

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KERATOKONUSLU HASTALARDA
SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANITIN
BAZI SERUM İNFLAMATUAR BİYOMARKERLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MUHAMMET UTKU UZDİL

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KERATOKONUSLU HASTALARDA
SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANITIN
BAZI SERUM İNFLAMATUAR BİYOMARKERLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MUHAMMET UTKU UZDİL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. NAZMİ ZENGİN

KONYA-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlığımız boyunca bilgi ve tecrübesiyle eğitimimize katkıda bulunan, uzmanlık tezimin seçiminde ve hazırlanmasında bana yol gösteren, tez danışmanım değerli hocamız Prof. Dr. Nazmi Zengin'e;

Hepimizin daha donanımlı oftalmologlar olarak yetişmesini sağlamak için gerek teorik gerek cerrahi bilgi ve deneyimlerini bizlere sabırla aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Kemal Gündüz, Prof. Dr. Ahmet Özkağnıcı, Prof. Dr. Mehmet Okka, Prof. Dr. Hürkan Kerimoğlu, Prof. Dr. Günhal Şatırtav Akdeniz, Prof. Dr. Refik Oltulu, Doç. Dr. Gülfidan Bitirgen ve Dr. Öğr. Üyesi Selman Belviranlı, Dr. Öğr. Üyesi Enver Mirza'ya;

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma, büyük özveri ile çalışan hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma;

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, beni bu günlere getiren her şartta benimle olan canım anne ve babama, zorda kaldığımda hep yanımda olan kardeşlerime, her türlü desteğim, en iyi arkadaşım, sırdaşım, yoldaşım, eşim Dr. Emine Uzdil'e ve istemeyerek de olsa vakitlerinden çaldığım, eve geldiğimde günün stres ve yorgunluğunu bana unutturan dünya tatlısı kızım Sueda'ya ve oğlum Gökalp'e çok teşekkür ederim.

ÖZET
KERATOKONUSLU HASTALARDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANITIN
BAZI SERUM İNFLAMATUAR BİYOMARKERLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Keratokonus (KK), belirgin görme bozukluklarına yol açabilen, düzensiz astigmatizmaya neden olan lokalize incelme ve dikleşme ile karakterize korneanın ektatik bir hastalığıdır. Etiyolojisinde birçok faktörün yanında inflamasyon da yer almaktadır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), lenfosit/monosit oranı (LMO), monosit/yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-c) oranı (MHO), fibrinojen/albumin oranı (FAO), fibrinojen/prealbumin oranı (FPO), CRP/prealbumin oranı (CPO) sistemik inflamasyonun yeni potansiyel belirteçleridir. Bu parametrelerin KK hastalarında değerlendirilmesi, keratokonusun sistemik inflamasyon ile ilişkisinin açıklanması amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2019-Ağustos 2020 tarihleri arasında takipli olan ya da yeni tanı alan KK'lı 57 hasta dahil edildi. Bilinen göz ve sistemik hastalığı olmayan 34 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak seçildi. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmadaki olguların göz muayene bulguları, klinik ve laboratuvar parametreleri dosya kayıtlarından ve laboratuvar arşivlerinden elde edildi. Hasta grubu Amsler-Krumeich sınıflandırması ile KK evrelerine ayrıldı. Keratokonus grubu evrelerine göre kendi içinde ve kontrol grubu ile istatistiksel analizlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Keratokonus ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,919$, $p=0,685$). NLO ($p=0,765$), LMO ($p=0,124$), MHO ($p=0,549$), FAO ($p=0,755$), FPO ($p=0,182$) ve CPO ($p=0,231$)'nun ortalama değerleri hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan farklı olmadığı bulundu. Yine bu parametrelerin K_{max} ve kornea incilmesi ile anlamlı ilişkisi olmadığı saptandı. KK grubunun 3 alt grubuna ait ortalamalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Kruskal-Wallis H testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Alt gruplar arasında yapılan karşılaştırmada da anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Oksidatif stres ve sistemik inflamasyonun göstergeleri olarak kabul edilen NLO, LMO, MHO, FAO, FPO, CPO değerlerinin, KK'lı hastalarda değişiklik göstermediği

gözlemlendi. Sistemik inflamasyonun KK hastalığına etkisini açıklamak için bu değerlerin kullanılmayacağı düşünöldü. KK hastalığı ile sistemik inflamasyonun arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda hastanın katıldığı, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Keratokonus, kornea, inflamasyon, nötrofil/lenfosit oranı, fibrinojen/albumin oranı, fibrinojen/prealbumin oranı



ABSTRACT

EVALUATION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH KERATOCONUS BY SOME SERUM INFLAMMATORY BIOMARKERS

Objective: Keratoconus (KK), which can cause significant visual disturbances, is an ectatic disease of the cornea that causes irregular astigmatism and is characterized by localized thinning and steepening. In its etiology, besides many factors, inflammation also takes place. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLO), lymphocyte/monocyte ratio (LMO), monocyte/high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) ratio (MHO), fibrinogen/albumin ratio (FAO), fibrinogen/prealbumin ratio (FPO), CRP/prealbumin ratio (CPO) are new potential markers of systemic inflammation. It was aimed to evaluate these parameters in KK patients and to explain the relationship between keratoconus and systemic inflammation.

Methods: Between January 2019 and August 2020 fifty seven patients with KK who were followed up or newly diagnosed were included in the study. Thirty four healthy subjects with no known eye or systemic disease were selected as the control group. Eye examination findings, clinical and laboratory parameters of the subjects in this retrospective study were obtained from file records and laboratory archives. The KK group was divided into stages by using the Amsler-Krumeich classification. The keratoconus group was compared within itself according to the stages and with the control group by statistical analysis.

Results: There was no significant difference between the keratoconus and control groups in terms of age and gender ($p=0.919$, $p=0.685$, respectively). The mean values of NLO ($p=0.765$), LMO ($p=0.124$), MHO ($p=0.549$), FAO ($p=0.755$), FPO ($p=0.182$) and CPO ($p=0.231$) were not found to be statistically different between the patient and control groups. Furthermore, these parameters were not found to be significantly related to K_{max} and corneal thinning. When three subgroups of the KK group were compared to the control group, the Kruskal-Wallis H test revealed no statistically significant differences between the averages. The differences between the averages of the subgroups were also found to be nonsignificant.

Conclusion: It was observed that NLO, LMO, MHO, FAO, FPO, CPO values, which are considered as indicators of oxidative stress and systemic inflammation, do not change in patients with KK. It was concluded that these values cannot be used to explain the effect of systemic inflammation on KK disease. Prospective, randomized controlled studies with more patients are needed to elucidate the relationship between KK disease and systemic inflammation.

Keywords: Keratoconus, cornea, inflammation, neutrophil/lymphocyte ratio, fibrinogen/albumin ratio, fibrinogen/prealbumin ratio



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KORNEA	2
2.1.1. Kornea Embriyolojisi	2
2.1.2. Kornea Anatomisi	2
2.1.3. Kornea Histolojisi	2
2.1.4. Korneanın Damarlanması.....	5
2.1.5. Korneanın İnnervasyonu	5
2.1.6. Kornea Fizyolojisi	5
2.2. KERATOKONUS	6
2.2.1. Epidemiyoloji-İnsidans	6
2.2.2. Etiyoloji.....	6
2.2.3. Keratokonus Tanısı	9
2.2.4. Sınıflandırılması	10
2.2.5. Tedavi.....	12
2.3. AKUT FAZ REAKTANLARI.....	14
2.3.1. Albumin.....	14
2.3.2. Prealbumin (Transtiretin)	15
2.3.3. C-Reaktif Protein (CRP)	15
2.3.4. Fibrinojen	15
2.3.5. Apolipoprotein A1.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ	30
7. KAYNAKLAR	31

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Araştırmada değerlendirilen hasta grubu (HG) ve kontrol grubu (KG) arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması	19
Tablo 2: Hasta grubunun cinsiyet oranlarının KK evrelerine göre karşılaştırılması.....	19
Tablo 3: Araştırmada değerlendirilen hasta grubu (HG) ve kontrol grubu (KG) arasında inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması.....	20
Tablo 4: Araştırmada değerlendirilen hasta grubu (HG) ve kontrol grubu (KG) arasında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması.....	20
Tablo 5: Hasta grubu (HG) ve kontrol grubu (KG) arasında K_{max} ve thinnest değerleri ile inflamatuvar parametrelerin arasındaki ilişki.....	21
Tablo 6: Araştırmada değerlendirilen hastalar arasında evrelere göre inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması	22
Tablo 7: Hasta grubunda inflamatuvar parametrelerin ortalamalarının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	22
Tablo 8: Hasta grubunda inflamatuvar belirteçlerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	23
Tablo 9: Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyetlere göre inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması.....	24

KISALTMALAR

CRP: C-reaktif protein

CPO: CRP/prealbumin oranı

D: diyoptri

DALK: derin anterior lamellar keratoplasti

FAO: fibrinojen/albumin oranı

FPO: fibrinojen/prealbumin oranı

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

IL: interlökin

KK: keratokonus

K_{max}: tanjansiyel haritadaki maksimum diklik

LMO: lenfosit/monosit oranı

MHO: monosit/yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol oranı

MMP: matriks metalloproteinaz

MPV: ortalama trombosit hacmi

NLO: nötrofil/lenfosit oranı

PDW: trombosit dağılım genişliği

PKP: penetran keratoplasti

RDW: eritrosit dağılım genişliği

TNF: tümör nekrozis faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus, korneada incelme, dikleşme ve skar oluşumu ile karakterize ektazik kornea dejenerasyonudur. Hastalığın şiddeti hafif düzensiz astigmatizmadan ciddi incelme ve skar oluşumuna kadar değişebilir. Genellikle puberte döneminde başlayan yaşamın 3. ila 4. dekatına kadar ilerleyebilen keratokonus kornea naklinin en yaygın nedenlerinden biridir.

Literatürde keratokonusun etyopatogenezi üzerine birçok çalışma olmasına rağmen, patofizyolojisi multifaktöriyel ve henüz net olarak açıklanamamıştır. Patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel, hormonal ve biyokimyasal birçok faktör rol oynamaktadır. Bununla birlikte son literatür verileri, proteolitik enzimlerin, inflamatuvar sitokinlerin ve serbest radikallerin keratokonus patogenezinde de önemli olduğunu göstermiştir. Son gelişmeler keratokonusun patofizyolojisinde lokal inflamatuvar yanıtların rol oynadığını göstermiştir. Lokal inflamasyonun yanı sıra sistemik inflamasyonun da patogeneze etkisi olup olmadığı araştırmacılar tarafından merak konusu olmuştur.

Çalışmamızda keratokonus tanılı hastalarda sistemik inflamasyonun hastalığın patogenezini üzerindeki olası etkisini incelemek amacıyla serum nötrofil/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı, monosit/yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-c) oranı ve daha önce bu hastalıkta değerlendirilmemiş olan fibrinojen/albumin oranı, fibrinojen/prealbumin oranı, CRP/prealbumin oranı gibi inflamatuvar duyarlı parametrelerin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA

2.1.1. Kornea Embriyolojisi

Göz küresinin embriyolojik gelişiminde nöral ektoderm, yüzeyel ektoderm ve mezoderm rol alırken, endodermin bu gelişimde katkısı yoktur. Nöral ektoderm tabakasından retina, optik sinir; yüzeyel ektoderm tabakasından lens, kornea ve konjonktiva epitelisi oluşur. Yüzey ektoderminden türeyen nöral krest hücrelerinden kornea stroması ve endoteli, sklera; mezodermden göz dışı kaslar ve kan damarları oluşur. Fertilizasyondan 25 gün sonra nöral tüpün kranial ucunda bulunan optik sulkuslar, nöral tüpün kapanması ile optik veziküllere dönüşürler. Gestasyonel 5. haftada nöroektodermin yüzeyel ektoderm hücrelerini indüklemesi ile lens plağı meydana gelir. Lens plağı optik çukur içerisine doğru ilerleyerek yüzeyel ektoderm tabakasından ayrılır. Daha sonra yüzey ektodermi primitif kornea epitelisi ve bazal membranı oluşturur (1).

Yüzey ektodermi ve lens arasındaki alana nöral krest hücrelerinin göçü üç dalga halinde gerçekleşir. İlk dalga gestasyonel 5. haftada limbustan epitel altına yayılan hücreler tarafından kornea endotelini oluşturmak için gerçekleştirilir. İkinci dalga 7. haftada kornea stroması ve sklerayı oluşturur. Üçüncü dalga ile iris stroması oluşturulur.

Endotel hücreleri 13. haftada descemet membranını salgılamaya başlar. 4. ayda stromanın epitel altında kalınlaşmasıyla Bowman tabakası oluşur (1).

2.1.2. Kornea Anatomisi

Kornea globun ön kısmında merkezde bulunan dairesel avasküler ve saydam bir tabakadır. Sklera ve konjonktiva üst ve alt kısmında kornea üzerine ilerlediği için göz dışından bakıldığında eliptik bir görünümü vardır. Korneanın horizontal çapı ortalama 12,6 milimetre, vertikal çapı ise ortalama 11,7 milimetredir. Ön yüzeyin ortalama eğrilik yarıçapı 7,8 milimetredir. Santralde korneal kalınlık ortalama 0,52 milimetredir. Ön yüzey arka yüzeye göre daha dik olduğu için periferde korneal kalınlık 0,7 milimetreye ulaşabilmektedir.

2.1.3. Kornea Histolojisi

Kornea histolojik olarak 5 tabakadan oluşur:

- Epitel

- Bowman tabakası
- Stroma
- Descement membranı
- Endotel

2.1.3.1. Epitel Tabakası

Epitel tabakası, en dış yüzeyde bulunan yaklaşık 50 mikron kalınlığında olup 5-6 kat hücre tabakasından oluşur. Epitelin en yüzeyel 1-2 tabakasinda birbirlerine zonula okludensler ile bağlanan, bu şekilde mikroorganizma, su ve yabancı cisimler için bariyer görevi yapan yüzeyel squamöz hücreler bulunur. Bu hücreler apekslerinde bulunan mikropikalar sayesinde gözyaşı tabakasının müsin katmanı ile örtülüdür. Bu hücreler birkaç günde bir gözyaşına deskuame olurlar.

Yüzeyel tabakanın altında 2-3 sıradan oluşan kanat benzeri uzantılardan ismini alan kanat hücreler bulunur. Bu hücreler bazal hücreler ile yüzeyel hücreler arasında geçiş hücreleridir.

En derin tabakada ise tek tabakadan oluşan silindirik bazal hücreler bulunur. Birbirlerine desmozomlar ile altında bulunan bazal membrana hemidesmozomlar ile yapışıp epitele destek olmasının yanında mitoz yeteneği ile epitel rejenerasyonunu sağlarlar.

Epitel yapısını devam ettirmek için çoğalan bazal hücreler, önce kanat sonra yüzeyel hücrelere dönüşerek sonuçta yüzeyden dökülürler. Bu migrasyon 7-14 gün sürer. Limbusta bulunan pluripotent kök hücreler, mitozla çoğalıp kornea santraline ilerleyerek bazal hücreleri oluşturur (2).

Bazal hücreler aynı zamanda ekstrasellüler matriksi salgılayarak çoğunluğu tip 4 kollajen ve lamininden oluşan bazal membranı oluşturur. Bazal membran epiteldeki patolojilerin stromaya yayılımını engelleyen bir bariyerdir (3).

2.1.3.2. Bowman Tabakası

Stromanın yüzeyel kısmı tarafından oluşturulan 8-10 mikron kalınlığındadır. Sinir sonlanmaları haricinde hücre içermeyen başlıca kollajen fibrillerden oluşan tabakadır. Stromadan köken alan kollajen fibriller, Bowman tabakasından geçip bazal membranın içlerine kadar uzanır. Bu fibriller Bowman ile stroma arasında sıkı bir bağlantı sağlamış olur ve bu iki tabaka birbirinden kolay ayrılamaz. Elektron mikroskopisinde dahi bu

tabakalar arası ayırım net yapılamamaktadır. Bowman tabakası, keratosit ve fibroblast ihtiva etmediği için hasar durumunda rejenerere olamaz (3).

2.1.3.3. Stroma Tabakası

Keratositler ile bu hücreler tarafından üretilen kollajen fibrilleri ve ekstrasellüler matriksten oluşan fibröz yapıda yaklaşık 450 mikron kalınlığında korneanın %90'ını oluşturan tabakadır. %78'lik içeriği su tarafından oluşturulur. Kuru ağırlığının %80'i çoğunluğu Tip 1 olmak üzere kollajen liflerinden oluşturulur.

Kollajen fibriller bir araya gelerek lamelleri oluştururlar. Stromada yüzlerce lamella bulunmaktadır. Bu lamellaların düzenli büyüklük ve dizilimleri korneanın sağlamlığını ve saydamlığını sağlamaktadır.

Stroma elemanlarından biri olan glikozaminoglikan molekülleri de keratositler tarafından sentezlenmektedirler. Temel görevi interfibriler boşlukların korunması ve su tutmaktır. Stromada bulunan başlıca temel glikozaminoglikanların %65'i keratan sülfat olmak üzere dermatan sülfat, kondroitin sülfat ve hyalüronik asittir (3, 4).

Dua tabakası: Stroma ve Descement membranı arasındaki 15 mikron kalınlığında kollajenden zengin güçlü bir bariyerdir (5).

2.1.3.4. Descement Membranı

Endotel tabakasının bazal membranı olarak kabul edilen bir tabakadır. İnutero gelişen ve kalınlığı ömür boyu değişmeyen bantlı bölge ile endotel tarafından salgılanan ve yaşlanma ile kalınlığı artan bantsız bölge olmak üzere histolojik olarak iki kısma ayrılmıştır. Doğumda yaklaşık 3 mikron iken erişkinde 10 mikron kadardır. Stromadan cerrahi olarak diseke edilebilmektedir (6). Stromanın aksine tip 4 kollajenden zengin glikozaminoglikanlardan fakir bir içeriği vardır. Rejenerasyon kapasitesi yoktur ancak hasar durumunda endotel tarafından salgılanabilmektedir (7).

2.1.3.5. Endotel Tabakası

Korneanın en iç tabakası olan endotel, tek sıralı hegzagonal yapıda, yaklaşık 400.000- 500.000 hücreden oluşmaktadır. Hemidesmozomlar ile altındaki descement tabakasına sıkı bağlantılar ile bağlıdır. Aynı zamanda gap junctionlar ile sitoplazmik

bağlantılar kurarlar. Bu bağlantılar kornea iç tabakalarına sıvı geçişine karşı bariyer görevi de yapmaktadır (8).

Endotel hücrelerinin rejenerasyon kapasitesi yoktur. Doğumda 3500-4000 hücre/m² iken erişkinde 2500-3000 hücre/m²'ye düşer (8). Yaşla birlikte hücre sayısındaki azalma ile oluşan boşlukları komşu hücreler genişleyerek doldurur. Hasar durumunda hücre göçü, yeniden düzenleme ve genişleme ile iyileşme olur (9).

2.1.4. Korneanın Damarlanması

Kornea, lenfatik drenajı olmayan avasküler bir dokudur. Ön siliyer damarların episkleral dallarının oluşturduğu yüzeysel marjinal pleksus, limbusta epitel altında bulunur. Limbus epiteli altında lenfatik ağ mevcuttur (10).

2.1.5. Korneanın İnnervasyonu

Korneada subepitelyal ve stromal tabakalarda çok zengin bir sensöriyel sinir ağı mevcuttur. Bu sinir ağı tarafından alınan duyu trigeminal sinirin oftalmik dalı ile merkezi sinir sistemine taşınır (11).

Korneada sinir lifleri miyelin kılıftan yoksundur. Miyelin kılıfın yokluğu kornea saydamlığı için çok önemlidir (11).

2.1.6. Kornea Fizyolojisi

Kornea hücrelerinin ana metabolik maddesi glikozdur. Endotel ve stroma glikozu humor aközden alır. Epitel hücreleri ise ihtiyacı olan glikozun %90'ını stromadan pasif difüzyonla, %10'unu ise gözyaşı ve limbal damarlar vasıtasıyla alır.

Epitel hücreleri oksijen gereksinimini gözyaşından karşılarken stroma ve endotel aköz humörden karşılar.

Kornea stromasında bulunan glikozaminoglikanlar mevcut elektriksel yükleri sebebiyle su tutma eğilimindedir. Aynı zamanda endotel tabakası avasküler korneanın iç katları için gerekli olan glikoz ve aminoasit gibi metabolik maddeleri taşıyabilmesi için zonula okludens yerine makula okludens tarzı sıkı bağlantılara sahiptir. Bu sebeple stroma hidrate olma eğilimindedir (12).

Korneanın %78'i sudan oluşur. Bu oran kornea saydamlığı için önemlidir. Epitel ve endotelin bariyer görevi, stromanın su tutma kapasitesi, gözyaşı ve aköz humörün ozmotik

gücü, epitel ve endotel üzerinde iyon transferleri, göz içi basıncı gibi önemli bazı faktörler kornea hidrasyonunun sabit tutulması ve saydamlığının devamlılığı için gereklidir.

Endotel tabakasında bulunan Na-K-ATPaz sistemi stromal sıvı dengesi için en önemli iyon transport sistemidir. Stroma içerisindeki fazla su, bu sistem ile boşaltılarak stromal su oranı dengede tutulur. Aktif transport ile sodyum iyonu humör aköz içerisinde pompalanır ve ozmotik fark nedeni ile su tekrar ön kamaraya gönderilir (12).

Kornea ön yüzeyinin kırma gücü 48 diyoptri (D), arka yüzeyinin kırma gücü -5.8 D olup net kırma gücü +43 D'dir. Bu İnsan gözünün toplam kırma gücünün %74'üne tekabül ederek gözün kırıcılık gücü en yüksek olan bölgesidir (3).

2.2. KERATOKONUS

Keratokonus, progresif korneal dikleşme ve kornea kalınlığında azalma ile karakterize, genellikle bilateral seyreden korneal ektazidir. Hastalık genellikle puberte döneminde başlar, yaşamın 3. ila 4. dekatına kadar progrese olabilmektedir. Yaşamın 4. dekatında duraklama eğiliminde olup bu yaş aralıkları dışında hatta doğuştan tanı alan vakalar bildirilmiştir (13).

2.2.1. Epidemiyoloji-İnsidans

Hastalığın insidansı 50-230/100.000 arasında değişmektedir. İnsidansındaki bu değişkenlik tanı kriterlerindeki farklılıklar ile hastalığın multifaktöriyel patogeneze bağlanabilir. Hastalık her iki cinsiyeti ve gözü eşit oranda etkilemektedir. Tipik olarak bir göz önce tutulsa da hastalık %96 oranında bilateral seyreder (13).

2.2.2. Etiyoloji

Keratokonus etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel, hormonal ve biyokimyasal birçok faktör rol oynamaktadır. Geleneksel olarak keratokonusun noninflamatuvar bir korneal bozukluk olarak tanımlanmasına rağmen son çalışmalarda inflamasyon ve oksidatif stresin etyopatogenezinde yer aldığı belirtilmektedir.

- **Genetik**

Keratokonuslu hastaların aile bireylerinde hastalık insidansının yüksek olması ve birçok genetik hastalık ile birlikteliğinin olması hastalığın etyopatogenezinde herediteyi desteklemektedir. Keratokonuslu hastaların 1. derece akrabalarında hastalığın görülme riski %3,34 olarak izlenmiştir (14).

Yapılan genetik çalışmalar sonucunda keratokonus ile ilişkilendirilen mutasyonlara sahip bazı genler bildirilmiştir. Süperoksit dismutaz 1 geni (lokus 21q22.11), VSX1 (lokus20p11.2), DOCK9 (lokus13q32), lizil oksidaz enzimini kodlayan gen (5q23.2), hepatosit büyüme faktörü ve IL-1 β kodlamasından sorumlu genlerdeki mutasyonlar örnek verilebilir (15, 16, 17).

Erken başlangıçlı keratokonus hastalarında HLA-A26, B40 ve DR9 mevcudiyetinin keratokonus ile ilişkili olabileceği bir başka çalışmada belirtilmiştir (18).

Monozigotik ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada, yalnız ikiz eşlerinden birinde hastalığın görülmesi genetik yatkınlığın yanında çevresel bir faktör ile hastalığın tetiklenebileceği kanısına varılmıştır (19).

- **İnflamasyon**

Tarihsel olarak oftalmologlar keratokonusu inflamatuvar olmayan bir korneal bozukluk olarak tanımlamıştır (20). Klasik inflamasyonun klinik belirtilerin olmayışı (ağrı, ısı artışı, kızarıklık, şişlik vb.) ve histolojik olarak hücre infiltrasyonu ile neovaskülarizasyonun olmayışı noninflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile elde edilen bilgiler doğrultusunda keratokonus etiyojisinde inflamasyonun da rol oynayabileceğini göstermiştir.

Lema ve ark. keratokonus hastalarının gözyaşlarında IL-6, TNF- α , MMP-9 seviyelerinin yüksek olduğunu bildirdi. Antiinflamatuvar mediatör IL-10 seviyelerinin 8 kat daha az bulunduğunu bildirdi (21).

Keratokonus kornea ve sağlıklı kornea keratositleri üzerinde yapılan deneysel çalışma bulgularına göre keratokonuslu kornea keratositleri üzerinde 4 kat daha fazla IL-1 reseptörü saptanmıştır. Bu sebeple IL-1'e karşı daha duyarlı olmaktadır (22).

Keratokonuslu hasta gözyaşlarında IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α , TNF-B, kollejenazların (MMP-1 ve MMP-13), stromelizin (MMP-3) düzeylerinin daha yüksek olduğu, antiinflamatuvar etkileri olan doku metalloproteinaz inhibitör seviyelerinin azalmış olduğu bir başka çalışmada gösterilmiştir(23, 24).

Keratokonusta arttığı belirlenen bir diğer sitokin IL-17'dir. Bu sitokin MMP gibi proteinazların, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarır (23).

TNF- α 'da MMP salınımını uyarmaktadır. IL-17 ile birlikte kornea incelmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (25).

İnflamatuvar mediatörlerin, sitokinlerin, proteolitik enzimlerin, proteaz inhibitörlerinin arasındaki dengesizlik keratosit apoptozisine neden olur ve metalloproteinaz aktivite artışı stromal kollajenin yıkılmasına sebep olmaktadır.

- **Birliktelik gösterdiği hastalıklar**

Keratokonüs hastalığı çok çeşitli oküler ve sistemik hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin Down sendromlu bireylerde 10-300 kat daha fazla insidans bildirilmiştir (26). Ehler-Danlos, Marfan sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarında daha yüksek prevalans izlenmiştir (27). Leber'in konjenital amarozi, Fuchs distrofisi, gevşek kapak sendromu, atopik keratokonjonktivit gibi oküler hastalıklar ile birliktelik bildirilmiştir (28, 29).

- **Oksidatif stres**

Hüresel metabolizma ve ultraviyole maruziyeti sonrasında hücrelerde serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Kornea hücreleri bu oksidanları süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat ve katalaz gibi enzimler ile nötralize eder. Nötralizasyon işlemi olmaması sonucunda oksijen radikal seviyeleri yükselir, DNA ve mitokondriyal solunum zinciri etkilenir, proteinlerde denatürasyon, lipid yapılarında peroksidasyon sonucu kornea hücrelerinde apoptoza neden olabilmektedir (30).

Keratokonuslu kornealarda glutasyon içeriği ve toplam antioksidan kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir (4). Yine Toprak ve ark. serum total oksidan değerlerini ve oksidatif stres indeksini sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında keratokonuslu hastalarda daha yüksek bulmuştur (31). Bu ve benzeri çalışmalar keratokonus etiopatolojisinde oksidatif stresin rol oynayabileceğini göstermiştir.

- **Çevresel faktörler**

Mikrotravma: Sert kontakt lens kullanımı ve göz ovalama ile kornea üzerine uygulanan mikrotravma IL-1 sitokin salınımını arttırmakta ve apoptoza neden olmaktadır (32).

Ultraviyole: Korneal hücreler üzerinde oluşturduğu oksidatif stres ile etiyojide rol oynamaktadır (33). Keratokonus prevalansının coğrafi enleme göre farklılıklar göstermesi ultraviyole ışığa maruz kalma farklılıklarından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (34).

Atopi: Keratokonusun atopik hastalıklar ile %35 oranında birlikteliği saptanmıştır. Bir başka çalışmada %56 oranında atopik göz hastalığı tespit edilmiştir. Atopik hastalıktan ziyade sebep olduğu göz ovalamanın etiyojisi de daha çok rol oynadığı düşünülmektedir (29).

2.2.3. Keratokonus Tanısı

Klinik Bulgular

Hastalığın erken evrelerinde hastalar tamamen asemptomatik olabileceği gibi, görmeye azalma, ışık hassasiyeti, oküler iritasyon gibi semptomlar da bildirebilirler. Asemptomatik hastalarda yüksek düzensiz astigmatizma ve miyopi varlığı tanı için ilk ipucu olabilir.

Klinik belirtiler de hastalığın ciddiyetine göre farklılık gösterir. Biyomikroskopik muayenede aşağıdaki belirtilerin herhangi biri veya kombinasyonu saptanabilir.

- Vogt çizgileri: Derin stromada bulunan, glober bası ile kaybolan vertikal seyirli ince çizgilerdir.
- Korneal protrüzyon: İleri keratokonuslu hastalarda korneal dikleşme biyomikroskopik muayenede saptanabilmektedir.
- Fleischer halkası: Korneal konusun tabanını parsiyel veya tamamen çevreleyen, sarı-kahverengi renkli, epitel tabakasında demir birikimi ile oluşan halkadır.
- Charleux işareti: Dilate pupil sağlandığında retroiluminasyon ile retina refleksi üzerinde konusun sınırları yağ damlacığı görüntüsü ile seçilebilir.
- Munson işareti: Aşağı bakış ile ektazik kornea nedeniyle alt kapağın V harfi şekline gelmesidir.
- Rizutti bulgusu: Korneanın lateral aydınlatılması ile ışık demetlerinin limbus yakınında odaklanmasıdır.
- Korneal skar: Bowman membranında gelişen yırtıkların onarımı ile oluşur.
- Korneal sinirlerinde belirginleşme

- Hidrops: Descement membranında meydana gelen yırtıklar nedeniyle aköz humörün stroma içine emilmesi ile korneal ödem gelişir. Ani gelişen ağrılı görme azalması, fotofobi, yaşarma başlıca semptomlarıdır. Kendini sınırlayan bu akut tablo genelde skar bırakarak iyileşir. Skar dokusunun korneayı düzleştirmesine bağlı görme keskinliği düzelebilir. Kontakt lens, topikal hipertonic ajanlar, kapama ile tedavi edilebilir (13).

Keratokonus Tanısında Yardımcı Tetkik: Topografi

Korneal topografi, keratokonus tanı, tedavi ve takibinde en sık kullanılan tetkiktir. Başlangıç evresinde ve semptom vermeyen erken evre keratokonusta klinik bulgular tam gelişmediği için klinisyenler için en önemli bulgular topografi ile elde edilmektedir.

Kornea yüzeyi hakkında bilgi veren birçok topografik sistem ve cihaz geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi Scheimpflug tabanlı sistemdir. Pentacam-HR® (Oculus Inc, Wetzlar, Almanya) bu sistemi kullanan ilk cihaz ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemde fiksasyon noktasının etrafında 360 derece rotasyon yaparak 2 saniye içerisinde 25-100 arasında kesitsel görüntü alınır. Bu görüntüler birleştirilerek üç boyutlu bir görüntü ve kornea ön-arka yüzey eğimini, kornea kalınlığı, refraktif güç dağılımını, elevasyonu gösteren haritalar oluşturulur (35).

Keratokonus tanısı için bazı topografik ipuçları vardır:

- Tanjansiyel haritadaki maksimum diklik (K_{max})'ın 48 diyoptrinin üzerinde olması,
- Beş milimetrelik santral zonda superior ve inferior farkının 2.5 diyoptrinin üzerinde, inferior ve superior farkının 1,5 diyoptri üzerinde olması,
- Kornea kalınlık haritasında en ince alanın 470 mikronun altında olması,
- Ön elevasyon haritasında 12 mikronun üzerinde, arka elevasyon haritasında 15 mikronun üzerinde dikleşmenin olması,
- İki göz arasında K_{max} değerinin 2 diyoptrinin üzerinde olması ve/veya en ince kalınlık farkının 30 mikrondan fazla olması keratokonus göstergesi olabilir (36).

2.2.4. Sınıflandırılması

Amsler-Krumeich Sınıflandırması

Yaygın ve pratik olarak kullanılan bu sınıflamada ön sagittal eğrilik haritasındaki K_{max} değerlerine, en ince kornea kalınlığına ve hastanın refraksiyon kusuruna bakarak

evreleme yapılır. 4 evreden oluşmaktadır ve evreleme kriterlerinden bir tanesinin pozitif olması hastalığın o evrede olduğunu göstermektedir (37).

Evre 1

Korneada eksantirik dikleşme

İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma ≤ 5.0 D

Ortalama K değeri ≤ 48.0

Vogt çizgileri, tipik topografi

Evre 2

İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma $5.0 < D \leq 8.0$

Ortalama K değeri ≤ 53.0 D

En ince noktada pakimetrik değer ≥ 400 μm

Evre 3

İndüklenmiş miyopi ve/veya astigmatizma >8.0 D

Ortalama K değeri >53.0 D

En ince noktada pakimetrik değer 200-400 μm

Evre 4

Refraksiyon ölçülemiyor

Ortalama K değeri >55.0 D

Santral korneal skar var

En ince kornea kalınlığı ≤ 200 μm

Keratokonus progresyonu için çok sayıda klinik araştırma yapılmış ve bu amaçla farklı kriterler belirlenmiştir. Henüz progresyon için standart kriterler bulunmamaktadır. En sık kullanılan parametreler son 1 yıl içerisinde;

- K_{max} değerinde bir dioptriden fazla artış,
- Miyopide 3 diyoptri, astigmatizma da 1,5 dioptriden fazla artış,
- En ince kornea kalınlıkta 30 mikrondan fazla azalma olması progresyon lehine değerlendirilmektedir (38).

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1. Cerrahi Dışı

Keratokonus tedavisinde görme keskinliğini artırmak için ilk seçenek gözlük ve kontakt lenslerdir. Başlangıç evrelerdeki vakalarda miyopi ve astigmatizma gözlük tashihi ile düzeltilir. Otorefraktometre ile ölçümlerde korneal düzensizlik nedeni ile ölçümler arasında astigmat aksı ve refraksiyon farklılık gösterebilir. Bu yüzden tashih yapılırken hastanın en iyi gördüğü refraksiyon ve astigmat aksı aranmalıdır.

Hastalığın progrese olması ile gözlük ile görmede yeterli artış sağlanamaz ise kontakt lensler kullanılabilir. Kontakt lensler ile düzenli bir oküler yüzey sağlanması hedeflenir. Öncelikle yumuşak kontakt lensler, ikinci aşamada gaz geçirgen sert kontakt lensler ile görme keskinliği artırılmaya çalışılır. Kontakt lensin oküler yüzeyde durmadığı ileri ektatik kornealarda skleral lensler kullanılabilir (39).

Gözlük ve kontakt lens kullanımının hastalığın ilerlemesini durdurucu etkisi yoktur (40).

2.2.5.2. Cerrahi

Korneal Çapraz Bağlama

Son yıllarda yaygın olarak uygulanmaya başlanan korneal çapraz bağlama tedavisinde keratokonus progresyonunu durdurmak amaçlanır. Riboflavin ve ultraviyole ışını kullanarak uygulanan bu yöntemde kornea kollajen lifleri arasında çapraz bağlar oluşturularak kornea sertleştirilir ve biyomekanik gücü artırılır. Riboflavinin fotosentizitör özelliği ile ultraviyole ışığı absorbe ederek endotel tabakasını koruma olmak üzere iki temel görevi vardır (41).

Progresyon gösteren, kornea kalınlığı 400 mikronun üzerinde ve K_{max} değeri 60 D'nin altında olan hastalar tedavi için uygundur. Kornea kalınlığı 350 ve 400 arasında olan vakalar için hipoozmalar solüsyonlar kullanılabilir. Tedavi sonrası %97 oranında progresyon durdurulabilmektedir. Görme keskinliği ve refraksiyondaki değişiklikler için tahmin yürütülemez (41, 42).

Kornea İçi Halka Segment Uygulaması

Kornea stroması içerisine yerleştirilen halkalar ile kornea santralinin eğriliğinde azalma, yüzeyini düzleştirme prensibine dayanan bir uygulamadır. Refraktif kusuru azaltarak görme keskinliğinde artış amaçlanmaktadır (43).

En ince kornea kalınlığı 350 mikronun üzerinde olduğu, K_{max} değerinin 60 diyoptirin altında olduğu kornealara uygulanır. Yanlış migrasyon, perforasyon, keratit, stromal erime, kronik ağrı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. İleri evre keratokonuslu hastalarda keratoplasti ihtiyacını geciktiren ve hatta bazen engelleyen geri dönüşlü bir cerrahi uygulamadır (43).

Keratoplasti

Keratoplasti endikasyonları içerisinde en sık retransplantasyonlardan sonra ikinci sırada (%15-25) keratokonus hastalığı gelmektedir. Keratokonus vakalarının %10-25'inde gelişen yüksek düzensiz astigmatizma veya korneal opasite nedeniyle görme rehabilitasyonu tashih, kontakt lens ve küçük cerrahi uygulamalar ile sağlanamamaktadır. K_{max} değeri 60 diyoptrinin üzerinde olan, en ince korneal kalınlığı 400 mikronun altında olan, korneal skarı olan hastalar için keratoplasti ihtiyacı doğmaktadır. Korneanın avasküler olması nedeniyle transplantasyon için alıcı ve verici arasında doku tiplemesine ihtiyaç yoktur (44).

Keratokonus hastalarında korneal transplantasyon başlıca iki şekilde uygulanır:

- **Penetran Keratoplasti (PKP)**

Alıcı korneanın tüm katmanlarının belirli büyüklükte çıkarılıp, donör korneanın transplante edilmesidir. 'Open sky' bir cerrahi olmasından dolayı diğer cerrahi seçeneklere göre daha invaziv ve komplikasyon riski daha fazladır. Cerrahi esnasında ani göz içi basıncı düşmesi nedeniyle ekspulsif hemoraji, açık cerrahi olması nedeniyle endoftalmi gibi ciddi komplikasyonları vardır. Postoperatif dönemde %20-30 oranlarında greft rejeksiyonu, yüksek refraksiyon gelişimi, uzun süre steroid kullanımına bağlı glokom, katarakt gibi steroid yan etkilerine bağlı komplikasyonları da cerrahi başarısını düşürmektedir (45).

- **Derin Anterior Lamellar Keratoplasti (DALK)**

Penetran keratoplastinin istenmeyen komplikasyonlarını azaltmak amacıyla geliştirilen bu teknikte alıcı kornea endotel ve descemet tabakası bırakılarak kalan kornea tabakaları donör korneanın aynı tabakaları ile transplante edilir (46). Alıcı kornea endoteli korunduğu için başta greft rejeksiyonu riski olmak üzere endoftalmi, ekspulsif hemoraji; steroid kullanım süresinin daha az olması sebebiyle glokom, katarakt gelişim riskinin daha az olması penetran keratoplastiye göre bu tekniği daha avantajlı kılmaktadır.

Her iki tekniğin uygulama ve komplikasyonlar yönünden ciddi farklılıklar arz etmesine rağmen DALK ve PKP arasında refraktif sonuçlar açısından belirgin fark bulunamamıştır (45).

2.3. AKUT FAZ REAKTANLARI

Travma, enfeksiyon, cerrahi veya immünolojik bozukluklar durumlarında serum konsantrasyonları değişen inflamasyon belirteçleridir. Akut faz reaktanları, inflamasyon sırasındaki serum konsantrasyonlarına bağlı olarak pozitif veya negatif olarak sınıflandırılabilir. İnflamasyon anında serum konsantrasyonları artan pozitif akut faz reaktanları arasında prokalsitonin, C-reaktif protein, ferritin, fibrinojen ve serum amiloid A yer alır. Konsantrasyonları azalan negatif akut faz reaktanları arasında albumin, prealbumin, transferrin, retinol bağlayıcı protein, apolipoprotein-A1 bulunur (47).

2.3.1. Albumin

Albumin, karaciğerde hepatositler tarafından sentez edilip kan dolaşımına karışan bir proteindir. Plazma proteinleri arasında en yüksek oranda (%50 ila %60) bulunur ve serum konsantrasyonu yaklaşık 35-50 g/l (3.5-5.0 g/dL) aralığındadır. Kolloid osmotik basıncın düzenlenmesinde ana rol oynayan proteindir. Yağ asitleri, hormon, bilirubin, vitamin, kalsiyum ve ilaçların serumda taşınmasından sorumludur (48).

Beslenme yetersizliği ve bağırsaklardan emilim bozukluklarına bağlı olarak sentezinde kullanılan aminoasit yetersizliği nedeniyle sentezinin azalması, nefrotik sendrom, kronik glomerülonefrit gibi böbrek hastalıklarında idrar ile kaybın artması, travma, enfeksiyon, inflamasyon durumlarında katabolizmasının artması serum albumin seviyelerini düşürmektedir (48).

2.3.2. Prealbumin (Transtiretin)

Serum elektroforezinde albuminden daha hızlı göç etmesi nedeniyle bu ismi alan prealbuminin bir diğer ismi olan transtiretin günümüzde daha çok kullanılmaktadır. Esas olarak karaciğer tarafından sentezlenir ve katabolize edilir. Retina pigment epiteli ve koroid pleksus epiteli tarafından da sentezlenebilen prealbuminin bu üretimlerinin serum konsantrasyonlarına etkisi olmadığı düşünülmektedir. 1.9 günlük yarılanma ömrü vardır ve böbrek ve gastrointestinal sistem tarafından atılır. Serumda referans aralığı 0.2-0.4 g/L'dir. Ancak yaş ve cinsiyete göre bu oran değişebilmektedir (49).

İçerdiği esansiyel aminoasitler nedeniyle özellikle yetersiz beslenme durumunda ve inflamatuvar süreçler sırasında karaciğerin CRP ve a2-makroglobulin gibi inflamatuvar protein sentezine yönelimi serum konsantrasyonlarının düşmesine neden olmaktadır (49).

2.3.3. C-Reaktif Protein (CRP)

1930 yılında *Streptococcus pneumonia* enfeksiyonu geçiren hastaların serumlarında tespit edilmesi ile tanımlanan ilk akut faz reaktanıdır (50). Enfeksiyon veya inflamasyon durumlarında akut faz reaktanları arasında serum konsantrasyonu artan ilk proteindir. Makrofajlar tarafından salınan sitokinler ile karaciğerde sentezi uyarılmaktadır. Serum konsantrasyonu yaklaşık 6 saatte yükselmeye başlayarak 2-3 gün içerisinde zirve yaparak 1000 katına yükselebilir (51).

Çoğu sağlıklı yetişkinde kan konsantrasyonu 0.3 mg/dL'den düşük seviyelere sahiptir. Ancak bazı kişilerde CRP 1 mg/dL kadar yüksek olabilir. Bu oldukça geniş normal plazma CRP seviyeleri aralığı, bazı sağlıklı kişilerde klinik olarak önemsiz yaralanma veya enfeksiyonların varlığına bağlı olabilir. Genel olarak 1 mg/dL'nin üzerindeki konsantrasyonlar klinik olarak önemli inflamatuvar hastalığı yansıtır (52).

Patojenler ve apoptotik hücreleri opsonizasyon, klasik kompleman yolağını aktive etme, makrofajların tümörisidal aktivitesini indüklemeye, makrofajlar tarafından hidrojen peroksit (H_2O_2) üretiminin ve IL-1, TNF salgılanmasını indüklemeye gibi işlevleri vardır. Böylece CRP, bağışıklık sisteminin humoral ve hücresel kollarını birbirine bağlayan bir köprü görevi görür (51).

2.3.4. Fibrinojen

Fibrinojen, pıhtılaşma, inflamatuvar yanıt, doku onarımı gibi birçok reaksiyonda rol alan bir plazma glikoproteinidir. Karaciğer, günde 1.7-5.0 g sentez hızı ve büyük bir rezerv

ile plazma fibrinojeninin birincil kaynağıdır. İnsan fibrinojeninin dörtte üçü plazmada bulunur, ancak aynı zamanda trombositler, lenf nodları ve interstisyel sıvıda da bulunur. İnsan vücudundaki normal fibrinojen konsantrasyonu 200-400 mg/dl ve bu konsantrasyondaki herhangi bir değişiklik hastalık göstergesi olabilir. Akut faz cevabında pik seviyesine 3-5 gün içerisinde ulaşmaktadır. Fibrinojenin yarılanma ömrü 3 ila 5 gündür (53).

2.3.5. Apolipoprotein A1

En küçük ve en yoğun lipoprotein olan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) temel protein bileşeni olan apolipoprotein A1, bir başka negatif akut faz proteini. HDL, anti-aterojenik lipoprotein olarak bilinir. Ters kolesterol transportu, antioksidatif, antitrombotik, antiapoptotik ve antiinflamatuvar etkinlikleri vardır (54).

İnflamasyon sırasında serum HDL ve Apo A1 seviyelerinin azaldığı bilinmektedir. Ancak bu azalmanın mekanizması kesin olarak tanımlanamamıştır. Çalışmalar, karaciğerde Apo-AI ekspresyonunun endotoksin veya sitokinler gibi inflamatuvar uyarılar tarafından azaldığını göstermiştir. Karaciğer tarafından Apo-A1 üretimindeki azalma, HDL seviyelerindeki azalmaya katkıda bulunabilir (55). Pozitif akut faz reaktanlarından olan Serum amiloid A seviyeleri inflamasyon sırasında belirgin şekilde artar ve HDL'ye bağlanarak Apo-A1'in HDL'den uzaklaştırılmasına sebep olmaktadır (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Polikliniği'ne, Ocak 2019 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran ve rutin takipte olan 18-35 yaş aralığındaki keratokonus hastaları ile aynı yaş aralığındaki sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu fakülte hastanesine sağlık raporu alma, işe başlama öncesi sağlık raporu, göz kapağı deformiteleri vb. sebeplerle başvuran olgulardan oluşturuldu.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan (21.08.2020 tarih, 2020/2792 karar sayılı) etik kurul onamı alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Tüm olguların ilk başvurularında detaylı anamnez alındı ve muayene yapıldı. Snellen harf eşeli ile tashihli ve tashihsiz görme keskinlikleri, otorefraktometre ile (Topcon KR®-7000P;Topcon Europe BV, Capell a/d IJssel, Netherlands) objektif refraksiyonları, biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayeneleri yapıldı. Kornea topografileri Pentacam® (Oculus Optikgerate GmbH, Wetzlar, Germany) cihazı ile değerlendirildi. Muayene tarihi ile eş zamanlı olarak en az 12 saatlik açlıktan sonra antekubital bölgeden EDTA'lı tüpe 3 cc, plastik jelli tüpe 5cc venöz kan alındı. Kan sayımı, biyokimya laboratuvarında Otomatik Kan Hücresi Analiz Cihazı (Pentra 120 Retik Hematoloji Analiz Cihazı®, ABX, Montpellier, Fransa) kullanılarak test edildi. Biyokimyasal parametreler Otomatik Biyokimyasal Analiz Cihazı 7600-120 (Hitachi High Technologies, Japonya) ile belirlendi.

Hasta grubuna keratokonus haricinde göz hastalığı olmayan, kontrol grubuna ise +/- 3 diyoptri refraksiyon kusuru dışında göz hastalığı olmayan olgular dahil edildi. Araştırmada her iki grup için de keratit, üveit gibi inflamatuvar veya enfektif göz hastalıkları, bilinen göz operasyon öyküsü, bilinen kronik sistemik hastalık, genetik hastalık, akut veya kronik enfeksiyon varlığı, son 3 ay içerisinde cerrahi operasyon öyküsü, sigara, alkol ve ilaç kullanımı kriterleri araştırma dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

Tüm olguların topografik verileri tek hekim tarafından değerlendirildi. Hasta grubu Amsler-Krumeich sınıflandırması (37) ile keratokonus evrelerine ayrıldı. Bilateral keratokonus olgularında keratokonus hastalık evresi ileri olan göz değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya dahil edilen kişilerin dosyalarından rutin laboratuvar tetkikleri değerlendirilip serum nötrofil/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı, monosit/yüksek

dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-c) oranı, fibrinojen/albumin oranı, fibrinojen/prealbumin oranı, CRP/prealbumin oranı hesaplandı.

Araştırmada değerlendirilen hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bağımsız-gruplar t testi ile, cinsiyet oranları Pearson ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. K_{max} , thinnest, miyopi, astigmatizm ve inflamatuvar parametrelerin ortalamaları normal dağılım hipotezini karşılamaması nedeniyle Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Hasta grubunda K_{max} ve thinnest değerleri ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile, kontrol grubunda Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Kontrol grubu ve üç evreden oluşan hasta grubu olmak üzere dört grup arasında yaş, K_{max} ve thinnest, miyopi, astigmatizm ve inflamatuvar parametrelerin ortalamaları Kruskal-Wallis H testi ile karşılaştırıldı. Buna ek olarak bu analizde ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık ($\pm 1,5$) kat sayıları ile kontrol edildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Verilerin analiz edilmesinde IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Keratokonus tanılı 57 olgu (hasta grubu) ile sağlıklı 34 olgu (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Araştırmada değerlendirilen hasta grubunun yaş ortalamasının 24.82 ± 5.50 yıl, kontrol grubunun yaş ortalamasının 24.94 ± 4.94 yıl olduğu; iki grup arasında yaş ortalamalarının istatistiksel açıdan benzer olduğu ($p=0.919$) bulundu (Tablo 1).

Araştırmada hasta grubunda bulunan vakaların 26'sının (%45.6) erkek, kontrol grubunda bulunan olguların 17'sinin (%50,0) erkek olduğu görüldü. İki grup arasında cinsiyet oranları istatistiksel açıdan anlamlı derecede benzerdi. (Tablo 1).

Tablo 1: Araştırmada değerlendirilen hasta grubu (HG) ve kontrol grubu (KG) arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	HG	KG	p
Yaş (Yıl Ort. \pm SS)	24.82 ± 5.50	24.94 ± 4.94	0.919 ^a
Erkek n (%)	26 (45.6)	17 (50.0)	0.685 ^b
Kadın n (%)	31 (54.4)	17 (50.0)	

Ort.=ortalama, SS=standart sapma, a=bağımsız-gruplar t testi, b= Pearson ki-kare analizi

Hasta grubundaki olguların 17'si evre-2, 17'si evre-3, 23'ü de evre-4 keratokonus idi.

Erkek hastaların 8'inin (%30.8) evre 2, 8'inin (%30.8) evre 3 ve 10'unun (%38.5) evre 4 olduğu; kadın hastaların 9'unun (%29.0) evre 2, 9'unun (%29.0) evre 3 ve 13'ünün (%41.9) evre 4 olduğu değerlendirildi. Pearson ki-kare analizi ile hasta grubunda bulunan olguların KK evre oranları kadın ve erkekler arasında istatistiksel açıdan benzerdi. ($p=0.965$) (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta grubunun cinsiyet oranlarının KK evrelerine göre karşılaştırılması

Keratokonus Evresi	Cinsiyet				p
	Erkek		Kadın		
	n	%	n	%	
2	8	30.8	9	29.0	0.965 ^a
3	8	30.8	9	29.0	
4	10	38.5	13	41.9	

a=Pearson ki-kare analizi

Mann-Whitney U testi ile araştırmada değerlendirilen hasta grubundaki olguların prealbumin (g/L) ($p=0.013$) değer ortalamalarının kontrol grubunda bulunan olguların

ortalamlarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu. Buna ek olarak iki grup arasında diğer serum inflamatuvar parametrelerinin istatistiksel açıdan benzer olduğu ($p>0.05$) bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Araştırmada değerlendirilen hasta grubu (HG) ve kontrol grubu (KG) arasında inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması

	HG (n=57)	KG (n=34)	p
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
Nötrofil ($10^3/ uL$)	4.33±1.38	4.29±1.35	0.879 ^a
Lenfosit ($10^3/ uL$)	2.29±0.66	2.58±0.76	0.100 ^b
Monosit ($10^3/ uL$)	0.46±0.14	0.47±0.16	0.905 ^a
HDL (mg / dl)	46.7±11.1	49.8±11.0	0.202 ^a
CRP(mg/L)	1.92±2.33	1.61±1.70	0.362 ^b
Prealbumin (g/L)	0.25±0.04	0.27±0.05	0.013 ^a
Albumin (g/L)	49.46±2.77	48.89±3.11	0.688 ^b
Fibrinojen (mg/dl)	258.3±49.9	260.8±47.9	0.811 ^a

Ort.=ortalama, SS=standart sapma, a=bağımsız-gruplar t testi, b=Mann-Whitney U testi

Mann-Whitney U testi ile nötrofil/lenfosit ($p=0.765$), lenfosit/monosit ($p=0.124$), monosit/HDL ($p=0.549$) oranlarının ortalama değerlerinin hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan farklı olmadığı ortaya çıkarıldı (Tablo 4).

FAO, çalışmamızda hasta grubunda $5.26±1.15$, kontrol grubunda ise $5.37±1.23$ olarak bulundu ($p=0.755$). FPO, hasta grubunda $1085.72±301.79$, kontrol grubunda ise $1012.33±315.39$ olarak bulundu ($p=0.182$). CPO ise hasta grubunda $8.02±10.12$, kontrol grubunda ise $6.36±6.86$ olarak bulundu ($p=0.231$). Mann-Whitney U testi ile bu oranlar hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan farklılık göstermedi (Tablo 4).

Tablo 4: Araştırmada değerlendirilen hasta grubu (HG) ve kontrol grubu (KG) arasında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

	HG (n=57)	KG (n=34)	p ^a
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
Nötrofil/lenfosit	1.96±0.63	1.74±0.54	0.765
Lenfosit/monosit	5.18±1.61	5.83±1.77	0.124
Monosit/HDL	0.0107±0.0051	0.0098±0.0039	0.549
Fibrinojen/albumin	5.26±1.15	5.37±1.23	0.755
Fibrinojen/prealbumin	1085.72±301.69	1012.33±315.39	0.182
CRP/prealbumin	8.02±10.12	6.30±6.86	0.231

Ort.=ortalama, SS=standart sapma, a=Mann-Whitney U testi

Spearman korelasyon analizi ile hasta grubunun K_{max} ve thinnest değerleri ile serum inflamatuvar parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede ilişki olmadığı saptandı. Buna ek olarak kontrol grubundaki olguların da serum inflamatuvar parametreleri K_{max} ve thinnest değerleri ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede ilişki olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta grubu (HG) ve kontrol grubu (KG) arasında K_{max} ve thinnest değerleri ile inflamatuvar parametrelerin arasındaki ilişki

		HG ^a		KG ^b	
		K_{max}	thinnest	K_{max}	thinnest
Nötrofil ($10^3/ uL$)	r	-0.103	0.130	0.135	0.057
	p	0.444	0.336	0.447	0.749
Lenfosit ($10^3/ uL$)	r	-0.129	0.105	0.238	0.045
	p	0.340	0.436	0.175	0.802
Monosit ($10^3/ uL$)	r	-0.067	0.052	0.138	0.013
	p	0.622	0.700	0.437	0.943
HDL (mg / dl)	r	0.245	-0.178	0.138	0.309
	p	0.067	0.186	0.436	0.075
CRP (mg/L)	r	-0.074	-0.006	-0.114	-0.167
	p	0.584	0.962	0.522	0.344
Prealbumin (g/L)	r	-0.036	0.030	-0.130	-0.174
	p	0.792	0.823	0.464	0.324
Albumin (g/L)	r	0.129	0.079	0.002	-0.154
	p	0.338	0.559	0.989 ^a	0.386 ^a
Fibrinojen (mg / dl)	r	-0.026	0.023	0.100	-0.104
	p	0.849	0.863	0.575	0.560
Nötrofil/lenfosit	r	0.010	0.061	-0.018	-0.054
	p	0.944	0.654	0.921	0.760
Lenfosit/monosit	r	-0.026	0.024	0.030	0.086
	p	0.847	0.858	0.868	0.628
Monosit/HDL	r	-0.206	0.147	-0.049	0.032
	p	0.124	0.275	0.784 ^a	0.858 ^a
Fibrinojen/albumin	r	-0.034	0.007	-0.080	0.069
	p	0.801	0.958	0.651 ^a	0.699 ^a
Fibrinojen/prealbimün	r	-0.020	0.030	-0.046	0.214
	p	0.885	0.826	0.796 ^a	0.224 ^a
CRP/prealbümin	r	-0.060	-0.030	-0.096	-0.173
	p	0.660	0.825	0.590	0.327

a=Spearman korelasyon analizi, b=Pearson korelasyon analizi

Kruskal-Wallis H testi ile kontrol grubundaki bireyler ve hasta grubunda bulunan üç evreli grup olmak üzere toplamda dört grup arasında NLO, LMO, MHO, FAO, FPA, CPO ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı ($p>0.05$) bulundu. Buna ek olarak Mann-Whitney U testi ile evre 4'te yer alan hastaların NLO

ortalamlarının evre 3'te yer alan hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu (p=0.035) saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Araştırmada değerlendirilen hastalar arasında evrelere göre inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

			Keratokonus Evresi						İkili Karşılaştırmalar					
	KG (I)		2,0 (II)		3,0 (III)		4,0 (IV)		p ^b					
	Ort.	Med.	Ort.	Med.	Ort.	Med.	Ort.	Med.	p ^a	I-II	II-III	I-IV	II-IV	III-IV
NLO	1.74	1.67	1.99	1.91	1.74	1.60	2.11	2.03	0.058	0.108	0.719	0.042	0.632	0.035
LMO	5.83	5.54	4.97	4.56	5.45	5.09	5.15	5.35	0.359	0.114	0.358	0.162	0.945	0.722
MHO	0.0098	0.0096	0.0125	0.0108	0.01	0.0089	0.0099	0.01	0.442	0.134	0.889	0.884	0.159	0.827
FAO	5.37	5.11	5.52	5.42	4.83	4.69	5.37	5.53	0.359	0.510	0.129	0.935	0.795	0.262
FPO	1012.3	982.59	1076.4	1117.3	1061.1	1031.5	1110.7	1116.0	0.619	0.299	0.396	0.269	0.945	0.978
CPO	6.30	3.50	10.48	4.59	5.84	3.43	7.81	6.16	0.182	0.119	0.780	0.182	0.652	0.080

Ort.=ortalama, Med.=medyan, a=Kruskal-Wallis H testi, b=Mann-Whitney U testi

Mann-Whitney U testi ile kadın hastaların HDL (mg/dl) (p<0.001) ve Fibrinojen (mg/dl) (p=0.001) ortalamalarının erkek hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu saptandı. Buna ek olarak erkek hastaların prealbumin (g/L) (p<0.001) ve albumin (g/L) (p=0.016) ortalamalarının kadın hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta grubunda inflamatuvar parametrelerin ortalamalarının cinsiyete göre karşılaştırılması

	Cinsiyet				p ^a
	Erkek		Kadın		
	Ort.	Med.	Ort.	Med.	
Nötrofil (10 ³ / uL)	4.17	3.96	4.47	4.09	0.400
Lenfosit (10 ³ / uL)	2.42	2.36	2.18	2.06	0.332
Monosit (10 ³ / uL)	0.47	0.44	0.46	0.44	0.879
HDL (mg / dl)	39.6	37.6	52.6	52.6	0.000
CRP (mg/L)	1.95	1.07	1.90	1.01	0.428
Prealbumin (g/L)	0.27	0.27	0.23	0.22	0.000
Albumin (g/L)	50.49	50.10	48.59	49.00	0.016
Fibrinojen (mg/ dl)	234.50	224.00	278.19	276.00	0.001

Ort.=ortalama, Med.=medyan, a=Mann-Whitney U testi

Mann-Whitney U testi ile kadın hastaların FAO (p<0,001) ve FPO (p<0,001) ortalamalarının erkek hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha

yüksek olduğu tespit edildi. Buna ek olarak erkek hastaların MHO ($p=0.019$) ortalamalarının kadın hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Hasta grubunda inflamatuvar belirteçlerin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Cinsiyet				p ^a
	Erkek		Kadın		
	Ort.	Med.	Ort.	Med.	
Nötrofil/lenfosit	1.80	1.68	2.10	1.92	0.200
Lenfosit/monosit	5.42	4.79	4.99	5.09	0.481
Monosit/HDL	0.0127	0.0106	0.0090	0.0089	0.019
Fibrinojen/albumin	4.67	4.50	5.75	5.60	<0.001
Fibrinojen/prealbumin	896.81	829.63	1244.15	1200.00	<0.001
CRP/prealbumin	7.96	3.70	8.07	4.59	0.835

Ort.=ortalama, Med.=medyan, a=Mann-Whitney U testi

Mann-Whitney U testi ile erkek hastaların K_{max} , $thinest$ ve miyopi değerlerinin ortalamaları kontrol grubundaki erkek olguların ortalamaları ile anlamlı olarak farklıydı ($p<0.001$). Prealbumin (g/L) ($p=0.04$) ortalamalarının erkek hasta grubunda kontrol grubundaki erkeklerin ortalamalarından istatistiksel açıdan daha düşük olduğu ortaya konuldu (Tablo 9).

Serum inflamatuvar parametrelerinin ortalamaları hasta ve kontrol grubundaki kadın olgular arasında istatistiksel açıdan farklı olmadığı tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyetlere göre inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması

	Erkek HG		Erkek KG		p _a	Kadın HG		Kadın KG		p _a
	Ort.	Med.	Ort.	Med.		Ort.	Med.	Ort.	Med.	
K _{max}	58.35	54.25	43.85	43.50	<0.001	57.23	54.70	44.74	44.90	<0.001
Thinnest	429.9	446.5	539.5	533.0	<0.001	437.29	457.00	555.00	550.00	<0.001
Miyopi	-5.33	-3.50	-0.85	-0.50	<0.001	-3.22	-2.38	-.35	0.00	<0.001
Nötrofil (10 ³ / uL)	4.17	3.96	4.06	3.43	0.664	4.47	4.09	4.51	4.27	0.838
Lenfosit (10 ³ / uL)	2.42	2.36	2.62	2.57	0.364	2.18	2.06	2.53	2.34	0.192
Monosit (10 ³ / uL)	0.47	0.44	0.45	0.40	0.728	0.46	0.44	0.48	0.46	0.779
HDL (mg / dl)	39.6	37.6	42.3	44.7	0.201	52.6	52.6	57.2	56.4	0.129
CRP (mg/L)	1.95	1.07	1.82	1.37	0.891	1.90	1.01	1.39	0.50	0.231
Prealbumin (g/L)	0.27	0.27	0.29	0.29	0.040	0.23	0.22	0.24	0.25	0.201
Albumin (g/L)	50.49	50.10	50.54	50.50	0.990	48.59	49.00	47.45	48.20	0.258
Fibrinojen (mg / dl)	234.5	224.0	248.6	227.0	0.326	278.19	276.0	273.0	266.0	0.804
NLO	1.80	1.68	1.63	1.50	0.233	2.10	1.92	1.85	1.78	0.400
LMO	5.42	4.79	6.04	5.93	0.157	4.99	5.09	5.63	5.39	0.337
MHO	0.012	0.010	0.011	0.011	0.585	0.0090	0.0089	0.0086	0.0087	0.690
FAO	4.67	4.50	4.93	4.43	0.427	5.75	5.60	5.82	5.81	0.974
FPO	896.8	829.6	863.5	796.3	0.543	1244.15	1200.0	1161.1	1010.0	0.211
CPO	7.96	3.70	6.39	3.91	0.637	8.07	4.59	6.22	2.38	0.207

Ort.=ortalama, Med.=medyan, a=Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Keratokonusun oluşumu ve ilerleme göstermesindeki patofizyolojik mekanizmalar hala net olarak açıklanamamıştır. Genetik yatkınlık, çevresel, hormonal, biyokimyasal birçok faktör etiyojide rol oynamaktadır. Geleneksel olarak keratokonus, noninflamatuvar bir korneal bozukluk olarak tanımlanmasına rağmen son çalışmalar ile inflamasyonun da etyopatogeneizde rol oynadığı gösterilmiştir (57).

Sitokin ailesi, başlıca protein ve glikoprotein yapıda bağışıklık sisteminin hücreler arası iletişimini sağlayan önemli moleküllerdir. Başlıca T- hücreleri ve makrofajlar olmak üzere çok çeşitli hücreler tarafından salgılanırlar. Esas görevleri inflamasyonu yönetmek olup çeşitli hücreler üzerine etki ederek humoral ve hücresele yanıtın oluşumu, kemotaksi, hücrelerde proliferasyon, immünizasyon ve aynı zamanda anti-inflamatuvar etkileri ile inflamasyonun engellenmesi gibi görevleri üstlenirler. İnflamasyon sırasında salgılanmaları ile kan ve vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarının değişimi ile klinisyene inflamatuvar cevap hakkında bilgi verirler (58).

Lema ve ark. keratokonus hastalarının gözyaşlarında IL-6, TNF- α seviyelerinin yüksek, anti inflamatuvar mediatör olan IL-10 seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre 8 kat daha az bulunduğunu bildirmiştir (21). Jun ve ark. kontrol gözyaşı sıvılarına kıyasla keratokonus hasta gözyaşlarında IL-6 ve IL-17 seviyelerinin arttığını ve IL-12, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-13 seviyelerinin azaldığını raporlamıştır (59).

Balasubramanian ve ark. keratokonusta hasta gözyaşlarında IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α , TNF- β düzeylerinin daha yüksek olduğunu, anti-inflamatuvar etkileri olan doku metalloproteinaz inhibitör seviyelerinin azalmış olduğunu bir başka çalışmada göstermişlerdir (23).

Sorkhabi ve ark. 2015 yılında yayınladıkları çalışmada önceki çalışmalara benzer sonuçlar elde etmiş, inflamatuvar mediatörler IL-6, IL-1 β ve INF- γ 'nın fazla eksprese edildiğini, anti-inflamatuvar mediatör IL-10'un ise yetersiz eksprese edildiğini ortaya çıkarmışlardır (60).

Gaskin ve ark. tarafından keratokonik kornealarda yapılan immünohistokimyasal analizde kornea epiteli ve stromasında lökosit, makrofaj ve antijen sunan hücreler tespit edilmiş ve keratokonusta kronik inflamatuvar bir reaksiyonun olduğu yorumu yapılmıştır (61).

Bu çalışmalar keratokonusun patofizyolojisinde lokal inflamatuvar yanıtların rol oynadığını göstermiştir. Lokal inflamasyonun yanı sıra sistemik inflamasyonun da patogeneze etkisi olup olmadığı araştırmacılar tarafından merak konusu olmuştur.

Sistemik inflamasyona karşı lökositler, nötrofil ve monosit sayısında artış ile lenfosit sayısında rölatif azalma şeklinde fizyolojik bir yanıt geliştirirler. Bu lökosit gruplarının birbirine oranı da inflamasyon belirteci olarak son zamanlarda oldukça popüler olarak kullanılmaya başlamıştır. İnflamatuvar belirteçlerin sayısal değerleri, nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları kanlar temin edildiği sıradaki çeşitli psikolojik, patolojik ve fiziksel faktörlerden direkt olarak etkilenebilmektedir. Bu nedenle tek başına sayısal değerlerinden çok lökosit alt gruplarının birbirine oranların etkinliği daha yüksektir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve lenfosit/monosit oranı (LMO), tam kan sayımında inflamatuvar yanıtın basit bir belirteçleri olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu oranların tam kan sayımından kolayca elde edilebilmesi uygulanabilirliğini kolaylaştırmaktadır.

Monositler ve makrofajlar, proinflamatuvar, prooksidan reaksiyonlardan sorumlu hücrelerdir ve inflamasyonda anahtar rol oynarlar. Monositler makrofajlara dönüşerek proinflamatuvar sitokinlerin sentezine yol açar (62).

Antiaterosklerotik etkileri olan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)'nin aynı zamanda antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. HDL, birçok hücre tipinde adhezyon molekülü ekspresyonunu azaltarak hücre adezyonunu inhibe etmektedir. Bu sayede dokularda ve damar duvarlarında makrofaj birikimini ve monositlerin göçüne engel olmaktadır. Muhtemel T lenfositlerini etkileyerek IL-1, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını önlediği gösterilmiştir. İçeriğindeki ApoA1'in nötrofil degranülasyonunu engellediğini ortaya çıkarılmış, endotel dokularında nitrik oksit sentaz ekspresyonunun artırdığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (63,64).

HDL'nin monositlerin pro-oksidan ve proinflamatuvar etkilerini baskıladığı, progenitör hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını inhibe ederek monosit aktivitesinde bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (65).

Düşük HDL değeri ve yüksek monosit sayısı inflamasyonun dolaylı bir göstergesidir. Bu iki parametrenin birbirine oranı ise bize mevcut inflamasyon konusunda daha değerli bir bilgi sağlamaktadır. Monosit/HDL oranı (MHO) son yıllarda birçok çalışmada kendine yer bulan belirteçlerdendir.

NLO, LMO, MHO literatürde çok fazla sayıda sistemik inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi araştırılmış ve sistemik inflamasyon ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. NLO ve

MHO, romatoid artrit, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus gibi inflamatuvar hastalıklarda değerlendirilmiş, sağlıklı kontrol gruplarına karşın daha yüksek NLO oranları elde edilmiştir. Bu sonuçlar ile NLO' nun aktif hastalık belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (66, 67, 68, 69). Benzer şekilde LMO'da birçok hastalık için araştırılmış ve düşük değerlerin inflamatuvar hastalıklar ve maligniteler için önemli bir parametre olduğu belirlenmiştir (70, 71).

Bu inflamatuvar belirteçler oftalmolojik hastalıklarda da inceleme konusu olmuştur. Bazı belirteçlerin kuru göz, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, primer açık açılı glokom, psödoekfoliasyon sendromu gibi oküler hastalıklar ile ilişkisi kanıtlanmıştır (72, 73, 74, 75).

KK için sistemik inflamatuvar belirteçleri inceleyen daha önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İlk olarak Karaca ve ark. yaptıkları çalışmada KK hastalarını progresif ve progresif olmayan keratokonus gruplarına ayırmış, grupları sağlıklı kontrol denekler ile karşılaştırmışlardır. NLO, progresif keratokonuslu hastalarda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuş ve NLO ile progresyon arasında pozitif bir korelasyon olabileceğini bildirmişlerdir. Bu sonucu nötrofiller tarafından salınan oksidatif yan ürünlerin, progresyona katkıda bulunabilecek proteolitik enzimleri ve matriks metalloproteinaz enzimlerini aktive ederek inflamasyonu tetikleyebileceğine bağlamışlardır (76).

Bozkurt ve ark. yayınladıkları çalışmalarında NLO, KK hastalarında 2.01 ± 0.53 , kontrol grubunda ise 1.97 ± 0.41 olarak sonuçlanmış olup, anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada bir başka inflamasyon belirteci olan CRP/albumin oranında da anlamlı bir fark belirlenmemiştir (77).

Oltulu ve ark. KK hastalarında NLO ve MHO belirteçlerini değerlendirmiştir. Bu belirteçlerin hasta grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (78). Yine yaptıkları başka bir çalışmada incelenen inflamatuvar belirteçleri genişletip hangi parametrenin KK için en güvenilir belirteç olduğunu değerlendirmeyi hedeflemişlerdir. MHO ve NLO değerleri istatistiksel olarak sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ve LMO değeri anlamlı olarak düşük bulunduğunu, bu değerler arasında MHO'nun en güvenilir parametre olduğunu bildirmişlerdir. Platelet/lenfosit oranı, eozinofil/lenfosit oranı, eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama platelet hacmi (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW), MPV/platelet oranı, RDW/platelet oranı değerleri aynı çalışmada değerlendirilmiş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (79).

Çalışmamızda hasta grubunda NLO 1.96 ± 0.63 , kontrol grubunda 1.74 ± 0.54 olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.765$) (Tablo 4). NLO, KK evrelerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde evre 2'deki hastalarda NLO ortalamaları 1.99, evre 3'deki hastalarda 1.74, evre 4'deki hastalarda 2.11 olarak bulundu. Mann-Whitney U testi ile evre 4'te yer alan hastaların NLO ortalamalarının evre 3 ve kontrol grubunda yer alan hastaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0.035$, $p=0.042$) tespit edildi (Tablo 6). İleri evre KK hastalarında NLO ortalamasının daha yüksek olması hastalığın erken tanısı için bu oranın kullanılamayacağı ancak etiolojide sistemik inflamasyonun var olabileceği kanısına varıldı.

Araştırmamızda değerlendirilen bir diğer parametre olan LMO hasta grubunda (5.18 ± 1.61) kontrol grubuna göre (5.83 ± 1.77) daha düşük olarak bulunsa da istatistiksel açıdan bu değerler anlamlı bulunmadı ($p=0.124$) (Tablo 4). KK evreleri ile kontrol grupları arasında LMO ortalamaları karşılaştırılmış istatistiksel açıdan farklı olmadığı bulunmuştur (Tablo 6).

MHO, çalışmamızda yer verilen bir diğer parametre olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın retrospektif olması, bireylerden alınan kan örneklerinin her ne kadar sorgulanıp alınsa dahi açlık durumu ve günün saati ile değişebilmesi, HDL-c seviyesinin cinsiyetler arasında farklı değerlerde olması sonuçların güvenilirliğinin tarafımızca sorgulanmasına sebebiyet vermiştir. Bu oranın KK ile ilişkisinin değerlendirilmesi için bahsedilen farklılıklar göz önüne alınarak yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut faz reaktanları, inflamasyon, enfeksiyon ve travma gibi vücudun stres altında olduğu anlarda kan konsantrasyonları değişen bir grup inflamasyon belirteçleridir. Akut faz reaktanları içerisinde bulunan fibrinojen ve C-Reaktif Protein (CRP), inflamasyon anında kan dolaşımında artmaları nedeni ile pozitif akut faz reaktanları olarak adlandırılmaktadırlar. Albumin ve prealbumin ise negatif akut faz reaktanları içerisinde yer alıp kan konsantrasyonları stres durumunda azalmaktadır. Çok çeşitli görevlerde yer almaları ve plazma konsantrasyonları birçok faktör ile etkilenebilmesi nedeni ile tek başına değerlendirmeleri yerine birbirlerine oranları son zamanlarda birçok hastalık için çalışma konusu olmuştur. Anlamlı sonuçlar elde edilmesi ile inflamatuvar belirteçler arasında yer alıp klinik kullanım alanı bulmuşlardır.

Fibrinojen ve albumin her ikisi de hepatositler tarafından sentezlenen proteinlerdir. Çalışmalar bu iki proteinin inflamatuvar durum altında ters yönde değiştiğini bildirmiştir.

İki akut faz reaktanının birbirine oranı ile elde edilen FAO (fibrinojen/albumin oranı), sistemik inflamatuvar durumu yansıtmak için güvenilir bir gösterge olabileceği düşünülmüştür. Liu ve ark. sistemik inflamatuvar hastalık olan ankilozan spondilitte FAO'nun rolünü ve hastalık aktivitesini ile ilişkisini değerlendirmiştir. Ankilozan spondilit hastalarında FAO seviyelerini sağlıklı kontrol deneklere göre daha yüksek elde etmişlerdir. Ankilozan spondilit inaktif gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında, aktif gruptaki hastalarda daha yüksek FAO düzeyi elde etmişlerdir (80).

Yue ve ark. önce bölgesel sonra sistemik inflamasyona yol açan akut pankreatitin şiddetini ve prognozunu prealbumin/fibrinojen oranı ile değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Yaptıkları çalışmada akut pankreatitli hastalarda oranın açıkça azaldığını ve tipik olarak akut inflamasyonu değerlendirmek için kullanılan CRP seviyesi ile negatif korelasyon gösterdiğini keşfetmişlerdir. Bu bulgular ile prealbumin/fibrinojen indeksinin bir tür akut faz reaktanı olarak da kabul edilebileceğini öne sürmüşlerdir (81).

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında romatoid artrit hastaları anlamlı olarak daha düşük prealbumin/fibrinojen oranı ve daha yüksek CRP/prealbumin oranı gösterdiği bir başka çalışmada bildirilmiştir (82).

Literatür tarandığında, oküler hastalıklarda FAO, FPO ve CPO'yu araştıran herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu üç belirtecin ilk kez KK hastalarında değerlendirildiği çalışmamızda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların cinsiyet açısından dağılımları farklılık arz etmese de HDL ve prealbumin kan konsantrasyonları cinsiyetler arasında farklı seyretmesi ve çalışmamızın örnekleminin küçük olması nedeniyle, çalışmamızda hasta erkekler ile kontrol grubundaki erkek olgular, hasta kadınlar ile kontrol grubundaki kadın olguların inflamatuvar belirteçlerin ortalamaları karşılaştırıldı (Tablo 9). Bu karşılaştırmalarda da gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

KK'ta sistemik inflamasyon varlığı, bu inflamasyonun kronik mi ataklar halinde mi geliştiği kanıtlanmamıştır. Değerlendirdiğimiz parametrelerin yarılanma ömürlerinin 3-5 gün gibi kısa olması, olgulardan kan örnekleri alındığı dönemlerde hastalığın muhtemel inaktif dönemde olması, kontrol grubundaki olgularda olası subklinik enfeksiyon varlığı sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ

Oksidatif stres ve sistemik inflamasyonun göstergeleri olarak kabul edilen NLO, LMO, MHO, FAO, FPO, CPO değerlerinin, KK'lı hastalarda değişiklik göstermediği gözlemlendi. Sistemik inflamasyonun KK hastalığına etkisini açıklamak için bu değerlerin kullanılamayacağı düşünüldü.

Hastaların kan değerlerine ulaşmak ve bu oranları hesaplamak çok kolay olmasına rağmen kanların alınması sırasında subklinik bir enfeksiyon, tanı almamış eşlik eden sistemik hastalık varlığı, stres ve sigara kullanımı gibi durumların bu değerler üzerine etki edebileceği düşünülmektedir. Retrospektif olması ve hasta sayısının az olması çalışmanın önemli kısıtlamalarındandır.

Multifaktöriyel etiyojjiye sahip KK hastalığında sistemik inflamasyon varlığı ve bu inflamasyonun sürekli veya ataklar halinde mi geliştiği gizliliğini korumaktadır. Bu ilişkileri açıklamak için daha geniş vaka serileri ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları, 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2015: 3-10.
2. Hanna C, Bicknell DS, O'Brien JE. Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol*. 1961; 65:695.
3. American Academy of Ophthalmology, External disease and Cornea, 8. section, 2017-2018, 7-11.
4. Arnal E, Peris-Martínez C, Menezo JL, Johnsen-Soriano S, Romero FJ. Oxidative stress in keratoconus? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):8592-7.
5. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85.
6. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(12):1942-7.
7. Fitch JM, Birk DE, Linsenmayer C, Linsenmayer TF. The spatial organization of Descemet's membrane-associated type IV collagen in the avian cornea. *J Cell Biol*. 1990;110(4):1457-68
8. Farjo A, Soong HK, Kornea Epiteli, Kornea ve Dış Yüzey Hastalıkları, bölüm 5, Ophthalmology, 2.basım, Yanoff M, Duker JK, Hayat Tıp Kitapçılık 2007: 413-420.
9. Kanski JJ, Bowling B: Klinik Oftalmoloji, Ankara, Güneş Kitabevi, 2011: 746.
10. Cameron JG. Corneal Reaction to injury. In: Krachmer JH, Mannis MJ; Holland EJ, eds. Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. Beijing: Elsevier Mosby 2005: 115-131.
11. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76(5):521-42.
12. Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları, 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001: 37-52.
13. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319.

14. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet.* 2000;93(5):403-9.
15. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Reprod Syst Sex Disord. : current research.* 2012(Suppl 6).
16. Mikami T, Meguro A, Teshigawara T, Takeuchi M, Uemoto R, Kawagoe T, et al. Interleukin 1 beta promoter polymorphism is associated with keratoconus in a Japanese population. *Mol Vis.* 2013;19:845-51.
17. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795738.
18. Fan R, Chan TC, Prakash G, Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46(2):133-46.
19. Oliveira CM, Ribeiro C, Franco S. Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. *Clin Exp Optom.* 2011;94(1):33-42.
20. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28(4):293-322.
21. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology.* 2005;112(4):654-9.
22. Fabre EJ, Bureau J, Pouliquen Y, Lorans G. Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Curr Eye Res.* 1991;10(7):585-92.
23. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(4):e303-9.
24. Kenney MC, Chwa M, Opbroek AJ, Brown DJ. Increased gelatinolytic activity in keratoconus keratocyte cultures. A correlation to an altered matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase ratio. *Cornea.* 1994;13(2):114-24.
25. Maertzdorf J, Osterhaus AD, Verjans GM. IL-17 expression in human herpetic stromal keratitis: modulatory effects on chemokine production by corneal fibroblasts. *J Immunol.* 2002;169(10):5897-903.
26. Cullen JF, Butler HG. Mongolism (Down's Syndrome) and keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 1963;47(6):321-30.

27. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust.* 1975;1(18):571-3.
28. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1994;31(1):38-40.
29. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(8):834-6.
30. Shoham A, Hadziahmetovic M, Dunaief JL, Mydlarski MB, Schipper HM. Oxidative stress in diseases of the human cornea. *Free Radic Biol Med.* 2008;45(8):1047
31. Toprak I, Kucukatay V, Yildirim C, Kilic-Toprak E, Kilic-Erkek O. Increased systemic oxidative stress in patients with keratoconus. *Eye (Lond).* 2014;28(3):285-9.
32. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens.* 2007;33(6 Pt 1):265-71.
33. Wilson SE, He YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res.* 1996;62(4):325-7.
34. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):382-3.
35. Sinjab MM.: Step by Step Reading Pentacam Topography, 2nd ed., Jaypee, 2015: 5-18.
36. Hashemi H, Mehravaran S. Day to Day Clinically Relevant Corneal Elevation, Thickness, and Curvature Parameters Using the Orbscan II Scanning Slit Topographer and the Pentacam Scheimpflug Imaging Device. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010;17(1):44-55.
37. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(4):459-63.
38. Brown SE, Simmasalam R, Antonova N, Galaria N, Asbell PA. Progression in keratoconus and the effect of corneal cross-linking on progression. *Eye Contact Lens.* 2014;40(6):331-8.
39. Rathi VM, Mandathara PS, Dumpati S. Contact lens in keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):410-5.
40. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:2019-30.

41. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):24-8.
42. Kozobolis V, Labiris G, Gkika M, Sideroudi H. Additional applications of corneal cross linking. *Open Ophthalmol J.* 2011;5:17-8.
43. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(8):1117-22.
44. Sinjab MM. Quick guide to the management of keratoconus. A systematic step-by-step approach. Dordrecht; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012: 13-58.
45. Cohen AW, Goins KM, Sutphin JE, Wandling GR, Wagoner MD. Penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2010;30(6):675-81.
46. Tsubota K, Kaido M, Monden Y, Satake Y, Bissen-Miyajima H, Shimazaki J. A new surgical technique for deep lamellar keratoplasty with single running suture adjustment. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(1):1-8.
47. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005;6(11):1045-56.
48. Onat T., Emerk K., Sözmen E.Y.: İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara, 2002.
49. Dellièvre S, Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? *Clin Nutr.* 2017;36(2):364-70.
50. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52(4):561-71.
51. Chau-Ching Liu, Joseph M. Ahearn, Measuring Immunity, Chapter 10-Acute Phase Proteins and Inflammation: Immunological and Clinical Implications, Academic Press, 2005: 131-143.
52. John E Volanakis, Human C-reactive protein: expression, structure, and function, Molecular Immunology, 2001: 189-197.
53. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem.* 2005;70:247-99.
54. Tanaka S, Couret D, Tran-Dinh A, Duranteau J, Montravers P, Schwendeman A, et al. High-density lipoproteins during sepsis: from bench to bedside. *Crit Care.* 2020;24(1):134.
55. Navarro MA, Carpintero R, Acín S, Arbonés-Mainar JM, Calleja L, Carnicer R, et al. Immune-regulation of the apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster in experimental inflammation. *Cytokine.* 2005;31(1):52-63.

56. Prüfer N, Kleuser B, van der Giet M. The role of serum amyloid A and sphingosine-1-phosphate on high-density lipoprotein functionality. *Biol Chem.* 2015;396(6-7):573-83.
57. McMonnies CW. Inflammation and keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2015;92(2):e35-e41
58. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S53-S72.
59. Jun AS, Cope L, Speck C, Feng X, Lee S, Meng H, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PloS one.* 2011;6(1):e16437.
60. Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Taheri N, Ahoor MH. Tear film inflammatory mediators in patients with keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2015;35(4):467-72.
61. Fan Gaskin JC, Loh IP, McGhee CN, Sherwin T. An Immunohistochemical Study of Inflammatory Cell Changes and Matrix Remodeling With and Without Acute Hydrops in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(10):5831-7.
62. Van Furth R. Monocyte production during inflammation. *Comp Immunol Microbiol Infect.* 1985;8(2):205-11.
63. Murphy AJ, Woollard KJ. High-density lipoprotein: a potent inhibitor of inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(7):710-8.
64. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, Mukhamedova N, Stirzaker RA, McCormick SP, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):2071-7
65. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1541-51.
66. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol.* 2016;36:94-9.
67. Balkarli A, Kucuk A, Babur H, Erbasan F. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behçet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(14):3045-50.
68. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(5):597-601.
69. Acikgoz N, Kurtoğlu E, Yagmur J, Kapicioglu Y, Cansel M, Ermis N. elevated monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and endothelial dysfunction in behçet disease. *Angiology.* 2018;69(1):65-70.

70. Wang J, Su J, Yuan Y, Jin X, Shen B, Lu G. The role of lymphocyte-monocyte ratio on axial spondyloarthritis diagnosis and sacroiliitis staging. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):86.
71. Du J, Chen S, Shi J, Zhu X, Ying H, Zhang Y, et al. The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(12):2689-95.
72. Sekeryapan B, Uzun F, Buyuktarakci S, Bulut A, Oner V. Neutrophil to lymphocyte ratio increases in patients with dry eye. *Cornea.* 2016;35(7):983-6.
73. Li S, Cao W, Han J, Tang B, Sun X. The diagnostic value of white blood cell, neutrophil, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with primary angle closure glaucoma. *Oncotarget.* 2017;8(40):68984-95.
74. Ilhan N, Daglioglu MC, Ilhan O, Coskun M, Tuzcu EA, Kahraman H, et al. Assessment of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(4):287-90.
75. Mirza E, Oltulu R, Katipoğlu Z, Mirza GD, Özkağnıcı A. Monocyte/HDL ratio and lymphocyte/monocyte ratio in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(1):142-6.
76. Karaca EE, Özmen MC, Ekici F, Yüksel E, Türkoğlu Z. Neutrophil to lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea.* 2014;33(11):1168-73.
77. Bozkurt E, Ucak T. Serum inflammation biomarkers in patients with keratoconus. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020:1-4.
78. Katipoğlu Z, Mirza E, Oltulu R, Katipoglu B. May Monocyte/HDL cholesterol ratio (MHR) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) be an indicator of inflammation and oxidative stress in patients with keratoconus? *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(4):632-6.
79. Oltulu R, Katipoğlu Z, Gündoğan AO, Mirza E, Belviranlı S. Evaluation of inflammatory biomarkers in patients with keratoconus. *Eur J Ophthalmol.* 2021.
80. Liu M, Huang Y, Huang Z, Zhong Z, Deng W, Huang Z, et al. The role of fibrinogen to albumin ratio in ankylosing spondylitis: correlation with disease activity. *Clin Chim Acta.* 2020;505:136-40.
81. Yue W, Liu Y, Ding W, Jiang W, Huang J, Zhang J, et al. The predictive value of the prealbumin-to-fibrinogen ratio in patients with acute pancreatitis. *Int J Clin Pract.* 2015;69(10):1121-8.

82. Wang J, Xi H, Zhang K, Li Z, Li L, Chen J, et al. Circulating C-Reactive Protein to prealbumin ratio and prealbumin to fibrinogen ratio are two promising inflammatory markers associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab*. 2020;66(5).

