisi: Kornea, histolojik olarak beş tabakadan oluşur;

1.Epitel tabakası,

2.Bowman tabakası,

3.Stroma,

4.Descemet membranı,

5.Endotel tabakası.

Son yıllarda, altıncı tabaka olarak stroma ile descemet membranı arasında yer alan asellüler, derin bir tabaka tanımlanmıştır. Bu yapı '**Dua tabakası**' (pre-Descemet tabakası) olarak adlandırılmakta olup özellikle lameller keratoplasti cerrahilerinde klinik açıdan önem taşımaktadır. (8,15,16)

Kornea, hücresel ve asellüler olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Hücresel bileşenlerin içinde; epitel hücreleri, keratositler ve endotel hücrelerinden yer alırken; asellüler bileşen ise kolajen lifleri ve glikozaminoglikanlardan (GAG) bulunur. (8)

2.1.2.1.Epitel Tabakası

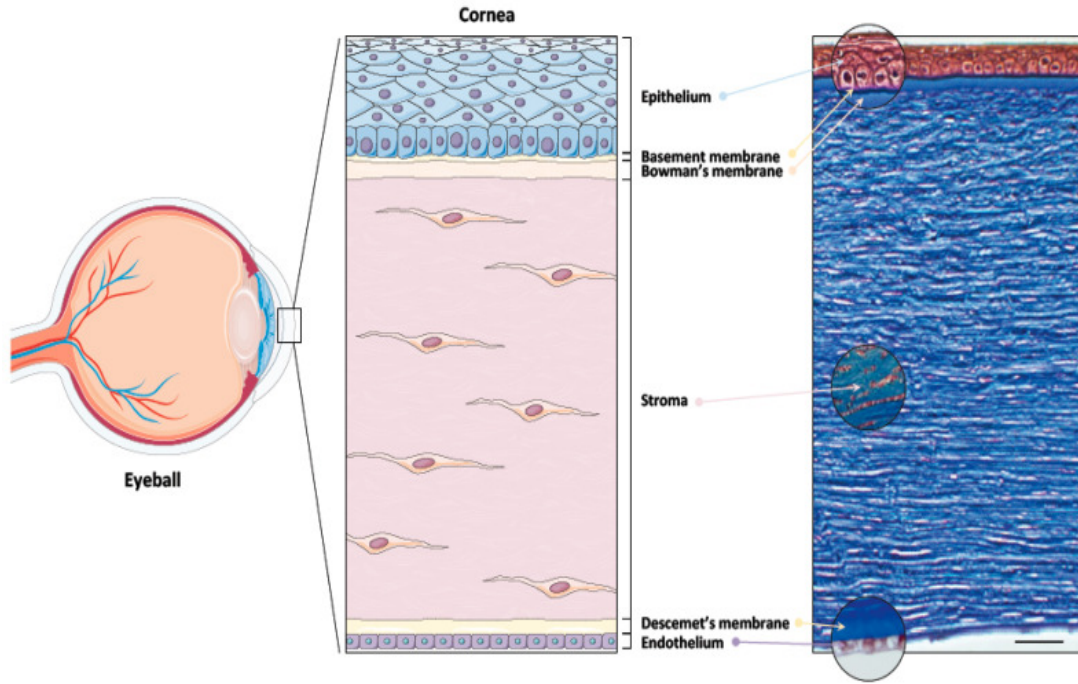
Kornea epiteli, 5-7 hücre katmanından oluşur ve yaklaşık olarak 50 mikron kalınlığındadır. Keratinize olmayan yassı epitel hücrelerinden oluşan bu tabaka, kornea yüzeyine düzgün, saydam bir yapı kazandırır. Epitel tabakası ile doğrudan teması olan müsin tabaka, her göz kırpması sırasında gözyaşının kornea yüzeyine homojen şekilde dağılmasını sağlar. Kornea epitel hücreleri, yaklaşık 7-10 gün içinde apoptoz ve epitelyal dökülmeye uğrar, yerlerine yeni hücreler gelir. Epitel yenilenmesi büyük oranda limbal kök hücrelerin aktivitesi ve bazal membran yeniden şekillenmesi ile sağlanır. (8,17)

Kornea epiteli üç ana hücre tipinden oluşur; yüzeyel, kanat ve bazal hücreler. (18)

Yüzeyel hücreler; 2-3 sıra halindedir, 40-60 µm uzunluğundaki mikrovillusları sayesinde yüzey alanını artırır.

Kanat hücreleri; 2-3 katlı, çokgen şekilli hücrelerdir. Bu hücreler epitelin orta katmanında bulunurlar.

Bazal hücreler; Tek katmanlı, silindirik ya da prizmatik yapıdadır. Mitozla çoğalıp, yüzeye ilerleyerek kanat hücrelerine farklılaşırlar. Bazal membrana hemidesmozomlarla tutunurlar. (8)



Şekil 1. İnsan korneasının şematik yapısı ve histolojik özellikleri (19)

Epitelin bazal zarı yaklaşık 40-60 nanometre(nm) kalınlığındadır ve Tip IV kolajen ile lamininden oluşur. Bazal membran hasar gördüğünde fibronektin düzeyi artar, bu da iyileşme sürecinin 6 haftaya kadar uzamasına neden olabilir. Merkezi ve periferik kornea epitel arasında yapısal farklılıklar bulunur. Merkezi epitel 5-7, periferik epitel 7-10 hücre katmanından oluşur. Merkezi korneada LC ve lenfatik damarlar bulunmaz. Periferik epiteliumda bazal hücreler kübik yapıdadır; bu bölgede melanositler ve LC bulunur. Bu bölgede bazal membran dalgali bir yapı gösterir. Ayrıca bazal membran, keratan sülfat içerir ancak lenfatik damar yoktur. (8)

Kornea epitelinin yenilenmesinde kök hücrelerin yalnızca korneanın limbus bölümünde bulunduğu yönünde yaygın bir görüş vardır. Bu görüş, Thoft ve Friend tarafından ortaya atılan XYZ hipotezine dayanmaktadır. Bu hipoteze göre:

X:Hücrelerin bazal tabakadan ön yüzeye doğru göçünü,

Y:Limbustan merkeze doğru olan hücre göçünü,

Z: Yüzey hücrelerin kaybını ifade eder.

Bu iki hipotez, kornea limbusunun epitel yenilenmesinde hücresel kaynak sağladığını ve santral kornea epitelinin devamlılığı için kritik rol oynadığı savunmak amacıyla ortaya atılmıştır. (20–21)

2.1.2.2. Bowman Tabakası

Bowman tabakası, yaklaşık 12 µ kalınlığındadır, Tip I ve V kolajen fibrilleri ile proteoglikanlardan oluşur. Rejenerasyon özelliği yoktur. Stromanın ön kısmındaki yoğun asellüler yapı nedeniyle gerçek bir membran kabul edilmez. Kornea, mikroorganizma ve tümör invazyonuna karşı bu yapı sayesinde korunur. Bu yapı travmalarda direnç gösterir, hasar durumunda ise skar dokusu ile iyileşir. (8)

2.1.2.3.Kornea Stroması

Kornea stroması, toplam kornea kalınlığının yaklaşık %80-90'ını oluşturur. Yapısında başlıca Tip I kolajen fibrilleri, keratositler ve hücre dışı matriks yer alır. Ayrıca Tip VI ve Tip XII kolajenler de bulunur. (22)

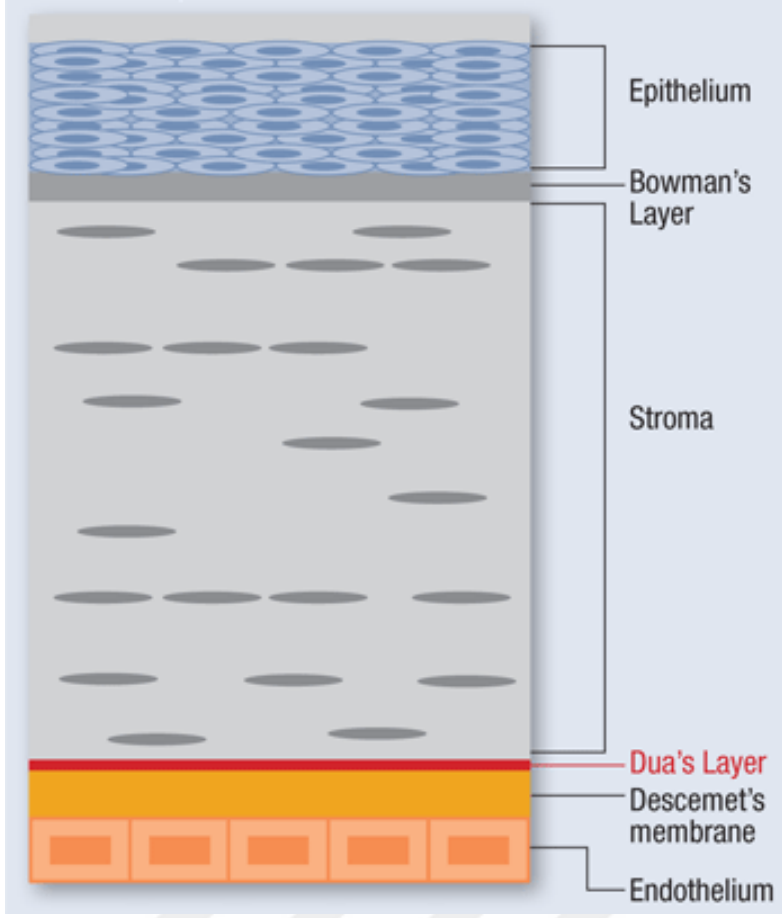
Stromadaki kolajen fibriller paralel ve düzenli dizilim gösterir; bu da korneanın şeffaflığını sağlar. Bu organizasyon bozulursa saydamlık bozulabilir.

Stromada ön lamellerdeki lif yoğunluğu daha fazladır, bu nedenle arka stroma ödem ve travmalara daha duyarlıdır.

Stroma içinde seyrek yerleşimli keratositler, fibroblast kökenlidir ve kolajen ile hücre dışı matriks sentezinden sorumludur. Stromanın yaklaşık %78'i sudan oluşur; yapısında keratin sülfat, kondroitin sülfat ve GAG bulunur. Gözün ışığı düzgün şekilde geçirmesi ve mekanik kuvveti için bu yapı önemlidir. Kolajen fibrillerin düzeni ile stromal sıvı içeriği, korneanın hidrasyon dengesinin korunmasında kritik rol oynamakta olup, aynı zamanda korneanın küresel yapısının korunmasında da temel bir öneme sahiptir. (22)

2.1.2.4.Dua Tabakası

Dua tabakası, Descement membranının dış kısmında yer alan, hücre içermeyen fibröz bir yapıdır. Yaklaşık ortalama $10,15 \pm 3,6$ mikron kalınlığındadır, Tip I kolajen içeren 5 ila 8 lamelden oluşur. Posterior kornea cerrahisi, akut hidrops, keratokonus ,desmetosel ve predescement distrofilerilerinin anlaşılmasında önemli bir yapı olarak görülmektedir. (15–16)



Şekil 2.Dua tabakası gösterimi ile insan korneasının histolojik katmanları (23)

2.1.2.5.Descement membranı

Descement membranı, yaklaşık olarak 7 µm kalınlığında olan Tip IV kolajen ve lamininden oluşan elastik bir tabakadır. Kornea endoteli tarafından sentezlenen bu zar, hasar gördüğünde sınırlı rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Bowman membranına kıyasla stromaya daha zayıf tutunur. (8)

Limbus bölgesinde Schwalbe hattını oluşturarak iridokorneal açığı uzanır. Yaşla birlikte kalınlığı artar ve göz içi yapıların travma ve enfeksiyona karşı korunmasında görev alır.

2.1.2.6 Kornea Endotel tabakası

Korneanın en iç katmanı olan endotel tabakası, yaklaşık 5 mikron kalınlığındadır ve altıgen(heksagonal) hücrelerden oluşur. Bu hücreler metabolik olarak aktiftir.

$\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPaz pompası ve karbonik anhidraz yolu ile stromadaki fazla sıvıyı aköz hümöre aktararak korneal saydamlığı korurlar. Endotel hücreleri mitotik aktif değildir dolayısıyla hücre kaybı kalıcı disfonksiyona yol açabilir. (8,24)

Doğumda endotel hücre sayısı yaklaşık 3500 hücre/mm² iken erişkinde bu değer 2500-3000 hücre/mm² ye düşer. Yaşla birlikte polimegatizm (hücre boyut farklılığı) ve pleomorfizmi (şekil farklılığı) artış gösterir. (25)

2.1.3.Kornea İnnervasyonu

Kornea, trigeminal sinirin oftalmik dalından innervasyon alır. Özellikle nazosiliyer sinir yoluyla sağlanan bu duyusal innervasyon, korneadaki ağrı reseptörü yoğunluğunun cilttekenden 300-600 kat fazla olmasını sağlar. Bu durum korneanın yüksek hassasiyetini açıklamaktadır. (26–27)

2.1.4. Kornea Kanlanması

Kornea, avasküler bir doku olup besin ve oksijen ihtiyacını gözyaşı, aköz humör ve atmosferden karşılar. (24)

2.1.5.Gözyaşı Filmi

Kornea ve konjonktiva yüzeyini yaklaşık 3 µm kalınlığında üç katmanlı (lipid, aköz, müsin) bir tabaka örter. Bu katmanlar görsel kalite ve kornea fonksiyonu için kritik önem taşır.

- **Lipid tabaka:** Meibomian bezlerinden salgılanır ve buharlaşmayı önler. Lubrikan etki sağlar.
- **Aköz tabaka:** Ana gözyaşı bezleri ve aksesuar bezlerden (Krause ve Wolfring Bezleri) salgınır ve antimikrobiyal protein, oksijen ve besin taşır.
- **Müsin tabaka:** Goblet hücrelerinden salgılanır ve aköz tabakanın yüzeye homojen dağılmasını sağlar.

Oküler yüzey bütünlüğü; kornea, konjonktiva, lakrimal bezler, meibomian bezleri, göz kapakları ve nazolakrimal kanalın koordineli çalışmasıyla korunur. Gözyaşı dengesi sekresyon ve drenaj arasında kurulan hassas denge ile sürdürülür. (28–29)

2.2.Keratokonus Hastalığı

2.2.1.Tanım

Keratokonus, Yunanca 'kéras' (kornea) ve 'cönus' (koni) kelimelerinden türetilmiş olup genellikle kornea apeksinde ortaya çıkan ilerleyici stromal incelme ve alt kadranda dikleşme ile karakterize, ektatik bir kornea hastalığıdır. (2–3)

2.2.2.Epidemiyoloji ve İnsidans

Geleneksel olarak ileri evre bulgulara dayanarak konulan keratokonus tanısı, günümüzde topografi ve tomografi ile subklinik ya da erken evrelerde de kolayca tanı konulabilir. Bu da son yıllarda literatürde bildirilen prevalans oranlarının artmasına yol açmıştır. (2)

Hastalık genellikle puberte döneminde ya da erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar ve zamanla ilerleyerek klinik olarak belirginleşebilir. Bununla birlikte hastalık daha ileri yaşlarda başlayabildiği gibi bazı bireylerde de durağan bir seyir gösterebilir. (30)

Keratokonusun genel popülasyondaki prevalansı; bireysel, bölgesel faktörler ve tanı yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olarak değişmektedir. (31,32) Epidemiyolojik veriler, keratokonus prevalansının 100.000 kişide 0,2–4.79, yıllık insidansın ise 1,5–25 arasında değiştiğini göstermektedir. En yüksek insidans ve prevalans değerleri genellikle 20–30 yaş grubu aralığında görülmektedir. (2)

2.2.3.Etyoloji ve Patogenez

KK patogenezinde çevresel faktörler, genetik yatkınlık, inflamatuvar süreçler, matriks yıkım enzimleri, oksidatif stres ve hormonal değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik göz ovalama, uyku sırasında mekanik bası, uzun süreli UV maruziyeti ve kontakt lens kullanımı gibi çevresel etkenlerin hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (30,33,34)

Keratokonusun nedenleri üzerine birçok araştırma yapılmasına rağmen hastalığın gelişim süreci tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde kabul gören teorilerden biri genetik yatkınlığı olan bireylerde korneal ektazi gelişiminin çevresel bir "ikinci darbe" ile tetiklendiğidir. Ancak son araştırmalar, gözün tekrarlayıcı travmalarla örneğin sürekli göz kaşıma veya uyku sırasında basıya maruz kalma yoluyla tek başına keratokonus gelişimine neden olabileceğini öne sürmektedir. (34 –36)

KK uzun süre non-inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilse de son bulgular inflamasyona bağlı biyokimyasal değişimlerin patogenezde rol oynayabileceğini göstermektedir. Artmış proteolitik enzim aktivitesi, sitokin düzeyleri ve reaktif oksijen

türleri, korneal hücre ölümü ile stromal kolajen liflerin zayıflamasına neden olmaktadır. (32)

Keratokonuslu bireylerin gözyaşında IL-6, TNF- α ve MMP-9 gibi inflamatuvar mediatörlerin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca göz ovuşturma davranışı, MMP-13, IL-6 ve TNF- α ekspresyonunu artırırken, IL-10 düzeylerini azaltmaktadır. Bu bulgular, keratokonusun inflamatuvar bileşenler içeren bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir. (33,37,38,39,40)

2.2.3.1.Genetik

Keratokonus vakalarının çoğu sporadik olsa da, bazı çalışmalar otozomal kalıtımı destekleyen bulgular sunmaktadır. Birinci derece akrabalarda görülme sıklığının genel popülasyona göre 15–67 kat yüksek olması ve monozigot ikizlerde hastalığın izlenmesi, keratokonusun güçlü bir genetik bileşene sahip olabileceğini düşündürmektedir. Şimdiye kadar yapılan bağlantı çalışmalarında yalnızca 5q21.2 lokusu tutarlılık göstermiştir. Bu bulgu, keratokonusun gelişiminde birden fazla genin etkili olabileceğini ve hastalığın polijenik özellik taşıdığını düşündürmektedir. (2,41,42,43,44,45)

KK, genellikle izole bir hastalık olarak görülmekle birlikte, Down sendromu başta olmak üzere Marfan, Ehlers-Danlos, Apert ve Noonan sendromları gibi çeşitli genetik bozuklukla bağlantısı tanımlanmıştır. En güçlü ilişki Down sendromunda bildirilmiş olup görülme sıklığı genel popülasyona göre 10–300 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Bu artış genetik yatkınlık ve göz kaşıma gibi çevresel faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Tanı gecikmesi ise aile farkındalığının düşük olması ve korneal ileri incilmesi nedeniyle tedavi kısıtlılıklarıyla açıklanmaktadır. (2,32,45)

2.2.3.2.Hücre sel biyokimya

Keratokonus patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülen 117 protein ve protein sınıfı tanımlanmıştır. Kornea stromasının zayıflamasında asit fosfatazlar, esterazlar ve lipazlar gibi yıkıcı enzimler rol oynamaktadır. Hastalıklı gözlerde katepsin B ve G düzeyleri artarken, α 1-PI ve α 2-makroglobulin gibi proteaz inhibitörleri azalmaktadır; bu dengesizlik, stromal erimeye yol açabilir. Ayrıca keratokonuslu kornealarda oksidatif stres belirteçleri artarken, antioksidan enzim düzeyleri azalmıştır. GAG polianyonlarının stromal birikimi de patogeneizde rol oynamaktadır. (40)

2.2.3.3.Keratokonusun Histopatolojisi

Keratokonuslu kornealarda epitel bazal membran hasarı, stromada kolajen fibril azalması, incelmeye ve keratosit apoptozu görülür. Bu değişiklikler özellikle santral ön stroma ve Bowman membranında biyomekanik zayıflığa yol açar. Fleischer halkası ve Vogt striaları biyomikroskopta tipik bulgulardır. Endotel genellikle korunur ancak ileri evrelerde Descemet membranı yırtıkları akut hidrops kliniğine neden olabilir. Ayrıca kornea sinir yoğunluğu azalır. Tüm bu bulgular oksidatif stresin kolajen liflerini parçalayarak yapısal bütünlüğü bozduğunu düşündürmektedir. (40)

2.2.3.4 Biyomekanik Faktörler

Kornea, stromadaki düzenli kolajen lamellerinin dizilimi ve hücre dışı matriksin organize yapısıyla saydamlığını ve kırıcılığını korur. Proteoglikan sentezindeki bozukluklar bu düzeni bozarak korneal saydamlık ve eğriliğini etkiler, görme bulanıklığına yol açar. (46–47)

Keratokonusta kolajen fibril düzensizliği ve proteoglikan değişiklikleri stromal bütünlüğü zayıflatır. Genellikle santralde belirgin olan bu bozukluklar, bazı çalışmalarda periferik stromada da incelmeye ve yapısal bozulma göstermiştir. Bu durum periferik stromanın da patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. (48)

2.2.3.5 Çevresel Faktörler

Keratokonusun, özellikle vernal keratokonjonktivit gibi atopik hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Göz ovuşturma inflamatuvar mediatörleri artırarak stromal zayıflamaya yol açar. Bu durum MMP-13 artışı, keratosit apoptozu ve ECM yıkımı ile bağlantılıdır. Alerjik bireylerde hastalık daha hızlı ilerler ve komplikasyon riski yüksektir. Göz ovuşturma, atopik öykü ve IgE seviyeleri hastalık takibinde önemli belirteçlerdir. (32,49,50,51)

2.2.4.Keratokonusun Klinik Özellikleri ve Tanısı

Keratokonus, genellikle 20-30 yaşlarında başlar, kırklı yaşlardan sonra durağanlaşır. Ancak bazı bireylerde daha erken veya geç dönemde de görülebilmektedir. Genellikle her iki gözde de tutulum görülmekle birlikte, bir göz diğerine göre daha ileridedir. (2)

Keratokonusun erken evresi “subklinik” veya “forme fruste” olarak adlandırılır. Subklinik keratokonus, belirgin klinik bulgu veya görme kaybı olmadan, yalnızca kornea topografisinde anormalliklerle tanımlanır ve genellikle tek gözde başlar. Forme fruste keratokonus ise sadece ileri görüntüleme ile saptanabilen, genellikle diğer gözde keratokonus bulunan ve genetik yatkınlıkla ilişkili durağan bir tablodur. Subklinik keratokonusta, keratometrik bozukluklar görülür ve kornea hacmi azalır; forme fruste keratokonusta ise apekte epitel/stroma oranında artış ve stromada minimal incelmeye gözlenir. (52)

Keratokonusun erken evresinde görme genellikle korunur ve semptomlar minimaldir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte ektazi ve stromal incelmeye bağlı görme kaybı gelişir. Erken bulgular; alt-temporal bölgede lokalize dikleşme, üst-alt eğrilik farkı ve ön yüzey aberasyon artışıdır.

Keratokonuslu hastalarda retinoskopide makas refleksi, göz bebekleri büyükken korneada konik ışık yansıması olan Charleaux belirtisi görülebilir. İleri evrelerde Fleischer halkası (%86) ve Vogt striaları (%65) gibi özgül bulgular görülebilmektedir. Fleischer halkası, epitel altı demir birikimiyle oluşurken; Vogt striaları, derin stroma gerilme çizgileridir ve göz kapağı baskısıyla kaybolabilir. (3,53,54,55) İleri evre keratokonusta görülen Munson belirtisi, aşağı bakışta alt kapağında aşağı doğru “V” şeklini almasıdır. Rizutti belirtisi ise, temporalden verilen ışıkla nazal sklerada oluşan parlak ışık çizgisidir. Bu bulgular her evrede görülebilsede ileri dönemlerde daha belirgin görülür. (2–3)

İleri evre hastalarda nadir görülen akut hidrops, Descemet membranının yırtılmasıyla gelişir. Bunun sonucunda stromal ödem ile opasite ortaya çıkabilir. Çoğu olgu kendiliğinden iyileşse de ağır vakalarda cerrahi gereksinim doğabilir. Kalıcı skar ve düzensizlikler nedeniyle skleral lens veya keratoplasti ihtiyacı olabilir. (2,56)

Keratokonus tanısında en yaygın ve güvenilir yöntem kornea tomografisidir. Pakimetri ve yüzey sapmalarıyla birlikte değerlendirilmesi erken tanı ve hastalık takibinde kritik önem taşır. Topografiye kıyasla daha yüksek duyarlılık sunar çünkü hem ön hem arka yüzeyi üç boyutlu olarak analiz eder. (57)

2.2.5.Keratokonusun Mevcut Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi

2.2.5.1.Gözlük ve Kontakt Lensler

Erken evre keratokonusta gözlük yeterli olabilir. Ancak yüksek astigmatizma ve anizometropide görsel kalite düşer. Bu durumda kontakt lensler kırma kusurlarını düzelterek korneal düzensizlikleri kompanse ederek daha etkili bir tedavi seçeneği sunar. Erken dönemde yumuşak lensler, ileri evrelerde ise sert gaz geçirgen (RGP), hibrit, piggyback ve skleral lensler tercih edilir. RGP lensler net görüş sağlarken konfor sorunları yaratabilir, hibrit ve piggyback lensler bu sorunu azaltır. Skleral lensler ise ileri olgularda hem yüksek görsel kalite hem de konfor sunar. (1,31,58)

2.2.5.2 İntrastromal Korneal Halka Segmentleri (ICRS)

ICRS, keratokonuslu korneayı düzleştirip görmeyi artıran geri dönüşümlü implantlardır. Halka seçimi; kornea kalınlığı, kırma kusuru ve keratometri değerlerine göre yapılır. Küçük çaplı halkalar daha fazla düzleştirme sağlar. Bu müdahale için uygun kriterler $<0,9$ görme keskinliği, kontakt lens intoleransı ve skarsız kornea olmasıdır. Femtosaniye lazerle yerleştirme, cerrahi doğruluğu ve görsel başarıyı artırır. (31,59,60,61)

2.2.5.3 Korneal Çapraz Bağlama (KÇB)

Riboflavin ve ultraviyole A (UVA) ışık kullanılarak gerçekleştirilen korneal çapraz KÇB tedavisi ilk olarak 1998 yılında Almanya'nın Dresden kentinde geliştirilmiştir.2003 yılında ise keratokonus tedavisinde uygulanabilir bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Bu tedavi, kornea stromasındaki kolajen lifleri arasında yeni kovalent bağlar oluşturarak dokunun sertliğini ve mekanik direncini artırır. Böylece hastalığın ilerlemesini durdurmayı amaçlar. KÇB yalnızca keratokonus hastalığında değil, sekonder ektaziler ve bazı enfektif keratitlerin tedavisinde de kullanılabilir. (31,62)

2.2.5.3.1 Geleneksel KÇB veya Dresden protokolü(C-KÇB)

Geleneksel korneal çapraz bağlama (C-KÇB) ya da Dresden protokolü, literatürde tanımlanan ilk yöntem olup günümüzde altın standart kabul edilmektedir. Bu yöntemde, 8–10 mm'lik santral epitel mekanik olarak debride edilip ardından %0,1 riboflavin (molekül ağırlığı 500 kilodalton (kDa) olan 20% dekstran ile) 30 dakika boyunca damlatılır. Sonrasında 370 nm UVA 3 miliwatt (mW)/ santimetrekare(cm^2) dozda 30 dakika ışınlama uygulanır. Bu yöntemin 30 dk ışınlama gerektirmesi yeni yöntem arayışına sebep olmuştur. Dresden protokolünün hızlandırılmış versiyonu da 9 mW/ cm^2 dozdan 10 dk boyunca

uygulanmasıdır. Toplamda klasik Dresden protokolü ile eşdeğer enerji dozu kullanılır. Daha kısa süre hasta konforunu artırmıştır. Daha kısa ışınlama süresi daha az keratotoksik stres ve daha az hücre yoğunluğuna sebep olabileceğini düşündürmüştür. (31,63)

2.2.5.3.2 İnce Kornealarda KÇB

De-epitelizasyon sonrası kornea kalınlığının 400 µm'nin altına düşmesi, UVA'nın kornea endoteline toksik etki yapma riskini artırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle kornea kalınlığı ince olan olgularda transepiteliyal (TE-KÇB) veya iyonoforez destekli KÇB (I-KÇB) gibi alternatif teknikler tercih edilmektedir. Bu yöntemler geleneksel KÇB için uygun olmayan vakalara tedavi seçeneği sunar. (63–65)

2.2.5.3.3 Kombine KÇB ve Fotorefraktif Keratektomi

Kombine tedavi protokolleri, keratokonusun progresyonunu durdurmanın yanı sıra refraktif kusurların düzeltilmesini de amaçlar. Epitelin excimer lazerle fototerapötik olarak uzaklaştırılması, epitel bölgesel kalınlığına göre planlanabilir. (63)

2.2.5.4 Keratoplasti: Penetratif Keratoplasti (PK)-Derin Ön Lameller Keratoplasti (DALK)

Skar, hidrops veya ileri görme kaybı olan keratokonus olgularında keratoplasti gerekebilmektedir. DALK, endotelin korunması sayesinde PK'ye göre daha düşük komplikasyon riski sunar ancak uygulanması daha zordur. Femtosaniye lazer desteği ise her iki yöntemde cerrahi hassasiyeti artırır, postoperatif astigmatizmayı azaltır ve optik sonuçları iyileştirir. (31,64,65)

2.3. Kornea Topografyası ve Tomografisi

Kornea topografisi, korneanın ön yüzey eğriliğini temassız olarak değerlendirir. Placido disk yalnızca ön yüzeyi incelerken tomografi ön ve arka yüzeyi üç boyutlu olarak görüntüler. Bu yöntem, keratokonusun tanı ve takibi ile refraktif cerrahi planlamasında önemli bir rol oynar. (66–67)

2.3.1 Placido disk tabanlı keratoskopi

Placido disk sistemleri, korneaya yansıtılan eşmerkezli halkalarla ön yüzey eğriliği ve düzenini değerlendirir. Gelişmiş videokeratografi ile astigmatizma, düzensizlik ve simetri sayısal olarak ölçülebilir. Ancak sadece ön yüzeyi analiz ettiği için arka yüzey değerlendirmesinde Scheimpflug temelli tomografi ile kullanılması önerilir. (66)

2.3.2 Scheimpflug görüntüleme ve Oculus Pentacam

Scheimpflug prensibi, ilk olarak 1904'te askeri amaçlarla geliştirilmiş, 1970'li yıllarda ise katarakt yoğunluğunu değerlendirmek için oftalmolojiye uyarlanmıştır. Eğimli yüzeylerde net görüntü elde etmeyi sağlayan bu prensip, kornea tomografisinde ön ve arka yüzeylerin kalınlık ve açısal yapılarının üç boyutlu değerlendirilmesine olanak sunar. Dönen kamera ile alınan kesitlerin birleştirilmesiyle ayrıntılı kornea haritaları oluşturulur. Piyasada bulunan Pentacam (OCULUS Optikgerate GmbH, Wetzlar, Germany), Galilei (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Switzerland) ve Sirius (CSO, Floransa, İtalya) gibi cihazlar, keratokonus ve diğer ektatik hastalıkların erken tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılır. (66,68,69)

2.3.2.1. Topografik Harita Özellikleri

Placido disk, yalnızca ön yüzeyin eğriliğini ölçerken; Scheimpflug tomografisi, korneayı ön-arka yüzey yükselti haritalarıyla korneanın daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak tanır.

2.3.2.1.1. Korneal Güç Haritaları

Korneal güç haritaları aksiyel ve tanjansiyel olmak üzere ikiye ayrılır. Her biri farklı avantajlar sunar. Bu haritaların doğru yorumlanması kornea patolojilerinin takibinde kritik rol üstlenir. Korneal güç haritaları, kırılma yollarını analiz ederek tek yüzeyli bir model sunar. Renk kodlamasında sıcak renkler yüksek, soğuk renkler düşük kırılma gücünü gösterir. (10,70)

2.3.2.1.1.1 Aksiyel/Sagittal Güç Haritası

Aksiyel harita, korneal eğriliğini optik eksene göre sabitleyerek küresel varsayımla kırma gücünü hesaplar. Santral patolojilerde güvenilirdir ve kontakt lens seçiminde kullanılır ancak periferik detayları göstermede yetersizdir. Klinik uygulamalarda yaygın olarak tercih edilen korneal güç haritalarından biridir. (10)

2.3.2.1.1.2. Tanjansiyel Güç Haritası

Tanjansiyel haritalar, lokal kırma gücünü hassas şekilde yansıtarak erken ve küçük değişiklikleri saptamada aksiyel haritalardan daha üstündür. Periferik eğrilikleri detaylı gösterir. Ektazi ile lens distorsiyonunun tanı ve takibinde kullanımı daha uygundur. (10)

2.3.2.1.2 Korneal Elevasyon Haritaları

Kornea ön ve arka yüzey yükseklikleri, küresel veya elipsoid referans yüzeye göre hesaplanır. Pozitif değerler sıcak, negatif değerler soğuk renklerle gösterilir. Eğrilikten bağımsız olmaları, patolojik korneaların tanısında güven sağlar. Astigmatizmde “kum saati” deseni görülürken keratokonusa santral ya da parasantral bölgelerde ada şeklinde yükseltiler izlenir. (10)

2.3.2.1.2.1.Ön Elevasyon Haritaları

Ön yüzey elevasyon haritaları, korneanın referans yüzeye göre yükselme ve çökme değerlerini göstererek morfolojik değerlendirmesinde önemli rol üstlenir. Scheimpflug cihazlarında, apekte +6 µm üzeri değerler patolojik kabul edilir. Bu haritalar, refraktif cerrahiye uygunluk ve ektazi gibi komplikasyonların erken tanısında kritiktir. (10)

2.3.2.1.2.2.Arka Elevasyon Haritaları

Arka kornea yüzeyi, ektazi riskinin erken belirlenmesinde kritiktir. Keratokonusun ilk bulguları burada görülmeye başlar. Cihazlara göre farklılık gösteren bu ölçümde Pentacam’da 17 µm altı normal kabul edilir. Sağlıklı gözlerde simetrik, kum saati şeklinde dağılım izlenir; kırmızı tonlar elevasyonu, mavi-yeşil tonlar depresyonu gösterir. (10)

2.3.2.1.3.Kornea Pakimetri Haritası

Pakimetri haritaları, korneanın bölgesel kalınlığını göstererek ektazi riski ve cerrahi uygunluk değerlendirmesinde önem teşkil eder. Ayrıca kornea kalınlığı, göz içi basıncı ölçümü ve endotel disfonksiyonu için de kritiktir. Sağlıklı korneada en ince bölge santraldedir. Kalınlık periferde doğru artar. Renk kodlamasında kırmızı-turuncu incelişmiş, mavi-yeşil kalınlık artışı gösterir. Opaklık durumunda ise OCT gibi alternatif yöntemler tercih edilebilir. (10)

2.3.2.1.4.Belin/Ambrosio Geliştirilmiş Ektazi Ekranı

Belin/Ambrosio Ektazi Ekranı, Pentacam verilerinden çok değişkenli analiz yaparak ektazi riskini değerlendirir. Geliştirilmiş en uyumlu küre modeli sayesinde keratokonusun erken tanısını kolaylaştırabilmektedir. Renk kodlamasıyla (yeşil: düşük, sarı: orta, kırmızı: yüksek risk) hızlı ve görsel bir değerlendirme sunar. (10)

2.2.6.Keratokonus Sınıflaması ve İndeksleri

Amsler-Krumeich sınıflaması, keratokonus evrelemesinde en çok tercih edilen sınıflamadır. Keratokonusu ön kornea topografisi ve klinik parametrelere göre 4 evrede değerlendirir. Refraksiyon, santral keratometri, en ince kalınlık ve haze varlığına göre sınıflandırır. Ancak sadece ön yüzeyi kapsadığı için arka kornea verilerini içeren daha farklı sınıflamalarla desteklenmelidir.

2016 ABCD sınıflaması; ön ve arka kornea eğriliği, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, pakimetri ve opasiteyi değerlendirerek 0–4 evre arasında kapsamlı bir sınıflandırma sunar. Erken tanıda santral keratometri değeri ($\geq 47,2$ D), İnferior-Superior indeksi ($\geq 1,4$ D) ve KISA ($\geq \%100$ keratokonus, $\%60$ – 99 şüpheli) indeksi kullanılır. 2015 Uluslararası Konsensüsü, tanıda anormal arka yüzey elevasyonu ile kornea kalınlık bozukluğunu ön planda tutar. Pentacam'daki Belin/Ambrosio Gelişmiş Ektazi Ekranı (BAD-D), erken keratokonus tespitinde önemli olup $<1,6$ standart sapma (SD) normal, $1,6$ – $2,6$ SD şüpheli, $\geq 2,6$ SD patolojik olarak sınıflandırılır. (66)

Tablo 1.Keratokonus için Amsler-Krumeich sınıflandırması(44)

Evre 1
Eksantrik dikleşme olması 5 D'nin altında astigmat ve/veya miyopi olması Ortalama santral keratometri değerinin 48 D'nin altında olması
Evre 2
Kornea saydam Ortalama santral keratometri değerinin 53 D'nin altında olması Astigmat değeri 5-8 D arasında ve/veya miyopi olması Kornea kalınlığının en ince noktasının 400 mikron üzerinde olması
Evre 3
Kornea saydam Ortalama santral keratometri değerinin 53 D'den fazla olması Astigmat değeri 8-10 D arasında ve/veya miyopi olması Kornea kalınlığının en ince noktasının 300-400 mikron arasında olması
Evre 4
Kornea santralinde skar Ortalama santral keratometri değerinin 55 D'den fazla olması Kırma kusuru ölçülemiyor Kornea kalınlığının en ince noktasının 200 mikrondan az olması

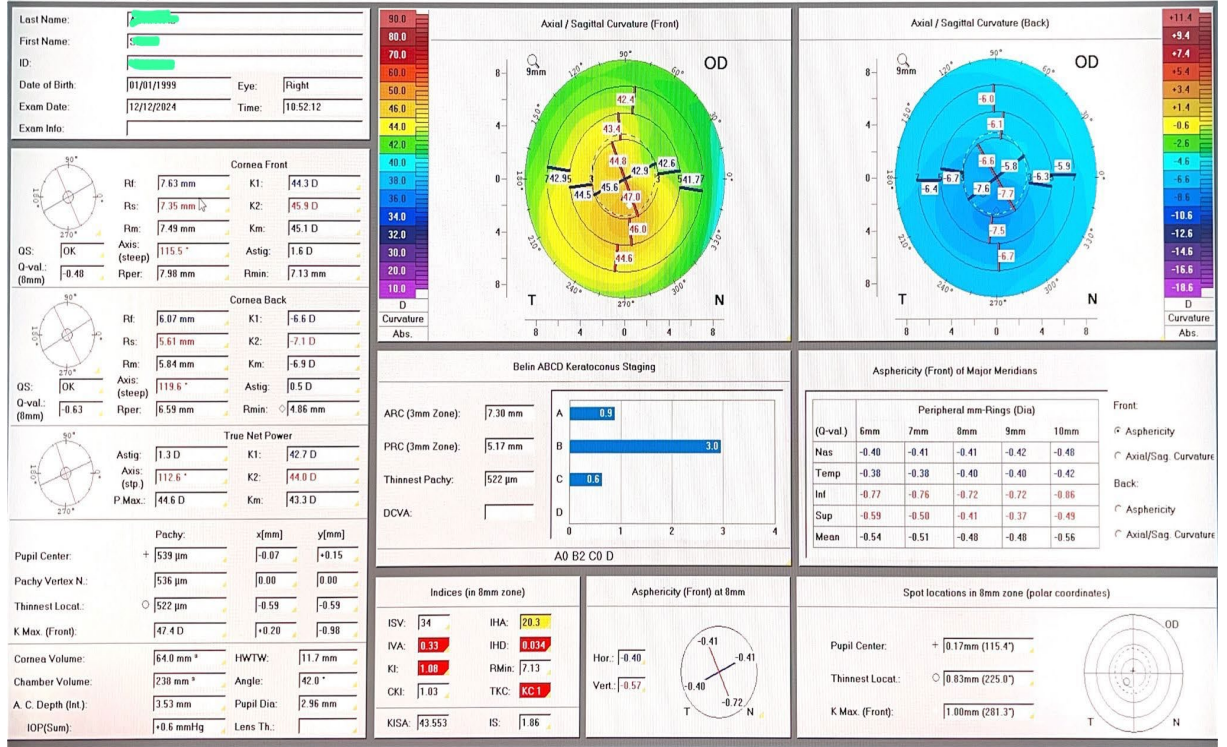
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'nde, 21 Nisan 2023- 25 Ekim 2024 tarihleri arasında keratokonus nedeniyle korneal çapraz bağlama (KÇB) ameliyatı geçiren hastaların dosya ve korneal tomografi verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirildi. Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup, Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütüldü (Etik Kurul Onay Numarası: 2023/84 Tarih: 10/05/2023). Çalışmaya alınan hastaların tümünden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

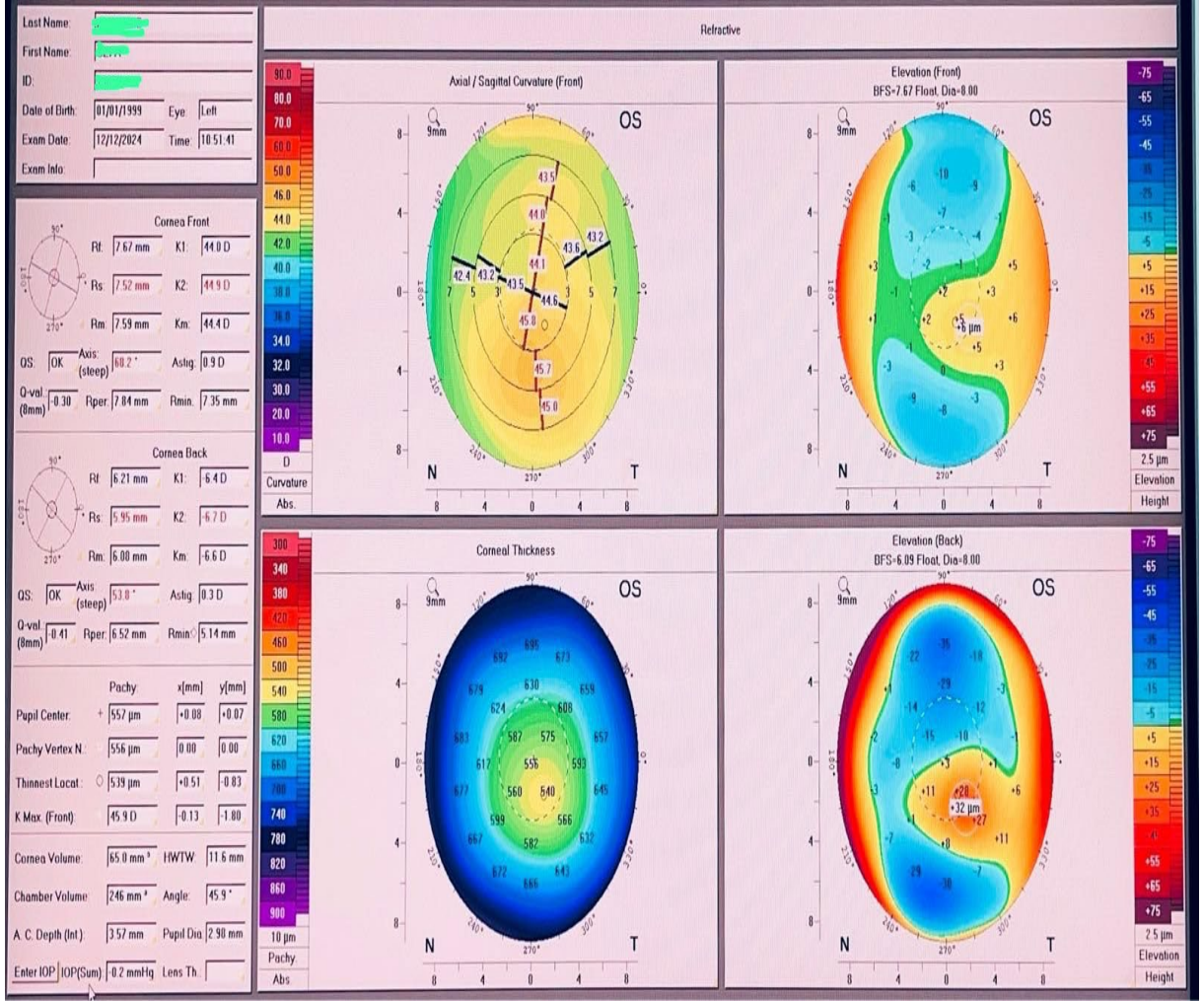
Çalışma, ayrıntılı oftalmolojik muayene ve korneal tomografi ile keratokonus tanısı konulan gönüllü hastalarda gerçekleştirildi. Takipleri sırasında çapraz bağlama tedavisi uygulanan 65 hastanın 92 gözü çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya keratit, ciddi göz kuruluğu, kontakt lens kullanımı, geçirilmiş başka bir göz ameliyatı hikayesi olan, kontrol muayene ve ölçümler için veri eksikliği bulunan hastalar ile göz travması, diabetes mellitus, malignite, sistemik inflamatuvar hastalık, kardiyovasküler veya hematolojik hastalık, steroid veya benzeri immünsupresif ilaç kullanımı öyküsü olan; ayrıca glokom, katarakt, üveit gibi ek göz hastalığı bulunan olgular dahil edilmedi.

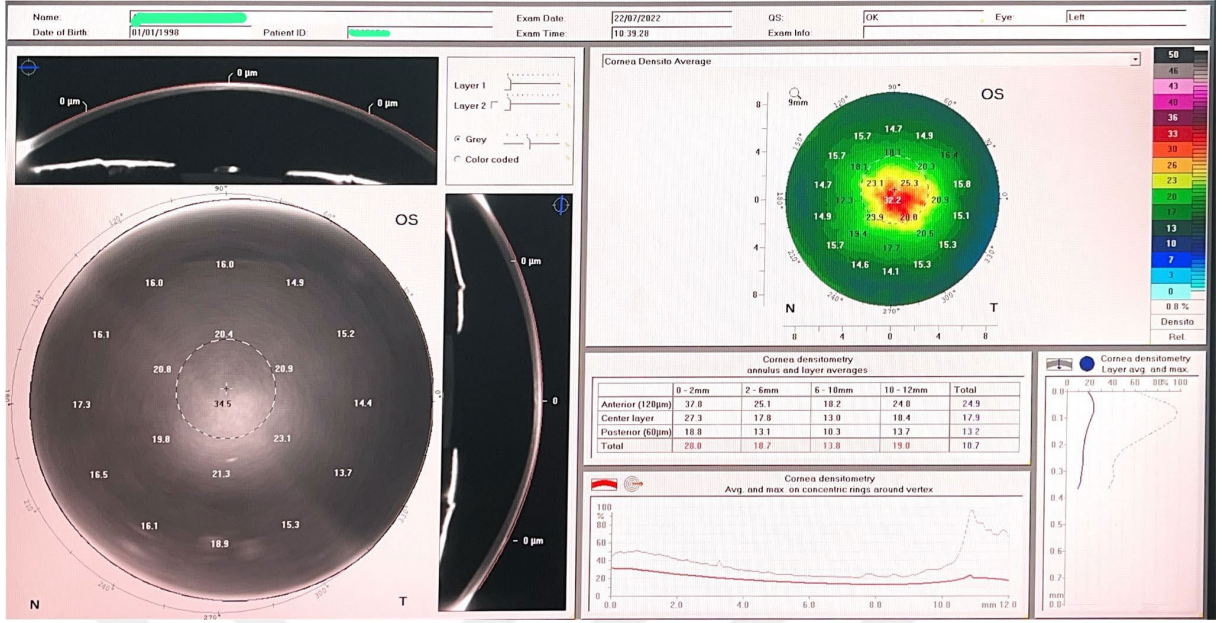
Tüm katılımcıların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde ayrıntılı göz muayene kayıtlarının tutulmuş olduğu görüldü. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDKG), göz içi basıncı ölçümleri ve biyomikroskopik ön-arka segment muayeneleri gerçekleştirilmişti. Keratokonus teşhisi ile çapraz bağlama tedavisi uygulanan hastaların cerrahi sonrası birinci ay, sonrasında da üç ay aralıklarla rutin korneal tomografi analizlerinin Pentacam cihazı ile yapıldığı görülmüştü. Hastaların müteakip kontrollerinde detaylı göz muayenelerinin yine tekrarlandığı anlaşılmıştı. Çalışmada KÇB tedavisi öncesi hastalardan elde edilen rutin hemogram tetkiklerinden MPV, NLR ve PLR değerleri hesaplandı. Yine hastalara ait KÇB tedavisi sonrası birinci yıl muayenelerine ait korneal tomogram ölçümleri kaydedildi. Bu kapsamda hastaların korneal tomogram (Pentacam®, Oculus, Wetzlar, Almanya) analizlerinden; toplam sapma değeri (TDV), ortalama keratometri değeri (Kort), pupil merkezindeki pakimetri değeri (KP Center), en ince pakimetri değeri (KP Thinnest), maksimum keratometri (Kmax) değeri, kornea hacmi (CV), total kornea dansitometri [ön, orta, arka ve toplam; TCD ANT, TCD CENT LAY, TCD POST, TCD] ve keratokonus evresi (KK evre) verileri elde edildi.



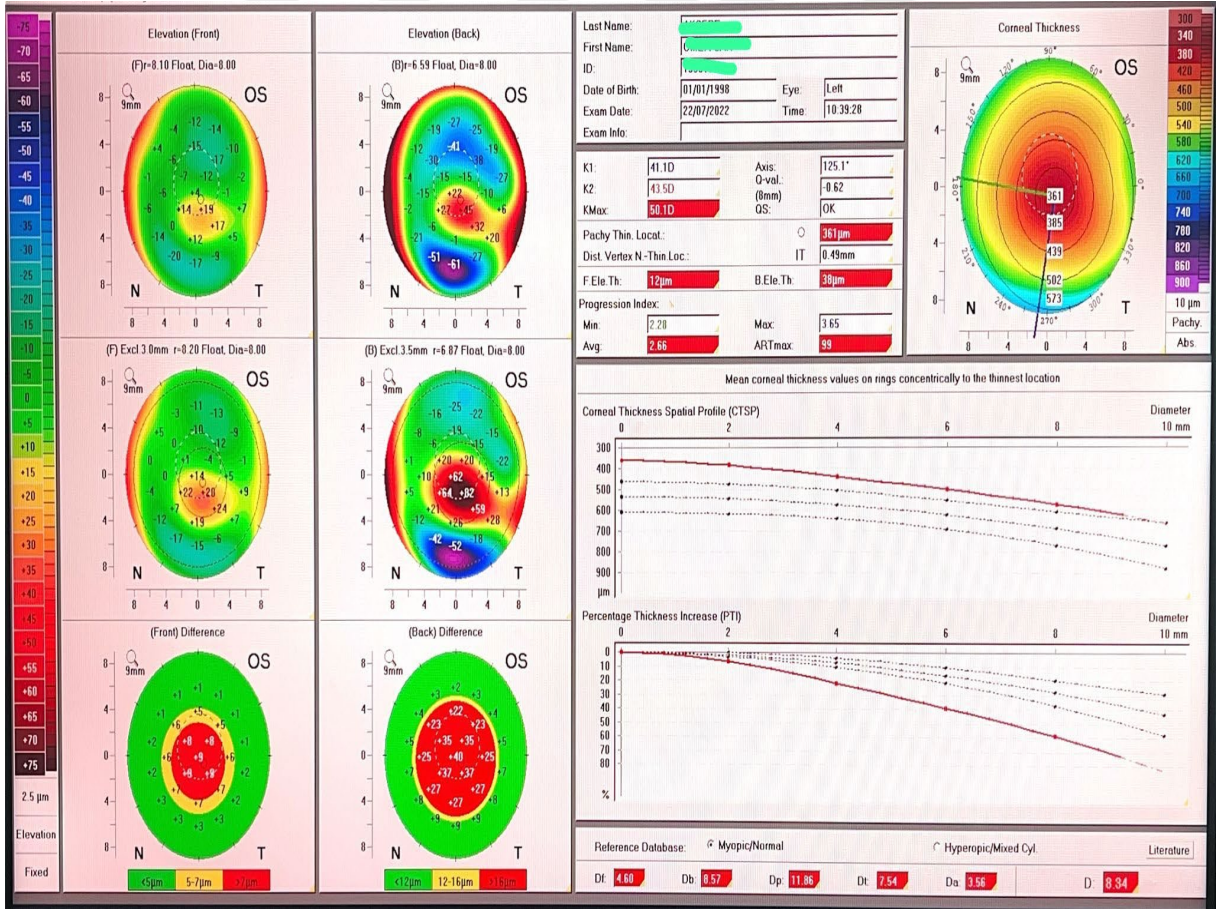
Şekil 3. Pentacamda Belin ABCD keratokonus evrelemesi ekranı



Şekil 4. Pentacam dört harita ekranı



Şekil 5. Pentacam kornea dansitometri modülü ekranı



Şekil 6. Pentacam Belin Ambrosio gelişmiş ektazi ekranı (BAD haritası)

Belin Ambrosio Gelişmiş Ektazi ekranı (BAD haritası)’ndan toplam sapma değeri (TDV) gösterilmektedir.

İstatistiksel Analiz

Katılımcılardan elde edilen tüm veriler, SPSS 13.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL; lisans no: 9069728, KTU Trabzon) istatistiksel paket programında analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İnflamatuar belirteçler ile preoperatif döneme kıyasla ameliyat sonrası birinci yıldaki Pentacam verilerindeki değişim arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya, klinik ve kornea tomografisi verileri birlikte değerlendirilerek keratokonus tanısı alan ve korneal çapraz bağlama (KÇB) ameliyatı uygulanan 65 hastanın 92 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $23,77 \pm 4,55$ yıl olup, yaş aralığı 16 ile 35 yıl arasında değişmekteydi. Katılımcıların %41,5’i (n=27) kadın, %58,5’i (n=38) erkekti. KÇB uygulanan gözlere ait klinik özellikler Tablo 2 ve 3’te sunulmuştur.

Tablo 2. KÇB tedavisi öncesi ve sonrası nihai keratokonus evrelerinin dağılımı

		N	%
		39	42,4
Operasyon öncesi keratokonus evresi (KK evresi)	0,50	1	1,1
	1,00	12	13,0
	1,50	9	9,8
	2,00	31	33,7
	2,50	11	12,0
	3,00	16	17,4
	3,50	11	12,0
	4,00	1	1,1
Operasyon sonrası birinci	0,00	5	5,4
	0,50	3	3,3

yıl kontrolde KK evresi	1,00	12	13,0
	1,50	9	9,8
	2,00	31	33,7
	2,50	5	5,4
	3,00	15	16,3
	3,50	12	13,0

KK evresi; keratokonus evresi

Tablo 3. KÇB tedavisi uygulanan gözlerin klinik özellikleri

	KÇB öncesi	KÇB sonrası birinci yıl	Değişim	p
	Ort±sd	Ort±sd		
Keratokonus evresi	2,24±0,8 (0,5 – 4)	2,05±0,96 (0 – 3,5)	3,792	<0,001
EİDKG (logMAR)	0,37 ± 0,33 (0,00–1,30)	0,24 ± 0,24 (0,00–1,00)	1,453	0,029

KK evresi (keratokonus evresi), **EİDKG**; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, **preop**; preoperatif, **postop**; postoperatif, **EİDKG([logMAR])**; logaritmik en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, **ort**: ortalama, **min**: minimum, **maks**: maksimum, **Sd**: standart sapma, p<0,005

KÇB tedavisi uygulanan gözlerin %57,6'sı sağ, %42,4'ü sol gözdü. Hastaların keratokonus evreleri incelendiğinde, ameliyat öncesi KK evresi 2,24 ± 0,80 (0,50–4,00), ameliyat sonrası birinci yılda 2,05 ± 0,96 (0,00–3,50) olarak kaydedildi (Tablo 3).

Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği; preoperatif dönemde 0,37 ± 0,33 (0,00–1,30) logMAR ve postoperatif birinci yıl takipte 0,24 ± 0,24 (0,00–1,00) logMAR olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 4. KÇB tedavisi uygulanan hastaların preoperatif laboratuvar bulguları

Laboratuvar verileri	Ort.	SD	Min.	Maks.
Nötrofil($10^3/\mu\text{L}$)	$4,57.10^3/\mu\text{L}$	1,45	$1,69.10^3/\mu\text{L}$	$11,03.10^3/\mu\text{L}$
Lenfosit($10^3/\mu\text{L}$)	$2,32.10^3/\mu\text{L}$	0,73	$0,28.10^3/\mu\text{L}$	$4,52.10^3/\mu\text{L}$
Trombosit sayısı	284,42	64,93	162.000	517.000
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	$7,73.10^3/\mu\text{L}$	$1,83.10^3/\mu\text{L}$	$4,40.10^3/\mu\text{L}$	$15,53.10^3/\mu\text{L}$
Eozinofil($10^3/\mu\text{L}$)	$0,20.10^3/\mu\text{L}$	$0,17.10^3/\mu\text{L}$	$0,00.10^3/\mu\text{L}$	$0,70.10^3/\mu\text{L}$
Bazofil($10^3/\mu\text{L}$)	$0,06.10^3/\mu\text{L}$	$0,04.10^3/\mu\text{L}$	$0,01.10^3/\mu\text{L}$	$0,22.10^3/\mu\text{L}$
MPV (fL)	10,14 fL	0,88 fL	8,10fL	12,90fL
NLR	2,27	1,68	0,73	15,21
PLR	142,71	127,37	64,59	1278,57

Wbc; Beyaz küre sayısı, **MPV;** Ortalama trombosit hacmi, **NLR;** Nötrofil-lenfosit oranı, **PLR;** Trombosit-lenfosit oranı, **μ** Mikrolitre, **fL;** Femtolitre, **ort:** Ortalama, **min:** Minumum, **maks:** maksimum, **SD:** Standart sapma

Hastaların preoperatif laboratuvar verilerine göre, nötrofil sayısı $4,57 \pm 1,45 \mu\text{L}$ ($1,69- 11,03 \times 10^3/\mu\text{L}$) olarak bulundu. Lenfosit sayısı $2,32 \pm 0,73 \mu\text{L}$ ($0,28- 4,52 \times 10^3/\mu\text{L}$) ölçüldü. Trombosit sayısı $284,42 \pm 64,93$ ($162.000 - 517.000$) idi. Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı $7,73 \pm 1,83 \mu\text{L}$ ($4,40 \times 10^3/\mu\text{L}- 15,53 \times 10^3/\mu\text{L}$) olarak saptandı. Eozinofil sayısı $0,20 \pm 0,17 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($0,00- 0,70 \times 10^3/\mu\text{L}$) idi. Bazofil sayısı $0,06 \pm 0,04 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($0,01 - 0,22 \times 10^3/\mu\text{L}$) olarak ölçüldü. MPV (ortalama trombosit hacmi) değeri $10,14 \pm 0,88 \text{ fL}$ ($8,10- 12,90 \text{ fL}$) olarak bulundu. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) $2,27 \pm 1,68$ ($0,73-15,21$) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) $142,71 \pm 127,37$ ($64,59 -1278,57$) olarak belirlendi. KÇB tedavisi uygulanan hastalara ait laboratuvar verileri Tablo 4'te sunuldu.

Tablo 5. KÇB tedavisi uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif son kontroldeki Pentacam verileri

Pentacam Verileri	Preop	Postop birinci yıl
-------------------	-------	--------------------

	Ort±ss	Ort±ss
TDV	10,30±7,40	10,29±8,09
K1 (D)	46,74±4,86	46,08±4,90
K2 (D)	49,99±5,39	49,29±5,40
K Ort. (D)	48,30±5,07	47,61±5,08
KP Center (µm)	472,30±36,85	471,07±37,08
KP THINNEST (µm)	456,30±37,25	453,74±37,63
K Maks. (D)	56,49±8,52	62,30±65,00
CV (mm ³)	57,03±3,68	57,72±3,25
T CD ANT (GSU)	20,18±3,70	23,79±5,80
T CD CENT LAY (GSU)	14,82±1,37	15,62±1,30
T CD POST (GSU)	11,80±0,96	12,13±0,96
T CD (GSU)	15,51±1,88	17,15±2,36

Preop;Operasyon öncesi,**Postop;**Operasyon sonrası, **TDV;**Toplam sapma Değeri, **Kmax;** Maksimum Keratometri, Değeri,**Kort;** Ortalama Keratometri Değeri, **KK Evresi;** Keratokonus Evresi, **KP Center;** Pupil Merkezindeki Pakimetri, **ort:** Ortalama, **min:** Minumum, **maks:** Maksimum, **SD:** Standart sapma, **KP Thinnest;** En ince pakimetri değeri, **CV;** Kornea hacmi, **TCD ANT;**Total kornea dansitometri ön ,**TCD ön,** **TCD** Kornea Dansitometri arka ,**TCD CENT LAY;** Toplam Kornea dansitometri orta, **TCD;** Korneal dansitometri toplam, **D;**Diyoptri,, **µm:**mikrometri, **mm³** :milimetreküp,**GSU:** Grayscale Unit

Tablo 6. KÇB tedavisi uygulanan hastaların, ameliyat sonrası son kontroldeki nihai Pentacam verilerinin preoperatif döneme göre değişimi

	Ort.	SD	Min.	Maks.	p
TDV değişim	-0,01	2,56	-7,45	13,73	<0,001
Kort değişim(D)	-0,68	1,47	-12,20	1,10	0,007
KP Center değişim (µm)	-1,24	19,09	-103,00	36,00	0,207
KP THINNEST değişim (µm)	-2,57	18,01	-97,00	36,00	0,119
K Max değişim (D)	-0,39	3,93	-1,1 D	-0,9	<0,001
CV değişim (mm ³)	0,69	1,56	-1,80	10,30	0,002
T CD ANT değişim (GSU)	3,61	5,72	-7,80	38,10	0,005
T CD CENT değişim (GSU)	0,80	1,42	1,42	5,50	0,913
T CD POST değişim (GSU)	0,33	1,01	-3,00	2,50	0,679

T CD değışim (GSU)	1,64	2,38	-2,40	14,30	0,104

TDV; Toplam sapma Değeri, **Kmax**; Maksimum Keratometri değeri, **Kort**; Ortalama keratometri değeri **KP Center**, Pupil Merkezindeki Pakimetri değeri, **KP Thinnest**; En ince pakimetri değeri, **CV**; Kornel hacmi, **TCD ANT**; Total kornea dansitometri ön, **TCD POST**; Total Kornea Dansitometri arka, **TCD CENT LAY**; Total kornea dansitometrisi orta, **TCD**; Kornea dansitometri toplam, **ort**: ortalama, **min**: minumum, **maks**: maksimum, **SD**: standart sapma, **ANT**; Total korneal dansitometri ön, **TCD POST**; Total Kornea Dansitometri arka, **TCD CENT LAY**; Total Kornea dansitometri orta, **TCD**; Toplam Korneal dansitometrisi, $p < 0,05$ anlamlı.

Korneal apraz bağlama (KB) tedavisi uygulanan hastaların toplam sapma değeri (TDV), preoperatif dönemde $10,30 \pm 7,40$ (0,70–39,98) olarak ölçüldü. Operasyon sonrası birinci yılda TDV değeri $10,29 \pm 8,09$ (0,12–53,71) olarak kaydedildi. TDV değışimi $-0,01 \pm 2,56$ (-7,45–13,73) olarak hesaplandı ve KB tedavisi sonrası TDV değışimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,001$). K1 keratometri değeri, ameliyat öncesi $46,74 \pm 4,86$ D (40,6 –67,5 D) ve ameliyat sonrası birinci yılda $46,08 \pm 4,90$ (39,4 –67,2 D) olarak hesaplandı. K2 keratometri değeri preoperatif dönemde $49,99 \pm 5,39$ (41,7 –69,7 D) ve operasyon sonrası birinci yıl takipte $49,29 \pm 5,40$ D (41,9 D–69,2 D) olarak kaydedildi. Ortalama keratometri değeri (Kort) ise KB tedavisi öncesi $48,30 \pm 5,07$ D (41,2 –68,6 D) ve KB sonrası birinci yıl takipte $47,61 \pm 5,08$ D (41,4 –68,2 D) olarak bulundu. KB tedavisi sonrası değışim $-0,68 \pm 1,47$ (-12,20 –1,10 D) olarak hesaplandı ve bu azalma tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,007$).

Hastaların pupil merkezindeki pakimetri (KP Center) değeri preoperatif dönemde $472,30 \pm 36,85$ μm (377 -583 μm) hesaplandı. KB tedavisi sonrası birinci yıl takipte $471,07 \pm 37,08$ μm (376- 568 μm) hesaplandı. Tedavi sonrası değışim $-1,24 \pm 19,09$ μm (-103,00 – 36,00 μm) hesaplandı ve bu incelme istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. ($p=0,207$).

Hastaların operasyon öncesi en ince pakimetri $456,30 \pm 37,25$ μm (367 –567 μm) olarak ölçüldü. Ameliyat sonrası birinci yıl takipte ise $453,74 \pm 37,63$ μm (348 –536 μm) olarak hesaplandı. En ince pakimetri değeriindeki değışimi $-2,57 \pm 18,01$ μm (-97 –36 μm) olarak hesaplandı ve KB tedavisi sonrası bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p = 0,119$).

Hastaların preoperatif maksimum keratometri (Kmax) değeri $56,49 \pm 8,52$ D (44,6 – 91,0 D) olarak ölçüldü, ameliyat sonrası birinci yıl takipte ise $56,1 \pm 9,12$ D (43,5 –90,1 D) olarak hesaplandı. Kmax değeriindeki değışim, tedavi sonrası $-0,39 \pm 3,93$ D (-1,1 –0,9 D) olarak saptandı ve KB tedavisi sonrası anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. ($p < 0,001$).

Hastaların preoperatif kornea hacmi (CV) $57,03 \pm 3,68 \text{ mm}^3$ ($43,4 - 64,1 \text{ mm}^3$) olarak ölçüldü, ameliyat sonrası birinci yıl takipte ise $57,72 \pm 3,25 \text{ mm}^3$ ($47,8 - 64,5 \text{ mm}^3$) olarak hesaplandı. Kornea hacmindeki değişim $0,69 \pm 1,56 \text{ mm}^3$ ($-1,80 - 10,30 \text{ mm}^3$) olarak hesaplandı, KÇB tedavisi sonrası kornea hacminde azalma gözlemlenmiş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,002$).

Hastaların preoperatif dönemdeki total kornea dansitometri ön (TCD ANT) $20,18 \pm 3,70 \text{ GSU}$ ($15,9 - 47,8 \text{ GSU}$) olarak ölçüldü. Ameliyat sonrası birinci yıl takipte ise $23,79 \pm 5,80 \text{ GSU}$ ($18,3 - 59,0 \text{ GSU}$) olarak hesaplandı. TCD ANT değişimi, tedavi sonrası $3,61 \pm 5,72 \text{ GSU}$ ($-7,80 - 38,10 \text{ GSU}$) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p = 0,005$).

Preoperatif dönemde total kornea dansitometri orta (TCD CENT LAY) $14,82 \pm 1,37 \text{ GSU}$ ($12,1 - 19,4 \text{ GSU}$) olarak ölçüldü. Ameliyat sonrası birinci yılda ise $15,62 \pm 1,30 \text{ GSU}$ ($13,2 - 20,6 \text{ GSU}$) olarak hesaplandı. TCD CENT LAY değişimi, tedavi sonrası $0,80 \pm 1,42 \text{ GSU}$ ($1,42 - 5,50 \text{ GSU}$) olarak hesaplanmış, ancak tedavi sonrası istatistiksel anlamlılık gösterilmemiştir ($p = 0,913$).

Preoperatif dönemde total korneal dansitometri posterior (TCD POST) $11,80 \pm 0,96 \text{ GSU}$ ($9,7 - 14,4 \text{ GSU}$) olarak ölçüldü. Ameliyat sonrası birinci yılda ise $12,13 \pm 0,96 \text{ GSU}$ ($9,9 - 14,8 \text{ GSU}$) bulundu. TCD POST değişimi, tedavi sonrası $0,33 \pm 1,01 \text{ GSU}$ ($-3,00 - 2,50 \text{ GSU}$) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,679$).

Hastaların preoperatif total kornea dansitometri (TCD) $15,51 \pm 1,88 \text{ GSU}$ ($10,6 - 27,1 \text{ GSU}$) olarak ölçüldü, KÇB tedavisi sonrası ise $17,15 \pm 2,36 \text{ GSU}$ ($14,3 - 30,4 \text{ GSU}$) olarak hesaplandı. TCD değişimi, tedavi sonrası $1,64 \pm 2,38 \text{ GSU}$ ($-2,40 - 14,30 \text{ GSU}$) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmadı. ($p = 0,104$)

KÇB tedavisi uygulanan hastalarda, ameliyat sonrası keratokonus evresindeki değişim $-0,19 \pm 0,41$ ($-2,00 - 0,50$) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($P < 0,001$).

Hastaların logaritmik en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi (EİDKG([logMAR]) Değişimi) $-0,13 \pm 0,18$ ($-0,78 - 0,30$) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p = 0,029$). Bu sonuç, hastaların görme keskinliğinde tedavi sonrası anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. (Tablo 5 ve 6)

Tablo 7. Keratokonuslu hastaların laboratuvar verileri ile KÇB tedavisi sonrası korneal tomografi verilerindeki değişim arasındaki korelasyon

Pentacam verilerinin değişimi		Laboratuvar verileri								
		Nötrofil($10^3/\mu\text{L}$)	Lenfosit($10^3/\mu\text{L}$)	Trombosit sayısı	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	Eozinofil($10^3/\mu\text{L}$)	Bazofil($10^3/\mu\text{L}$)	MPV (fL)	NLR	PLR
Keratokonus Evresi	r	0,050	0,079	0,044	0,115	0,046	-0,001	-0,159	-0,036	-0,072
	p	0,639	0,452	0,674	0,275	0,665	0,989	0,131	0,731	0,493
EİDKG ([logMAR])	r	-0,275	0,105	-0,204	-0,185	-0,050	-0,058	-0,017	-0,268	-0,245
	p	0,008	0,317	0,051	0,078	0,636	0,583	0,876	0,010	0,018
TDV	r	0,009	-0,043	0,031	0,015	0,045	0,133	-0,138	0,044	-0,007
	p	0,932	0,686	0,771	0,884	0,674	0,205	0,189	0,677	0,946
Kort (D)	r	0,087	-0,006	0,176	0,127	-0,063	0,054	-0,341	0,087	0,082
	p	0,407	0,958	0,093	0,226	0,550	0,611	0,001	0,409	0,438
KP Center (μm)	r	-0,111	0,004	0,168	-0,087	-0,106	0,140	0,086	-0,052	0,093
	p	0,292	0,969	0,109	0,408	0,315	0,183	0,414	0,620	0,376
KP THINNEST (μm)	r	-0,109	0,043	0,152	-0,056	0,060	0,233	0,057	-0,115	-0,032
	p	0,300	0,684	0,147	0,596	0,571	0,025	0,588	0,273	0,762
K Max(D)	r	0,066	0,015	0,146	0,097	0,099	0,161	-0,420	0,057	0,026
	p	0,534	0,888	0,165	0,357	0,350	0,125	<0,001	0,590	0,806
CV (mm^3)	r	-0,117	-0,081	-0,047	-0,141	0,003	0,077	0,152	-0,018	0,013
	p	0,267	0,445	0,653	0,181	0,976	0,468	0,148	0,866	0,906
T CD ANT (GSU)	r	0,054	-0,046	0,085	0,045	0,065	0,103	0,031	0,069	0,078
	p	0,606	0,661	0,418	0,667	0,538	0,327	0,767	0,511	0,458
T CD CENT (GSU)	r	0,119	-0,012	0,078	0,087	-0,060	0,035	0,083	0,100	0,071
	p	0,257	0,911	0,460	0,409	0,568	0,739	0,432	0,343	0,502
T CD POST (GSU)	r	0,111	-0,080	0,097	0,030	-0,145	-0,038	0,020	0,149	0,109
	p	0,292	0,446	0,356	0,779	0,168	0,718	0,847	0,156	0,301
T CD (GSU)	r	0,049	-0,096	0,112	0,017	0,014	0,089	0,069	0,108	0,120
	p	0,644	0,362	0,288	0,873	0,891	0,401	0,514	0,307	0,255

¹p<0,001, ²p<0,01, ³p<0,05, İtalik olarak verilen korelasyon katsayıları Spearman'ın sıralama korelasyon testiyle hesaplanmıştır.

(EİDKG([logMAR]); logaritmik iyi düzeltilmiş görme keskinliği TDV, Toplam sapma Değeri, **Kmax**; Maksimum Keratometri, **Kort**; Keratometri Ortalaması, **KP Center**; Pupil Merkezindeki Pakimetri, **KP Thinnes**; En ince korneal kısım, CV; Korneal hacim, **TCD ANT**; Total korneal dansitometri ön, **TCD POST**; Total Kornea Dansitometri arka **TCD CENT LAY**; Toplam Kornea dansitometrisi orta, TCD; Toplam kornea dansitometri, BCVA ([logMAR]): logaritmik en iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Yapılan korelasyon analizlerinde bazı korneal tomografi parametrelerindeki değişimlerle laboratuvar verileri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

EİDKG([logMAR]) değişimi ile NLR ve PLR arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,010$; $p=0,018$). Kort değişimi ile MPV arasında da negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. ($p=0,001$).

KP Thinnest değişimi ile bazofil düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki görölmüştür ($p=0,025$). Ayrıca, Kmax değişimi ile MPV arasında da negatif yönde güçlü bir ilişki mevcuttur ($p<0,001$).

Yapılan analizlerde; eozinofil, WBC, MPV, nötrofil, lenfosit, trombosit, bazofil, NLR ve PLR düzeyleri ile Kmax, TCD (ön, orta, arka) kornea hacmi (CV) değişimi, keratokonus evresi, KP Center, ortalama keratometri ve (EİDKG([logMAR]) değişimi arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (Tablo 7).

6.TARTIŞMA

Keratokonus (KK); korneanın inceliş öne doğru sivrileşerek konik bir şekil aldığı, düzensiz astigmatizma ve ilerleyici görme kaybına sebep olan ektatik bir kornea hastalığıdır. (31) Yaklaşık 150 yıldır keratokonus, inflamatuvar olmayan iki taraflı korneal ektazi olarak kabul edilmektedir. Ancak 2015 tarihli uluslararası konsensus raporunda bu kavram “korneal incelme bozukluğu” olarak yeniden belirtilmiştir. (71)

KK genellikle izole bir hastalık olarak seyreder. Ancak bazı hastalıklarla sık birliktelik göstermektedir. Hastalığın tedavi edilmemesi durumunda, bireylerin yaşam kalitesinin ciddi şekilde olumsuz etkilenebileceği bildirilmektedir. (34,72)

Kornea ektazileri erken evrelerde cerrahi olmayan tedavi yöntemleri ile yönetilebilir. Tedavinin temel amacı, öncesinde hastalığın progresyonunu durdurmak ve sonrasında görsel iyileşme sağlamaktır. Son zamanlarda korneal çapraz bağlama gibi yeni tedavi yöntemlerinin klinik kullanıma girmesiyle cerrahi müdahale, hastalığın çok daha erken evrelerine kaymıştır. Erken tanı ihtiyacına cevap olarak Scheimpflug görüntüleme gibi ileri teknoloji geliştirilmiştir. Bu görüntüleme sistemi, korneada kalınlık haritaları oluşturmakta ve ön segmentin üç boyutlu görüntüleme sağlayabilmektedir. Bu özellikleri sayesinde yalnızca ön yüzeyi değerlendiren Placido disk tabanlı sistemlerden ayrılarak “kornea tomografisi” olarak adlandırılmaktadır. Kornea tomografisi gibi yeni nesil görüntüleme teknolojilerinin kullanıma girmesi ile görme kalitesinde belirgin bir azalma meydana gelmeden keratokonusun erken tanısını koymak mümkün olmuştur. (73–74)

Çalışmamızdaki KK hastalarının tanısı, klinik bulguların yanı sıra ön segmentin üç boyutlu görüntülemesini sağlayan korneal tomografi ile desteklenmiştir. Hastalara korneal çapraz bağlama tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması $23,77 \pm 4,55$ yıl olarak hesaplanmıştır.

Eskiden beri keratokonusun ergenlik döneminde başlayıp yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında en hızlı ilerlediği düşünülmektedir. Ancak güncel veriler hastalığın çok daha erken yaşlarda, hatta çocukluk döneminde başlayabileceğini göstermektedir. Nitekim bazı bölgelerde, pediatrik yaş grubunda keratokonus prevalansının 1:20'ye kadar yükseldiği saptanmıştır. Pediatrik keratokonus; ambliyopi gelişimi, kalıcı görme kaybı riski nedeniyle erken tanı ve takip açısından büyük bir önem taşır. (33,75)

Gupta ve ark. yaptığı bir çalışmada keratokonusun pediatrik yaş grubunda görülebileceği hatta bu olguların erişkinlere göre daha hızlı bir ilerleme gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu hastalığın, pediatrik olgularda yaşam kalitesi üzerinde daha büyük olumsuz etkiye sahip olabileceği vurgulanmıştır. (76) Diğer araştırmalarda, çocuklardaki keratokonus ile alerjik bozukluklar arasında

bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca alerjilerin göz kaşımayı tetikleyebileceği ve bu durumun keratokonus için bir risk faktörü teşkil edebileceği belirtilmiştir. (77–78)

Archion ve ark. yaptığı bir çalışmada pediatrik olgulara kornea çapraz bağlama (KÇB) tedavisi uygulanmıştır. Tedaviye rağmen KK ilerlemesinin yaklaşık %10 oranında olduğuna dikkat çekmişlerdir. (79) Benzer çalışmalarda bu ilerleme oranları çok daha yüksek hesaplanmış. Ancak bu değer mevcut klinik verilerle uyumlu olduğu için referans olarak kabul edilmiştir. (80) Bu bağlamda özellikle şüpheli pediatrik vakalar düzenli olarak taranmalıdır. Alerjik konjonktivit, sistemik hastalıklar veya kontakt lens uyumsuzluğu gibi durumların tedavi üzerindeki etkilerinin dikkate alınması önem teşkil eder. Tedavi seçenekleri arasında ilk sırada korneanın biyomekanik yapısını güçlendirerek hastalığın ilerlemesini durdurmayı hedefleyen KÇB tedavisi yer almaktadır. (76)

Literatürde en genç KÇB tedavisi uygulanan vaka, 4 yaşındaki Down sendromlu bir hasta olarak bildirilmiştir. (81) Bizim çalışmamızda da 10 olgu pediatrik yaş grubunda yer almaktadır ve bu hastalara KÇB tedavisi uygulanmıştır. Hastaların yaş aralığı 16-35 arasında değişmektedir.

KK şiddeti ile yaş arasında ters yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu durum yaşla beraber korneadaki kolajen interfibriller boşlukların azalması ve kolajen lif demetleri kalınlaşmasına bağlı olduğu şeklinde açıklanmaktadır. Buna bağlı olarak da kornea sertliği artar. Söz konusu yapısal değişiklikler sayesinde ileri yaşlarda keratokonus insidansının azaldığı düşünülmektedir. (82–83)

Keratokonus cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde ise çoğu çalışmada anlamlı bir fark saptanmamış ancak bazı araştırmalarda keratokonusun erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. (84) Örneğin, Maria A. Woodward ve ark. gerçekleştirdiği bir çalışmada, keratokonus tanısı alan 16.053 olgunun %58,9'unun erkek olduğu bildirilmiştir. (85) Léoni-Mesplé ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada KK tanısı alan çocuklarda erkek cinsiyetin daha yaygın olduğu rapor edilmiştir. (86) Ayrıca bu çalışmalar ve benzer diğer çalışmalarda, kadın hastaların keratokonusu erkeklere kıyasla daha düşük şiddette geçirdiği gösterilmiştir. (87)

Keratokonusun erkek cinsiyette daha sık görülmesinin olası nedeni olarak cinsiyet hormonları gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada hem kadın hem de erkek KK hastalarının plazmasındaki testosteron düzeylerinin azaldığı, ayrıca erkek hastaların plazmasında östradiol seviyelerinin arttığı görülmüştür. (88) Benzer çalışmalarda erkekler hastaların daha yüksek androjen seviyesine sahip olduğu görülürken kadın hastaların daha yüksek östrojen seviyesine sahip olduğu görülmüştür. (89–90) Kornea, cinsiyet hormonlarına yüksek düzeyde bağlanabilen reseptörleri ve enzimleri eksprese eder. Hormon düzeylerindeki değişiklikler kornea metabolizmasında çeşitli bozukluklara yol açabilir. (91–92) Bu özellikler, erkek ve kadınlar arasında farklılıklara neden olabilirler. Literatürde

erkek hastalarda keratokonusun başlangıç yaşının kadınlara göre daha küçük olduğu ve KK seyrinin genellikle daha agresif ilerlediği bildirilmiştir. (91) Bu çalışmalar keratokonusun patogeneğinde hormonların etkili olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızın %58,5’lik bölümünü erkek hastalar oluşturmaktadır

Ayrıca literatürde gebelikteki hormon düzeylerindeki değişiklikler kornea biyomekaniği üzerinde etkili olabileceği yönünde bulgulara da yer verilmiştir. (93) Bilgihan ve ark, gebelik sırasında keratokonusun ilerlemesini gözlemlemişler. Mevcut literatür ışığında yaptıkları bu çalışma, gebeliğe bağlı KK ilerlemesini gösteren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. (94)

Benzer şekilde Spoerl ve ark. gebelik döneminin kornea kalınlığı üzerinde etkili olduğunu bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda serumda proteolitik enzim düzeylerinin arttığı, buna karşılık proteolitik enzim baskılayıcıların ise seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür. (95) Enzim seviyelerindeki dengenin bozulması KK ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir. Benzer bir durum, endometriozis tedavisinde seçici doku östrojen düzenleyici kullanan kadın hastalarda da bildirilmiştir. Torres ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, östrojenin kornea biyomekaniği üzerinde etkili olduğu ortaya konulmuş. Ayrıca östrojenin kornea kalınlığında artışa neden olabileceği vurgulanmıştır. (96)

Keratokonus, literatürde uzun yıllar boyunca non-inflamatuvar bir kornea ektazisi olarak kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, hastalığın inflamatuvar bileşenlere sahip olduğunu ortaya koymuştur. (37)

Pouliquen ve ark. yaptığı bir çalışmada keratokonuslu gözlerdeki keratositleri sağlıklı bireylerdekilerle karşılaştırmıştır. Keratokonuslu gözlerdeki keratositlerin yaklaşık dört kat daha fazla interlökin-1 (IL-1) reseptörüne sahip olduğunu bildirmiştir. (97) IL-1 artmış reseptör düzeyleri bazı biyokimyasal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler arasında kollajenazlar ile MMP aktivasyonu ve keratinosit büyüme faktörüyle interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonu yer alır. Ayrıca IL-1, korneal stromadaki fibroblastları uyarak prostaglandin E2 üretimini artırır ve kolajen sentezini baskılar. Benzer şekilde, oküler rozasealı hastaların gözyaşında da IL-1 α ve MMP-9’un yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Bu hastalıkta da keratokonusa benzer şekilde alt korneal incelmeler tespit edilmiştir. (98, 99,100)

Wilson ve arkadaşlarının in vitro çalışmasında, IL-1 α ve IL-1 β ’nın stromal hücrelerde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir. Bu mekanizmanın, keratokonuslu hastalarda doku organizasyonunun bozulmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. (101)

Göz ovuşturma, kontakt lens kullanımı ve UV maruziyeti gibi çevresel faktörlerin tetiklediği inflamasyonun, keratokonusun inflamatuvar yapısına katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Özellikle göz ovuşturma, keratokonusun gelişim ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hastalığın oluşumunda ve inflamasyonun da dahil olduğu çeşitli biyolojik süreçlerin rol oynadığı düşünülmektedir. (102–103)

Hafeze ve ark. gerçekleştirdiği benzer bir çalışmada, farklı göz ovuşturma teknikleri (parmak ucu, parmak boğumu, tırnak) karşılaştırılmış. En yüksek korneal stresin parmak boğumu ile gerçekleştiği bildirilmiştir. (104)

Çalışmamızda, keratokonusun etiyopatogenezinde enflamasyonun rolü araştırılmıştır.

Bu amaçla inflamatuvar aktivitenin dolaylı göstergeleri olarak kabul edilen tam kan tetkikinden elde edilen ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) parametreleri ile hastaların KÇB tedavisine verdikleri yanıt arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Oltulu ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, keratokonuslu olgularda tam kan tetkikinden elde edilen ve inflamatuvar belirteç olarak kabul edilen monosit/HDL-kolesterol oranı (MHR), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), lenfosit/monosit oranı (LMR), eozinofil/lenfosit oranı (ELR), trombosit dağılım genişliği (PDW), kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), MPV/trombosit sayısı oranı (MPV/PC) ve RDW/trombosit oranı (RPR) incelenmiştir. Çalışma bulgularına göre bu parametreler arasında MHR ve NLR değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu belirteçler içinde en güvenilir parametrenin MHR olduğu rapor edilmiştir. (6) Benzer bir değerlendirme, pediatrik yaş grubundaki keratokonus hastalarında da yapılmıştır. Bu çalışmada, keratokonuslu çocuk hastalarda MPV, NLR ve PLR değerlerinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. (105)

Çalışmamızda, NLR, PLR ve MPV gibi inflamatuvar biyobelirteçler ile korneal çapraz bağlama tedavisi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırmaya pediatrik yaş grubundaki hastalar da dahil edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda EİDKG ([log MAR]) değişimi ile NLR ve PLR arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,010$; $p=0,018$).

Ayrıca keratokonus dışında nötrofil/lenfosit oranı (NLR), son yıllarda inflamatuvar bir biyobelirteç olarak birçok sistemik hastalığın klinik durumu ve prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Bu oran, bağışıklık sisteminin iki temel bileşeni olan nötrofil ve lenfosit sayılarının basit bir şekilde

oranlanmasıyla elde edilir. Periferik kandan ölçülür. Nötrofiller, doğuştan gelen bağışıklık yanıtında; lenfositler ise kazanılmış (adaptif) bağışıklıkta görev alır. Nötrofiller, kemotaksis, fagositoz, reaktif oksijen türlerinin salınımı, granüler proteinler ve çeşitli sitokinlerin üretimi gibi çeşitli mekanizmalarla patojenlere karşı konak savunmasının ilk hattını oluşturur. Ayrıca adaptif bağışıklığın düzenlenmesine katkıda bulunurlar ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu sürecinde başlıca efektör hücreler olarak görev yaparlar. (106–107)

Çalışmamızda, NLR, PLR ve MPV gibi inflamatuvar biyobelirteçler ile korneal çapraz bağlama tedavisi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca EİDKG ([log MAR]) değişimi ile NLR ve PLR arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,010$; $p=0,018$). Araştırmaya pediatrik yaş grubundaki hastalar da dahil edilmiştir

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), çeşitli hastalıklarda bağımsız bir prognostik morbidite ve mortalite belirteci olarak tanımlanmaktadır. Ancak normal referans aralığı konusunda hala bir fikir birliği yoktur. Forget ve ark. gerçekleştirdiği geniş ölçekli retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında; yetişkin, geriatric olmayan ve genel sağlık durumu iyi bireylerden oluşan bir popülasyonda NLR değerlerinin 0,78 ile 3,53 arasında değiştiği saptanmıştır. Bu bulgu, NLR'nin normal referans aralığının belirlenmesine yönelik literatüre önemli bir katkı sunmuştur. (108)

Fest J. ve ark. yaptığı çalışmada kanser sağkalımı ve kardiyovasküler hastalıklarda prognostik inflamatuvar belirteçler olarak kabul edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve sistemik immün-inflamatuvar indeksin (SII) referans değerleri genel popülasyonda incelenmiştir. Çalışmaya 8.711 birey dahil edilmiştir. Katılımcıların %57,1'ini kadınlar oluşturmuştur. Hastaların ortalama yaşı 65,9 hesaplanmıştır. Bulgulara göre, NLR'nin ortalama değeri 1,76 (0,83–3,92), PLR 120 (61–239) ve SII 459 (189–1168) olarak bulunmuştur. Tüm inflamatuvar belirteçlerin yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Cinsiyete göre ise PLR ve SII kadınlarda, NLR ise erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, inflamatuvar belirteçlerin yorumlanmasında yaş ve cinsiyet gibi demografik faktörlerin dikkate alınması gerektiğini göstermiştir. (109)

Çalışmamızda, keratokonus hastalarının kornea çapraz bağlama tedavisi öncesi tam kan tetkikinden hesaplanan nötrofil/lenfosit oranı (NLR) $2,27 \pm 1,68$ (0,73- 15,21), trombosit/lenfosit oranı (PLR) $142,71 \pm 127,37$ (64,59 –1278,57) tespit edilmiştir.

Benzer şekilde trombosit/lenfosit oranı (PLR) da akut inflamatuvar ve protrombotik durumlarda trombosit ve lenfosit değişikliklerini yansıtan önemli bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Romatizmal hastalıklar üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda, antienflamatuvar tedavilere yanıt olarak

PLR değerlerinde azalma rapor edilmiştir. Ancak, PLR ile ilgili araştırmaların temel sınırlamaları arasında ön analitik faktörler, laboratuvar ölçümlerindeki standardizasyon eksikliği ve hasta seçimindeki uyumsuzluklar yer almıştır. (110–112) Wu ve ark. Çinli 5000 sağlıklı yetişkinde yaptığı bir çalışmada PLR'nin erkeklerde 92.88 ± 28.70 , kadınlarda ise 108.02 ± 32.99 olarak bulunmuştur. (113) PLR normal aralığı popülasyon, cinsiyet, yaş, coğrafi faktörlere göre değişkenlik göstermektedir.

Ortalama trombosit hacminin (MPV) inflamasyon düzeyiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır. (105,114) Demirin ve ark. 326 sağlıklı bireylerde yaptığı bir çalışmada MPV 8.9 ± 1.4 fL bulunmuştur. MPV değeri bu aralığın dışında olan bireylerin oklüzif arter hastalıkları açısından dikkatli değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. (115) MPV trombositlerin ortalama büyüklüğünü gösteren hematolojik bir parametredir. MPV tek başına hastalık tanısı koydurmaz. Ancak kardiyovasküler risk, inflamasyon durumu ve trombosit aktivite ve fonksiyonu hakkında bilgi verir.

Çalışmamızda ortalama trombosit hacmi (MPV) incelendi ve keratokonus hastalarında MPV ortalaması $10,14 \pm 0,88$ fL ($8,10$ – $12,90$ fL) olarak belirlendi. Korneal çapraz bağlama tedavisi sonrası, ortalama keratometri değeri (Kort) değişimi ile MPV arasında anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki saptandı. ($p=0,001$).

Buna ek olarak maksimum keratometri değeri (Kmax) değişimi ile MPV arasında da güçlü ve ters yönlü bir korelasyon bulundu, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p<0,001$). Bu sonuçlar MPV değeri yüksek olan hastaların KÇB tedavisine yanıtının daha iyi olabileceğini göstermektedir. Söz konusu ilişki, keratokonusun patofizyolojisinde inflamatuvar süreçlerin rolüne işaret edebilir.

KÇB tedavisi uzun süredir klinik uygulamada yer almaktadır. Ancak oksijenin rolü ve optimal tedavi süresi gibi bazı temel biyolojik süreçler halen araştırılmaktadır. KÇB, keratokonus ve diğer ektatik kornea hastalıklarında güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olarak çok sayıda laboratuvar ve klinik çalışmada kanıtlanmıştır. (116–117)

Greenstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KÇB tedavisi uygulanan keratokonus ve post-LASIK ektazi hastalarının korneal tomografik verileri değerlendirilmiştir. Scheimpflug görüntüleme yöntemi ile hastaların korneaları preoperatif dönemde ve postoperatif birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarda incelenmiştir. Çalışmada, preoperatif en ince pakimetri ortalama $440,7 \mu\text{m} \pm 52,9 \mu\text{m}$ olarak hesaplanmıştır. KÇB sonrası birinci ayda belirgin korneal incelme gözlenmiş, ancak takiplerde bu incelmenin yerini kalınlıkta toparlanma eğilimi almıştır. Apeks ve pupil merkezindeki kalınlıkların zamanla başlangıç düzeylerine geri döndüğü rapor edilmiştir. Bu bulgular,

KÇB sonrasında korneada geçici bir incelmeye olduğu ancak korneal kalınlığın büyük ölçüde toparlandığını ortaya koymaktadır. (118)

Benzer şekilde çalışmamızda preoperatif en ince pakimetri değeri $456,30 \pm 37,25 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Postoperatif KP Thinnest değişimi $-2,57 \pm 18,01 \mu\text{m}$ olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,119$). Bizim çalışmamızdaki bulgular, literatür ile paralellik göstermiş ve uyumlu bulunmuştur. Ayrıca pupil merkezindeki pakimetri(KP Center) değerlerinde de ameliyat sonrası nihai ölçümlerde anlamlı bir değişim görülmemiştir. ($p = 0,207$).

Chang ve ark. yaptığı çalışmada, KÇB tedavisi uygulanan hastaların 1 yıl sonunda maksimum keratometri (Kmax) değerinde ortalama 1,7 D düzleşme bildirilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda tedavi sonrası Kmax değerinde ortalama $-0,39 \pm 3,93 \text{ D}$ değişim saptanmış olup bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bulgularımız, KÇB tedavisinin keratokonus hastalarında etkili bir keratometrik düzelme sağladığını desteklemektedir.

Chang ve ark. yaptığı aynı çalışmada BCVA ([log MAR]) $0,35 \pm 0,24$ BCVA ([log MAR]) $0,23 \pm 0,21$ iyileşme gözlenmiştir. Bizim hastalarımızda BCVA ([log MAR]) ortalaması $0,37 \pm 0,33$ 'den BCVA ([log MAR]) $0,24 \pm 0,24$ iyileşmiş ve anlamlı kabul edildi. ($p = 0,029$) Bu bulgu, keratokonus hastalarında KÇB tedavisi sonrası görsel iyileşmeyi desteklemektedir. Çalışmamızın bulguları benzer literatür verileriyle birlikte değerlendirildiğinde, KÇB tedavisinin keratokonus hastalarında etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu tedavi yöntemi, hastalık progresyonunu yavaşlatmakta ve görsel kalitenin artırılmasına katkı sağlamaktadır.

Ayrıca Chang ve ark. çalışmasında preoperatif olarak yüksek KMax ve düşük görme keskinliğine sahip hastaların, postoperatif olarak daha güçlü iyileşmeler gösterdiğine dikkat çekilmiştir. (119) Bu durum benzer başka çalışmalarla da desteklenmiştir. (120–121) Keratokonus veya refraktif cerrahi sonrası ektazi nedeniyle uygulanan KÇB'ye dair bir yıllık bir çalışmada ameliyat öncesi Kmax ortalaması $59,3 \text{ D} \pm 6,4 \text{ D}$ olarak bildirilmiştir. Birinci ayda bu değer $59,7 \pm 6,0 \text{ D}$ 'ye yükselmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0,368$). Üçüncü ayda Kmax $58,3 \pm 6,3 \text{ D}$ 'ye gerilemiş ($p = 0,002$) ve sonrasında durağanlaşmıştır. ($p > 0,227$). (121)

Bizim çalışmamızda ise preoperatif Kmax değeri ortalama $56,49 \pm 8,52 \text{ D}$ ($44,6–91,0 \text{ D}$) olarak ölçüldü. Ameliyat sonrası son takipte ise $56,1 \pm 9,12 \text{ D}$ ($43,5–90,1 \text{ D}$) hesaplandı. Kmax' daki değişim ortalama $-0,39 \pm 3,93 \text{ D}$ ($-1,1–0,9 \text{ D}$) olarak saptanmış ve KÇB sonrası anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. ($p < 0,001$). Bulgular, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur.

Bir meta-analiz çalışmasında keratokonus hastaları ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı keratometri farkları saptanmıştır. K1 değeri ortalama $+2,67 \text{ D}$ ($1,81–3,52 \text{ D}$), K2 değeri $+4,32$

D (2,89–5,75 D) ve ortalama keratometri (K ort) farkı +2,80 D (1,13–4,47 D) olarak raporlanmıştır. Tüm keratometri parametrelerinin keratokonus grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha dik olduğu bildirilmiştir. (122)

Bizim KK hastalarımızda KÇB tedavisi öncesi K1 keratometri değeri ortalama $46,74 \pm 4,86$ (40,6 –67,5 D), K2 keratometri değeri ortalama $49,99 \pm 5,39$ (41,7 –69,7 D), Kort ortalama $48,30 \pm 5,07$ (41,2 –68,6 D) ölçülmüş. KÇB tedavisi sonrası Kort değişim $-0,68 \pm 1,47$ D(-12,20 –1,10 D) olarak hesaplanmış ve bu azalma tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. (p = 0,007).

Literatürde, ilerleyen keratokonus olgularında kornea hacminin (CV) azaldığı bildirilmiştir. (123) Yapılan çeşitli çalışmalarda, keratokonuslu hastalarda KÇB tedavisi sonrası erken dönemde daha belirgin olan kornea hacmindeki azalma takip eden süreçte stabil bir seyir izlemiştir. Bu durumun temel nedeninin tedavi sonrası erken dönemde ortaya çıkan kolajen fibrillerinin büzüşmesi, uzun vadede ise stromal keratositlerin yeniden yapılanması sonucu hacim değişikliğinin durağanlaşması olduğu öne sürülmüştür. (124–125) Literatürde KÇB tedavisi sonrası CV'nin uzun dönemde sabit kaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. (126)

Çalışmamızda, keratokonus tanılı hastalarda tedavi öncesi ortalama kornea hacmi $57,03 \pm 3,68 \text{ mm}^3$ (43,4–64,1 mm^3) olarak iken KÇB tedavisinden sonraki ortalama kornea hacmi değişimi $0,69 \pm 1,56 \text{ mm}^3$ (–1,80 – 10,30 mm^3) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0,002). Bu bulgu, KÇB sonrası dönemde görülen CV azalmasının, literatürde bildirilen verilerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda, KÇB tedavisi sonrası kornea hacmindeki değişim ile tam kan sayımı parametrelerine dayalı inflamatuvar göstergeler karşılaştırılmış; ancak bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kornea dansitometrisi, korneanın ışık geçirgenliği ve saçılma özelliklerine dayanarak kornea morfolojisinin detaylı bir şekilde görselleştirilmesini sağlamaktadır. Ayrıca farklı kornea bölgelerinde ve farklı katmanlarda kornea şeffaflığı ile ilgili nicel bilgiler sağlayan invazif olmayan bir inceleme yöntemidir. Kornea dansitometriyi ölçmek için farklı teknikler vardır. Keratokonus, post-refraktif cerrahi sonrası değişiklikler ve diğer kornea hastalıkları incelenmiştir. Bu analizler ile kornea dansitometrisinin (CD) farklı klinik durumlarda sağladığı faydalar değerlendirilmiştir. (127–128)

Keratokonus hastalığına ilişkin bir çalışmada, yaşa uygun sağlıklı grupla karşılaştırıldığında kornea dansitometrisi değerlerinin arttığı saptanmıştır. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte bu artışın belirginleştiği vurgulanmıştır. Korneal çapraz bağlama sonrası erken dönemde puslanma geliştiği ve

kornea şeffaflığında azalma görüldüğü dikkat çekmiştir. Tedavinin üzerinden zaman geçtikçe kornea şeffaflığının iyileştiği bildirilmiştir. (127,129,130)

Çalışmamızda da başlangıçta kornea dansitometrisi artış gösterdi, izleyen dönemde ise kornea şeffaflığında iyileşme gözlemlendi. Ancak bu iyileşme, kornea dansitometrisinin ön katmanında anlamlı olarak bulundu. Tedavi sonrası TCD ANT değişimi $3,61 \pm 5,72$ GSU ($-7,80 - 38,10$ GSU) olarak hesaplandı ve bu azalma tedavi öncesine göre anlamlıydı. ($p = 0,005$).

Anayol ve ark. yaptığı bir çalışmada, keratokonuslu hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun kornea dansitometri değerleri farklı derinliklerde karşılaştırılmıştır. Çalışmada, keratokonuslu hastalarda ön stromal katmanın hem orta hem de arka katmanlara kıyasla en yüksek dansitometri değerlerine sahip olduğu vurgulanmıştır. (130) Literatürde kornea dansitometri keratokonus dışında bazı ilaçların kornea toksisitesini izlemek amaçlı da kullanılmıştır. (131)

Keratokonuslu hastaların kornea dansitometrisi; ön, orta ve arka stromal katmanlar dikkate alınarak ayrı ayrı değerlendirildi. Ölçümler sonucunda, keratokonus hastalarında ön stromal katmanın, orta ve arka katmanlara kıyasla daha yüksek dansitometri değerlerine sahip olduğu gözlemlendi. Bu bulgular literatürle uyumludur.

Çalışmamızda keratokonus hastalarının korneal çapraz bağlama (KÇB) tedavisi öncesinde; total kornea dansitometri ön (TCD ANT) ortalaması $20,18 \pm 3,70$ GSU ($15,9 - 47,8$ GSU) total kornea dansitometri orta (TCD CENT LAY) ortalaması $14,82 \pm 1,37$ GSU ($12,1 - 19,4$ GSU), total korneal dansitometri posterior (TCD POST) ortalaması $11,80 \pm 0,96$ GSU ($9,7 - 14,4$ GSU), toplam kornea dansitometri (TCD) ortalaması $15,51 \pm 1,88$ GSU ($10,6 - 27,1$ GSU) olarak ölçüldü. Ayrıca KÇB sonrası korneal densitometri değişimleri ile NLR, PLR ve MPV arasındaki olası ilişki analiz edildi. Bulgular, bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını gösterdi.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran keratokonus tanılı hastaların inflamatuvar biyobelirteçler ile korneal çapraz bağlama tedavisi sonrasında kornea tomografisi parametreleri değerlendirilmiş ve elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

1.Çalışmamızda keratokonus hastalarının korneal çapraz bağlama tedavisi sonrası Kmax ve logMAR en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde iyileşme olduğu görüldü. ($p < 0,001$), $p = 0,029$)

- 2.Çalışmamızda korneal çapraz bağlama tedavisi sonrası erken dönem korneada bir miktar incelme olsa da sonradan düzelme olmuştur. Pupil merkezinde kalınlık, en ince pakimetri, ortalama keratometri tedavi sonrası anlamlı azalma göstermemiştir. (Sırasıyla $p=0,119$, $p=0,007$, $p=0,207$)
3. Çalışmamızda EİDKG değişimi ile inflamatuvar biyobelirteçlerden NLR ve PLR arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,010$; $p=0,018$). ($r=-0,268$; $r=-0,245$)
- 4.Kort değişimi ile MPV arasında da negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). (r). (0,341)
- 5.KP Thinnest değişimi ile bazofil düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki görülmüştür ($p=0,025$).($r=0,233$)
- 6.Ayrıca, Kmax değişimi ile MPV arasında da negatif yönde güçlü bir ilişki mevcuttur ($p<0,001$). ($r=-0,420$)
- 8.Çalışmamızda keratokonus hastalarında KÇB tedavisi sonrası CV ve Kort değerlerinde azalma olduğu görüldü. (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,007$).
- Sonuçta çalışmamızdaki elde edilen sonuçların büyük bir kısmı literatürle uyumludur. Keratokonus hastalığının etyopatogenezinde inflamasyonun rolünü göstermektedir. İnflamatuvar cevap KÇB sonrası cevabı etkilemektedir.

KAYNAKLAR:

1. Deshmukh R, Ong ZZ, Rampat R, Alió del Barrio JL, Barua A, Ang M, et al. Management of keratoconus: an updated review. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 10];10:1212314. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10318194/>
2. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Contact Lens and Anterior Eye* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 May 10];45(3). Available from: <https://www.contactlensjournal.com/action/showFullText?pii=S1367048421002058>
3. Sugar J, García-Zalisnak DE. Keratokonus ve diğer ektaziler. In: Yanoff M, Duker JS, editörler. *Oftalmoloji*. 5. baskı. İstanbul: Elsevier; 2022. s. 254–257.
4. Hayes S, Morgan SR, Meek KM. Keratoconus: cross-linking the window of the eye. *Therapeutic advances in rare disease* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 May 10];2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37181107/>
5. Wisse RPL, Kuiper JJW, Gans R, Imhof S, Radstake TRDJ, Van Der Lelij A. Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review. *Ocul Surf* [Internet]. 2015 [cited 2025 May 10];13(4):272–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26235733/>
6. Oltulu R, Katipoğlu Z, Gündoğan AO, Mirza E, Belviranlı S. Evaluation of inflammatory biomarkers in patients with keratoconus. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jun 22];32(1):154–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33715480/>
7. Shirvani M, Soufi F, Nouralishahi A, Vakili K, Salimi A, Lucke-Wold B, et al. The Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio as an Effective Biomarker for Eye Disorders: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022 [cited 2025 May 10];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36281463/>
8. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 May 10];66(2):190. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5819093/>
9. Liu J, Li Z. Resident Innate Immune Cells in the Cornea. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Feb 26 [cited 2025 Jun 7];12:620284. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7953153/>
10. Saraç Ö, editor. *Pratik Kornea Topografisi: Sirius & Pentacam*. 1st ed. Ankara: Anadolu Tıp Kitabevi; 2022.
11. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: Normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea* [Internet]. 2005 Apr [cited 2025 May 10];24(3):259–61. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/fulltext/2005/04000/white_to_white_corneal_diameter_normal_values_in.3.aspx
12. Patel S, Tutchenko L. The refractive index of the human cornea: A review. *Contact Lens and Anterior Eye* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 May 10];42(5):575–80. Available from: <https://www.contactlensjournal.com/action/showFullText?pii=S1367048418310452>
13. Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2012 Feb 1;35(1):39–45.
14. Yılmaz M, editor. *Temel göz hastalıkları*. Cilt 1. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2024.
15. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer). *Ophthalmology*. 2013 Sep 1;120(9):1778–85.
16. Dua HS, Said DG. Clinical evidence of the pre-Descemet's layer (Dua's layer) in corneal pathology. *Eye* 2016 30:8 [Internet]. 2016 Apr 8 [cited 2025 Jun 22];30(8):1144–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye201662>
17. Nuzzi A, Pozzo Giuffrida F, Luccarelli S, Nucci P. Corneal Epithelial Regeneration: Old and New Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 13114 [Internet]. 2022 Oct 28 [cited 2025 May 10];23(21):13114. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/13114/htm>

18. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Feb 2];66(2):190. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5819093/>
19. Guérin LP, Le-Bel G, Desjardins P, Couture C, Gillard E, Boisselier É, et al. The human tissue-engineered cornea (HTEC): Recent progress. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 1;22(3):1–43.
20. Sherwin T, McGhee CNJ. Corneal Epithelial Homeostasis. *Ophthalmology* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2025 May 10];117(1):190–1. Available from: <https://www.aaojournal.org/action/showFullText?pii=S0161642009008604>
21. Swamynathan SK, Swamynathan S. Corneal Epithelial Development and Homeostasis. Differentiation [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Jun 7];132:4. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10363238/>
22. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res* [Internet]. 2004 [cited 2025 May 10];78(3):503–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106929/>
23. More Details on Dua's Layer of the Cornea [Internet]. [cited 2025 Jul 31]. Available from: <https://www.reviewofoptometry.com/article/more-details-on-duaand8217s-layer-of-the-cornea-41849>
24. Ludwig PE, Lopez MJ, Sevensma KE. Anatomy, Head and Neck, Eye Cornea. *StatPearls* [Internet]. 2023 Aug 7 [cited 2025 May 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470340/>
25. Bourne WM, Nelson LIL, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1997 [cited 2025 May 11];38(3):779–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9071233/>
26. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 May 11];15(3):404–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736339/>
27. Mishima S, Hedbys BO. Physiology of the cornea. *Int Ophthalmol Clin* [Internet]. 1968 [cited 2025 May 11];8(3):527–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4243831/>
28. Gipson IK. The Ocular Surface: The Challenge to Enable and Protect Vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2007 Oct [cited 2025 May 11];48(10):4390. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2886589/>
39. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Jun 8];15(3):366. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6035753/>
30. Singh RB, Koh S, Sharma N, Woreta FA, Hafezi F, Dua HS, et al. Keratoconus. *Nature Reviews Disease Primers* 2024 10:1 [Internet]. 2024 Oct 24 [cited 2025 May 11];10(1):1–23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-024-00565-3>
31. Andreanos KD, Hashemi K, Petrelli M, Droutsas K, Georgalas I, Kymionis GD. Keratoconus Treatment Algorithm. *Ophthalmol Ther* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 May 24];6(2):245. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5693837/>
32. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Aug 25];61(8):382. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3775068/>
33. Anitha V, Vanathi M, Raghavan A, Rajaraman R, Ravindran M, Tandon R. Pediatric keratoconus - Current perspectives and clinical challenges. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 May 24];69(2):214. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7933850/>
34. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye* [Internet]. 2013 [cited 2025 May 11];28(2):189. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3930280/>
35. Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf*. 2020 Jul 1;18(3):363–73.

36. Rabinowitz YS, Galvis V, Tello A, Rueda D, García JD. Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res*. 2021 Jan 1;202:108328.
37. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond)* [Internet]. 2015 Jul 11 [cited 2025 May 11];29(7):843–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931166/>
38. Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Taheri N, Ahoor MH. Tear film inflammatory mediators in patients with keratoconus. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Jun 22];35(4):467–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25062709/>
39. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MDP. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Jun 22];90(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22413749/>
40. Loukovitis E, Kozeis N, Gatzoufas Z, Kozei A, Tsotridou E, Stoila M, et al. The Proteins of Keratoconus: a Literature Review Exploring Their Contribution to the Pathophysiology of the Disease. *Adv Ther* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 May 11];36(9):2205. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6822850/>
41. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? *Optom Vis Sci* [Internet]. 2013 May [cited 2025 Jun 15];90(5):448–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584486/>
42. Bisceglia L, De Bonis P, Pizzicoli C, Fischetti L, Laborante A, Di Perna M, et al. Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive Loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 May 11];50(3):1081–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18978346/>
43. Tyynismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, Tervo T, Dammert A, Latvala T, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2002 Oct [cited 2025 May 11];43(10):3160–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12356819/>
44. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* [Internet]. 2000 Aug 28 [cited 2025 May 11];93(5):403–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10951465/>
45. Edwards M, McGhee CNJ, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2025 Jun 22];29(6):345–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1442-9071.2001.d01-16.x>
46. Alkanaa A, Barsotti R, Kirat O, Khan A, Almubrad T, Akhtar S. Collagen fibrils and proteoglycans of peripheral and central stroma of the keratoconus cornea - Ultrastructure and 3D transmission electron tomography. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 May 17];9(1):19963. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6934547/>
47. Andreassen TT, Hjorth Simonsen A, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res*. 1980 Oct 1;31(4):435–41.
48. Alkanaa A, Barsotti R, Kirat O, Almubrad T, Khan A, Akhtar S. Ultrastructural study of peripheral and central stroma of keratoconus cornea. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 May 17];101(6):845–50. Available from: <https://bjo.bmj.com/content/101/6/845>
49. Abelson MB, Granet D. Ocular allergy in pediatric practice. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2006 Jul [cited 2025 Jun 22];6(4):306–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822383/>
50. Ahuja P, Dadachanji Z, Shetty R, Nagarajan SA, Khamar P, Sethu S, et al. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 May 17];68(10):2067–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971611/>
51. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*

- [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 May 17];39(2):263. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/fulltext/2020/02000/the_prevalence_and_risk_factors_for_keratoconus__a.24.aspx
52. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L. A systematic review of subclinical keratoconus and forme fruste keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2020 Apr 1;36(4):270–9.
 53. Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Clinical biomicroscopy and retinoscopy findings of keratoconus in a Middle Eastern population. *Clin Exp Optom* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Jun 22];101(1):46–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/exo.12579>
 54. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Dec 1;39(13):2537–46.
 55. Edrington TB, Zadnik K, Barr JT. Keratoconus. *Optom Clin* [Internet]. 1995 [cited 2025 Jun 22];4(3):65–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7767020/>
 56. Kumar M, Shetty R, Lalgudi VG, Khamar P, Vincent SJ. Scleral Lens Visual Rehabilitation of Sequential Bilateral Corneal Hydrops with Post-LASIK Ectasia. *Eye Contact Lens* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jun 22];47(7):429–31. Available from: https://journals.lww.com/claojournal/fulltext/2021/07000/scleral_lens_visual_rehabilitation_of_sequential.9.aspx
 57. Kancierz P, Khoramnia R, Wang X. Current developments in corneal topography and tomography. *Diagnostics* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 May 19];11(8):1466. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8392046/>
 58. Dikmetas O, Kocabeyoglu S, Mocan MC. Evaluation of Visual Acuity Outcomes and Corneal Alterations of New Generation Hybrid Contact Lenses in Patients with Advanced Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jun 16];39(11):1366–70. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/fulltext/2020/11000/evaluation_of_visual_acuity_outcomes_and_corneal.5.aspx
 59. Arantes JCD, Coscarelli S, Ferrara P, Araújo LPN, Ávila M, Torquetti L. Intrastromal Corneal Ring Segments for Astigmatism Correction after Deep Anterior Lamellar Keratoplasty. *J Ophthalmol* [Internet]. 2017 [cited 2025 Aug 26];2017:8689017. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28951784>
 60. Shabayek MH, Alió JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Sep [cited 2025 Aug 26];114(9):1643–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400293/>
 61. Kanellopoulos AJ, Pe LH, Perry HD, Donnenfeld ED. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea* [Internet]. 2006 Jan [cited 2025 Aug 26];25(1):29–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16331037/>
 62. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2025 Aug 26];17(4):356–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16900027/>
 63. Saad S, Saad R, Jouve L, Kallel S, Trinh L, Goemaere I, et al. Corneal crosslinking in keratoconus management. *J Fr Ophtalmol*. 2020 Dec 1;43(10):1078–95.
 64. Sarnicola V, Toro P, Gentile D, Hannush SB. Descemetik dalk and predescemetik dalk: Outcomes in 236 cases of keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Aug 26];29(1):53–9. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/fulltext/2010/01000/descemetik_dalk_and_predescemetik_dalk_outcomes.10.aspx
 65. Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended Long-term Outcomes of Penetrating Keratoplasty for Keratoconus. *Ophthalmology* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2025 Aug

- 26];113(9):1633–8. Available from:
<https://www.aaojournal.org/action/showFullText?pii=S0161642006004386>
66. Fan R, Chan TCY, Prakash G, Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: a review. *Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 May 24];46(2):133–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ceo.13136>
 67. Holladay JT. Keratoconus detection using corneal topography. *J Refract Surg*. 2009;25(10 Suppl).
 68. Chan TCY, Biswas S, Yu M, Jhanji V. Comparison of corneal measurements in keratoconus using swept-source optical coherence tomography and combined Placido–Scheimpflug imaging. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Jun 8];95(6):e486–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13298>
 69. Belin MW, Ambrósio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Aug 26];61(8):401–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23925323/>
 70. Motlagh MN, Moshirfar M, Murri MS, Skanchy DF, Momeni-Moghaddam H, Ronquillo YC, et al. Pentacam® Corneal Tomography for Screening of Refractive Surgery Candidates: A Review of the Literature, Part I. Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology [Internet]. 2019 [cited 2025 Jun 8];8(3):177. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6778463/>
 71. Sinjab MM. Keratoconus: A historical and prospective review. *Oman J Ophthalmol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Jun 14];16(3):401. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10697266/>
 72. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 [cited 2025 Aug 25];2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26075261/>
 73. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* [Internet]. 2015 Mar 21 [cited 2025 Aug 30];34(4):359–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738235/>
 74. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* [Internet]. 2010 Aug [cited 2025 Aug 23];33(4):157–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537579/>
 75. Torres Netto EA, Al-Otaibi WM, Hafezi NL, Kling S, Al-Farhan HM, Randleman JB, et al. Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Jun 15];102(10):1436–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298777/>
 76. Gupta Y, Shanmugam C, K P, Mandal S, Tandon R, Sharma N. Pediatric keratoconus. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Jun 14];70(2):296–330. Available from: <https://www.surveyophthalmol.com/action/showFullText?pii=S0039625724001292>
 77. Olivo-Payne A, Abdala-Figuerola A, Hernandez-Bogantes E, Pedro-Aguilar L, Chan E, Godefrooij D. Optimal management of pediatric keratoconus: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2019 [cited 2025 Aug 23];13:1183. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6628904/>
 78. Mukhtar S, Ambati BK. Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Aug 23];38(5):2257–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28852910/>
 79. Achiron A, El-Hadad O, Leadbetter D, Hecht I, Hamiel U, Avadhanam V, et al. Progression of Pediatric Keratoconus After Corneal Cross-Linking: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Cornea* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Aug 23];41(7):874–8. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/fulltext/2022/07000/progression_of_pediatric_keratoconus_after_corneal.11.aspx

80. Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, Wisse RPL. Corneal Cross-Linking for Pediatric Keratoconus: Long-Term Results. *Cornea* [Internet]. 2016 May 9 [cited 2025 Aug 23];35(7):954–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27027921/>
81. Sabti S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal Cross-Linking in a 4-Year-Old Child With Keratoconus and Down Syndrome. *Cornea* [Internet]. 2015 May 13 [cited 2025 Sep 1];34(9):1157–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165788/>
82. Pobelle-Frasson C, Velou S, Huslin V, Massicault B, Colin J. [Keratoconus: what happens with older patients?]. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2004 [cited 2025 Aug 23];27(7):779–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15499275/>
83. Gomes JAP, Rodrigues PF, Lamazales LL. Keratoconus epidemiology: A review. *Saudi Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Aug 23];36(1):3. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9375461/>
84. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1986 Mar 15 [cited 2025 Aug 23];101(3):267–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3513592/>
85. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Healthcare Claims Database. *Ophthalmology* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Jun 14];123(3):457. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4766030/>
86. Léoni-Mesplé S, Mortemousque B, Mesplé N, Touboul D, Praud D, Malet F, et al. [Epidemiological aspects of keratoconus in children]. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2025 Aug 25];35(10):776–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981526/>
87. Lim N, Vogt U. Characteristics and functional outcomes of 130 patients with keratoconus attending a specialist contact lens clinic. *Eye (Lond)* [Internet]. 2002 [cited 2025 Aug 23];16(1):54–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11913889/>
88. Zhao X, Yuan Y, Sun T, Zhang Y, Chen Y. Associations Between Keratoconus and the Level of Sex Hormones: A Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 Feb 24 [cited 2025 Aug 23];9:828233. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8908379/>
89. McKay TB, Priyadarsini S, Karamichos D. Sex Hormones, Growth Hormone, and the Cornea. *Cells* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Aug 23];11(2):224. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8773647/>
90. Karamichos D, Escandon P, Vasini B, Nicholas SE, Van L, Dang DH, et al. Anterior Pituitary, Sex Hormones, and Keratoconus: Beyond traditional targets. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Aug 23];88:101016. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9058044/>
91. Yang K, Gu Y, Xu L, Fan Q, Zhu M, Wang Q, et al. Distribution of pediatric keratoconus by different age and gender groups. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 Jul 18 [cited 2025 Aug 23];10:937246. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9339668/>
92. Vitar RML, Bonelli F, Rama P, Ferrari G. Nutritional and Metabolic Imbalance in Keratoconus. *Nutrients* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Aug 23];14(4):913. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8876314/>
93. Toprak I. To what extent is pregnancy-induced keratoconus progression reversible? A case-report and literature review. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jun 16];33(1):NP37–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34533408/>
94. Bilgihan K, Hondur A, Sul S, Ozturk S. Pregnancy-induced progression of keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2011 Sep [cited 2025 Jun 16];30(9):991–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705880/>

95. Spoerl E, Zubaty V, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2025 Jun 15];91(11):1547. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2095430/>
96. Torres-Netto EA, Randleman JB, Hafezi NL, Hafezi F. Late-onset progression of keratoconus after therapy with selective tissue estrogenic activity regulator. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jun 15];45(1):101–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448005/>
97. Pouliquen Y, Bureau J, ... MMB de la S, 1996 undefined. Keratoconus and inflammatory processes. *europepmc.org* [Internet]. [cited 2025 Jun 22]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/9376921>
98. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2025 Jun 16];112(4):654–9. Available from: <https://www.aaojournal.org/action/showFullText?pii=S0161642004019189>
99. Bureau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. 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* [Internet]. 1993 [cited 2025 Jun 22];316(4):425–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8402271/>
100. Girard MT, Matsubara M, Fini ME. Transforming growth factor-beta and interleukin-1 modulate metalloproteinase expression by corneal stromal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1991 [cited 2025 Jun 22];32(9):2441–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1651296/>
101. Wilson SE. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: Generation, persistence, and transparency. *Exp Eye Res* [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Jun 22];99(1):78. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3367126/>
102. GATZIOUFAS Z, PANOS GD, HAMADA S. Keratoconus: is it a Non-inflammatory Disease? Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology [Internet]. 2017 [cited 2025 Aug 24];6(1):1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5392225/>
103. Loh IP, Sherwin T. Is Keratoconus an Inflammatory Disease? The Implication of Inflammatory Pathways. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 24];30(1):246–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791016/>
104. Hafezi F, Hafezi NL, Pajic B, Gilardoni F, Randleman JB, Gomes JAP, et al. Assessment of the mechanical forces applied during eye rubbing. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2020 Jul 22 [cited 2025 Jun 15];20(1):301. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7374951/>
105. Toprak M, Altıntaş Ö, Sezer ÖY, Tuğan BY. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume levels in pediatric keratoconus patients. *Saudi Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 24];38(3):257. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11503983/>
106. Li Y, Wang W, Yang F, Xu Y, Feng C, Zhao Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Commun Signal* [Internet]. 2019 Nov 14 [cited 2025 Aug 25];17(1):147. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6854633/>
107. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Aug 25];23(7):3636. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8998851/>
108. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2025 Aug 25];10(1):12. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5217256/>
109. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, Van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Aug 25];8(1):10566. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6043609/>

110. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med* [Internet]. 2019 [cited 2025 Aug 25];39(4):345. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6400713/>
111. Zengin O, Onder ME, Kalem A, Bilici M, Türkbeyler IH, Ozturk ZA, et al. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Aug 27];77(2):144–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604908/>
112. Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, Ozcan F, Ozeke O, Topaloglu S, et al. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Aug 25];67(1):89–95. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319715583186?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
113. Wu X, Li Y, Zhang H, Chen J. Reference values of platelet-to-lymphocyte ratio in healthy Chinese adults. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019; 19:321. doi:10.1186/s12872-019-1110-7
114. Alper B, Erdogan B, Erdogan MÖ, Bozan K, Can M. Associations of Trauma Severity with Mean Platelet Volume and Levels of Systemic Inflammatory Markers (IL1 β , IL6, TNF α , and CRP). *Mediators Inflamm* [Internet]. 2016 [cited 2025 Aug 25];2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27127347/>
115. Demirin H, Özhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Çil H, Güneş C, Yıldırım HA. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res*. 2011;128(4):358–360. doi: 10.1016/j.thromres.2011.05.007
116. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2015 [cited 2025 Aug 30];60(6):509–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980780/>
117. Khandelwal SS, Randleman JB. Current and future applications of corneal cross-linking. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2015 May 9 [cited 2025 Aug 30];26(3):206–13. Available from: https://journals.lww.com/co-ophthalmology/fulltext/2015/05000/current_and_future_applications_of_corneal.12.aspx
118. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2011 Apr [cited 2025 Aug 30];37(4):691–700. Available from: https://journals.lww.com/jcrs/fulltext/2011/04000/corneal_thickness_changes_after_corneal_collage.12.aspx
119. Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking: A review of 1-year outcomes. *Eye Contact Lens* [Internet]. 2014 [cited 2025 Aug 30];40(6):345–52. Available from: https://journals.lww.com/claojournal/fulltext/2014/11000/corneal_collagen_cross_linking__a_review_of_1_year.5.aspx
120. Greenstein SA, Hersh PS. Characteristics influencing outcomes of corneal collagen crosslinking for keratoconus and ectasia: Implications for patient selection. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Aug 30];39(8):1133–40. Available from: https://journals.lww.com/jcrs/fulltext/2013/08000/characteristics_influencing_outcomes_of_corneal.2.aspx
121. Wajnsztajn D, Shmueli O, Zur K, Frucht-Pery J, Solomon A. Predicting factors for the efficacy of cross-linking for keratoconus. *PLoS One* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Aug 30];17(2):e0263528. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8812864/>
122. Baksoellah Z, Lavy I, Baydoun L, Hooijmaijers HCM, Van Dijk K, Melles GRJ. Corneal Tomographic Changes After UV Cross-Linking for Corneal Ectasia (1-Year Results). *Cornea* [Internet]. 2017 [cited 2025 Sep 1];36(12):1498–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28837529/>
123. Vaccaro S, Vivarelli C, Yu AC, Pecora N, Lionetti G, Gioia R, et al. Longitudinal Changes of Cornea Volume Measured by Means of Anterior Segment-Optical Coherence Tomography in

- Patients with Stable and Progressive Keratoconus. *Life* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Sep 2];14(2):176. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10890364/>
124. Ostadian F, Nickkhah S, Farrahi F, Rad AM. Evaluation of changes in corneal volume, volume and angle of anterior chamber in keratoconus patients using Pentacam after CXL. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2021 Oct [cited 2025 Sep 2];10(10):3820. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8653477/>
 125. Toprak I, Yildirim C. Scheimpflug parameters after corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2013 Jun 9 [cited 2025 Sep 2];23(6):793–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23787458/>
 126. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SPS. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Sep 2];35(3):425–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19251133/>
 127. Yang Q, Ju G, He Y. Corneal densitometry: A new evaluation indicator for corneal diseases. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Sep 1];70(1):132–40. Available from: <https://www.surveyophthalmol.com/action/showFullText?pii=S003962572400122X>
 128. Gustafsson I, Bizios D, Ivarsen A, Hjortdal J. The intra- and inter-day repeatability of corneal densitometry measurements in subjects with keratoconus and in healthy controls. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Sep 1];13(1):5566. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10076276/>
 129. Alnawaiseh M, Eter N. Corneal densitometry: Value for keratoconus diagnostics. *Ophthalmologie* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Sep 1];115(9):737–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00347-018-0667-3>
 130. Anayol MA, Sekeroglu MA, Ceran BB, Dogan M, Gunaydin S, Yilmazbas P. Quantitative assessment of corneal clarity in keratoconus: a case control study of corneal densitometry. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2025 Sep 1];26(1):18–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165332/>
 131. Alnawaiseh M, Zumhagen L, Zumhagen S, Schulte L, Rosentreter A, Schubert F, et al. Corneal Densitometry as a Novel Technique for Monitoring Amiodarone Therapy. *Ophthalmology* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Sep 1];123(11):2294–9. Available from: <https://www.aaojournal.org/action/showFullText?pii=S016164201630762X>