

# Keratokonüsün Etiyopatogenezine Güncel Bir Bakış

## *An Up-To-Date View at the Etiopathogenesis of Keratoconus*

Hilmi Or

Özel Muayenehane, İstanbul, Türkiye

### Özet

Keratokonüsün etiolojisi bilinmemektedir. Farklı etkenlerin etiyojide ve patojenezde rol oynadığı gösterilmiştir. Hem genetik, hem de çevresel etkenlerin hastalığın oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Bugüne kadar yapılmış olan araştırmalar etiyojinin çok nedenli bir fenotipik dışavurum olduğunu düşündürmektedir. Keratokonüsün olası genetik etkenlerini bulmak için çeşitli yönlere araştırmalar yapılmaktadır. Keratokonüs ile beraber görülen hastalıkların incelenmesi, gen araştırmaları, protein ve enzim araştırmaları bu yönde yapılan çalışmalardan bazılarıdır. Hücre bazında son yıllarda yapılan araştırmalarda, oksidatif stres keratokonüsün fizyopatolojisinde ortaya çıkan ektatik değişikliğin nedeni olarak görülmektedir. Etiyojide genetik etkenlerin dışında hormonlar ve hormonal dengeler araştırılmakta, kronik travma (kontakt lens kullanımı ve göz ovalama) olası neden olarak incelenmektedir. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 339-47*)

**Anahtar Kelimeler:** Keratokonüs, etiyojisi, patojenez

### Summary

The etiology of keratoconus is unknown. Different factors have been shown to play a role in the etiology and pathogenesis. Both genetic and environmental factors are thought to play a role in the formation of the disease. The research studies that have been done so far suggest a multifactorial phenotypic expression. Research studies have been conducted to find the possible genetic factors for keratoconus in various aspects: Analysis of diseases coexisting with keratoconus, gene research, protein and enzyme studies are some of the studies in this direction. Recent research in the pathophysiology of keratoconus on the basis of cell has shown oxidative stress as a cause of ectatic changes. In the etiology apart from genetic factors, hormones and hormonal balances are investigated, as well as chronic trauma (contact lens use and eye rubbing) is examined as a possible cause. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 339-47*)

**Key Words:** Keratoconus, etiology, pathogenesis

### Giriş

Keratokonüs korneanın tüm katlarını etkileyebilen, öncelikle epitelde değişiklikler, stromada incelleme ve Bowman tabakasındaki değişiklikler ve kopmalar (tipik Z şekli) ile korneanın santral veya parasantral koni şeklinde protrüzyonu ile karakterize olan ilerleyici bir hastalıktır.

Keratokonüsün etiyojisi bilinmemektedir

### Klinik Özellikleri ve Yeni Değerlendirme Yöntemleri

#### Keratokonüs Etiyopatolojisini Bulma Çalışmalarını Etkileyen Yöntemler

Kornea topografisinde yeni teknolojilerin kullanılması sayesinde korneanın ön yüzü yanında arka yüzü ve tüm korneanın

üç boyutlu ölçümü yapılabilmektedir. Daha önce klinik olarak algılanmayan çeşitli değişikliklerin saptanması sağlanmıştır. Klinik keratokonüs tanısı ya da şüphesi ile muayene edilen hastalarda yapılan kornea topografilerinin sonucunda, keratokonüste binokülerite oranının sanıldığından daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Keratokonüs veya erken keratokonüs tanısı da daha erken konabilmektedir. Bu durum heredite ve bilateralite çalışmalarının başlangıç ve sonuç noktalarında önemli değişikliklere neden olabilmektedir.

Konfokal mikroskopisi ve diğer in vivo ölçüm sistemlerinin devreye girmesi ile sadece in vitro ya da ex vivo değil, yaşayan dokulardaki değişiklikler ve patolojiler detaylı olarak saptanabilmekte, keratokonüslü korneadaki değişimler zaman boyutunda takip edilebilmektedirler.

Genetik araştırmalarda ise, gen lokasyonu çalışmaları son yıllarda iyice hızlanarak çok daha doğru sonuçlar verir hale gelmiştir.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Hilmi Or, Valikonağı Cad. Sinoplu Şehit Cemal Sok. Ege Apt. B Blok. 7/5 Nişantaşı, 34365 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 230 39 60 Gsm: +90 532 266 05 75 E-posta: hilmi.or@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 10.07.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.02.2011

Keratokonüsten sorumlu geni bulma çalışmaları böylece hız kazanmıştır.

Ayrıca hastalık markör ve mediyatörlerinin araştırılması ile, protein sentezindeki gen dışavurum çalışmaları farklı boyutları ile genetik çalışmaları desteklemektedirler.

Keratokonüsün etiopatolojisinde bugün ulaşılmış olan bilgileri bu ön bilgilerin ışığında incelemek uygun olacaktır.

### Keratokonüsün Oluşumu

Otuz sene boyunca 518 olgunun 1004 gözünün 1,5-25 sene takip edildiği seride keratokonüs hastalığının kendisini sınırlayan bir hastalık olduğu ve olguların sadece %1,5'unun penetran keratoplastiye refere edildiği belirtilmiştir. Keratokonüslü olguların %98,9'unda kontakt lens ile yeterli rehabilitasyon sağlanarak ameliyatla tedavi geciktirilebilmiştir. Olguların sadece %11'i tek taraflı bulunmuş ve akut keratokonüs (hidrops) sadece %0,3 oranında görülmüştür.<sup>1</sup>

23 senelik takipte ikinci gözünde keratokonüs yönünde hiçbir olası değişiklik göstermeyen bir hasta nedeni ile gerçek monoküler keratokonüsün olabileceği düşünülmüştür.<sup>2</sup>

Son yıllarda keratokonüsün özellikle atopi, göz ovalama ve keratosit apoptozisi ile ilgisini vurgulayan çalışmalar yapılmaktadır.<sup>3</sup>

### Etiopatogenezde İleri Sürülen Yeni Hipotezler

#### Etiopatogenezde Düşünülen Mekanizma:

#### “Oksidatif Stres” e Bağlı Şelale Hipotezi

Keratokonüsün etiopatogenezinde Cristina Kenney ve Brown Cascade (Şelale) Hipotezini savunmuşlardır. Lipit peroksidasyonunda ve/veya nitrik oksit yolunda anormal veya hasarlı enzimlerin oksidatif hasara yola açacağını belirtmişlerdir. Oksidatif, sitotoksik yan ürünlerin birikimi farklı kornea proteinlerinin değişimine ve olayların birbirini tetikleyerek akmaya başlamasına (şelale) neden olurlar: Apoptozis, değişen yönlendirme yolları, artan enzim aktivite ve fibroz. Bu akış biyokimyasal, immunohistokimyasal ve moleküler bazdaki bilgiler ile desteklenir. Apoptozis kornea incelmesinin nedeni olarak görülmektedir. Bu nedenle keratokonüs hastaları oksidatif strese açık olma durumlarını azaltmalıdırlar. Bu korunmayı ultraviyole korumalı gözlükler veya kontakt lensler kullanma ve gözü suni gözyaşı, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve/veya alerji tedavileri ile desteklemelidirler.<sup>4</sup>

Patogenezde keratokonüslü kornealarda serbest radikallerin ve süperoksidadların işlevlerinin değiştiği, hasar yapıcı aldehytlerin arttığı düşünülmektedir. Bunların sonucunda geri dönüşüz hasara uğrayan hücrelerin apoptozise, geri dönüşlü hasara uğrayan hücrelerin ise yara iyileşmesi ve tamirinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu akış şeması keratokonüslü korneaların neden sadece %60'ında apoptozis gösterilebildiğini açıklayabilir.<sup>4</sup>

### Keratokonüste Histopatolojik Değişiklikler

#### Işık Mikroskopisi ve Yeni Teknikler ile Keratokonik Korneada Saptanabilen Patolojik Değişiklikler

Işık mikroskopisi ile yapılan in vitro çalışmalarda tipik keratokonüs olgularında santral epitel incilmesi ve Bowman tabakasında kırıklar saptanmıştır. Atipik olanlarda ise bu bulgulara rastlanmamıştır.<sup>5</sup>

Işık mikroskopisi ile yapılan in vitro çalışmalarda tipik keratokonüslü olgularda epitel incilmesi, Bowman zarında kırıklar (%71), stromal kollajen fibril yoğunlaşması (%63) ve Descemet membranında katlar (%63), yüzeysel demir birikintileri (% 9), derin stromal skarlaşma (%22), endotel hücre kaybı (%22) ve Descemet membranında kırıklar (%18) tespit edilmiştir.<sup>6</sup>

Slit tarama konfokal mikroskopi ile ise keratokonüslü korneada ek bulgular tanımlanmıştır. Konfokal mikroskopi bulguları çeşitli çalışmalarda çoğunlukla birbirini destekler şekilde bulunmasına rağmen, bazen farklı sonuçlar da verebilmiştir. Bu farklılıklar olası kullanılan alet duyarlılığı farklılıklarına, incelenen keratokonüs olgularının klinik derecelendirme seviyelerine ve farklı ülkelerde yapılmış olmaları nedeni ile ırklara bağlı olabilir.

Farklı bir çalışmada gösterildiği gibi konfokal mikroskopi (KM) ile keratokonüslü hastalarda in vivo olarak canlı dokuda, in vitro ışık mikroskopisinde görülebilen detaylar saptanabilmektedir:

*Epitel:* Keratokonüsün şiddeti ile anomalite artar: Yüzeysel hücreler uzar ve burğu şeklini alır, kanat hücre nükleusları daha büyük ve düzensiz şekilde olurlar, bazal hücreler düzleşirler.

*Bowman tabakası:* Kopmalar vardır. Bazen epitel hücreleri ve stromal keratositler gözlenir.

*Stroma:* Haze (pus) ve artmış reflektivite izlenir. (apikal skarlaşma).

Descemet membranı normaldir.<sup>7</sup>

*Epitel:* Uzamış, eksfoliye olan yüzeysel hücreler, belirgin kalınlaşmış subbazal sinir lifleri, subbazal sinir liflerinde yapısal değişiklikler.

*Stroma:* Keratositlerde belirgin reflektivite ve düzensiz sıralanma; ön stroma keratosit nükleuslarında yapısal anomaliler, ön, orta ve arka stromada kırışıklıklar.<sup>8,9</sup>

*Descemet membranı:* Kırışıklıklar.<sup>9</sup>

*Endotel:* Hücrelerde pleomorfizm ve büyüme, endotelial guttata.<sup>8,9</sup>

Keratokonüste konfokal mikroskopide ön, orta ve arka stromal keratosit yoğunluğu azalmıştır. Endotel hücre yoğunluğu, bazal epitel hücresi yoğunluğu, subbazal uzun sinir yoğunluğu azalmış, subbazal ve stromal sinir kalınlığı artmıştır. Keratokonüslü kornealarda keratosit ve endotel hücre kaybı mevcuttur.<sup>10</sup>

Keratokonüslü kornealarda in vivo konfokal mikroskopi ile yapılan tetkiklerde normallere göre epitel kanat hücrelerinin daha büyük olduğu, ve epitel bazal hücre çapının daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Stromal haze ve yansıtıcılık artmıştır. Ön keratosit ve arka keratosit yoğunluğu keratokonik kornealarda düşüktür. Ön stromadaki keratosit azlığı atopik hastalık, göz ovalama ve kornea boya alması ile korelasyon içindedir.<sup>9</sup>

Keratokonüslü kornealarda in vivo konfokal mikroskopi ile yapılan tetkiklerde keratokonüsün erken safhalarında stromanın ön

tabakalarında yüksek yansıtıcılık, şekli ve üç boyutlu yönü değişmiş yüksek aktiviteli keratositler, stromanın orta ve arka tabakalarında anormal ışık geçirgenliği ve skarlaşma görülmektedir. Stromada homojenizasyon ve fibrozis ve keratositlerde azalma görülmektedir. Descemet membranında dalgalı katlanmalar, epitelde polimegatizm, polimorfizm, artmış hücrelerarası aralık ve hücre apoptozisi görülmektedir.<sup>11</sup>

Önceki çalışmaya ek olarak KM ile görülen koyu şeritlerin biyomikroskopta görülen Vogt strialarına korele olduğu düşünülmektedir.<sup>7</sup>

Fleischer Halkası'nın elektron mikroskobu ile yapılan muayenesinde kornea epitelindeki sitoplazmik vakuollerde ve genişlemiş hücrelerarası aralıkta ferritin birikintilerine rastlanmıştır. Ferritin ayrıca dağınık olarak –normal kornealarda olduğu gibi– korneanın tümüne dağılmış olarak görülmüştür.<sup>19</sup>

Vogt striaları klinikte düşünüldüğünden daha sıktır. Vogt striaları korneada topografik ve mikroyapısal değişiklikler ile birlikte olabilirler.<sup>10</sup>

Keratokonüslü kornea keratositlerinde Fas-aracılığı ile oluşan bir apoptozis tespit edilmiştir.<sup>13</sup>

ORA ile yapılan çalışmalarda başlangıç (forme fruste) keratokonus olgularında normal gözlere göre CH (kornea histerezisi), CRF (kornea rezistans faktörü) düşük, hava basıncı grafiğinde maksimum hava basıncı seviyesi düşük ve kısa, infrared sinyal ise daha değişken bulunmuştur.<sup>14</sup>

ORA bulguları keratokonusüte erken safhalarda bile korneanın elastisite ve plastisitesinin değiştiğini göstermektedir.

### Keratokonüslü Korneada Kollajen Fibriller

Keratokonüslü gözlerin apeksinde kollajen fibrillerin paraapikal bölgelerden ve normal kornealardan farklı olarak bir ağ oluşturma yetileri azalmıştır, hatta bazı yerlerde yok olmuştur.<sup>15</sup>

Normalde birbirine dik olan iki yöndeki (ortogonal) stromal kollajen fibril düzeni keratokonusüte bozulmuştur ve dokunun instabil olmasına neden olabilir.<sup>16</sup> Keratokonusüslü kornealarda kollajen fibrillerin ortalama çaplarının ve fibriller arası mesafenin azaldığı saptanmıştır. Kollajen fibriller ve proteoglikanların sayısı ve alan oranları ileri derecede artmıştır. Keratokonus ilerlerken stromadaki, proteoglikan artarken fibril çapı azalmaktadır. Proteoglikanların değişmiş oranı kollajen fibril çapını etkileyebilir ve lateral kohezyonu azaltarak kolleajen fibrillerin düzenini bozabilir.<sup>17</sup>

Videokeratografi ve senkroton X ışını difraksiyonu ile stromal fibriller kollajenin yönü belirlenmiş ve keratokonus şiddeti arttıkça değişikliklerin de arttığı saptanmıştır.<sup>18</sup>

### Posterior Keratokonus

Posterior keratokonusün teşhis ve takibi korneanın sadece yüzeyinin değil tümünün ölçülebildiği sistemler kullanılmaya başlandıktan sonra çok daha rahat yapılabilir hale gelmiştir.<sup>19</sup>

Posterior keratokonus korneanın arka yüzünde oluşur ve normal şartlarda refraksiyonu ve görme keskinliğini etkilemez.<sup>20</sup>

Santral ve parasantral posterior keratokonus ilerleyici olabilir ve görme keskinliğini düşürebilir.<sup>15</sup>

Posterior keratokonusün çift taraflı görülebilenleri de vardır.<sup>21</sup>

Bilateral generalize posterior keratokonuslü bir hastada korneada Bowman zarı eksikliği ve amiloid olarak boyanan fokal homojen oval stromal depozitleri saptanmıştır.<sup>22</sup>

Klinik olarak hasta ve hekim tarafından genelde fark edilmeyen posterior keratokonus, kornea refraktif cerrahisinde ektaziye kadar gidebilecek komplikasyonlar nedeni ile önem kazanmıştır.

### Keratokonüste Hidrops Gelişmesi; Görülme Sıklığı; Nedenleri; Korneal Değişiklikler ve Klinik Yansımaları

Hidrops oluşan keratokonus olgularında stromada çatlaklar oluşur ve oluşan çatlaklar 1,5-6 ay içinde kapanır. Hastalarda hidrops nedeni ile kalıcı stromal neovaskülarizasyon oluşabilir.

In vivo konfokal mikroskopi ile yapılan ölçümlerde keratokonusüye bağlı hidropsta ödemin epitel ve ön stromada yoğunlaştığı görülmüştür.<sup>23,24</sup>

2723 keratokonuslü hastada yapılan takipte 124 hastada hidrops oluşumu gözlenmiştir. Akut hidropsun ileri kornea ektazisi ve keratokonus teşhisi sırasında düşük Snellen görme keskinliği olan genç erkek hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Hidrops oluşan hastalarda şiddetli alerjik hastalık sıklığı yüksek bulunmuştur. Hidrops gelişimi penetran keratoplasti ile tedavi gerektirebilecek önemli bir durumdur. Hidrops gelişen kornealar konservatif tedavi sonrası %59 oranında penetran keratoplasti gerektirmektedir.<sup>25</sup>

Keratokonüslü gözlerde hidrops sırasında enfeksiyöz keratit oluşabilir.<sup>26</sup> Keratokonuslü gözlerdeki hidropsun etiyojisinde göz ovalama da düşünülmelidir.<sup>27</sup> Keratokonuslü gözlerde hidrops bazen perforasyona neden olabilir.<sup>28</sup> Hidrops sonrası kornea endotel hücresi yoğunluğunda bir değişiklik olmamaktadır.<sup>29</sup>

### Keratokonüste Korneadaki Biyokimyasal Değişiklikler

#### Keratokonüste Oksijen Serbest Radikallerini Elimine Eden Fizyolojik Sistemlerin Azalması

Keratokonüsün etiyojenezinde bugün için en önemli neden olarak görülen oksidatif stresin biyokimyasal neden ve sonuçları aşağıdaki çalışmalarda irdelenmiştir:

Çeşitli enzimlerin keratokonusüte hücre apoptozisine neden olduğu gösterilmiştir.<sup>30</sup>

Oksidatif stresin keratokonusün etiyojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir.<sup>31</sup>

Alkol dehidrogenaz beta polipeptit ADH1B mRNA seviyeleri keratokonuslü kornea fibroblastlarında 212 kat azalmıştır. Alkol dehidrogenaz keratokonus markörü ve olası bir mediyatörü olarak kullanılabilir.<sup>32</sup>

Oksidatif hasar patogenezinde önemli rol oynayan katepsinlerin keratokonuslü korneada arttıkları gösterilmiştir.<sup>33</sup>

Keratokonüslü kornealarda antioksidan bir enzim olan katalazı düzenleyen, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yapımını uyarabilecek katepsin V/L2, -B ve -G yüksektir. Ayrıca düşük TIMP-1 ve yüksek V/L2 seviyeleri keratokonusün temelinde olan matris degradasyonunda rol oynayabilirler. Bu bulgular keratokonuslü korneaların oksidatif strese girerek ve doku değişimine uğradıklarını göstermektedir.<sup>34</sup>

Epiteldeki lokalize sinir kalınlaşmalarının Cathepsin B ve G dışavurumu ile birlikte kornea için hasar verici olduğu tespit edilmiştir.<sup>35</sup>

### Oksidatif Streste Biyokimyasal Etkenlerin Genetik Arkaplamı ise Aşağıdaki Çalışmalarda İrdelenmiştir:

Keratokonüste fibroblast hücrelerinin düşük pH ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ortamlarında oksidatif stres eğiliminde olduğu gösterilmiştir.<sup>36</sup> Bu stres in vitro mitokondrial disfonksiyona ve mitokondriyal DNA (mtDNA) değişimine neden olabilmektedir.<sup>37</sup> Keratokonüslü fibroblastlarda daha fazla mtDNA değişimi tespit edilmiştir.<sup>38</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uzun erişimli polimeraz zincir reaksiyonu ile analiz edilen mitokondrial DNA'yı bozar. Keratokonüslü gözlerde daha fazla oksidatif hasar gözükmesine rağmen, keratokonüslü ve normal gözlerdeki mitokondriyal hasar benzer miktarda bulunmuştur.<sup>39</sup>

Keratokonüs hasarının kornea epitel bazal membranından başladığı düşünülmektedir.

Keratokonüslü kornealarda tenaskinin immün reaksiyonu Bowman zarının defektlerinde ve onların altındaki distorte stromada görülmüştür. Bazı keratokonüslü kornealarda defektlere yakın bazal membranlarda da tenaskine karşı immün reaksiyon saptanmıştır. Klinik ve histolojik olarak skarlaşmış kornealarda tenaskin dışavurumu mevcuttur. Skarlı kornealarda korneanın arka kısımları tenaskine immünoreaksiyon göstermiştir. Bu bulgular keratokonüs patojenezinde stromanın ön katlarının etkili olduğunu düşündürmektedir.<sup>40</sup>

İntegrin alfa 11 zincirinin kornea gelişiminde varlığı ve skarlaşmış korneadaki dışavurumun artmış olması kornea oluşturmundaki kollajen depolanması ve keratokonüstaki skarlaşma kompenanı ile bazal membran bütünlüğünü etkilediğini gösterebilir.<sup>41</sup>

Keratokonüslü kornealarda ışık mikroskopisi ile yapılan incelemelerde Bowman tabakasında defektler, bazende bu defektlerin altındaki stromada düzensizlikler ve inceleme saptanmıştır. Bazal membranlarda normalde korneada görülmeyen proteinler (kollajen alfa 1-2 (IV) zincirleri ) ve olması gereken bazı proteinlerin (kollajen alfa 5-6 (IV) zincirleri) olmaması dikkati çekmiştir. Ayrıca keratokonüs hasarına göre laminin-1 (alfa 1 beta 1 gama 1), laminin-5 (alfa 3 beta 3 gama 2) ve kollejen tip VII azalma veya artması, integrin beta 4'ün artması tespit edilmiştir. Skarlı kornealarda görülmeyen bu özellikler keratokonüse tipiktir.<sup>42</sup>

Keratokonüslü gözlerin kornea epitel bazal membranında normal gözlerde olduğu gibi LMalph3, alpha5, beta1, beta3, gama1 and gama2 zincirleri mevcuttur. Ancak bazal membran morfolojisi bozulmuştur. Descemet membranında ise normal gözlerdeki LMalph5, beta1 and gama1 zincirlerine ek olarak keratokonüslü gözlerin çoğunda LMbeta3 and gama2 zincirleri mevcuttur.<sup>43</sup>

İleri derecede kalınlaşmış bazal membran keratokonüsta nadiren görülür. Keratokonüslü kornealarda genelde normal kalınlıkta ya da hafif kalınlaşmış bazal membran görülür.<sup>44</sup>

Keratokonüsta korneada total protein miktarı azalır.

Gelsolin, alfa enolaz ve S100A4 proteinleri keratokonüste farklılık gösterirler ve keratokonüsün patojenezinde rol oynayabilirler.<sup>45</sup>

Alfa-enolaz ve beta-aktin proteinlerinin normal korneadan farklı olarak keratokonik korneada çok düşük miktarlarda olduğu gösterilmiştir.<sup>46</sup>

Patogeneze oksidatif stresin iki aşaması: Matriks metalloproteinazlar ve IL1 (sitokinler)

### 1. Matriks metalloproteinazlar

Keratokonüs etiyopatogenezinde korneanın proteinazlar ile sindirilmesi en çok araştırılan konulardan biridir. En çok araştırılan proteinazlar matriks metalloproteinazlardır:

Ekstrasellüler matriks proteinlerini yıkan matriks metalloproteinazların (MMP) kollajenaz MMP-1 ve jelatinazlar MMP-2 ve MMP-9 inhibitörleri alfa-1-proteinaz ve alfa-2-makroglobulin keratokonüste düşük bulunmuştur ve patogeneze rol oynayabilirler.<sup>47</sup>

Keratokonüste apoptotik hücrelerin çoğu ön stromadadır ve matriks metalloproteinaz inhibitörü TIMP-1 ve TIMP-3 üreten hücrelerin çoğu da ön stromadadır.<sup>48</sup>

Kornea epitel ve stromasında keratokonüs ve büllöz keratopatide MMP-2, MMP-9, proMMP-13 ve TIMP-1 yoğunlukları açısından bir fark saptanamadı.<sup>49</sup>

### 2. IL-1 (İnterlökin 1)

Çözünebilir sitokinler korneada Bowman tabakasından geçerek korneanın hem gelişimi hem de yara iyileşmesinde rol oynarlar. Epitel-stroma etkileşimi bu nedenle oluşabilir. Bu konuda en etken sitokin olarak IL-1 gösterilmiştir. IL-1 hem MMP regülasyonunda hem de hücrelerin oluşum, gelişim, değişim ve apoptozisini düzenler. Keratokonüslü kornealarda keratositlerde normal kornealardan dört kadar fazla olan IL-1 saptanmıştır. Bu nedenle keratokonüslü kornealar IL-1'e daha fazla duyarlıdır. Bunun sonucunda oluşan uyarılma ile daha fazla apoptozis oluşabilir.

IL1B polimorfizmi keratokonüs oluşturmak için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir.<sup>50</sup>

Sadece keratokonüslü stroma keratositlerinde IL-1'in (interlökin) korneal SOD3 (superoksit dismutaz) sentezini yavaşlatmaktadır.<sup>51</sup>

IL-1 keratokonüsta travmanın etkisi açıklayabilecek bulgulardan biridir, çünkü göz kaşımada ve sert kontakt lens kullanımında korneada IL-1 artmaktadır.

### Keratokonüsün Genetiği

#### Heredite

Keratokonüs etiyolojisinde herediteyi destekleyen bulgular ailesel yatkınlık, monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki genetik geçiş farklılığı ve diğer genetik hastalıklar ile beraber görülmesidir.<sup>52</sup>

Bir çalışmada monozigot ikizlerden birinde keratokonüs saptanırken, diğerinde sadece fenotipik dışavurum olarak subklinik keratokonüs saptanmıştır.<sup>53</sup>

Ailesel geçiş olan olgularda farklı geçiş paternleri görülür. Tam geçişli olmayan otozomal dominant geçiş ve daha az sıklıkla olmak üzere tam geçişli olmayan otozomal resesif geçiş saptanmıştır.<sup>54</sup>

Keratokonüslü hastaların ailelerine yapılan videokeratografik muayeneler ile heredite araştırmaları hassaslaşmış ve heredite yönünde daha fazla ailesel bulgu ortaya çıkmıştır.<sup>55</sup>

Keratokonüslü hastaların ailesinde keratokonüs görülme ihtimali % 16 olarak belirtilmiştir.<sup>56</sup>

Keratokonüslü hastaların birinci derece akrabalarında keratokonüs gelişme riski ise %3,34 olarak bildirilmiştir. Bu oran keratokonüsü olmayanlara göre 15-68 kat daha fazladır.<sup>57</sup>

Keratokonüslü hastaların akrabaları kornea topografisi ile muayene edildiğinde %14'ünde daha önce teşhis edilmemiş keratokonüs, %7'sinde ise keratokonüs şüphesi bulunmuştur.<sup>58</sup>

Sadece kornea ön yüzeyini değil, tüm korneayı ölçen kornea topografileri ile keratokonüs hastalarının akrabalarındaki keratokonik bulgular daha yüksek oranda saptanmaya başlamıştır.<sup>54</sup>

Topografik görüntüleri keratokonüs açısından normal veya sınırdaki hastalarda Scheimpflug görüntüleme sistemi ile forme fruste keratokonüs teşhisi konulabilir.<sup>59</sup>

Başka bir çalışmada ise keratokonüslü hastaların akrabaları Orbscan ile kornea topografisi muayenesinde %11'inde daha önce teşhis edilmemiş keratokonüs bulunmuştur.<sup>60</sup>

Keratokonüste hereditenin anlaşılması ile ilgili önemli bir çalışma da videokeratografi bulgularına göre sınıflandırılması ve takip edilmesidir. Böylece hastalığın kliniği tam oturmamış seviyeleri de ailesel araştırmalarda değerlendirilebilir. Keratokonüs, keratokonüs başlangıcı, forme fruste keratokonüs hastaları ve normaller üzerinde yapılan 8 senelik takipte santral keratometri (K), inferior-superior değeri (I-S değeri) ve keratokonüs yüzdesi endeksi (KISA) takip ve değerlendirme için uygun kantitatif değerler olarak saptanmıştır.<sup>61</sup>

Ancak ailede keratokonüs hikayesi olması keratokonüsün şiddeti ile korelasyon göstermemektedir. Ama cinsiyet (erkek) ve beyaz ırk predispozan etkenler olarak ortaya çıkmıştır.<sup>62</sup>

## Genler

Diğer hastalıklardan bağımsız, izole olarak ortaya çıkan keratokonüs klinikte en çok görülen tiptir.<sup>63</sup>

Keratokonüsü ilerleyici olan hastalarda HLA-B27 ve A2-B27 ve A3-B35 haplotipleri sık görülmektedir. Keratokonüsün daha ağır ilerlediği hastalarda HLA-A2 ve B15 daha sık görülmektedir. Akut keratokonüs hikayesi olan hastalarda HLA-A1, A19 yüksek, HLA-A2'nin ise yokluğu görülür.<sup>64</sup>

Keratokonüste stroma hücre telomerlerinin daha kısa olması yanlış yaşlanmaya bağlı olabilir.<sup>65</sup>

Keratokonüslü hastaların bir kısmında, üçü protein sentezine etki eden CLC, DSG3, EMP3, S100A2 and SLPI genlerinin farklı dışavurumları olduğu gösterilmiştir.<sup>45</sup>

Leber konjenital amurozisi olan hastalarda CRB1 geni mutasyonu keratokonüs riskini artırmaktadır.<sup>66</sup>

SOD1 geni keratokonüsün etiolojisinde önemli bulunmuştur.<sup>67</sup>

CLC, DSG3, EMP3, S100A2 and SLPI genlerinin dışavurumu keratokonüste farklıdır. DSG3 proteini keratokonüs için markör olarak kullanılabilir.<sup>68</sup>

Ozozomal dominant keratokonüste COL6A1 cDNA geninin etkili olabileceği düşünülmüştür.<sup>69</sup>

Farklı dışavurum gösteren diğer genler, kemik morfojenik proteinini 4 (BMP4), kofilin 1 (CFL1), ve JAW1-e bağlı proteinin (MRVI1) fazla and aktin, alfa 2 (ACTA2), gen yoğun salkımın ve C 10 geninin (GRCC10), doku inhibitörü metalloproteinaz 3 (TIMP3), doku inhibitörü metalloproteinaz 1 (TIMP1) ve somatostatin reseptörü 1 (SSTR1)'in az dışavurumudur.<sup>70</sup>

Keratokonüs oluşmasında sinir büyüme faktörünün (NGF) etkili olduğu düşünülmektedir. Keratokonüslü kornealar

NGF-reseptörü TrkA (TrkA(NGFR) dışavurumunun tümüyle yokluğu ile NGF ve p75(NTR)'in dışavurumunun düşüklüğü ile karakterizedir.<sup>71</sup>

## Keratokonüste Sorumlu Olabilecek Gen Lokalizasyonları

Keratokonüslü bazı ailelerde 1p36,23-36,21 ve 8q13,1-q21,11 genlerinde değişiklik gösterilmiştir.<sup>72</sup>

Keratokonüslü başka bir ailede 5q14,1-q21,3 kromozomundaki değişikliklerin bulunduğu gösterilmiştir.<sup>73</sup>

25 aileden 79'u keratokonüslü 133 kişi genetik olarak tetkik edilmiş ve 5q32-q33, 5q21.2, 14q11.2, 15q2.32 gen yerlerinin keratokonüs için olası sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Keratokonüsta replikasyon yeri 5q21.2 geninin olduğu yer olabilir.<sup>74</sup>

### VSX1 Geni

VSX1 geninin heterozigot mutasyonları keratokonüsün bir nedeni olarak görülebilmektedir.<sup>75</sup>

Keratokonüslü bir ailenin üç neslinin takibinde VSX1 geninin D144E mutasyonu görülmüştür.<sup>76</sup>

Keratokonüs bulunan 18 ailede yapılan araştırmada VSX1 ve SOD1'in olası hastalık yapan genler olarak tespit edilmiş ve 13q32'ye yakın keratokonüs için sorumlu olabilecek bir gen tespit edilmiştir.<sup>77</sup>

Daha önceki yayınlarda keratokonüs ile ilgili olduğu düşünülen VSX1 gen mutasyonlarının keratokonüs ile bağlantılı olmadığı gösterilmiştir.<sup>78</sup>

### AQP5 (Akuaporin 5) Geni

KC6 henüz etkinliği bilinmeyen yeni bir genidir. Bir kornea epitel hücresi markeri olan su kanalı proteini olan ve korneadan sıvı uzaklaştırmaya yarayan AQP5 ve gen dışavurumu keratokonüslü kornealarda azalmıştır.<sup>79</sup>

Yapılan yeni araştırmalarda ise AQP5 mRNA ve protein dışavurumu keratokonüslü ve normal göz kornealarında eşit miktarda bulunmuştur.<sup>80</sup>

### SP1 Geni

Keratokonüslü kornealarda epitel hücrelerinde ve keratositlerde Sp1'in üst ve alfa 1-PI ve alfa2M'in üst regülasyonu şeklinde biyokimyasal anormallikler saptanmıştır.<sup>81</sup>

Sp1 ve KLF6 genleri kornea oluşumunda rol oynamaktadırlar ve keratokonüs oluşumunda rol oynayabilirler.<sup>82</sup>

## Keratokonüsün Sistemik Hastalıklar ve Göz Hastalıkları ile İlişkisi

Klinisyenin en sık rastladığı keratokonüs, başka hastalıklarla birlikte olmayan izole keratokonüstür.<sup>63</sup>

Ancak keratokonüs birçok hastalık ile birlikte görülebiliyor. Keratokonüsün klinisyene izole olarak gözükmesi hastaya olası ek hastalıklar ile ilgili tüm tetkikleri yaptırmamış veya yaptırmıyor olmasından kaynaklanabilir.

### Atopik Hastalık

Keratokonüs hastalarında atopik hastalıkların sorgulanması ve araştırılması gerekir.<sup>3</sup>

Keratokonüslü hastaların %56'sında atopik göz hastalığı, %16'sında ise atopik deri hastalığı tespit edilmiştir.<sup>56</sup>

Atopinin kendisinden çok, atopinin neden olduğu göz ovalamanın keratokonusün bir nedeni olduğu bildirilmektedir.<sup>83</sup>

#### Down Sendromu

Down sendromlu olgularda keratokonus oranı %5,5 ile %15 arasında bildirilmiştir.<sup>75</sup>

Down sendromu olmadan da entellektüel yetersizliği olan hastalarda bulunan hastalıklardan biri keratokonusüdür.<sup>84</sup>

Keratokonüslü hastalara yapılan psikolojik testte duyarlı ve psikastenik oldukları, erkeklerin psikasteni ve şizofreniye, kadınların ise depresyon, psikasteni ve şizofreniye eğilimli oldukları tespit edilmiştir.<sup>85</sup>

#### Bağ Doku Hastalıkları

Marfan sendromu, Ehlers Danlos sendromu ve osteogenezis imperfekta hastalarında diğer bağ dokusu bulguları yanında keratokonus da sık görülür.<sup>31</sup>

#### Diğer sistemik Hastalıklar (Hormonal Değişiklikler)

Keratokonüsün klinik olarak görülmesinin genellikle ergenlik döneminde başlaması veya hormon dengelerinin değiştiği dönemlerde progresyonun hızlanabilmesi (örneğin hamilelik) keratokonusün etiyolojisinde hormonların etkin olabileceğini düşündürmektedir. Hamilelik sırasında geçirilen hipotiroidi ve düşük T4 değerleri akut keratokonus (hidrops) neden olabilir.<sup>86</sup>

Hashimoto tiroiditi, alopesia areata ve atopik keratokonjonktivit olan bir hastada görülen bilateral keratokonus sistemik ve oftalmolojik hastalık ek etiyolojisini düşündürmektedir.<sup>87</sup>

Ancak keratokonusün etiyopatogenesinde hormonlar ile ilgili gösterilmiş bir neden-sonuç ilişkisi bulunmamaktadır.

#### Keratokonüs Hastalarında Görülebilen Diğer Göz Hastalıkları

Hem keratokonus hem kornea distrofisi olan olgularda, kornea distrofilerinin keratokonus ile beraber görülme sıklığı üzerine yapılan bir incelemede Fuchs distrofisi %52,9, ön bazal membran distrofisi %25, posterior polimorf distrofi %13 sıklıkla görülmüştür. Fuchs distrofisi ve ön bazal membran distrofinin bilateral kombinasyonu %5, bilateral granüler distrofi ise %2 olarak bulunmuştur.<sup>88</sup>

Koni distrofisi olan bir hastada tespit edilen keratokonus ve hidrops şu ana kadar koni distrofisi ile birlikte görülen tek keratokonus olgusudur.<sup>89</sup>

#### Keratokonüslü Hastaların Gözyaşındaki İmmünolojik Değişiklikler

Keratokonüslü hastalarda lokal immünite aktivasyonunun bir işareti olarak gözyaşlarında IgG, IgM, IgA, lizozim, immün kompleksler, komplementin C3 kompenanı, transferin ve alfa 1-antitripsin artmış olarak bulunmuştur.<sup>90</sup>

Keratokonüslü hastaların gözyaşlarında remisyon dönem-

lerinde yüksek IgG düzeyleri, ilerleyici hastalıkta yüksek IgA ve transferin düzeyleri, akut keratokonus dönemlerinde ise yüksek IgM, C3 and C4 kompleman elemanları, alfa 1-antitripsin, orosomükoid, lizozim aktivitesi ve immün kompleksler tespit edilmiştir.<sup>91</sup>

#### Liste 1. Keratokonus ile birlikte görülebilen göz hastalıkları<sup>92</sup>

Aniridi  
Anetoderma ve bilateral subkapsüler katarakt  
Ankiloblefaron  
Atopik keratokonjonktivit  
Axenfeld anomalisi  
Avellinos distrofisi  
Bilateral maküler kolobom  
Mavi sklera  
Chandler Sendromu  
Konjenital katarakt  
Korneal amiloidoz  
Derin filiform kornea distrofisi  
Ektodermal ve mezodermal anomaliler  
Esansiyel iris atrofi  
Fleck kornea distrofisi  
Floppy eyelid (gevşek gözkapığı) Sendromu  
Fuchs kornea distrofisi  
Gyrate atrofi  
İridokorneal disgenезis  
İridoskizis  
Lattis distrofisi  
Leber'in konjenital amaurozisi  
Kızamık retinopatisi  
Mikrokornea  
Oküler hipertansiyon  
Persistan papiller membran  
Posterior lentikonüs  
Posterior polimorf distrofi  
Retinitis pigmentosa  
Retinal disinsersiyon sendromu  
Retrolental fibroplazi  
Terrien marginal degenerasyonu  
Vernal konjonktivit.

#### Liste 2. Keratokonus ile birlikte görülebilen sistemik hastalıklar<sup>92</sup>

Alagilles Sendromu  
Albers-Schonberg Hastalığı  
Angelman Sendromu  
Apert Sendromu  
Otografizm  
Anetoderma  
Bardet-Biedl Sendromu  
Konjenital kalça displazisi  
Crouzon Sendromu  
Down Sendromu  
Ehlers-Danlos Sendromu  
Goltz-Gorlin Sendromu  
Hiperornitemi  
İhtiyozis  
Eklem hipermobilitesi  
Kurz Sendromu

Laurence-Moon-Bardet-Biedel Sendromu  
Marfans Sendromu  
Mitral kapak prolapsüsü  
Mulvihil-Smith Sendromu  
Nail patella (Tırnak patella) Sendromu  
Nörokutan anjiomatozis  
Nörofibromatozis  
Noonan Sendromu  
Osteogenezis imperfekta  
Okulodentodijital Sendrom  
Psödoksantoma elastikum  
Rieger Sendromu  
Rothmund Sendromu  
Thalasseli Sendromu  
Tourettes Hastalığı  
Turner Sendromu  
Kseroderma pigmentoza.

### Etiyolojide Rol Oynayan Risk Faktörleri

#### Travma

Kronik mikrotravmanın korneada bir sitokin olan IL-1 salınımını artırdığı ve apoptozise neden olduğu düşünülmektedir. Kronik mikrotravmada etkili olduğu düşünülen iki neden sert kontakt lens kullanımı ve göz ovalamadır.<sup>93</sup>

#### Sert Kontakt Lens Kullanımı

Keratokonüs tanısı öncesinde kontakt lens kullanmış hasta oranı %17-26 arasındadır. Sert kontakt lens kullanımı, korneanın midperiferisinin lensin bası yapması ile düzleşmesine ve santral korneanın öne doğru çıkmasına neden olabilir. Gözü aşırı sıkma ve gözü ovalama bu etkiyi artırabilir.<sup>94</sup>

Keratokonüslü kornealarda konfokal mikroskopisi ile kontakt lens kullananlarda keratosit yoğunluğunun kullanmayanlara göre %25 daha az olduğu, keratositlerin ön ve arka stromada azaldığı gösterilmiştir.<sup>95</sup>

Ancak kontakt lens kullanımı keratokonüsün fenotipik ekspresyonunu geciktirmektedir:

Keratokonüsün başlangıcından terminal safhaya gelmesi sert kontakt lensler ile 7, kontakt lens kullanımı olmadan 4 sene olmaktadır. Keratokonüsün bir safhadan diğerine geçişi kontakt lens kullanımı ile 2 sene olurken, kontakt lens kullanımı olmadan 1,5 sene olmaktadır. Kontakt lens kullanımı sadece başlangıç döneminde hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktadır.<sup>64</sup>

#### Göz Ovalama

Normalden fazla göz ovalama bazı keratokonüs tiplerinin oluşma veya ilerleme olasılığının artmasına neden olabilmektedir.<sup>83,93</sup>

7 yaşında ve diğer yönleri sağlıklı olan bir çocukta tek gözü aşırı ovalaması sonrasında ortaya çıktığı düşünülen bir keratokonüs teşhis edilmiştir. Çocuğa gözüni kaşımaması gece göz kapaması dahil gerekli önlemler uygulanınca keratokonüsün ilerlemesi durmuştur.<sup>96</sup>

Aşırı ovalama penetran keratoplasti sonrasında da keratokonüs oluşumuna (nüksüne) neden olabilmektedir.<sup>97</sup>

Hatta aşırı ovalama ile her iki gözünde keratokonüs nüksüne neden olan keratoplastili olgular da vardır.<sup>98</sup>

İki ayrı çalışmada asimetric oluşan keratokonüsün nedenlerinden biri olarak hastanın gözlerinden sadece birini farklı nedenlerle aşırı ovalaması olarak gösterilmiştir.<sup>99,100</sup>

Bilateral keratokonüslü hastalarda alerji, kaşıntı ve ovalama keratokonüs olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Dominan el ile daha ileri keratokonüslü gözün aynı tarafta olması ise sadece ileri derecede ovalama tarif edenlerde anlamlı derecededir.<sup>101</sup> Lazer taramalı konfokal mikroskopisi ile keratokonüslü gözlerde daha önceki çalışmalara ek olarak, şiddetli hastalık ve keratosit yoğunluğundaki azalma daha genç yaşta ve göz ovalama ile korele idi.<sup>102,103</sup>

Göz ovalamaya cevap olarak korneada ısı artışı, epitel incelmeye, prekorneal gözyaşı tabakasında enflamasyon mediyatör konsantrasyonlarının artması, anormal enzim aktiviteleri, yüksek göziçi basıncı tepeleri, yüksek hidrostatik basınç, tiktotropikal azalmış temel doku vizkozitesi, temel dokunun kornea apeksinden geçici yer değiştirmesi, korneal indentasyon dalgaları ile beraber fibrillerin bükülme ve katlanması, kon apeksindeki kollajen fibrillerin kayması, keratositlerin mekanik travma ve/veya yüksek hidrostatik basınca bağlı değişikliklerinin olduğu düşünülmektedir. Kon oluşumu çapraz makaslama gücünün azalmasına bağlı gözükme. Temel dokunun vizkozitesinin ve yapıstırıcı etkisinin, korneanın göziçi basıncının bükme ve eğiltme etkisinin yapıstırma etkisine karşı koyamayacağı şekilde azaldığı düşünülmektedir.<sup>104</sup>

Keratokonüs hastalarını gözünü aşırı ovalama alışkanlığından vazgeçirmek için alışkanlığın farkına varılması, karşı cevapların gelmesi, motivasyon oluşturulması ve sosyal destek aşamalarının gerektiği vurgulanmıştır. Bu yaklaşım en yüksek tedaviye uyum aşamasını getirecektir. Hastaya yazılı olarak göz ovalamanın keratokonüsü ilerletici etkisi olduğuna dair bilgilendirme yazıları motivasyonun temelini oluşturacaktır. Ailenin sosyal desteği aile fertlerinin göz ovalama alışkanlıklarının azaltılması veya yok edilmesi ile sağlanabilir. Bazı hastalara bu yaklaşımların az bir kısmının uygulanması yeterli olurken, bazılarında daha geniş kapsamlı bir program uygulamak gerekebilecektir. Ovalama alışkanlığının geriletilmesi ektazi ilerlemesini yavaşlatacaktır. Bu yöntemlerin keratokonüs oluşturma riski olan hastalarda profilaktik olarak uygulanması bazı keratektazi tiplerinin önlenilebilir olduğunu gösterecektir.<sup>105</sup>

#### Ultraviyole

Göze ulaşan ultraviyole ışınların önemli bir kısmı kornea ve özellikle stroma tarafından absorbe edilir. Bu sırada oluşan değişikliklerin oksidatif stresin nedenlerinden olduğu düşünülmektedir.

### Sonuç

Keratokonüsün etiyopatogenezinin çözülmesinde önemli adımlar atılmıştır ve atılmaktadır. Bugünkü bilgiler oksidatif stres yaratan çeşitli çevresel etkenlerin genetik faktörler ile (kısmen neden-sonuç ilişkisi içinde birleşerek) keratokonüsü çeşitli penetrans seviyelerinde fenotipik olarak oluşturduğunu düşündürmektedir.

### Kaynaklar

1. Bilgin LK, Yılmaz S, Araz B, Yüksel SB, Sezen T. 30 years of contact lens prescribing for keratoconic patients in Turkey. Cont Lens Anterior Eye. 2009;32:16-21.

2. Phillips AJ. Can true monocular keratoconus occur? *Clin Exp Optom.* 2003;86:399-402.
3. McGhee CN. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea - what have we learned? *Clin Experiment Ophthalmol.* 2009;37:160-76.
4. Cristina Kenney M, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye.* 2003;26:139-46.
5. Scroggs MW, Proia AD. Histopathological variation in keratoconus. *Cornea.* 1992;11:553-9.
6. Fernandes BF, Logan P, Zajdenweber ME, Santos LN, Cheema DP, Burnier MN Jr. Histopathological study of 49 cases of keratoconus. *Pathology.* 2008;40:623-6.
7. Efron N, Hollingsworth JG. New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy. *Clin Exp Optom.* 2008;91:34-55.
8. Uçakhan OO, Kanpolat A, Yilmaz N, Ozkan M. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2006;32:183-91.
9. Hollingsworth JG, Efron N, Tullio AB. In vivo corneal confocal microscopy in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2005;25:254-60.
10. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkeç M, Orhan M. The significance of Vogt's striae in keratoconus as evaluated by in vivo confocal microscopy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2008;36:329-34.
11. Avetisov SE, Egorova GB, Fedorov AA, Bobrovskikh NV. Confocal microscopy of the cornea. Communication 2. Morphological changes in keratoconus. *Vestn Oftalmol.* 2008;124:6-10.
12. Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopical study of the Fleisher ring. *Arch Ophthalmol.* 1976;94:1579-84.
13. Sevost'ianov EN, Giniatullin RU, Gorskova EN, Teplova SN. [Keratoocyte apoptosis in keratoconus] [Article in Russian] *Vestn Oftalmol.* 2002;118:36-8.
14. Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, Colin J, Maurice-Tison S, Kerautret J. Screening of forme fruste keratoconus with the Ocular Response Analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:2403-10.
15. Rao SK, Padmanabhan P. Posterior keratoconus. An expanded classification scheme based on corneal topography. *Ophthalmology.* 1998;105:1206-12.
16. Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:121-9.
17. Akhtar S, Bron AJ, Salvi SM, Hawksworth NR, Tuft SJ, Meek KM. Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:764-72.
18. Hayes S, Boote C, Tuft SJ, Quantock AJ, Meek KM. A study of corneal thickness, shape and collagen organisation in keratoconus using videokeratography and X-ray scattering techniques. *Exp Eye Res.* 2007;84:423-34.
19. Charles N, Charles M, Croxatto JO, Charles DE, Wertheimer D. Surface and Orbscan II slit-scanning elevation topography in circumscribed posterior keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:636-9.
20. Lonsberry BB, Boyce P. Circumscribed posterior keratoconus: case report. *J Am Optom Assoc.* 1999;70:773-6.
21. Chan DQ. Bilateral circumscribed posterior keratoconus. *J Am Optom Assoc.* 1999;70:581-6.
22. Varma DK, Brownstein S, Hodge WG, Faraji H. Generalized posterior keratoconus: clinical pathologic correlations. *Can J Ophthalmol.* 2008;43:480-2.
23. Feder RS, Wilhelmus KR, Vold SD, O'Grady RB. Intrastromal clefts in keratoconus patients with hydrops. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:9-16.
24. Grupcheva CN, Craig JP, Sherwin T, McGhee CN. Differential diagnosis of corneal oedema assisted by in vivo confocal microscopy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2001;29:133-7.
25. Tuft SJ, Gregory WM, Buckley RJ. Acute corneal hydrops in keratoconus. *Ophthalmology.* 1994;101:1738-44.
26. Jhanji V, Sharma N, Agarwal T, Titiyal JS. Infectious keratitis in keratoconus with corneal hydrops without contact lens wear: a case report. *Eye Contact Lens.* 2008;34:122-3.
27. Ozcan AA, Ersoz TR. Severe acute corneal hydrops in a patient with Down syndrome and persistent eye rubbing. *Ann Ophthalmol (Skokie).* 2007;39:158-60.
28. Aldave AJ, Mabon M, Hollander DA, McLeod SD, Spencer WH, Abbott RL. Spontaneous corneal hydrops and perforation in keratoconus and pellucid marginal degeneration. *Cornea.* 2003;22:169-74.
29. Alshuhaibani AH, Al-Rajhi AA, Al-Motowa SM, Wagoner MD. Corneal endothelial cell density and morphology after acute hydrops in keratoconus. *Cornea.* 2008;27:535-8.
30. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratoocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res.* 1999;69:475-81.
31. Skoumal M, Haberhauer G, Mayr H. [Concomitant diseases in primary joint hypermobility syndrome] [Article in German] *Med Klin (Munich).* 2004;99:585-90.
32. Mootha VV, Kanoff JM, Shankardas J, Dimitrijevic S. Marked reduction of alcohol dehydrogenase in keratoconus corneal fibroblasts. *Mol Vis.* 2009;15:706-12.
33. Im E, Kazlauskas A. The role of cathepsins in ocular physiology and pathology. *Exp Eye Res.* 2007;84:383-8.
34. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:823-32.
35. Brookes NH, Loh IP, Clover GM, Poole CA, Sherwin T. Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2003;77:515-24.
36. Chwa M, Atilano SR, Reddy V, Jordan N, Kim DW, Kenney MC. Increased stress-induced generation of reactive oxygen species and apoptosis in human keratoconus fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:1902-10.
37. Chwa M, Atilano SR, Hertzog D, et al. Hypersensitive response to oxidative stress in keratoconus corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4361-9.
38. Atilano SR, Coskun P, Chwa M, et al. Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1256-63.
39. Atilano SR, Chwa M, Kim DW, et al. Hydrogen peroxide causes mitochondrial DNA damage in corneal epithelial cells. *Cornea.* 2009;28:426-33.
40. Tuori A, Virtanen I, Aine E, Uusitalo H. The expression of tenascin and fibronectin in keratoconus, scarred and normal human cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;35:222-9.
41. Bystrom B, Carracedo S, Behndig A, Gullberg D, Pedrosa-Domellöf F. Alpha11 integrin in the human cornea: importance in development and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:5044-53.
42. Tuori AJ, Virtanen I, Aine E, Kalluri R, Miner JH, Uusitalo HM. The immunohistochemical composition of corneal basement membrane in keratoconus. *Curr Eye Res.* 1997;16:792-801.
43. Bystrom B, Virtanen I, Rousselle P, Miyazaki K, Lindén C, Pedrosa Domellöf F. Laminins in normal, keratoconus, bullous keratopathy and scarred human corneas. *Histochem Cell Biol.* 2007;127:657-67.
44. Rohrbach JM, Szurman P, El-Wardani M, Grün M. [About the frequency of excessive epithelial basement membrane thickening in keratoconus] [Article in German] *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006;223:889-93.
45. Nielsen K, Vorum H, Fagerholm P, et al. Proteome profiling of corneal epithelium and identification of marker proteins for keratoconus, a pilot study. *Exp Eye Res.* 2006;82:201-9.
46. Srivastava OP, Chandrasekaran D, Pfister RR. Molecular changes in selected epithelial proteins in human keratoconus corneas compared to normal corneas. *Mol Vis.* 2006;12:1615-25.
47. Collier SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? *Clin Experiment Ophthalmol.* 2001;29:340-4.
48. Matthews FJ, Cook SD, Majid MA, Dick AD, Smith VA. Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratoconus in keratoconus. *Exp Eye Res.* 2007;84:1125-34.
49. Predović J, Balog T, Marotti T, et al. The expression of human corneal MMP-2, MMP-9, proMMP-13 and TIMP-1 in bullous keratopathy and keratoconus. *Coll Antropol.* 2008;32:15-9.
50. Kim SH, Mok JW, Kim HS, Joo CK. Association of -31T>C and -511 C>T polymorphisms in the interleukin 1 beta (IL1B) promoter in Korean keratoconus patients. *Mol Vis.* 2008;14:2109-16.
51. Olofsson EM, Marklund SL, Pedrosa-Domellöf F, Behndig A. Interleukin-1alpha downregulates extracellular-superoxide dismutase in human corneal keratoconus stromal cells. *Mol Vis.* 2007;13:1285-90.
52. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2001;29:345-51.



53. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CN. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). *Cont Lens Anterior Eye*. 2006;29:123-6.
54. Steele TM, Fabinyi DC, Couper TA, Loughnan MS. Prevalence of Orbscan II corneal abnormalities in relatives of patients with keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36:824-30.
55. Morrow GL, Stein RM, Racine JS, Siegel-Bartelt J. Computerized videokeratography of keratoconus kindreds. *Can J Ophthalmol*. 1997;32:233-43.
56. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1403-6.
57. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000;93:403-9.
58. Karimian F, Aramesh S, Rabei HM, Javadi MA, Rafati N. Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus. *Cornea*. 2008;27:874-8.
59. Wolf A, Abdallat W, Kollias A, Frohlich SJ, Grueterich M, Lackerbauer CA. Mild topographic abnormalities that become more suspicious on Scheimpflug imaging. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:10-7.
60. Kaya V, Urine CA, Altunsoy M, Oral D, Yilmaz OE. Evaluation of corneal topography with Orbscan II in first-degree relatives of patients with keratoconus. *Cornea*. 2008;27:531-4.
61. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:1597-603.
62. Szczołka-Flynn L, Slaughter M, McMahon T, et al. Disease severity and family history in keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1108-11.
63. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003;16:607-20, vii.
64. Gorskova EN, Sevost'ianov EN. [Contact correction: method for arresting the progress of keratoconus] [Article in Russian] *Vestn Oftalmol*. 1998;114:48-50.
65. Wang JJ, Li SW, Wang YQ, Wang Y, Zhong WX, Zang XJ. [Correlations of telomere length changing and pathogeny of keratoconus.] [Article in Chinese] *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2009;45:724-9.
66. McMahon TT, Kim LS, Fishman GA, et al. CRB1 gene mutations are associated with keratoconus in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3185-7.
67. Udar N, Atilano SR, Brown DJ, et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3345-51.
68. Nielsen K, Heegaard S, Vorum H, Birkenkamp-Demtröder K, Ehlers N, Orntoft TF. Altered expression of CLC, DSG3, EMP3, S100A2, and SLPI in corneal epithelium from keratoconus patients. *Cornea*. 2005;24:661-8.
69. Rabinowitz YS, Maumenee IH, Lundergan MK, et al. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. *Cornea*. 1992;11:302-8.
70. Lee JE, Oum BS, Choi HY, Lee SU, Lee JS. Evaluation of differentially expressed genes identified in keratoconus. *Mol Vis*. 2009;15:2480-7.
71. Lambiase A, Merlo D, Mollinari C, et al. Molecular basis for keratoconus: lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:16795-800.
72. Burdon KP, Coster DJ, Charlesworth JC, et al. Apparent autosomal dominant keratoconus in a large Australian pedigree accounted for by digenic inheritance of two novel loci. *Hum Genet*. 2008;124:379-86.
73. Tang YG, Rabinowitz YS, Taylor KD, et al. Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *Genet Med*. 2005;7:397-405.
74. Bisceglia L, De Bonis P, Pizzicoli C, et al. Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive Loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1081-6.
75. Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI. [Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis] [Article in German] *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223:493-502.
76. Eran P, Almogit A, David Z, et al. The D144E substitution in the VSX1 gene: a non-pathogenic variant or a disease causing mutation? *Ophthalmic Genet*. 2008;29:53-9.
77. Gajecka M, Radhakrishna U, Winters D, et al. Localization of a gene for keratoconus to a 5.6-Mb interval on 13q32. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1531-9.
78. Tang YG, Picornell Y, Su X, Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Three VSX1 gene mutations, L159M, R166W, and H244R, are not associated with keratoconus. *Cornea*. 2008;27:189-92.
79. Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G. Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for NEIBank: a novel cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1239-46.
80. Garfias Y, Navas A, Pérez-Cano HJ, Quevedo J, Villalvazo L, Zenteno JC. Comparative expression analysis of aquaporin-5 (AQP5) in keratoconic and healthy corneas. *Mol Vis*. 2008;14:756-61.
81. Nakamura H, Riley F, Sakai H, Rademaker W, Yue BY, Edward DP. Histopathological and immunohistochemical studies of lenticles after epikeratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:841-6.
82. Nakamura H, Edward DP, Sugar J, Yue BY. Expression of Sp1 and KLF6 in the developing human cornea. *Mol Vis*. 2007;13:1451-7.
83. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:834-6.
84. van Splunder J, Stilma JS, Bernsen RM, Evenhuis HM. Prevalence of ocular diagnoses found on screening 1539 adults with intellectual disabilities. *Ophthalmology*. 2004;111:1457-63.
85. Gorskova EN, Sevost'ianov EN, Baturin NA. [Results of psychological testing of patients with keratoconus] [Article in Russian] *Vestn Oftalmol*. 1998;114:44-5.
86. Gatziofias Z, Thanos S. Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:262-6.
87. Koçak Altintas AG, Gül U, Duman S. Bilateral keratoconus associated with Hashimoto's disease, alopecia areata and atopic keratoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol*. 1999;9:130-3.
88. Cremona FA, Ghosheh FR, Rapuano CJ, et al. Keratoconus associated with other corneal dystrophies. *Cornea*. 2009;28:127-35.
89. Yeh S, Smith JA. Management of acute hydrops with perforation in a patient with keratoconus and cone dystrophy: case report and literature review. *Cornea*. 2008;27:1062-5.
90. Gorskova EN, Tarasova LN, Teplova SN, Sevost'ianov EN, Alekhina TV. [State of local immunity in keratoconus] [Article in Russian] *Vestn Oftalmol*. 1998;114:26-8.
91. Gorskova EN, Sevost'ianov EN, Teplova SN. [Characterization of immunological parameters of the lacrimal fluid in patients with various types of the course of keratoconus] [Article in Russian] *Vestn Oftalmol*. 2001;117:23-5.
92. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297-319.
93. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens*. 2007;33:265-71.
94. McMonnies CW. The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2005;31:80-92.
95. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Nau CB, Hodge DO, Bourne WM. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study(a). *Am J Ophthalmol*. 2002;134:689-95.
96. Ioannidis AS, Speedwell L, Nischal KK. Unilateral keratoconus in a child with chronic and persistent eye rubbing. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:356-7.
97. Yeniad B, Alparslan N, Akarçay K. Eye rubbing as an apparent cause of recurrent keratoconus. *Cornea*. 2009;28:477-9.
98. Koenig SB. Bilateral recurrent self-induced keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2008;34:343-4.
99. Jafri B, Lichter H, Stulting RD. Asymmetric keratoconus attributed to eye rubbing. *Cornea*. 2004;23:560-4.
100. Lindsay RG, Bruce AS, Gutteridge IF. Keratoconus associated with continual eye rubbing due to punctal agenesis. *Cornea*. 2000;19:567-9.
101. McMonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clin Exp Optom*. 2003;86:376-84.
102. Ku JY, Niederer RL, Patel DV, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal analysis of keratocyte density in keratoconus. *Ophthalmology*. 2008;115:845-50.
103. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2964-70.
104. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*. 2009;28:607-15.
105. McMonnies CW. Behaviour modification in the management of chronic habits of abnormal eye rubbing. *Cont Lens Anterior Eye*. 2009;32:55-63.