



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KERATOKONUS HASTALARINDA DEKSTRANSIZ  
RİBOFLAVİN İLE UYGULANAN  $7.2 \text{ J/cm}^2$  HIZLANDIRILMIŞ  
KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİNİN  
RETİNOKOROİDAL MORFOLOJİ VE MİKROVASKÜLER YAPI  
ÜZERİNE ETKİSİ: OKT VE OKTA İLE DEĞERLENDİRME**

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. MERTCAN ESENKAYA

SAMSUN- 2025



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KERATOKONUS HASTALARINDA DEKSTRANSIZ  
RİBOFLAVİN İLE UYGULANAN  $7.2 \text{ J/cm}^2$  HIZLANDIRILMIŞ  
KORNEAL KOLLAJEN ÇAPRAZ BAĞLAMA TEDAVİSİNİN  
RETİNOKOROİDAL MORFOLOJİ VE MİKROVASKÜLER YAPI  
ÜZERİNE ETKİSİ: OKT VE OKTA İLE DEĞERLENDİRME**

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mertcan ESENKAYA

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Ertuğrul CAN

SAMSUN- 2025

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde bana yol gösteren, değerli bilgileri ve engin akademik deneyimleriyle beni her daim destekleyen ve yönlendiren, kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Ertuğrul CAN' a içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, akademik gelişimime katkıda bulunan, bilgi ve deneyimleriyle beni her zaman destekleyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nurşen Arıtürk, Prof. Dr. Yüksel Süllü, Prof. Dr. Hakkı Birinci, Prof. Dr. İnci Güngör, Prof. Dr. Leyla Niyaz Şahin, Prof. Dr. Özlem Eşki Yücel, Doç. Dr. Hilal Eser Öztürk, Doç. Dr. Volkan Yeter, Doç. Dr. Nurullah Koçak ve Dr. Öğr. Üyesi Bilge Eraydın'a değerli katkıları ve destekleri için minnettarım.

Bu zorlu akademik yolculuk boyunca her zaman yanımda olan ve bana koşulsuz destek veren çok kıymetli annem Zübeyde Esenkaya, babam Ahmet Esenkaya ve abim Bürge Esenkaya' ya sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışma sürecimde desteklerini esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım poliklinik, ameliyathane ve servis personeline, tüm hemşire arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Son olarak, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, her an yanımda olan ve bu süreçte bana hem mesleki hem de manevi anlamda destek veren sevgili asistan arkadaşlarıma ve özellikle her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Ahmet Özdemir' e teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışmasını ortaya koymamda emeği olan tüm hocalarıma, aileme ve çalışma arkadaşlarıma bir kez daha en derin şükranlarımı sunarım.

Dr. Mertcan Esenkaya

Samsun, 2025

## **BEYAN**

Bu çalışmada sunulan " Keratokonus Hastalarında Dekstransız Riboflavin ile Uygulanan 7.2 J/Cm<sup>2</sup> Hızlandırılmış Korneal Kollajen Çapraz Bağlama Tedavisinin Retinokoroidal Morfoloji ve Mikrovasküler Yapı Üzerine Etkisi: OKT ve OKTA İle Değerlendirme " başlıklı tez çalışmasının tamamen kendi özgün araştırmam olduğunu, herhangi bir çalışmadan kopya edilmediğini beyan ederim.

Bu tezin planlanması, yürütülmesi, verilerin toplanması, analizi ve yazım sürecinde akademik ve etik kurallara tam uyum sağladığımı, bilimsel dürüstlük ilkesine bağlı kaldığımı, etik dışı herhangi bir davranışta bulunmadığımı taahhüt ederim.

Bu çalışmada yer almayan her türlü bilgi ve yoruma kaynak göstererek atıfta bulunduğumu ve ilgili kaynakları kaynakça listesinde eksiksiz şekilde belirttiğimi beyan ederim.

Ayrıca, bu tez çalışmasının hazırlanması sürecinde fikri mülkiyet haklarına, patent ve telif haklarına aykırı herhangi bir ihlalde bulunmadığımı, akademik dürüstlük ve bilimsel etik ilkelerine uygun hareket ettiğimi taahhüt ederim.

Bu beyan, gerçeği yansıtmaktadır ve tüm sorumluluğu şahsıma aittir.

Dr. Mertcan ESENKAYA

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, dekstransız riboflavin ile uygulanan 12 mW/cm<sup>2</sup> güçte 10 dakika süreyle toplam 7,2 J/cm<sup>2</sup> hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama (CXL) protokolünün keratokonus hastalarında korneal parametreler ile optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) bulguları üzerine erken dönem etkileri incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2024 – Haziran 2025 arasında ilerleyici keratokonus tanılı 60 hastaya (100 göz) hızlandırılmış CXL uygulanmıştır. Preoperatif, postoperatif 1. ve 3. ayda görme keskinliği, refraksiyon, keratometrik değerler, kornea kalınlığı, endotel hücre yoğunluğu, RSLT, GHK, santral maküla ve koroid kalınlığı ölçülmüştür. OKTA ile YKP, DKP, FAZ ve RPKP parametreleri değerlendirilmiş; ayrıca ImageJ/AngioTool yazılımı kullanılarak vasküler alan dansitesi (VAD), vasküler uzunluk dansitesi (VUD), damar çapı indeksi (DÇİ), vasküler tortuozaite (VTİ), fraktal boyut ve laküarite analizleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Tedavi sonrası erken dönemde görme keskinliğinde geçici azalma izlenmiş, üçüncü ayda başlangıç seviyelerine dönmüştür. Refraksiyon parametrelerinde iyileşme ve astigmatizmada belirgin azalma kaydedilmiştir. Kornea kalınlıklarında geçici incelleme gözlenirken endotel hücre yoğunluğu korunmuştur. Retinal yapılar stabil kalmış, santral maküla ve koroidal kalınlıkta hafif artış saptanmıştır. OKTA’da YKP ve DKP dansitesinde erken dönemde azalma, üçüncü ayda toparlanma eğilimi izlenmiştir. FAZ ve RPKP parametreleri stabil bulunmuştur. VAD ve VUD erken dönemde azalmış, üçüncü ayda düzelmiştir; DÇİ, VTİ ve fraktal boyut büyük ölçüde sabit kalmıştır.

**Sonuç:** Dekstransız riboflavin ile 12 mW/10 dk (7,2 J/cm<sup>2</sup>) hızlandırılmış CXL protokolü, keratokonus tedavisinde hem etkin hem de güvenli bulunmuştur. Erken dönemde korneal parametrelerde iyileşme ve stabilizasyon sağlanmış, retina ve maküler mikrodolaşım üzerinde yalnızca geçici ve geri dönüşlü değişiklikler gözlenmiş, kalıcı bir olumsuz etki saptanmamıştır. Bu sonuçlar, yüksek enerjili hızlandırılmış CXL protokolünün posterior segment güvenliği açısından da uygulanabilir olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Keratokonus, hızlandırılmış CXL, optik koherens tomografi, optik koherens tomografi anjiyografi, mikrovasküler analiz

## ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the early effects of an accelerated corneal collagen cross-linking (CXL) protocol using dextran-free riboflavin (12 mW/cm<sup>2</sup> for 10 minutes, total 7.2 J/cm<sup>2</sup>) on corneal parameters and posterior segment findings evaluated by optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA) in patients with keratoconus.

**Methods:** Sixty patients (100 eyes) diagnosed with progressive keratoconus between January 2024 and June 2025 underwent accelerated CXL. Best-corrected visual acuity, refraction, keratometry, corneal thickness, endothelial cell density, retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell complex (GCC), central macular thickness, and choroidal thickness were assessed preoperatively and at 1 and 3 months postoperatively. OCTA parameters including superficial and deep capillary plexus (SCP/DCP), foveal avascular zone (FAZ), and radial peripapillary capillaries (RPC) were analyzed. ImageJ/AngioTool software was used to quantify vascular area density (VAD), vascular length density (VLD), vessel diameter index (VDI), vascular tortuosity index (VTI), fractal dimension, and lacunarity.

**Results:** A transient decrease in visual acuity was observed in the early postoperative period, returning to baseline at the third month. Refractive parameters improved, with a marked reduction in astigmatism. Corneal thickness showed temporary thinning, whereas endothelial cell density remained stable. Retinal structures were preserved; central macular and choroidal thickness demonstrated slight increases. OCTA revealed early decreases in SCP and DCP vessel density with recovery by the third month. FAZ and RPC parameters remained stable. VAD and VLD decreased in the early phase and improved at three months, while VDI, VTI, and fractal dimension showed minimal changes and remained largely stable.

**Conclusion:** Accelerated CXL with dextran-free riboflavin at 12 mW/10 min (7.2 J/cm<sup>2</sup>) was found to be both effective and safe in the management of keratoconus. Early postoperative improvements and stabilization were achieved in corneal parameters, while only transient and reversible changes were observed in retinal and macular microcirculation, with no evidence of permanent adverse effects. These findings suggest that this high-energy accelerated CXL protocol is applicable in terms of posterior segment safety as well.

**Keywords:** Keratoconus, accelerated CXL, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, microvascular analysis

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ .....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kornea .....	3
2.1.1. Kornea Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Kornea Anatomisi .....	3
2.1.2.1. Epitel Tabakası .....	4
2.1.2.2. Bowman Tabakası .....	5
2.1.2.3. Stroma Tabakası .....	5
2.1.2.4. Dua Tabakası .....	6
2.1.2.5. Descemet Membranı .....	6
2.1.2.6. Endotel Tabakası .....	6
2.2. Retina .....	7
2.2.1. Retina Embriyolojisi .....	7
2.2.2. Retina Anatomisi ve Histolojisi .....	7
2.2.3. Retinal Dolaşım .....	10
2.2.3.1. Retinal Arterler .....	10
2.2.3.2. Retinal Venler .....	11
2.2.3.3. Retinal Kapillerler.....	11
2.2.3.4. Koroidal Dolaşım .....	12
2.3. Keratokonus.....	13
2.3.1. Tanım ve Tarihçe.....	13
2.3.2. Epidemiyoloji.....	13
2.3.3. Etiyoloji ve Patogenez .....	14
2.3.4. Histopatoloji.....	15
2.3.5. Klinik Özellikler .....	16
2.3.5.1. Semptomlar .....	16
2.3.5.3. Biyomikroskopik Bulgular.....	18

2.3.5.4. Retroiluminasyon ve Retinoskopik Bulgular .....	19
2.3.5.5. Topografik Bulgular .....	20
2.3.6. Görüntüleme ve Tanısal Yöntemler .....	20
2.3.6.1. Keratometri .....	20
2.3.6.2. Topografi / Tomografi .....	20
2.3.6.3. Yardımcı Tanı Yöntemleri .....	21
2.3.7. Keratokonus Sınıflandırmaları.....	21
2.3.7.1. Morfolojik Sınıflandırma .....	21
2.3.7.2. Keratometrik Sınıflandırma.....	21
2.3.7.3. Amsler-Krumeich Sınıflaması.....	22
2.3.7.4. Alió-Shabayek Sınıflaması .....	22
2.3.7.5. Belin ABCD Sınıflaması .....	22
2.3.7.6. Subklinik Keratokonus.....	23
2.3.8. Ayırıcı Tanı.....	23
2.3.9. Tedavi Yaklaşımları.....	24
2.3.9.1. Cerrahi Dışı Tedaviler .....	24
2.3.9.2. Cerrahi Tedaviler.....	25
2.3.10. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama (KKÇB).....	25
2.3.10.1. Etki Mekanizması.....	26
2.3.10.2. Klinik Etkiler.....	26
2.3.10.3. Standart Dresden Protokolü .....	27
2.3.10.4. Hızlandırılmış KKÇB Protokolleri .....	27
2.3.10.5. Transeptilyal (Epi-on) KKÇB.....	28
2.3.10.6. Komplikasyonlar .....	28
2.4. Speküler Mikroskopi .....	28
2.5. Optik Koherens Tomografi (OKT).....	29
2.6. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) .....	30
2.7. Keratokonus ve OKT/OKTA İlişkisi .....	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>32</b>
3.1. Hasta Grubu Dahil Edilme Kriterleri .....	32
3.2. Hasta Grubu Hariç Tutulma Kriterleri.....	32
3.3 Cerrahi Yöntem .....	33
3.4 Klinik Veriler ve Görüntüleme .....	34
3.4.1 Görme Keskinliği.....	34
3.4.2 Korneal Değerlendirmeler .....	35
3.4.3 Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) Analizi.....	37

3.5. OKTA Verilerinin Değerlendirilmesi.....	38
3.5.1. Yüzeyel Kapiller Pleksus (YKP) ve Derin Kapiller Pleksus (DKP) Analizi.....	38
3.5.2. Foveal Avasküler Zon (FAZ) Analizi .....	40
3.5.3. Radial Peripapiller Kapiller Pleksus (RPKP) Analizi .....	40
3.5.4. OKTA Görüntülerinin Önişlenmesi ve Nicel Analizi (ImageJ / AngioTool) .....	41
3.6. Örneklem Büyüklüğü .....	44
3.7. İstatistiksel Analiz .....	45
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>46</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>58</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>70</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>72</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>81</b>
EK-1: Etik Kurul Onay Formu .....	81
EK-2: Turnitin Orjinallik Raporu.....	82

## KISALTMALAR

<b>DKP</b>	: Derin kapiller pleksus
<b>DPT</b>	: Dış pleksiform tabaka
<b>DCİ</b>	: Damar çapı indeksi
<b>EİDGK</b>	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
<b>EİKK</b>	: En ince kornea kalınlığı
<b>FAZ</b>	: Foveal avasküler zon
<b>FB</b>	: Fraktal boyut
<b>GHA</b>	: Gangliyon hücre analizi
<b>HKKÇBT</b>	: Hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama tedavisi
<b>HPMC</b>	: Hidroksipropil metil selüloz
<b>ILM</b>	: İç limitan membran
<b>IPT</b>	: İç pleksiform tabaka
<b>K1</b>	: Düz keratometrik değer
<b>K2</b>	: Dik keratometrik değer
<b>Km</b>	: Ortalama keratometrik değer
<b>Kmaks</b>	: En dik keratometrik değer
<b>OEL</b>	: Ortalama E laküarite
<b>OKT</b>	: Optik koherens tomografi
<b>OKTA</b>	: Optik koherens tomografi anjiyografi
<b>RGH</b>	: Retina gangliyon hücresi
<b>RPE</b>	: Retina pigment epiteli
<b>RPKP</b>	: Radyal peripapiller kapiller pleksus
<b>RSLT</b>	: Retina sinir lifi tabakası
<b>SD</b>	: Standart deviasyon
<b>SE</b>	: Sferik eşdeğer
<b>SF</b>	: Sferik
<b>SKK</b>	: Santral kornea kalınlığı
<b>SL</b>	: Silindirik
<b>SMK</b>	: Santral makula kalınlığı
<b>VAD</b>	: Vasküler alan dansitesi
<b>VD</b>	: Vasküler dansite
<b>VUD</b>	: Vasküler uzunluk dansitesi

**VTİ** : Vasküler tortuyosite indeksi  
**YKP** : Yüzeyel kapiller pleksus



## **TABLO LİSTESİ**

Tablo 1: Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

Tablo 2: Görme keskinliği, sferik ve silindirik refraksiyon değerleri ile sferik eşdeğerin (SE) preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay ölçümleri

Tablo 3: Endotel hücre sayısı ile santral ve en ince korneal kalınlıkların (SKK ve EİKK) preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay ölçümleri

Tablo 4: Korneal keratometri parametrelerinin preoperatif, postoperatif 1. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 5: Retina sinir lifi kalınlığı, gangliyon hücre analizi parametreleri, santral maküla kalınlığı ve koroidal kalınlığın preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6: Preoperatif, postoperatif 1. ve 3. ayda OKTA ile ölçülen yüzeyel ve derin kapiller pleksus vasküler Dansite (VD) değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Yüzeyel ve derin kapiller pleksus FAZ parametrelerinin preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Radial peripapiller kapiller pleksus alanında OKTA ölçümleri ile belirlenen vasküler dansite değişikliklerinin preoperatif, postoperatif 1. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 9: Yüzeyel ve derin kapiller pleksus parametrelerinin (ImageJ / AngioTool yazılımı ile analiz edilen) preoperatif, postoperatif 1. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Korneanın histolojik tabakaları ve epitel hücrelerinin yapısal özellikleri: (a) Korneanın temel tabakaları: (b) Epitel hücre tabakaları, hücre tipleri ve hücreler arası bağlantılar

Şekil 2. Maküla ve optik disk çevresindeki anatomik bölgelerin (fovea, parafovea, perifovea) ve foveal avasküler zon (FAZ) ölçümlerinin şematik gösterimi

Şekil 3. Optik koherens tomografi (OKT) görüntüsünde maküla bölgesi: Retina tabakaları, vitreus ve koroid yapılarının kesitsel görünümü

Şekil 4. Retina mikrovasküler ağının katmanlar arası dağılımı: Yüzeysel (YKP), orta (OKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) ile ilişkili damar yapıları ve retinal tabakalar

Şekil 5. Munson bulgusu

Şekil 6. Rizutti fenomeni

Şekil 7. Charleaux yağ damlası bulgusu

Şekil 8. Fleischer halkası

Şekil 9. Vogt striaları

Şekil 10. Akut hidrops

Şekil 11. Kornea endotelyal hücre analizinde hücre yoğunluğunu gösteren spekül mikroskopi görüntüsü

Şekil 12. Preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay ölçümlerinde korneal ön yüz eğriliği (K1, K2, Kmax) ve santral kornea kalınlığı (Pupil merkezi, Kornea apeksi, En ince nokta) değişimlerinin karşılaştırılması

Şekil 13. Preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay dönemi korneal ön yüz eğriliği (aksiyal/sagittal harita) ve kornea kalınlığı (pakimetri haritası) karşılaştırmaları

Şekil 14. Optik koherens tomografi (OKT) ve geliştirilmiş derinlik görüntüleme (EDI-OKT) kullanılarak maküler ve koroidal yapısal değerlendirme

Şekil 15. Topcon DRI SS-OKT Triton cihazı ile aynı gözden elde edilen OKTA görüntüleri. A) Yüzeysel kapiller pleksus (YKP)'un projeksiyon görüntüsü. B) YKP'ye ait 6×6 mm yoğunluk haritası üzerinde damar yoğunluğunu gösteren ETDRS şablonu. C) Derin kapiller pleksus (DKP)'un projeksiyon görüntüsü. D) DKP'ye ait 6×6 mm yoğunluk haritası üzerinde damar yoğunluğunu gösteren ETDRS şablonu.

Şekil 16. Topcon DRI SS-OKT Triton cihazı ile elde edilen foveal avasküler zon (FAZ) görüntüleri. A) Yüzeysel kapiller pleksus (YKP) düzeyinde FAZ analizi. B) Derin kapiller pleksus (DKP) düzeyinde FAZ analizi.

Şekil 17. Topcon DRI SS-OKT Triton cihazı ile radyal peripapiller pleksus (RPP) değerlendirmesi. A) RPP'nin projeksiyon görüntüsü. B) 4,5×4,5 mm boyutunda yoğunluk haritasına göre renklendirilmiş OKTA anjiyogramında damar yoğunluğunu gösteren ETDRS şablonu.

Şekil 18. Topcon DRI SS-OKT Triton cihazı ile elde edilen yüzeysel ve derin kapiller pleksus (YKP ve DKP) görüntüleri. A) YKP'ye ait işlenmemiş en-face anjiyogram. B) YKP'de otomatik eşikleme sonrası elde edilen binarize anjiyogram. C) DKP'ye ait

işlenmemiş en-face anjiyogram. D) DKP’de otomatik eşikleme sonrası elde edilen binarize anjiyogram

Şekil 19.Yüzeyel ve derin kapiller pleksus (YKP ve DKP) için binarize edilmiş ve ImageJ yazılımı ile iskeletleştirilmiş OKTA görüntüleri. A) YKP’nin binarize Görüntüsü. B) YKP’nin iskeletleştirilmiş görüntüsü. C) DKP’nin binarize görüntüsü. D) DKP’nin iskeletleştirilmiş görüntüsü.

Şekil 20. Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntüsünde, AngioTool yazılımı ile damar morfolojisi ve ortalama laküarite (OEL) analizini gösteren görüntü.

Şekil 21. G\*Power 3.1.9.7 yazılımı ile gerçekleştirilen güç analizi grafiği.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Keratokonus, korneanın ilerleyici incilmesi ve düzensizleşmesi ile karakterize, genç yaşlarda ortaya çıkarak görme kaybına yol açabilen ektatik bir hastalıktır (1). Hastalığın temelinde kollajen lifleri arasındaki bağların yetersizliği ve buna bağlı biyomekanik zayıflama yer almakta; bu nedenle korneal kollajen çapraz bağlama (CXL), progresyonu durdurabilen tek etkin tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır (2).

Klasik Dresden protokolünde 30 dakika riboflavin imbibisyonu ve 3 mW/cm<sup>2</sup> güçte 30 dakika UV-A ışınlanması ile toplam 5,4 J/cm<sup>2</sup> enerji uygulanırken, işlem süresinin uzunluğu ve hasta konforu nedeniyle hızlandırılmış protokoller geliştirilmiştir. Bu protokoller, daha yüksek ışın yoğunluğu ve daha kısa süre kullanılarak eşdeğer ya da daha yüksek enerji sağlamaktadır (3).

Literatürde hızlandırılmış CXL protokollerinin korneal parametreler üzerindeki etkinliği kanıtlanmış olsada, posterior segment üzerine etkileri net değildir (3). Özellikle yüksek enerjili uygulamalarda UV-A'nın retina ve koroid dolaşımı üzerindeki olası yansımaları merak konusudur. Bu noktada optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), tedavinin yalnızca ön segment değil, arka segment güvenliği açısından da değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (4-7).

Çalışmamızda, epitel debridmanı sonrasında dekstransız riboflavin ile 12 mW/cm<sup>2</sup> güçte 10 dakika süreyle toplam 7,2 J/cm<sup>2</sup> enerji verilerek uygulanan hızlandırılmış CXL protokolünün erken dönem sonuçları incelenmiştir. Kornea parametrelerinin yanı sıra, OKT ve OKTA ile retina ve koroid yapıları değerlendirilmiş; ayrıca ImageJ/AngioTool yazılımı ile VAD, VUD, DÇİ, VTİ, fraktal boyut ve laküarite gibi ileri metrikler analiz edilmiştir.

Çalışmamızın amacı, dekstransız riboflavin ile uygulanan 12 mW/cm<sup>2</sup> güçte 10 dakika süreyle toplam 7,2 J/cm<sup>2</sup> hızlandırılmış CXL protokolünün etkinlik ve güvenilirliğini kapsamlı bir şekilde değerlendirmektir. Bu doğrultuda, tedavinin keratokonus progresyonunu durdurmadaki başarısı ve korneal parametreler üzerindeki etkileri araştırılmış; ayrıca retinal mikrosirkülasyon üzerine olası yansımaları optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile ayrıntılı biçimde incelenmiştir. Bunun yanında, klasik protokollerden farklı olarak kullanılan bu yüksek

enerjili hızlandırılmış yöntemin posterior segment açısından güvenlik profili ortaya konmaya çalışılmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kornea**

Gözün ön bölümünde yer alan, şeffaf ve avasküler yapısı ile görme fonksiyonunda kritik rol oynayan bir dokudur. Işığın kırılarak retina üzerine odaklanmasına aracılık eden kornea, gözün toplam optik kırma gücünün yaklaşık %70'ini sağlamaktadır (8).

#### **2.1.1. Kornea Embriyolojisi**

Kornea embriyolojik gelişimi sırasında hem yüzey ektoderminden hem de nöral krest kökenli hücrelerden gelişmektedir. Gelişimi gebeliğin birinci ayının sonuna doğru başlar (9). Bu süreçte kornea epitel, lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılmasıyla farklılaşarak ortaya çıkar. Kornea epitel doğrudan yüzey ektoderminden gelişirken, stromayı oluşturan keratositler ve kornea endoteli ise nöral krestten göç eden mezenşimal hücrelerden farklılaşır (9, 10).

Gebeliğin 7. haftasında mezenşimal hücreler epitel ve endotel tabakaları arasına göç ederek stromayı oluşturmaya başlar. Üçüncü ayda stroma yaklaşık 25–30 kat keratosit içerirken epitel tabakası 2–3 sıra hücre tabakasından oluşur. Aynı dönemde endotel hücreleri Descemet membranını salgılar (9). Descemet membranı lamina densa ve lamina lucida olmak üzere iki bölümden oluşur ve endotel ile stroma arasında yer alır. Dördüncü ayın başlarında aselüler Bowman tabakası oluşur, ay sonunda ise korneal sinir lifleri stromaya, ardından epitelyal tabakaya ulaşır (10).

#### **2.1.2. Kornea Anatomisi**

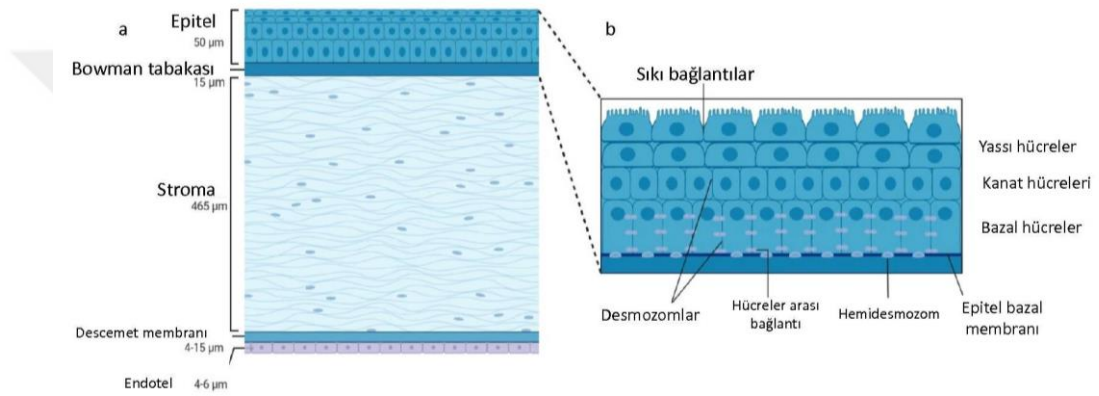
Kornea, göz küresinin yaklaşık ön altıda birlik kısmını kaplayan, saydam ve damarsız yapısı ile hem mekanik bir bariyer hem de enfeksiyonlara karşı koruyucu savunma görevi üstlenen dokudur. Aynı zamanda gözyaşı film tabakası ile birlikte ışığın ilk kırıldığı yüzeyi oluşturarak gözün toplam optik kırma kapasitesinin yaklaşık üçte ikisini sağlar (11). Ortalama olarak +43 D kırma gücüne sahiptir; ön yüzeyi yaklaşık +48 D, arka yüzeyi ise -5,8 D değerindedir.

Yetişkinlerde korneanın yatay çapı ortalama 11,5–12,0 mm, dikey çapı ise yaklaşık 11 mm'dir (12). Doğumda kornea daha dik yapıdadır ve bu nedenle kırma gücü ortalama +51 D'ye ulaşır. Kornea santralde en ince bölgeye sahiptir; merkezde kalınlık yaklaşık 520–560 µm iken, periferde doğru kalınlaşarak ortalama 640–650 µm'ye ulaşır. Bu

farklılık stromal tabakadaki kollajen fibril yoğunluğunun perifere doğru artmasından kaynaklanmaktadır. Kornea santralde daha dik, perifere doğru ise giderek düzleşen yapısıyla optik olarak asferik özellik kazanır.

Kornea, vücuttaki en yoğun sinir ağına sahip dokulardan biridir. Trigeminal sinirin oftalmik dalına bağlı nazosilyer kol tarafından innerve edilir ve bu özellik korneayı son derece hassas bir yapı haline getirir (13).

Histolojik açıdan kornea; epitel, Bowman tabakası, stroma, Dua tabakası, Descemet membranı ve endotel olmak üzere altı tabakadan meydana gelir (Şekil 1a).



Şekil 1. Korneanın histolojik tabakaları ve epitel hücrelerinin yapısal özellikleri: (a) Korneanın temel tabakaları; (b) Epitel hücre tabakaları, hücre tipleri ve hücreler arası bağlantılar (13)

#### 2.1.2.1. Epitel Tabakası

Kornea epitel tabakası, korneanın en yüzeysel tabakasını oluşturur ve dış ortamla göz arasındaki ilk bariyeri meydana getirir. Limbustan limbusa uzanan, keratinizasyon göstermeyen çok katlı epitel yapısındadır. Embriyolojik olarak gebeliğin 5-6. haftalarında yüzey ektoderminden köken alır. Ortalama kalınlığı 40-50 µm arasında değişmekte olup, 4 ila 6 hücre tabakasından oluşmaktadır (14).

Epitel üç farklı hücre tipinden oluşur: yüzeysel hücreler, poligonal kanat hücreleri ve bazal kolumnar hücreler (Şekil 1b).

- Yüzeysel hücreler, 2-3 kat halinde yerleşmiş yassı hücrelerden oluşur. Hücreler arası sıkı bağlantılar sayesinde gözyaşı tabakasının stromaya penetrasyonu ve mikroorganizmaların geçişi engellenir. Yüzeysel hücreler düzenli apoptoz ve deskuamasyon ile dökülerek gözyaşına karışır, yerlerine alttan yeni hücreler

geçer. Bu tabakanın yüzeyi glikokaliks ile kaplıdır ve gözyaşı filmi ile epitel arasındaki bağı korunmasını sağlar.

- Kanat hücreleri, yüzeyel ve bazal tabaka arasında yer alır ve 2–3 kat hücreden oluşur. Poligonal morfolojileri ve ince kanatsız uzantıları ile birbirlerine sıkı hücresel bağlantılar aracılığıyla tutunurlar.
- Bazal hücreler, tek sıra halinde dizilmiş prizmatik epitel hücrelerinden oluşur. Mitoz yapabilme yetenekleri sayesinde kanat hücreleri ve yüzeyel hücrelerin kaynağını oluştururlar. Hemidesmozomlar aracılığıyla bazal membrana sıkıca bağlanarak epitelin alttaki stromadan ayrılmasını engellerler.

Bazal membran yaklaşık 0,05 µm kalınlığındadır ve tip IV kollajen ile lamininden oluşur. Hasarlandığında fibronektin düzeyleri artar ve iyileşme süreci ortalama 6 hafta sürer (15).

#### 2.1.2.2. Bowman Tabakası

Bowman tabakası, stromanın ön yüzünde yer alan yaklaşık 12 µm kalınlığında aselüler bir tabakadır. Histolojik olarak gerçek bir membran niteliğinde olmayıp, rastgele organize olmuş tip I ve tip V kollajen fibrillerinden meydana gelir. Ayrıca proteoglikan ve glikoprotein içeren matriksle desteklenmiştir. Yapısında hücre bulunmadığı için hasarlandığında kendini yenileyemez ve skar dokusu ile iyileşir. Kornea şeklinin korunmasında önemli rol oynar (16).

#### 2.1.2.3. Stroma Tabakası

Stroma, kornea kalınlığının yaklaşık %80–90'ını meydana getirir ve korneanın hem şeffaflığını hem de mekanik dayanıklılığını sağlayan ana katmandır. Embriyolojik gelişim sürecinde, gebeliğin yaklaşık 7. haftasında nöral krest kökenli hücrelerden farklılaşarak oluşur. Stroma, tip I kollajen ağırlıklı fibrillerin lameller yapılar halinde düzenlenmesiyle oluşur. Yaklaşık 200–250 adet lamel, birbirine dik doğrultuda dizilmiştir. Bu düzenli organizasyon ışık saçılımını minimize ederek korneanın şeffaflığını sağlar (11).

Kollajen lamellerin aralarındaki boşluklar 55–60 nm genişliğindedir ve bu homojenlik kornea saydamlığı açısından kritiktir. Anterior stromada lameller daha ince ve eğimli, posterior stromada ise daha kalın ve paralel dizilim gösterir. Stromada yer alan

fibriller, başlıca tip I kollajen liflerinden ve daha az oranda tip V kollajenden meydana gelmektedir; bu fibriller, keratan sülfat, kondroitin sülfat ve dermatan sülfat barındıran proteoglikan matriks tarafından kuşatılmıştır. Bu yapı stromaya hidrofilik özellik kazandırır (17).

Stromanın hücresel elemanları olan keratositler, ekstrasellüler matriksin devamlılığını sağlayan başlıca hücrelerdir. Kollajen ve proteoglikan sentezler, ayrıca stromal homeostazın korunması için matriks metalloproteinazlarını salgırlar. Keratositlerde bulunan kristalin proteinleri, ışık saçılımını azaltarak kornea şeffaflığına katkıda bulunur (11).

#### 2.1.2.4. Dua Tabakası

Stroma ile Descemet membranı arasında bulunan ve yaklaşık 6–15 µm kalınlığında aselüler bir tabakadır. Büyük oranda tip I kollajen liflerinden oluşmakla birlikte tip IV, tip V ve tip VI kollajen fibrilleri de barındırmaktadır. Kornea biyomekaniğinde rol oynayan bu tabaka, stromanın en dirençli kısımlarından biridir (18, 19).

#### 2.1.2.5. Descemet Membranı

Kornea endoteline bazal membran işlevi sağlayan, aselüler ve elastik yapıda bir tabakadır. Doğumda yaklaşık 3 µm kalınlığında olup, yaşın ilerlemesiyle kalınlığı giderek artar ve yetişkin bireylerde yaklaşık 10 µm'a kadar ulaşır. Kompozisyonunda tip IV kollajen ile laminin yer almaktadır. Stroma tabakasına sıkıca yapışık olduğundan kornea ödemi ve keratokonus gibi durumlarda kırışıklıklar oluşabilir. Schwalbe hattı, Descemet membranının sonlandığı ve trabeküler ağın başladığı bölgeyi işaret eder (11).

#### 2.1.2.6. Endotel Tabakası

Endotel tabakası, Descemet membranının arka yüzünde tek sıra halinde dizilmiş mozaik şekilli hücrelerden oluşur. Nöral krest kökenlidir. Doğumda yaklaşık 10 µm kalınlığındadır, yetişkinlikte ise hücreler yassılaşılarak 4–5 µm kalınlığa ulaşır. Hücrelerde yoğun Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz pompaları bulunur ve bu pompa mekanizması sayesinde stromadaki sıvı dengesi sağlanarak kornea saydamlığı korunur (20).

Endotel hücrelerinin mitoz kapasitesi oldukça sınırlıdır. Doğumda hücre yoğunluğu yaklaşık 3500 hücre/mm<sup>2</sup> iken, yaşla birlikte azalarak sekizinci dekatta 2500–2600

hücre/mm<sup>2</sup> seviyesine düşer. Yılda ortalama %0,6 oranında azalma görülür (21, 22). Hücre yoğunluğu 500 hücre/mm<sup>2</sup>'nin altına düştüğünde korneal ödem gelişme riski belirgin şekilde artar. Hücre kayıpları travma, inflamasyon veya Fuchs endotelyal distrofisi gibi patolojilerde hızlanabilir. Kalan hücreler kompanse olarak büyüyerek polimegatizm ve pleomorfizm gösterir (20).

## **2.2. Retina**

### **2.2.1. Retina Embriyolojisi**

Retina, embriyolojik olarak nöroektoderm kökenlidir ve optik vezikülün distal kısmından gelişir. Gebeliğin yaklaşık dördüncü haftasında optik vezikül yüzey ektodermine doğru uzanır ve lens vezikülünün oluşumu başlar. Optik vezikülün içe doğru invajinasyonu ile optik kadeh meydana gelir. Bu iki tabakalı yapıdan; dış tabaka retina pigment epitelini (RPE), iç tabaka ise nörosensoryel retinayı oluşturur. Bu iki tabaka arasında konumlanan boşluk, subretinal aralık olarak adlandırılmaktadır (23-25).

Retina damar gelişimi embriyonun erken dönemlerinde hyaloid damar sistemi ile sağlanır. Hyaloid damarlar dördüncü haftada belirginleşir, dokuzuncu haftada maksimum gelişime ulaşır ve on altıncı haftadan itibaren gerileyerek santral retinal arter ve ven oluşumuna katkıda bulunur. Bu süreç sonunda vitreus içerisinde hyaloid kanal kalıntısı izlenir (26-28).

Gestasyonun ikinci ayından itibaren nöral retina gelişmeye devam ederken, optik kadehin ön 1/5'lik kısmından iris ve siliyer cisim gelişir. Yedinci ayda fotoreseptör hücrelerinden rod ve konlar farklılaşmaya başlar. Gebeliğin dokuzuncu ayında foveal çukur derinleşir ve fovea refleksi ortaya çıkar. Fovea ve makula gelişimi doğumdan sonra da devam ederek postnatal dördüncü aya kadar olgunlaşır.

### **2.2.2. Retina Anatomisi ve Histolojisi**

Retina, iç kısımda vitreus boşluğu ile dış kısımda koroid tabakasının Bruch membranı arasında yer alan, görme işlevinde temel rol oynayan nörosensoryel dokudur. Ortalama 266 mm<sup>2</sup>'lik bir yüzey alanına sahiptir. Arka kutup, optik disk, retinal vasküler yapılar ve ora serrata, retinanın önemli topografik işaret noktalarıdır (Şekil 2). Retina, santral (posterior) ve periferik (anterior) retina olarak ikiye ayrılır; santral

retina makula ve optik disk çevresini kapsarken, periferik retina ora serrataya kadar uzanır (29, 30).

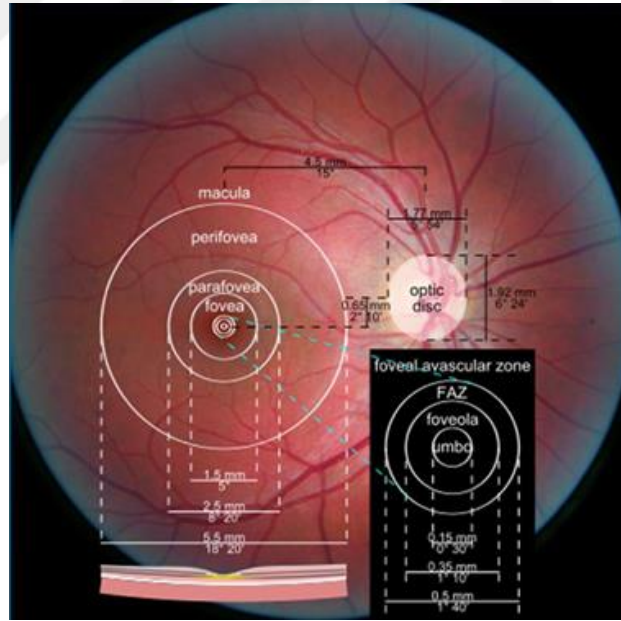
Histolojik olarak retina iki ana tabakadan oluşur: nörosensoryel retina ile retina pigment epiteli (RPE). İki tabaka arasında bulunan potansiyel boşluk, subretinal aralık olarak tanımlanır. Retina merkezinde bulunan makula yaklaşık 5,5 mm çapındadır ve ganglion hücrelerinin yoğunluğu nedeniyle yüksek görme keskinliği sağlar. Bu bölgede lutein ve zeaksantin gibi karotenoid pigmentler birikerek sarı rengin oluşmasına katkıda bulunur.

Retinanın kalınlığı bölgesel farklılıklar gösterir; optik disk etrafında yaklaşık 0,56 mm ile en kalın iken, periferde incelerek ora serratada yaklaşık 0,1 mm'ye kadar düşer (31).

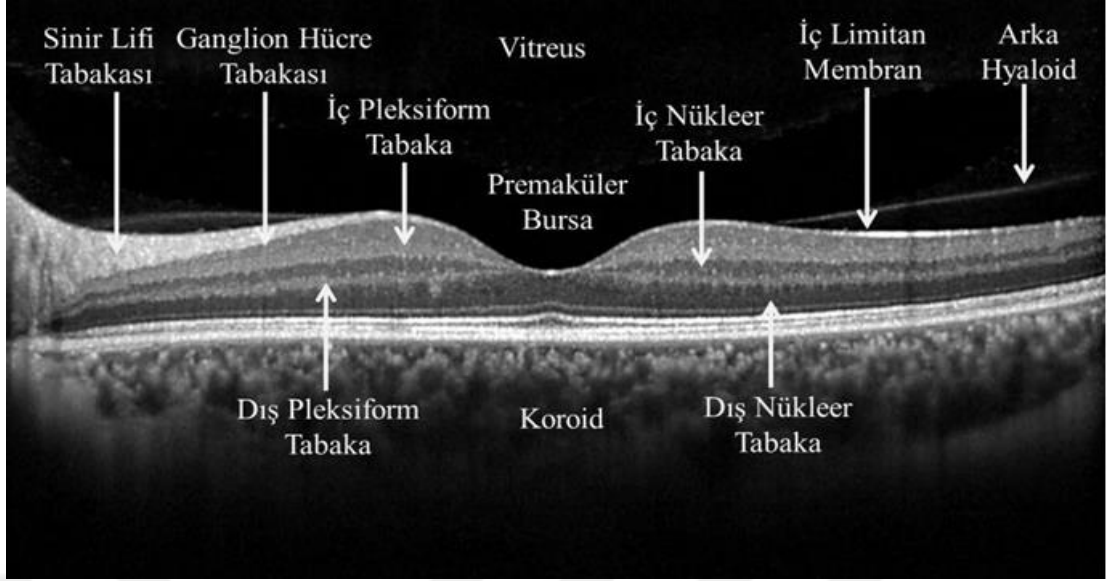
Retina, içten dışa doğru sıralanan 10 farklı tabakadan meydana gelir (Şekil 3):

1. İç limitan membran (ILM): Nöral retinayı vitreus boşluğundan ayıran tabakadır. Müller hücrelerinin uzantıları, mukopolisakkaritler ve vitreus fibrillerinden oluşur.
2. Sinir lifi tabakası (RSLT): Ganglion hücre aksonlarının oluşturduğu bu tabaka lamina kribroza seviyesinden sonra miyelinlenir. Aynı zamanda retinal arter ve ven dalları bu tabaka içerisinde seyrederek.
3. Ganglion hücre tabakası: Ganglion hücre gövdelerinden oluşur. Bu hücrelerin dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yapar, aksonları ise sinir lifi tabakasına katılır. Foveola ve optik disk bölgesinde bulunmaz.
4. İç pleksiform tabaka: Bipolar hücre aksonları ile ganglion ve amakrin hücre dendritlerinin sinaptik bağlantılarını içerir.
5. İç nükleer tabaka: Bipolar, horizontal, amakrin, interpleksiform ve Müller hücrelerinin gövdelerini içerir.
6. Dış pleksiform tabaka: Fotoresptörlerin akson uçları ile bipolar ve horizontal hücreler arasında sinapsların bulunduğu tabakadır. Makulada fotoresptörlerin daha uzun ve oblik seyri nedeniyle bu tabaka daha kalındır.

7. Dış nükleer tabaka: Fotoresptör hücre gövdelerinden oluşur. Rod hücrelerinin nükleusları iç bölgede, kon hücrelerinin nükleusları ise dış bölgede yerleşir.
8. Dış limitan membran (ELM): Gerçek bir membran olmayıp, fotoresptörlerin iç segmentleri ile Müller hücrelerinin bağlantılarından oluşur.
9. Fotoresptör tabakası: Rod ve kon hücrelerinin iç ve dış segmentlerinden meydana gelir. Rod hücreleri (~130 milyon) skotopik görmeden sorumluyken, kon hücreleri (~7 milyon) fotopik ve renkli görmeden sorumludur.
10. Retina pigment epiteli (RPE): Tek katlı, hegzagonal pigmentli hücrelerden oluşur. Bruch membranı ile nörosensoryel retinanın arasında yer alır. RPE, fotoresptörlerin metabolizmasında, vitamin A döngüsünde, rodopsin sentezinde ve dış segmentlerin fagositozunda rol oynar. Ayrıca melanin pigmenti sayesinde ışığı absorbe ederek saçılımı azaltır ve dış kan-retina bariyerini oluşturarak retina bütünlüğünü korur (23, 32, 33).



Şekil 2. Maküla ve optik disk çevresindeki anatomik bölgelerin (fovea, parafovea, perifovea) ve foveal avasküler zon (FAZ) parametrelerinin şematik gösterimi (34)



Şekil 3. Optik koherens tomografi (OKT) görüntüsünde maküla bölgesi: Retina tabakaları, vitreus ve koroid yapılarının kesitsel görünümü (35)

### 2.2.3. Retinal Dolaşım

Retina, yüksek metabolik aktiviteye sahip bir doku olup oksijen ve besin ihtiyacını iki ayrı dolaşım sistemi ile karşılar: santral retinal arter (SRA) dolaşımı ve koroidal dolaşım. Retinanın iç iki-üçte birlik kısmı SRA tarafından beslenirken, fotoreseptörlerin yer aldığı dış tabakalar koryokapillaris yoluyla koroidal damarlardan beslenir(36-38).

#### 2.2.3.1. Retinal Arterler

Retinal arterler, internal karotis arterin dalı olan oftalmik arterden ayrılan santral retinal arter (SRA) kökenlidir. SRA, optik sinirle birlikte seyrederek globun yaklaşık 8–15 mm gerisinden optik sinire penetre olur ve lamina kribroza seviyesinden geçtikten sonra retina içine girer. Bu bölge, arter ve venin ortak bağ dokusu içinde dar bir segmentten geçtiği anatomik yapı nedeniyle, santral retinal arter ve ven tıkanıklıklarının sık görüldüğü bir alandır (39).

SRA, optik diskten çıktıktan sonra superior ve inferior dallara, ardından da temporal ve nazal dallara ayrılarak dört ana dal oluşturur. Bu arterler sinir lifi tabakası ve ganglion hücre tabakası içerisinde seyrederek. İlk dallanmalardan sonra elastik fibril yapısını kaybederek arteriol adını alır. Retinal arterler end-arter yapısındadır; sağlıklı retinada arteriyovenöz anastomoz bulunmaz. Nadir olgularda optik diskin

temporalinden çıkan siliyoretinal arter, makula bölgesine ek beslenme sağlayabilir (40-42).

#### 2.2.3.2. Retinal Venler

Retinal venler, arterlerin dağılımını takip ederek periferden toplanır ve birleşerek optik disk içinde santral retinal veni (SRV) oluşturur. SRV, optik sinir içerisinde SRA'ya eşlik eder ve genellikle kavernöz sinüse ya da superior oftalmik ven aracılığıyla venöz sisteme drene olur (43).

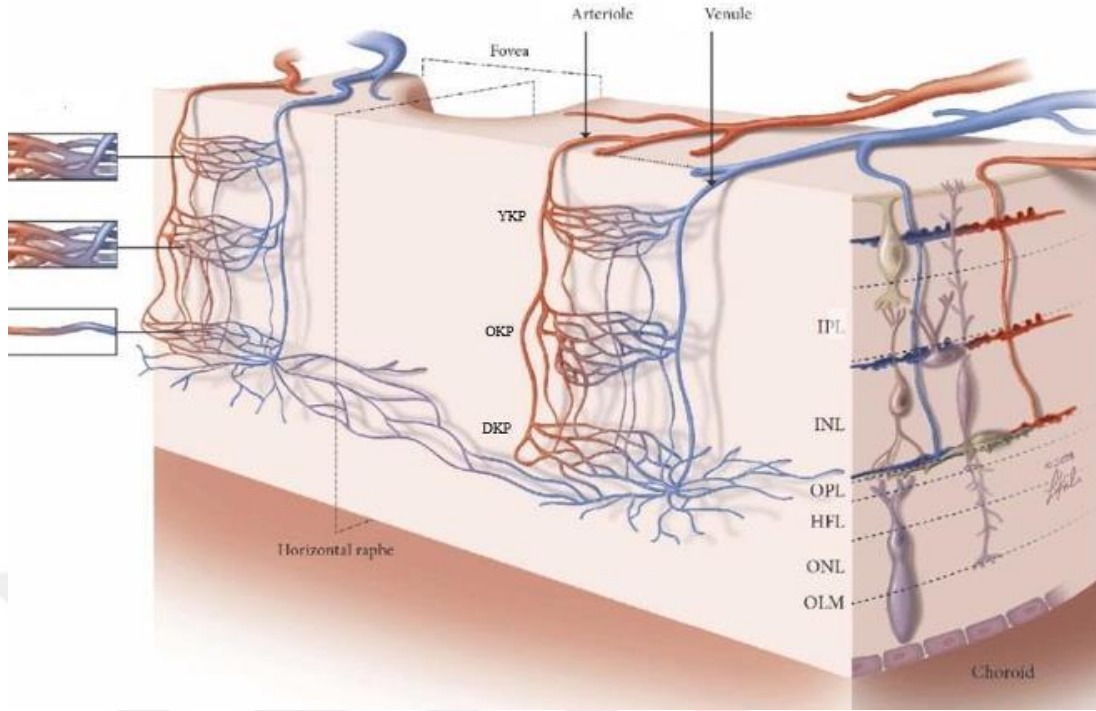
Retinal venler, arterlere göre daha geniş çapa sahiptir. Çoğunlukla arterlerin altında veya yanında seyrederek ve sıklıkla arterler tarafından önden çaprazlanır. Bu çaprazlaşma bölgeleri, venöz tıkanıklıkların en sık görüldüğü alanlardır. Retina periferine doğru ilerledikçe ven duvarındaki düz kas hücrelerinin yerini perisitler alır. Bu özellik, akımın yavaşladığı veya kan viskozitesinin arttığı durumlarda venöz staz gelişmesine zemin hazırlar (44).

#### 2.2.3.3. Retinal Kapillerler

Retinal kapiller ağ, prekapiller arterioller, postkapiller venüller ve bunları bağlayan kapillerlerden oluşur. Çapları yaklaşık 15–20 µm olan bu damarlar ışık mikroskopunda seçilemez. Kapiller duvar tek katlı endotel hücrelerinden, perisitlerden ve bazal membrandan oluşur. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini oluşturur ve retinal homeostazın korunmasını sağlar (45).

Retinada üç temel kapiller pleksus bulunur (46) (Şekil 4):

- Yüzeysel kapiller pleksus (YKP): Sinir lifi ve ganglion hücre tabakası düzeyinde yer alır.
- Derin kapiller pleksus (DKP): İç nükleer tabaka ile dış pleksiform tabaka birleşiminde bulunur.
- Radial peripapiller kapiller pleksus (RPKP): Optik disk çevresinde sinir lifi tabakası düzeyinde seyrederek.



Şekil 4. Retina mikrovasküler ağının katmanlar arası dağılımı: Yüzeysel (YKP), orta (OKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) ile ilişkili damar yapıları ve retinal tabakalar (46)

Bu pleksuslar arasında sınırlı düzeyde dikey bağlantılar mevcuttur, ancak sağlıklı retinada fonksiyonel arteriyovenöz anastomozlar bulunmaz.

#### 2.2.3.4. Koroidal Dolaşım

Retinanın dış üçte birlik kısmı ve özellikle fotoreseptör tabakası, kısa posterior siliyer arterler tarafından beslenen koroidal dolaşımdan yararlanır. Koroid üç tabakadan oluşur (47):

- Haller tabakası: Fenestrasız büyük damarları içerir.
- Sattler tabakası: Orta boy damarların bulunduğu tabakadır.
- Koryokapillaris: Bruch membranına komşu, fenestralı kapillerlerden oluşan en iç tabakadır.

Koroid, dört vorteks ven aracılığıyla drene olur. Bu venler superior ve inferior orbital venlere, oradan da kavernöz sinüs ve pterigoid pleksusa açılır (47).

## **2.3. Keratokonus**

### **2.3.1. Tanım ve Tarihçe**

Keratokonus, korneanın progresif olarak incilmesi ve öne doğru konik çıkıntı oluşturması ile karakterize, bilateral fakat sıklıkla asimetrik seyreden, non-inflamatuvar bir korneal ektazidir (48). Hastalık, düzensiz astigmatizma ve miyopiye yol açarak görme keskinliğinde azalmaya neden olur. Genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında ortaya çıkar, ancak çocukluk çağında ya da daha ileri yaşlarda da gelişebilir. Korneada vaskülarizasyon izlenmez ve tipik olarak santral veya parasantral bölgede incelme gözlenir. En sık alt temporal kadranda tutulum bildirilmektedir (49).

Keratokonus terimi, Yunanca “kerato” (kornea) ve “konos” (konik) kelimelerinden türetilmiştir. İlk olarak 1748 yılında Mauchart tarafından korneal bir hastalık olarak tanımlanmış, ancak diğer ektazik durumlarla farklılığının ortaya konulması ve klinik özelliklerinin detaylı tanımlanması 1854’te Nottingham tarafından yapılmıştır. Zaman içinde hastalığın tanı kriterleri, görüntüleme teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte daha iyi anlaşılmış ve özellikle korneal topografi/tomografinin rutin kullanıma girmesi ile subklinik olgular dahi saptanabilir hale gelmiştir (50).

### **2.3.2. Epidemiyoloji**

Keratokonusun prevalansı ve insidansı, çalışılan popülasyona, kullanılan tanı kriterlerine, görüntüleme yöntemlerine ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Literatürde uzun süre keratokonusun prevalansı yaklaşık 1/2000 olarak bildirilmiş olsada, modern korneal topografi ve tomografi tekniklerinin kullanılmasıyla bu oranın daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Güncel çalışmalarda prevalans 54,5/100.000 ile 229/100.000 arasında, insidans ise 5–23/10.000 arasında bildirilmektedir (48).

Hastalık genellikle puberte döneminde başlar ve yaklaşık 35 yaşına kadar progresyon gösterebilir. En sık ikinci dekatta başlamakla birlikte, özellikle 20–30 yaş arası hastalarda en yüksek prevalans ve insidansa sahiptir. Progresyon genç yaşlarda daha hızlı seyrederken, 30 yaşından sonra hastalığın ilerleme olasılığı belirgin şekilde azalmaktadır (48).

Keratokonus kadın ve erkekleri benzer oranda etkiler; cinsiyetler arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Ancak bazı epidemiyolojik çalışmalarda, etnik kökenin hastalık gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Özellikle Asya ve Orta Doğu toplumlarında keratokonusun Avrupa popülasyonlarına kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (48).

Çevresel faktörler de keratokonus prevalansında etkili olabilir. Yüksek ultraviyole (UV) maruziyeti olan bölgelerde, atopik hastalıkların sık olduğu popülasyonlarda ve kronik göz ovalama alışkanlığı bulunan bireylerde hastalığın daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir (51).

### **2.3.3. Etiyoloji ve Patogenez**

Keratokonusun etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, multifaktöriyel bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Genetik, çevresel, biyokimyasal ve hormonal faktörlerin hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (52, 53).

Genetik faktörler açısından, keratokonuslu bireylerde ailesel yatkınlık önemli bir bulgudur. Hastaların birinci derece akrabalarında hastalık görülme olasılığı genel popülasyona göre belirgin şekilde daha yüksektir. Ayrıca Down sendromu, Leber'in konjenital amorozisi, Ehler-Danlos ve Marfan sendromu gibi sistemik hastalıklarla birlikte keratokonus insidansının artmış olması genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. Bazı ailelerde otozomal dominant veya resesif kalıtım paternleri tanımlanmıştır (54).

Biyokimyasal açıdan, keratokonusta korneal stromadaki ekstraselüler matriks yıkımını artıran enzimlerin aktivitesinde artış, bunları baskılayan proteinaz inhibitörlerinde ise azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durum stromal incelmeye ve biyomekanik zayıflığa yol açmaktadır. Oksidatif stresin artışı da önemli bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin artışıyla birlikte lipid peroksidasyonu, protein ve DNA hasarı gelişmekte, bu da keratositlerde apoptoz ve stromal yapıda bozulma ile sonuçlanmaktadır (54).

Çevresel faktörler de patogenezde önemli rol oynamaktadır. Kronik göz ovalama, sert kontakt lens kullanımı, atopik hastalıklar ve ultraviyole maruziyeti hastalığın ilerlemesini tetikleyebilen faktörler arasında sayılmaktadır. Özellikle göz kaşıma ve

mekanik travmalar, korneal dokuda inflamatuvar yanıtı artırarak keratosit apoptozuna yol açabilmektedir (55).

Son yıllarda inflamasyonun da keratokonus gelişiminde etkili olduğu ortaya konmuştur. Geleneksel olarak non-inflamatuvar bir ektazi olarak tanımlanmasına rağmen, yapılan çalışmalar gözyaşı ve korneal dokuda proinflamatuvar sitokinlerin artmış olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, inflamatuvar sürecin hastalığın ilerlemesinde katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (56).

Genel olarak keratokonusun, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel ve biyokimyasal faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, oksidatif stres ve inflamasyonun da katkıda bulunduğu kompleks bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (57).

#### **2.3.4. Histopatoloji**

Keratokonus, korneanın tüm katmanlarında yapısal değişikliklere yol açan karakteristik histopatolojik bulgularla tanımlanır. En belirgin özelliklerden biri, stromal kalınlığın azalmasıdır. Bu inceleme genellikle santral veya parasantral bölgede daha belirgindir ve konik korneal morfolojiye zemin hazırlar (58).

Epitel tabakasında düzensizlikler sık görülür. Epitelin bazal hücrelerinde dejeneratif değişiklikler, hücreler arası boşluklarda genişleme ve epitel kalınlığında odaksal incelmeler dikkati çeker. Ayrıca epitel bazal membranında hemosiderin birikimine bağlı olarak Fleischer halkası olarak bilinen pigment birikimi görülebilir (59).

Bowman tabakası keratokonusta en sık etkilenen yapılardan biridir. Bu tabakada kopmalar, incelmeler ve düzensiz kalınlaşmalar izlenir (49). Özellikle Z şeklinde görülebilen kırıklar hastalığa özgü bulgulardan kabul edilir. Kopmaların bulunduğu alanlarda epitel hücreleri ve keratositler göç ederek anormal skar dokusu oluşturur (49).

Stroma tabakasında kollajen fibrillerin düzensizleşmesi ve lamellerde azalma belirgindir. Keratosit yoğunluğu azalır, kalan hücrelerde yansıtıcılık artar ve çekirdek morfolojisinde bozulmalar meydana gelir. Bu değişiklikler stromal biyomekanik direncin kaybına ve ektazinin ilerlemesine yol açar (60).

Descemet membranında genellikle ileri evrelerde çatlaklar ve düzensizlikler gözlenir. Bu defektler, aköz hümörün stromaya sızmasına neden olarak akut hidrops tablosunu oluşturabilir (61).

Endotel tabakasında uzun yıllar boyunca belirgin değişiklik olmadığı düşünülürse olsa da bazı çalışmalarda pleomorfizm, polimegatizm ve endotel hücre yoğunluğunda azalma bildirilmiştir. Bu durum, keratokonusun ileri evrelerinde endotel tabakasının da etkilenebileceğini göstermektedir (61).

Genel olarak keratokonusun histopatolojik yapısı, epitelden endotelyuma kadar farklı düzeylerde değişiklikleri içeren, özellikle Bowman tabakasında ve stromada belirginleşen bir bozulma tablosu ile karakterizedir (60).

### **2.3.5. Klinik Özellikler**

Keratokonus, klinik olarak çok çeşitli bulgularla seyreden ve hastalığın evresine göre değişiklik gösteren bir tablodur. Erken dönemlerde semptomlar minimal düzeyde olabilirken, ilerleyen evrelerde görme keskinliğinde ciddi azalma meydana gelir. Hastalığın en önemli klinik özelliği, düzensiz astigmatizma ve miyopi sonucu gelişen görme bozukluğudur (62).

#### **2.3.5.1. Semptomlar**

Hastalar genellikle görmede bulanıklık, gölgelenme, çift görme (monoküler diplopi), gece görüşünde azalma, ışık saçılması ve sık gözlük değişikliği şikayetleri ile başvururlar. Gözlükle görmenin yeterli düzelmemesi, keratokonusun en önemli ipuçlarından biridir (62, 63).

#### **2.3.5.2. Makroskopik Bulgular**

Munson bulgusu: İleri evre keratokonusta, aşağı bakış sırasında koninin alt göz kapağını öne doğru itmesiyle oluşan V şeklindeki deformitedir (64).



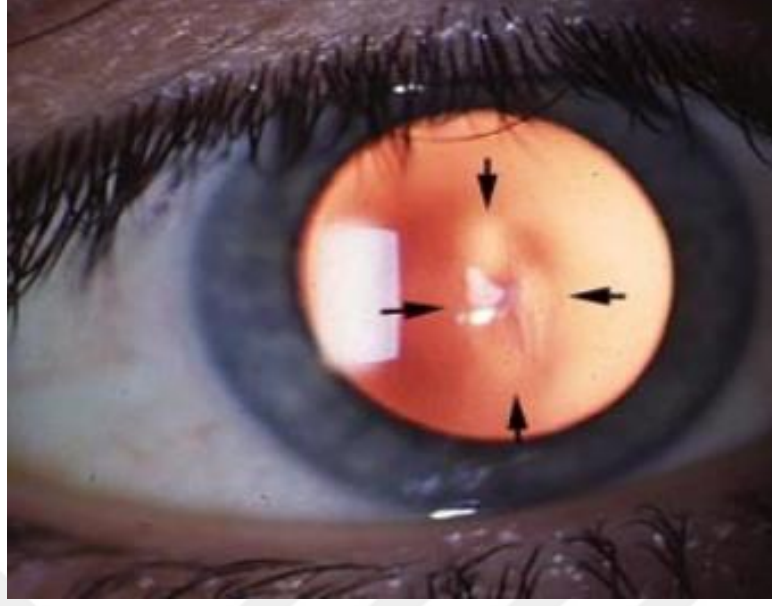
Şekil 5. Munson bulgusu (64)

- Rizutti fenomeni: Korneanın dikleşmesine bağlı olarak, temporalden gelen ışığın nazal limbusun önünde keskin şekilde odaklanmasıdır (63).



Şekil 6. Rizutti fenomeni (63)

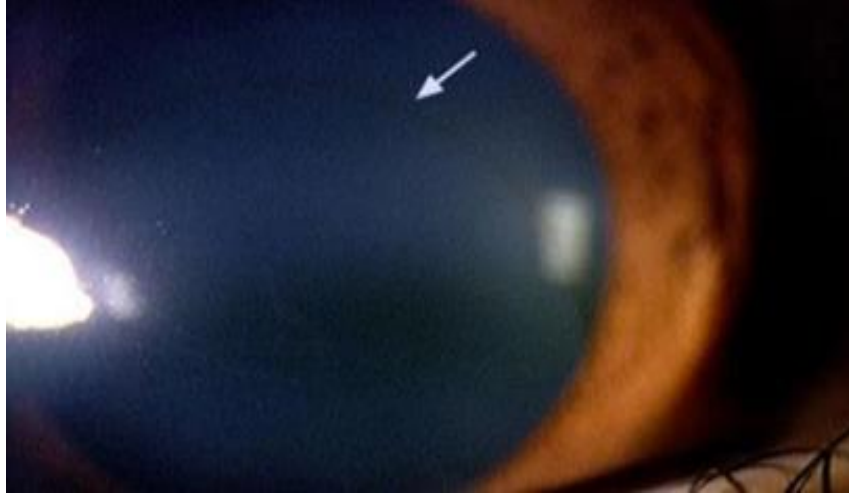
- Charleaux yağ damlası bulgusu: Dilate pupilde retroiluminasyonla bakıldığında, retina refleksi ile birlikte koninin yağ damlasına benzer bir görünüm sergilemesidir (62).



Şekil 7. Charleaux yağ damlası bulgusu (62)

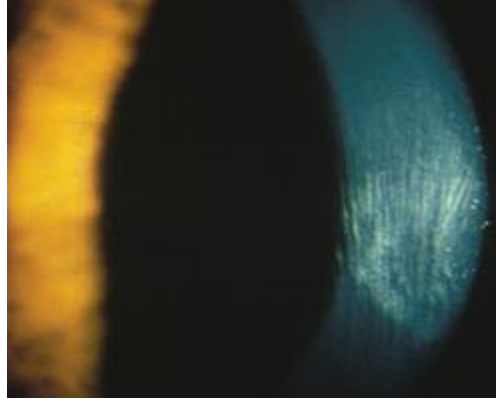
#### 2.3.5.3. Biyomikroskopik Bulgular

- Stromal incelme: Korneanın en ince noktası genellikle koninin apeksinde yer alır.
- Fleischer halkası: Hemosiderin birikimi nedeniyle epitel tabakasında oluşan, kobalt mavisi filtre altında daha net görülebilen kahverengi halka şeklindeki pigmentasyondur (64).



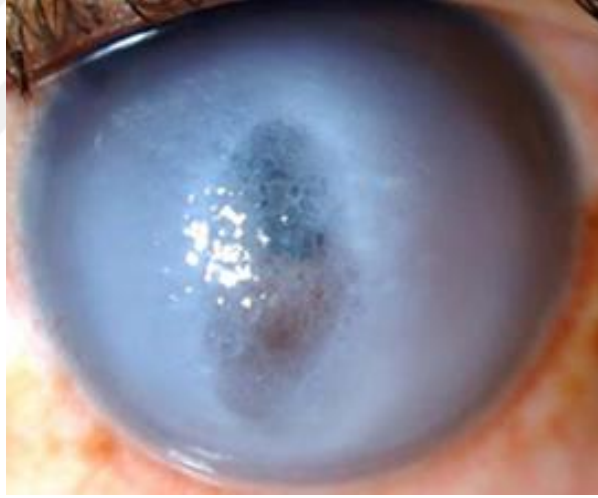
Şekil 8. Fleischer halkası (64)

- Vogt striaları: Derin stroma ve Descemet membranı boyunca uzanan dikey veya oblik ince çizgilerdir. Globa bası yapıldığında kaybolup tekrar ortaya çıkabilirler (64).



Şekil 9. Vogt striaları (64)

- Korneal skar: İleri dönem keratokonusta Bowman tabakasındaki yırtıkların bağ dokusu ile iyileşmesi sonucu ortaya çıkar. Görme kalitesini önemli ölçüde bozabilir.
- Akut hidrops: Descemet membranında ani yırtılma sonucu aköz hümanın stromaya sızmasıyla oluşur. Ani ağrı, fotofobi ve görme kaybına yol açar. Genellikle birkaç hafta içinde düzelir fakat skar dokusu bırakır (65).



Şekil 10. Akut hidrops (65)

#### 2.3.5.4. Retroiluminasyon ve Retinoskopik Bulgular

- Makaslama fenomeni: Retinoskopide, düzensiz astigmatizmaya bağlı olarak refleksin makaslanma tarzında bozulmasıdır (62).
- Yağ damlacığı fenomeni: Retroiluminasyon sırasında konik alanın yağ damlası biçiminde belirginleşmesidir (62).

#### 2.3.5.5. Topografik Bulgular

Kornea topografisi, keratokonusun tanısında en değerli yöntemlerden biridir. Topografik haritalarda tipik bulgular şunlardır (66):

- Alt ve üst kornea arasında kırıcılık asimetrisi
- Lokalize dikleşme bölgeleri
- Horizontal meridyen üzerinde eğrilik bozuklukları
- Ön yüzey elevasyonunun 15  $\mu\text{m}$ 'nin, arka yüzey elevasyonunun 17-20  $\mu\text{m}$ 'nin üzerinde olması
- İnce pakimetre değerleri ve korneal hacimde azalma

#### 2.3.6. Görüntüleme ve Tanısal Yöntemler

##### 2.3.6.1. Keratometri

Keratometri kornea ön yüzeyinin eğimini ölçen en eski ve en basit yöntemdir. Yalnızca santral 3 mm'lik alanı değerlendirdiği için sınırlıdır. Düzenli astigmatizmayı tespit edebilse de düzensiz astigmatizma ve erken keratokonus olgularında yetersizdir. Günümüzde tanısal değeri sınırlı olmakla birlikte, keratokonusun ileri evrelerinde yüksek keratometri değerleri tipiktir (67).

##### 2.3.6.2. Topografi / Tomografi

Keratokonusun erken tanısında en değerli yöntemlerden biridir.

- Topografi: Placido disk tabanlı cihazlarla korneanın ön yüzeyi incelenir. Eğrilik (kurvatür), güç ve asimetri haritaları oluşturulur. Erken dönemde inferior dikleşme ve üst-alt asimetrisi dikkat çekicidir (68).
- Tomografi: Scheimpflug kamera ve optik koherens tomografi (OKT) temelli sistemler hem ön hem de arka kornea yüzeyini değerlendirir. Ayrıca kornea kalınlık dağılımı, hacim parametreleri ve en ince noktanın lokalizasyonu belirlenir. Posterior yüzey değişiklikleri subklinik keratokonus için en erken bulgulardan biridir (68).

### 2.3.6.3. Yardımcı Tanı Yöntemleri

- Pakimetri: Kornea kalınlığını ölçer. Keratokonuslu gözlerde en ince noktada belirgin azalma görülür.
- Aberrometri: Yüksek derecede düzensiz astigmatizma ve yüksek mertebeden aberasyonlar keratokonusa özgüdür.
- Konfokal Mikroskopi: Keratokonuslu gözlerde keratosit yoğunluğunda azalma, sinir yapılarında düzensizlik ve stromal bozulmalar izlenebilir.
- Ön Segment OKT: Kornea ön ve arka yüzeyinin eğimi, kalınlık dağılımı ve KKÇB sonrası demarkasyon hattı görüntülenebilir.

### 2.3.7. Keratokonus Sınıflandırmaları

Keratokonus, klinik, morfolojik, keratometrik ve topografik parametrelere göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamalar hastalığın evresini belirlemede, prognoz tahmininde ve tedavi planının oluşturulmasında yol göstericidir (69).

#### 2.3.7.1. Morfolojik Sınıflandırma

Korneada konik çıkıntının şekline ve lokalizasyonuna göre yapılıdır (70):

- Nipple (yuvarlak) tip: Çapı 5 mm'den küçük, genellikle santral veya parasantral konumda bulunur.
- Oval tip: Çapı 5–6 mm, daha geniş tabanlıdır ve genellikle inferonazal bölgede görülür.
- Globus tip: Çapı 6 mm'den büyük olup, kornea yüzeyinin %75'inden fazlasını kaplar.

#### 2.3.7.2. Keratometrik Sınıflandırma

Kornea eğrilik değerlerine (K-max) göre yapılıdır(70):

- Hafif keratokonus: K-max < 45 D
- Orta keratokonus: K-max 45–52 D
- İleri keratokonus: K-max 52–62 D
- Çok ileri keratokonus: K-max > 62 D

### 2.3.7.3. Amsler-Krumeich Sınıflaması

Keratokonusun evrelendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Değerlendirme kriterleri: kırma kusuru (refraksiyon), keratometri değeri, korneal kalınlık ve skar varlığıdır (71).

- Evre 1:  $K \leq 48$  D, skar yok, santral kornea kalınlığı  $> 500$   $\mu\text{m}$ , miyopi/astigmatizma  $< 5$  D.
- Evre 2:  $K = 48-53$  D, skar yok, kalınlık  $400-500$   $\mu\text{m}$ , miyopi/astigmatizma  $5-8$  D.
- Evre 3:  $K = 54-55$  D, skar yok, kalınlık  $200-400$   $\mu\text{m}$ , miyopi/astigmatizma  $> 8$  D.
- Evre 4:  $K > 55$  D, santral kalınlık  $< 200$   $\mu\text{m}$ , skar var.

### 2.3.7.4. Alió-Shabayek Sınıflaması

Korneal aberasyonların da değerlendirildiği modifiye bir sistemdir (72).

- Evre 1:  $K \leq 48$  D, virgül şekilli aberasyon  $1.5-2.5$   $\mu\text{m}$ , kornea saydam.
- Evre 2:  $K < 53$  D, aberasyon  $2.5-3.5$   $\mu\text{m}$ , kalınlık  $\geq 400$   $\mu\text{m}$ , kornea saydam.
- Evre 3:  $K > 53$  D, aberasyon  $3.5-4.5$   $\mu\text{m}$ , kalınlık  $300-400$   $\mu\text{m}$ .
- Evre 4:  $K > 55$  D, aberasyon  $> 4.5$   $\mu\text{m}$ , santral skar var, kalınlık  $\geq 200$   $\mu\text{m}$ .

### 2.3.7.5. Belin ABCD Sınıflaması

Pentacam tomografi cihazı kullanılarak geliştirilmiştir. Dört parametreye göre evreleme yapılır (73):

- A: Ön yüzey eğrilik yarıçapı
- B: Arka yüzey eğrilik yarıçapı
- C: En ince noktanın kalınlığı
- D: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Her parametre ayrı ayrı değerlendirilir ve evrelendirilir. Bu sayede topografi, biyomekanik ve fonksiyonel özellikler birlikte dikkate alınır (73).

#### 2.3.7.6. Subklinik Keratokonus

Subklinik keratokonus, klinik muayenede ve standart keratometri bulgularında normal kornea özellikleri gösteren, ancak topografi ve tomografi ile erken ektatik değişikliklerin saptandığı durumdur. Genellikle refraktif cerrahi öncesinde tarama sırasında ortaya çıkar ve erken tanı için kritik öneme sahiptir (74).

#### 2.3.8. Ayırıcı Tanı

Keratokonus, ilerleyici korneal incelme ve konik protrüzyon ile karakterize olmasına rağmen, benzer klinik ve topografik bulgular gösteren diğer korneal ektaziler ve dejeneratif hastalıklarla karışabilir. Doğru ayırıcı tanı, uygun tedavi seçiminin yapılabilmesi açısından önemlidir.

- Fizyolojik astigmatizma: Düşük dereceli ve düzenli astigmatizma ile seyrederek. Keratokonusta görülen irregüler astigmatizma bulunmaz ve topografide patolojik patern izlenmez.
- Pellucid Marjinal Dejenerasyon (PMD): Genellikle korneanın alt periferinde, saat 4–8 hizasında bant şeklinde incelme ile karakterizedir. Korneanın alt kısmındaki incelme nedeniyle inferiorda öne doğru çıkıntı gelişir. Topografide “kelebek” ya da “yengeç kısıkaç” paterni tipiktir (75).
- Posterior Keratokonus: Doğuştan olan bu durumda, kornea arka yüzeyinde lokalize bir çukurlaşma vardır. Ön yüzey nispeten normaldir. Genellikle ilerleme göstermez ve asimetrik seyrederek (76).
- Keratoglobus: Nadir görülen, tüm korneanın diffüz şekilde incelmesi ile karakterizedir. Kornea küresel bir yapı alır. Keratokonustan farklı olarak incelme limbus-limbus arasında difüzdür (77).
- Travmatik Korneal Skar: Önceden geçirilmiş travma, cerrahi veya enfeksiyona bağlı gelişen lokalize skar alanları keratokonus ile karışabilir. Ancak bu durumlarda tipik konik çıkıntı ve progresyon izlenmez (77).
- Psödokeratokonus (kontakt lens kaynaklı): Uzun süreli sert kontakt lens kullanımına bağlı olarak korneada geçici şekil değişiklikleri gelişebilir. Lens kullanımına ara verildiğinde topografik düzensizlikler düzelir (77).

- Refraktif cerrahi sonrası ektazi: LASIK veya PRK sonrası ortaya çıkan ektaziler, keratokonus ile benzer klinik ve topografik bulgular gösterebilir. Ancak öyküde refraktif cerrahi varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir (78).
- Terrien Marjinal Dejenerasyonu: Korneanın üst periferinde seyreden, damar içermeyen ilerleyici bir incelme ile karakterizedir. Genellikle 20–40 yaş arasında görülür ve inflamatuvar değildir (78).

### 2.3.9. Tedavi Yaklaşımları

Keratokonus tedavisinde temel amaç, hastalığın ilerlemesini durdurmak, görme keskinliğini artırmak ve fonksiyonel görmeyi sağlamaktır (79). Tedavi yaklaşımı, hastalığın evresine, progresyon varlığına ve hastanın görsel ihtiyaçlarına göre şekillenir (80). Cerrahi dışı yöntemler daha çok erken ve orta evrelerde tercih edilirken, ileri evrelerde cerrahi yöntemler gündeme gelir.

#### 2.3.9.1. Cerrahi Dışı Tedaviler

##### a) Gözlük ile refraksiyon düzeltilmesi:

Keratokonusun erken evrelerinde düzensiz astigmatizma belirgin olmadığından, gözlükle görme keskinliği tatmin edici düzeyde olabilir. Ancak ilerleyen evrelerde düzensiz astigmatizma ve anizometri nedeniyle gözlük yetersiz kalır (81).

##### b) Kontakt lensler:

Kontakt lensler, korneanın düzensiz yüzeyini örterek düzenli bir optik yüzey oluşturur. Bu sayede görme keskinliğinde anlamlı iyileşme sağlanır.

- Yumuşak kontakt lensler: Hafif dereceli keratokonusta kullanılabilir, fakat ileri evrelerde yeterli düzelme sağlamaz.
- Sert gaz geçirgen kontakt lensler: En sık kullanılan yöntemdir. Düzensiz astigmatizmanın düzeltilmesinde oldukça etkilidir.
- Hibrit lensler: Merkezde sert, çevrede yumuşak yapıdadır. Hem konforu hem de görme kalitesini artırabilir.
- Skleral lensler: Kornea yüzeyini tamamen kaplayarak düzensizliği maskeleyen büyük çaplı lenslerdir. İleri evrelerde tercih edilebilir.

Kontakt lensler keratokonusun ilerlemesini durdurmaz, ancak görsel rehabilitasyonda önemli bir rol oynar (81).

### 2.3.9.2. Cerrahi Tedaviler

#### 2.3.9.2.1. İntrakorneal Halka Segmentleri:

Polimetilmetakrilat (PMMA) materyalinden yapılmış, korneal stromaya yerleştirilen yarım daire şeklindeki implantlardır. Amaç, kornea eğriliğini azaltarak optik yüzeyin düzenlenmesidir (82).

- Kontakt lens intoleransı olan hastalarda tercih edilir.
- Santralde skar bulunmayan, progresyonu durmuş olgularda etkilidir.
- Görme keskinliğinde artış sağlansa da ilerlemeyi durdurmaz, bu nedenle genellikle çapraz bağlama ile kombine edilebilir.

#### 2.3.9.2.2. Keratoplasti (Kornea Nakli):

Keratokonusun ileri evrelerinde, görme keskinliğinin ciddi şekilde bozulduğu ve diğer yöntemlerle tatmin edici sonuç alınmadığı durumlarda uygulanır.

- Penetran Keratoplasti (PK): Kornea tüm katlarıyla çıkarılarak donör kornea nakledilir. Başarı oranı yüksektir, ancak greft reddi riski ve astigmatizma gelişme ihtimali vardır (83).
- Derin Anterior Lameller Keratoplasti (DALK): Endotel tabakası korunarak sadece ön stromal tabakalar değiştirilir. Rejeksiyon riski PK'ya göre daha düşüktür ve postop iyileşme daha hızlıdır (83, 84).

#### 2.3.9.2.3. Refraktif Cerrahi Sonrası Ektazi Tedavileri:

LASIK veya PRK sonrası gelişen ektazilerde, keratokonus tedavisinde kullanılan yöntemler (ICRS, KKÇB, keratoplasti) uygulanabilir. Bu vakalarda özellikle erken dönemde KKÇB tercih edilir (85).

### 2.3.10. Korneal Kollajen Çapraz Bağlama (KKÇB)

Korneal kollajen çapraz bağlama, keratokonus tedavisinde hastalığın ilerlemesini durdurmaya amaçlayan en önemli biyomekanik güçlendirme yöntemidir (86). Temel prensip, riboflavin (vitamin B2) ile kornea stromasının doyurulması ve ardından 370

nm dalga boyundaki UV-A ışını ile ışınlanarak kollajen fibriller arasında yeni kovalent bağların oluşturulmasıdır. Bu yöntem sayesinde korneanın rijiditesi artar, progresyon yavaşlar ve bazı olgularda regresyon dahi görülebilir (87).

#### 2.3.10.1. Etki Mekanizması

- Riboflavin, fotosensitizan bir molekül olarak UV-A ışığını absorbe eder ve reaktif oksijen radikalleri oluşturur (87).
- Oluşan serbest radikaller, stromal kollajen fibrilleri ve proteoglikanlar arasında kovalent bağların kurulmasına aracılık eder.
- Bu sayede korneanın biyomekanik dayanıklılığı artar.
- Riboflavin aynı zamanda UV-A'yı emerek endotelin, lensin ve retinanın zararlı etkilerden korunmasını sağlar.
- Çapraz bağlama etkisi özellikle stromanın ön 250–300 mikronluk kısmında yoğunlaşır (88).

#### 2.3.10.2. Klinik Etkiler

##### a) Hücresel düzeyde etkiler:

- İşlem sonrası anterior stromada keratosit apoptozu görülür.
- 2–3 ay içinde keratosit repopülasyonu başlar ve 6 ay civarında normale döner.
- Subbazal sinir liflerinde geçici kayıplar izlenir, 12 ayda genellikle eski seviyelerine ulaşır (88).

##### b) Biyomekanik etki:

- Korneanın sertliği artar ve deformasyona karşı daha dirençli hale gelir.
- Yapılan deneysel çalışmalarda korneal rijiditenin 3–4 kat arttığı gösterilmiştir.

##### c) Kollajenaz direnci:

- Çapraz bağlama sonrasında kornea, matriks metalloproteinazlar ve kollajenaz enzimlerinin yıkıcı etkilerine daha dayanıklı hale gelir.

##### d) Anti-ödematöz etki:

- Çapraz bağlar arasındaki sıvı akışı azalır, bu durum büllöz keratopati tedavisinde de kullanılabilir.

e) Antimikrobiyal etki:

- Riboflavin ve UV-A'nın birlikte oluşturduğu reaktif oksijen radikalleri, bazı bakterilerin DNA replikasyonunu baskılayarak enfeksiyonlara karşı koruyucu etki gösterebilir.

#### 2.3.10.3. Standart Dresden Protokolü (89).

- Topikal anestezi sonrası santral 8–9 mm çapında kornea epiteli debride edilir.
- %0,1 riboflavin solüsyonu (genellikle %20 dekstran ile hazırlanmış) 30 dakika boyunca her 2–5 dakikada bir damlatılır.
- Riboflavin stromaya yeterince penetre olduktan sonra korneanın merkezi 30 dakika boyunca 370 nm dalga boyunda, 3 mW/cm<sup>2</sup> yoğunluğunda UV-A ışını ile ışınlanır.
- Toplam enerji 5,4 J/cm<sup>2</sup>'dir.
- İşlem sonunda bandaj kontakt lens yerleştirilir.

#### 2.3.10.4. Hızlandırılmış KKÇB Protokolleri (90)

- İşlem süresini kısaltmak amacıyla geliştirilmiştir.
- Bunsen–Roscoe yasasına göre etki toplam enerjiye bağlıdır, süre ve yoğunluk arasında ters orantı vardır.
- Örneğin:
  - 9 mW/cm<sup>2</sup> → 10 dakika
  - 18 mW/cm<sup>2</sup> → 5 dakika
  - 30 mW/cm<sup>2</sup> → 3 dakika
- Toplam enerji yine 5,4 J/cm<sup>2</sup> olacak şekilde ayarlanır.
- Ancak 45 mW/cm<sup>2</sup> üzerindeki uygulamalarda etkinliğin azaldığı rapor edilmiştir.
- Aralıklı (pulsed) UV-A uygulaması ile oksijenin yenilenmesine izin verilerek etkinliğin artırılacağı gösterilmiştir (90).

#### 2.3.10.5. Transepitelyal (Epi-on) KKÇB (91)

- Standart yöntemde epitelin kaldırılması hasta konforunu azaltmakta ve komplikasyon riskini artırmaktadır.
- Transepitelyal yöntemle epitel kaldırılmadan işlem uygulanır.
- Riboflavinin epitel bariyerini geçebilmesi için formülasyonlarda permeabilite artırıcı ajanlar (ör. EDTA, benzalkonyum klorür) kullanılır.
- Daha az ağrı ve daha hızlı epitel iyileşmesi sağlasa da, riboflavin penetrasyonu daha düşük olduğundan etkinliği standart yönteme göre daha sınırlı olabilir.
- Özellikle kornea kalınlığı 400 µm altında olan olgularda tercih edilebilir.

#### 2.3.10.6. Komplikasyonlar (92)

- Erken dönem: Epitel defekti, ağrı, fotofobi, korneal ödem.
- Geç dönem:
  - Korneal haze ve skar
  - Steril infiltratlar
  - Gecikmiş epitel iyileşmesi
  - Endotel toksisitesi (özellikle <400 µm kornealarda)
  - Nadir olarak enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal, herpetik keratit)
- Genellikle komplikasyon oranı düşük olup, işlem güvenilir kabul edilmektedir (92).

### 2.4. Speküler Mikroskopi

Speküler mikroskopi, kornea endotelyumunun hücresel özelliklerini değerlendirmek amacıyla kullanılan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, kornea yüzeyinden yansıyan ışığın analizine dayanarak endotel hücrelerinin morfolojisi, hücre yoğunluğu, boyut ve şekil farklılıkları hakkında kantitatif ve kalitatif veriler sağlar. Özellikle keratokonus ve çapraz bağlama gibi korneal hastalık ve tedavilerin endotel üzerine etkilerinin incelenmesinde önemli bir tanısal araçtır. Speküler mikroskopi ile hücre yoğunluğu, ortalama hücre alanı, pleomorfizm ve polimegatizm gibi parametreler değerlendirilebilmekte, böylece endotel tabakasının bütünlüğü ve fonksiyonel kapasitesi objektif olarak ortaya konulabilmektedir (92).

## 2.5. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi (OKT), retina, optik sinir başı ve makula gibi gözün arka segment yapılarının mikrometre düzeyinde yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerini elde etmeye yarayan, non-invaziv ve hızlı bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknoloji, düşük koherensli kızılötesi ışığın dokulardan yansıma özelliklerini temel alan interferometri prensibine dayanmaktadır. OKT ile elde edilen kesitsel görüntüler, histolojik kesitlere benzer bir ayrıntı sunarak retinanın tüm tabakalarının değerlendirilmesine olanak verir (93).

İlk olarak time-domain (TD-OCT) sistemleri kullanıma girmiş olsa da, günümüzde yüksek tarama hızı ve çözünürlük sağlayan Fourier-domain (FD-OKT) ve swept-source OKT (SS-OKT) sistemleri yaygınlaşmıştır. Özellikle SS-OKT, daha derin doku penetrasyonu ve daha geniş tarama alanı sağlaması sayesinde koroid, optik sinir başı ve makula patolojilerinin incelenmesinde avantaj sunmaktadır (94).

Klinik uygulamalarda OKT, diyabetik makula ödemi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal ven tıkanıklıkları gibi maküler hastalıkların yanı sıra glokom ve optik nöropatilerin tanı ve takibinde önemli rol oynamaktadır. Retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre kompleksi (GHK) ve santral makula kalınlığı (SMK) ölçümleri hastalık progresyonunun izlenmesinde sık kullanılan parametrelerdir. Ayrıca artırılmış derinlik görüntüleme (EDI-OKT) ile koroidal yapılar da detaylı bir şekilde değerlendirilebilmektedir (95).

Çalışmamızda optik sinir başı, maküler parametreler ve peripapiller damar yapıları Topcon DRI SS-OKT Triton (Topcon, Tokyo, Japan) cihazı ile değerlendirilmiştir. Bu cihaz, 1050 nm dalga boyunda ışık kaynağı ve saniyede 100.000 A-tarama kapasitesi sayesinde yüksek çözünürlüklü görüntüler sunmakta ve hem yapısal hem de mikrovasküler analizlerin güvenilir şekilde yapılmasına olanak tanımaktadır. Ayrıca, santral makula kalınlığı (SMK), koroid kalınlığı ve ganglion hücre kompleksi (GHK) ölçümleri için Heidelberg Spectralis OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanılmıştır. Böylece her iki cihazın güçlü yönlerinden yararlanılarak, preoperatif ve postoperatif dönemde retinal ve koroidal parametrelerin kapsamlı biçimde değerlendirilmesi sağlanmıştır.

## 2.6. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), kontrast madde enjeksiyonu gerektirmeksizin retina ve koroid damar ağının üç boyutlu ve yüksek çözünürlükte incelenmesini sağlayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (96). Bu teknik, eritrositlerin hareketine bağlı optik sinyal değişimlerini değerlendirerek damar yapılarının detaylı görüntülerini oluşturur. Böylece hem kalitatif hem de kantitatif damar analizleri yapılabilmektedir (96, 97).

OKTA, geleneksel fundus floresein anjiyografi (FFA) ve indosiyenin yeşil anjiyografi (ISYA) yöntemlerine göre daha güvenli olup, damar geçirgenliği hakkında bilgi vermemekle birlikte işlem süresinin kısa olması ve kontrast madde kaynaklı yan etkilere yol açmaması nedeniyle klinikte giderek daha fazla tercih edilmektedir (97).

Bu yöntemle yüzeysel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP), dış retina ve koryokapillaris (KK) olmak üzere dört temel damar katmanı ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir. Optik sinir başı incelemelerinde genellikle 4.5×4.5 mm, makula değerlendirmelerinde ise 3×3 mm, 6×6 mm veya 8×8 mm tarama protokolleri kullanılmaktadır (97).

OKTA, klinikte özellikle şu durumlarda önemli bilgiler sağlamaktadır:

- Diyabetik retinopati: Foveal avasküler zon (FAZ) genişlemesi ve kapiller non-perfüzyon alanlarının saptanması (98).
- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD): Kuru tipte koryokapillaris perfüzyon kaybı, yaş tipte ise koroidal neovaskülarizasyonların görüntülenmesi (99).
- Santral seröz koryoretinopati: Pigment epitel dekolmanı eşlik eden olgularda neovaskülarizasyon varlığının ayırt edilmesi (100).
- Retinal vasküler oklüzyonlar: Non-perfüze alanların kantitatif analizi (101).
- Maküler telenjiektazi ve diğer mikrovasküler anomaliler: Dilate ve düzensiz damar yapılarının ayrıntılı incelenmesi.

OKTA'nın en önemli avantajları non-invaziv olması, tekrarlanabilirliği ve farklı vasküler tabakaları ayrı ayrı görüntüleyebilmesidir. Dezavantaj olarak ise damar

geçirgenliği hakkında bilgi verememesi, göz hareketlerine bağı artefaktlara duyarlılığı ve perifer retinanın sınırlı görüntülenmesi sayılabilir (101).

## **2.7. Keratokonus ve OKT/OKTA İlişkisi**

Keratokonus, korneanın progresif incilmesi ve düzensizleşmesi ile karakterize olup öncelikli olarak kornea topografisi ve tomografisi ile değerlendirilen bir hastalıktır. Ancak son yıllarda, optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) teknolojilerindeki gelişmeler, keratokonusun yalnızca korneal yapısal değişikliklerle sınırlı kalmadığını, retina ve koroid dokularında da değişikliklere yol açabileceğini ortaya koymuştur (102).

OKT tabanlı çalışmalar, keratokonus hastalarında santral maküla kalınlığı (SMK), ganglion hücre kompleksi (GHK) ve subfoveal koroid kalınlığı gibi parametrelerde değişiklikler olabileceğini göstermektedir (103).

OKTA ile yapılan incelemeler ise, keratokonus hastalarında özellikle maküler vasküler yoğunluk, foveal avasküler zon (FAZ) özellikleri ve peripapiller damar yoğunluğunda kontrol gruplarına kıyasla farklılıklar olabileceğini göstermiştir. Yüzeysel ve derin kapiller pleksus düzeyinde damar yoğunluğundaki değişiklikler, retina mikrosirkülasyonunun keratokonus patofizyolojisine dolaylı yoldan dahil olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, radial peripapiller kapiller pleksus (RPKP) analizleri de görme fonksiyonları ile yakından ilişkili bulunmuştur (104, 105).

Bu nedenle, çalışmamızda hem Topcon DRI SS-OKT Triton cihazı ile retina ve optik sinir mikrovasküler yapıları, hem de Heidelberg Spectralis OKT ile maküler ve koroidal kalınlık parametreleri detaylı biçimde değerlendirilmiştir. Böylece keratokonus hastalarında hızlandırılmış 7,2 J/cm<sup>2</sup> KKÇB tedavisinin yalnızca korneal stabilizasyon üzerine değil, aynı zamanda retina ve koroid dolaşımı üzerine de olası etkilerinin kapsamlı şekilde ortaya konulması amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2024 – Haziran 2025 tarihleri arasında, görme azlığı, bulanık görme veya keratokonus ön tanısı ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'ne yönlendirilen ve topografik bulgularla ilerleyici keratokonus tanısı doğrulanan hastalara uygulanan dekstransız riboflavin ile 7.2 J/cm<sup>2</sup> hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama (CXL) tedavisinin, retinakoroidal morfoloji ve mikrovasküler yapı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla planlanmış prospektif, tek merkezli bir çalışmadır.

Çalışma kapsamında, hastanemizde bulunan otorefraktometre, optik koherens tomografi (OKT), optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), korneal topografi ve speküler mikroskopi cihazları kullanılarak, preoperatif ve postoperatif dönemlerde elde edilen refraksiyon değerleri, yapısal ve mikrovasküler görüntüleme verileri ile kornea endotelyal hücre analizleri düzenli takipler eşliğinde sistematik olarak kaydedilmiştir.

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür. Ayrıca, çalışmanın etik onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar No: OMÜ KAEK 2025/26).

#### 3.1. Hasta Grubu Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

1. Yaş aralığı: 18–40 yaş arasında olmak.
2. Tanı: Topografik bulgularla doğrulanmış ilerleyici keratokonus tanısına sahip olmak.
3. Korneal kalınlık: En ince noktada kornea kalınlığının en az 400 mikron olması.
4. Oküler sağlık: Keratokonus dışında başka herhangi bir oküler patolojinin bulunmaması.

#### 3.2. Hasta Grubu Hariç Tutulma Kriterleri

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

1. En ince noktada kornea kalınlığının 400 mikrondan az olması.

2. Keratokonus dışında herpetik keratit, ileri derecede kuru göz, blefarit, kornea enfeksiyonu veya kornea skarı gibi oküler patolojilerin varlığı.
3. Otoimmün hastalık öyküsü veya diyabet gibi sistemik hastalıkların bulunması,
4. Daha önce herhangi bir oküler cerrahi geçirmiş olmak.
5. 18 yaşın altında veya 40 yaşın üzerinde olmak.
6. Hamile veya emziren kadınlar.
7. Retinaya toksik ilaç kullanımı öyküsü bulunması.
8. Arka kutup (maküla ve optik sinir) patolojisi yapan herhangi bir hastalık varlığı.

### **3.3 Cerrahi Yöntem**

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama (H-KKÇB) tedavisi uygulandı. İşlemler, Avedro KXL sistem cihazı kullanılarak 370 nm dalga boyunda UV-A ışını ile gerçekleştirildi. Tüm cerrahi uygulamalar, deneyimli bir hekim tarafından (E.C.) protokole uygun şekilde gerçekleştirildi.

Operasyon basamakları şu şekildeydi:

- Topikal anestezi amacıyla %0,5 proparakain hidroklorid (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD) damlatıldı.
- Tedavi edilecek göz %10'luk povidon-iyot solüsyonu ile sterilize edildi ve steril yeşil örtü ile kapatıldı.
- Blefarosta yardımıyla kapak açıklığı sağlandı.
- Kornea santralinde 8 mm çaplı alana yaklaşık 30 saniye süreyle %30'luk alkol uygulandı ve epitelin gevşemesi sağlandı.
- Aynı bölgede gevşeyen epitel tabakası pamuklu çubuk yardımıyla uzaklaştırıldı.
- Epitelin kaldırılmasını takiben 10 dakika boyunca her 30 saniyede bir damla riboflavin (%0,1 riboflavin, %1,1 hidroksipropil metil selüloz; Vibex Rapid, Avedro) damlatıldı.
- Ardından 12 mW/cm<sup>2</sup> güçte 10 dakika süreyle UV-A ışını uygulandı. Işınlama sırasında her dakika bir damla riboflavin damlatılmaya devam edildi.

- İşlem sonunda %0,5 moksifloksasin damlatıldı ve yumuşak bandaj kontakt lens yerleştirildi.

Postoperatif dönemde standart tedavi protokolü uygulandı:

- %0,5 moksifloksasin damla (günde 4 kez, epitel defekti kapanana kadar),
- %1 nepafenak damla (günde 4 kez, 1 hafta süreyle),
- Koruyucu içermeyen suni gözyaşı preparatı (günde 4 kez, sürekli),
- İşlemden 3 gün sonra başlanan %0,5 loteprednol etabonate damla (günde 4 kez).

### **3.4 Klinik Veriler ve Görüntüleme**

Çalışmada yer alan tüm hastaların demografik bilgileri, görme keskinliği ve refraksiyon değerleri kaydedilmiştir. Preoperatif ve postoperatif (1. ay ve 3. ay) takiplerde kornea ve retina ile ilgili kapsamlı klinik veriler toplanmıştır.

Korneal değerlendirmeler için korneal topografi cihazı kullanılarak keratometrik değerler, santral korneal kalınlık (SKK) ve en ince korneal kalınlık (EİKK) ölçülmüştür. Speküler mikroskopi ile kornea endotel hücre sayısı analiz edilmiştir.

Retina ve koroid değerlendirmeleri için optik koherens tomografi (OKT) kullanılarak retina sinir lifi tabakası (RSLT), gangliyon hücre kompleksi (GHK), santral maküla kalınlığı (SMK) ve koroidal kalınlık ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) yöntemiyle yüzeysel ve derin kapiller pleksus vasküler dansite parametreleri, foveal avasküler zon (FAZ) değerleri ve radial peripapiller kapiller pleksus (RPKP) dansite ölçümleri elde edilmiştir.

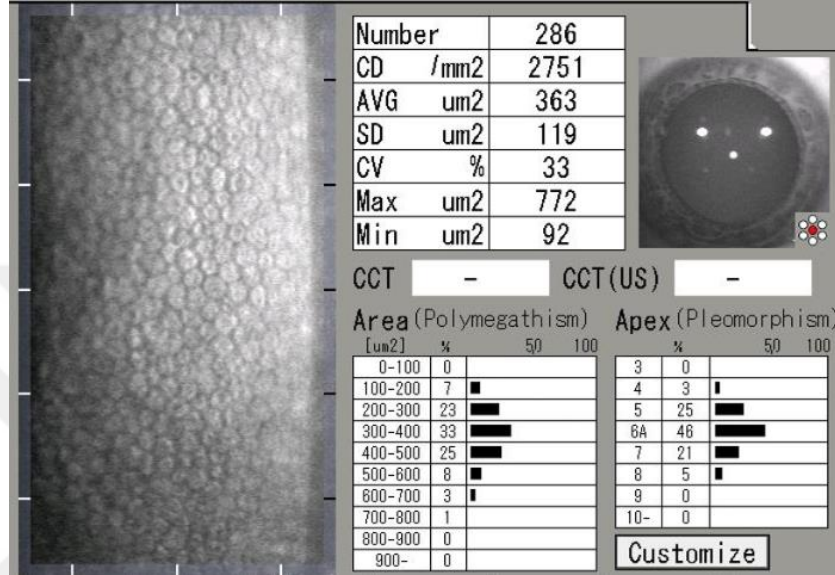
Tüm klinik veriler ve görüntüleme parametreleri standartize edilmiş protokoller eşliğinde kaydedilerek istatistiksel analizlerde kullanılmıştır.

#### **3.4.1 Görme Keskinliği**

Tüm katılımcıların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), Snellen eşeli kullanılarak ölçülmüş ve istatistiksel analizlerde kullanılmak üzere logMAR eşdeğerine dönüştürülmüştür. Hastaların preoperatif dönemdeki görme keskinlikleri ile postoperatif 1. ay ve 3. ay takiplerindeki görme keskinlikleri karşılaştırılarak zaman içindeki değişim değerlendirilmiştir.

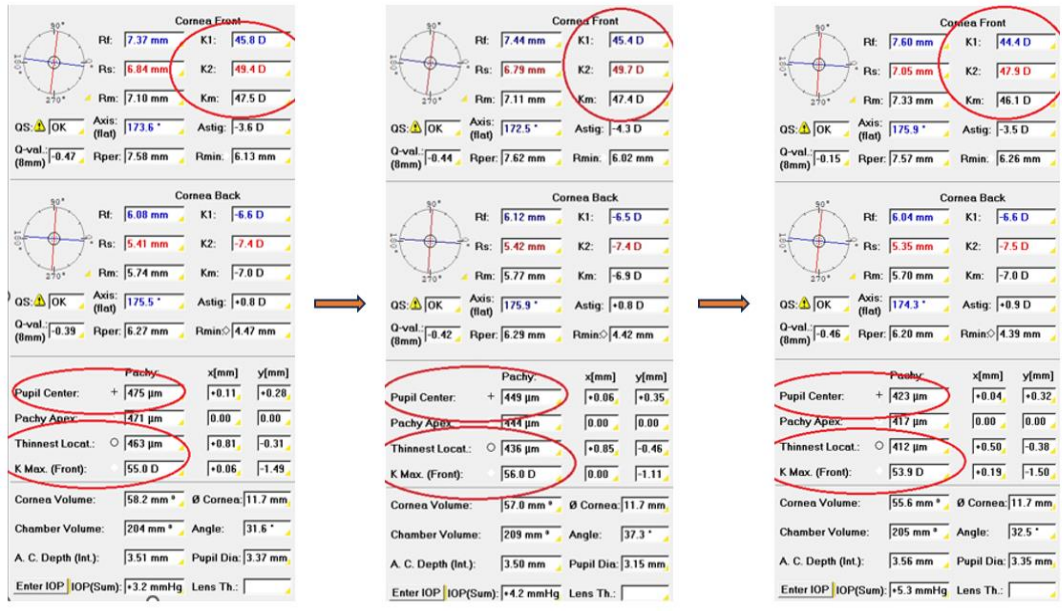
### 3.4.2 Korneal Değerlendirmeler

Hastaların refraksiyon değerleri (sferik, silindirik ve sferik eşdeğer) Topcon KR-8100P otorefraktometre ile ölçülmüştür. Kornea endotel hücre sayısı ve morfolojik parametreler ise Tomey EM-3000 spekül mikroskopi cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. Kornea endotelial hücre analizinde hücre yoğunluğunu gösteren spekül mikroskopi görüntüsü

Keratometri ölçümleri ve kornea kalınlığı değerlendirmeleri Scheimpflug kameralı topografi cihazı (Pentacam HR, Oculus Inc., Wetzlar, Almanya) ile yapılmıştır. Bu ölçümler kapsamında; kornea ön yüzeyinin en dik keratometri değeri (Kmax), en ince kornea kalınlığı (EİKK), santral kornea kalınlığı (SKK), merkez 3 mm bölgedeki düz ve dik aks keratometri değerleri (K1 ve K2), ortalama keratometri (Km) ile ön yüzeydeki K1, K2 ve Km değerleri kaydedilmiştir (Şekil 12&13).

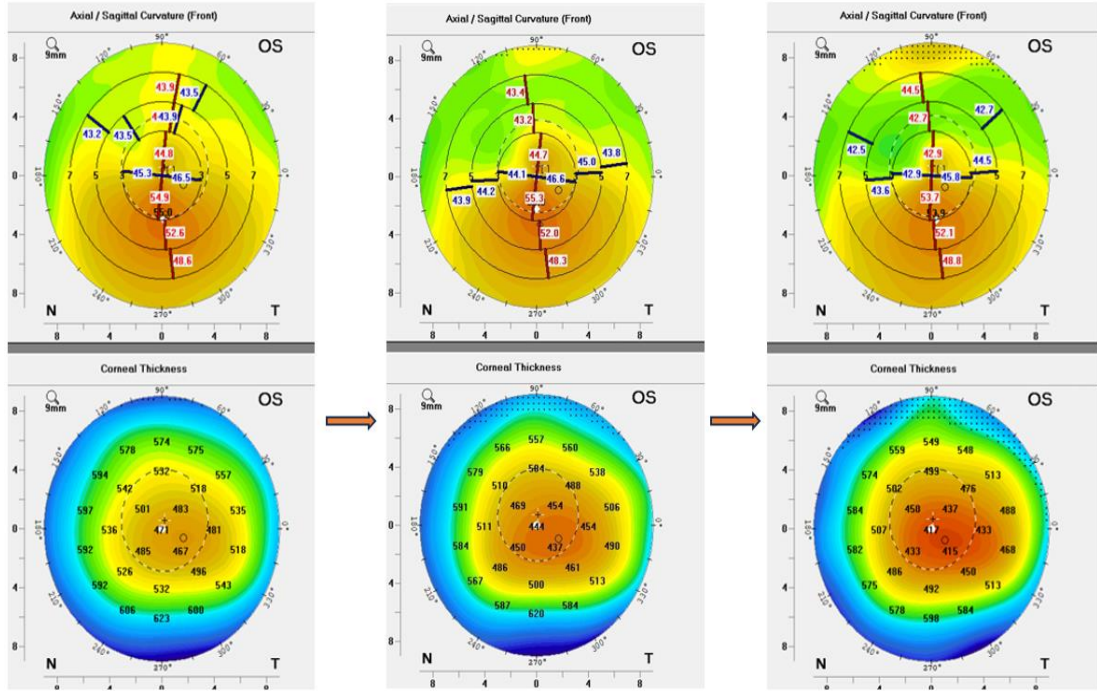


Preoperatif

Postop 1. Ay

Postop 3. Ay

Şekil 12. Preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay ölçümlerinde korneal ön yüz eğriliği (K1, K2, Kmax) ve santral kornea kalınlığı (Pupil merkezi, Kornea apeksi, En ince nokta) değişimlerinin karşılaştırılması



Preoperatif

Postop 1. Ay

Postop 3. Ay

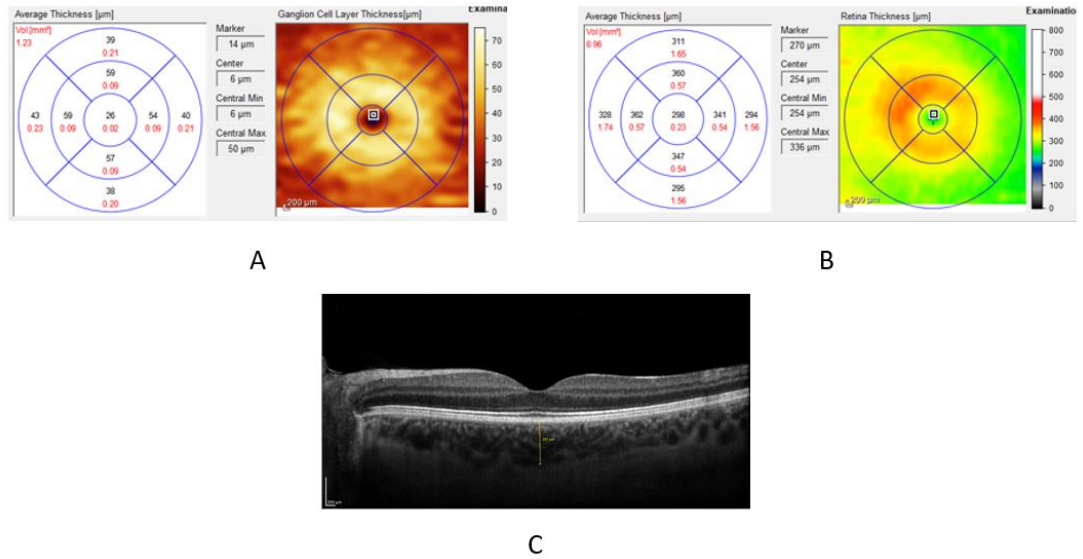
Şekil 13. Preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay dönemi korneal ön yüz eğriliği (aksiyal/sagittal harita) ve kornea kalınlığı (pakimetri haritası) karşılaştırmaları

### 3.4.3 Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) Analizi

Çalışmada, hastaların preoperatif ve postoperatif dönemlerde gerçekleştirilen peripapiller optik koherens tomografi (OKT) taramaları ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) analizlerine ait ölçümler kaydedilmiş ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Tüm katılımcıların RSLT kalınlık ölçümleri, Topcon DRI SS-OCT Triton (Topcon, Tokyo, Japan) cihazın otomatik segmentasyon algoritmaları aracılığıyla elde edilmiştir.

### 3.4.4 Makula OKT: Santral Maküler Kalınlık (SMK), Koroidal Kalınlık ve Gangliyon Hücre Kompleksi (GHK) Analizi

Çalışmada santral maküla kalınlığı (SMK), koroidal kalınlık ve gangliyon hücre kompleksi (GHK) ölçümleri, optik koherens tomografi (OKT) cihazı (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 14).



Şekil 14. Optik koherens tomografi (OKT) ve geliştirilmiş derinlik görüntüleme (EDI-OKT) kullanılarak maküler ve koroidal yapısal değerlendirme

- A. Gangliyon hücre kompleksi (GHK) kalınlık haritası
- B. Santral maküler kalınlık (SMK) haritası
- C. Subfoveal koroid kalınlığının EDI-OKT ile ölçümü

GHK kalınlıkları, cihaz yazılımı tarafından yapılan otomatik segmentasyon yöntemi ile gangliyon hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka üzerinden belirlendi. Maküler küp analizi, santral ve perifoveal bölgelerin yapısal değerlendirilmesine olanak tanımış ve

retinal gangliyon hücre tabakasındaki değişikliklerin ayrıntılı şekilde incelenmesini sağlamıştır.

GHK ölçümleri için ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) ölçeği kullanıldı. Fovea merkez alınarak çapları 1 mm (foveal bölge), 3 mm (parafoveal bölge) ve 6 mm (perifoveal bölge) olan üç eş merkezli halka tanımlandı. Bu halkalar, +45° ve -45° açıları referans alınarak superior, inferior, nazal ve temporal olmak üzere toplam dokuz alt segmente ayrıldı. Her bölgedeki GHK kalınlıkları ( $\mu\text{m}$  cinsinden) otomatik olarak hesaplandı ve analiz edildi.

Ayrıca aynı taramalardan elde edilen santral maküla kalınlığı ölçümleri ile birlikte, EDI-OKT görüntülemeleri kullanılarak subfoveal koroidal kalınlık değerleri Bruch membranından skleraya kadar olacak şekilde manuel olarak belirlendi. Bu ölçümler kaydedilerek preoperatif ve postoperatif dönemler arasında karşılaştırıldı.

### **3.5. OKTA Verilerinin Değerlendirilmesi**

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntülemeleri Topcon DRI SS-OCT Triton (Topcon, Tokyo, Japan) cihazı ile gerçekleştirildi. Maküler mikrovasküler yapılar 6×6 mm taramalarla, foveal avasküler zon (FAZ) parametreleri 3×3 mm taramalarla ve peripapiller damar ağı ise 4,5×4,5 mm taramalarla analiz edildi. Tüm görüntülerin kalitesi cihaz yazılımında bulunan Image Quality Value (IQV) metriği ile değerlendirildi ve yalnızca IQV değeri  $\geq 60$  olan, hareket artefaktı ve segmentasyon hatası içermeyen görüntüler analize dahil edildi.

Cihaz yazılımı otomatik retinal katman segmentasyonu sağlayarak detaylı analiz imkanı sundu. OKTA görüntüleri OKTARA algoritması aracılığıyla işlendi ve yüzeyel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP), dış retina ve koryokapillaris tabakalarının otomatik segmentasyonu gerçekleştirildi.

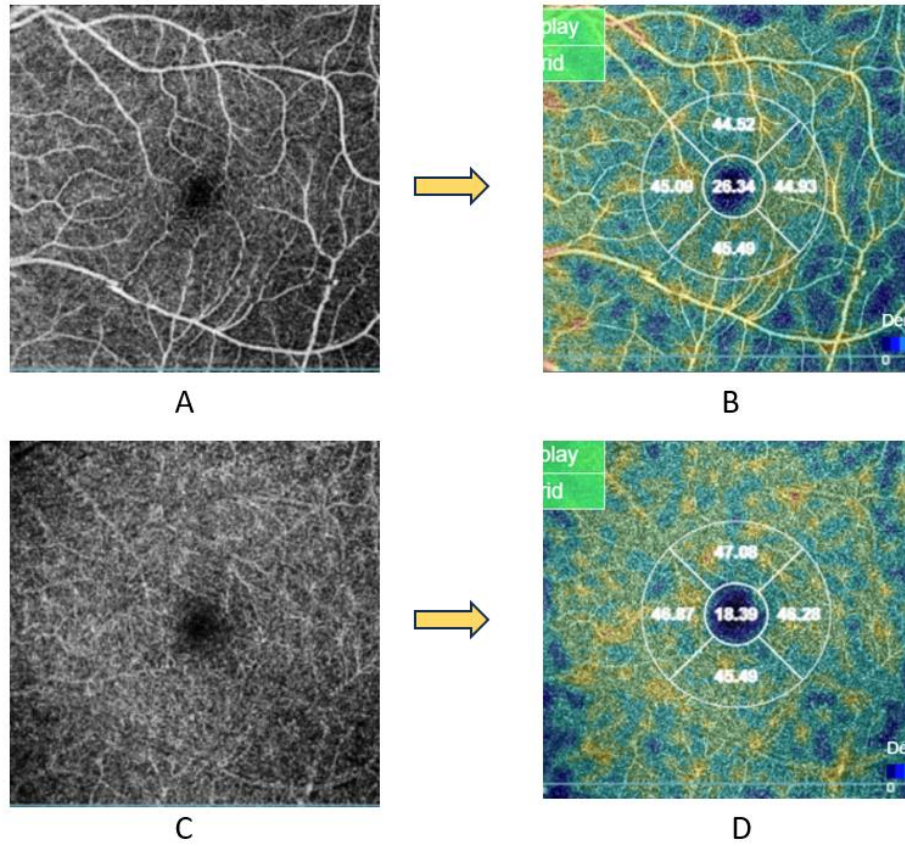
#### **3.5.1. Yüzeyel Kapiller Pleksus (YKP) ve Derin Kapiller Pleksus (DKP) Analizi**

Yüzeyel kapiller pleksus (YKP) segmentasyonu iç limitan membran (İLM) düzlemi referans alınarak yapılırken, derin kapiller pleksus (DKP) segmentasyonu iç pleksiform tabaka (İPT) ile iç nükleer tabaka (İNT) sınırları temel alınarak

gerçekleştirildi. DKP analizinde, İPT/İNT katmanı içerisinde 15,6 µm ile 70,2 µm'lik aralık dikkate alındı.

Maküler vasküler yoğunluk değerlendirmelerinde ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) ızgara sistemi kullanıldı. Bu ölçek, fovea merkezli 1 mm çaplı iç daire ile onu çevreleyen 3 mm çaplı halka bölgesinden oluşmaktadır. İç daire foveal alanı temsil ederken, 1–3 mm aralığındaki halka parafoveal bölgeyi göstermektedir. Parafoveal alan ayrıca superior, inferior, nazal ve temporal kadrantlara ayrılarak bölgesel damar yoğunluğu analiz edilmiştir.

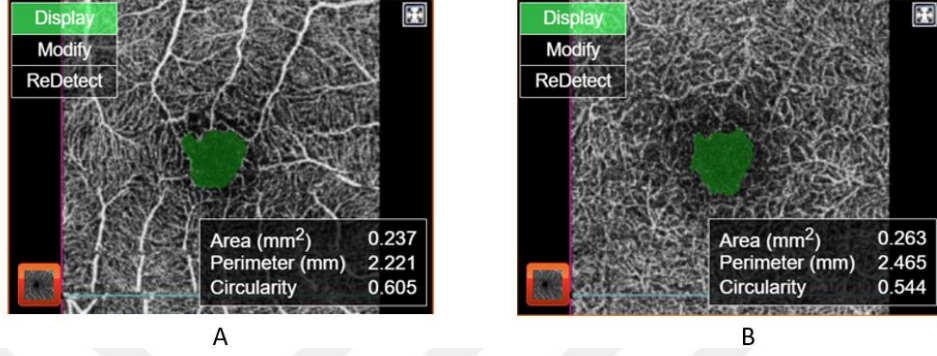
Her iki pleksusta da damar yoğunluk değerleri yüzde (%) cinsinden hesaplandı ve YKP ile DKP arasındaki farklılıklar hem global hem de kadrant bazlı olarak karşılaştırmalı şekilde incelendi (Şekil 6).



Şekil 15. Topcon DRI SS-OCT Triton cihazı ile aynı gözden elde edilen OKTA görüntüleri. A) Yüzeysel kapiller pleksus (YKP)'un projeksiyon görüntüsü. B) YKP'ye ait 6×6 mm yoğunluk haritası üzerinde damar yoğunluğunu gösteren ETDRS şablonu. C) Derin kapiller pleksus (DKP)'un projeksiyon görüntüsü. D) DKP'ye ait 6×6 mm yoğunluk haritası üzerinde damar yoğunluğunu gösteren ETDRS şablonu.

### 3.5.2. Foveal Avasküler Zon (FAZ) Analizi

FAZ değerlendirmesi, OKTA cihazının otomatik ölçüm algoritmaları kullanılarak gerçekleştirilmiş olup, 3×3 mm boyutundaki maküler OKTA görüntülerinden elde edilmiştir (Şekil 8).



Şekil 16. Topcon DRI SS-OKT Triton cihazı ile elde edilen foveal avasküler zon (FAZ) görüntüleri. A) Yüzeysel kapiller pleksus (YKP) düzeyinde FAZ analizi. B) Derin kapiller pleksus (DKP) düzeyinde FAZ analizi.

Foveal avasküler zon (FAZ) değerlendirmeleri, foveal mikropfüzyonun kantitatif analizine olanak sağlamaktadır.

Analiz kapsamında üç temel ölçüm elde edildi:

- (1) FAZ alanı (mm<sup>2</sup>), foveal avasküler bölgenin toplam yüzeyini göstermektedir;
- (2) FAZ çevresi (mm), bölge sınırını oluşturan çizginin uzunluğunu ifade etmektedir;
- (3) FAZ asirkülarite oranı, yapının dairesellikten sapma derecesini yansıtan bir indekstir.

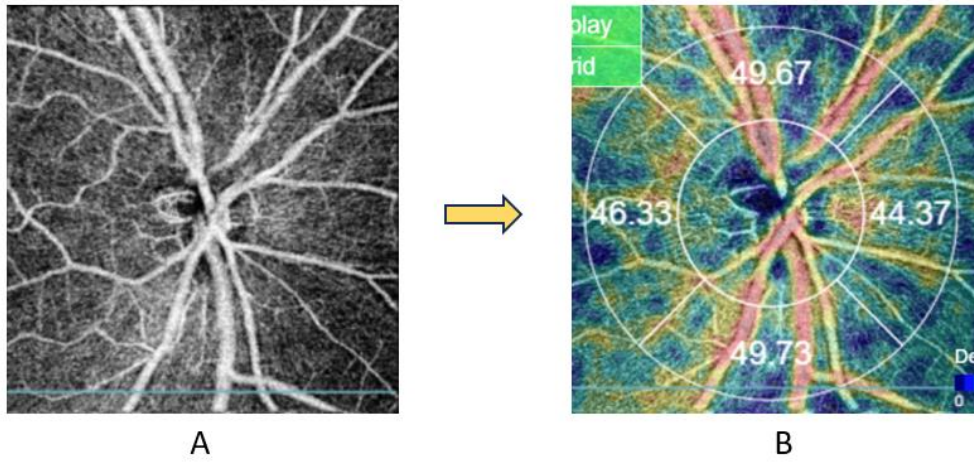
FAZ ölçümleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki farklı pleksusta gerçekleştirildi. Yüzeysel FAZ değerleri yüzeysel kapiller pleksus (YKP) segmentasyonu üzerinden, derin FAZ değerleri ise derin kapiller pleksus (DKP) tabakası temel alınarak hesaplandı. Tüm parametreler cihaz yazılımı ile otomatik olarak belirlendi ve her iki pleksusta elde edilen değerler karşılaştırmalı olarak analiz edildi (Şekil 8).

### 3.5.3. Radial Peripapiller Kapiller Pleksus (RPKP) Analizi

Peripapiller vasküler yapıların değerlendirilmesinde radial peripapiller kapiller pleksus (RPKP) segmentasyonu kullanıldı. Bu amaçla, ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) ölçeği temel alınarak optik disk merkezli analiz

gerçekleştirildi. Optik sinir başı etrafında 2 mm ve 4 mm çaplı eş merkezli halkalar oluşturuldu ve bu iki daire arasındaki 2–4 mm'lik halka bölgesi, peripapiller kapiller yoğunluk ölçümleri için esas alındı.

Bu halka bölgesi superior, inferior, nazal ve temporal olmak üzere dört ana kadrana ayrılarak her bir kadrandaki damar yoğunluğu (%) cinsinden hesaplandı. Böylece hem global hem de kadrana bazlı peripapiller damar yoğunluğu değerleri elde edilerek analiz edildi (Şekil 7).

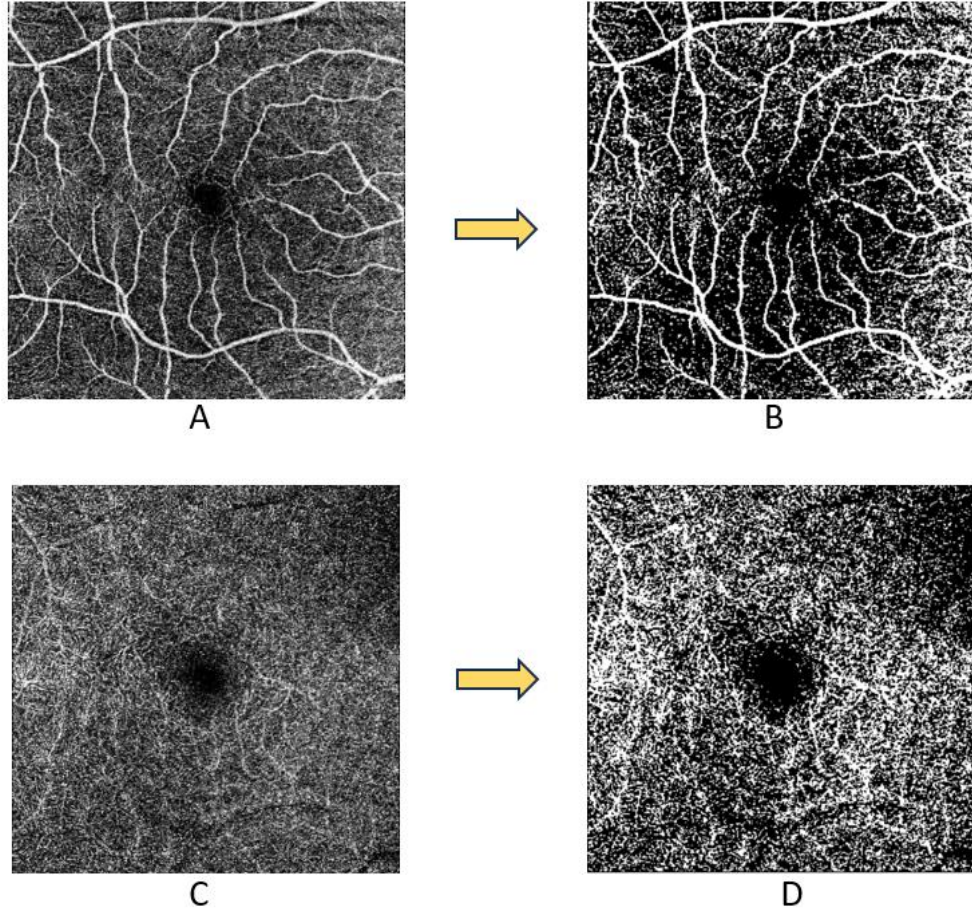


Şekil 17. Topcon DRI SS-OKT Triton cihazı ile radyal peripapiller pleksus (RPP) değerlendirilmesi. A) RPP'nin projeksiyon görüntüsü. B) 4,5×4,5 mm boyutunda yoğunluk haritasına göre renklendirilmiş OKTA anjiyogramında damar yoğunluğunu gösteren ETDRS şablonu.

#### 3.5.4. OKTA Görüntülerinin Önışlenmesi ve Nicel Analizi (ImageJ / AngioTool)

Maküler değerlendirmeler için elde edilen 6×6 mm OKTA görüntüleri DRI OCT Triton 3D Plus (Topcon, Tokyo, Japan) cihazından dışa aktarıldı ve Fiji/ImageJ yazılımı ile işlendi (Fiji; <https://imagej.net/software/fiji/>). Yüzeysel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) tabakaları ayrı ayrı analiz edildi. Tüm işlemler yalnızca IQV değeri 60 ve üzerinde olan, artefakt veya segmentasyon hatası içermeyen görüntüler üzerinde gerçekleştirildi.

Binarizasyon ve eşikleme: Görüntüler, ilk aşamada otomatik eşikleme yöntemi kullanılarak ikili (binarize) formata dönüştürüldü. Bu adımda damar yapıları beyaz piksel, damarsız alanlar ise siyah piksel olarak temsil edildi. Böylece damarsal ağın daha net ve ölçülebilir hale gelmesi sağlandı.



Şekil 18. Topcon DRI SS-OKT Triton cihazı ile elde edilen yüzeysel ve derin kapiller pleksus (YKP ve DKP) görüntüleri. A) YKP'ye ait işlenmemiş en-face anjiyogram. B) YKP'de otomatik eşikleme sonrası elde edilen binarize anjiyogram. C) DKP'ye ait işlenmemiş en-face anjiyogram. D) DKP'de otomatik eşikleme sonrası elde edilen binarize anjiyogram.

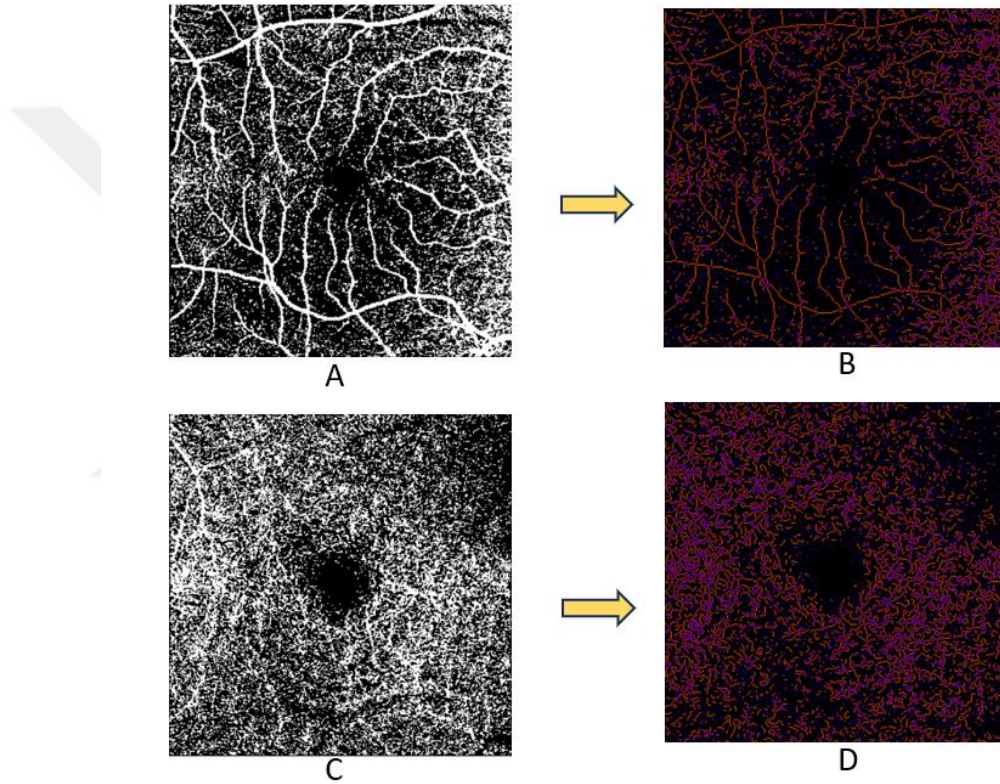
Vasküler Alan Dansitesi (VAD): Binarize edilmiş görüntülerde, damar yapısına karşılık gelen beyaz piksel sayısı ile toplam piksel sayısı oranlandı. Elde edilen değer yüzdeye çevrilerek VAD hesaplandı. VAD, perfüze damar alanının toplam görüntü alanına oranını yansıtarak damarsal yoğunluğun kantitatif ölçümünü sağlar (106).

Vasküler Uzunluk Dansitesi (VUD): Aynı binarize görüntüler iskeletleştirme eklentisi kullanılarak tek piksel kalınlığında hat yapısına indirildi. Daha sonra iskelet üzerindeki toplam damar uzunluğu, görüntüdeki toplam piksel sayısına oranlanarak VUD elde edildi. Bu parametre, damar kalınlığından bağımsız olarak tüm retinal ağın doğrusal uzunluğunu ifade eder (107).

Damar Çapı İndeksi (DCİ): Ortalama damar kalınlığını belirlemek amacıyla, binarize görüntülerden elde edilen toplam damar alanı, iskeletleştirilmiş görüntüdeki toplam

damar uzunluğuna bölündü. Bu oran damar çapı indeksi olarak kaydedildi ve damarsal genişlemeyi yansıtan bir ölçüt olarak kullanıldı (108).

Vasküler Tortuoosite İndeksi (VTİ): İskeletleştirilmiş damar ağında her bir dalın jeodezik uzunluğu ve iki uç arasındaki Öklidyen mesafe hesaplandı. VTİ, toplam damar uzunluğunun toplam Öklidyen mesafeye oranı olarak tanımlandı. Bu değer, damarların düz çizgiden sapma derecesini göstererek mikrovasküler yeniden şekillenme ve kıvrımlanma hakkında bilgi verir (109).

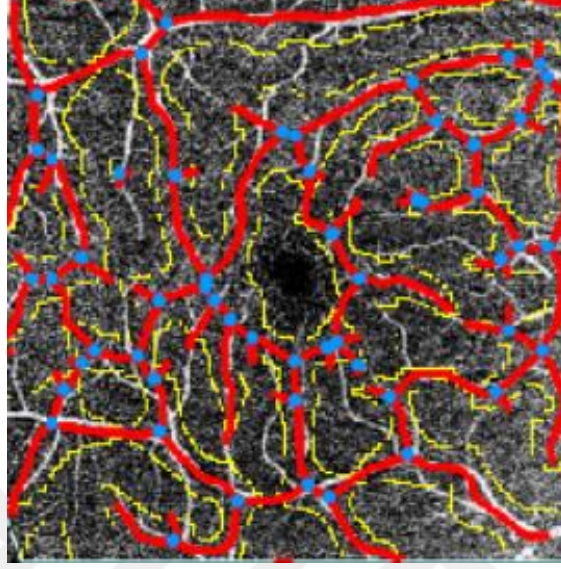


Şekil 19. Yüzeysel ve derin kapiller pleksus (YKP ve DKP) için binarize edilmiş ve ImageJ yazılımı ile iskeletleştirilmiş OKTA görüntüleri. A) YKP'nin binarize görüntüsü. B) YKP'nin iskeletleştirilmiş görüntüsü. C) DKP'nin binarize görüntüsü. D) DKP'nin iskeletleştirilmiş görüntüsü.

Fraktal Boyut (FB): Damarsal ağın dallanma karmaşıklığını ölçmek için kutu-sayma (box-counting) yöntemi kullanıldı. Binarize ve iskeletleştirilmiş görüntüler üzerinde BoneJ eklentisi aracılığıyla fraktal boyut hesaplandı. 0 ile 2 arasında değişen bu değer, ağın ne kadar kompleks ve dallanmış olduğunu gösterir (110).

Lakunarite: YKP ve DKP'ye ait 6×6 mm maküler görüntüler ayrıca AngioTool yazılımına aktarıldı. Bu yazılım yardımıyla ağın boşluk dağılımını ve heterojenliğini

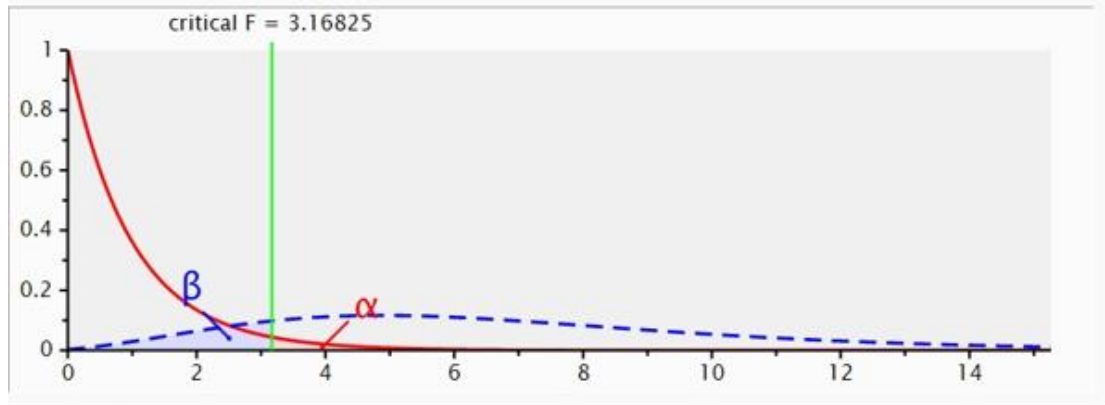
yansıtıcı ortalama lakunarite değeri elde edildi. Lakunarite, damarların alanı doldurma düzenliliğini ifade eden bir parametre olup, yüksek değerler heterojen, düşük değerler ise homojen damar yapısını göstermektedir.



Şekil 20. Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntüsünde, AngioTool yazılımı ile damar morfolojisi ve ortalama lakunarite (OEL) analizini gösteren görüntü.

### 3.6. Örneklem Büyüklüğü

Çalışmada kullanılan örneklem büyüklüğü, G\*Power 3.1.9.7 yazılımı ile yapılan *a priori* güç analizi sonucunda belirlenmiştir. Tekrarlı ölçümlü varyans analizi (ANOVA: Repeated measures, within factors) için, orta düzey etki büyüklüğü ( $f = 0,25$ ), %5 hata payı ( $\alpha = 0,05$ ) ve %80 güç ( $1-\beta = 0,80$ ) değerleri kullanılarak yapılan hesaplama sonucunda, toplam minimum örneklem büyüklüğü **30** olarak bulunmuştur



Şekil 21. G\*Power 3.1.9.7 yazılımı ile gerçekleştirilen güç analizi grafiği. Grafik, %5 hata payı ( $\alpha = 0,05$ ), %80 güç ( $1-\beta = 0,80$ ) ve orta düzey etki büyüklüğü ( $f = 0,25$ ) için kritik F değerini (3,168) göstermektedir.

Güç analizi sonucunda elde edilen parametreler aşağıdaki gibidir:

- Noncentrality parametresi ( $\lambda$ ): 11,25
- Kritik F değeri: 3,168
- Serbestlik derecesi (df): 2/54
- Toplam örneklem büyüklüğü: 30
- Gerçek güç (actual power): 0,839

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 26.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerleri, istatistiksel analizlerde kullanılmak üzere minimum çözünürlük açısının logaritmasına (logMAR) dönüştürülmüştür.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca (minimum–maksimum) değerleri şeklinde sunulmuştur.

Normal dağılıma uygun olan parametrelerde, üç farklı zaman noktasındaki bağımlı gruplar arasındaki değişimi değerlendirmek için tekrarlanan ölçümlü ANOVA uygulanmıştır. Anlamlılık saptanan durumlarda farkın hangi zaman aralıklarından kaynaklandığını belirlemek üzere ikili karşılaştırmalar (Pairwise Comparisons) yapılmış, çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uymayan parametrelerde ise üç farklı zaman noktasındaki ölçümler arasındaki farklılıklar Friedman testi ile analiz edilmiştir. Anlamlı fark saptanan parametrelerde, ikili karşılaştırmalar için Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Bonferroni düzeltmesi uygulandığında ise anlamlılık düzeyi  $p < 0,0016$  olarak değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız, Ocak 2024 – Haziran 2025 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı kornea biriminde takip edilen ve keratokonus tanısı alarak  $7.2 \text{ J/cm}^2$  hızlandırılmış korneal kollajen çapraz bağlama (HKKÇB) tedavisi uygulanan hastaların prospektif olarak toplanan klinik verileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 60 hastaya ait toplam 100 göz dahil edilmiştir. Çalışmamızda, yaş ortancası 25 yıl (18–32) olan 60 hastaya ait toplam 100 göz değerlendirmeye alınmıştır. Katılımcıların %40'ı (n=24) kadın, %60'ı (n=36) erkekti. Tedavi uygulanan gözlerin dağılımı incelendiğinde, %60'ında (n=40) her iki göze (bilateral), %40'ında (n=20) tek göze (unilateral) işlem uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

<b>Parametreler</b>	
<b>Yaş (yıl), ortanca (min–maks)</b>	25 (18-32)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın n, (%)	24 (40)
Erkek n, (%)	36 (60)
<b>Taraf</b>	
Bilateral n, (%)	40 (60)
Unilateral n,(%)	20 (40)

Çalışmamızda, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR) ortanca değeri preoperatif dönemde 0,15 (0,00–1,00) iken, postoperatif 1. ayda 0,22 (0,00–1,00) ve postoperatif 3. ayda tekrar 0,15 (0,00–1,00) olarak ölçülmüştür. Zaman içi karşılaştırmalarda tüm ikili analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Sferik refraksiyon (D) ortanca değeri preoperatifte -2,25 (-14,00 – 1,25), postoperatif 1. ayda -1,75 (-13,00 – -1,50) ve postoperatif 3. ayda -1,50 (-10,50 – -1,00) olarak belirlenmiştir. Üç zaman noktası arasındaki tüm karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Silindirik refraksiyon (D) ortancası preoperatifte -3,25 (-8,00 – -3,50), postoperatif 1. ayda -3,00 (-8,00 – -0,25) ve postoperatif 3. ayda -2,50 (-7,00 – 0,00) olarak

ölçülmüştür. Tüm zaman noktaları arasında yapılan ikili karşılaştırmalar anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Sferik eşdeğer (D) ortanca değeri preoperatifte -3,87 (-14,75 – -0,25), postoperatif 1. ayda -3,25 (-13,50 – 0,00) ve postoperatif 3. ayda -2,87 (-11,75 – 0,00) olarak kaydedilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda her üç zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Görme keskinliği, sferik ve silindirik refraksiyon değerleri ile sferik eşdeğerin (SE) preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay ölçümleri

Parametreler	Preop	Postop 1. Ay	Postop 3. Ay	p-değeri
<b>EİDGK</b>	0,15 (0,00–1,00)	0,22 (0,00–1,00)	0,15 (0,00–1,00)	< 0.001 <sup>a</sup> p1= <0.001 p2=< 0.001 p3=< 0.001
<b>SF (D)</b>	-2,25 (-14,00 – 1,25)	-1,75 (-13,00 – -1,50)	-1,50 (-10,50 – -1,00)	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.001 p2=< 0.001 p3=< 0.001
<b>SL (D)</b>	-3,25 (-8,00–-3,50)	-3,0 (-8,00–-0,25)	-2,50 (-7,00–0,00)	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.001 p2=< 0.001 p3=< 0.001
<b>SE (D)</b>	-3,87 (-14,75–-0,25)	-3,25 (-13,50–0,00)	-2,87 (-11,75–0,00)	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.001 p2=< 0.001 p3=< 0.001

EİDGK: En İyi düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR), SF: Sferik refraksiyon (D), SL: Silindirik refraksiyon (D), SE: Sferik eşdeğer (D).

Veriler dağılım özelliklerine göre; normal dağılıma uyanlar için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ise ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur.

p1: Preop ile Postop 1. ay karşılaştırması,

p2: Preop ile Postop 3. ay karşılaştırması,

p3: Postop 1. ay ile Postop 3. ay karşılaştırması

a= Friedman testi

Bu çalışmada endotel hücre sayısı preoperatif dönemde ortalama  $2525,26 \pm 241,90$  hücre/mm<sup>2</sup> olarak ölçülmüştür. Postoperatif 1. ayda bu değer  $2406,43 \pm 235,84$  hücre/mm<sup>2</sup>, 3. ayda ise  $2520,05 \pm 244,56$  hücre/mm<sup>2</sup> olarak kaydedilmiştir. Zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,097$ ).

Santral korneal kalınlık (SKK), preoperatif dönemde ortalama  $492,81 \pm 34,05$   $\mu\text{m}$  iken, postoperatif 1. ayda ortanca 464,5 (401–570)  $\mu\text{m}$ , 3. ayda ise 451 (398–558)  $\mu\text{m}$

olarak saptanmıştır. Tüm zaman noktaları arasındaki ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ).

En ince korneal kalınlık (EİKK), preoperatif dönemde ortalama  $477,20 \pm 33,99 \mu\text{m}$ , postoperatif 1. ayda ortalama  $450,5$  ( $398-563$ )  $\mu\text{m}$  ve postoperatif 3. ayda  $440$  ( $395-552$ )  $\mu\text{m}$  olarak belirlenmiştir. Üç zaman noktası arasında yapılan tüm karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 3).

Tablo 3. Endotel hücre sayısı ile santral ve en ince korneal kalınlıkların (SKK ve EİKK) preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay ölçümleri

Parametreler	Preop	Postop 1. Ay	Postop 3. Ay	p-değeri
<b>Endotel Hücre Sayısı</b>	$2525,26 \pm 241,90$	$2406,43 \pm 235,84$	$2520,05 \pm 244,56$	$0,097^a$
<b>SKK (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	$492,81 \pm 34,05$	$464,5$ ( $401-570$ )	$451$ ( $398-558$ )	$< 0,001^b$ $p1= < 0,001$ $p2=< 0,001$ $p3=< 0,001$
<b>EİKK (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	$477,20 \pm 33,99$	$450,5$ ( $398-563$ )	$440$ ( $395-552$ )	$< 0,001^b$ $p1= < 0,001$ $p2=< 0,001$ $p3=< 0,001$

SKK: Santral korneal kalınlık, EİKK: En ince korneal kalınlık

Veriler dağılım özelliklerine göre; normal dağılıma uyanlar için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ise ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur.

p1: Preoperatif ile Postoperatif 1. ay karşılaştırması,

p2: Preoperatif ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması,

p3: Postoperatif 1. ay ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması

a= Tekrarlı ölçümler ANOVA testi

b= Friedman testi

Preoperatif ve postoperatif dönemler karşılaştırıldığında, maksimum keratometri (Kmax) ortanca değeri preoperatifte  $51,85$  ( $42,80-75,40$ ) D, postoperatif 1. ayda  $52,35$  ( $42,50-75,00$ ) D, 3. ayda ise  $51,90$  ( $42,40-75,10$ ) D olarak ölçülmüştür. Üç zaman noktası arasındaki tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

K1 (düz aks üzerindeki keratometri) ortanca değeri preoperatifte  $43,80$  ( $39,90-56,30$ ) D, postoperatif 1. ayda  $43,70$  ( $38,10-55,70$ ) D, postoperatif 3. ayda ise  $43,20$  ( $38,20-$

55,60) D olarak bulunmuştur. Tüm zaman noktaları arasında yapılan karşılaştırmalar anlamlı sonuç vermiştir ( $p<0,001$ ).

K2 (dik aks üzerindeki keratometri) ortanca değeri preoperatifte 46,85 (40,90–63,40) D, postoperatif 1. ayda 47,00 (39,20–62,30) D, postoperatif 3. ayda ise ortalama 46,99  $\pm$  3,94 D olarak belirlenmiştir. Preoperatif ile postoperatif 1. ay karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,767$ ); ancak diğer iki karşılaştırmada anlamlı fark mevcuttur ( $p<0,001$ ).

Ortalama keratometri (Km) ortanca değeri preoperatifte 45,25 (40,30–59,50) D, postoperatif 1. ayda 45,25 (38,80–58,70) D, postoperatif 3. ayda ise 44,90 (38,60–58,50) D olarak ölçülmüştür. Preoperatif ile 1. ay karşılaştırmasında anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,603$ ), ancak diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (Tablo 4).

Tablo 4. Korneal keratometri parametrelerinin preoperatif, postoperatif 1. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Preop	Postop 1. Ay	Postop 3. Ay	p-değeri
<b>Kmax</b>	51,85 (42,80-75,40)	52,35 (42,50-75,00)	51,90 (42,40-75,10)	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> <b>p1= &lt; 0.001</b> <b>p2=&lt; 0.001</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
<b>K1</b>	43,80 (39,90-56,30)	43,70 (38,10-55,70)	43,20 (38,20-55,60)	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> p1= 0.033 <b>p2=&lt; 0.001</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
<b>K2</b>	46,85 (40,90-63,40)	47,00 (39,30-62,30)	46,99 $\pm$ 3,94	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> p1= 0.767 <b>p2=&lt; 0.001</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
<b>Km</b>	45,25 (40,30-59,50)	45,25 (38,80-58,70)	44,90 (38,60-58,50)	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> p1= 0.603 <b>p2=&lt; 0.001</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>

Kmax: Maksimum Keratometri, K1: Düz aks üzerindeki keratometri değeri, K2: Dik aks üzerindeki keratometri değeri, Km: Ortalama Keratometri Veriler dağılım özelliklerine göre; normal dağılıma uyanlar için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ise ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur.

p1: Preoperatif ile Postoperatif 1. ay karşılaştırması,

p2: Preoperatif ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması,

p3: Postoperatif 1. ay ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması

a= Friedman testi

Retina sinir lifi tabakası (RSLT) ortanca değeri preoperatif dönemde 105 (87–129)  $\mu$ m, postoperatif 1. ayda 107,41  $\pm$  10,34  $\mu$ m, postoperatif 3. ayda ise 106 (88–129)

$\mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür. Zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,392$ ).

Gangliyon hücre analizinde dış toplam ortanca değer preoperatifte 15 (8–28), postoperatif 1. ayda 14 (8–26), postoperatif 3. ayda ise 15 (8–27) olarak saptanmıştır. Yapılan karşılaştırmalarda, her üç zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0,008$ ).

İç gangliyon hücre analizinde; superior (S) bölge ortanca değeri sırasıyla 53 (34–63), 54 (44–64) ve 54 (41–62)  $\mu\text{m}$  olup, zaman içi değişim sınırdan anlamlılık göstermiştir ( $p=0,058$ ).

Nazal (N) bölge ortalama değeri preoperatifte  $51,39 \pm 5,41 \mu\text{m}$ , postoperatif 1. ayda  $52,15 \pm 5,20 \mu\text{m}$  ve postoperatif 3. ayda  $52,15 \pm 5,06 \mu\text{m}$  olarak belirlenmiş; sadece postoperatif 1. ay ile 3. ay karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,006$ ).

İnferior (I) bölge ortalama değeri sırasıyla  $53,20 \pm 4,41 \mu\text{m}$ ,  $52,74 \pm 4,34 \mu\text{m}$  ve  $53,08 \pm 4,22 \mu\text{m}$  olup, postoperatif 1. ay ile 3. ay arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark görülmüştür ( $p=0,002$ ).

Temporal (T) bölge ortanca değeri preoperatifte  $48,93 \pm 4,94 \mu\text{m}$ , postoperatif 1. ayda  $48,16 \pm 5,13 \mu\text{m}$  ve postoperatif 3. ayda 48 (38–60)  $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüş; preoperatif ile 1. ay ve 1. ay ile 3. ay arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,002$ ).

Dış gangliyon hücre analizinde; superior (S), nazal (N), inferior (I) ve temporal (T) bölgelerde ölçülen değerler arasında üç zaman noktasında da anlamlı fark bulunmamıştır (tümü için  $p>0,05$ ).

Santral maküla kalınlığı (SMK) ortalama değeri preoperatifte  $268,20 \pm 19,22 \mu\text{m}$ , postoperatif 1. ayda  $268,02 \pm 19,27 \mu\text{m}$ , postoperatif 3. ayda ise ortanca 271 (228–373)  $\mu\text{m}$  olarak hesaplanmıştır. Zaman içindeki değişim anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Koroidal kalınlık ortalama değeri preoperatifte  $303,42 \pm 40,33 \mu\text{m}$ , postoperatif 1. ayda  $306,16 \pm 40,52 \mu\text{m}$ , postoperatif 3. ayda ise  $305,42 \pm 40,19 \mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür. Postoperatif dönemlerde preoperatif döneme kıyasla anlamlı artış gözlenmiştir ( $p<0,001$ ) (Tablo 5).

Tablo 5. Retina sinir lifi kalınlığı, gangliyon hücre analizi parametreleri, santral maküla kalınlığı ve koroidal kalınlığın preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Preop	Postop 1. Ay	Postop 3. Ay	p-değeri
RSLT, µm	105 (87-129)	107,41 ± 10,34	106 (88-129)	0,393 <sup>a</sup>
<b>GHA orta , µm</b>	15 (8-28)	14 (8-26)	15 (8-27)	<b>0.008<sup>a</sup></b> p1=0.405 <sup>a</sup> p2= <b>0.016<sup>b</sup></b> p3= <b>0.010<sup>c</sup></b>
<b>GHA iç</b>				
S, µm	53 (34-63)	54 (44-64)	54 (41-62)	0,058 <sup>a</sup>
N, µm	51,39 ± 5,41	51,22 ± 5,0	52,15 ± 5,06	<b>0.005<sup>b</sup></b> p1=1.000 p2= <b>0.014</b> p3= <b>0.002</b>
I, µm	53,20 ± 4,41	52,74 ± 4,34	53,08 ± 4,22	0,419 <sup>b</sup>
T, µm	48,93 ± 4,94	48,16 ± 5,13	48 (38-60)	<b>0.002<sup>a</sup></b> p1= <b>0.010</b> p2=0.899 p3= <b>0.002</b>
<b>GHA dış</b>				
S, µm	35 (28-44)	35 (23-49)	34 (28-42)	0,152 <sup>a</sup>
N, µm	39,50 (31-49)	39,92 ± 4,50	39,59 ± 3,58	0,221 <sup>a</sup>
I, µm	35 (27-41)	34,92 ± 3,63	35 (28-42)	0,943 <sup>a</sup>
T, µm	37,55 ± 4,66	37(28-49)	38 (27-47)	0,051 <sup>a</sup>
<b>SMK, µm</b>	268,20 ± 19,22	268,02 ± 19,27	271,0(228-373)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> p1=0.198 p2= <b>&lt; 0.001</b> p3= <b>&lt; 0.001</b>
<b>Koroidal Kalınlık, µm</b>	303,42 ± 40,33	306,13 ± 40,52	305,42 ± 40,19	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b> p1= <b>&lt;0.001</b> p2= <b>&lt; 0.001</b> p3=0.401
GHA: Gangliyon hücre analizi, S: superior, N: nazal, T: temporal, I: inferior, µm: mikrometre, SMK: santral maküla kalınlığı, RSLT: retina sinir lifi tabakası Veriler dağılım özelliklerine göre; normal dağılıma uyanlar için ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ise ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur. p1: Preoperatif ile Postoperatif 1. ay karşılaştırması, p2: Preoperatif ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması, p3: Postoperatif 1. ay ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması a= Friedman testi b= Tekrarlı ölçümler ANOVA testi				

OKT-A ile ölçülen yüzeysel kapiller pleksus (YKP) foveal vasküler dansite (VD) ortalama değeri preoperatifte %22,19 (10,21-31,20) iken, postoperatif 1. ayda %20,07 ± 4,52 ve postoperatif 3. ayda %21,64 ± 4,40 olarak ölçülmüştür. Üç zaman noktası arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

YKP VD bölgesel değerlendirildiğinde; superior (mS) alanda ortalama değerler sırasıyla  $41,82 \pm 4,13$ ,  $40,29 \pm 4,20$  ve  $42,60 \pm 3,92$  olarak hesaplanmıştır. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,007$ ).

Nazal (mN) alanda sırasıyla  $42,44 \pm 3,96$ ,  $40,81 \pm 4,41$  ve  $43,56$  (32,14–49,87) olarak ölçülmüş; özellikle postoperatif 3. ay değerleriyle birlikte anlamlı fark elde edilmiştir ( $p<0,001$ ).

İnferior (mİ) bölgede preoperatif ortalama  $41,53 \pm 4,11$  iken, postoperatif 1. ayda  $40,05 \pm 4,32$  ve 3. ayda  $42,38 \pm 3,88$  olarak kaydedilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,004$ ).

Temporal (mT) alandaki ortalama değerler  $43,84 \pm 3,26$ ,  $42,92$  (24,76–50,25) ve  $44,02 \pm 3,31$  olup zaman içi fark anlamlıdır ( $p<0,001$ ).

Derin kapiller pleksus (DKP) foveal VD ortalama değeri preoperatifte  $15,52 \pm 4,36$ , postoperatif 1. ayda  $14,51$  (7,01–27,11) ve postoperatif 3. ayda  $15,64 \pm 4,06$  olarak ölçülmüştür. Zaman içindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$ ).

DKP VD'nin bölgesel analizi yapıldığında; superior alanda değerler sırasıyla  $45,48$  (19,68–53,61),  $43,0$  (18,14–51,71) ve  $45,56$  (26,32–53,99) olarak ölçülmüştür. Preop ve 1. ay ile 1. ve 3. ay karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Nazal alandaki ortalamalar sırasıyla  $46,75$  (18,46–55,12),  $45,20$  (17,0–54,06) ve  $46,93$  (22,52–54,57) olup; anlamlılık postoperatif 3. ayda belirginleşmiştir ( $p<0,001$ ) (Tablo 6).

Tablo 6. Preoperatif, postoperatif 1. ve 3. ayda OKTA ile ölçülen yüzeyel ve derin kapiller pleksus vasküler dansite (VD) değerlerinin karşılaştırılması

MakulaOKTA	Preop	Postop 1. Ay	Postop 3. Ay	p-değeri
<b>YKP Foveal VD (%)</b>	22,19 (10,21-31,20)	20,07 ± 4,52	21,64 ± 4,40	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> <b>p1=0,003</b> <b>p2= &lt; 0.001</b> <b>p3= &lt; 0.001</b>
<b>YKP VD (%)</b>				
mS	41,82 ± 4,13	40,29 ± 4,20	42,60 ± 3,92	<b>0.007<sup>b</sup></b> <b>p1=0.002</b> <b>p2=0.021</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
mN	42,44 ± 3,96	40,81 ± 4,41	43,56 (32,14-49,87)	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> <b>p1=&lt; 0.001</b> <b>p2= 0.661</b> <b>p3=&lt;0.001</b>
mİ	41,53 ± 4,11	40,05 ± 4,32	42,38 ± 3,88	<b>0.004<sup>b</sup></b> <b>p1=0.001</b> <b>p2=0.013</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
mT	43,84 ± 3,26	42,92 (24,76-50,25)	44,02 ± 3,31	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> <b>p1=&lt; 0.001</b> <b>p2=0.916</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
<b>DKP Foveal VD (%)</b>	15,52 ± 4,36	14,51 (7,01-27,11)	15,64 ± 4,06	<b>0.003<sup>a</sup></b> <b>p1=0.004</b> <b>p2= 0.802</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
<b>DKP VD (%)</b>				
mS	45,48 (19,68-53,61)	43,0 (18,14-51,71)	45,56 (26,32-53,99)	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> <b>p1=&lt; 0.001</b> <b>p2=0.550</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
mN	46,75 (18,46-55,12)	45,20 (17,0-54,06)	46,93 (22,52-54,57)	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> <b>p1=0.001</b> <b>p2=0.537</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
mİ	45,06 (15,75-52,03)	43,40 (15,45-52,17)	45,39 (18,09-53,01)	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> <b>p1=&lt; 0.001</b> <b>p2=0.987</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
mT	45,99 (21,64-51,81)	43,33 (21,93-51,31)	45,28 (23,14-51,86)	<b>&lt; 0.001<sup>a</sup></b> <b>p1=&lt; 0.001</b> <b>p2=0.103</b> <b>p3=&lt; 0.001</b>
<p>YKP: yüzeyel kapiller pleksus, DKP: derin kapiller pleksus, VD: vasküler dansite, OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, mS: makuler süperior, mN: makuler nazal, mİ: makuler inferior, mT: makuler temporal Veriler dağılım özelliklerine göre; normal dağılıma uyanlar için ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ise ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur.  p1: Preoperatif ile Postoperatif 1. ay karşılaştırması,  p2: Preoperatif ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması,  p3: Postoperatif 1. ay ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması  a= Friedman testi  b= Tekrarlı ölçümler ANOVA testi</p>				

OKT-A ile değerlendirilen yüzeyel kapiller pleksus (YKP) foveal avasküler zon (FAZ) parametreleri incelendiğinde; alan ortalama değeri preoperatifte  $0,28 \pm 0,09 \text{ mm}^2$ , postoperatif 1. ayda  $0,28 (0,12-0,52) \text{ mm}^2$ , postoperatif 3. ayda ise  $0,28 \pm 0,09 \text{ mm}^2$  olarak ölçülmüştür. Zaman içi değişim anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,180$ ).

YKP FAZ sirkülerite ortalaması sırasıyla  $0,59 \pm 0,08$ ,  $0,58 \pm 0,07$  ve  $0,58 \pm 0,07$  olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,070$ ). Perimetre (çevresel uzunluk) değerleri ise preoperatifte  $2,41 \pm 0,41$  mm, postoperatif 1. ayda  $2,42 \pm 0,43$  mm, postoperatif 3. ayda ise  $2,45$  ( $1,49-3,19$ ) mm olarak kaydedilmiş, bu farklılık anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,845$ ).

Derin kapiller pleksus (DKP) FAZ alanı ortalama değeri preoperatifte  $0,30 \pm 0,09$  mm<sup>2</sup>, postoperatif 1. ayda  $0,30 \pm 0,10$  mm<sup>2</sup> ve postoperatif 3. ayda  $0,29 \pm 0,10$  mm<sup>2</sup> olarak ölçülmüştür. Zaman içi farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,156$ ).

DKP sirkülerite ortalaması sırasıyla  $0,57 \pm 0,07$ ,  $0,57 \pm 0,07$  ve  $0,58 \pm 0,06$  olarak hesaplanmış, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,276$ ).

DKP FAZ perimetresi preoperatifte  $2,51 \pm 0,41$  mm, postoperatif 1. ayda  $2,51 \pm 0,43$  mm, postoperatif 3. ayda ise  $2,54$  ( $1,82-3,19$ ) mm olarak ölçülmüş, yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,521$ ) (Tablo 7).

Tablo 7. Yüzeysel ve derin kapiller pleksus FAZ parametrelerinin preoperatif, postoperatif 1. ay ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

Faz OKTA	Preop	Postop 1. Ay	Postop 3. Ay	p-değeri
<b>FAZ YKP</b>				
Alan (mm <sup>2</sup> )	$0,28 \pm 0,09$	$0,28$ ( $0,12-0,52$ )	$0,28 \pm 0,09$	$0,180^a$
Sirkülerite	$0,59 \pm 0,08$	$0,58 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,07$	$0,070^b$
Perimetre (mm)	$2,41 \pm 0,41$	$2,42 \pm 0,43$	$2,45$ ( $1,49-3,19$ )	$0,845^a$
<b>FAZ DKP</b>				
Alan (mm <sup>2</sup> )	$0,30 \pm 0,09$	$0,30 \pm 0,10$	$0,29$ ( $0,14-0,50$ )	$0,156^a$
Sirkülerite	$0,57 \pm 0,07$	$0,57 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,06$	$0,276^b$
Perimetre (mm)	$2,51 \pm 0,41$	$2,51 \pm 0,43$	$2,54$ ( $1,82-3,19$ )	$0,521^a$

FAZ: foveal avasküler zon, YKP: yüzeysel kapiller pleksus, DKP: derin kapiller pleksus, OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, mm: milimetre, mm<sup>2</sup>: milimetrekare

Veriler dağılım özelliklerine göre; normal dağılıma uyanlar için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ise ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur.

a= Friedman testi

b= Tekrarlı ölçümler ANOVA testi

Radial peripapiller kapiller pleksus (RPKP) vasküler dansite (VD) ölçümleri bölgesel olarak değerlendirildiğinde; superior ( $p^S$ ) alanda preoperatif ortalama  $50,15 \pm 2,47$ , postoperatif 1. ayda  $49,81 \pm 2,65$ , postoperatif 3. ayda ise  $51,18$  ( $45,01-56,26$ ) olarak ölçülmüştür. Zaman içi değişim anlamlı bulunmuştur ( $p=0,010$ ); ancak bu fark

yalnızca postoperatif 3. ay ile diğer zaman noktaları arasında anlamlıdır ( $p_2=0,001$ ;  $p_3<0,001$ ).

Nazal ( $p^N$ ) alandaki ortalama değerler sırasıyla  $\%45,84 \pm 2,27$ ,  $\%45,06 \pm 2,63$  ve  $\%46,22$  (37,48–50,34) olarak hesaplanmıştır. Bu değişim de istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,001$ ); anlamlılık preoperatif dönem ile postoperatif 1.ay ve postoperatif 1.ay ile 3.ay karşılaştırmalarında saptanmıştır ( $p_1=0,001$ ;  $p_3<0,001$ ).

İnferior ( $p^I$ ) bölgedeki vasküler dansite değerleri sırasıyla  $\%50,90 \pm 2,59$ ,  $\%51,11$  (43,18–55,96) ve  $\%51,28 \pm 2,28$  olarak ölçülmüş olup, zaman içi karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,538$ ).

Temporal ( $p^T$ ) alandaki değerler ise preoperatifte  $\%46,13 \pm 2,54$ , postoperatif 1. ayda  $\%45,70 \pm 2,86$  ve postoperatif 3. ayda  $\%46,27$  (33,38–51,94) olarak belirlenmiştir. Bu bölgedeki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,111$ ) (Tablo 8).

Tablo 8. Radial peripapiller kapiller pleksus alanında OKTA ölçümleri ile belirlenen vasküler dansite değişikliklerinin preoperatif, postoperatif 1. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

Peripapiller OKTA	Preop	Postop 1. Ay	Postop 3. Ay	p-değeri
<b>RPKP VD (%)</b>				
$p^S$	50,15 $\pm$ 2,47	49,81 $\pm$ 2,65	51,18 (45,01-56,26)	<b>0.010<sup>a</sup></b> $p_1=0.251$ <b><math>p_2=0.001</math></b> <b><math>p_3&lt;0.001</math></b>
$p^N$	45,84 $\pm$ 2,27	45,06 $\pm$ 2,63	46,22 (37,48-50,34)	<b>0.001<sup>a</sup></b> <b><math>p_1=0.001</math></b> $p_2=0.881$ <b><math>p_3&lt;0.001</math></b>
$p^I$	50,90 $\pm$ 2,59	51,11 (43,18-55,96)	51,28 $\pm$ 2,28	0,538 <sup>a</sup>
$p^T$	46,13 $\pm$ 2,54	45,70 $\pm$ 2,86	46,27 (33,38-51,94)	0,111 <sup>a</sup>

RPKP: radial peripapiller kapiller pleksus, VD: vasküler dansite, OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi,  $p^S$ : peripapiller süperior,  $p^N$ : peripapiller nazal,  $p^I$ : peripapiller inferior,  $p^T$ :peripapiller temporal

Veriler dağılım özelliklerine göre; normal dağılıma uyanlar için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ise ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur.

$p_1$ : Preoperatif ile Postoperatif 1. ay karşılaştırması,

$p_2$ : Preoperatif ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması,

$p_3$ : Postoperatif 1. ay ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması

a= Friedman testi

Yüzeysel kapiller pleksus (YKP) vasküler alan dansitesi (VAD) ortalama değeri preoperatifte  $\%34,67 \pm 3,09$ , postoperatif 1. ayda  $\%32,42$  (27,70–41,59) ve postoperatif 3. ayda  $\%35,71 \pm 2,94$  olarak ölçülmüştür. Tüm zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Yüzeysel vasküler uzunluk dansitesi (VUD) değerleri sırasıyla %18,29 (14,70-24,86), %17,59 ± 2,22 ve %18,68 (15,18-25,0) olarak hesaplanmış ve her üç zaman dilimi arasında anlamlı fark görülmüştür (p<0,001).

YKP damar çapı indeksi (DÇİ) preoperatifte 1,87 ± 0,11, postoperatif 1. ayda 1,85 ± 0,11 ve postoperatif 3. ayda 1,88 ± 0,12 olarak ölçülmüş; ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,197).

YKP vasküler tortuoza indeksi (VTİ) ise sırasıyla 1,47 ± 0,06, 1,49 ± 0,05 ve 1,48 ± 0,06 olarak kaydedilmiş ve zaman içi değişim anlamlılık göstermemiştir (p=0,815).

YKP fraktal boyut değerleri preoperatif dönemde 1,95 (1,87-1,97), postoperatif 1. ayda 1,95 (1,88-1,97) ve 3. ayda 1,95 (1,89-1,98) olarak saptanmıştır. Zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Alt grup analizlerinde preoperatif dönem ile 1. ay (p1=0,019) ve 3. ay (p2=0,005) arasında anlamlı farklılık izlenirken, 1. ve 3. ay arasındaki karşılaştırma da istatistiksel olarak anlamlıdır (p3=0,002).

YKP ortalama lakünatire (OEL) preoperatifte 0,08 (0,07-0,99), postoperatif 1. ayda 0,08 (0,07-0,73) ve postoperatif 3. ayda 0,08 (0,07-0,98) olarak belirlenmiş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,117).

Derin kapiller pleksus (DKP) VAD değeri preoperatifte %37,81 ± 4,66, postoperatif 1. ayda %36,26 (21,76-44,34), postoperatif 3. ayda ise %39,21 (22,66-48,91) olarak ölçülmüş; üç zaman noktası arasında anlamlı fark mevcuttur (p<0,001).

DKP VUD ortalamaları sırasıyla %23,29 ± 2,82, %22,39 ± 2,69 ve %23,99 (15,53-29,01) olup, tüm karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001).

DKP DÇİ preoperatifte 1,61 (1,42-1,98), postoperatif 1. ayda 1,59 (1,39-1,92), postoperatif 3. ayda ise 1,62 ± 0,07 olarak ölçülmüş ve zaman içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001).

DKP VTİ değerleri sırasıyla 1,69 (1,45-2,15), 1,69 (1,46-2,02) ve 1,69 ± 0,07 olup, anlamlılık düzeyi üç zaman diliminde de korunmuştur (p<0,001).

DKP fraktal boyut değerleri preop, 1. ay ve 3. ayda sırasıyla 1,96 (1,90-1,97), 1,96 (1,67-1,97) ve 1,96 (1,90-1,98) olarak ölçülmüş; postoperatif dönemlerde preoperatif döneme kıyasla anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001).

DKP OEL değerleri preoperatifte 0,08 (0,06-0,14), postoperatif 1. ayda 0,08 ± 0,01 ve 3. ayda 0,08 (0,07-0,13) olarak kaydedilmiştir. Zaman içi farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Alt karşılaştırmalarda preop-1. ay arasında anlamlı fark saptanmıştır (p1<0,001). Preop-3. ay karşılaştırması da anlamlıdır (p2=0,013).

Buna karşılık, 1.–3. ay karşılaştırmasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p3=0,374) (Tablo 9).

Tablo 9. Yüzeysel ve derin kapiller pleksus parametrelerinin (ImageJ / AngioTool yazılımı ile analiz edilen) preoperatif, postoperatif 1. ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Preop	Postop 1. Ay	Postop 3. Ay	P-Değeri
<b>YKP</b>				
VAD (%)	34,67 ± 3,09	32,42 (27,70-41,59)	35,71 ± 2,94	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.001 p2=< 0.001 p3=< 0.001
VUD (%)	18,29 (14,70-24,86)	17,89 ± 2,22	18,68 (15,18-25,0)	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.001 p2= 0.001 p3=< 0.001
DÇİ	1,87 ± 0,11	1,85 ± 0,11	1,88 ± 0,12	0.197 <sup>b</sup>
VTİ	1,47 ± 0,06	1,49 ± 0,05	1,48 ± 0,06	0.815 <sup>b</sup>
Fraktal boyut	1,95 (1,87-1,97)	1,95 (1,88-1,97)	1,95 (1,89-1,98)	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.019 p2=< 0.005 p3=< 0.002
OEL	0,08 (0,07-0,99)	0,08 (0,07-0,73)	0,08 (0,07-0,98)	0,117 <sup>a</sup>
<b>DKP</b>				
VAD (%)	37,81 ± 4,66	36,26 (21,76-44,34)	39,21 (22,66-48,91)	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.001 p2=< 0.001 p3=< 0.001
VUD (%)	23,29 ± 2,82	22,39 ± 2,69	23,99 (15,53-29,01)	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.001 p2=< 0.001 p3=< 0.001
DÇİ	1,61 (1,42-1,98)	1,59 (1,39-1,92)	1,62 ± 0,07	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.001 p2=< 0.001 p3=< 0.001
VTİ	1,69 (1,45-2,15)	1,69 (1,46-2,02)	1,69 ± 0,07	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.001 p2= 0.009 p3=< 0.001
Fraktal boyut	1,96 (1,90-1,97)	1,96 (1,67-1,97)	1,96 (1,90-1,98)	< 0.001 <sup>a</sup> p1= 0.292 p2=< 0.001 p3=< 0.001
OEL	0,08 (0,06-0,14)	0,08 ± 0,01	0,08 (0,07-0,13)	< 0.001 <sup>a</sup> p1=< 0.001 p2=0.013 p3= 0.374
<p>YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, VAD: Vasküler alan dansitesi, VUD: Vasküler uzunluk dansitesi, DÇİ: Damar çapı indeksi, VTİ: Vasküler tortuosite indeksi, OEL: Ortalama E laküarite Veriler dağılım özelliklerine göre; normal dağılıma uyanlar için ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ise ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur.</p> <p>p1: Preoperatif ile Postoperatif 1. ay karşılaştırması, p2: Preoperatif ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması, p3: Postoperatif 1. ay ile Postoperatif 3. ay karşılaştırması a= Friedman testi b= Tekrarlı ölçümler ANOVA testi</p>				

## 5.TARTIŞMA

Keratokonus, korneanın ilerleyici incilmesi ve düzensizleşmesi ile karakterize, bilateral fakat sıklıkla asimetrik seyreden ektatik bir hastalıktır (70). Genellikle ikinci ve üçüncü dekatta ortaya çıkarak görme keskinliğinde belirgin azalmaya neden olur ve ileri evrelerde keratoplasti gerektirebilir. Prevalansı coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte genç yaş grubunda önemli bir görme kaybı sebebi olarak kabul edilmektedir (65).

Hastalığın patogeneğinde kollajen lifleri arasındaki bağların yetersizliği ve buna bağlı biyomekanik zayıflama temel rol oynamaktadır. Bu nedenle korneanın biyomekanik dayanıklılığını artırmayı hedefleyen korneal kollajen çapraz bağlama (CXL) tedavisi günümüzde keratokonus progresyonunu durdurabilen tek etkin yöntem olarak öne çıkmıştır. Riboflavin ve UV-A ışını etkileşimi ile kollajen lifleri arasında yeni bağların oluşması sayesinde kornea sertliği artmakta, ektazinin ilerlemesi yavaşlatılmaktadır(3).

Standart Dresden protokolü 30 dakika riboflavin damlatılması ve ardından  $3 \text{ mW/cm}^2$  UV-A uygulaması ile toplam  $5,4 \text{ J/cm}^2$  enerji verilmesini içerirken, işlem süresinin uzunluğu ve hasta konforu nedeniyle hızlandırılmış protokoller geliştirilmiştir. Bu protokollerde daha yüksek UV-A yoğunluğu ve daha kısa uygulama süreleri ile eşdeğer enerji sağlanabilmektedir (3, 7).

Çalışmamızda, epitelin uzaklaştırılmasının ardından dekstransız riboflavin ile  $12 \text{ mW/cm}^2$  güçte 10 dakika süreyle ışınlama yapılmış ve toplamda  $7,2 \text{ J/cm}^2$  enerji uygulanmıştır. Bu protokol, klasik hızlandırılmış uygulamalardan daha yüksek enerji sağlaması nedeniyle yalnızca korneal parametreler üzerindeki değil, aynı zamanda retina ve koroid dolaşımı üzerindeki olası etkileri açısından da dikkat çekicidir.

CXL'in kornea biyomekaniği üzerindeki olumlu etkileri çok sayıda çalışmada kanıtlanmış olmakla birlikte, posterior segment üzerine olası yansımaları konusunda bilgiler sınırlıdır. Özellikle daha yüksek enerjili hızlandırılmış protokollerde UV-A ışınının arka segmente ulaşarak retina veya koroid mikrovasküler yapılarında değişikliklere yol açabileceği öne sürülmektedir (111). Bu nedenle optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) gibi non-invaziv görüntüleme yöntemleri, bu tedavilerin yalnızca ön segment değil, aynı zamanda

retina ve koroid dolaşımı üzerindeki etkilerinin de değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (105, 112).

Literatürde farklı enerji düzeyleri kullanılarak gerçekleştirilen hızlandırılmış CXL protokollerine ilişkin çalışmalar bildirilmiş olmakla birlikte, özellikle 7,2 J/cm<sup>2</sup>'lik yüksek enerjili uygulamanın OKT ve OKTA parametreleri üzerindeki erken dönem etkilerini inceleyen arka segment odaklı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, bu yönüyle mevcut bilgi birikimine katkı sağlayabilecek nitelikte olup, erken dönemde yapısal ve mikrovasküler değişikliklerin sistematik biçimde değerlendirildiği prospektif araştırmalardan biridir.

CXL işleminin güvenilirliği literatürde iyi belgelenmiştir. Uygun hasta seçiminde (örneğin kornea kalınlığı  $\geq 400$   $\mu\text{m}$  olması) ve doğru uygulamada, ciddi komplikasyon gelişme oranı düşüktür. Klasik Dresden protokolü ile tedavi edilen olgularda, kalıcı stromal hasar, yoğun skar veya endotel hasarı bildirilmemiş; sadece ilk birkaç hafta görülebilen geçici korneal bulanıklık (haze) ve epitel iyileşmesi süresince ağrı gibi önemsiz yan etkiler kaydedilmiştir (113).

Bizim serimizde 1. ve 3. ay kontrollerinde kornea endotel hücre sayısı, kornea saydamlığı gibi parametrelerde belirgin bir olumsuzluk saptanmamıştır. Ayrıca yalnızca 18 yaş üstü hastaların dahil edilmesi hem protokole uyum hem de genç yaş grubunda görülebilen aşırı yara iyileşmesi yanıtının (örneğin yoğun haze gelişimi gibi) önüne geçilmesi açısından çalışmamızın güvenilirliğini artırmıştır.

CXL'in gözün arka segmentine (retina ve koroid) etkisi konusunda literatürde sınırlı ancak dikkat çekici bulgular mevcuttur. UV-A ışını ve riboflavin kullanımı teorik olarak retina üzerinde potansiyel risk oluşturabileceğinden, CXL sonrası retina ve koroid dokularındaki olası değişimler çeşitli çalışmalarda incelenmiştir (105, 112). Hızlandırılmış CXL protokolünün retina katmanları üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışmada, tedavi uygulanan gözler ile kontrol gözler arasında makula toplam kalınlığı ve retinal tabaka kalınlıkları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, yalnızca CXL uygulanan gözlerde zaman içerisinde en iyi görme keskinliğinde hafif bir artış bildirilmiştir (114). Söz konusu çalışmalar sonucunda araştırmacılar, hızlandırılmış CXL'nin retina tabaka kalınlıklarında veya makula morfolojisinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını vurgulamıştır; bu bulgu,

genel olarak hem standart hem de hızlandırılmış CXL uygulamalarının arka segment yapıları açısından güvenli olduğuna işaret etmektedir (115, 117).

Öte yandan, daha ileri görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan yeni araştırmalarda CXL'in retinal kan dolaşımı üzerindeki olası etkileri de incelenmiştir (4). OKT-anjiyografi ile gerçekleştirilen bir çalışmada, standart Dresden protokolü sonrasında makula bölgesindeki kılcal damar yoğunluğunda 3. ayda hafif bir azalma olabileceği öne sürülmüştür (118). Bu azalmanın, UV ışığına maruziyetin retina kan akımını etkilemesine bağlı olabileceği belirtilmiştir; ancak aynı çalışmada retina kalınlığındaki değişimin klinik açıdan belirgin olmadığı ve uzun vadede anlamlı bir hasar göstergesi olarak kabul edilemeyeceği ifade edilmiştir. İlgili çalışmanın yazarları, örneklem büyüklüğünün sınırlı ve takip süresinin kısa olduğunu vurgulayarak, farklı CXL yöntemlerinin retina perfüzyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere daha büyük hasta serilerinde ve uzun dönemli takiplerle yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Bizim uyguladığımız protokol, literatürde retinal perfüzyon açısından detaylı olarak incelenmemiştir; bu nedenle çalışmamız, farklı bir CXL yöntemiyle arka segment güvenliğinin değerlendirilmesine yönelik literatüre özgün bir katkı sunmaktadır. Şu ana kadar elde edilen erken dönem sonuçlarımız, uyguladığımız protokolün retina dolaşımı üzerinde belirgin bir olumsuz etki oluşturmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, hem literatürdeki veriler hem de kendi bulgularımız dikkate alındığında, CXL sonrası retinal yapı ve kan akımının uzun dönemde de stabil kaldığının ortaya konulabilmesi için ileri izlem süresi boyunca dikkatli değerlendirmelere ihtiyaç vardır.

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinin görme keskinliği ve refraksiyon parametreleri üzerindeki etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır. Wollensak ve ark. (119, 120) tarafından bildirilen klasik Dresden protokolünde ( $3 \text{ mW/cm}^2$ , 30 dk,  $5.4 \text{ J/cm}^2$ ), tedavi sonrası ilk aylarda görme keskinliğinde geçici bir düşüş yaşandığı, daha sonra 6–12 ay içerisinde belirgin iyileşme sağlandığı rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Raiskup ve Hafezi'nin uzun dönem serilerinde, tedavinin progresyonu durdurduğu ve zamanla görme keskinliğinde anlamlı artış elde edildiği gösterilmiştir (120, 121). Hızlandırılmış protokollerle yapılan çalışmalarda da ( $9\text{--}18 \text{ mW/cm}^2$  güçlerde, farklı sürelerle) görme keskinliği seyrinin benzer olduğu, ancak erken dönemdeki değişikliklerin daha değişken seyrettiği vurgulanmıştır. Çınar ve ark. (122)

hızlandırılmış CXL (9 mW/10 dk, 5.4 J/cm<sup>2</sup>) tedavisinde, logMAR görme keskinliğinin 6. ayda anlamlı şekilde arttığını, sferik eşdeğerin ise miyopiden daha emetropik değerlere doğru kaydığını bildirmişlerdir. Legare ve ark. (123)da benzer şekilde görme keskinliği artışı ile birlikte sferik ve silindirik refraksiyon kusurlarında düzelme elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da görme keskinliği açısından literatürde tanımlanan bu patern izlenmiş; erken dönemde geçici bir azalma gözlenirken, takip eden aylarda bu kaybın ortadan kalktığı ve görme düzeyinin başlangıç değerlerine geri döndüğü görülmüştür. Bu sonuç, kullandığımız 12 mW/10 dk (toplam 7.2 J/cm<sup>2</sup>) hızlandırılmış protokolün güvenilirliğini desteklemektedir. Refraksiyon kusurları açısından değerlendirildiğinde hem sferik hem de silindirik bileşenlerde tedavi sonrası dönemde anlamlı bir düzelme gözlenmiş, özellikle astigmatizma değerlerinde belirgin bir iyileşme ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, korneal yüzeyin yeniden düzenlenmesi ve stromal yapının güçlenmesine bağlı olarak refraksiyon değerlerinde beklenen olumlu değişikliklerle uyumludur. Sonuç olarak, bizim erken dönem bulgularımız hem klasik Dresden protokolü hem de literatürde rapor edilen hızlandırılmış protokollerle büyük ölçüde örtüşmektedir. Tedavinin yalnızca hastalığın ilerlemesini durdurmakla kalmayıp, aynı zamanda refraksiyon parametrelerinde de olumlu katkılar sağladığı görülmektedir.

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinin güvenliği açısından en kritik parametrelerden biri endotel hücre tabakasıdır. Dresden protokolü ile yapılan uzun dönem çalışmalarda, işlem sonrasında endotel hücre sayısında kalıcı bir azalma olmadığı ve fizyolojik sınırlarda seyrettiği gösterilmiştir. Caporossi ve ark.(124) uzun süreli takiplerinde, endotel yoğunluğunda anlamlı kayıp bildirmemiş; gözlenen değişimlerin doğal yaşlanmaya bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde, hızlandırılmış protokollerde de endotel hücre sayısının kısa ve orta dönemde stabil kaldığı rapor edilmiştir. Cingu ve ark. (125) hızlandırılmış CXL uygulaması sonrası erken dönemde geçici bir azalma gözlemlenirken, sonraki aylarda bu değişikliğin geri döndüğünü vurgulamıştır. Çınar ve ark. (122) da benzer şekilde ilk aylarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da geçici dalgalanmalar olabileceğini, ancak altıncı ayda hücre yoğunluğunun stabil hale geldiğini belirtmişlerdir. Bu veriler, protokol farklılıklarına rağmen endotel tabakasının uzun vadede güvenli bir şekilde korunduğunu düşündürmektedir.

Kornea kalınlığı açısından bakıldığında, CXL sonrası erken dönemde stroma üzerinde ortaya çıkan biyokimyasal ve biyomekanik değişimlere bağlı olarak belirgin bir inceleme eğilimi rapor edilmiştir. Bu durum, riboflavin ve UV-A etkileşimi ile keratosit apoptozisi ve geçici stromal dehidrasyonla ilişkilendirilmiştir. Yapılan birçok çalışmada, özellikle ilk 1–3 ay içinde santral ve en ince korneal kalınlıkta anlamlı azalma bildirilmiş, ancak sonraki aylarda bu kaybın kısmen geri döndüğü veya stabil hale geldiği belirtilmiştir. Sharma ve ark.(126) erken dönemdeki bu incelmenin, keratokonusun doğal progresyonundan çok tedaviye bağlı biyomekanik yeniden yapılanmayı yansıttığını vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızda da literatürde tanımlanan bu patern izlenmiştir. Endotel hücre sayısı, işlem sonrasında geçici dalgalanma göstermiş ancak kalıcı bir azalma saptanmamıştır. Bu bulgu, kullanılan 12 mW/10 dk (7,2 J/cm<sup>2</sup>) hızlandırılmış protokolün endotel güvenliği açısından öngörülen sınırlar içinde olduğunu desteklemektedir. Kornea kalınlığı değerlendirmelerinde ise hem santral hem de en ince noktada anlamlı inceleme ortaya çıkmış; bu değişim literatürde tarif edilen erken dönem stromal yeniden yapılanma süreciyle uyumlu bulunmuştur. Daha uzun dönem takipler, bu incelmenin ilerleyici değil, tedaviye bağlı geçici bir adaptasyon olduğunu doğrulamak açısından önemlidir.

Korneal kollajen çapraz bağlama tedavisinin etkinliği en sık keratometrik değerler üzerinden değerlendirilmiştir. Dresden protokolü ile yapılan ilk klinik serilerde, özellikle K<sub>max</sub> değerinde belirgin bir gerileme olduğu ve bu etkinin uzun vadede korunduğu bildirilmiştir. Wollensak ve ark. (119), tedavi sonrası K<sub>max</sub>'ın anlamlı şekilde azaldığını ve bu azalmanın progresyonu durdurmada kritik rol oynadığını göstermiştir. Raiskup ve Hafezi'nin uzun dönem serilerinde de 10 yıla varan takiplerde K<sub>max</sub> stabilizasyonu ve hafif düzelmeler rapor edilmiştir (127, 128).

Hızlandırılmış protokollerle yapılan çalışmalarda ise sonuçların benzer yönde olmakla birlikte daha değişken olabildiği görülmektedir. Çınar ve ark.(122) hızlandırılmış CXL (9 mW/10 dk, 5,4 J/cm<sup>2</sup>) uygulamasında 6. ayda K<sub>max</sub> değerinde anlamlı azalma kaydederken, K<sub>m</sub> ve diğer keratometrik parametrelerde de düzleme saptamıştır. Shetty ve ark. (129) pediatrik popülasyonda 9 mW/10 dk protokolü ile yaptıkları çalışmada, iki yıl sonunda K<sub>1</sub> ve K<sub>2</sub> değerlerinde anlamlı düşüş bildirmiştir. Öte yandan bazı

serilerde, özellikle erken dönemde (ilk 1–3 ay) Kmax'ta geçici artış veya stabilizasyon gözlenmiş, ancak sonraki aylarda belirgin iyileşme ortaya çıkmıştır. Bu durumun, korneal iyileşme süreci ve biyomekanik yeniden yapılanma ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda da bu literatürle uyumlu bir seyir izlenmiştir. Tedavi sonrası erken dönemde Kmax değerlerinde geçici dalgalanma gözlenmiş, ancak takip eden aylarda anlamlı bir azalma saptanmıştır. K1 ve K2 değerlerinde de benzer şekilde düşüş eğilimi görülmüş, ortalama keratometri (Km) ölçümleri tedavi sonrası dönemde anlamlı şekilde azalmıştır. Bu bulgular, 12 mW/10 dk (7,2 J/cm<sup>2</sup>) hızlandırılmış protokolün keratokonus progresyonunu durdurma ve keratometrik stabilizasyon sağlama açısından etkin olduğunu göstermektedir. Erken dönemdeki geçici yükselmeler, literatürde de sıkça vurgulanan postoperatif iyileşme süreci ile uyumlu olup, tedavinin uzun vadeli başarısını gölgeleyen bir bulgu olarak değerlendirilmemelidir.

CXL tedavisinin retina ve koroid üzerine etkileri literatürde sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Standart Dresden protokolü ile yapılan araştırmalarda, retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve gangliyon hücre kompleksinde (GHK) anlamlı değişiklikler bildirilmemiştir. Kymionis ve ark. (129) tedavi sonrası ilk aylarda RSLT kalınlıklarının stabil kaldığını, uzun vadeli takiplerde de retinal yapılar üzerinde olumsuz etki gözlenmediğini rapor etmiştir. Benzer şekilde, Mazzotta ve ark. (124) yaptıkları çalışmada da CXL'nin retina tabakalarında morfolojik değişime yol açmadığını göstermiştir.

Koroid kalınlığı ile ilgili çalışmalar ise daha çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Subfoveal koroidal kalınlığın, özellikle kısa dönem takiplerde (1–3 ay) tedavi sonrası geçici artış gösterebildiği, bunun da işlem sırasında ortaya çıkan biyokimyasal stres yanıtları ve inflamatuvar mekanizmalarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür(105, 130). Uzun dönem çalışmalarda ise bu değişikliklerin genellikle normale döndüğü veya stabil seyrettiği bildirilmektedir. (131) Santral maküla kalınlığı (SMK) için yapılan değerlendirmelerde de çoğunlukla anlamlı bir değişiklik olmadığı, nadiren küçük artışların izlendiği belirtilmiştir (132).

Bizim çalışmamızın bulguları da literatürle uyumludur. Tedavi sonrası RSLT kalınlıklarında belirgin bir değişim gözlenmemiş, gangliyon hücre kompleksinde yalnızca sınırlı segmentlerde küçük dalgalanmalar saptanmıştır. Bu durum, uyguladığımız 12 mW/10 dk (7,2 J/cm<sup>2</sup>) hızlandırılmış protokolün retina nöral yapıları açısından güvenli olduğunu düşündürmektedir. Santral maküla kalınlığında tedavi sonrası erken dönemde hafif bir artış, koroidal kalınlıkta ise anlamlı fakat sınırlı bir yükselme tespit edilmiştir. Bu bulgular, literatürde bildirilen kısa dönem inflamatuvar yanıtlarla uyumlu olup, patolojik bir etki değil fizyolojik bir adaptasyon göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, çalışmamız retina ve koroid parametrelerinin korunmuş olduğunu, tedavinin posterior segmentte belirgin yapısal bozulmaya yol açmadığını ortaya koymuştur. Bu durum, hızlandırılmış protokollerin yalnızca ön segmentte değil, arka segment güvenliği açısından da uygulanabilir olduğunu desteklemektedir.

CXL tedavisinin retinanın mikrovasküler yapıları üzerindeki etkisi, özellikle son yıllarda OKTA teknolojisinin yaygınlaşmasıyla araştırılmaya başlanmıştır. Literatürde standart Dresden protokolü ile yapılan çalışmalarda, yüzeysel ve derin kapiller pleksus vasküler dansite değerlerinde genellikle anlamlı değişiklik bildirilmemiştir(118). Bamdad ve ark. (104), 3 mW/cm<sup>2</sup> ile uygulanan standart Dresden protokol sonrası yaptıkları OKTA incelemelerinde, yüzeysel kapiller pleksus yoğunluğunda belirgin bir değişim olmadığını, derin pleksusta ise minimal dalgalanmalar gözlendiğini raporlamışlardır (104). Benzer şekilde, literatürde hızlandırılmış CXL (9 mW/10 dk, 5.4 J/cm<sup>2</sup>) uygulanan hastalarda, 3 ve 6 aylık takiplerde maküler vasküler yoğunluğun büyük ölçüde stabil kaldığını, yalnızca bazı segmentlerde geçici azalmalar izlendiğini belirtmişlerdir (133). Bununla birlikte, yüksek enerjili protokollerde (örneğin 18–30 mW/cm<sup>2</sup>) yapılan bazı çalışmalarda, özellikle erken dönemde geçici azalmaların ortaya çıkabileceği ve bunun biyomekanik stres ve fototoksik etkiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (104, 111).

Bizim çalışmamızın bulguları, literatürde raporlanan bu sonuçlarla büyük ölçüde örtüşmektedir. Yüzeysel kapiller pleksus (YKP) genel vasküler dansite değerlerinde tedavi sonrası erken dönemde azalma, takip eden 3. ayda ise toparlanma ve stabilizasyona doğru bir eğilim gözlenmiştir. Bu durum, literatürde tanımlanan geçici

hemodinamik adaptasyon paternini desteklemektedir. Derin kapiller pleksus (DKP) açısından bakıldığında, tedavi sonrası dönemde benzer şekilde erken dönemde düşüş, sonrasında ise toparlanma ve stabilizasyon saptanmıştır. Segment bazlı değerlendirmelerde de bazı kadrarlarda (özellikle superior ve nazal bölgelerde) anlamlı değişiklikler görülürken, temporal bölgelerde bu değişikliklerin daha sınırlı olduğu dikkat çekmiştir.

Bu bulgular, kullandığımız 12 mW/10 dk (7,2 J/cm<sup>2</sup>) hızlandırılmış protokolün kısa dönem mikrovasküler dolaşım üzerinde yalnızca geçici etkiler oluşturduğunu, kalıcı bir bozulmaya yol açmadığını göstermektedir. Dolayısıyla, CXL tedavisinin yalnızca kornea biyomekaniğini stabilize etmekle kalmayıp, aynı zamanda retina mikrosirkülasyonu açısından da güvenli bir yöntem olduğu söylenebilir.

CXL'in maküler mikroperfüzyon üzerine etkisini FAZ ölçütleriyle değerlendiren çalışmaların önemli bir kısmı, gerek standart Dresden (5,4 J/cm<sup>2</sup>) gerekse hızlandırılmış protokoller sonrası FAZ alanı, çevresi ve sirkülarite parametrelerinde klinik olarak anlamlı bir değişim bildirmemiştir(132, 134). Bu sonuç, tedavi enerjisinin büyük ölçüde kornea düzeyinde soğurulması ve retina/koroid düzeyine ulaşan UV-A dozunun fototoksik eşiğin altında kalmasıyla açıklanmaktadır. Ayrıca FAZ'ın morfolojik olarak oldukça stabil bir yapı olması, olası kısa dönem hemodinamik dalgalanmaların ölçüme sınırlı yansımaya neden olur. Literatürde erken dönemde bildirilen küçük ölçekli dalgalanmalar ise çoğunlukla segmentasyon ve projeksiyon artefaktları, sinyal kalitesi ve korneal yüzey düzensizliğine bağlı görüntü distorsiyonları ile ilişkilendirilmiştir; kapiller düzeyde gerçek kaybı yansıttığına dair tutarlı kanıt bulunmamaktadır (105).

Bizim serimizde, 12 mW/10 dk (toplam 7,2 J/cm<sup>2</sup>) ile uygulanan hızlandırılmış protokol sonrasında hem YKP-FAZ hem de DKP-FAZ için alan, çevre ve sirkülarite ölçütlerinin kısa dönem izlemlerde stabil kalması, yukarıdaki literatür paternini desteklemektedir.

Erken dönemde eşik altı, geçici bir inflamatuvar yanıt beklenebilse de, FAZ metriklerinde kalıcı bir genişleme/daralma izlenmemesi; maküler iskemi, kapiller ağda kalıcı kayıp ya da fototoksisite lehine bir bulgu olmadığını düşündürmektedir. Yapısal

ölçümlerde dramatik bir değişim olmadan FAZ'ın korunması, tedavinin maküler perfüzyon açısından güvenli bir profil sunduğunu düşündürmektedir.

Metodolojik açıdan, yalnızca IQV  $\geq 60$  olan çekimlerin dâhil edilmesi, 3×3 mm taramalarda daha yüksek çözünürlükten yararlanılması ve cihazın otomatik kontur belirleyicilerinin kullanılması; FAZ sonuçlarımızın güvenilirliğini artıran noktalardır.

Özetle, erken dönemde FAZ metriklerinin korunmuş olması, 7,2 J/cm<sup>2</sup> hızlandırılmış CXL'in maküler mikroperfüzyon üzerinde kalıcı bir olumsuz etki oluşturmadığını; olası kısa süreli hemodinamik dalgalanmaların ise geri dönüşlü ve klinik açıdan önemsiz kaldığını göstermektedir. Bu sonuç hem standart Dresden protokolü hem de daha düşük/benzer enerjili hızlandırılmış protokollerle bildirilen güvenlik verileriyle uyumlu bir sonuç göstermektedir (132, 134).

CXL sonrası peripapiller damar ağı üzerine olası etkiler, özellikle optik sinir başına yakın konumu nedeniyle literatürde ilgi çekmiştir. Ancak bugüne kadar yapılan çoğu çalışma, gerek standart Dresden (3 mW/cm<sup>2</sup>, 30 dk, 5,4 J/cm<sup>2</sup>) gerekse hızlandırılmış protokollerde, RPKP dansitesinde anlamlı ve kalıcı değişiklik olmadığını bildirmiştir. (104) Bu sonuç, UV-A ışınının büyük oranda kornea tarafından absorbe edilmesi, retina ve optik sinir seviyesine ulaşan foton yoğunluğunun ise fototoksik sınırın altında kalmasıyla açıklanmaktadır (112). Özellikle hayvan deneyleri ve güvenlik odaklı insan çalışmaları, optik sinir lif tabakası ve peripapiller mikrovasküler yapılarda yapısal veya fonksiyonel bir hasarın gelişmediğini desteklemiştir (104, 111).

Bizim çalışmamızda da 12 mW/10 dk (toplam 7,2 J/cm<sup>2</sup>) hızlandırılmış CXL protokolü sonrası RPKP değerlerinde global anlamda stabil bir seyir gözlenmiştir. Bölgesel alt analizlerde, özellikle nazal ve superior kadranlarda erken dönemde sınırlı dansite artışı dikkati çekmiş, ancak inferior ve temporal kadranlarda anlamlı değişim saptanmamıştır. Bu tablo, literatürde tanımlanan lokalize, geçici mikrohemodinamik dalgalanmalar ile uyumludur ve muhtemelen inflamatuvar süreçler, vasküler tonus değişiklikleri ya da optik sinir başı etrafındaki aksonal metabolik ihtiyaçlara yanıt olarak ortaya çıkmaktadır (111).

Önemli nokta, bu değişimlerin persistan bir perfüzyon kaybı ya da optik sinir iskemisi yönünde olmaması, takip eden aylarda değerlerin başlangıç düzeylerine dönmesidir. Bu bulgu, kullandığımız yüksek enerjili hızlandırılmış protokolün peripapiller damar

bütünlüğü açısından güvenli olduğunu göstermektedir. Ayrıca RPKP dansitesindeki sınırlı ve geri dönüşlü artışların, korneal yüzeydeki düzelme ve optik aksın daha homojen hale gelmesine bağlı ölçüm doğruluğundaki artış ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Özetle, çalışmamızın sonuçları, CXL'in peripapiller mikrosirkülasyon üzerinde kalıcı olumsuz bir etki oluşturmadığını, aksine optik sinir başı etrafındaki damar yoğunluğunun erken dönemde fizyolojik sınırlar içinde küçük dalgalanmalar gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu yönüyle bulgularımız, literatürdeki Dresden ve diğer hızlandırılmış protokollerle elde edilen güvenlik verileriyle paralellik taşımaktadır.

OKTA'dan doğrudan çıkan "cihaz-tanımlı damar yoğunluğu" yüzdeleri klinikte yaygın kullanılsa da damar ağının alanı (VAD), toplam uzunluğu (VUD), ortalama damar çapı (DÇİ), kıvrımlılığı (VTİ), fraktal karmaşıklığı (fraktal boyut) ve boşluk düzenliliği (laküarite/OEL) gibi işlenmiş ölçütler mikrodolaşım fizyolojisini daha ayrıntılı yakalar (135). VAD ve VUD perfüzyonun "ne kadar yer kapladığı" ve "ne kadar ağ kurulduğu" hakkında fikir verirken, DÇİ olası kalibrasyon/tonus değişimlerini, VTİ ve fraktal boyut ise ağ mimarisindeki yeniden şekillenmeyi (angiogenez/gerileme, dallanma düzeni) yansıtır (136, 137). Laküarite, alan doldurma homojenliğini göstererek fraktal boyuta tamamlayıcı bir perspektif sağlar (106, 138). Keratokonus ve CXL bağlamında bu gelişmiş metriklerle yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır; mevcut raporlar daha çok cihaz-çıktısı yoğunluk yüzdelerine odaklanır (4, 139). Çalışmamız da özellikle hızlandırılmış ve toplamda 7,2 J/cm<sup>2</sup> enerji ile uygulanan CXL protokolünde ağın alanı (VAD), toplam uzunluğu (VUD), ortalama damar çapı indeksi (DÇİ), kıvrımlılığı (VTİ), fraktal karmaşıklığı (fraktal boyut) ve boşluk düzenliliği (laküarite/OEL) gibi işlenmiş ölçütlerin kullanılması, literatürde eşsiz ve özgün bir konuma ulaşmasını sağlamaktadır.

Keratokonuslu gözlerde korneal düzensizlik ve aberasyon, özellikle erken postoperatif dönemde sinyal zayıflaması yapabilir; bu durum, "gerçek" mikrosirkülasyon değişikliği olmaksızın VAD/VUD'de düşüş izlenmesine yol açabilir. Çalışmanızda IQV  $\geq 60$  eşliğinin kullanılması bu riski azaltır; yine de önışleme

parametreleri (otomatik eşik tipi, gürültü filtresi, skeleton metodolojisi) ve ölçekleme (6×6 mm) seçimi metriklerin mutlak değerleri üzerinde belirleyicidir.

Erken postoperatif dönemde hem YKP hem DKP için VAD ve VUD'de geçici azalma, 3. ayda ise başlangıca yakınlaşma hatta kısmi “tamamlanma” paterni dikkat çekmektedir. Bu desen, klinik pratikte beklenen “erken optik ve inflamatuvar etkiler → toparlanma” dizisine uygundur.

Bu çerçevede DÇİ'nin YKP'de stabil kalması, damar kalibrasyonunda belirgin bir vazodilatasyon/vazokonstriksiyon olmadığına işaret eder; DKP'deki küçük oynamalar ise derin tabakanın sinyale ve eşiklemeye duyarlılığı ile uyumludur. VTİ'nin genelde değişmemesi ve fraktal boyuttaki minimal (istatistiksel olarak anlamlı olsa da biyolojik açıdan küçük) salınımlar, ağ mimarisinde kalıcı bir yeniden şekillenme (remodelling) olmadığını düşündürür. Laküarite/OEL'nin YKP'de korunaklı seyri, alan doldurma düzeninin yüzeyel ağda muhafaza edildiğini; DKP'deki sınırlı değişimin ise ölçüm koşullarına ve geçici perfüzyon heterojenliğine bağlı olabileceğini düşündürür. Bütün tablo, 7,2 J/cm<sup>2</sup> (12 mW/10 dk) hızlandırılmış protokolün maküler mikrodolaşım mimarisini kalıcı biçimde bozmadığını, erken dönemde gözlenen değişimlerin fonksiyonel ve geri dönüşlü olduğunu destekler.

Cihaz-çıkışı yüzdelere dayalı çalışmalarda (ör. CXL sonrası maküler YKP'de sınırlı düşüş, DKP'de bölgesel artış; FAZ'da değişiklik olmaması) tarif edilen geçici ve sınırlı etkiler, çalışmamızın gelişmiş metriklerinin ortaya koyduğu “alan/uzunluk azalması → toparlanma” paternini biyolojik olarak anlamlı kılar. Rapor edilen kalıcı FAZ değişikliği olmaması ve RSLT/GHK tabakalarında belirgin bir incelleme izlenmemesi, ağ mimarisinin korunmasıyla uyumludur (104). Ayrıca, daha kısa sürede ve daha yüksek güçle uygulanan hızlandırılmış protokollerde dahi retina/koroid düzeyinde fototoksik hasar bulgusunun gösterilememiş olması, çalışmamızda gözlenen DÇİ–VTİ–fraktal stabilitesinin fizyolojik temeline oturur. Kısacası, literatürdeki erken dönem yoğunluk yüzdesi dalgalanmaları, çalışmamızdaki VAD/VUD üzerinden daha rafine biçimde görünür hale gelmiş; DÇİ, VTİ, fraktal boyut ve laküarite parametrelerinin korunumu ise yapısal bütünlüğün korunduğunu göstermiştir.

Gelişmiş metriklerin birlikte değerlendirilmesi, tek başına “yoğunluk yüzdesi” yorumundan daha dengeli bir tablo sunmaktadır: alan/uzunluk indekslerinde erken dalgalanma ölçüm kalitesi ve fonksiyonel tonus ile açıklanırken, kalibrasyon ve mimari indekslerin korunması gerçek doku hasarı olmadığını düşündürmektedir. Bu da 7,2 J/cm<sup>2</sup> hızlandırılmış protokolün maküler mikrosirkülasyon açısından güvenli olduğuna dair ek kanıt sağlamaktadır.

Çalışmanızda gelişmiş OKTA metrikleri; erken dönemde geçici VAD/VUD azalması, 3. ayda toparlanma, DÇİ–VTİ–fraktal boyut stabilitesi ve laküarite değişimlerinin sınırlı kalması ile, totalde 7,2 J/cm<sup>2</sup> (12 mW/10 dk) hızlandırılmış CXL’nin maküler mikrodolaşım mimarisi üzerinde kalıcı bir olumsuz etki oluşturmadığını ve gözlenen farklılıkların fonksiyonel/ölçümsel nitelikte olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, literatürdeki cihaz-çıkışı yoğunluk verilerini ağ düzeyinde doğrulayan ve zenginleştiren niteliktedir.

## 6. SONUÇ

Keratokonus, genç yaş grubunda görme kaybının en önemli nedenlerinden biri olup, progresif seyri nedeniyle keratoplastiye kadar ilerleyebilmektedir. Günümüzde bu ilerleyişi durdurabilen tek etkin yöntem olarak kabul edilen korneal kollajen çapraz bağlama (CXL), farklı protokollerle uygulanabilmektedir (2, 3). Çalışmamızda, dekstransız riboflavin ile 12 mW/cm<sup>2</sup> güçte 10 dakika süreyle toplam 7,2 J/cm<sup>2</sup> enerji uygulanan hızlandırılmış protokolün (HKKÇB) yalnızca korneal parametreler üzerindeki değil, aynı zamanda retina ve koroid yapıları üzerindeki erken dönem etkileri prospektif olarak incelenmiştir.

Elde ettiğimiz bulgular, bu yüksek enerjili hızlandırılmış protokolün kornea biyomekaniğini güçlendirmede güvenli ve etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Görme keskinliği ve refraksiyon değerleri literatürde bildirilen klasik Dresden ve hızlandırılmış protokollerle uyumlu şekilde erken dönemde geçici dalgalanma göstermiş, takip eden aylarda stabilizasyon ve iyileşme eğilimi izlenmiştir. Keratometrik değerlerde, özellikle K<sub>max</sub> başta olmak üzere, progresyonu durduran ve kısmen gerileme sağlayan bir seyir gözlenmiştir. Endotel hücre sayısında kalıcı kayıp olmaması ve korneal incelmenin literatürde tanımlanan geçici stromal yeniden yapılanma paternine uyması, uyguladığımız protokolün ön segment güvenliği açısından öngörülen sınırlar içerisinde kaldığını desteklemektedir.

Retina ve koroid yapıları açısından yapılan değerlendirmeler de benzer şekilde güven vericidir. Retina sinir lifi tabakası ve gangliyon hücre kompleksi ölçümlerinde belirgin bir değişiklik saptanmamış; santral maküla kalınlığındaki minimal artış ve koroid kalınlığındaki sınırlı yükselme, literatürde tarif edilen kısa dönem inflamatuvar adaptasyonla uyumlu bulunmuştur. OKTA ile yapılan analizlerde, yüzeysel ve derin kapiller pleksus vasküler dansitesinde erken dönemde gözlenen sınırlı azalmaların 3. ayda toparlanma eğilimine girmesi, değişikliklerin kalıcı değil geçici olduğuna işaret etmektedir. Foveal avasküler zon (FAZ) parametrelerinde ve peripapiller damar yoğunluğunda ise klinik açıdan anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır.

Çalışmamızın en özgün yönlerinden biri, cihazın doğrudan verdiği yüzdellik yoğunluk değerlerinin ötesine geçerek gelişmiş OKTA metriklerini (VAD, VUD, DÇİ, VTİ, fraktal boyut, laküarite) analiz etmesidir. Bu parametrelerin birlikte

değerlendirilmesi, erken dönemde gözlenen değişikliklerin fonksiyonel ve ölçümsel nitelikte olduğunu, mikrosirkülasyon mimarisinde kalıcı bir bozulma olmadığını ortaya koymuştur. Bu durum, uyguladığımız protokolün yalnızca keratokonus progresyonunu durdurmakla kalmayıp, posterior segment güvenliği açısından da uygulanabilir olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, 12 mW/10 dk (toplam 7,2 J/cm<sup>2</sup>) hızlandırılmış CXL protokolü, erken dönemde kornea parametrelerinde iyileşme ve stabilizasyon sağlarken, retina ve koroid yapılarında kalıcı bir olumsuz etkiye yol açmamıştır. Bulgularımız, bu protokolün hem etkinlik hem de güvenlik açısından klinik kullanıma uygun olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, posterior segment üzerine etkilerin uzun dönem seyrini aydınlatmak amacıyla daha geniş örneklemler ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795738.
2. Yıldız MB, Bolaç R. Is Keratoconus More Than Just a Corneal Disease *Cornea.* 2024;43(3):360-4.
3. Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:97-101.
4. Ayaz Y, Öcal O, Erkan Pota Ç, Çetinkaya E, Erol MK, Ünal M. Changes in retinal vessel and retinal layer thickness after cross-linking in keratoconus via swept-source OCT angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(12):3919-25.
5. Wylęgała A, Szkodny D, Fiolka R, Wylęgała E. Assessment of the Retinal Vessels in Keratoconus: An OCT Angiography Study. *J Clin Med.* 2022;11(11).
6. Leclaire MD, Storp JJ, Lahme L, Esser EL, Eter N, Alnawaiseh M. Reduced Retinal Blood Vessel Densities Measured by Optical Coherence Tomography Angiography in Keratoconus Patients Are Negatively Correlated with Keratoconus Severity. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(7).
7. Zırtıloğlu S, Alikma MS, Akarsu Acar OP, Furuncuoğlu U, Guven F. Evaluation of the optic nerve head and macular vessel density in keratoconus patients using optical coherence tomography angiography- a cross-sectional study. *Eur J Ophthalmol.* 2023;33(1):58-64.
8. Lwigale PY. Corneal Development: Different Cells from a Common Progenitor. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:43-59.
9. Murphy C, Alvarado J, Juster R. Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(12):1402-15.
10. O'dwyer P, YA A. Temel göz hastalıkları. Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2015:677-85.
11. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(3):588-98.
12. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea.* 2005;24(3):259-61.
13. Frutos-Rincón L, Gómez-Sánchez JA, Íñigo-Portugués A, Acosta MC, Gallar J. An Experimental Model of Neuro-Immune Interactions in the Eye: Corneal Sensory Nerves and Resident Dendritic Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6).
14. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(2):190-4.
15. Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Cont Lens Anterior Eye.* 2012;35(1):39-45.
16. Farjo A, McDermott M, Soong HK. Corneal anatomy, physiology, and wound healing. *Ophthalmology*, 3rd ed St Louis, MO, Mosby. 2008:203-8.
17. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):503-12.

18. Dua HS, Freitas R, Mohammed I, Ting DSJ, Said DG. The pre-Descemet's layer (Dua's layer, also known as the Dua-Fine layer and the pre-posterior limiting lamina layer): Discovery, characterisation, clinical and surgical applications, and the controversy. *Prog Retin Eye Res.* 2023;97:101161.
19. 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.
20. Vanone F, Foss AJE, Viola F, Repetto R, Dvoriashyna M. A mathematical model of corneal endothelium pump function. *J R Soc Interface.* 2025;22(229):20250167.
21. Stiemke MM, Edelhauser HF, Geroski DH. The developing corneal endothelium: correlation of morphology, hydration and Na/K ATPase pump site density. *Curr Eye Res.* 1991;10(2):145-56.
22. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res.* 1985;4(6):671-8.
23. Nguyen-Ba-Charvet KT, Chédotal A. Development of retinal layers. *C R Biol.* 2014;337(3):153-9.
24. Zhao M, Peng GH. Regulatory Mechanisms of Retinal Photoreceptors Development at Single Cell Resolution. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16).
25. Bell CM, Zack DJ, Berlinicke CA. Human Organoids for the Study of Retinal Development and Disease. *Annu Rev Vis Sci.* 2020;6:91-114.
26. Fruttiger M. Development of the retinal vasculature. *Angiogenesis.* 2007;10(2):77-88.
27. Sun Y, Smith LEH. Retinal Vasculature in Development and Diseases. *Annu Rev Vis Sci.* 2018;4:101-22.
28. Edwards MM, Lefebvre O. Laminins and retinal vascular development. *Cell Adh Migr.* 2013;7(1):82-9.
29. Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron.* 2012;76(2):266-80.
30. Hurley JB. Retina Metabolism and Metabolism in the Pigmented Epithelium: A Busy Intersection. *Annu Rev Vis Sci.* 2021;7:665-92.
31. Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, Lassiaz P. [Anatomy of the retina]. *Med Sci (Paris).* 2020;36(6-7):594-9.
32. Grossniklaus HE, Geisert EE, Nickerson JM. Introduction to the Retina. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:383-96.
33. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong RO. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2014;42:44-84.
34. Gadde SS, Kiran K, editors. DMERCNET: a quirky deep learning classifier for diabetic retinopathy and macular edema risk using CNN. 2022 IEEE Delhi Section Conference (DELCON); 2022: IEEE.
35. Kayadibi İ. Optik koherens tomografisi görüntüleri kullanarak evrimsel sinir ağı tabanlı retinal hastalık tespiti: Fen Bilimleri Enstitüsü; 2021.
36. Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2018;63:1-19.
37. Gariano RF. Cellular mechanisms in retinal vascular development. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(3):295-306.

38. Bishop PN. The role of extracellular matrix in retinal vascular development and preretinal neovascularization. *Exp Eye Res.* 2015;133:30-6.
39. Schneider M, Molnar A, Angeli O, Szabo D, Bernath F, Hajdu D, et al. Prevalence of Cilioretinal Arteries: A systematic review and a prospective cross-sectional observational study. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(3):e310-e8.
40. Chen J, Liu C-H, Sapielha P. Retinal Vascular Development. In: Stahl A, editor. *Anti-Angiogenic Therapy in Ophthalmology.* Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 1-19.
41. Hayreh S. *Physiological anatomy of the retinal vasculature.* 2010.
42. Henkind P. Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. *Br J Ophthalmol.* 1967;51(2):115-23.
43. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 2010;117(2):313-9.e1.
44. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(4):513-8.
45. Ye J, Wang M, Shen M, Huang S, Xue A, Lin J, et al. Deep Retinal Capillary Plexus Decreasing Correlated With the Outer Retinal Layer Alteration and Visual Acuity Impairment in Pathological Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(4):45.
46. Ong JX, Fawzi AA. Perspectives on diabetic retinopathy from advanced retinal vascular imaging. *Eye (Lond).* 2022;36(2):319-27.
47. Spaide RF. CHOROIDAL BLOOD FLOW: Review and Potential Explanation for the Choroidal Venous Anatomy Including the Vortex Vein System. *Retina.* 2020;40(10):1851-64.
48. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):382-3.
49. Sherwin T, Brookes NH, Loh IP, Poole CA, Clover GM. Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea. *Exp Eye Res.* 2002;74(4):473-82.
50. Mathew JH, Goosey JD, Bergmanson JP. Quantified histopathology of the keratoconic cornea. *Optom Vis Sci.* 2011;88(8):988-97.
51. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond).* 2004;18(4):379-83.
52. Rabinowitz YS. Diagnosing keratoconus and patients at risk. *Cataract Refract Surg Today.* 2007;2007:85-7.
53. McMonnies CW. The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye Contact Lens.* 2005;31(2):80-92.
54. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(7):1117-24.
55. Chwa M, Atilano SR, Hertzog D, Zheng H, Langberg J, Kim DW, et al. Hypersensitive response to oxidative stress in keratoconus corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(10):4361-9.

56. 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.
57. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol.* 2001;29(6):345-51.
58. 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.
59. Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J, Yue BY. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(1):62-8.
60. Fullwood NJ, Tuft SJ, Malik NS, Meek KM, Ridgway AE, Harrison RJ. Synchrotron x-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(5):1734-41.
61. Uçakhan OO, Kanpolat A, Ylmaz N, Ozkan M. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2006;32(4):183-91.
62. Grewal S, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Acute hydrops in the corneal ectasias: associated factors and outcomes. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1999;97:187-98; discussion 98-203.
63. Christy JS, Tagare S. Classical signs of Keratoconus. *Delhi Journal of Ophthalmology.* 2020;31(1):87-9.
64. Rajendra Prakash Maurya AP, Kadir SMU, Singh VP, Das D, Gupta S, Agrawal S, et al. Recent advances in thyroid eye disease: An overview.
65. Fournié P, Touboul D, Arné J-L, Colin J, Malecaze F. Kératocône. *Journal francais d'ophtalmologie.* 2013;36(7):618-26.
66. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(3):365-71.
67. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015;34(4):359-69.
68. Kuo BI, Chang WY, Liao TS, Liu FY, Liu HY, Chu HS, et al. Keratoconus Screening Based on Deep Learning Approach of Corneal Topography. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(2):53.
69. Ortiz-Toquero S, Fernandez I, Martin R. Classification of Keratoconus Based on Anterior Corneal High-order Aberrations: A Cross-validation Study. *Optom Vis Sci.* 2020;97(3):169-77.
70. Belin MW, Jang HS, Borgstrom M. Keratoconus: Diagnosis and Staging. *Cornea.* 2022;41(1):1-11.
71. Kamiya K, Kono Y, Takahashi M, Shoji N. Comparison of Simulated Keratometry and Total Refractive Power for Keratoconus According to the Stage of Amsler-Krumeich Classification. *Sci Rep.* 2018;8(1):12436.
72. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. Slack Incorporated Thorofare, NJ; 2006. p. 539-45.
73. Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P. ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(12):2831-4.

74. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L, Jr. A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. *J Refract Surg.* 2020;36(4):270-9.
75. Martínez-Abad A, Piñero DP. Pellucid marginal degeneration: Detection, discrimination from other corneal ectatic disorders and progression. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019;42(4):341-9.
76. Silas MR, Hilkert SM, Reidy JJ, Farooq AV. Posterior keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(7):863-7.
77. Wallang BS, Das S. Keratoglobus. *Eye (Lond).* 2013;27(9):1004-12.
78. Ding Y, Murri MS, Birdsong OC, Ronquillo Y, Moshirfar M. Terrien marginal degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(2):162-74.
79. Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Demianchenko SK, Erina YD, Golubeva YY, Pashtaev AN, et al. [Alternative methods of surgical treatment of keratoconus]. *Vestn Oftalmol.* 2024;140(2):85-90.
80. Seitz B, Daas L, Hamon L, Xanthopoulou K, Goebels S, Spira-Eppig C, et al. [Stage-appropriate treatment of keratoconus]. *Ophthalmologe.* 2021;118(10):1069-88.
81. Ding L, Sun L, Zhou X. Network meta-analysis comparing efficacy and safety of different protocols of corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;261(10):2743-53.
82. Alio JL, Toprak I, Rodriguez AE. Treatment of Severe Keratoconus Hydrops With Intracameral Platelet-Rich Plasma Injection. *Cornea.* 2019;38(12):1595-8.
83. Mgboji GE, Varadaraj V, Thanitcul C, Canner JK, Woreta FA, Soiberman US, et al. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty for Keratoconus: A Claims-Based Analysis. *Cornea.* 2023;42(6):663-9.
84. Keane M, Coster D, Ziaei M, Williams K. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7):Cd009700.
85. Ezzeldin M, Filev F, Steinberg J, Frings A. Excimer laser treatment combined with riboflavin ultraviolet-A (UVA) collagen crosslinking (CXL) in keratoconus: a literature review. *Int Ophthalmol.* 2020;40(9):2403-12.
86. Kankariya VP, Dube AB, Grentzelos MA, Kontadakis GA, Diakonis VF, Petrelli M, et al. Corneal cross-linking (CXL) combined with refractive surgery for the comprehensive management of keratoconus: CXL plus. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(12):2757-72.
87. Celik Buyuktepe T, Ucakhan OO. Long-term visual, refractive, tomographic and aberrometric outcomes of corneal collagen crosslinking (CXL) with or without hypoosmolar riboflavin solution in the treatment of progressive keratoconus patients with thin corneas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(4):1225-35.
88. Yang M, Pan H, Chen T, Chen X, Ning R, Ye Q, et al. Customized Corneal Cross-Linking with Microneedle-Mediated Riboflavin Delivery for Keratoconus Treatment. *Adv Mater.* 2024;36(46):e2408136.
89. Caruso C, D'Andrea L, Troisi M, Rinaldi M, Piscopo R, Troisi S, et al. Corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus from the Dresden protocol to customized solutions: theoretical basis. *Int J Ophthalmol.* 2024;17(5):951-62.

90. Matlov Kormas R, Abu Tailakh M, Chorny A, Jacob S, Knyazer B. Accelerated CXL Versus Accelerated Contact Lens-Assisted CXL for Progressive Keratoconus in Adults. *J Refract Surg.* 2021;37(9):623-30.
91. Lu NJ, Torres-Netto EA, Aydemir ME, Kling S, Hafezi N, Kollros L, et al. A Transepithelial Corneal Cross-linking (CXL) Protocol Providing the Same Biomechanical Strengthening as Accelerated Epithelium-off CXL. *J Refract Surg.* 2025;41(7):e724-e30.
92. Çakmak S, Sucu ME, Yildirim Y, Kepez Yildiz B, Kirgiz A, Bektaşoğlu DL, et al. Complications of accelerated corneal collagen cross-linking: review of 2025 eyes. *Int Ophthalmol.* 2020;40(12):3269-77.
93. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics.* Cham (CH): Springer Copyright 2019, The Author(s). 2019. p. 59-85.
94. Abroug N, Ksiao I, Lupidi M, Nabi W, Attia S, Jelliti B, et al. Swept source-OCT and swept source-OCT angiography findings in posterior microphthalmos. *Int Ophthalmol.* 2019;39(12):2709-19.
95. Laviers H, Zambarakji H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(12):1871-83.
96. Wylęgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylęgała E. Optical coherence angiography: A review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(41):e4907.
97. Turgut B. Retinal Hastalıklarda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi. *Güncel Retina.* 2017;1(1):69-74.
98. Waheed NK, Rosen RB, Jia Y, Munk MR, Huang D, Fawzi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2023;97:101206.
99. Taylor TRP, Menten MJ, Rueckert D, Sivaprasad S, Lotery AJ. The role of the retinal vasculature in age-related macular degeneration: a spotlight on OCTA. *Eye (Lond).* 2024;38(3):442-9.
100. Zeng Q, Yao Y, Li S, Yang Z, Qu J, Zhao M. Comparison of swept-source OCTA and indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):380.
101. Munk MR, Ceklic L, Stillenmunkes R, Chaudhary V, Waheed N, Chhablani J, et al. Integrated Assessment of OCT, Multimodal Imaging, and Cytokine Markers for Predicting Treatment Responses in Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema: A Comparative Review of Anti-VEGF and Steroid Therapies. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(17).
102. Yang Y, Pavlatos E, Chamberlain W, Huang D, Li Y. Keratoconus detection using OCT corneal and epithelial thickness map parameters and patterns. *J Cataract Refract Surg.* 2021;47(6):759-66.
103. Lu NJ, Raiskup F, Pillunat LE, Wang QM, Cui LL, Herber R. New keratoconus grading system based on OCT: threshold adjustment for SS-OCT. *J Cataract Refract Surg.* 2025;51(6):511-9.
104. Bamdad S, Attar A, Fallahzadeh M, Ebrahimi F, Faizabadi S, Azimi A. Does collagen cross linking have any effect on retinal circulation in patients with keratoconus? An optical coherence tomography angiography (OCTA) study. *BMC Ophthalmol.* 2024;24(1):201.

105. Bayat K, Seraj A, Pooyan P, Feizi S, Kanavi MR, Zarbin MA, et al. Retinal and choroidal changes following corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis of OCT and OCTA studies. *Int J Retina Vitreous*. 2025;11(1):97.
106. Chu Z, Lin J, Gao C, Xin C, Zhang Q, Chen CL, et al. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. *J Biomed Opt*. 2016;21(6):66008.
107. Lin A, Fang D, Li C, Cheung CY, Chen H. Improved Automated Foveal Avascular Zone Measurement in Cirrus Optical Coherence Tomography Angiography Using the Level Sets Macro. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(12):20.
108. Alam M, Thapa D, Lim JI, Cao D, Yao X. Quantitative characteristics of sickle cell retinopathy in optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express*. 2017;8(3):1741-53.
109. Corliss BA, Mathews C, Doty R, Rohde G, Peirce SM. Methods to label, image, and analyze the complex structural architectures of microvascular networks. *Microcirculation*. 2019;26(5):e12520.
110. Fraser GM, Goldman D, Ellis CG. Microvascular flow modeling using in vivo hemodynamic measurements in reconstructed 3D capillary networks. *Microcirculation*. 2012;19(6):510-20.
111. Ozsaygili C, Yildirim Y. Safety of accelerated corneal collagen cross-linking in keratoconus patients on the basis of macular segmentation. *Int Ophthalmol*. 2021;41(11):3759-67.
112. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Avni I, Zadok D. Safety of corneal collagen cross-linking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus. *Cornea*. 2010;29(4):409-11.
113. Subasinghe SK, Ogbuehi KC, Dias GJ. Current perspectives on corneal collagen crosslinking (CXL). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(8):1363-84.
114. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9048-52.
115. McCall AS, Kraft S, Edelhauser HF, Kidder GW, Lundquist RR, Bradshaw HE, et al. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):129-38.
116. Belviranli S, Oltulu R. Efficacy of pulsed-light accelerated crosslinking in the treatment of progressive keratoconus: Two-year results. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(6):1256-60.
117. Chan TC, Chow VW, Jhanji V, Wong VW. Different Topographic Response Between Mild to Moderate and Advanced Keratoconus After Accelerated Collagen Cross-linking. *Cornea*. 2015;34(8):922-7.
118. Taheri N, Tarkavani A, Abed Nikmanesh S, Mostafaie A, Niyousha MR, Ghodraty P, et al. Corneal crosslinking effects on macular microvasculature in progressive keratoconus cases: A prospective single-arm study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2025;53:104587.
119. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(1):114-20.

120. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(9):1780-5.
121. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(6):509-23.
122. Cınar Y, Cingü AK, Turkcü FM, Yüksel H, Sahin A, Yıldırım A, et al. Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33(2):168-71.
123. Legare ME, Iovieno A, Yeung SN, Kim P, Lichtinger A, Hollands S, et al. Corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet A for the treatment of mild to moderate keratoconus: 2-year follow-up. *Can J Ophthalmol.* 2013;48(1):63-8.
124. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea.* 2012;31(3):227-31.
125. Cingü AK, Sogutlu-Sari E, Cınar Y, Sahin M, Türkçü FM, Yüksel H, et al. Transient corneal endothelial changes following accelerated collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33(2):127-31.
126. Sharma N, Maharana P, Singh G, Titiyal JS. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(3):517-20.
127. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(9):S824-8.
128. Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(5):2881-4.
129. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RM. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric patients: two-year follow-up results. *Biomed Res Int.* 2014;2014:894095.
130. Ballesteros-Sánchez A, De-Hita-Cantalejo C, Sánchez-González MC, Bautista-Llamas MJ, Sánchez-González JM, Gargallo-Martínez B. Choroidal thickness assessment in keratoconus patients treated with cross-linking compared to healthy population. *Int Ophthalmol.* 2023;43(4):1185-92.
131. Nasrollahi K, Razmjoo F, Naderan M, Peyman A. Corneal cross-linking for keratoconus: Evaluation of the retina and choroid. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(3):1491-5.
132. Mirzaei M, Bagheri M, Taheri A. Influence of standard corneal cross-linking in keratoconus patients on macular profile. *J Curr Ophthalmol.* 2018;30(4):330-6.
133. Dettoraki M, Droutsas K, Lazaridis A, Moschos MM. Evaluation of macular function and morphology following accelerated collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(5):2547-53.
134. Barbisan PRT, Viturino MGM, Souto FMS, Tian B, Pacheco Pinto RD, Quagliato LB, et al. Macular phototoxicity after corneal cross-linking. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1801-7.

135. Spaide RF, Klancnik JM, Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45-50.
136. Arias JD, Arango FJ, Parra MM, Sánchez-Ávila RM, Parra-Serrano GA, Hoyos AT, et al. Early microvascular changes in patients with prediabetes evaluated by optical coherence tomography angiography. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021;13:25158414211047020.
137. Ong JX, Kwan CC, Cicinelli MV, Fawzi AA. Superficial capillary perfusion on optical coherence tomography angiography differentiates moderate and severe nonproliferative diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240064.
138. Schindelin J, Rueden CT, Hiner MC, Eliceiri KW. The ImageJ ecosystem: An open platform for biomedical image analysis. *Mol Reprod Dev.* 2015;82(7-8):518-29.
139. Lazaridis A, Tsamassiotis S, Droutsas K, Besgen V, Sekundo W, Schroeder FM, et al. Revisiting the Safety of the Corneal Collagen Crosslinking Procedure: Evaluation of the Effect of Ultraviolet A Radiation on Retinal Function and Structure. *Cornea.* 2020;39(2):237-44.

## 8.EKLER

### EK-1: Etik Kurul Onay Formu



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/41-63-549

11.08.2025

Sayın Prof.Dr.Ertuğrul CAN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Keratokonus Hastalarında Dekstransız Riboflavin ile 7.2 J/cm<sup>2</sup> Hızlandırılmış Çapraz Bağlama Tedavisinin Retinakoroidal Morfoloji ve Mikrovasküler Yapı Üzerine Etkileri: Optik Kohorens Tomografi ve Optik Kohorens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2025/26 Karar nolu Dosya taraması+ Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 29.01.2025 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Raif ÇÖLAK  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## EK-2: Turnitin Orjinallik Raporu

### MERTCAN ESENKAYA

### KERATOKONUS HASTALARINDA DEKSTRANSIZ RİBOFLAVİN İLE UYGULANAN 7.2 J\_cm2 HIZLANDIRILMIŞ CXL TEDAVİSİN

 Ondokuz Mayıs Üniversitesi

#### Document Details

Submission ID  
trnoid::3117490114453

Submission Date  
Sep 2, 2025, 8:52 AM GMT+3

Download Date  
Sep 2, 2025, 8:54 AM GMT+3


File Name  
mertcan esenkaya tez ithenticate&turnitin.docx

File Size  
7.1 MB

77 Pages

15,552 Words

106,914 Characters

 iThenticate Page 1 of 84 - Cover Page

Submission ID trnoid::3117490114453




 iThenticate Page 2 of 84 - Integrity Overview

Submission ID trnoid::3117490114453

## 10% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

#### Top Sources

- 9%  Internet sources
- 8%  Publications
- 0%  Submitted works (Student Papers)