T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

KERATOKONUS HASTALARINDA SERUMDA KOLLAJEN SENTEZİNDE ROL ALAN PROKOLLAJEN C PROTEİNAZ ARTIRICI PROTEİN 1 VE PROKOLLAJEN C PROTEİNAZ ARTIRICI PROTEİN 2 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zehra GÜVEN SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILDIRIM

ERZURUM - 2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Zehra GÜVEN SAĞLAM

Anabilim Dalı : Göz Hastalıkları ABD

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Dr.Öğr.Üyesi Mustafa YILDIRIM -18.10.2023

Sınav tarihi: 13/ 09 / 2024

Tezin Konusu ve Başlığı : Keratokonus Hastalatında Kollajen Sentezinde Rol Alan Prokollajen Proteinaz Artırıcı Protein -1 ve Prokollajen Proteinaz Artırıcı Protein-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Belirlenme Tarihi :10/05/2022

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif (x) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.İbrahim KOÇER	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr.Orhan BAYKAL	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Mustafa YILDIRIM	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

‘Keratokonus Hastalarında Serumda Kollajen Sentezinde Rol Alan Prokollajen C Proteinaz Artırıcı Protein 1 ve Prokollajen C Proteinaz Artırıcı Protein 2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 26.10.2023 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/839 sayılı kararı ile Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILDIRIM denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Zehra GÜVEN SAĞLAM tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kornea 3
2.1.1. Anatomi 3
2.1.2. Kornea Fizyolojisi 4
2.2. Keratokonus 6
2.1.1. Keratokonus Tanımı 6
2.1.2. Keratokonus Epidemiyoloji 7
2.1.3. Keratokonus Etyoloji ve Histopatolojisi 8
2.1.3.1. Genetik 9
2.1.3.2. Selüler Biyokimya 10
2.1.3.3. Biyomekanik Faktörler 10
2.1.3.4. Biyomoleküler Kollajen Sentezi 11
2.1.3.5. Prokollajen C-Proteinaz Arttırıcı-1/2 (PCPE-1/2) 12
2.1.4. Keratokonus Risk Faktörleri 14
2.1.5. Keratokonus Tanısı 14
2.1.5.1. Keratokonus Klinik Bulgu ve Özellikleri 14
2.1.5.2. Keratokonus Hastalığının Tanısında Kullanılan Yöntemler ve Parametreler 18
2.1.5.2.1. Keratometri 21
2.1.5.2.2. Korneal Topografik İndeksler 21
2.1.6. Keratokonus Sınıflandırılması 21
2.1.7. Keratokonusta Progresyonun Tanımlanması ve Hastalık Takibi 24

2.1.8. Keratokonus Yönetimi ve Tedavisi 26
2.1.8.1. Hafif Keratokonus 27
2.1.8.2. Orta Şiddette Keratokonus 27
2.1.8.3. Şiddetli Keratokonus 27
2.1.9. Keratokonus Tedavisinde Kullanılan Kontakt Lens Tipleri 28
2.1.9.1. Rijid/Sert Gaz Geçirgen Kontakt Lensler (RGP) 28
2.1.9.2. Yumuşak Kontakt Lensler 29
2.1.9.3. Korneoskleral ve Skleral Lensler 29
2.1.9.4. Hibrit Lensler 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü 31
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇLAR 49
KAYNAKLAR 51

KISALTMALAR DİZİNİ

AOR : Odds Ratio
BMP-1 : Bone Morphogenetic Protein-1
BSCVA : Best Spectacle-Corrected Visual Acuity
CCL : Corneal Cross-Linking
CLEK : Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus
CLMI : Cone Location and Magnitude Index
CoR : Coefficient of Repeatability
D : Dioptri
ECM : Extracellular Matrix
EDTA : Ethylenediaminetetraacetic Acid
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GP : Gas Permeable
ICRS : Intrastromal Corneal Ring Segments
Kmax : Maximum Keratometry
Kmin : Minimum Keratometry
LIC : Liver Iron Concentration
MMP : Matrix Metalloproteinase
MRSE : Manifest Refractive Spherical Equivalent
NTR : Netrin-Like Domain
OKT : Optik Koherans Tomografi
PCOLCE : Procollagen C-Proteinase Enhancer
PCPE-1 : Procollagen C-Proteinase Enhancer-1
PCPE-2 : Procollagen C-Proteinase Enhancer-2
PBS : Phosphate-Buffered Saline
PRK : Photorefractive Keratectomy
RCF : Relative Centrifugal Force
RGP : Rigid Gas Permeable
SS : Standart Sapma
VWF : Von-Willebrand Factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kornea anatomik yapısı. 4
Şekil 2. Kollejen Sentez Aşamaları 5
Şekil 3. Akut hidrops 16
Şekil 4. Munson belirtisi 17
Şekil 5. Fleischer halkası. 17
Şekil 6. Aksiyal harita 18
Şekil 7. Posterior elevasyon haritası 19
Şekil 8. Pakimetri haritası 20
Şekil 9. Kontakt lensler 30

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Keratokonus Progresyonunun Değerlendirilmesinde ve Korneal Çapraz Bağlama Endikasyonlarında Göz Önünde Bulundurulan Kriterler..... 25
Tablo 2. Ektazi Progresyonunu Gösteren Kriterler 26
Tablo 3. Grupların Dağılımı 35
Tablo 4. Grupların Demografik Özellikler Yönünden Kıyaslanması 35
Tablo 5. Grupların PCPE1 ve PCPE2 yönünden Kıyaslanması..... 36
Tablo 6. Cinsiyete Göre PCPE1 ve PCPE2 yönünden Kıyaslanması 37
Tablo 7. Kontrol Grubunda PCPE1 ile PCPE2'nin Korelasyonu 37
Tablo 8. Hasta Grubunda PCPE1 ile PCPE2'nin Korelasyonu..... 37
Tablo 9. Hasta Grubunda Evrelere Göre PCPE1 ve PCPE2 Kıyaslanması 39

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde çok değerli katkıları olan Sayın Prof. Dr. Orhan BAYKAL'a, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İbrahim KOÇER'e, Sayın Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN'a, Sayın Prof. Dr. Orhan ATEŞ'e, Sayın Doç. Dr. Emine ÇİNİCİ'ye, Sayın Doç. Dr. Sadullah KELEŞ'e, Sayın Dr. Öğr. Gör. Büşra ÇALIŞKAN'a,

Tezimin hazırlanmasında tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen, tez danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Gör. Mustafa YILDIRIM'a,

Tezimle ilgili biyokimyasal analizleri gerçekleştiren ve tezimin yazım aşamasında da beni destekleyen Sayın Doç. Dr. Esra LALOĞLU'na,

İhtisas eğitimim süresi boyunca beraber çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Uzmanlık tezi projemi destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Eğitimim boyunca desteklerini benden esirgemeyen kliniğimizin değerli hemşire ve çalışanlarına,

Eğitim hayatım boyunca beni her daim destekleyen ve bugünlere gelmeme vesile olan sevgili aileme,

Desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Ecz. Mustafa Bahadır SAĞLAM'a, çocuklarım Özgenur ve Kerem'e teşekkür ederim.

Dr. Zehra GÜVEN SAĞLAM

ÖZET

Keratokonus Hastalarında Serumda Kollajen Sentezinde Rol Alan Prokollajen C Proteinaz Artırıcı Protein 1 ve Prokollajen C Proteinaz Artırıcı Protein 2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine müracaat eden, Keratokonus tanısı almış hastalarda ve tamamen sağlıklı bireylerde serumda Prokollajen C Proteinaz Artırıcı Protein 1 ve Prokollajen C Proteinaz Artırıcı Protein 2 (PCPE-1/PCPE-2) düzeylerine bakılarak Keratokonus hastalığında etkili olabilecek biyomoleküller araştırılacaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Atatürk Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan 26.10.2023 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/839 sayılı (EK-1) etik kurul onayı sonrası başlanmış ve çalışma süresince Helsinki bildirgesi ilkelerine bağlı kalınmıştır. Prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 130 olgu dahil edilmiştir. Çalışma metodolojik olarak hasta (n=65) ve kontrol (n=65) olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. PCPE1 seviyeleri, hasta grubunda 8.89 ± 4.45 (medyan: 7.38) iken, kontrol grubunda 16.91 ± 11.30 (medyan: 13.18) olarak bulunmuştur. Bu fark, p = 0.001 ile istatistiksel olarak anlamlıdır. Hasta grubunda PCPE2 seviyeleri 10.32 ± 8.01 (medyan: 6.75) iken, kontrol grubunda 19.62 ± 13.81 (medyan: 13.96) olarak saptanmıştır. Bu fark, p = 0.001 ile istatistiksel olarak anlamlıdır. Hasta grubunda PCEP1 ile PCPE2 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r=0,768, p=0,001). PCEP1 (p=0,001) ile PCPE2 (p=0,001) düzeyleri açısından evreler arasında anlamlı farklar saptanmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızdaki bulgular, PCPE-1 ve PCPE-2'nin keratokonus hastalığındaki önemli rollerini ve bu proteinlerin ilerleyen evrelerdeki seviyelerindeki azalışın, hastalığın biyokimyasal süreçlerinde belirgin bir etkisi olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, PCEP1, PCPE2

ABSTRACT

Evaluation of Procollagen C Proteinase Enhancer Protein 1 and Procollagen C Proteinase Enhancer Protein 2 Levels in the Serum of Patients with Keratoconus and Their Role in Collagen Synthesis

Aim: The aim of this study is to investigate potential biomolecules that may be effective in keratoconus by measuring the levels of Procollagen C Proteinase Enhancer Protein 1 and Procollagen C Proteinase Enhancer Protein 2 (PCPE-1/PCPE-2) in the serum of patients diagnosed with keratoconus and healthy individuals who applied to the ophthalmology outpatient clinic of Atatürk University Medical Faculty Hospital.

Materials and Methods: The study was initiated after receiving approval from the Ethics Committee of Atatürk University Medical Faculty Hospital (Approval No: B.30.2.ATA.0.01.00/839) on 26.10.2023 and was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. It is a prospective descriptive study.

Results: A total of 130 cases were included in the study, which were methodologically divided into two groups: patients (n=65) and controls (n=65). PCPE1 levels were 8.89 ± 4.45 (median: 7.38) in the patient group and 16.91 ± 11.30 (median: 13.18) in the control group, with this difference being statistically significant (p = 0.001). In the patient group, PCPE2 levels were 10.32 ± 8.01 (median: 6.75), while in the control group, they were 19.62 ± 13.81 (median: 13.96), with this difference also being statistically significant (p = 0.001). A positive significant correlation was found between PCPE1 and PCPE2 in the patient group (r=0.768, p=0.001). Significant differences were detected between stages in terms of PCPE1 (p=0.001) and PCPE2 (p=0.001) levels.

Conclusions: Our findings suggest that PCPE-1 and PCPE-2 play significant roles in keratoconus and that the decrease in the levels of these proteins in the advanced stages may have a notable impact on the biochemical processes of the disease.

Keywords: Keratoconus, PCPE1, PCPE2

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Keratokonus, korneanın merkezi ve çevresel kısımlarında görülen düzensiz konik şekil alması ve incelmesi ile karakterize, idiyopatik, non-inflamatuar ve progresif seyirli bir ektazi hastalığıdır. Çoğunlukla izole bir durum olarak ortaya çıksa da Down Sendromu, Leber konjenital amavrozu ve mitral kapak prolapsusu gibi hastalıklarla ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Keratokonusun tedavisinde kontakt lens kullanımı en yaygın yöntemdir. Kontakt lens ve diğer tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda ise kornea nakli, en etkili ve başarılı yöntem olarak öne çıkar. Keratokonuslu kornealarda üç önemli histopatolojik özellik göze çarpar: korneal stromada incelme, Bowman tabakasında fragmentasyon ve korneal epitel bazal membranında demir birikimi [1].

Korneanın ekstrasellüler matriksi (ECM), özellikle kollajen açısından zengindir ve bu bileşenlerin sentezi, korneanın gelişimi ve olgunlaşması sırasında spesifik bir programı takip eder [2]. Keratokonusun patogenezi ve altında yatan biyokimyasal süreçler henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yapısal bileşen kaybı nedeniyle korneada incelme görülür, fakat bu durumun kesin nedenleri bilinmemektedir. Hastalıkta kollajen lamel sayısında azalma olduğu ve Maatta ve arkadaşlarının kollajen tip 3, 15 ve 18 arasında farklılıklar bulduğu, bu farklılıkların yara iyileşme sürecinde rol oynayabileceği düşünülmektedir [3, 4]. Keratokonusdaki stromal incelme, proteaz aktivitesindeki artışa ve proteaz inhibitörleri olan α2-makroglobulin ve α1-antiproteaz seviyelerindeki azalmaya bağlanmaktadır [5]. Prokollajen C-proteinaz artırıcı (PCPE-1) ve BMP-1 gibi ekstrasellüler matriks proteinleri, prokollajen işlenmesinde etkili rol oynarlar. PCPE-1, çeşitli proteinlerle etkileşime girerek kollajen olgunlaşması dışında farklı biyolojik süreçlerde de önemli olabileceğini göstermektedir. Gen ontolojisi terimlerine dayalı PCPE-1 etkileşim ağı analizi, bu proteinin kollajen birikimindeki rolünün yanı sıra tümör büyümesi, nörodejeneratif hastalıklar ve anjiyogenezde de etkili olabileceğini düşündürmektedir [6].

PCPE-1, prokollajen I-III'ün biyosentetik işlenmesinde yer alan proteinazların aktivitesini artıran bir protein olarak tanımlanmıştır ve kornea skar dokusu oluşumunda da rol oynayabilir [7]. Yara iyileşmesi sırasında korneada PCPE-1 mRNA ekspresyonunun arttığı, ancak normal korneada PCPE-2 ekspresyonunun PCPE-1'e kıyasla daha düşük seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir [8]. Prokollajen COOH-terminal proteinaz artırıcı (PCPE), tip 1 prokollajen COOH-terminal propeptidini bağlayan ve bunun BMP-1 gibi prokollajen proteinazlar tarafından bölünmesini güçlendiren bir glikoproteindir [9]. Keratokonus hastalarının stromasında ve epitelinde big-h3 proteininde azalma gözlemlenmiştir [10, 11]. Sonuç olarak, keratokonus hastalığında korneal kollajen sentez dengesinde ve ekstrasellüler matriks oluşumunda meydana gelen disfonksiyon, korneal patolojilere bağlı olarak bu moleküllerin etkin rol oynayabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine müracaat eden, Keratokonus tanısı almış hastalarda ve tamamen sağlıklı bireylerde serumda Prokollajen C Proteinaz Artırıcı Protein 1 ve Prokollajen C Proteinaz Artırıcı Protein 2 (PCPE-1/PCPE-2) düzeylerine bakılarak Keratokonus hastalığında etkili olabilecek biyomoleküller araştırılacaktır.

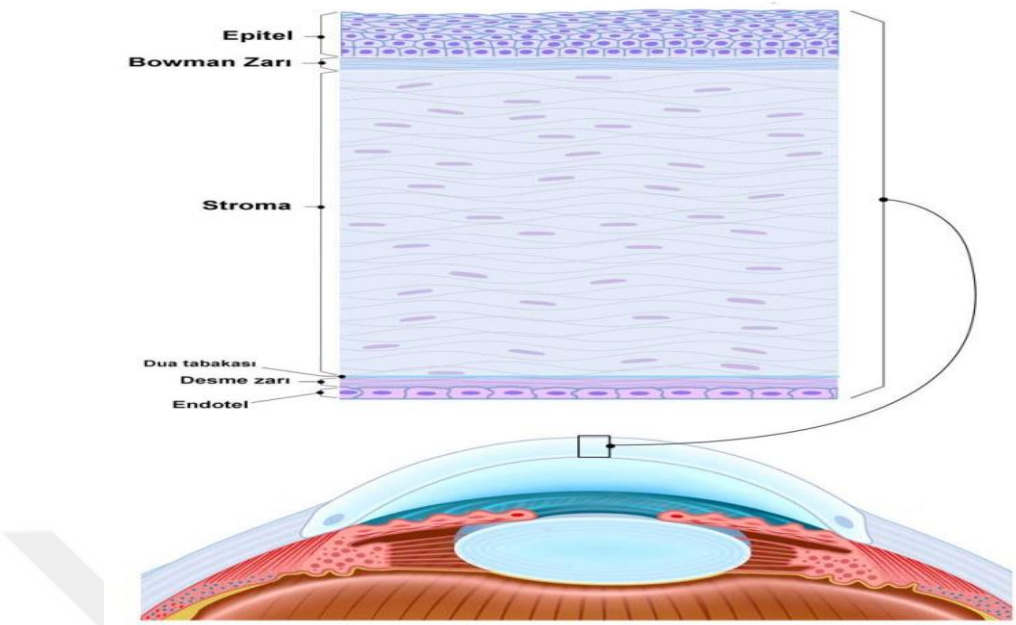
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea

2.1.1. Anatomi

Kornea, gözün en dış kısmında yer alan, kubbe şeklinde ve şeffaf bir yapıdır. Beş temel tabakadan oluşur:

1. **Epitel Tabakası:** Kornea yüzeyinin en dış tabakasıdır ve çok katlı yassı epitel hücrelerinden oluşur. Bu tabaka, korneayı dış etkenlerden korur ve yara iyileşmesini sağlar [12].
2. **Bowman Zarı:** Epitel tabakasının hemen altında yer alan ince ama dayanıklı bir tabakadır. Koruyucu bir bariyer görevi görür ve yaralanmalara karşı dirençlidir [13].
3. **Stroma:** Kornea kalınlığının yaklaşık %90'ını oluşturan bu tabaka, düzenli olarak dizilmiş kollajen lifleri ve su içerir. Bu sayede korneanın şeffaflığı ve dayanıklılığı sağlanır [14].
4. **Dua Tabakasi:** Korneanın son zamanlarda keşfedilmiş bir katmanıdır ve Descemet zarı ile korneal stroma arasında yer alır. Bu katman, yaklaşık 10-20 mikron kalınlığındadır. Dua tabakası, özellikle kornea cerrahisi ve hastalıklarının daha iyi anlaşılmasında önemli bir rol oynamaktadır [15].
5. **Descemet Zarı:** Stroma ile endotel tabakası arasında yer alan güçlü ve esnek bir tabakadır [16].
6. **Endotel Tabakası:** Kornea iç yüzeyinde bulunan tek sıra hücrelerden oluşan tabaka, sıvı dengesini sağlayarak korneanın şeffaflığını korur [16].



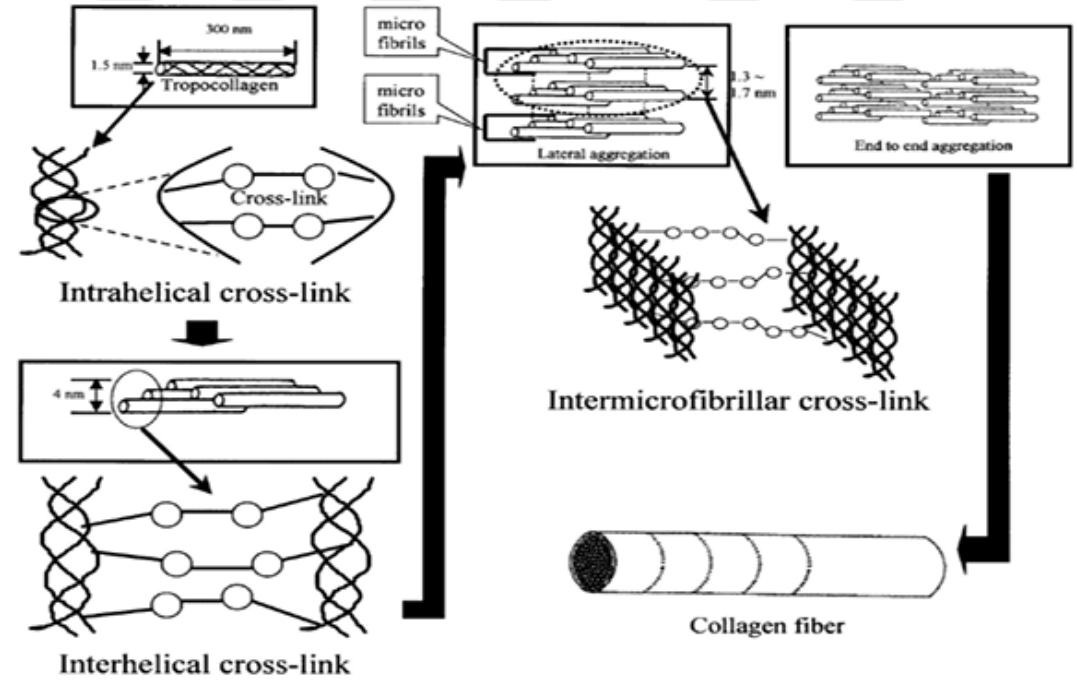
Şekil 1. Kornea anatomik yapısı [17].

2.1.2. Kornea Fizyolojisi

Kornea, ışığın göze girişini sağlar ve kırılma gücü ile retina üzerine odaklanmasını destekler. Korneanın şeffaflığı ve düzgün yüzeyi, görme kalitesini doğrudan etkiler.

A. **Şeffaflık:** Kornea, düzenli hücre dizilimi ve kollajen liflerinin paralel yapısı sayesinde ışığın geçişine izin verir. Endotel hücreleri, sıvı pompalama mekanizmalarıyla korneanın hidratasyonunu düzenler ve şeffaflığı korur. Hidrasyonun doğru düzeyde tutulması, korneanın düzgün ve net bir şekilde ışığı kırabilmesi için kritiktir [18].
B. **Kornea Kollajen Sentezi:** Korneanın yapısal bütünlüğü ve fonksiyonelliği, kollajen sentezi ile sağlanır. Kollajen sentezi süreci, fibroblast hücreler tarafından gerçekleştirilir ve birkaç aşamadan oluşur:
    1. **Prokollajen Sentezi:** Fibroblast hücreleri, endoplazmik retikulum içinde prokollajen moleküllerini üretir. Prokollajen, kollajenin öncül formudur ve üç alfa zincirinden oluşur [19].

2. **Prokollajen Modifikasyonu ve Salınımı:** Prokollajen molekülleri, Golgi aygıtında glikozilasyon ve hidroksilasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlara uğrar. Bu işlemler tamamlandıktan sonra prokollajen hücre dışına salınır [19].
3. **Prokollajen C ve N-Terminal Kesimi:** Hücre dışında, prokollajen moleküllerinin C ve N-terminal bölgeleri, prokollajen C-proteinaz ve N-proteinaz enzimleri tarafından kesilir. Bu kesimler, olgun kollajen moleküllerinin oluşmasını sağlar [19].
4. **Kollajen Fibril Oluşumu:** Olgun kollajen molekülleri, düzenli bir şekilde yan yana gelerek kollajen fibrilleri oluşturur. Bu fibriller, korneanın dayanıklılığını ve şeffaflığını sağlar [20].
5. **Kollajen Liflerinin Düzenlenmesi:** Kollajen fibrilleri, kornea stromasında düzenli ve paralel bir şekilde dizilir. Bu düzen, ışığın korneadan geçerken minimum dağılmasını ve maksimum şeffaflık sağlamasını mümkün kılar [21].



Şekil 2. Kollejen Sentez Aşamaları [22]

C. Proteinlerin Rolü:

- **BMP-1 (Bone Morphogenetic Protein-1):** BMP-1, prokollajen C-proteinaz aktivitesi ile prokollajen moleküllerinin olgun kollajene dönüşümünde kritik rol oynar [21].
- **Tolloid-Like Proteinler (mTLL1 ve mTLL2):** Bu proteinler, BMP-1 ile benzer şekilde prokollajen moleküllerinin olgunlaşmasını sağlar. mTLL1'in, BMP-1'den farklı olarak Ca2+ bağımsız aktivite gösterebildiği belirlenmiştir [16].
- **PCPE-1 (Procollagen C-Proteinase Enhancer-1):** PCPE-1, BMP-1 ve diğer tolloid-like proteinazların aktivitesini artırarak kollajen sentezinin hızlanmasını sağlar. PCPE-1, özellikle kollajen fibril oluşumu ve doku onarımı süreçlerinde önemli rol oynar [23].
- **PCPE-2 (Procollagen C-Proteinase Enhancer-2):** PCPE-2, PCPE-1'e benzer şekilde procollagen C-proteinase aktivitesini artırır. PCPE-2'nin aktivitesi ve yapı farklılıkları şu şekilde açıklanabilir [24]:
- PCPE-2, güçlü kollajen bağlanma kapasitesine sahip olup, özellikle gelişimsel dokularda ve yetişkin kalbinde yüksek düzeyde ifade edilir.
- PCPE-2'nin yapısı PCPE-1'den farklıdır ve bu, hücre katmanlarına daha yüksek bağlanma afinitesi sağlar.
- PCPE-2'nin heparine daha güçlü afinitesi olduğu gösterilmiştir, bu da hücre yüzeyine daha yüksek bağlanma kapasiteleri sağlar.

2.2. Keratokonus

2.1.1. Keratokonus Tanımı

‘Kéras’ (kornea) ve ‘conus’ (koni) gibi Yunan kökenli terimlerin birleşimiyle oluşan Keratokonus, korneanın koni biçimini alması anlamına gelir. Keratokonus, korneanın giderek incelip dikleştiği, bu durumun düzensiz astigmatizm ve görme netliğinde düşüşe neden olduğu bilateral ve asimetrik bir göz hastalığı olarak günümüzde tanımlanır [25]. Bu hastalıkta kornea incelmesi çoğunlukla merkezi veya merkeze yakın korneada, özellikle de infero-temporal bölgede görülür [26].

Geleneksel anlayışta, keratokonus inflamatuar olmayan bir durum olarak ifade edilse de, son dönem çalışmalar inflamatuar aracıların aktivitesinde belirgin değişiklikler olduğunu ve keratokonuslu gözlerde sık sık oküler inflamasyonun gözlemlendiğini ortaya koymaktadır [27], bu da durumun inflamatuar yönlerinin olduğuna işaret etmektedir [28]. Her ne kadar bilateral bir hastalık olsa da, çoğunlukla iki gözden biri diğerine göre daha şiddetli etkilenir [29]. Keratokonus, farklı etnik kökenlerden bireyleri ve her iki cinsiyeti de etkileyebilir. Çoğu zaman bağımsız bir göz rahatsızlığı olarak karşımıza çıksa da, bazı durumlarda diğer göz ve sistemik hastalıklarla bir arada görülebilir [1].

2.1.2. Keratokonus Epidemiyoloji

Keratokonusun Epidemiyolojik Özellikleri Epidemiyoloji alanında yapılan çalışmalar, keratokonusun yaygınlığı ve yıllık vaka sayısında dünya çapında büyük farklılıklar olduğunu göstermektedir. Keratokonusun prevalansı, her 100.000 kişide yaklaşık 0.2 ila 4.790 arasında, insidans oranı ise her yıl 100.000 kişi başına 1.5 ila 25 arasında değişiklik göstermektedir. Bu oranlar, özellikle 20 ile 30 yaş aralığındaki bireyler arasında daha yüksek görülmektedir [30]. Farklı araştırmalardaki bu çeşitlilik, araştırmanın yapıldığı coğrafi bölge ve incelenen nüfusun etnik kökeni, keratokonus tanımı ve teşhis kriterlerinin yanı sıra, çalışma dizaynı ve katılımcıların yaş ile kohort özelliklerine göre değişkenlik gösterdiği için ortaya çıkmaktadır. Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmada, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir prevalans araştırmasında, Özalp ve ekibi tarafından üniversite bazında yapılan popülasyon çalışması sonucunda keratokonus prevalansı %2.4 olarak belirlenmiştir [31].

Hindistan'ın belirli bölgeleri ve Orta Doğu gibi sıcak iklimlere sahip çöl alanları, keratokonus gelişimi açısından daha yüksek bir risk taşır. Bu, iklim faktörlerinin keratokonus oluşumunda etkili olduğunun bir göstergesidir. Ultraviyole ışığa maruz kalmanın yol açtığı oksidatif stres, enzimatik aktivitelerde ve kollojen sentezine katılan enzimlerde değişikliklere sebep olur, bu da keratokonusun oluşum sürecini teşvik eder [32]. Diğer yandan, Norveç, Danimarka gibi İskandinav ülkeleri, Rusya ve Japonya gibi soğuk iklimli ve güneş ışığına daha az maruz kalan ülkelerde

keratokonus prevalansı düşük seviyelerde gözlemlenmiştir. Bunun tersine, Ortadoğu ve Hindistan gibi daha kurak ve güneşli iklimlere sahip bölgelerde keratokonus prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [33, 34].

Keratokonus, her iki cinsiyette de görülmekle birlikte, kadın ve erkekler arasında görülme sıklığı açısından belirgin bir fark olup olmadığı konusunda net bir sonuca varılamamıştır. Bazı araştırmalar, iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterirken, bazı çalışmalar kadınlarda daha yüksek bir prevalans olduğunu belirtmektedir [35]. Diğer çalışmalarsa, araştırmacıların erkeklerde daha yüksek bir prevalans rapor ettiklerini ortaya koymaktadır [36].

2.1.3. Keratokonus Etyoloji ve Histopatolojisi

Keratokonus hastalığının oluşumuna dair kesin bir açıklama henüz bulunamamış olup, hastalığın gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Özellikle, son zamanlarda kaskad hipotezi, keratokonusun gelişiminde önemli bir rol oynayan faktörler arasında yer almaktadır. Bu hipoteze göre, genetik yatkınlık, mekanik hasarlar ve korneadaki enzimatik değişikliklerin yanı sıra keratositlerin ölümüne neden olan faktörler, hastalığın oluşum sürecinde önemlidir [37]. Korneada nitrik oksit yolu ve lipid peroksidasyonunun zarar görmesi, oksidatif stresi tetikleyerek keratokonusun başlamasına ve ilerlemesine neden olan bir dizi reaksiyonu başlatır. Bu oksidatif stres, zararlı yan ürünlerin birikmesine, proteinlerin yapısının bozulmasına, enzimatik aktivitelerde değişikliklere ve sonuç olarak hücre ölümüne yol açar, ardından fibrozis gelişimi takip eder.

Keratokonusla ilişkili üç temel histopatolojik özellik; kornea epiteli bazal membranında demir birikimi, bowman tabakasında çatlaklar ve kornea stromasında incelmedir [38]. Diğer gözlemlenen korneal değişiklikler arasında epitel kalınlığında azalma, stroma tabakasında kollojen fibrillerin yoğunluğunun artması ve derin stromada oluşan yaralar bulunur. Korneanın çeşitli katmanlarında, özellikle epitel ve stroma tabakalarında bazı kollojen tiplerinin azalması gözlenmiştir, Descement tabakasının etkilenmesi ise oldukça nadirdir, ancak akut hidrops durumlarında bu

tabaka da zarar görebilir. Endotel hücrelerinde dejenerasyon ve morfolojik değişiklikler gözlemlenebilir [39].

Keratokonusun incelenmesinde ışık mikroskopisi, optik koherans tomografi (OKT) ve konfokal mikroskopi gibi in vivo tekniklerinden yararlanılmıştır, in vitro araştırmalarda ise ışık ve elektron mikroskobu kullanılmıştır. Keratokonus ile ilişkili korneal değişiklikler genellikle tipik ve atipik olarak iki kategoriye ayrılır. Tipik değişiklikler, stroma ve santral epitel tabakasında incelme ile bowman tabakasında çatlakların gözlemlenmesidir, atipik değişikliklerde ise bu çatlaklar yoktur ve epitel tabakasında incelme nadiren görülür [40]. Keratokonus hastalarının büyük çoğunluğunda tipik değişiklikler tespit edilir. Sandali ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, OKT kullanılarak keratokonusun ilerlemesini belirlemek amacıyla bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre, hastalığın ilerleyişinde kornea epitel ve stroma tabakasında incelme (Evre 1), epitel ve stroma tabakasında kalınlaşma ve bowman tabakasında anormallikler (Evre 2), epitelde kalınlaşma ve stromal incelme ile bowman tabakasında çatlaklar (Evre 3), tam kat stromal skarlaşma (Evre 4) ve akut hidrops (Evre 5) gözlemlenir [41].

2.1.3.1. Genetik

Keratokonus, genetik faktörlerin etkilediği bir hastalık olarak uzun zamandır kabul görmektedir. Down sendromu [42], Leber konjenital amarozisi [43], Ehlers-Danlos sendromu [44] ve Noonan sendromu [45] gibi çeşitli genetik sendromlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda, birinci derece akrabalarda görülme sıklığı [46] ve monozigotik ikizler arasında rastlanma oranı [47], genetik faktörlerin varlığını destekler niteliktedir. Aile içinde keratokonus öyküsü bulunmayanlara kıyasla, keratokonuslu bir bireyin akrabalarında hastalık gelişme riskinin 15 ila 67 kat arasında daha yüksek olduğu bildirilmektedir [48]. Keratokonus, belirli ailelerde otozomal dominant veya resesif kalıtım modeline uygun şekilde geçiş gösterebilmektedir [49]. Ancak, sporadik vakaların Mendel kalıtım modellerine uymadığı görülmektedir [50]. İlginç bir şekilde, keratokonuslu hastaların ebeveynlerinde yapılan bilgisayar destekli kornea topografisi çalışmaları, daha önceden belirlenenden daha fazla sayıda aile

üyesinde hastalığın varlığını ortaya çıkarmış, bu da genetik analizlerde yeni perspektifler sunmuştur [51].

2.1.3.2. Selüler Biyokimya

Keratokonusun patofizyolojisinde 117 protein ve protein sınıfının etkili olduğu bilinmektedir [52]. Kornea proteinlerinin değişen ekspresyonları, kollajen yapısını ve stromada yer alan keratositlerin apopitoz ve nekrozunu etkileyerek, keratokonuslu korneanın yapısal ve morfolojik bütünlüğünde önemli değişikliklere yol açar [53]. Keratokonus hastalığında, gözyaşında, korneada, aköz hümörde ve kanda bulunan oksidatif stres göstergeleri ve antioksidanların dengesizliği gözlemlenir, bu da redoks homeostazının bozulduğunu gösterir. Hastalık, özellikle reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile malondialdehit gibi oksidatif stres belirteerinde bir artışla ve aynı zamanda toplam antioksidan kapasite, aldehit/NADPH dehidrogenaz, laktoferrin/transferrin/albümin ve selenyum/çinko seviyelerinde önemli bir düşüşle ilişkilendirilir. Gözyaşlarında ve keratokonuslu hastaların kornealarında oksidatif stres belirteçleri, aköz hümöre kıyasla daha yüksekken, antioksidan seviyeleri gözyaşı, aköz hümör ve kanda azalmıştır. Stromal hücrelerde artan oksidatif stres belirteçleri ve endotelde azalan antioksidan seviyeleri de hastalıkla bağlantılıdır [54]. Keratokonus, proteaz inhibitörlerinin aktivitesinin inhibisyonu ve parçalayıcı enzimlerin yukarı düzenlenmesi ile ilişkilidir, bu durum korneanın incelmesine yol açar. Artan proteinaz aktivitesi, korneada parçalayıcı bir sürecin tetiklenmesine neden olur [55].

2.1.3.3. Biyomekanik Faktörler

Keratokonus ile ilişkili kornealarda, stromal kollajen fibrilleri çevresindeki proteoglikanların bozulması, kollajen fibriller arasında bulunan mikrofibrillerin yıpranmasına ve bozulmasına yol açmaktadır. Bu durum, kollajen fibrillerinin çapında azalmaya, dejenerasyon geçirmiş fibrillerden oluşan lamel sayısının ve dağılımının düşmesine sebep olur. Sonuç olarak, bu yapılar biyomekanik olarak daha zayıf, düzensiz ve dalgalanmaya daha yatkın hale gelir [56]; böylece, bu değişiklikler korneanın eğriliğinde değişikliklere ve sonucunda koni şeklinin oluşumuna neden olur. Katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin polimorfizmleri,

keratokonusun şiddeti ile ilişkili olup, bu durum hastalığın patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığını ortaya koyar [57]. Keratokonuslu kornealarda, aldehit dehidrogenaz sınıf 3 [58] ve süperoksit dismutaz enzim seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu iki enzim, reaktif oksijen türlerinin işlenmesinde önemli görevler üstlenir. Reaktif oksijen türlerinin birikimi, kornea dokusuna zarar verebilecek malondialdehit ve peroksinitrit gibi sitotoksik maddelerin birikimine yol açabilir [59].

Keratokonus gelişimi ile sert kontakt lens kullanımı arasında bir ilişki olduğu belirtilse de [60], bu kullanımdan kaynaklanan hücre morfolojisindeki değişiklikler nedeniyle olabilir [61], kontakt lens kullanımının keratokonus gelişimini doğrudan tetiklediği düşünülmemektedir.

2.1.3.4. Biyomoleküler Kollajen Sentezi

Biyomoleküler kollajen sentezi, vücudun bağ dokularında bulunan kollajen proteinlerinin biyolojik süreçlerle üretimidir. Kollajen, deri, kemikler, tendonlar, kıkırdak ve bağ dokularında yaygın olarak bulunan bir protein türüdür. Kollajen sentezi, hücreler içinde başlar ve birkaç biyokimyasal aşamadan oluşur [62].

Kollajen Sentezinin Aşamaları:

1. Transkripsiyon ve Çeviri: Kollajen sentezi, hücre çekirdeğinde bulunan DNA'dan mRNA'ya genetik bilginin transkripsiyonu ile başlar. mRNA, sitoplazmada ribozomlara taşınarak kollajen proteinlerinin amino asit zincirlerinin (prokollajen) sentezlenmesini sağlar [62].
2. Post-translasyonel Modifikasyonlar: Prokollajen, endoplazmik retikulum (ER) içine taşınır ve burada çeşitli modifikasyonlara uğrar:
    - Hidroksilasyon: Prokollajen zincirleri üzerinde prolin ve lizin amino asitlerinin hidroksilasyonu gerçekleşir. Bu işlem, hidroksilaz enzimleri ve C vitamini gerektirir [63].
    - Glikozilasyon: Prokollajen zincirlerine şeker molekülleri eklenir, bu da kollajen moleküllerinin stabilizasyonuna katkıda bulunur [64].

3. Üçlü Heliks Oluşumu: Hidroksilasyon ve glikozilasyon işlemlerinden sonra, üç prokollajen zinciri birleşerek üçlü heliks yapısını oluşturur. Bu yapılar, Golgi aygıtına taşınır ve burada paketlenerek hücre dışına salınır [65].
4. Ekstraselüler Modifikasyonlar: Hücre dışına salınan prokollajen, prokollajen peptidaz enzimleri tarafından propeptid bölgelerinden kesilerek olgun kollajen moleküllerine dönüştürülür. Bu olgun kollajen molekülleri, fibroblastlar tarafından salgılanan enzimler yardımıyla düzenlenir ve çapraz bağlar oluşturur [64].
5. Fibril Oluşumu: Olgun kollajen molekülleri, düzenli bir şekilde yan yana gelerek kollajen fibrillerini oluşturur. Bu fibriller, daha büyük kollajen liflerine birleşerek dokunun yapısal bütünlüğünü sağlar [62].

2.1.3.5. Prokollajen C-Proteinaz Arttırıcı-1/2 (PCPE-1/2)

Prokollajen C-Proteinaz Arttırıcı-1 (PCPE-1), kollajen sentezi sürecinde önemli rol oynayan bir glikoproteindir. Bu protein, Prokollajen CPproteinaz (PCP) ve özellikle Kemik (Bone) Morfogenetik Protein-1 (BMP-1) gibi enzimlerin aktivitesini artırarak, kollajen fibril oluşumunu hızlandırır [66]. ***CUB domainleri***, çeşitli proteinlerde bulunan ve genellikle protein-protein ve protein-ligand etkileşimlerinde rol oynayan bir yapı birimidir. "CUB" adı, bu domainlerin ilk keşfedildiği proteinlerin isimlerinin baş harflerinden türetilmiştir: Complement protein subcomponents C1r/C1s, Urchin embryonic growth factor, and BMP-1 [24]. ***NTR domaini (Netrin-Like Domain),*** bazı proteinlerde bulunan ve protein-protein etkileşimlerinde önemli rol oynayan bir yapı birimidir. NTR domainleri, genellikle hücre dışı matris proteinlerinde ve hücre sinyal iletiminde yer alan proteinlerde bulunur. NTR domainleri, belirli bir protein katlanma motifine sahiptir ve bu motif, proteinlerin diğer moleküllerle etkileşime girmesini sağlar. Bu domainler genellikle yaklaşık 80-100 amino asit uzunluğundadır ve yapısal olarak beta katlanma motifleri içerir. NTR domainleri, hücreler arası ve hücre-matris etkileşimlerinde önemli rol oynar. Bu etkileşimler, hücrelerin çevreleriyle iletişim kurmasını ve bağlanmasını sağlar. Hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşime girerek sinyal iletim yollarını düzenler. Bu süreç, hücre büyümesi, farklılaşması ve hareketi gibi hücresel olayları etkiler. PCPE-1 ve

PCPE-2 adlı proteinler, kollajen sentezinde önemli rol oynar ve NTR domainleri, BMP-1 ve heparin/heparan sülfata bağlanarak kollajen fibril oluşumunu hızlandırır. Netrinler, sinir sistemi gelişiminde önemli rol oynayan proteinlerdir. NTR domainleri, bu proteinlerin nöronlar arasında ve hücre-matris etkileşimlerinde işlev görmesini sağlar [23].

PCPE-1, iki CUB domaini ve bir netrin benzeri (NTR) domaini içerir. CUB domainleri, procollagen C-propeptidlerine bağlanarak PCP aktivitesini artırırken, NTR domaini BMP-1'e ve heparin/heparan sülfata bağlanır [21]. PCPE-1, BMP-1 ve diğer tolloid benzeri proteinazların aktivitesini artırarak kollajen fibril oluşumunu hızlandırır [23].

NTR domaini, hücre yüzeyinde heparan sülfat proteoglikanlarına bağlanarak PCPE-1'in perisellüler bölgedeki etkisini artırır [67]. PCPE-1, anjiyogenezi inhibe edici etkiler gösterir ve korneal yaralanmalarda epitel iyileşmesini hızlandırır [23]. PCPE-1, özellikle skar dokusunun oluşumunda ve fibrozisin çeşitli patolojik durumlarında önemli rol oynar. Bu nedenle, PCPE-1'in modülasyonu, fibrozis tedavilerinde potansiyel bir hedef olarak araştırılmaktadır [68].

Prokollajen C-Proteinaz Arttırıcı-2, PCPE-1'e benzer yapıda olan ve kollajen sentezinde rol oynayan bir glikoproteindir. PCPE-2, özellikle gelişimsel dokularda ve yetişkin kalbinde yüksek düzeyde ifade edilir. PCPE-2 de iki CUB domaini ve bir NTR domaini içerir. Ancak, glikozilasyon yapısı ve heparine bağlanma afinitesi açısından PCPE-1'den farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, PCPE-2'nin hücre katmanlarına daha yüksek bağlanma afinitesi sağlar [24].

Kollajen Bağlanma: PCPE-2, güçlü kollajen bağlanma kapasitesine sahiptir ve procollagen C-proteinaz aktivitesini artırır. Glikozilasyon: PCPE-2'nin glikozilasyon yapısı, hücre yüzeyine daha yüksek bağlanma kapasiteleri sağlar [24]. PCPE-2, özellikle gelişimsel süreçlerde ve kalp dokusunda önemli rol oynar. PCPE-2'nin yüksek heparin afinitesi, hücre yüzeyinde kollajen sentezinin düzenlenmesinde önemli olabilir [24].

2.1.4. Keratokonus Risk Faktörleri

Çeşitli çevresel ve ailesel faktörler, keratokonus gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Alerji ve atopi uzun süredir keratokonus ile ilişkilendirilmiştir, çalışmaların çoğunluğu pozitif bir ilişki göstermektedir ve bildirilen prevalans %11 ila %30'dur [61]. Keratokonus patogenezinde güçlü bir şekilde ilişkili diğer bir risk faktörü de göz ovmadır [69]. Bu majör risk faktörlerinin ortak bir aracısı, inflamatuar semptomları ve belirtileri olmayan bazı keratokonus hastalarında bile yüksek olarak tanımlanan Immunoglobulin E'dir [61]. Keratokonus hastalarında, yükselmiş serum spesifik İmmünoglobulin E seviyeleri için yüksek total serum İmmünoglobulin E düzeylerinin insidansı %52 ila %59 arasındadır [70]. Keratokonus vakasının, 2.051 ve 12.306 eşleştirilmiş kontrolün analizini içeren yakın tarihli bir çalışma, keratokonus ile Hashimoto tiroiditi ve enflamatuar cilt durumları arasında yeni ilişkiler tanımlamıştır ve keratokonus ile atopik durumlar arasındaki bilinen ilişkileri doğrulamıştır [71]. Bu son sonuçlar, keratokonusun çoklu immün aracılı hastalıklarla pozitif olarak ilişkili göründüğünü göstermektedir, bu da sistemik inflamatuar yanıtların keratokonusun başlangıcını etkileyebileceğine dair bir argüman sağlamaktadır.

2.1.5. Keratokonus Tanısı

Keratokonus tanısı öncelikle diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi hastalıktan şüphelenme ve sonrasında gerekli muayene ve tetkiklerin yapılması ile mümkün olur. Hastalığın tanısı biyomikroskopi ile muayene, keratometri, korneal topografi ve tomografinin birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir.

2.1.5.1. Keratokonus Klinik Bulgu ve Özellikleri

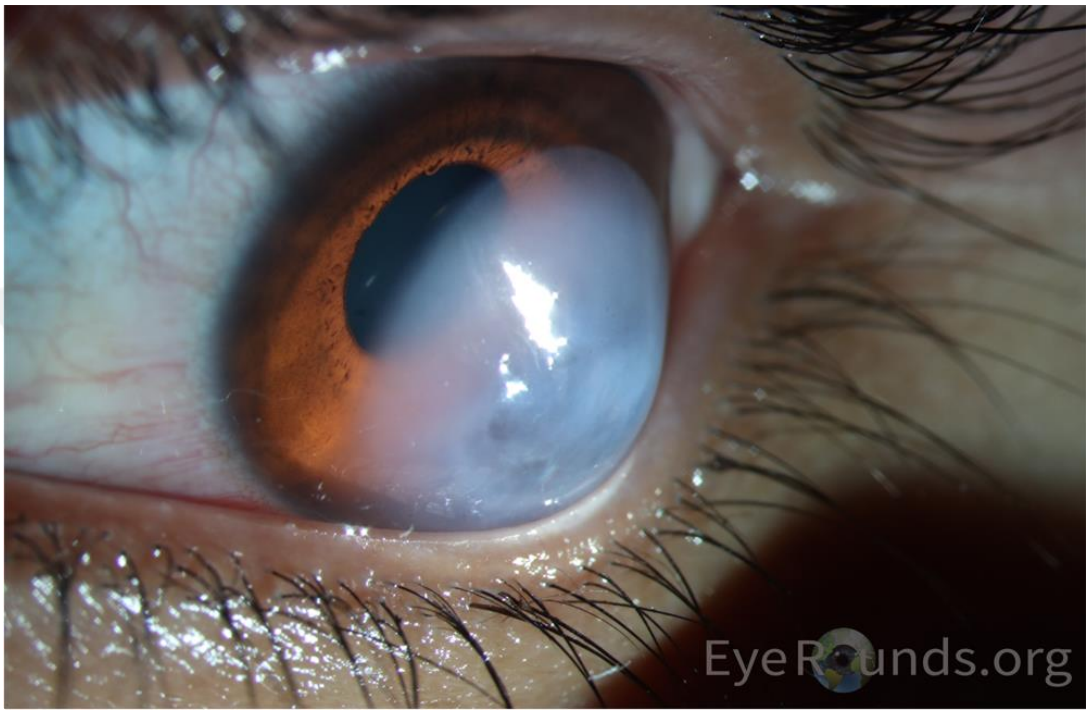
Keratokonus, genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü on yıllarında ortaya çıkıp dördüncü on yılda [72] stabilizasyona ulaşırken, bazı durumlarda daha erken (34) ya da daha geç [73] yaşlarda da gelişebileceği gözlemlenmiştir. Bu hastalık, çeşitli şiddet derecelerine sahip olup genellikle asimetrik bir seyir izlerken, tipik olarak her iki gözü de etkilemektedir [1].

Erken aşamalar sıklıkla subklinik veya form fruste keratokonus olarak adlandırılır; bu terimlerin kullanımı konusunda genel bir konsensus olmamakla birlikte, subklinik keratokonus genellikle diğer gözde keratokonus bulunan ve topografik işaretler (veya şüpheli topografik bulgular) gösteren, ancak normal korneal biyomikroskopi sonuçlarına sahip gözler için kullanılır. Form fruste keratokonus ise, diğer gözde keratokonus bulunan fakat normal topografi ve korneal biyomikroskopi bulgularına sahip gözlerle ilişkilendirilir [74]. Son araştırmalar, form fruste keratokonuslu gözlerde santral epitel kalınlığının stromal kalınlığa oranında artış ve asimetrik superior-nazal epitelyal incelme olduğunu; buna karşın, subklinik keratokonusta keratometrik ve korneal volümetrik değişikliklerin daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur [75]. Subklinik keratokonuslu gözlerde, asimetrik olarak yer değiştiren ön ve arka kornea apeksi, kornea incelmesi ve kornea hacminin kaybı gibi özellikler gözlemlenmiştir [76].

Keratokonusun en erken aşamalarını belirlemek, hastalığın yönetimi ve uzun vadeli prognoz açısından hayati öneme sahip olmasına rağmen, bu süreç zorluklar içermektedir. Erken dönemlerde keratokonus semptomları, basit refraktif hataların semptomlarına benzer olabilir ve eğer keratokonusun belirgin klinik belirtileri olmadan düzeltilmiş görme keskinliği 6/6 (yani 20/20) elde edilirse, kornea görüntülemesi yapılmadan hastalığın teşhisi zorlaşabilir. Keratokonusun ilerlemesiyle birlikte, gözlük ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde azalma, hafif bulanıklık veya görme bozukluğu gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Ektazi öncesi diğer yaygın belirtiler arasında hafif, lokalize korneal dikleşme, alt ve üst kornea eğriliği arasında artan fark ve özellikle koma benzeri aberasyonlarda artış bulunur [75]. Kornea incelmesi genellikle merkezi veya parasantral korneada, sıklıkla infero-temporal kadranında [77] görülür, ancak bazen üst lokalizasyonlar da bildirilmiştir [77]. En sık rastlanan koniler merkezi veya parasantral korneada bulunan nipple ve oval konilerdir, globus konileri ve periferik koniler ise daha nadir görülür [78].

Keratokonusun belirgin özelliklerinden biri, genellikle genç yaşta teşhis edilen, korneal boyanmaya, büyük kornea eğriliğine (>55 D veya 6,13 mm'den daha dik) ve kontakt lens kullanımına sahip hastalarda daha sık rastlanan epitelyal veya

subepitelyal kornea skarlaşmasıdır [79]. İleri durumlarda, belirgin konilerin alt göz kapağında V şeklinde Munson belirtisine [80] neden olabileceği ve ışığın temporal limbal alana yönlendirilmesiyle limbusun nazal kısmında parlak bir yansıma oluşturan Rizzuti belirtisinin [81] görülebileceği bilinir.

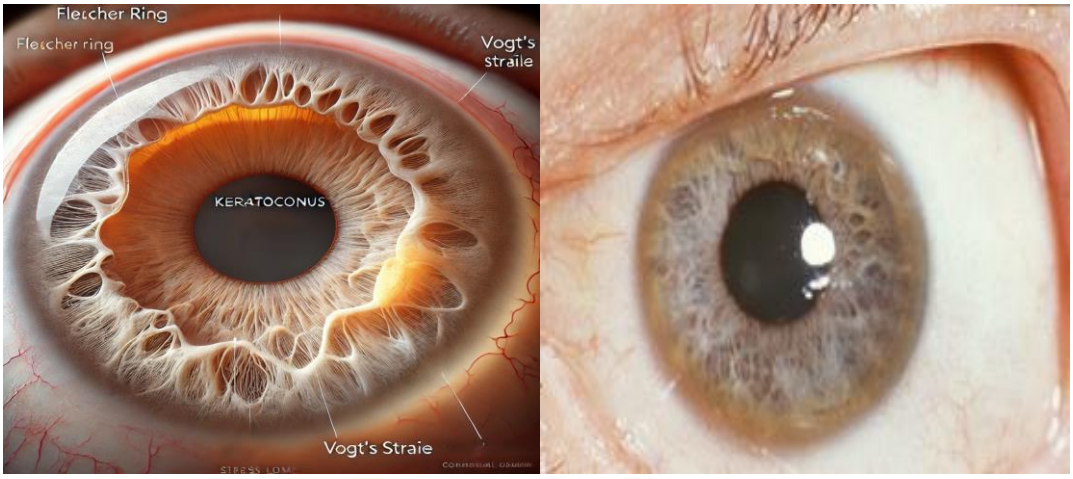


Şekil 3. Akut hidrops [82]

Ağır keratokonus vakaları, arka sınırlayıcı lamina içinde bir kırılma sonucu korneada belirgin ödeme yol açan korneal hidropsa [83] yol açabilir. Hidrops genellikle ~3 ay içinde iyileşse de bazı şiddetli vakalarda korneal dikiş veya intrakameral gaz enjeksiyonu gerekebilir. Korneal hidrops sonucu oluşan skar dokusu ve kornea düzensizliği, skleral kontakt lens [84] kullanımını ve bazen kornea naklini [85] zorunlu kılabilir. Vernal keratokonjonktivit (AOR 15.00x), astım (AOR 4.92x) ve gözde düşük görme keskinliği (AOR 4.11x) gibi faktörler, keratokonus ile hidrops gelişimi arasındaki bağımsız risk faktörleri olarak sıralanır [86].

Şekil 4. Munson belirtisi [87]

Keratokonuslu hastaların yarısından fazlasında korneal protrüzyon, makaslama refleksi, kornea incelmesi, Fleischer halkası ve dikkat çekici korneal sinir liflerinin varlığı gibi klinik belirtiler sıkça görülür [37]. Ancak, bu belirtilerin ortaya çıkış zamanlaması ve hastalığın şiddetiyle olan ilişkileri büyük ölçüde farklılık gösterir.

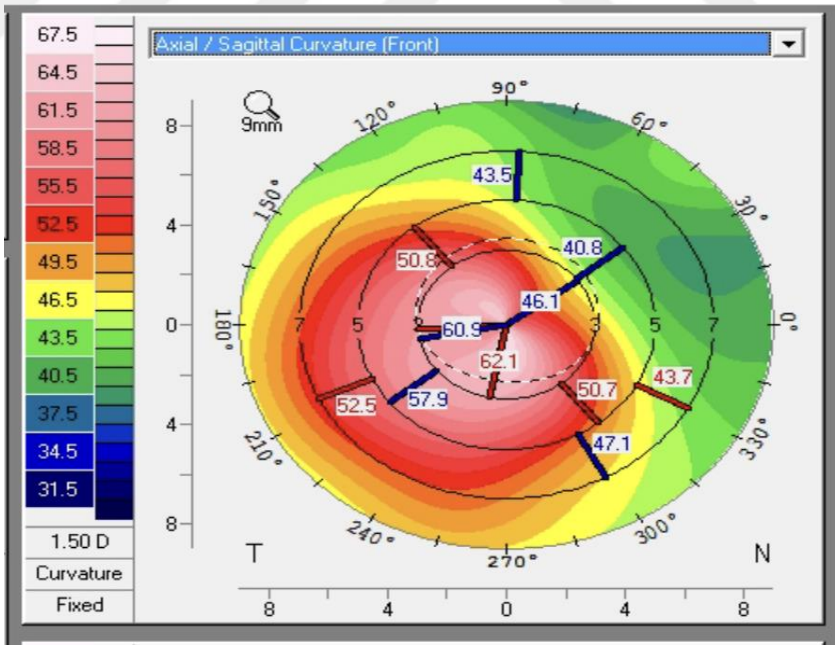


Şekil 5. Fleischer halkası [88, 89].

2.1.5.2. Keratokonus Hastalığının Tanısında Kullanılan Yöntemler ve Parametreler

Keratokonusun tanı ve izlenmesinde klinik semptomların ve biyomikroskopi bulgularının yanı sıra, kornea topografisi hastalığın tespiti için temel tanı aracı olarak kabul edilmektedir. Kornea topografisi, korneanın yüzeyini tarayan ve eğrilik haritası çıkaran bir cihaz kullanılarak yapılır. Bu cihaz, korneaya yansıtılan ışık halkalarını kullanarak yüzeyin eğriliklerini ölçer ve bu ölçümleri bir harita üzerinde renk kodlarıyla gösterir. Bu haritalar, korneanın çeşitli bölgelerindeki eğrilik farklılıklarını belirleyerek keratokonusun teşhisinde ve izlenmesinde kullanılır [90].

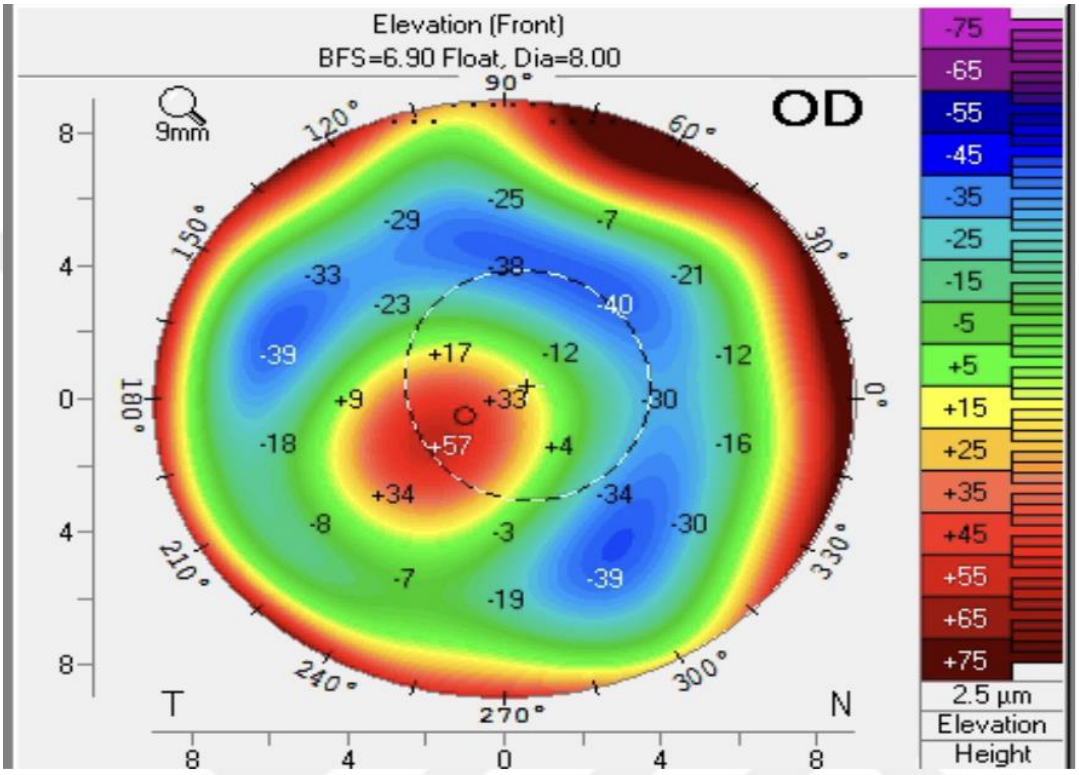
Kornea Topografisi Türleri; Aksiyal (Sagittal) harita, korneanın genel eğriliğini gösterir. Sıcak renkler (kırmızı, turuncu) dik eğriliği, soğuk renkler (mavi, yeşil) ise düz eğriliği gösterir. Aksiyal harita, keratokonusun erken evrelerinde bile küçük eğrilik değişikliklerini tespit edebilir.



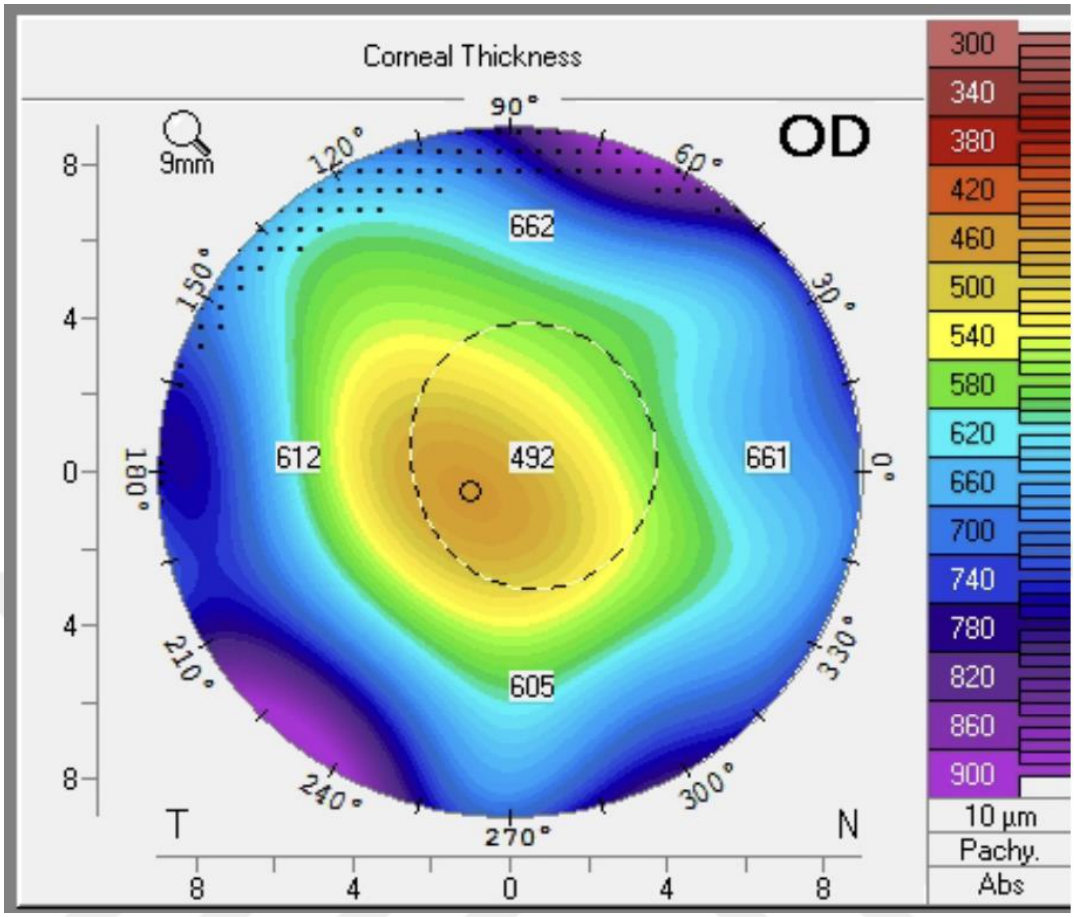
Şekil 6. Aksiyal harita [91]

Tanjansiyel (Yerel) harita, korneanın belirli bölgelerindeki yerel eğrilikleri gösterir. Bu harita türü, özellikle keratokonusun düzensiz eğriliklerini ve astigmatizmasını belirlemede faydalıdır [92]. Yükseklik haritasi, korneanın belirli

bölgelerinin yüksekliğini gösterir. Bu harita, korneanın yüzeyindeki yükseklik değişimlerini belirleyerek keratokonus teşhisinde kullanılır. Kalınlık (Pachymetry) haritası, korneanın kalınlık dağılımını gösterir. Keratokonus genellikle korneanın incelmesiyle ilişkilidir, bu yüzden kalınlık haritası hastalığın tanısında ve izlenmesinde önemlidir [92].



Şekil 7. Posterior elevasyon haritası [91]



Şekil 8. Pakimetri haritası [91]

Yeni başlayan vakalarda, tanı için tek bir parametrenin kullanılması genellikle yeterli olmayıp, pakimetri ve kornea aberasyon verileri gibi ek bilgilerin erken tanıda yardımcı olması ve hastalığın ilerlemesi ile tedavi sonuçlarının izlenmesinde kornea topografisi ile birlikte kullanılması yaygınlaşmıştır [93]. Kornea tomografisi ise, kornea topografisinin sunduğu iki boyutlu eğrilik verilerine ek olarak, kornea kalınlık dağılımı ve ön/arka kornea yüzeylerinin eğrilik ve yükseklik verilerine dayalı üç boyutlu bir görüntüleme sağlar. Bu, özellikle kornea ektazisinin saptanmasında duyarlılık ve özgüllüğü artıran kritik bir tekniktir [94]. Ayrıca, hastalığın erken evrelerinin objektif olarak tespit edilmesine destek olacak şekilde, rutin olarak toplanan klinik parametreler kullanılarak çeşitli makine öğrenimi algoritmaları geliştirilmiştir. Bu gelişmeler, keratokonus tanı ve yönetiminde önemli ilerlemeler sağlayarak, hastalığın daha erken aşamalarda tespit edilmesine ve tedaviye başlanmasına olanak tanımaktadır [93].

2.1.5.2.1. Keratometri

Keratometri, korneanın eğriliğini ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, keratometrik halkaların üst üste tam olarak denk gelmemesi, düzensiz astigmatizmanın varlığını gösterir; bu da keratokonusun karakteristik özelliklerinden biridir. Ayrıca, keratometri ile yapılan ölçümlerde alt korneada görülen dikleşme, keratokonusun en erken belirtilerinden biri olarak kabul edilir. Bu tür bulgular, hastalığın tanı ve takibinde önemli ipuçları sağlar [94].

2.1.5.2.2. Korneal Topografik İndeksler

Bilgisayarlı korneal topografiler, keratokonusun tanı ve izlenmesinde kritik bir role sahiptir. Günümüzde, bu amaçla kullanılan birçok gelişmiş topografi sistemi bulunmaktadır. En sık tercih edilen sistemler arasında Orbscan (Bausch and Lomb.Inc, Rochester, NY, ABD), Pentacam (Oculus GmbH, Wetzlar, Almanya) ve Sirius (CSO, Floransa, İtalya) bulunur. Bu sistemler, korneanın detaylı bir şekilde haritalandırılmasını sağlayarak, keratokonusun erken tanısında ve hastalığın ilerleyişinin takibinde önemli bilgiler sunar [95].

2.1.6. Keratokonus Sınıflandırılması

Keratokonusun belirtileri ve semptomlarının gelişim süresi ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişki büyük farklılıklar gösterebilir, bu da hastalığın ciddiyetinin sınıflandırılmasını zorlaştırır. Çeşitli sınıflandırma sistemleri, korneanın morfolojisi, incelmesi, ön ve arka yüzeyinin eğriliği, koni yerleşimi ve şekli gibi özelliklere dayanarak geliştirilmiş olsa da, keratokonus için klinik olarak etkin bir sınıflandırma sistemi bulunmamaktadır [96]. Hastalığın şiddetini değerlendirmede yüksek düzeydeki aberasyonlar, görme keskinliği ve astigmatizm gibi optik ve görsel işlevlerin analizi yaygın olarak kullanılır. Ayrıca, skarlar, Vogt çizgileri ve Fleischer halkası gibi keratokonus belirtileri, bazı sınıflandırma sistemlerinde dikkate alınır. Bu sınıflandırma sistemleri esas olarak üç ana grupta incelenir: (1) Kornea morfolojisi ve hastalığın ilerlemesine göre, (2) Optik ve görsel işlevlere göre, (3) Kornea şekil göstergelerine dayalı, yani indeks tabanlı sistemler.

Keratokonusun kornea morfolojisi ve hastalığın gelişimine göre en sık kullanılan sınıflandırmaları, hastalığın ilerleyişini ve etkilerini anlamada kritik öneme sahiptir. Bu sınıflandırmalar, korneanın yapısal değişikliklerini ve bu değişikliklerin zaman içindeki gelişimini temel alır. İşte bu alandaki bazı önemli sınıflandırma sistemleri:

Morfolojik (Buxton) sınıflandırması [97], keratokonusun değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir ve hastalığı, koninin şekli ve konumuna göre üç ana kategoriye ayırır:

1. Meme Ucu Keratokonusu: Bu kategoride, koninin çapı 5 mm veya daha azdır ve genellikle korneanın merkezi veya parasantral bölgesinde yer alır. Bu tip keratokonus, genellikle korneanın daha sıkı bir alanında yoğunlaşır ve görme üzerinde önemli etkileri olabilir.
2. Oval Keratokonus: Koninin çapı bu kategoride 5-6 mm arasındadır ve tipik olarak ellipsoid bir şekil alır. Genellikle korneanın bir veya iki kadranını etkiler, en sık etkilenen bölge alt temporal kadrandır. Bu tip keratokonus, korneanın daha geniş bir alanını kaplar ve görme bozukluklarının yanı sıra astigmatizma gibi sorunlara yol açabilir.
3. Küre Keratokonus: Bu en şiddetli forma sahip olan keratokonus tipidir, burada koni çapı 6 mm'den büyüktür ve dev bir koni olarak tanımlanır. Ön korneanın %75'ten fazlasını etkileyebilen bu durum, korneanın geniş bir bölümünde belirgin incelmeye ve eğriliğe neden olur. Görme üzerindeki etkileri genellikle ciddidir ve kapsamlı görme kaybına yol açabilir.

Keratometrik sınıflandırma sistemi [98], keratokonusun şiddetini belirlemek için korneanın merkezi korneal gücünün büyüklüğüne dayanır. Bu sistem, hastalığı dört farklı dereceye ayırarak, göz doktorlarına ve hastalara hastalığın evresini ve potansiyel tedavi seçeneklerini anlamada yardımcı olur. İşte bu sınıflandırmanın dereceleri:

1. Hafif Keratokonus: Bu evre, merkezi kornea gücünün 45 dioptriden (D) az olduğu durumları kapsar. Hafif keratokonus genellikle görsel bozuklukların daha az belirgin olduğu ve standart gözlük veya kontakt lenslerle düzeltilebilen halleri ifade eder.

2. Orta Keratokonus: Orta derecede keratokonus, merkezi kornea gücünün 46 D ile 52 D arasında olduğu durumları tanımlar. Bu evrede, hastalar daha belirgin görme bozuklukları yaşayabilir ve özel kontakt lensler gibi daha özelleşmiş görme düzeltme yöntemlerine ihtiyaç duyabilirler.
3. Gelişmiş Keratokonus: Merkezi kornea gücünün 53 D ile 59 D arasında olduğu durumlar gelişmiş keratokonus olarak sınıflandırılır. Bu aşamada, hastalar ciddi görme kaybı riskiyle karşı karşıyadır ve kornea çapraz bağlama gibi ileri tedavi yöntemleri gerekebilir.
4. Şiddetli Keratokonus: Merkezi kornea gücü 59 D'nin üzerinde olan durumlar, şiddetli keratokonus olarak kabul edilir. Bu en ciddi evrede, hastalar genellikle kornea nakli gibi cerrahi müdahaleleri gerektiren ileri düzeyde görme kaybı yaşarlar.

Hom sınıflandırması [1], keratokonusun değerlendirilmesinde klinik belirtilere dayalı bir yaklaşım sunar ve hastalığı dört ana sınıfa ayırır. Bu sınıflandırma, göz doktorlarına hastalığın evresini belirlemede ve tedavi planlamasında yardımcı olur. İşte Hom sınıflandırmasının detayları:

1. Preklinik (A): Bu evre, henüz keratokonus belirtileri göstermeyen, ancak hastalığın başlangıç aşamalarında olabilecek bireyleri kapsar. Genellikle, ileri tetkiklerle (örneğin, korneal topografi) saptanabilen ancak klinik olarak belirti vermeyen vakalardır.
2. Hafif (B): Hafif keratokonus vakaları, korneada hafif incelme ve makaslama refleksi gibi erken belirtileri içerir. Bu evrede, hastalar genellikle gözlük veya yumuşak kontakt lenslerle görme bozukluklarını düzeltebilirler.
3. Orta (C): Orta derecede keratokonus, zayıf görsel kalite ve korneal incelmenin görüldüğü, ancak henüz korneal yara izi oluşmamış vakaları ifade eder. Bu aşamada, hastaların daha özelleşmiş görme düzeltme yöntemlerine (örneğin, sert gaz geçirgen kontakt lensler) ihtiyacı olabilir.
4. Şiddetli (D): Şiddetli keratokonus vakaları, korneada yara izleri, güvenilir olmayan refraksiyon sonuçları ve şiddetli korneal incelmenin olduğu durumları kapsar. Bu evrede, hastalar genellikle ciddi görme kaybı yaşar ve

kornea çapraz bağlama, kornea halkaları veya kornea nakli gibi ileri tedavilere ihtiyaç duyarlar.

Amsler-Krumeich sınıflandırması [99], keratokonusun klinik uygulamada sıklıkla kullanılan bir sınıflandırma sistemidir ve bir dizi morfolojik ve klinik özelliği içerir. Bu sistem, hastalığın şiddetini belirlemek için kornea kalınlığı, en yüksek korneal eğrilik, görme keskinliği ve astigmatizma gibi parametreleri dikkate alır. Amsler-Krumeich sınıflandırması dört ana evreye ayrılır:

1. Evre 1: Hafif keratokonusu tanımlar. Bu evrede, korneal eğrilik 48 dioptre (D) veya daha azdır ve kornea kalınlığı 400 mikrometre (µm) veya daha fazladır. Görme keskinliği hala gözlük veya kontakt lenslerle düzeltilerek iyi seviyelerde tutulabilir.
2. Evre 2: Orta düzeyde keratokonusu ifade eder. Korneal eğrilik 48-53 D arasındadır ve kornea kalınlığı 300-400 µm arasında değişir. Görme keskinliğinde azalma gözlemlenebilir ve astigmatizma daha belirgin hale gelir.
3. Evre 3: İleri keratokonusu tanımlar. Bu evrede, korneal eğrilik 53-55 D'ye ulaşır ve kornea kalınlığı 200-300 µm aralığındadır. Görme keskinliği daha da azalır ve görsel bozukluklar artar.
4. Evre 4: Çok ileri keratokonusu ifade eder. Korneal eğrilik 55 D'den fazla ve kornea kalınlığı 200 µm'den azdır. Bu aşamada, görme keskinliği ciddi şekilde etkilenir ve gözlük veya kontakt lenslerle düzeltilmesi zordur.

2.1.7. Keratokonusta Progresyonun Tanımlanması ve Hastalık Takibi

Keratokonus hastalarında hastalık progresyonunu ve cerrahi müdahale için uygun zamanı belirlemek, halen zorlayıcı bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Şu an için, kornea ektazisinin ilerlemesini net bir şekilde tanımlayan bir standart bulunmamaktadır. Günlük kornea şeklinde önemli bir değişiklik olmadığı varsayılarak, tekrarlanabilirlik katsayısı (CoR) için belirlenen sınırlar, ardışık kornea tomografi ölçümleri için geçerli kabul edilmelidir. Bu sınırların ötesindeki bir

değişiklik, ölçüm hatasından ziyade hastalığın ilerlemesini yansıtma olasılığının %95 olduğu bir eşiği işaret etmelidir [100].

Özellikle, evre II keratokonusu olan (3 mm zondaki en dik keratometri <53D) gözlerde, Fourier alanlı anterior segment OCT kullanılarak yapılan ölçümlerde en dik keratometri (Kmax) değeri için 1D CoR ve Scheimpflug tabanlı görüntüleme cihazı (Pentacam) kullanımında 1.5D CoR değeri, normal kornealara göre önemli ölçüde daha düşük tekrarlanabilirlik göstermiştir [101]. Bu bulgular ışığında, Pentacam görüntü karşılaştırma haritalarında başlangıç ölçümüne kıyasla Kmax'ta görülen +1.5D'lik bir değişiklik, kornea çapraz bağlama (CXL) için yararlı bir çağdaş eşik göstergesi olarak kabul edilebilir. Son dönem çalışmalarda, daha düşük bir eşik değeri olan başlangıç Kmax'a göre +1D'lik bir artışın kullanıldığı görülmektedir. Hastalığın ilerlemesini tanımlamak için kullanılan diğer kriterlerde gözlemlenen değişiklikler (Tablo 2.1), Kmax'ta +1.5D'den daha az bir artış olduğu durumlarda müdahale kararını etkileyebilir. Bu çalışmalarda, progresyonun değerlendirilmesinde ilk ve son ziyaret arasındaki süre genellikle 1 yıldan 1,5 yıla kadar değişmektedir. Belirtilen kriterlerden herhangi birinin varlığı, hastalık progresyonu açısından anlamlı olarak kabul edilmektedir [102-104].

Tablo 1. Keratokonus Progresyonunun Değerlendirilmesinde ve Korneal Çapraz Bağlama Endikasyonlarında Göz Önünde Bulundurulan Kriterler [102-104].

Kriter	Açıklama
Kmax'ta 1D Artış	En dik keratometri (Kmax) değerindeki 1 dioptri (D) artış, keratokonus progresyonunun bir göstergesidir.
Kmax - Kmin'de 1D Artış	En dik ve en düz keratometri (Kmax ve Kmin) arasındaki farkın 1D artması, progresyonun bir işaretidir.
Kort'te ≥ 0.75D Artış	Ortalama keratometri (Kort = (K1+K2)/2) değerindeki 0.75D veya daha fazla artış.
Pakimetride ≥ %2 Azalma	Santral kornea kalınlığında (SKK) %2 veya daha fazla azalma.
Koni Apex Gücünde ≥ 1D Artış	Koni konumu ve büyüklük indeksi (CLMI) ile ölçülen koni apex gücünde 1D veya daha fazla artış.
MRSE'de ≥ 0.5D Artış	Manifest refraktif sferik eşdeğer (MRSE) değerinde 0.5D veya daha fazla artış.
Korneal Astigmatizmada ≥ 1D Artış	Korneal astigmatizma (K2-K1) değerinde 1D veya daha fazla artış.
Dik K (K2)'de ≥ 1D Artış	En dik keratometri (K2) değerinde 1D veya daha fazla artış.

Uluslararası uzman göz hekimlerinin katılımıyla gerçekleştirilen bir panelde [96], keratokonus ve diğer ektatik korneal hastalıkların tanımı ve yönetimi konusunda ortak bir konsensusa varılmıştır. Bu panelde, keratokonusun progresyonunu tanımlamak için birtakım kriterler belirlenmiş ve bu kriterlerden en az iki tanesinde tutarlı değişiklik olması, hastalığın ilerlemesi olarak kabul edilmiştir (Tablo 2.2). Belirlenen bu kriterler, zaman içindeki tutarlı değişiklikleri ve ölçüm sisteminin normal değişkenliğinin üzerindeki değişiklikleri içermektedir. Bu değişikliklerin belirlenmesi, sistemden sisteme değişiklik gösterebilir. Ayrıca, panelde progresyonun sıklıkla en iyi gözlükle düzeltilmiş görme keskinliğinde (BSCVA) bir azalma ile eşlik ettiği belirtilmiştir. Ancak, ilerlemenin belgelenmesi için hem düzeltilmemiş görme keskinliğinde hem de BSCVA'da bir değişiklik olmasının zorunlu olmadığı vurgulanmıştır. Bu, progresyonun değerlendirilmesinde farklı kriterlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Tablo 2. Ektazi Progresyonunu Gösteren Kriterler [96]

1.Ön kornea yüzeyinin dikleşmesi 2.Arka kornea yüzeyinin dikleşmesi 3.İncelme ve/veya çevreden en ince noktaya doğru kornea kalınlığının değişim oranındakiartış
"Ektazi Progresyonu", yukarıdaki parametrelerden en az 2'sinde, değişikliğin büyüklüğünün test sisteminin normal değişkenl iğinin üzerinde olduğu tutarlı bir değişiklikle tanımlanır.

2.1.8. Keratokonus Yönetimi ve Tedavisi

Oftalmoloji uzmanlarının dünya genelinden oluşturduğu bir panel, keratokonus tedavisine yönelik bir akış şeması üzerinde fikir birliğine varmıştır [105]. Bu akış şemasına göre, keratokonus tedavisi hastalığın evresine bağlı olarak değişiklik gösterir. Genellikle, hafif keratokonus vakaları gözlük kullanımı ile yönetilirken, orta derece vakalar için kontakt lensler tercih edilir. Orta derecenin üzerindeki vakalarda ise, özellikle skleral kontakt lenslerle tedavi edilemeyen durumlarda, kornea cerrahisi gerekebilir. Keratokonusun ilerlemesini durdurmak amacıyla, korneanın biyomekanik stabilitesini ve sertliğini artırmaya yönelik olarak kornea çapraz bağlanması (corneal cross-linking, CCL) yöntemi önerilmektedir. Bu tedavi yöntemi, erken teşhisin ve

hastalığın yakından takibinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, keratokonus hastalarına genellikle gözlerini ovuşturmaktan kaçınmaları tavsiye edilir çünkü bu davranış, keratokonusun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilecek faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir [106].

2.1.8.1. Hafif Keratokonus

Gözlükler, keratokonus tedavisinde özellikle hafif vakalar için kullanılabilmektedir ve bu durumlarda bile sıklıkla düşük görme keskinliği ile sonuçlanabilir [1]. Düzensiz astigmatizmin telafisi konusunda sınırlı bir kapasiteye sahip olmalarına rağmen, gözün iki optik güç meridyeninin olası ortogonal olmayan konumlarını dikkate alan yenilikçi bir tasarım geliştirilmiştir. Bu yeni gözlük tasarımı, refraktif astigmatizması 2.50 D veya daha az olan hafif keratokonus vakalarında test edilmiş ve iki hastada en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini 1 ila 4 sıra iyileştirdiği gözlemlenmiştir [107].

2.1.8.2. Orta Şiddette Keratokonus

Şu anda, kornea düzensizliği yaşayan hastaların yaklaşık %90'ının kontakt lens kullandığı tahmin edilmektedir [108]. Keratokonusun yönetiminde çeşitli kontakt lens seçenekleri bulunmaktadır, bu seçenekler arasında gaz geçirgen (GP) lensler, piggyback sistemleri (yani yumuşak bir kontakt lens üzerine takılan sert kornea lensi), yumuşak kontakt lensler ve hibrit lensler (yani rijit merkezli ve yumuşak periferik etekli) yer alır [109]. Bu lens tipleri, hafif ve orta dereceli keratokonus vakalarının yönetimi için kullanılabilirken, skleral lensler özellikle ilerlemiş vakalar için en iyi seçenek olarak kabul edilir.

2.1.8.3. Şiddetli Keratokonus

Şiddetli keratokonus vakalarında, diğer lens seçeneklerinin fizyolojik olarak uygun bir fit sağlamada yetersiz kaldığı durumlar için skleral lensler etkili bir tedavi yöntemi olarak ön plana çıkar [110]. Eğer kontakt lens ile uyum sağlanamazsa, görsel rehabilitasyon amacıyla kornea çapraz bağlama, çeşitli refraktif cerrahi yöntemleri,

kornea transplantasyonu veya bu prosedürlerin kombinasyonları gibi cerrahi müdahalelere başvurulabilir. Korneal çapraz bağlama gibi cerrahi prosedürler, keratokonusun ilerlemesini önlemek amacıyla hastalığın her evresinde uygulanabilirken, başlangıç aşamasındaki vakalarda da belirli refraktif cerrahi yöntemleri tercih edilebilir.

Keratokonus tedavisinde kullanılan cerrahi prosedürler:

1. **Korneal Çapraz Bağlama (CCL):** Korneanın biyomekanik stabilitesini artırarak ilerlemeyi önlemeye yönelik bir yöntem.
2. **Refraktif Cerrahiler:** Fotorefraktif Keratektomi (PRK), İntrakorneal Halka Segmentleri (ICRS), Torik İntraoküler Lens İmplantasyonu gibi görme bozukluklarını düzeltmeye yönelik çeşitli teknikler.
3. **Korneal Transplantasyon ve İmplantasyon:** Keratoplasti (Penetran veya Derin Ön Lameller), Ön Limitan Membran Transplantasyonu, Kök Hücrelerin İntrastromal İmplantasyonu gibi korneanın hasarlı bölümlerini onarmaya veya değiştirmeye yönelik prosedürler.

Bu tedavi yöntemleri, hastanın ihtiyaçlarına ve keratokonusun şiddetine göre özelleştirilir, hastalığın ilerlemesini durdurma ve görsel fonksiyonu iyileştirme hedeflerine odaklanır.

2.1.9. Keratokonus Tedavisinde Kullanılan Kontakt Lens Tipleri

2.1.9.1. Rijid/Sert Gaz Geçirgen Kontakt Lensler (RGP)

Sert kontakt lensler, keratokonusun tedavisinde özellikle etkilidir çünkü bu lenslerin tasarımı, lensin arka yüzeyi ile korneanın ön yüzeyi arasında bir gözyaşı filmi oluşturur (vaulting), bu durum da korneada meydana gelen düzensiz astigmatizmin etkili bir şekilde düzeltilmesine olanak tanır. Bu lens tipi, genellikle erken aşama keratokonus hastalarından çok, orta ve ileri aşama keratokonus hastaları için önerilir [111].

2.1.9.2. Yumuşak Kontakt Lensler

Son dönemlerde, keratokonus tedavisinde yumuşak kontakt lenslerin tasarımıyla ilgili büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle erken evredeki keratokonus, merkezi olmayan konumlarda ve rijit lenslere tolerans gösteremeyen hastalarda, miyopi ve astigmatizmanın düzeltilmesine yönelik yüksek sferik ve torik güçlere sahip yumuşak lensler geliştirilmiştir. Yumuşak lensler, sert lenslere göre daha iyi bir ilk konfor sağlamasına karşın, keratokonik korneanın düzensiz şekline uyum sağlamaları zor olabilir ve bu durum, optimal olmayan görme düzeltmesine yol açabilir. Bu sorunu aşmak için, düzensiz kornea şeklini maskelemek ve hafif ile orta dereceli düzensiz astigmatizmayı düzeltmek için, artırılmış merkezi kalınlığa (örneğin, 0,2 mm'den 0,6 mm'ye kadar) sahip yumuşak lensler tasarlanmıştır. Bu lenslerin merkezi kalınlığı arttıkça, oksijen geçirgenliği azalsa da, silikon hidrojel gibi malzemelerin kullanımı sayesinde yüksek oksijen geçirgenliği sağlanmakta ve böylece lensler hem yumuşak hem de konforlu hale getirilmektedir [112].

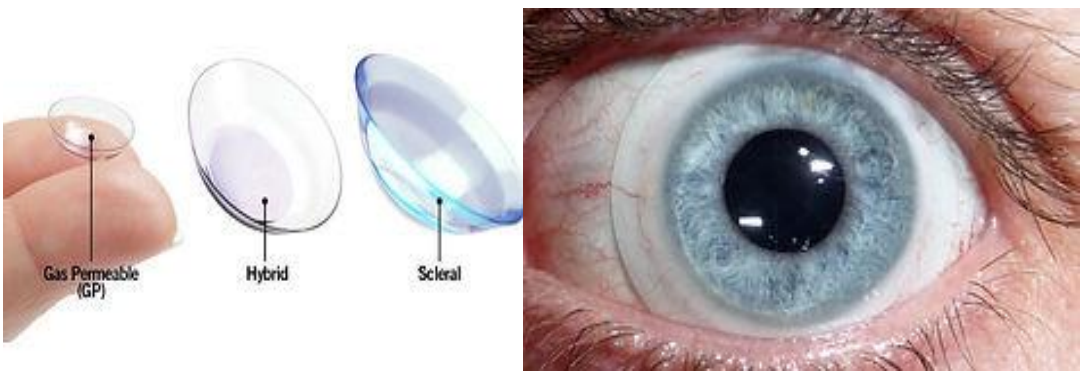
2.1.9.3. Korneoskleral ve Skleral Lensler

Korneoskleral lensler, herhangi bir rijit kontakt lensi ifade eder ve bu lensler, periferik kornea ile sklerayı örten konjonktiva arasında ortak bir yatağa sahip olup, genel lens çapından bağımsız olarak tanımlanır [113]. Bu lensler, rijit korneal lenslere kıyasla, lens kenarı ve göz kapağı etkileşiminin azalması sayesinde konforu artırır ve daha büyük optik alanlar sunarak gözbebeği çaplarındaki değişikliklere rağmen daha stabil ve merkezli bir görüş sağlar. Özellikle alt kısımda yer alan konilerde veya yumuşak, korneal sert, piggyback veya hibrit lensler gibi diğer kontakt lens seçenekleri tatmin edici bir görüş kalitesi sunamadığında faydalıdırlar. Korneoskleral lensler, çok eğrili, asferik tasarımlar veya torik/dörtlü spesifik periferik eğriler gibi özelleştirilebilir özelliklere sahip olabilir ve bu, lensin merkezini ve genel uyumunu iyileştirmeye yardımcı olur. Bu tasarımlar, lensin kornea yatağının konumunu ve takma felsefesini göz önünde bulundurarak ayarlanabilir. Korneoskleral lensler, rijit kornea lenslerine göre daha az hareket ederken, göz kırpma hareketiyle yaklaşık 0.5 mm'ye kadar minimal bir hareket sergilerler ve bu, gün boyunca skleral lens tasarımlarına göre daha fazla hareketliliğe yol açar. Bu lensler, gözyaşı değişimi ve

daha ince bir gözyaşı rezervuarı sayesinde kornea ödeminin azaltılmasına ve kapalı skleral lenslere göre artırılmış oksijen iletimine katkıda bulunur. Korneoskleral lens tasarımlarında, limbal kompresyondan kaçınılması gerekir çünkü bu durum, neovasküler yanıtları tetikleyebilecek potansiyel hasara yol açabilir. Korneoskleral lenslerin keratokonus tedavisinde kullanımına dair sınırlı uzun vadeli veri bulunmakla birlikte, 12 aylık kullanımdan sonra, kornea biyomekaniği veya limbal kök hücre sağlığında herhangi bir olumsuz değişiklik olmaksızın, gözlük veya diğer kontakt lens düzeltmelerine göre daha yüksek derecede aberasyonlarda ve görme keskinliğinde iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir [114].

2.1.9.4. Hibrit Lensler

Hibrit kontakt lensler, sert korneal lenslerin sağladığı optik avantajları ve yumuşak kontakt lenslerden elde edilen konforu bir araya getirmek üzere tasarlanmıştır. Bu lensler, sert bir kornea merkezi ve çevresinde yumuşak bir etekten oluşur. İlk nesil hibrit lensler, zamanla konfor kaybı, düşük oksijen geçirgenliği sunan malzemeler kullanılması sonucu ortaya çıkan komplikasyonlar ve GP ile yumuşak malzeme arasındaki arayüzün dayanıklılığının azalması gibi sorunlarla ilişkilendirilmiştir [115]. Ancak, ClearKone (Synergeyes, ABD) veya Eyebrid (LCS laboratuvarları, Fransa) gibi günümüzdeki hibrit lens tasarımları, bu sorunların bir kısmını çözümlemeyi başarmıştır. Yine de keratokonus tedavisinde hibrit lenslerin kullanımı geniş çapta yaygın değildir. Bu lenslerin, görme kalitesi ve konfor açısından benzer performans sergilemesine rağmen, GP lenslere göre daha yüksek maliyetleri, oftalmologlar arasında tercih edilmemelerinin bir nedeni olabilir.



Şekil 9. Kontakt lensler [116]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Çalışmanın konusu; 'Keratokonus Hastalarında Serumda Kollajen Sentezinde Rol Alan Prokollajen C Proteinaz Artırıcı Protein 1, Prokollajen C Proteinaz Artırıcı Protein 2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi' olarak belirlenmiştir.

Olgular Ekim 2023 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran ve keratokonus tanısı almış ve takipleri yapılan 65 hastanın 130 gözü çalışmaya prospektif olarak dahil edilmiştir. Kontrol grubu kriterlerine uyan 65 gönüllünün 130 gözü kontrol grubunu oluşturmuştur. Keratokonus tanısı almış 65 hasta 4 grupta incelenmiş, Keratokonus tanısı almamış 65 gönüllü kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya Atatürk Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan 26.10.2023 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/839 sayılı (EK-1) etik kurul onayı sonrası başlanmış ve çalışma süresince Helsinki bildirgesi ilkelerine bağlı kalınmıştır.

Çalışma grubunda dahil olma kriterleri:

- 18-40 yaş aralığında olan
- Kornea topografik parametreleri alınarak Amsler Krumeich sınıflamasına göre keratokonus tanısı alan
- Hamile veya kronik hastalığı olmayan olgular
- Keratokonus tanısı almış cross linking veya keratoplasti yapılmış olgular (korneal topografi bulguları tedavi öncesi kayıtlı korneal topografilere göre değerlendirilmiş olanlar)

Keratokonus hastaları Alınmama kriterleri:

- Keratokonus dışı ektatik hastalığı (Pellusid marjinal dejenerasyon, keratoglobus) bulunanlar

- Görme kaybına neden olabilecek ek oküler hastalık (makula dejenerasyonu, katarakt, ambliyobi , diyabetik retinopati vb.)

Kontrol grubuna alınma kriterleri:

- 18-40 yaş aralığında olan
- Kertatokonus veya ek okuler hastalık tanısı bulunmayan
- Kronik hastalığı olmayan ve sürekli ilaç kullanmayan
- Hamile olmayan olgular

Çalışmanın Seyri

Kliniğimiz kornea birimine başvuran her hastanın non-kontakt otorefraktometre ile refraksiyon muayenesi yapıldı. Düzeltilmemiş görme keskinliği ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü değerleri kaydedildi. Tüm hastaların korneal topografik özellikleri Scheimpflug kamera ve Plasido disk teknolojisinin kombine edildiği Oculus Pentacam topografi cihazı ile değerlendirildi ve hastalar Amsler Krumeich Sınıflamasına göre evrelendirildi. Daha sonra biyomikroskopik değerlendirme ve iki göz de topikal midriyatik damlalar ile dilatasyon yapılıp ön segment ve fundus bakısı ile muayeneye devam edildi.

Klinik keratokonus tanısı korea topografisinde görülen ve anterior sagital kurvatür haritasında asimetrik papyon paterni, inferior süperior güç asimetrisi, inferior veya santral dikleşme gibi karakteristik bulgularının varlığı, ayrıca keratometrik ve topografik olarak kornea gücü değerleri ile birlikte konik dikleşme, ön stromal skar , Vogt's stria veya Fleischer halkası gibi biyomikroskobik muayene bulgularından en az birinin varlığı ile konuldu.

Numunelerin Toplanması ve Saklanması

Keratokonus tanısı koyulmuş hastalar ve kontrol grubu olan olgularda ön koldan venöz kan alınarak, vakumlu EDTA'lı ve jelli antikoagülansız tüplere konuldu. Her bir jelli tüp, en fazla 20 dakika içinde 2500 x g'de 15 dakika süreyle santrifüj edildi ve 2 eppendorf tüpüne ayrıldı. Eppendorf tüpleri numunelerin alınmasından en geç 30

dakika içerisinde, antilotlanarak -80oC derin dondurucuya konuldu ve analiz edildiği güne kadar burada saklandı.

Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün içerisinde ölçüldü. Serum örneklerinde PCPE1 ve PCPE2 düzeyleri "enzime bağlı immünosorbent test (ELISA)" yöntemiyle, "Human PCPE1 Elisa Kit" (Sunred, Cat No: 201-12-4610, Çin) ve Human PCPE2 Elisa Kit" (BTLAB, Cat No: E5917Hu, Çin) kullanılarak, üretici firmanın belirttiği yönergelere uyularak ölçüldü. Kitlerin ölçüm aralığı sırasıyla 0.25-80ng/ml,0.1-48 ng/ml ve 15-4000pg/ml idi.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan PCPE1 ve PCPE2 karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorların kaplamış olduğu 96 kuyucuktan oluşan mikroplate'lere serum ve seri dilüsyonlar sonucu azalan konsatrasyonlarla hazırlanan standart çözeltileri konuldu. Örneklerde bulunan PCPE1 ve PCPE2 molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanamayan moleküller kuyucuktan uzaklaştırıldı. PCPE1 ve PCPE2 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara eklendi. Tekrar yapılan bir yıkama işlemini takiben streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi eklendi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama eklenen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki PCPE1 ve PCPE2 konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde bir renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilave edildi. Her bir kuyucuktan elde edilen absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan standart çözeltiler kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki PCPE1 ve PCPE2 konsantrasyonları hesaplandı.

İstatistik Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (*histogram ve olasılık*

grafikleri) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri*) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren numerik veriler bağımsız gruplar *Student T testi*, Normal dağılım göstermeyen veriler için *Mann Whitney U testi ve Kruskall Wallis Testi (post hoc Mann Whitney U Testi)* yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin korelasyonunda Spearman Korelasyon Testi yapılmıştır. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre *Ki-Kare ve Fisher testleri* kullanılarak karşılaştırılmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 130 olgu dahil edilmiştir. Çalışma metodolojik olarak hasta (n=65) ve kontrol (n=65) olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların Dağılımı

	n	%
Kontrol	65	50
Hasta	65	50
Total	130	100

Tablo 4, kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikler açısından kıyaslanmasını içermektedir.

Cinsiyet dağılımı açısından kontrol grubunda %52,3'ü kadın, %47,7'si erkekken, hasta grubunda %53,8'i kadın, %46,2'si erkektir. iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,267).

Yaş açısından, kontrol grubundaki katılımcıların ortalama yaşı 26,07±4,81 yıl iken, hasta grubundaki katılımcıların ortalama yaşı 27,07±5,38 yıldır. P değeri 0,267 olarak bulunmuştur, bu da yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Tablo 4. Grupların Demografik Özellikler Yönünden Kıyaslanması

		Kontrol	Hasta	P
Cinsiyet	Kadın	34 (%52,3)	35 (53,8)	0,861*
	Erkek	31 (%47,7)	30 (%46,2)	
Yaş		26,07□4,81	27,07□5,38	0,267**

*Kikare Testi, **Bağımsız Gruplar T Testi

Tablo 5, hasta ve kontrol gruplarının PCPE1, PCPE2 biyokimyasal parametreleri açısından karşılaştırıldığı sonuçları göstermektedir. Her iki grup için de ortalama (ORT), standart sapma (SS), medyan değerler ve p değerleri sunulmuştur.

PCPE1 seviyeleri, hasta grubunda 8.89 ± 4.45 (medyan: 7.38) iken, kontrol grubunda 16.91 ± 11.30 (medyan: 13.18) olarak bulunmuştur. Bu fark, p = 0.001 ile istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuç, kontrol grubunun PCPE1 seviyelerinin hasta grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermektedir.

PCPE2 seviyeleri açısından da benzer bir durum gözlenmiştir. Hasta grubunda PCPE2 seviyeleri 10.32 ± 8.01 (medyan: 6.75) iken, kontrol grubunda 19.62 ± 13.81 (medyan: 13.96) olarak saptanmıştır. Bu fark, p = 0.001 ile istatistiksel olarak anlamlıdır. Kontrol grubunun PCPE2 seviyeleri hasta grubuna göre belirgin şekilde daha yüksektir.

Tablo 5. Grupların PCPE1 ve PCPE2 yönünden Kıyaslanması

	Hasta	**Kontrol**	**P**
	Ort ± SS, (Medyan)	**Ort ± SS, (Medyan)**	
PCPE1	8.89 ± 4.45 (7.38)	16.91 ± 11.30 (13.18)	0.001
PCPE2	10.32 ± 8.01 (6.75)	19.62 ± 13.81 (13.96)	0.001

Mann Whitney U Testi

Tablo 6, kadın ve erkek gruplarının PCPE1, PCPE2 biyokimyasal parametreleri açısından karşılaştırıldığı sonuçları göstermektedir. Her iki grup için de ortalama (ORT), standart sapma (SS), medyan değerler ve p değerleri sunulmuştur.

PCPE1 seviyeleri, kadın grubunda 8.53 ± 4.27 (medyan: 7.41) iken, erkek grubunda 9.30 ± 4.70 (medyan: 7.21) olarak bulunmuştur. Bu fark, p = 0.563 ile istatistiksel olarak anlamlı değildir.

PCPE2 seviyeleri açısından da benzer bir durum gözlenmiştir. Kadın grubunda PCPE2 seviyeleri 10.35 ± 8.24 (medyan: 7.42) iken, erkek grubunda 10.28 ± 7.88 (medyan: 6.41) olarak saptanmıştır. Bu fark, p = 0.782 ile istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 6. Cinsiyete Göre PCPE1 ve PCPE2 yönünden Kıyaslanması

	Kadın	**Erkek**	
	Ort ± SS, (Medyan)	**Ort ± SS, (Medyan)**	**p**
PCPE1	8.53 ± 4.27 (7.41)	9.30 ± 4.70 (7.21)	0,563
PCPE2	10.35 ± 8.24 (7.42)	10.28 ± 7.88 (6.41)	0,782

Mann Whitney U Testi

Kontrol grubunda PCEP1 ile PCPE2 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r=0,894, p=0,001) (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol Grubunda PCPE1 ile PCPE2'nin Korelasyonu

		PCPE2
PCPE1	R	0,894
	P	0,001

Spearmen Korelasyon Testi

Hasta grubunda PCEP1 ile PCPE2 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r=0,768, p=0,001). Yaş ile PCPE1 ve PCPE2 arasında analmlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta Grubunda PCPE1 ile PCPE2'nin Korelasyonu

		PCPE1	PCPE2	Yaş
PCPE1	r	1	0,768	-0,092
	p	.	0,001	0,467
PCPE2	r	0,768	1	-0,161
	p	0,001	.	0,201

Spearmen Korelasyon Testi

Tablo 9, hasta grubundaki farklı evrelerdeki PCPE1 ve PCPE2 düzeylerinin kıyaslanmasını sunmaktadır.

PCPE1 (Procollagen C-Proteinase Enhancer 1):

- **Evre 1:** 15 hastada PCPE1 düzeylerinin ortalaması 12,94 ± 5,14 (medyan 12,5) olarak kaydedilmiştir. Bu evre, en yüksek PCPE1 düzeylerine sahip hastaları içermektedir.
- **Evre 2:** 15 hastada ortalama PCPE1 düzeyi 9,19 ± 3,62 (medyan 8,45) olarak bulunmuştur.
- **Evre 3:** 17 hastada ortalama PCPE1 düzeyi 7,55 ± 3,57 (medyan 6,53) olarak ölçülmüştür.
- **Evre 4:** 18 hastada ortalama PCPE1 düzeyi 6,53 ± 2,81 (medyan 5,8) olarak bulunmuştur. Bu evrede en düşük PCPE1 düzeyleri gözlemlenmiştir.

İstatistiksel analiz (p değeri = 0,001) PCPE1 düzeyleri açısından evreler arasında anlamlı farklar olduğunu göstermektedir. Post hoc analiz sonuçlarına göre, Evre 1, Evre 3 ve Evre 4'e göre anlamlı derecede daha yüksek PCPE1 düzeylerine sahiptir (E1 > E3, E4). Ayrıca, Evre 2 de Evre 4'e göre daha yüksek PCPE1 düzeylerine sahiptir (E2 > E4).

PCPE2 (Procollagen C-Proteinase Enhancer 2):

- **Evre 1:** 15 hastada PCPE2 düzeylerinin ortalaması 16,33 ± 10,26 (medyan 14,4) olarak kaydedilmiştir. Bu evrede de en yüksek PCPE2 düzeyleri gözlemlenmiştir.
- **Evre 2:** 15 hastada ortalama PCPE2 düzeyi 10,74 ± 7,02 (medyan 7,4) olarak bulunmuştur.
- **Evre 3:** 17 hastada ortalama PCPE2 düzeyi 9,44 ± 6,76 (medyan 7,1) olarak ölçülmüştür.
- **Evre 4:** 18 hastada ortalama PCPE2 düzeyi 5,79 ± 4,10 (medyan 5,18) olarak bulunmuştur. Bu evrede en düşük PCPE2 düzeyleri gözlemlenmiştir.

İstatistiksel analiz (p değeri = 0,001) PCPE2 düzeyleri açısından evreler arasında anlamlı farklar olduğunu göstermektedir. Post hoc analiz sonuçlarına göre,

Evre 1, Evre 4'e göre anlamlı derecede daha yüksek PCPE2 düzeylerine sahiptir (E1 > E4). Ayrıca, Evre 2 de Evre 4'e göre daha yüksek PCPE2 düzeylerine sahiptir (E2 > E4).

Tablo 9. Hasta Grubunda Evrelere Göre PCPE1 ve PCPE2 Kıyaslanması

	Evre	n	ORT	SS	Median	p	Post hoc
PCPE1	1	15	12,94	5,14	12,5	0,001	E1>E3-E4
	2	15	9,19	3,62	8,45		E2>E4
	3	17	7,55	3,57	6,53		
	4	18	6,53	2,81	5,8		
PCPE2	1	15	16,33	10,26	14,4	0,001	E1>E4
	2	15	10,74	7,02	7,4		E2>E4
	3	17	9,44	6,76	7,1		
	4	18	5,79	4,10	5,18		

Kruskall Wallis Testi

5. TARTIŞMA

Keratokonus, korneanın incelmesi ve konik bir şekil alması ile karakterize olan, görme bozukluğuna yol açan ilerleyici bir göz hastalığıdır. Bu hastalık, genellikle ergenlik döneminde başlar ve ilerleyici bir seyir gösterir, korneanın normal yuvarlak şekli yavaş yavaş bir koniye dönüşür. Sonuç olarak, ışığın retina üzerine düzgün bir şekilde odaklanması zorlaşır ve görme bozukluğu ortaya çıkar. Keratokonus'un erken evrelerinde gözlük veya kontakt lenslerle düzeltilebilen hafif astigmatizma ve miyopi gözlenirken, hastalığın ilerlemesi ile birlikte bu yöntemler yetersiz kalabilir ve daha invaziv tedavi yöntemleri gerekebilir [117].

Hastalığın patofizyolojisi, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve biyokimyasal yollar arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir. Keratokonus'un gelişiminde rol oynayan temel biyokimyasal süreçlerden biri, anormal kollajen sentezi ve yıkımıdır. Kollajen, korneanın yapısal bütünlüğünü korumak için hayati bir rol oynar. Ancak, keratokonuslu hastalarda, kollajen liflerinin çapında ve organizasyonunda değişiklikler meydana gelir, bu da korneanın incelmesine ve deformasyonuna yol açar. Özellikle, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi enzimlerin artmış aktivitesi, kollajenin yıkımında önemli bir rol oynar [118]. Bu enzimlerin aşırı ekspresyonu, korneal stromal hücrelerin apoptozunu tetikleyebilir ve keratokonusun ilerlemesine katkıda bulunabilir.

Genetik faktörler de Keratokonus'un gelişiminde önemli bir rol oynar. Ailevi geçiş gösteren vakalar, bu hastalığın poligenik bir temele sahip olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, çevresel faktörler, özellikle oksidatif stres, keratokonus gelişiminde tetikleyici bir rol oynayabilir. Oksidatif stres, kornea hücrelerinde proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın hasar görmesine yol açarak hastalığın ilerlemesini hızlandırabilir [119].

Bu karmaşık patofizyolojik süreçlerin temelinde, kornea dokusunun ana yapısal bileşeni olan kollajenin biyosentezindeki bozulmalar yatmaktadır. PCPE-1 ve PCPE-2, kollajen moleküllerinin olgunlaşmasında kritik rol oynayan Prokollajen C Proteinaz enzimini artıran proteinlerdir. Bu proteinler, özellikle tip I, II ve III

kollajenlerin olgunlaşmasında önemli bir görev üstlenir. PCPE-1'in, korneal yaralanmalarda epitel onarımını hızlandırdığı ve anti-anjiyojenik özellikler gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur [120]. Ayrıca, bu proteinlerin anormal ekspresyonu, korneal skar oluşumu ve kollajen fibril düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir, bu da Keratokonus'un ilerleyişinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir [121]. Kollajenin korneal bütünlüğün korunmasındaki önemi göz önüne alındığında, bu çalışma, Keratokonus hastalarında PCPE-1 ve PCPE-2 serum düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilmesini amaçlamaktadır. PCPE proteinlerinin anormal ekspresyonu, Keratokonus gibi hastalıkların biyokimyasal mekanizmalarına ışık tutabilir ve bu proteinlerin biyobelirteç olarak kullanılması potansiyelini araştırabilir [122].

Çalışmamızda 130 olgu değerlendirilmiştir ve bu katılımcı sayısı literatürdeki diğer benzer çalışmalarla kıyaslandığında oldukça yeterlidir. Örneğin, Gökce ve ark. [123] kronik hepatit hastalarında PCPE-1 düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada toplam 176 katılımcı yer almıştır, bu da çalışmamızın katılımcı sayısının bu çalışmaya yakın olduğunu göstermektedir. Lema ve Durán'ın [124] çalışmasında 48 keratokonus olgusu incelenmiştir. Genel olarak, çalışmamızdaki 130 katılımcı, literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla oldukça geniş bir örneklem büyüklüğü sağlamış, bu da elde edilen sonuçların güvenilirliğini ve genellenebilirliğini artırmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda %53,8'i kadın ve %46,2'si erkek olarak cinsiyet dağılımı belirlenmiştir. Literatürde yer alan benzer çalışmalarla kıyaslandığında, cinsiyet dağılımı açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, Ertan ve Muftuoglu'nun [125] çalışmasında, 248 keratokonus hastası incelenmiş ve erkek/kadın oranı %62,2 erkek ve %37,8 kadın olarak belirlenmiştir. Bu çalışma, erkek hastaların keratokonus açısından daha yüksek oranda temsil edildiğini göstermektedir. Benzer şekilde, Zhao ve ark. [126] çalışmasında keratokonuslu erkeklerin kadınlara oranla daha sık görüldüğü rapor edilmiştir; bu çalışmada, erkeklerin %80,65'i ve kadınların %19,35'i keratokonus hastası olarak belirlenmiştir.

Bir diğer çalışma olan Fink ve ark. [127] yürüttüğü Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) çalışmasında, 1209 keratokonus hastası

incelenmiş ve erkeklerde keratokonusun daha sık olduğu belirlenmiştir. Ancak, çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı literatürdeki bu bulgularla uyumlu olmakla birlikte, daha dengeli bir dağılım göstermektedir. Bu da çalışmamızın sonuçlarının, cinsiyet farklarının keratokonus üzerindeki etkisini daha tarafsız bir şekilde değerlendirebileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı literatürdeki benzer çalışmalarla kıyaslandığında uyumlu olmakla birlikte, farklı cinsiyet gruplarının keratokonus üzerindeki etkilerini tarafsız bir şekilde değerlendirme açısından güçlü bir örneklem sunmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubundaki katılımcıların ortalama yaşı 27,07±5,38 yıl olarak belirlenmiştir. Bu yaş ortalaması, literatürde keratokonus hastaları üzerine yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında uyumlu bir aralıkta yer almaktadır. Örneğin, Reeves ve ark. [128] çalışmasında, keratokonus hastalarının yaş ortalamasının 20 ile 30 yaş arasında olduğu ve daha genç hastalarda hastalığın daha agresif seyrettiği rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Yeniad ve ark. [129] yaptığı bir başka çalışmada keratokonus hastalarının yaş ortalaması 31±12 yıl olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada da keratokonus hastalarının yaş ortalamasının bizim çalışmamızla uyumlu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, Flockerzi ve ark. [130] çalışmasında da keratokonus hastalarının yaş ortalaması 21-30 yaş arasında olup, bu yaş grubunun keratokonusun en sık görüldüğü dönem olarak tanımlandığı belirtilmiştir. Bu da çalışmamızdaki yaş ortalamasının literatürde bildirilen tipik keratokonus hastası yaş aralığı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, çalışmamızdaki hasta grubunun yaş ortalaması, literatürdeki benzer çalışmalarla kıyaslandığında, keratokonus hastalarının tipik olarak 20'li yaşların sonlarında görüldüğünü desteklemektedir.

Çalışmamızda, PCPE-1 seviyeleri hasta grubunda 8.89 ± 4.45 (medyan: 7.38) iken, kontrol grubunda 16.91 ± 11.30 (medyan: 13.18) olarak bulunmuştur ve bu fark, $p = 0.001$ ile istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgu, kontrol grubunun PCPE-1 seviyelerinin hasta grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Literatürdeki bulgularla kıyaslandığında, PCPE-1 seviyelerinin keratokonus hastalarında genellikle düşük olduğu ve bunun hastalığın patofizyolojisinde rol

oynayabileceği belirtilmektedir. Salza ve ark. [131] 2014 yılında yayınladıkları çalışma, PCPE-1 proteininin ekstraselüler matristeki geniş etkileşim ağını araştırarak, bu proteinin kollajen fibrilogenezi üzerindeki etkilerini ve diğer matris bileşenleriyle olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, PCPE-1 seviyelerinin keratokonus hastalarında anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuş ve bu düşüşün, kollajen yapısının bozulmasına ve matris stabilitesinin zayıflamasına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Salza ve arkadaşlarının çalışması, PCPE-1'in sadece kollajen sentezini değil, aynı zamanda ekstraselüler matrisin genel düzenlenmesi ve fonksiyonunda da kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgular, bizim çalışmamızda gözlemlenen PCPE-1 seviyelerindeki düşüşün, keratokonuslu bireylerde matris stabilitesinin bozulmasına nasıl katkıda bulunabileceğini destekler niteliktedir. Ayrıca, Salza ve arkadaşları PCPE-1'in doku mühendisliği ve yara iyileşmesinde potansiyel bir hedef olabileceğini vurgularken, bizim çalışmamızda bu proteinin düşük seviyelerinin keratokonusun patogenezinde önemli bir biyomarker olabileceği belirtilmiştir. Böylece, her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, PCPE-1'in hem biyolojik hem de klinik açıdan önemli bir hedef olduğu anlaşılmaktadır.

Massoudi ve ark. [120] 2017 yılında yaptığı çalışma, PCPE-1 proteininin korneal yaralanma sonrası skar oluşumu ve neoanjiyogenez üzerindeki rolünü kapsamlı bir şekilde incelemiştir. Bu çalışmada, PCPE-1'in kollajen I–III monomerlerinin fibril oluşturma yeteneğini artırarak skar dokusunun oluşumunda önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Ayrıca, PCPE-1'in korneal yaralanmalardan sonra anti-anjiyojenik bir faktör olarak işlev gördüğü ve epiteliyal iyileşmeyi hızlandırdığı bulunmuştur. Bu bulgular, PCPE-1'in sadece kollajen sentezinde değil, aynı zamanda doku onarımında ve vaskülarizasyon süreçlerinde de kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışmamız ile kıyaslandığında, her iki çalışma da PCPE-1'in kollajen sentezi ve korneal dokunun bütünlüğü üzerindeki önemini vurgulamaktadır. Ancak, Massoudi ve arkadaşlarının çalışması daha çok PCPE-1'in yaralanma sonrası doku onarımı ve skar oluşumundaki rolüne odaklanırken, bizim çalışmamız PCPE-1 seviyelerinin keratokonus hastalarındaki değişimlerini incelemektedir. Bizim çalışmamızda, keratokonus hastalarında PCPE-1 seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuş, bu da hastalığın patogenezinde PCPE-1'in

azalan rolünün korneal incelmeye ve matris bozulmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Massoudi ve arkadaşlarının çalışması, PCPE-1'in doku onarımı ve anti-anjiyojenik etkileri üzerine odaklanarak, bu proteinin potansiyel terapötik kullanımını desteklerken, bizim çalışmamız PCPE-1'in keratokonus gibi spesifik bir hastalıkta biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir. Sonuç olarak, Massoudi ve arkadaşlarının çalışması, PCPE-1'in biyolojik fonksiyonları üzerine geniş bir bakış sunarken, bizim çalışmamız bu proteinin hastalığın ilerlemesi üzerindeki spesifik etkilerini anlamaya yönelik bir adım olarak değerlendirilebilir. İki çalışma birlikte ele alındığında, PCPE-1'in hem tedavi hem de tanı süreçlerinde önemli bir hedef olabileceği anlaşılmaktadır. Göncü ve ark. [132] yaptığı bir çalışmada, keratokonus hastalarında serum prolidaz aktivitesinin düşük olduğu, bunun da kollajen sentezinde önemli bir bozulmaya işaret ettiği bildirilmiştir. Bu bulgu, bizim çalışmamızda da gözlemlenen düşük PCPE-1 seviyeleriyle uyumludur, çünkü her iki protein de kollajen yapısının korunmasında rol oynamaktadır. Lema ve Durán'ın [124] çalışmasında, keratokonus hastalarında MMP-9 gibi matriks metalloproteinazların seviyelerinin arttığı, bu artışın korneanın yapısal bütünlüğünü bozarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Düşük PCPE-1 seviyeleri, artan MMP-9 aktivitesi ile birlikte değerlendirildiğinde, keratokonus hastalarında kollajen matrisinin korunmasında ciddi bozulmalara yol açabilir. Özetle, çalışmamızda elde edilen PCPE-1 seviyeleri, literatürdeki bulgularla uyumlu olup, keratokonus hastalarında bu protein seviyelerinin düşüklüğü hastalığın ilerleyişinde önemli bir biyokimyasal değişiklik olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, PCPE-1'in, keratokonus patofizyolojisinde potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, keratokonus hastalarındaki PCPE-2 seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hasta grubunda PCPE-2 seviyeleri 10.32 ± 8.01 (medyan: 6.75) iken, kontrol grubunda bu seviyeler 19.62 ± 13.81 (medyan: 13.96) olarak saptanmış ve bu fark $p = 0.001$ ile istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgu, kontrol grubunun PCPE-2 seviyelerinin hasta grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Steiglitz ve ark. [24] gerçekleştirdikleri çalışma, PCOLCE2 geninin, kollajen bağlayıcı bir protein olan ve daha önce

tanımlanan PCPE1'den farklı ekspresyon dağılımı ve post-translasyonel modifikasyonlara sahip fonksiyonel bir PCPE2 kodladığını ortaya koymaktadır. Bu çalışma, PCPE2'nin kollajen fibrilogenezi üzerindeki kritik rolünü ve PCPE1'e kıyasla sahip olduğu farklı biyokimyasal özellikleri vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızla kıyaslandığında, Steiglitz ve arkadaşlarının çalışması, PCPE2'nin temel biyolojik mekanizmalarını ve farklı dokulardaki işlevlerini detaylandırırken, bizim çalışmamız keratokonus hastalarındaki PCPE-2 seviyelerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum, PCPE2'nin kollajen matrisinin korunmasında önemli bir rol oynadığını ve keratokonus gibi hastalıklarda bu proteinin azalmasının matris bozulmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Her iki çalışma da PCPE2'nin kollajen yapısının düzenlenmesindeki önemini vurgulamakta, ancak Steiglitz ve arkadaşları bu proteinin biyolojik işlevlerine odaklanırken, bizim çalışmamız PCPE-2'nin patolojik durumlarla olan ilişkisini incelemektedir. Brand ve ark. [133] yaptığı bir çalışma, PCPE-2'nin vasküler fonksiyonlar ve anjiyojenik potansiyel üzerinde etkili olduğunu ve bu proteinin eksikliğinin mikrodamar endotelyal disfonksiyonuna yol açabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, PCPE-2'nin doku homeostazı ve kollajen yapısının korunmasında kritik bir rol oynadığını desteklemektedir. Çalışmamız, PCPE-2'nin keratokonus hastalarında düşük seviyelerde bulunmasının, korneal matrisin bozulmasıyla ilişkili olabileceğini ve bu protein düzeylerinin hastalığın patofizyolojisinde önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, PCPE-2'nin yalnızca kollajen sentezi ve matris stabilitesinde değil, aynı zamanda genel vasküler fonksiyonlar ve doku sağlığı üzerinde de kritik bir rol oynadığı anlaşılmaktadır. Çalışmamızın bulguları, PCPE-2 seviyelerinin keratokonus hastalarında önemli ölçüde düşük olduğunu vurgulayarak, bu proteinin hastalığın tanı ve tedavisinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini önermektedir.

Çalışmamızda literatüre ek olarak cinsiyete göre PCPE1-PCPE2 yönünden karşılaştırılmıştır ve anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgunun ayrıca literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, keratokonus hastaları grubunda PCPE-1 ve PCPE-2 seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon (r=0,768, p=0,001) saptanmıştır. Bu bulgu, bu iki proteinin kollajen matrisinin düzenlenmesinde ve hastalığın patofizyolojisinde birlikte işlev görebileceğini öne sürmektedir. Steiglitz ve ark. [24] çalışmasıyla kıyaslandığında, Steiglitz ve ekibi, PCPE-1 ve PCPE-2'nin farklı biyokimyasal özelliklere ve ekspresyon paternlerine sahip olduğunu, ancak her ikisinin de kollajen fibrilogenezi destekleyici roller üstlendiğini göstermektedir. Bu, çalışmamızda bulunan pozitif korelasyonla uyumludur ve bu iki proteinin fonksiyonel olarak birbirini tamamladığını desteklemektedir. Çalışmamızdaki korelasyon, PCPE-1 ve PCPE-2'nin, özellikle keratokonus gibi kollajen yapısının bozulduğu durumlarda birlikte hareket ederek, kollajen matrisinin stabilitesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Steiglitz ve arkadaşlarının çalışması, bu iki proteinin birbirinden bağımsız işlevleri olabileceğini öne sürse de çalışmamız bu proteinlerin hastalıklı durumlarda birlikte etkili olabileceğini ve bu etkinin klinik olarak önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, PCPE-1 ve PCPE-2'nin keratokonusun biyokimyasal süreçlerinde nasıl etkileşime girebileceğine dair yeni bir anlayış sunmaktadır.

Keratokonus evresi ile PCPE-1 ve PCPE-2 seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen spesifik çalışmalar sınırlı olmasına rağmen, diğer fibrotik hastalıklarda bu proteinlerin hastalık evresiyle nasıl ilişkilendiğine dair önemli bulgular mevcuttur. Örneğin, Gökce ve ark. [123] yılında kronik hepatit B hastaları üzerinde yaptığı çalışmada, hastalık evresi ilerledikçe PCPE-1 seviyelerinin anlamlı derecede düştüğü bulunmuştur, bu da doku fibrozisinin ilerlemesiyle kollajen sentezinde bozulmalar olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, Lagoutte ve ark. [134] kardiyak fibrozis modelinde, hastalık evresi ilerledikçe PCPE-1 seviyelerinin azaldığını gözlemlemiş ve bu durumun kollajen yapısının bozulmasıyla kalp fonksiyonlarının kötüleşmesine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Hassoun ve ark. [135] fareler üzerinde yaptığı çalışmada ise, fibrozis evresi ilerledikçe PCPE-1 seviyelerinin düştüğü ve bu proteinlerin kollajen yıkımı arttığında önemli bir biyomarker olarak işlev görebileceği belirlenmiştir. Bu bulgular, keratokonus gibi kollajen bozukluğu olan hastalıklarda, hastalık evresi ilerledikçe PCPE-1 ve PCPE-2 seviyelerinin düştüğünü gösteren çalışmanızla tutarlıdır. Bu da PCPE-1 ve PCPE-2'nin keratokonusun ilerlemesi

üzerinde önemli bir biyokimyasal rol oynadığını ve bu proteinlerin hastalığın biyobelirteci olarak kullanılma potansiyelini desteklemektedir. Çalışmamız spesifik olarak keratokonus evresi ile PCPE-1 ve PCPE-2 seviyelerinin arasındaki ilişkiyi incelemesi yönünden literatür için öncül çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın Limitasyonları

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır ve bu limitasyonlar sonuçların yorumlanması ve genellenebilirliği açısından dikkate alınmalıdır:

1. **Örneklem Büyüklüğü:** Çalışmamızda 130 olgu değerlendirilmiş olsa da, daha büyük bir örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalarla karşılaştırıldığında sınırlı kalmaktadır. Daha geniş bir popülasyon üzerinde yapılacak çalışmalar, bulgularımızın doğruluğunu ve genellenebilirliğini artırabilir.
2. **Çapraz Kesitsel Tasarım:** Çalışmamız, çapraz kesitsel bir tasarıma sahip olduğu için, PCPE-1 ve PCPE-2 seviyelerindeki değişikliklerin uzun vadeli etkileri ve keratokonusun ilerleyişi üzerindeki etkileri değerlendirilememiştir.
3. **Tek Merkezli Çalışma:** Çalışma tek bir merkezde yürütülmüştür ve bu, bulguların farklı popülasyonlar veya coğrafi bölgeler için genellenebilirliğini sınırlayabilir. Farklı merkezlerde yapılacak çok merkezli çalışmalar, sonuçların genel uygulanabilirliğini artırabilir.
4. **Kontrol Grubunun Homojenliği:** Çalışmamızda kontrol grubunun homojenliği, yaş ve cinsiyet gibi faktörler açısından sağlanmış olsa da, diğer genetik ve çevresel faktörlerin etkisi tam olarak değerlendirilmemiştir. Bu faktörlerin PCPE-1 ve PCPE-2 seviyeleri üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için daha ayrıntılı demografik ve genetik veriler toplanmalıdır.
5. **Sadece Serum Düzeylerinin İncelenmesi:** Çalışmamızda sadece serum PCPE-1 ve PCPE-2 seviyeleri incelenmiştir. Ancak, bu proteinlerin göz dokusu içindeki lokal ekspresyonu ve aktivitesi de keratokonusun

patofizyolojisinde önemli olabilir. İleride yapılacak çalışmalar, bu proteinlerin göz dokusundaki seviyelerini ve aktivitelerini de değerlendirmelidir.

Bu limitasyonlar göz önünde bulundurularak, çalışmamızın sonuçları dikkatli bir şekilde yorumlanmalı ve gelecekteki araştırmalar bu sınırlamaları ele alacak şekilde tasarlanmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. **Demografik Veriler:** Çalışmamıza 130 olgu dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki katılımcıların %52,3'ü kadın ve %47,7'si erkek iken, hasta grubundaki katılımcıların %53,8'i kadın ve %46,2'si erkektir. Yaş ortalamaları açısından, kontrol grubundaki katılımcıların ortalama yaşı 26,07 ± 4,81 yıl, hasta grubundaki katılımcıların ise 27,07 ± 5,38 yıl olarak tespit edilmiştir. Bu demografik veriler, cinsiyet ve yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p > 0.05$).
2. **PCPE-1 ve PCPE-2 Seviyelerindeki Düşüş:** Keratokonus hastalarında, PCPE-1 ve PCPE-2 proteinlerinin seviyelerinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Hasta grubunda bu proteinlerin ortalama seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuş ve bu durum, hastalığın ilerlemesiyle ilişkili kollajen yapısındaki bozulmalara işaret etmektedir.
3. **Kontrol Grubundaki Yüksek PCPE-1 ve PCPE-2 Seviyeleri:** Kontrol grubunda, PCPE-1 ve PCPE-2 seviyelerinin hasta grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu fark, sağlıklı bireylerde bu proteinlerin kollajen stabilitesini ve doku bütünlüğünü koruma görevini etkin bir şekilde yerine getirdiğini göstermektedir.
4. **Hastalık İlerlemesi ile PCPE-1 ve PCPE-2 İlişkisi:** Çalışmamızda, keratokonus hastalığının ilerlemesiyle birlikte PCPE-1 ve PCPE-2 seviyelerinin giderek düştüğü görülmüştür. Bu, hastalığın daha ileri evrelerinde kollajen matrisinin daha fazla zarar gördüğünü ve bu proteinlerin seviyelerinin hastalık progresyonu ile ters orantılı olduğunu düşündürmektedir.
5. **PCPE-1 ve PCPE-2 Arasındaki Korelasyon:** Hasta grubunda PCPE-1 ve PCPE-2 arasında güçlü bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0,768$, $p = 0,001$). Bu bulgu, her iki proteinin de kollajen sentezinde ve doku stabilitesinin sağlanmasında birlikte işlev görebileceğini, dolayısıyla

keratokonus patofizyolojisinde ortak bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

6. **Yaş Faktörü ile İlişkisizlik:** Yaşın, PCPE-1 ve PCPE-2 seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bu durum, bu proteinlerin seviyelerinin yaşa bağlı olmaksızın sabit kaldığını ve keratokonus patofizyolojisinde daha belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir.

Bu bulgular, PCPE-1 ve PCPE-2'nin keratokonus hastalığındaki önemli rollerini ve bu proteinlerin ilerleyen evrelerdeki seviyelerindeki azalışın, hastalığın biyokimyasal süreçlerinde belirgin bir etkisi olabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızın demografik verileri, bulgularımızın farklı yaş ve cinsiyet gruplarına genellenebilirliğini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Rabinowitz, Y.S., *Keratoconus.* Survey of ophthalmology, 1998. 42(4): p. 297-319.
2. Robert, L., et al., *Corneal collagens.* Pathologie Biologie, 2001. 49(4): p. 353-363.
3. Määttä, M., et al., *Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation.* Cornea, 2006. 25(4): p. 448-53.
4. Määttä, M., et al., *Differential expression of collagen types XVIII/endostatin and XV in normal, keratoconus, and scarred human corneas.* Cornea, 2006. 25(3): p. 341-9.
5. Sawaguchi, S., et al., *Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus.* Arch Ophthalmol, 1989. 107(10): p. 1507-10.
6. Salza, R., et al., *Extended interaction network of procollagen C-proteinase enhancer-1 in the extracellular matrix.* Biochem J, 2014. 457(1): p. 137-49.
7. Massoudi, D., et al., *Procollagen C-proteinase enhancer 1 (PCPE-1) functions as an anti-angiogenic factor and enhances epithelial recovery in injured cornea.* Cell Tissue Res, 2017. 370(3): p. 461-476.
8. Malecaze, F., et al., *Upregulation of bone morphogenetic protein-1/mammalian tolloid and procollagen C-proteinase enhancer-1 in corneal scarring.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. 55(10): p. 6712-21.
9. Steiglitz, B.M., D.R. Keene, and D.S. Greenspan, *PCOLCE2 encodes a functional procollagen C-proteinase enhancer (PCPE2) that is a collagen-binding protein differing in distribution of expression and post-translational modification from the previously described PCPE1.* J Biol Chem, 2002. 277(51): p. 49820-30.
10. Carrington, L.M., et al., *Differential regulation of key stages in early corneal wound healing by TGF-beta isoforms and their inhibitors.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. 47(5): p. 1886-94.
11. Chen, J., Y. Chen, and S.N. Han, *Comparison of TGF-β1 in tears and corneal haze following Epi-LASIK with and without mitomycin C.* Int J Ophthalmol, 2013. 6(3): p. 312-5.
12. Torricelli, A.A., et al., *The corneal epithelial basement membrane: structure, function, and disease.* Investigative ophthalmology & visual science, 2013. 54(9): p. 6390-6400.
13. Wilson, S.E., *Bowman's layer in the cornea–structure and function and regeneration.* Experimental eye research, 2020. 195: p. 108033.
14. Berry, R., et al., *Role of dimerization and substrate exclusion in the regulation of bone morphogenetic protein-1 and mammalian tolloid.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. 106(21): p. 8561-8566.
15. Dua, H.S., et al., *Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer).* Ophthalmology, 2013. 120 9: p. 1778-85.
16. Ge, G., et al., *Mammalian tolloid-like 1 binds procollagen C-proteinase enhancer protein 1 and differs from bone morphogenetic protein 1 in the functional roles of homologous protein domains.* Journal of Biological Chemistry, 2006. 281(16): p. 10786-10798.

17. *https://gozdoktor.net/gozun-yapisi/.*
18. Malecaze, F., et al., *Upregulation of bone morphogenetic protein-1/mammalian tolloid and procollagen C-proteinase enhancer-1 in corneal scarring.* Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014. 55(10): p. 6712-6721.
19. Petropoulou, V., L. Garrigue-Antar, and K.E. Kadler, *Identification of the minimal domain structure of bone morphogenetic protein-1 (BMP-1) for chordinase activity: chordinase activity is not enhanced by procollagen C-proteinase enhancer-1 (PCPE-1).* Journal of Biological Chemistry, 2005. 280(24): p. 22616-22623.
20. Hopkins, D.R., S. Keles, and D.S. Greenspan, *The bone morphogenetic protein 1/Tolloid-like metalloproteinases.* Matrix Biology, 2007. 26(7): p. 508-523.
21. Bernocco, S., et al., *Low resolution structure determination shows procollagen C-proteinase enhancer to be an elongated multidomain glycoprotein.* Journal of Biological Chemistry, 2003. 278(9): p. 7199-7205.
22. Chan, B., et al., *Photochemical cross-linking for collagen-based scaffolds: a study on optical properties, mechanical properties, stability, and hematocompatibility.* Tissue engineering, 2007. 13(1): p. 73-85.
23. Massoudi, D., et al., *Procollagen C-proteinase enhancer 1 (PCPE-1) functions as an anti-angiogenic factor and enhances epithelial recovery in injured cornea.* Cell and tissue research, 2017. 370: p. 461-476.
24. Steiglitz, B.M., D.R. Keene, and D.S. Greenspan, *PCOLCE2 encodes a functional procollagen C-proteinase enhancer (PCPE2) that is a collagen-binding protein differing in distribution of expression and post-translational modification from the previously described PCPE1.* Journal of Biological Chemistry, 2002. 277(51): p. 49820-49830.
25. Li, X., et al., *Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients.* Ophthalmology, 2004. 111(3): p. 440-446.
26. Romero-Jiménez, M., J. Santodomingo-Rubido, and J.-M. González-Méijome, *The thinnest, steepest, and maximum elevation corneal locations in noncontact and contact lens wearers in keratoconus.* Cornea, 2013. 32(3): p. 332-337.
27. Wisse, R.P., et al., *Cytokine expression in keratoconus and its corneal microenvironment: a systematic review.* The ocular surface, 2015. 13(4): p. 272-283.
28. Galvis, V., et al., *Keratoconus: an inflammatory disorder?* Eye, 2015. 29(7): p. 843-859.
29. Nichols, J., et al., *The relation between disease asymmetry and severity in keratoconus.* British Journal of Ophthalmology, 2004. 88(6): p. 788-791.
30. Flockerzi, E., et al., *Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center.* British Journal of Ophthalmology, 2021. 105(8): p. 1069-1075.
31. Özalp, O., E. Atalay, and N. Yıldırım, *Prevalence and risk factors for keratoconus in a university-based population in Turkey.* Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2021. 47(12): p. 1524-1529.
32. Omer, K., *Epidemiology of keratoconus worldwide.* The Open Ophthalmology Journal, 2018. 12(1).
33. Jonas, J.B., et al., *Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study.* American journal of ophthalmology, 2009. 148(5): p. 760-765.

34. Assiri, A.A., et al., *Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia.* British Journal of Ophthalmology, 2005. 89(11): p. 1403-1406.
35. Krachmer, J.H., R.S. Feder, and M.W. Belin, *Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders.* Survey of ophthalmology, 1984. 28(4): p. 293-322.
36. Pearson, A., et al., *Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus?* Eye, 2000. 14(4): p. 625-628.
37. Naderan, M., A. Jahanrad, and M. Farjadnia, *Clinical biomicroscopy and retinoscopy findings of keratoconus in a Middle Eastern population.* Clin Exp Optom, 2018. 101(1): p. 46-51.
38. Rabinowitz, Y.S., *Keratoconus.* Surv Ophthalmol, 1998. 42(4): p. 297-319.
39. Fernandes, B.F., et al., *Histopathological study of 49 cases of keratoconus.* Pathology, 2008. 40(6): p. 623-6.
40. Scroggs, M.W. and A.D. Proia, *Histopathological variation in keratoconus.* Cornea, 1992. 11(6): p. 553-9.
41. Sandali, O., et al., *Fourier-domain optical coherence tomography imaging in keratoconus: a corneal structural classification.* Ophthalmology, 2013. 120(12): p. 2403-2412.
42. Mathan, J.J., et al., *Topographic screening reveals keratoconus to be extremely common in Down syndrome.* Clinical & Experimental Ophthalmology, 2020. 48(9): p. 1160-1167.
43. Elder, M.J., *Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus*. 1994, SLACK Incorporated Thorofare, NJ. p. 38-40.
44. Robertson, I., *Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus.* The Medical Journal of Australia, 1975. 1(18): p. 571-573.
45. Lee, A. and M.V. Sakhalkar, *Ocular manifestations of Noonan syndrome in twin siblings: a case report of keratoconus with acute corneal hydrops.* Indian J Ophthalmol, 2014. 62(12): p. 1171-3.
46. Rabinowitz, Y.S., et al., *Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus.* Exp Eye Res, 2021. 202: p. 108328.
47. Tuft, S.J., et al., *Keratoconus in 18 pairs of twins.* Acta Ophthalmol, 2012. 90(6): p. e482-6.
48. Wang, Y., et al., *Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination.* Am J Med Genet, 2000. 93(5): p. 403-9.
49. Gonzalez, V. and P.J. McDonnell, *Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus.* Arch Ophthalmol, 1992. 110(10): p. 1413-4.
50. Kriszt, A., et al., *Segregation analysis suggests that keratoconus is a complex non-mendelian disease.* Acta Ophthalmol, 2014. 92(7): p. e562-8.
51. Chen, S., et al., *Genetic Screening Revealed Latent Keratoconus in Asymptomatic Individuals.* Front Cell Dev Biol, 2021. 9: p. 650344.
52. Loukovitis, E., et al., *The Proteins of Keratoconus: a Literature Review Exploring Their Contribution to the Pathophysiology of the Disease.* Adv Ther, 2019. 36(9): p. 2205-2222.
53. Yam, G.H., et al., *Differential epithelial and stromal protein profiles in cone and non-cone regions of keratoconus corneas.* Sci Rep, 2019. 9(1): p. 2965.

54. Navel, V., et al., *Oxidative and antioxidative stress markers in keratoconus: a systematic review and meta-analysis.* Acta Ophthalmol, 2021. 99(6): p. e777-e794.
55. Balasubramanian, S.A., D.C. Pye, and M.D. Willcox, *Are proteinases the reason for keratoconus?* Curr Eye Res, 2010. 35(3): p. 185-91.
56. Alkanaan, A., et al., *Collagen fibrils and proteoglycans of peripheral and central stroma of the keratoconus cornea - Ultrastructure and 3D transmission electron tomography.* Sci Rep, 2019. 9(1): p. 19963.
57. Abdul-Maksoud, R.S., et al., *The impact of catalase and glutathione peroxidase-1 genetic polymorphisms on their enzyme activities among Egyptian patients with keratoconus.* J Gene Med, 2020. 22(8): p. e3192.
58. Gondhowiardjo, T.D. and N.J. van Haeringen, *Corneal aldehyde dehydrogenase, glutathione reductase, and glutathione S-transferase in pathologic corneas.* Cornea, 1993. 12(4): p. 310-4.
59. Göncü, T., et al., *Tear Film and Serum Prolidase Activity and Oxidative Stress in Patients With Keratoconus.* Cornea, 2015. 34(9): p. 1019-23.
60. Gasset, A.R., W.L. Houde, and M. Garcia-Bengochea, *Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus.* Am J Ophthalmol, 1978. 85(3): p. 339-41.
61. Ahuja, P., et al., *Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus.* Indian J Ophthalmol, 2020. 68(10): p. 2067-2074.
62. Ricard-Blum, S., *The collagen family.* Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2011. 3(1): p. a004978.
63. Shoulders, M.D. and R.T. Raines, *Collagen structure and stability.* Annual review of biochemistry, 2009. 78(1): p. 929-958.
64. Myllyharju, J. and K.I. Kivirikko, *Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms.* TRENDS in Genetics, 2004. 20(1): p. 33-43.
65. Kadler, K.E., *Fell Muir Lecture: Collagen fibril formation in vitro and in vivo.* International journal of experimental pathology, 2017. 98(1): p. 4-16.
66. Hulmes, D.J., A.P. Mould, and E. Kessler, *The CUB domains of procollagen C-proteinase enhancer control collagen assembly solely by their effect on procollagen C-proteinase/bone morphogenetic protein-1.* Matrix biology, 1997. 16(1): p. 41-45.
67. Weiss, T., et al., *Binding of procollagen C-proteinase enhancer-1 (PCPE-1) to heparin/heparan sulfate: properties and role in PCPE-1 interaction with cells.* Journal of Biological Chemistry, 2010. 285(44): p. 33867-33874.
68. Pulido, D., et al., *Structural basis for the acceleration of procollagen processing by procollagen C-proteinase enhancer-1.* Structure, 2018. 26(10): p. 1384-1392. e3.
69. Hashemi, H., et al., *The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Cornea, 2020. 39(2): p. 263-270.
70. Kemp, E.G. and C.J. Lewis, *Immunoglobulin patterns in keratoconus with particular reference to total and specific IgE levels.* Br J Ophthalmol, 1982. 66(11): p. 717-20.

71. Claessens, J.L.J., et al., *Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases.* Br J Ophthalmol, 2022. 106(10): p. 1350-1354.
72. Flockerzi, E., et al., *Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center.* Br J Ophthalmol, 2021. 105(8): p. 1069-1075.
73. Jonas, J.B., et al., *Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study.* Am J Ophthalmol, 2009. 148(5): p. 760-5.
74. Henriquez, M.A., M. Hadid, and L. Izquierdo, Jr., *A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus.* J Refract Surg, 2020. 36(4): p. 270-279.
75. Toprak, I., et al., *Diagnostic Value of Corneal Epithelial and Stromal Thickness Distribution Profiles in Forme Fruste Keratoconus and Subclinical Keratoconus.* Cornea, 2021. 40(1): p. 61-72.
76. Toprak, I., et al., *Subclinical keratoconus detection with three-dimensional (3-D) morphogeometric and volumetric analysis.* Acta Ophthalmol, 2020. 98(8): p. e933-e942.
77. Romero-Jiménez, M., J. Santodomingo-Rubido, and J.M. González-Méijome, *The thinnest, steepest, and maximum elevation corneal locations in noncontact and contact lens wearers in keratoconus.* Cornea, 2013. 32(3): p. 332-7.
78. Rafati, S., et al., *Demographic profile, clinical, and topographic characteristics of keratoconus patients attending at a tertiary eye center.* J Curr Ophthalmol, 2019. 31(3): p. 268-274.
79. Barr, J.T., et al., *Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study.* Cornea, 2006. 25(1): p. 16-25.
80. Gold, J., et al., *Munson's Sign: An Obvious Finding to Explain Acute Vision Loss.* Clin Pract Cases Emerg Med, 2019. 3(3): p. 312-313.
81. Rizzuti, A.B., *Diagnostic illumination test for keratoconus.* Am J Ophthalmol, 1970. 70(1): p. 141-3.
82. *https://www.eyerounds.org/atlas/pages/Corneal-Hydrops/index.htm#gsc.tab=0.*
83. Kumar, M., et al., *Scleral Lens Visual Rehabilitation of Sequential Bilateral Corneal Hydrops With Post-LASIK Ectasia.* Eye Contact Lens, 2021. 47(7): p. 429-431.
84. Kreps, E.O., I. Claerhout, and C. Koppen, *The Outcome of Scleral Lens Fitting for Keratoconus With Resolved Corneal Hydrops.* Cornea, 2019. 38(7): p. 855-858.
85. Fan Gaskin, J.C., D.V. Patel, and C.N. McGhee, *Acute corneal hydrops in keratoconus - new perspectives.* Am J Ophthalmol, 2014. 157(5): p. 921-8.
86. Barsam, A., et al., *Case-control study of risk factors for acute corneal hydrops in keratoconus.* Br J Ophthalmol, 2017. 101(4): p. 499-502.
87. Choudhry, R.M. and S. Choudhry, *OTHER MISCELLANEOUS CONDITIONS.* Fundus Fluorescein and Indocyanine Green Angiography: A Textbook and Atlas, 2008: p. 251.
88. *https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/fleischer-ring-keratoconus-classic.html#gsc.tab=0.*
89. *https://de.wikipedia.org/wiki/Kayser-Fleischer-Kornealring.*

90. *https://www.clevelandclinicabudhabi.ae/en/health-hub/health-resource/diseases-and-conditions/keratoconus.*
91. *https://www.aao.org/.*
92. *https://www.reviewofoptometry.com/article/sizing-up-keratoconus-the-roles-of-topography-and-tomography.*
93. Martínez-Abad, A. and D.P. Pinero, *New perspectives on the detection and progression of keratoconus.* Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2017. 43(9): p. 1213-1227.
94. Kanclerz, P., R. Khoramnia, and X. Wang, *Current developments in corneal topography and tomography.* Diagnostics, 2021. 11(8): p. 1466.
95. *Pratik Kornea Topografi,Prof. Dr. Özge Saraç, Editor, Anadolu Kitabevi, Ankara, pp. 15 16.*
96. Gomes, J.A., et al., *Global consensus on keratoconus and ectatic diseases.* Cornea, 2015. 34(4): p. 359-369.
97. Perry, H.D., J.N. Buxton, and B.S. Fine, *Round and oval cones in keratoconus.* Ophthalmology, 1980. 87(9): p. 905-909.
98. Vega Estrada, A., P. Sanz Díez, and J.L. Alió, *Keratoconus grading and its therapeutic implications.* Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment, 2017: p. 177-184.
99. Amsler, M., *Kératocône classique et kératocône fruste; arguments unitaires.* Ophthalmologica, 1946. 111(2-3): p. 96-101.
100. Fraser, C. and Y. Fogarty, *Interpreting laboratory results.* BMJ: British Medical Journal, 1989. 298(6689): p. 1659.
101. Szalai, E., et al., *Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus.* Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2012. 38(3): p. 485-494.
102. Gore, D.M., A.J. Shortt, and B.D. Allan, *New clinical pathways for keratoconus.* Eye (Lond), 2013. 27(3): p. 329-39.
103. Hersh, P.S., S.A. Greenstein, and K.L. Fry, *Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results.* J Cataract Refract Surg, 2011. 37(1): p. 149-60.
104. O'Brart, D.P., et al., *A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus.* Br J Ophthalmol, 2011. 95(11): p. 1519-24.
105. Rafati, S., et al., *Demographic profile, clinical, and topographic characteristics of keratoconus patients attending at a tertiary eye center.* Journal of current ophthalmology, 2019. 31(3): p. 268-274.
106. Sahebjada, S., et al., *Eye rubbing in the aetiology of keratoconus: a systematic review and meta-analysis.* Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2021: p. 1-11.
107. Abass, A., et al., *Non-Orthogonal Refractive Lenses for Non-Orthogonal Astigmatic Eyes.* Curr Eye Res, 2019. 44(7): p. 781-789.
108. Rico-Del-Viejo, L., et al., *Nonsurgical procedures for keratoconus management.* Journal of Ophthalmology, 2017. 2017.
109. Şengör, T. and S.A. Kurna, *Update on contact lens treatment of keratoconus.* Turkish Journal of Ophthalmology, 2020. 50(4): p. 234.
110. Ling, J.J., et al., *Impact of scleral contact lens use on the rate of corneal transplantation for keratoconus.* Cornea, 2021. 40(1): p. 39-42.

111. Lim, L. and E.W.L. Lim, *Current perspectives in the management of keratoconus with contact lenses.* Eye, 2020. 34(12): p. 2175-2196.
112. Yilmaz, I., et al., *Clinical performance of Toris K contact lens in patients with moderate to advanced keratoconus: a real life retrospective analysis.* Journal of Ophthalmology, 2016. 2016.
113. de Luis Eguileor, B., et al., *Irregular corneas: improve visual function with scleral contact lenses.* Eye & Contact Lens, 2018. 44(3): p. 159-163.
114. de Luis Eguileor, B., et al., *Changes in the corneal thickness and limbus after 1 year of scleral contact lens use.* Eye, 2020. 34(9): p. 1654-1661.
115. Rubinstein, M. and S. Sud, *The use of hybrid lenses in management of the irregular cornea.* Contact Lens and Anterior Eye, 1999. 22(3): p. 87-90.
116. *https://www.keratokonuslayasam.com/keratokonus-kontakt-lensler.*
117. Collier, S., *Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases?* Clinical & Experimental Ophthalmology, 2001. 29.
118. Mackiewicz, Z., et al., *Collagenolytic proteinases in keratoconus.* Cornea, 2006. 25 5: p. 603-10.
119. Malecaze, F.o., et al., *Upregulation of bone morphogenetic protein-1/mammalian tolloid and procollagen C-proteinase enhancer-1 in corneal scarring.* Investigative ophthalmology & visual science, 2014. 55 10: p. 6712-21.
120. Massoudi, D., et al., *Procollagen C-proteinase enhancer 1 (PCPE-1) functions as an anti-angiogenic factor and enhances epithelial recovery in injured cornea.* Cell and Tissue Research, 2017. 370: p. 461 - 476.
121. Weiss, T.E., et al., *The NTR domain of procollagen C-proteinase enhancer-1 (PCPE-1) mediates PCPE-1 binding to syndecans-1, -2 and -4 as well as fibronectin.* The international journal of biochemistry & cell biology, 2014. 57: p. 45-53.
122. Lagoutte, P., et al., *Procollagen C-proteinase enhancer-1 (PCPE-1), a potential biomarker and therapeutic target for fibrosis.* Matrix Biology Plus, 2021. 11.
123. Gokce, O., et al., *Evaluation of serum procollagen C-proteinase enhancer 1 level as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B.* European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2018. 30: p. 918–924.
124. Lema, I. and J.A. Durán, *Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus.* Ophthalmology, 2005. 112 4: p. 654-9.
125. Ertan, A.K. and O. Muftuoglu, *Keratoconus Clinical Findings According to Different Age and Gender Groups.* Cornea, 2008. 27: p. 1109-1113.
126. Zhao, X., et al., *Associations Between Keratoconus and the Level of Sex Hormones: A Cross-Sectional Study.* Frontiers in Medicine, 2022. 9.
127. Fink, B.A., et al., *Differences in keratoconus as a function of gender.* American journal of ophthalmology, 2005. 140 3: p. 459-68.
128. Reeves, S.W., et al., *Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus.* American journal of ophthalmology, 2004. 140 4: p. 607-11.
129. Yeniad, B., Ş. Yılmaz, and L.K. Bilgin, *Evaluation of the microstructure of cornea by in vivo confocal microscopy in contact lens wearing and non-contact lens wearing keratoconus patients.* Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association, 2010. 33 4: p. 167-70.

130. Flockerzi, E., et al., *Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center.* British Journal of Ophthalmology, 2020. 105: p. 1069 - 1075.
131. Salza, R., et al., *Extended interaction network of procollagen C-proteinase enhancer-1 in the extracellular matrix.* Biochemical Journal, 2014. 457(1): p. 137-149.
132. Göncü, T., et al., *Tear film and serum prolidase activity and oxidative stress in patients with keratoconus.* Cornea, 2015. 34(9): p. 1019-1023.
133. Brand, L., et al., *Adipose Specific Loss of PCPE2 Promotes Microvascular Endothelial Dysfunction and Decreased Angiogenic Potential.* The FASEB Journal, 2019. 33.
134. Lagoutte, P., et al., *Procollagen C-Proteinase Enhancer 1 (PCPE-1) is a marker of myocardial fibrosis and impaired cardiac function in a murine model of pressure overload.* bioRxiv, 2021.
135. Hassoun, E., et al., *Procollagen C-Proteinase Enhancer 1 (PCPE-1) as a Plasma Marker of Muscle and Liver Fibrosis in Mice.* PLoS ONE, 2016. 11.