



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KERATOKONUS EVRESİ İLE RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI,
MAKULA KALINLIĞI, GANGLİON HÜCRE TABAKASI
PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ KULLANARAK İNCELENMESİ**

Dr. Farida KAZIMOVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2026**



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KERATOKONUS EVRESİ İLE RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI,
MAKULA KALINLIĞI, GANGLİON HÜCRE TABAKASI
PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ KULLANARAK İNCELENMESİ**

Dr. Farida KAZIMOVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem DİKMETAŞ**

**ANKARA
2026**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emeği bulunan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Özlem DİKMETAŞ, Sayın Prof. Dr. Sibel KOCABEYOĞLU ve Sayın Dr. Figen BEZCİ AYGÜN hocalarıma, bu tez çalışması ile noktaladığım uzmanlık eğitimimde bana emeği geçen tüm Hacettepe Güz ailesine teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim; babam Valid KAZIMOV, annem İrade KAZIMOVA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Farida KAZIMOVA

ÖZET

Kazımova F. Keratokonus Evresi ile Retina Sinir Lifi Tabakası, Makula Kalınlığı ve Ganglion Hücre Tabakası Parametrelerindeki Değişikliklerin İlişkisinin Optik Koherens Tomografi Kullanarak İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2026.

Giriş ve Amaç: Keratokonus tanısı alan ve hastalığın şiddetine göre evrelendirilen hastalarda spektral-domain OKT kullanılarak keratokonus evresinin tam kat fovea ve bireysel retina tabakalarının kalınlığı ile ilişkisi ve kalınlık artışı ya da azalışının hangi retina tabakasından kaynaklandığı araştırmayı, makula tabakalarının segmentasyonu açısından bir fark olup olmadığını değerlendirmeyi, retina sinir lifi tabakalarında azalma olup olmadığını saptamayı ve sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslamayı, korneal çapraz bağlama tedavisi yapılan subgrupta işlem öncesi ve sonrası döneme ait ölçümleri kıyaslamayı amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Kornea Birimi'nde takip edilen hastaların demografik verileri, muayene bulguları, yapılan korneal topografi ile spektral-domain OKT incelemeleri bir veri seti oluşturularak değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasına yönelik analizlere toplam 282 göz dahil edildi. Bu gözlerin 202'si hasta grubunda yer alan 101 hastaya, 80'i ise kontrol grubunda yer alan 40 bireye aittir. Hasta grubundaki gözlerin hastalık evrelerine göre dağılımı incelendiğinde, gözlerin %22,8'inin evre 1, %39,1'inin evre 2 ve %38,1'inin evre 3 olduğu belirlendi. Korneal çapraz bağlama tedavisi uygulanan subgrupta uygulama öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılmasına yönelik analizler, uygulama öncesi ve sonrası döneme ait ölçümleri eksiksiz olarak bulunan 33 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Hastalık evrelerine ilişkin dağılım incelendiğinde, uygulama öncesi dönemde hastaların %8,0'inin evre 1, %34,0'ünün evre 2 ve %58,0'inin evre 3 olduğu; uygulama sonrası dönemde ise bu oranların sırasıyla %12,0, %42,0 ve %46,0 olarak değiştiği görüldü. Bu gruptaki hastaların 16'sında yalnızca tek gözden, 17'sinde ise her iki gözden uygulama öncesi ve sonrası ölçümler elde edildi.

Bulgular: Çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırılan hasta grubunda retinal katman kalınlıklarının hastalık evresine göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Özellikle iç retinal katmanlarda (NFL, GCL, IPL, INL, OPL ve IRL) evre 2 ve evre 3 gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı kalınlık artışları izlenirken, dış retinal katmanlarında (RPE, ONL ve ORL) azalma olduğu görülmüştür. KÇB uygulanan grupta ise erken dönemde (1–3 ay) çoğu katmanda anlamlı bir değişim gözlenmezken, 6 ay ve özellikle 12 ay ve üzeri takiplerde bazı retinal katmanlarda istatistiksel olarak anlamlı değişimler ortaya çıkmıştır.

Sonuç: Bulgular keratokonus hastalarında retinal katman kalınlıklarının hem hastalık evresi hem de KÇB sonrası takip süresi ile ilişkili olarak değişebildiğini göstermektedir. Hastalık evresi ilerledikçe iç retinal katmanlarda belirginleşen kalınlık artışları izlenirken, dış retinal katmanlarda azalma olması dikkat çekicidir. KÇB sonrası erken dönemde retinal katmanlarda anlamlı bir değişim gözlenmemesi, uygulamanın kısa vadede retinal yapı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Buna karşın, uzun dönem takipte (özellikle ≥ 12 ay) bazı katmanlarda ortaya çıkan anlamlı değişimler, retinal ölçümlerin zamanla farklılaşabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Keratokonus, Spektral-domain OKT, Retina Sinir Lifi Tabakası, Korneal Çapraz Bağlama, İç Retina Katmanları, Dış Retina Katmanları

ABSTRACT

Kazıмова F. Evaluation of the Relationship Between Keratoconus Stage and Changes in Retinal Nerve Fiber Layer, Macular Thickness, and Ganglion Cell Layer Parameters Using Optical Coherence Tomography. Department of Ophthalmology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis, Ankara, 2025.

Introduction and Objectives: The aim of this study was to investigate the relationship between keratoconus stage and full-thickness foveal as well as individual retinal layer thicknesses using spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) in patients diagnosed with keratoconus and staged according to disease severity. We also aimed to determine which retinal layers contribute to increases or decreases in thickness, to evaluate whether there is a difference in macular layer segmentation, to assess the presence of thinning in the retinal nerve fiber layer, to compare findings with a healthy control group, and to compare preoperative and postoperative measurements in the subgroup of patients who underwent corneal cross-linking.

Materials and Methods: Demographic data, clinical examination findings, corneal topography, and spectral-domain OCT examinations of patients followed at the Hacettepe University Cornea Unit were evaluated by creating a dataset. A total of 282 eyes were included in the analyses comparing the patient and control groups. Of these, 202 eyes belonged to 101 patients in the keratoconus group, and 80 eyes belonged to 40 individuals in the control group. When the distribution of eyes in the patient group according to disease stage was examined, 22.8% were stage 1, 39.1% were stage 2, and 38.1% were stage 3. In the subgroup that underwent corneal cross-linking, analyses comparing pre- and postoperative measurements were performed on 33 patients with complete pre- and postoperative data. When the distribution of disease stages was examined, 8.0% of patients were stage 1, 34.0% were stage 2, and 58.0% were stage 3 in the preoperative period; postoperatively, these rates changed to 12.0%, 42.0%, and 46.0%, respectively. In this group, measurements were obtained from only one eye in 16 patients and from both eyes in 17 patients.

Results: In the study, retinal layer thicknesses in the patient group differed according to disease stage when compared with the control group. In particular, statistically significant increases in inner retinal layers (NFL, GCL, IPL, INL, OPL, and IRL) were observed in stage 2 and stage 3 groups compared to the control group, while decreases were observed in outer retinal layers (RPE, ONL and ORL). In the corneal cross-linking group, no significant changes were observed in most retinal layers in the early period (1–3 months), whereas statistically significant changes emerged in certain retinal layers at 6 months and particularly at 12 months and beyond.

Conclusions: The findings indicate that retinal layer thickness in keratoconus patients may vary in relation to both disease stage and follow-up duration after corneal cross-linking. As the disease stage progresses, more pronounced increases in inner retinal layers are observed, while decreases in outer retinal layers are noteworthy. The absence of significant changes in retinal layers in the early postoperative period suggests that the procedure does not have a marked short-term effect on retinal structure. However, significant changes observed in long-term follow-up (particularly ≥ 12 months) indicate that retinal measurements may change over time.

Keywords: Keratoconus, Spectral-domain OCT, Retinal Nerve Fiber Layer, Corneal Cross-Linking, Inner Retinal Layers, Outer Retinal Layers

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLOLARIN DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
GİRİŞ	14
2. GENEL BİLGİLER.....	18
2.1. KERATOKONUS	18
2.1.1 Keratokonus Epidemiyolojisi	19
2.1.2. Histopatoloji.....	19
2.1.3. Genetik.....	20
2.1.4. Selüler Biyokimya ve Mekanik Faktörler	20
2.1.5. Keratokonus Risk Faktörleri.....	22
2.1.6. Keratokonus Tanısı, Klinik Bulgu ve Özellikleri	23
2.1.7. Keratokonus Sınıflandırılması ve Ayırıcı Tanısı.....	25
2.1.8. Keratokonusta Progresyonun Tanımlanması ve Hastalık Takibi.....	27
2.1.9. Keratokonus Yönetimi ve Tedavisi.....	28
2.2. ARKA SEGMENT DEĞİŞİKLİKLERİ	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ	40
3.2. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	41
4. BULGULAR	49
4.1. ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ	49
4.1.1. Hasta-Kontrol Karşılaştırması Örnekleme	49
4.1.2. Uygulama Öncesi-Sonrası Alt Örnekleme.....	49
4.2. ÖLÇÜMLER	50
4.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	50
4.4. HASTA ve KONTROL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASINA İLİŞKİN BULGULAR.....	51
4.4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	51
4.4.2. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Yapılan Karşılaştırmalara İlişkin Analiz Sonuçları.....	52
4.4.2.1. Retinal kalınlık ve OCT katmanları.....	54
4.4.2.2. RNFL Ölçümleri.....	54
4.4.2.3. Kornea ve Biyometrik Ölçümler.....	55
4.4.2.4. Göz İçi Basıncı	55
4.5. KÇB YAPILAN SUBGRUPTA UYGULAMA ÖNCESİ VE SONRASI KARŞILAŞTIRMALAR	55
4.5.1 Uygulama Öncesi ve Sonrası Ölçümlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler	56
4.5.2. Uygulama Öncesi ve Sonrası Ölçümlerin Karşılaştırılmasına İlişkin Analiz Sonuçları.....	57
4.5.2.1 Retinal Kalınlık ve OCT Katmanları.....	58
4.5.2.2 RNFL Ölçümleri.....	58

4.5.2.3	Kornea ve Biyometrik Ölçümler.....	59
4.5.2.4	Göz İçi Basıncı	59
4.6.	HASTA ve KONTROL GRUPLARI ARASINDA EVRELERE GÖRE YAPILAN KARŞILAŞTIRMALARA İLİŞKİN ANALİZ SONUÇLARI.....	61
4.6.1	OCT Katmanları	61
4.6.2	RNFL Ölçümleri.....	62
4.7.	KÇB YAPILAN SUBGRUPTA KORELASYON ANALİZİ.....	62
4.7.1.	Korelasyon Analizine Dayalı Değişken Seçiminin Gerekçesi.....	64
4.7.2.	GEE Analiz Sonuçları	64
4.8.	KÇB YAPILAN SUBGRUPTA ZAMAN KATAGORİLERİNE İLİŞKİN ANALİZ SONUÇLARI.....	65
4.8.1.	OCT Katmanları	66
4.8.2.	RNFL Ölçümleri.....	67
5.	TARTIŞMA	69
5.1.	ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YANLARI VE KISITLILIKLARI	75
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	78
7.	KAYNAKLAR.....	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

OKT	:	Optik Koherens Tomografi
RNFL	:	Retina Sinir Lifi Tabakası
MK	:	Makula Kalınlığı
NFL	:	Sinir Lifi Tabakası
GCL	:	Ganglion Hücre Tabakası
İPL	:	İç Pleksiform Tabaka
İNL	:	İç Nükleer Tabaka
OPL	:	Dış Pleksiform Tabaka
ONL	:	Dış Nükleer Tabaka
İRL	:	İç Retinal Katmanlar
ORL	:	Dış Retinal Katmanlar
RPE	:	Retşna Pigment Epiteli
KK	:	Keratokonus
KÇB	:	Korneal Çapraz Bağlama
K1	:	Düz Korneal Eğrilik Değeri
K2	:	Dik Korneal Eğrilik Değeri
Kmax	:	Maksimum Keratometrik Eğrilik
GİB	:	Göz İçi Basıncı
AL	:	Aksiyel Uzunluk
OKTA	:	Optik Koherans Tomografi Anjiyografi
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
RNS	:	Reaktif Nitrojen Türleri
PRK	:	Fotorefraktif Keratektomi

ICRS	:	İntrakorneal Halka Segmentleri
UVA	:	Ultraviyole A
SCE	:	Stiles–Crawford etkisi
SCP	:	Yüzeyel Kılcal Pleksus
GEE	:	Generalized Estimating Equations

TABLOLARIN DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Keratokonus Bulguları	24
Tablo 2.	Amsler-Krumeich Evrelemesi.....	26
Tablo 3.	Non-inflamatuar Ektatik Kornea Hastalıkları	26
Tablo 4.	Güncel Progresyon Kriterleri	28
Tablo 5.	Ektazi Progresyonunu Gösteren Kriterler	28
Tablo 6.	Çalışma Kapsamında İncelenen Demografik Veriler.....	41
Tablo 7.	Çalışmada Klinik olarak Değerlendirilen diğer Parametreler	41
Tablo 8.	Çalışmada Kullanılan OKT Parametreleri	43
Tablo 9.	Çalışmada Kullanılan Sirius Parametreleri	46
Tablo 10.	Hasta ve Kontrol Gruplarında Oküler ve Biyometrik Ölçümlere ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	52
Tablo 11.	Hasta ve Kontrol Grupları arasında Oküler ve Biyometrik Ölçümlere ilişkin GEE Analiz Sonuçları	53
Tablo 12.	KÇB yapılan Subgrubunda Uygulama öncesi ve sonrası Oküler ve Biyometrik Ölçümlere ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	56
Tablo 13.	KÇB yapılan Subgrupta Uygulama öncesi ve sonrası Oküler ve Biyometrik Ölçümlere ilişkin GEE Analiz Sonuçları.....	57
Tablo 14.	GEE Analiz Sonuçları: OCT Katmanları ve RNFL Ölçümleri (Referans: Kontrol)	60
Tablo 15.	Zaman Farkı (ay) ile Oküler ve Retinal Ölçümler Arasındaki Pearson Korelasyonları	63
Tablo 16.	Retinal Katmanlara ait Fark Değişkenleri için GEE Analiz Sonuçları	65
Tablo 17.	KÇB Uygulama Sonrası-Uygulama Öncesi Değişimlere Göre Retinal Kalınlık ve OCT Katmanları için GEE Analiz Sonuçları.....	67
Tablo 18.	Zaman Kategorilerine Göre RNFL Ölçümlerinde Uygulama Sonrası-Öncesi Farkların GEE Analiz Sonuçları	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'ndeki optik biyometri cihazı42
- Şekil 2 .** Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'ndeki OKT Cihazı44
- Şekil 3.** İleri evre bir keratokonus hastasında (a) kontrol grubuna göre (b) daha kalın olmaya meyilli iç nükleer tabakanın otomatik segmentasyonu.....45
- Şekil 4.** Evre 1 ve evre 3 keratokonus tanılı hastara ait örnek Sirius Topografi örnekleri.....47
- Şekil 5.** Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'ndeki Sirius Cihazı48

GİRİŞ

Keratokonus (KK) bilateral, progresif, noninflamatuvar, korneal incelme ile karakterize görme kalitesinde belirgin bozulmaya yol açan önemli bir klinik korneal etkazidir (1). KK sık görülen önemli bir toplum sorunudur (2,3). KK'nın patogenezi multifaktöriyel olup genetik yatkınlık, biyomekanik zayıflık, oksidatif stres ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. İkinci ve üçüncü dekada başlayan bu klinik 4. dekad civarına kadar ilerleme göstermektedir (2,3). İlerleme hızı genç erişkinlerde daha fazla olmakla birlikte çoğunlukla bilateral fakat asimetrik seyir izlemektedir (2,3). KK hastalığının ilerleme gösterdiğini değerlendirmede kullanılan kriterler korneal topografi ile alınan keratometri ve pakimetri değerleri ile görme keskinliğinin değerlendirilmesidir. Kmax değerinde 1 yılda 1 D ve üzeri artış, pakimetride 25 mikron ve daha fazla korneal incelme, 1 diyoptriden fazla astigmatizma artışı ile progresyona karar verilir (1,4-6). KK hastalığı Amsler-Krumeich sınıflamasına göre evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4 olarak sınıflandırılır (7). KK'nın klinik spektrumu oldukça geniş olup, hafif düzensiz astigmatizmadan ileri evrelerde belirgin korneal incelme, skar oluşumu ve ciddi görme kaybına kadar değişen bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. KK'nin erken evrelerinde görme keskinliği gözlük ile artırılabilirken, ileri evrelerde düzensiz şekil alan ön korneal yüzeyi maskeleyebilmek için sert gaz geçirgen kontakt lensler veya transplantasyon cerrahisi gerekebilmektedir (8).

Optik koherens tomografi (OKT) görüntüleme teknolojisinin güncel yazılımları makula kalınlık (MK) değişikliklerinin objektif olarak ölçülebilmesini sağlamaktadır. OKT retina ve optik sinir başının yüksek çözünürlüklü, non-invaziv görüntülenmesini sağlayan önemli bir tanı yöntemidir. Günümüzde OKT, retina sinir lifi tabakası (RNFL), ganglion hücre tabakası (GCL) ve makula katmanlarının nicel olarak değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu parametreler, başta glokom olmak üzere birçok nörodejeneratif ve retinal hastalığın tanı ve takibinde kritik öneme sahiptir. OKT görüntüleme günümüzde sadece arka segment patolojilerinde değil, miyopi veya KK gibi ön segmenti ilgilendiren diğer oküler problemlerde de, eşlik eden makula patolojilerinin varlığını araştırmak için kullanılabilir.

Literatürde ortalama makula kalınlığının kırma kusuru ile değişmediğini gösteren çalışmalar bulunduğu gibi, artmış miyopi ile ortalama makula hacmi ve kalınlığının azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (9-11). Ayrıca, literatürde KK hastalarında OKT görüntüleme ile ilgili bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Bir çalışmada KK hastalarının santral fovea, iç ve dış makula tabakalarının ortalama kalınlığının sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu raporlanmıştır (12). Ancak bu çalışmada, KK evresinin tam kat fovea ve bireysel retina tabakalarının kalınlığı ile ilişkisi ve kalınlık artışının hangi retina tabakasından kaynaklandığı araştırılmamıştır. Biz bu çalışmamızda sağlıklı gönüllüler ile KK hastaları arasında makula tabakalarının segmentasyonu açısından bir fark olup olmadığını değerlendirmek, KK evresinin retina tabakalarının kalınlığı ile ilişkisini araştırmayı amaçlamaktayız.

Literatürdeki bazı çalışmalarda, astigmatizmanın makuler kalınlık ölçümleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı raporlanmıştır (13,14). Birbirinden farklı demografik özelliklere sahip (refraksiyon kusuru, yaş, vb.) hastalarda farklı OKT cihazları aracılığı ile gerçekleştirilmiş retina tabakalarının kalınlık ölçümünün güvenilirliğini inceleyen bir meta-analizde santral 6 mm'lik alan içerisinde gerçekleştirilen segmentasyon ölçümlerinin iyi derecede güvenilir olduğu ve klinik araştırmalarında OKT cihazlarının kullanımının uygun olduğunu raporlamışlardır (15). Bu bilgilerin ışığında biz de benzer meridyendeki santral makula bölgesinden elde edeceğimiz otomatik segmentasyon sonuçları üzerinde olası bir artefaktın anlamlı bir etkisinin olmayacağını düşünmekteyiz. Makula tabakalarının analizi üzerine aksiyel uzunluğun (AL) etkisini değerlendiren çalışmalarda literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında, OKT ile ölçülen makula kalınlık parametrelerinin, artan AL ile azaldığı bildirilmiştir. Xie ve ark. ortalama makula kalınlığının miyopi grubunda emetropi grubuna göre anlamlı derecede daha ince olduğunu bildirmiştir. Lim ve ark. makulanın ortalama kalınlığının miyopi ile değişmediğini, parafoveanın daha ince ve foveanın ise daha kalın olduğunu bildirmiştir. Choi ve ark. ise, aksiyel uzunluk artışına fovea kalınlığının artışının eşlik ettiğini bildirmiştir (14,16,17). Biz de çalışmamızda, gruplar arasında aksiyel uzunluk, yaş ve cinsiyet gibi klinik parametreler açısından anlamlı fark olup olmadığını

değerlendireceğiz. Eğer anlamlı fark yoksa, retina tabakaları üzerindeki potansiyel etkilerinin benzer olacağını varsaymaktayız.

Literatürde ayrıca KK ile diğer posterior oküler yapıların ilişkisini inceleyen raporlar da mevcuttur. Bir çalışmada KK hastalarında lamina kribrosanın kalınlığını incelemiş ve kontrol grubuna göre KK grubunda anlamlı derecede incelmeye saptamışlardır ve korneanın yapısal özelliklerinin sklera ve optik sinir ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (19). Bir diğer çalışmada ise KK hastalarının kontrol grubuna göre subfoveal koroidal kalınlığının anlamlı yüksek olduğu bildirilmiş ve bu değişiklik hastalığın doğal gidişatına atfedilmiştir (20). KK hastalığının retina tabakalarına olan farklı etkisi değerlendirildiğinde KK hastalığı ile posterior oküler yapıların ilişkisi ve olası mekanizmaların aydınlatılması gelecek çalışmalar için önemli bir araştırma konusu olma özelliği taşımaktadır.

Bu çalışmada, KK tanısı alan ve hastalığın şiddetine göre evrelendirilen hastalarda spektral-domain OKT kullanılarak KK evresinin tam kat fovea ve bireysel retina tabakalarının kalınlığı ile ilişkisi ve kalınlık artışının hangi retina tabakasından kaynaklandığı araştırmayı, makula tabakalarının segmentasyonu açısından bir fark olup olmadığını değerlendirmeyi, sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslamayı amaçlamaktayız.

KK'nın ilerleyici doğası nedeniyle son yıllarda hastalığın progresyonunu durdurmaya yönelik tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır. Bu bağlamda korneal çapraz bağlama (corneal cross-linking, KÇB), korneal biyomekaniği güçlendirerek hastalığın ilerlemesini yavaşlatan veya durduran etkili bir tedavi yöntemi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. KÇB, esas etkisini korneal stromanın biyomekanik özellikleri üzerinden gösteren bir uygulamadır, riboflavin ve ultraviyole-A ışını kombinasyonu ile korneal kollajen lifleri arasında yeni bağların oluşmasını sağlayarak korneal stabiliteyi artırmaktadır (21,22). Bununla birlikte, KÇB sonrası retinal yapıda ortaya çıkabilecek olası değişiklikler hakkında literatürde sınırlı veri bulunmaktadır. Özellikle maküler retinal katmanların zaman içindeki yapısal seyri ve bu değişimlerin katman-spesifik olarak değerlendirilmesi yeterince incelenmemiştir. Nasrollahi ve ark. yaptığı bir çalışmada KÇB öncesi ve 1. ay sonrası merkez makula ve koroid kalınlığı değerlendirilmiş ve sonuç olarak retina ve subfoveal koroid kalınlığında anlamlı

değişiklik saptanmamıştır. Bu da retina yapısının kısa dönemde önemli bir değişim göstermediğini desteklemektedir (23). Kia ve ark. yaptığı bir meta-analizde KÇB'den sonra iç retinal katmanlar artış bulunmuş ve bunun fototoksisiteye yanıt olarak iç retinal katmanlardaki nöronların ve glial hücrelerin reaktif bir yanıtından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (24).

Bu nedenle biz de bu çalışmada, kliniğimizde konvansiyonel (standart dresden protokolüne uygun) epitel-off KÇB uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası döneme ait retina tabakalarının kalınlıklarının ve RNFL ölçümlerinin karşılaştırılması ve zamanla ortaya çıkabilecek yapısal değişimlerin değerlendirilmesini amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölüm, çalışmanın temelini oluşturan ana konular hakkında temel bilgileri sunmayı amaçlamaktadır. Öncelikle keratokonusun (KK) tanımı, epidemiyolojisi, risk faktörleri, etyolojisi ve patogenezi ile güncel tedavi yaklaşımları ele alınacaktır. Ayrıca hastalığın tanı ve takibinde önemli rol oynayan görüntüleme yöntemleri, özellikle korneal topografi ve optik koherens tomografi (OKT) sistemleri ayrıntılı olarak incelenecektir. Takiben; hastalığın tedavisinde kullanılan yöntemler incelenecektir. Bu genel bilgiler, takip eden bölümlerde sunulacak olan spesifik bulguların ve tartışma kısmının anlaşılabilirliğini sağlayacak bir zemin hazırlamayı amaçlamaktadır.

2.1. KERATOKONUS

Keratokonus kelimesi, yunanca kelimeler olan kornea anlamına gelen ‘kérás’ ve koni anlamına gelen ‘conus’ keilmelerinden oluşur; bu ikisi birlikte ‘koni şekilli’ kornea anlamını oluşturur. Günümüzde KK, korneanın ilerleyici incelmeye ve dikleşmesiyle sonuçlanan, düzensiz astigmatizma ve görme keskinliğinde azalmaya yol açan bilateral ve asimetric bir oküler hastalık olarak kabul edilmektedir (25). Kornea incelmeye, merkezi veya parasantral korneada, en yaygın olarak infero-temporal olarak meydana gelir (26). Geleneksel olarak KK, inflamatuvar olmayan bir hastalık olarak tanımlanmıştır (27); bununla birlikte, birkaç çalışma, inflamatuvar mediyatörlerde önemli değişiklikler ile ilişkiler bildirmiştir (28), bu da KK’lı gözlerin bir tür oküler inflamasyon da yaşayabileceğini göstermektedir (29). Bilateral bir hastalık olmasına rağmen, bir göz tipik olarak diğerinden daha ciddi şekilde etkilenir (30). KK tüm etnik kökenleri ve her iki cinsiyeti de etkiler. Genellikle izole bir oküler hastalık olarak ortaya çıkmakla birlikte, bazı olgularda çeşitli oküler ve sistemik hastalıklarla birlikte görülebilmektedir (31). En sık bildirilen ilişkiler arasında Down sendromu, Leber’in konjenital amaurosisi ve çeşitli bağ dokusu hastalıkları (örneğin Marfan sendromu ve Ehlers-Danlos sendromu) yer almaktadır. Ayrıca, atopik hastalıklar, göz ovalama alışkanlığı ve alerjik konjonktivit gibi çevresel ve davranışsal faktörlerin de hastalığın gelişimi ve progresyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. KK’nın ileri evrelerinde, özellikle sistemik bağ dokusu anomalileri

ile ilişkili olarak, mitral kapak prolapsusunun daha yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum, hastalığın yalnızca korneaya özgü lokal bir patoloji olmayıp, daha geniş bir ekstraselüler matriks ve bağ dokusu disfonksiyonunun parçası olabileceğini düşündürmektedir. Genetik açıdan değerlendirildiğinde, KK çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte, olguların yaklaşık %10–20'sinde pozitif aile öyküsü veya ailesel geçişi destekleyen bulgular saptanmaktadır (32). Bu durum, hastalığın multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğunu ve genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda geliştiğini göstermektedir.

2.1.1 Keratokonus Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalar KK açısından belirgin küresel değişkenlik göstermektedir. Bildirilen prevalans oranları 100.000 kişide 0.2 ile 4.790 arasında, insidans oranları ise 100.000 kişi/yılda 1.5 ile 25 arasında değişmektedir; en yüksek prevalans ve insidans değerleri genellikle 20–30 yaş aralığında gözlenmektedir (33). Çalışmalar arasındaki bu geniş farklılık; coğrafi konum ve etnik köken, KK tanımı ve kullanılan tanı kriterleri, çalışma tasarımı ile incelenen popülasyonun yaş dağılımı ve kohort özelliklerindeki değişkenliklere bağlanmaktadır. Türkiye'de Özalp ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir prevalans çalışmasında ise KK prevalansı %2.4 olarak bildirilmiştir (34).

2.1.2. Histopatoloji

KK'da tüm kornea katmanlarında histopatolojik değişiklikler tanımlanmış olup, bu değişiklikler periferik korneaya kıyasla santral bölgede daha belirgindir; ancak hastalığın erken formlarında esas olarak ön kornea yapılarının etkilendiği görülmektedir. KK'da endotelin etkilenip etkilenmediği konusu tartışmalıdır; zira birçok KK hastası farklı tiplerde kontakt lens kullanmakta olup bu durum endotelyal morfolojiyi değiştirebilmektedir. Ayrıca hastalık ilerledikçe endotelin sağlıklı biçimde görüntülenmesi de güçleşmektedir (35). Histopatolojik değişiklikler çoğunlukla kornea epiteli, anterior sınırlayıcı lamina (Bowman tabakası) ve stromada yoğunlaşırken, posterior sınırlayıcı lamina (Descemet zarı) daha nadiren etkilenmektedir. KK gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla

birlikte, hastalığın eş zamanlı ilerleyen yıkıcı ve iyileştirici süreçlerin kombinasyonu şeklinde seyrettiği düşünülmektedir (36).

2.1.3. Genetik

KK'nın Down sendromu, Leber'in konjenital amaurosisi, Ehlers-Danlos sendromu ve Noonan sendromu gibi çeşitli genetik sendromlarla birlikteliği; birinci derece akrabalarda artmış prevalans ve monozigotik ikizlerde birlikte görülme oranı dikkate alındığında, hastalığın genetik bir bileşene sahip olduğu kabul edilmektedir (37-42). KK'lı bir bireyin akrabasında hastalık gelişme riskinin, aile öyküsü olmayan bireylere göre 15 ila 67 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (43). Bazı ailelerde KK otozomal dominant ya da otozomal resesif kalıtım paterni gösterebilmektedir (44). Bununla birlikte sporadik vakalar klasik Mendel kalıtım paternlerini her zaman yansıtmaz (45). Ancak bilgisayar destekli kornea topografisinin kullanılmasıyla, KK'lı hastaların ebeveynlerinde ve daha önce sağlıklı kabul edilen aile bireylerinde subklinik olguların saptanması, aile analizlerinin kapsamını genişletmiştir (46). KK genetik açıdan heterojen bir klinik tablodur. Etiyolojide hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünüldüğünde, hastaların genetik geçmişi ile fenotipik özellikleri arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca KK'nın oligogenik bir hastalık olabileceği; yani tek bir mutasyondan ziyade bir gen kümesindeki değişikliklerin birlikte hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (47-49).

2.1.4. Selüler Biyokimya ve Mekanik Faktörler

Bugüne kadar 117 protein ve protein sınıfının KK patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (50). Bu bulgu, hastalığın yalnızca mekanik veya biyomekanik bir ektazi olmadığını; kompleks moleküler ve hücrel süreçlerin etkileşimi sonucu gelişen multifaktöriyel bir patoloji olduğunu düşündürmektedir. Korneaya özgü proteinlerdeki farklı ekspresyon paternleri, özellikle ekstrasellüler matriks bileşenleri ve kollajen yapısında değişikliklere yol açmaktadır. Kollajen lif organizasyonunun bozulması ve stromal matriks bütünlüğünün zayıflaması, keratokonik korneanın yapısal stabilitesini azaltmaktadır (51). Ayrıca stromal keratositlerde artmış apoptoz

ve nekroz süreçleri hücrel kayba ve stromal incelmeye zemin hazırlamaktadır. KK, stromal yeniden yapılanmanın yanı sıra belirgin bir oksidatif stres ortamı ile de ilişkilidir. Gözyaşı, kornea, aköz hümör ve sistemik dolaşımında redoks homeostazının bozulduğu; artmış oksidatif stres belirteçleri ve azalmış antioksidan kapasite ile karakterize bir biyokimyasal dengesizlik bulunduğu gösterilmiştir (52). Özellikle reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve lipid peroksidasyonunun önemli bir ürünü olan malondialdehit düzeylerinde artış bildirilmiştir. Bu moleküller hücrel membran lipitlerine, proteinlere ve DNA'ya zarar vererek korneal dokuda yapısal ve fonksiyonel bozulmalara yol açabilmektedir. Buna karşılık toplam antioksidan kapasitede azalma; aldehit/NADPH dehidrogenaz düzeylerinde düşüş ve laktoferrin, transferrin, albümin ile selenyum ve çinko gibi antioksidan savunma bileşenlerinde azalma rapor edilmiştir. Bu yetersizlik, oksidatif hasarın kontrolünü zorlaştırarak stromal dejeneratif süreci hızlandırabilir. Oksidatif stres belirteçlerinin gözyaşı ve KK'lı hastaların korneasında aköz hümöre kıyasla daha yüksek; antioksidan düzeylerinin ise gözyaşı, aköz hümör ve sistemik dolaşımında daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hücrel düzeyde stromal hücrelerde oksidatif stres belirteçleri artmış, antioksidan kapasite ise özellikle korneal endotelde azalmıştır (52). KK patogeneğinde proteolitik dengenin de bozulduğu gösterilmiştir. Matriks metalloproteinazlar ve diğer yıkıcı enzimlerde yukarı regülasyon, buna karşılık proteaz inhibitörlerinde azalma söz konusudur. Artmış proteinaz aktivitesi stromal ekstrasellüler matriks yıkımını artırarak progresif incelme ve yapısal zayıflamaya yol açmaktadır (53). Oksidatif stres ile birlikte değerlendirildiğinde bu durum, korneal stromada ilerleyici bir yıkım ve yeniden yapılanma döngüsünü düşündürmektedir. Keratokonik korneada koninin merkezi ile periferi arasında belirgin bir hasar gradyanı vardır (36). Hücrel düzeyde, ince keratosit uzantılarının ön sınırlayıcı zarı penetre ettiği; buna eşlik eden şekilde bazal epitelyumda lokalize invajinasyonların olduğu saptanmıştır. Bu bölgelerde lizozomal enzimler olan Katepsin B ve G düzeyleri artmış olup, ön sınırlayıcı zar ve alttaki stromada yapısal hasarın itici gücü olarak değerlendirilmiştir (54). Göz içi basıncı ve göz ovuşturma gibi fiziksel streslerin bu bozulmayı şiddetlendirebileceği düşünülmektedir. Sinir ilişkili Schwann hücrelerinde de Katepsin B ve G ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (54). Stromal kollajen fibriller etrafındaki proteoglikanların dejenerasyonu, mikrofibrillerin kırılmasına ve

dejenerasyonuna yol açar (55). Bu değişiklikler kollajen fibril çapında azalmaya, lamellerin sayısında ve dağılımında düzensizliğe neden olur; sonuçta biyomekanik olarak zayıf, dalgalanmaya eğilimli bir yapı ortaya çıkar (31). Bu süreç korneal eğrilikte değişime ve koni oluşumuna zemin hazırlar. Antioksidan enzimler olan katalaz ve glutatyon peroksidaz polimorfizmlerinin KK şiddetinin bağımsız belirteçleri olabileceği bildirilmiştir (56). Keratokonik kornealarda aldehit dehidrogenaz Sınıf 3 (57) ve süperoksit dismutaz düzeyleri de azalmıştır. Bu enzimler reaktif oksijen türlerinin metabolizmasında kritik rol oynar. Reaktif oksijen birikimi malondialdehit ve peroksinitrit gibi sitotoksik ürünlerin artmasına neden olarak kornea dokusuna zarar verebilir (58). KK'da, hücresel fizyolojinin düzenlenmesi ve doku homeostazının korunmasında kritik öneme sahip olan ekstraselüler matriks sertliğinde belirgin değişiklikler izlenmektedir. Matriks sertliğinin; hücre proliferasyonu, migrasyonu, bölünmesi ve endositoz gibi temel hücresel süreçlerin düzenlenmesinde anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu doğrultuda, KK'da matriks sertliği ile endositoz arasında, mekanik ve biyokimyasal sinyalleşme yollarını entegre eden kompleks bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. (59). Sert kontakt lens kullanımı KK gelişimiyle ilişkilendirilmiş olsa da (60), bunun muhtemelen lens sonrası hücre morfolojisindeki değişikliklerle bağlantılı olduğu (61) ve kontakt lens kullanımının tek başına hastalığı tetiklediğinin güçlü biçimde gösterilemediği düşünülmektedir.

2.1.5. Keratokonus Risk Faktörleri

Çeşitli çevresel ve ailesel faktörler, KK gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Alerji ve atopi uzun süredir KK ile ilişkilendirilmiştir, çalışmaların çoğunluğu pozitif bir ilişki göstermektedir ve bildirilen prevalans %11 ila %30'dur (61). KK patogenezinde güçlü bir şekilde ilişkili diğer bir risk faktörü de göz ovmadır (62). Bu majör risk faktörlerinin ortak bir aracısı, inflamatuvar semptomları ve belirtileri olmayan bazı KK hastalarında bile yüksek olarak tanımlanan İmmunoglobulin E'dir (61). KK hastalarında, yükselmiş serum spesifik İmmünoglobulin E seviyeleri için yüksek total serum İmmünoglobulin E düzeylerinin insidansı %52 ila %59 arasındadır (63). 2.051 KK vakasının ve 12.306 eşleştirilmiş kontrolün analizini içeren yakın tarihli bir çalışma, KK ile Hashimoto tiroiditi ve enflamatuvar cilt durumları arasında yeni ilişkiler tanımlamıştır ve KK ile atopik durumlar arasındaki bilinen ilişkileri

doğrulamıştır (64). Bu son sonuçlar, KK'nın çoklu immün aracılı hastalıklarla pozitif olarak ilişkili görüldüğünü göstermektedir, bu da sistemik inflamatuvar yanıtların KK'nın başlangıcını etkileyebileceğine dair bir argüman sağlamaktadır.

2.1.6. Keratokonus Tanısı, Klinik Bulgu ve Özellikleri

KK tanısı, diğer hastalıklarda olduğu gibi öncelikle klinik şüphe ile başlar ve ardından uygun muayene ile ileri tetkiklerin yapılmasıyla konur. Tanı sürecinde biyomikroskopik değerlendirme, keratometri, korneal topografi ve tomografinin birlikte yorumlanması gereklidir. KK genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında başlar ve çoğu olguda dördüncü dekada kadar ilerleyerek stabilize olur (2,3); ancak daha erken (65) ya da daha geç yaşlarda (66) ortaya çıkabildiği de bildirilmiştir. Asimetrik seyretmesine rağmen tipik olarak her iki gözü etkiler (2,3). Hastalığın erken evreleri sıklıkla subklinik veya form fruste KK olarak adlandırılır; ancak bu terimler için evrensel olarak kabul edilmiş net kriterler bulunmamaktadır (67). Subklinik KK, genellikle normal biyomikroskopi bulgularına sahip ancak diğer gözde KK bulunan ve topografik olarak şüpheli ya da tipik bulgular gösteren gözleri ifade eder (67). Form fruste KK ise normal topografi ve biyomikroskopi bulgularına sahip olup diğer gözde belirgin KK bulunan durumları tanımlar (67). Son çalışmalarda form fruste KK'lı gözlerde santral epitel kalınlığının stromal kalınlığa oranının arttığı ve asimetrik superior-nazal epitelyal incelmeye görüldüğü; subklinik KK'da ise keratometrik ve korneal volümetrik değişikliklerin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (68). Ayrıca subklinik KK'da asimetrik yer değiştirmiş ön ve arka kornea apeksi, korneal incelmeye ve kornea hacminde azalma gibi bulgular tanımlanmıştır (69). KK'nın erken evrede saptanması etkin tedavi ve uzun dönem prognoz açısından kritik öneme sahiptir; ancak erken tanı hâlen klinik bir zorluk oluşturmaktadır. Başlangıç döneminde semptomlar basit kırma kusurlarını taklit edebilir ve uygun refraksiyon ile 6/6 (20/20) görme keskinliği sağlanabilmesi, kornea görüntülemesi yapılmadığında tanının atlanmasına neden olabilir. Erken yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde korneal topografi temel araçtır. Özellikle aksiyel eğrilik haritalarında asimetrik dikleşme paternlerinin saptanması önem taşır. İlerleyen evrelerde gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma, bulanıklık ve distorsiyon gelişebilir. Klinik olarak ektazi oluşmadan önce lokalize dikleşme, inferior–superior eğrilik farkında artış ve özellikle

koma benzeri yüksek dereceli aberasyonlarda artış gözlenebilir (68). Korneal incelme genellikle merkezi veya parasantral bölgede, en sık alt-temporal kadranda görülür (26); nadiren üst yerleşimli koniler de bildirilmiştir (70). En sık meme ucu (nipple) ve oval koniler izlenirken, globus ve periferik koniler daha nadirdir (71).

Tablo 1. Keratokonus Bulguları

Makaslama refleksi	Korneal sinir görünürlüğünde artış
Charlouex'in yağ damlacığı refleksi	Epitelyal/subepitelyal korneal skarlaşma
Fleischer halkası	Munson belirtisi
Vogt striaları	Rizzuti belirtisi
Yüzeyel/derin korneal opasiteler	Korneal hidrops

KK ile ilişkili çeşitli klinik bulgular mevcuttur (Tablo 1). Retinoskopide karakteristik "makaslama refleksi" izlenir. Charlouex'in yağ damlacığı refleksi, erken evrede dilate pupilla altında retroillüminasyon ile orta periferde koyu yuvarlak gölge şeklinde görülür (72). Hastalık ilerledikçe Fleischer halkası ve Vogt striaları belirginleşir. Fleischer halkası, koni tabanı çevresinde sarı-kahverengiden zeytin yeşiline değişen pigmentasyon olup subepitelyal demir birikimi ile ilişkilidir. Vogt striaları ise posterior stroma ve posterior sınırlayıcı lamina boyunca uzanan vertikal stres çizgileri şeklindedir. Fleischer halkası hastaların %86'sında, Vogt striaları %65'inde bir veya iki gözde görülmekte olup borderline olgularda tanıyı destekleyebilir (72). Yüzeyel ve derin korneal opasiteler ile belirgin korneal sinir lifleri de sık rastlanan bulgulardandır (73). Bu bulgular her evrede ortaya çıkabilse de hastalık ilerledikçe Fleischer halkası, Vogt striaları ve korneal skarlaşma görülme sıklığı artmaktadır (74). Epitelyal veya subepitelyal skarlaşma özellikle genç yaşta tanı alan, korneal boyanma gösteren, daha dik korneaya sahip (>55 D veya 6,13 mm'den daha dik) ve kontakt lens kullanan hastalarda daha sık görülür (75). İleri evrelerde belirgin koni protrüzyonu, aşağı bakışta alt göz kapağında V şeklinde deformasyona yol açan Munson belirtisine neden olabilir (76). Temporal limbusta ışık tutulduğunda nazal limbusta parlak refleksiyon şeklinde görülen Rizzuti belirtisi de ileri evre bulgularındandır (77). Şiddetli KK'da posterior sınırlayıcı laminadaki yırtık sonucu aköz hümanın stromaya geçmesiyle belirgin korneal ödemle seyreden korneal hidrops

gelişebilir. Hidrops çoğu zaman yaklaşık üç ay içinde gerilese de ağır vakalarda korneal sütürasyon veya intrakameral gaz enjeksiyonu gerekebilir (78). Sonrasında gelişen skar ve düzensizlik merkezi görmeyi bozabilir; bu durumda skleral kontakt lens (79) veya bazı olgularda kornea nakli (80) gerekebilir. Hidrops gelişimi için vernal keratokonjonktivit, astım ve kötü gözde düşük görme keskinliği bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (58). Korneal protrüzyon, makaslama refleksi, korneal incelme, Fleischer halkası ve belirgin korneal sinir lifleri KK'da en sık görülen bulgular olup hastaların %50'sinden fazlasında izlenmektedir (72). Bununla birlikte, klinik bulguların ortaya çıkış zamanı ve şiddeti bireyler arasında belirgin farklılık gösterebilmektedir.

2.1.7. Keratokonus Sınıflandırılması ve Ayırıcı Tanısı

KK belirti ve semptomlarının gelişim süresi ve bunların hastalık ciddiyeti ile ilişkisi oldukça değişkendir ve bu da KK ciddiyetinin sınıflandırılmasını zorlaştırır. Kornea morfolojisine veya kornea incelmesi, ön ve arka kornea eğriliği, koni konumu ve şekli gibi değişikliklere dayanan birkaç sınıflandırma sistemi geliştirilmiş olsa da, KK için klinik olarak yeterli bir sınıflandırma sistemi yoktur (7). Yüksek dereceli aberasyonlar, görme keskinliği ve astigmatizm gibi optik ve görsel işlevin değerlendirilmesi de hastalığın ciddiyetini derecelendirmek için yaygın olarak kullanılır. Ayrıca bazı sınıflandırma sistemleri skar, Vogt stria ve Fleischer halkası gibi KK belirtilerini dikkate alır. Bu sınıflandırma sistemleri (1) Kornea morfolojisi ve hastalık gelişimine göre, (2) Optik ve görsel işleve göre, (3) Kornea şekil tanımlayıcılarına göre (yani indeks tabanlı sistemler) olmak üzere 3 grupta incelenebilir. Kornea morfolojisi ve hastalık gelişimine göre sınıflandırmalar arasında; Buxton sınıflandırması, Keratometrik sınıflandırma, Hom sınıflandırması, Amsler-Krumeich sınıflandırması yer alır. Amsler-Krumeich sınıflandırması KK'yı sınıflandırmak için klinik uygulamada en sık uygulanan sınıflandırma sistemidir (85), aşağıda Tablo 2'de sunulmuştur. Optik ve Görsel İşleve Göre Sınıflandırmalar arasında; Alio-Shabayek sınıflandırması, Keratokonus Şiddet Skoru (KSS), RETICS sınıflaması, Belin ABCD derecelendirme sistemi, CLEK sınıflaması yer alır. İndeks Tabanlı Sistemler KK tespiti için bir veya daha fazla değişken içerebilir ve tipik olarak

normal kornealar, KK şüphesi ve klinik KK arasında ayırım yapmak için cut-off değerleri kullanır (86).

KK, korneanın diğer ektatik ve korneal incelme ile giden hastalıklarıyla karışabilmektedir. Ayırıcı tanıyı doğru yapabilmek için hasta anamnez, biyomikroskopik muayene ve korneal topografi ile çok yönlü incelenmelidir. Aşağıda KK ayırıcı tanısına giren hastalıklar ve KK'nın korneanın diğer non-inflamatuvar ektatik hastalıkları ile kıyaslandığı tablo (Tablo 3) yer almaktadır. Ayırıcı tanılar arasında fizyolojik astigmatizma, pellusid marjinal dejenerasyon, posterior keratokonus, keratoglobus, travmatik korneal skar, kontakt lense bağlı aşınma, refraktif cerrahi sonrası ektazi ve Terrien marjinal dejenerasyonu yer alır (86).

Tablo 2. Amsler-Krumeich Evrelemesi

Evre	Myopi ve veya Astigmatizma	Korneal Yüzey Düzensizliği	En ince Korneal Kalınlık	Keratometrik Değerler	Merkezde skarlaşma
1	≤ 5.00 D	Yok	≥ 400 µm	≤ 48 D	Yok
2	5.00 - 8.00 D	Hafif	400 - 350 µm	48 - 53 D	Yok
3	≥ 8.00 D	Belirgin	350 - 200 µm	≥ 53 D	Yok
4	Belirtilmemiş	Belirgin	< 200 µm	Belirgin ektazi	Var

Tablo 3. Non-inflamatuvar Ektatik Kornea Hastalıkları

	Keratokonus	Pellusid marjinal dejenerasyon	Keratoglobus	Posterior keratokonus
Sıklık	En yaygın	Daha az yaygın	Nadir	En az yaygın
Taraf	Genellikle bilateral	Bilateral	Bilateral	Genellikle unilateral
Başlangıç yaşı	Puberte	20-40 yaş arası	Genellikle doğumda	Doğumda
İncelme	İnferior parasantral	1-2mm genişliğinde inferiorda band şeklinde	Periferde en fazla	Parasantralposterior exavasyon
Protrüzyon	Apexteki en ince yer	İncebandinsuperioru	Generalize	Yok
Demir birikimi	Fleischer halkası	Bazen	Yok	Bazen
Skar oluşumu	Yaygın	Hidrops sonrası	Hafif	Yaygın
Stria	Yaygın	Yaygın değil	Bazen	Yok

2.1.8. Keratokonusta Progresyonun Tanımlanması ve Hastalık Takibi

Gözlem altındaki KK hastalarında hastalık progresyonunun belirlenmesi ve cerrahi müdahale zamanlamasının doğru şekilde tayin edilmesi klinik pratikte hâlâ güçlük arz etmektedir. Günümüzde ektazi ilerlemesini tanımlayan evrensel, net ve tüm merkezler tarafından kabul edilmiş tek bir progresyon kriteri bulunmamaktadır. Keratokonik gözlerde (evre II, 3 mm zon dik $K < 53D$) keratometri ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin, Fourier alanlı anterior segment OCT (Casia SS-1000 Tomey Corp., Nagoya, Japonya) kullanıldığında en dik keratometri (Kmaks) için 1D CoR ve Scheimpflug tabanlı görüntüleme cihazı (Pentacam) kullanıldığında 1.5D CoR düzeyinde olduğu; bu değerlerin normal kornealara kıyasla anlamlı derecede daha zayıf bulunduğu gösterilmiştir (87). Bu veriler doğrultusunda, Pentacam görüntü karşılaştırma haritalarında başlangıç ölçümüne göre Kmaks'ta +1,5 D'lik bir artışın KÇB açısından pratik ve klinik olarak kullanılabilir bir eşik değeri olabileceği önerilmiştir. Bununla birlikte, daha güncel çalışmalarda progresyon tanımında daha düşük bir eşik değeri olan başlangıç Kmaks'a göre +1 D'lik artışın esas alındığı bildirilmektedir (Tablo 4). Hastalığın ilerlemesini tanımlamada kullanılan diğer parametrelerdeki değişiklikler (Tablo 4), özellikle Kmaks artışının $< +1.5D$ olduğu olgularda müdahale kararını progresyon lehine etkileyebilmektedir. Bu çalışmalarda progresyon değerlendirmesinde ilk ve son vizit arasında geçen takip süresinin genellikle 1 yıl ile 1,5 yıl arasında değiştiği belirtilmiştir. Ayrıca söz konusu çalışmalarda tanımlanan kriterlerden en az birinin varlığı hastalık progresyonu açısından anlamlı kabul edilmiştir (88). Öte yandan, farklı ülkelerden uzman göz hekimlerinin katılımıyla gerçekleştirilen bir panelde (85), KK ve diğer ektatik korneal hastalıkların tanımı ve yönetimi konusunda ortak bir konsensusa ulaşılmıştır. Bu panelde KK için progresyon tanımı netleştirilmiş ve ilgili kriterler ayrıntılı biçimde ortaya konmuştur. Aşağıdaki tabloda (Tablo 5) belirtilen bu kriterlerden en az ikisinde tutarlı değişiklik saptanması progresyon lehine değerlendirilmiştir (85). Ancak bu değişikliklerin zaman içerisinde devamlılık göstermesi ve kullanılan ölçüm sisteminin doğal değişkenlik sınırlarının üzerinde olması gerektiği özellikle vurgulanmıştır; zira bu sınırlar kullanılan cihaza ve ölçüm metoduna göre farklılık gösterebilmektedir. Aynı panelde, progresyona sıklıkla en iyi gözlükle düzeltilmiş görme keskinliğinde (BSCVA) azalma eşlik ettiği ifade edilmekle birlikte, ilerlemenin belgelenebilmesi

için hem düzeltilmemiş görme keskinliğinde hem de BSCVA’da eş zamanlı değişiklik bulunmasının zorunlu olmadığı belirtilmiştir.

Tablo 4. Güncel Progresyon Kriterleri

Güncel çalışmalarda KK progresyonunu değerlendirmede ve KÇB endikasyonu için göz önünde bulundurulacak kriterler:
$K_{max} \geq 1D$ artış $K_{max} - K_{min} \geq 1D$ artış $K_{ort} \geq 0.75D$ artış Pakimetri \geq SKK’da 2%’lik azalma Koni Apex Gücü $\geq 1D$ artış $MRSE \geq 0.5D$ artış Korneal Astigmatizma $\geq 1D$ artış Dik K (K_2) $\geq 1D$ artış

SKK: santral kornea kalınlığı; **D:** diyoptri; **K_{max}:** en dik keratometri; **K_{min},** en düz keratometri; **MRSE:** manifest refraktif sferik eşdeğer; **K_{ort}:** $(k_1+k_2)/2$; Koni Apeks Gücü, koni konumu ve büyüklük indeksi (CLMI) ile ölçülmüş; **Korneal Astigmatizma:** (K_2-K_1)

Tablo 5. Ektazi Progresyonunu Gösteren Kriterler

<ol style="list-style-type: none"> 1. Ön kornea yüzeyinin dikleşmesi 2. Arka kornea yüzeyinin dikleşmesi 3. İncelme ve/veya çevreden en ince noktaya doğru kornea kalınlığının değişim oranındaki artış
--

"Ektazi Progresyonu", yukarıdaki parametrelerden en az 2'sinde, değişikliğin büyüklüğünün test sisteminin normal değişkenliğinin üzerinde olduğu tutarlı bir değişiklik ile tanımlanır.

2.1.9. Keratokonus Yönetimi ve Tedavisi

KK tedavisi, hastalığın şiddetine ve progresyon durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. KK'nın etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; genetik yatkınlık, korneal biyomekanik zayıflık, oksidatif stres, enzimatik dengesizlikler ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle artmış matriks metalloproteinaz aktivitesi, kollajen çapraz bağlarının azalması ve stromal hücrel organizasyonun bozulması, korneal mekanik

dayanıklılığın azalmasına ve ektazinin ilerlemesine yol açmaktadır. Bu patofizyolojik süreçlerin sonucunda korneal eğrilik artmakta, düzensiz astigmatizma ve yüksek dereceli aberasyonlar ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak görme kalitesi olumsuz etkilenmektedir. KK'nın progresif karakteri nedeniyle son yıllarda hastalığın ilerlemesini durdurmaya veya yavaşlatmaya yönelik tedavi yaklaşımları ön plana çıkmıştır. Dünyanın farklı bölgelerinden oftalmoloji uzmanlarının katılımıyla oluşturulan bir panel tarafından, fikir birliği temelinde KK için bir tedavi algoritması geliştirilmiştir (71). Genel yaklaşımda hafif olgular gözlük ile düzeltilebilirken, orta dereceli vakalarda kontakt lensler tercih edilmektedir. Skleral kontakt lenslerle yeterli görsel rehabilitasyon sağlanamayan ileri evre hastalarda ise korneal cerrahi seçenekler gündeme gelmektedir. Hastalığın progresyonunu durdurmak amacıyla korneal biyomekanik stabiliteyi ve sertliği artıran kornea çapraz bağlama (KÇB) tedavisi önerilmektedir. Bu durum, erken tanı ve düzenli takibin klinik yönetimdeki önemini açıkça ortaya koymaktadır. Ayrıca KK ile güçlü biçimde ilişkilendirilen ve hastalığın başlangıcı ile ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülen göz ovuşturma davranışından hastaların kaçınmaları gerektiği özellikle vurgulanmalıdır (81). Hafif olgularda gözlük kullanımı mümkün olmakla birlikte sıklıkla düşük görme keskinliği ile sonuçlanmaktadır (8). Gözlükler düzensiz astigmatizmayı tam olarak telafi edemese de, gözün iki optik güç meridyeninin ortogonal olmayan konumlarını dikkate alan yeni bir tasarım geliştirilmiş ve hafif KK'lı (refraktif astigmatizma ≤ 2.50 D) iki hastada en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde 1-4 sıra iyileşme sağladığı gösterilmiştir (82). Günümüzde kornea düzensizliğinden etkilenen hastaların yaklaşık %90'ının kontakt lens kullandığı tahmin edilmektedir (83). Orta şiddette KK olgularında gaz geçirgen kontakt lensler, piggyback sistemleri (yumuşak kontakt lens üzerine takılan rigid gaz geçirgen lens), yumuşak kontakt lensler ve hibrit lensler (rijit merkez ve yumuşak periferik hidrofilik etek kombinasyonu) dahil olmak üzere çeşitli seçenekler mevcuttur (84). Bu lens tiplerinin her biri hafif ve orta dereceli KK'nın yönetiminde kullanılabilirken, skleral lensler özellikle ilerlemiş vakalarda daha başarılı sonuçlar verebilmektedir. Şiddetli KK vakaları, diğer lens modaliteleri fizyolojik olarak kabul edilebilir bir uyum sağlayamadığında, skleral lenslerle etkin biçimde tedavi edilebilmektedir (18). Kontakt lens uyumunun başarısız olduğu durumlarda görsel rehabilitasyon amacıyla kornea çapraz bağlama (KÇB), refraktif cerrahi, kornea

transplantasyonu veya çeşitli refraktif cerrahi prosedürlerinin kombinasyonları dahil olmak üzere cerrahi seçenekler gündeme gelebilir. Bununla birlikte, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak ilerlemenin önlenmesi amacıyla KÇB gibi cerrahi prosedürler hastalığın herhangi bir evresinde uygulanabilir; erken evre olgularda ise belirli refraktif cerrahi yaklaşımlar da seçilmiş vakalarda değerlendirilebilmektedir. KK tedavisinde kullanılan cerrahi prosedürler arasında KÇB, refraktif cerrahiler (fotorefraktif keratektomi (PRK), intrakorneal halka segmentleri (ICRS), torik intraoküler lens implantasyonu), korneal transplantasyon ve implantasyon yöntemleri (penetran veya derin ön lameller keratoplasti, ön limitan membran transplantasyonu, kök hücrelerin intrastromal implantasyonu) yer almaktadır.

Korneal kollajen çapraz bağlama (corneal cross-linking, CXL), KK tedavisinde önemli bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir. KÇB tedavisi, riboflavin ve ultraviyole-A (UVA) ışını kombinasyonu ile korneal stromadaki kollajen lifleri arasında yeni çapraz bağların oluşmasını sağlayarak korneal biyomekaniği güçlendirmekte ve hastalığın ilerlemesini büyük ölçüde durdurmaktadır. Günümüzde KÇB, progresyon gösteren KK hastalarında standart tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. KK tanısı konulmuş erişkin hastalarda hastalığın ilerleyici olduğunun gösterilmesi çapraz bağlama tedavisi için endikasyon kabul edilmektedir. On sekiz yaş altındaki hastalarda ise yalnızca hastalık tanısının konulmuş olması birçok oftalmolog tarafından KÇB için yeterli endikasyon olarak değerlendirilmektedir. KÇB, korneal kollajenler arasındaki kovalent bağları artırarak ve kollajen matris biyomekaniğini güçlendirerek KK progresyonunu durdurmayı amaçlayan, özellikle kornea ve refraktif cerrahi alanında umut vadeden gelişmelerden biridir. Etkili KÇB üç temel bileşenden oluşur: uygulanan ultraviyole (UV) ışık, tüm insan hücrelerinde doğal olarak bulunan bir fotosensitizan olan riboflavin (B2 vitamini) ve oksijen. KÇB’de polimerizasyon UV ışık ve riboflavin ile tetiklenmekte, ancak optimal etkinlik için ortamda oksijen bulunması gerekmektedir. Ayrıca korneal hidrasyon düzeyi, sıcaklık ve C vitamini gibi faktörler de KÇB etkinliğini etkileyebilmektedir (89).

Kornea çapraz bağlama işlemi, oftalmolojide korneanın sertliğini ve mekanik direncini artırmak amacıyla çeşitli endikasyonlarda uygulanmaktadır. Başlıca kullanım alanları şunlardır:

1. Keratokonus
2. Refraktif Cerrahi Sonrası Kornea Ektazisi (Post LASİK/PRK Ektazi)
3. Pellüsid Marjinal Dejenerasyon
4. Büllöz Keratopati
5. Enfektif Keratitler
6. Çapraz Bağlama Artı Uygulamalar (CXL plus)

Korneal çapraz bağlamanın klasik yöntemi olan Dresden protokolünde epitel kaldırılarak (epi-off) uygulama yapılmaktadır (90). Kornea epiteli en az 7 mm, genellikle 7.5-8 mm çapında açılmalı ve ultrasonik pakimetri ile rezidüel korneal kalınlığın en az 400 mikron civarında olduğu doğrulanmalıdır. Dezepitelizasyonun amacı riboflavinin sıkı hücre sel bağlantıları aşarak anterior stromaya yeterli düzeyde penetre olmasını sağlamaktır. Epitel kaldırıldıktan sonra riboflavin solüsyonu 30 dakika boyunca her 3 dakikada bir uygulanır; böylece korneanın riboflavin ile doymuş hale geldiği ve yaklaşık 15 µg/g etkili doza ulaşıldığı varsayılır. Bu konsantrasyon riboflavinin, özellikle endotel olmak üzere derin korneal katmanları UV hasarından korumasını sağlar. Ardından UVA uygulamasına geçilir. Klasik protokolde 6 cm mesafeden 3 mW/cm² yüzey radyans enerjisi ile 379 nm UV ışık 30 dakika süreyle uygulanır. Bu dozda kornea endoteli, lens ve retina anlamlı düzeyde UV maruziyetine uğramayacağı düşünülür. Penetrasyon derinliği ortalama 300 µ civarındadır. İşlem süresince her 2-3 dakikada bir topikal anestetik ve riboflavin uygulamasına devam edilmelidir. Standart Dresden protokolü, UV maruziyet süresi ve enerji miktarında değişiklikler yapılarak modifiye edilebilmektedir. KÇB sonrasında koni genellikle kornea merkezine doğru yer değiştirir ve kornea yüzeyi daha düzenli bir morfoloji kazanır. Kurvatür değişiklikleri gözlenebilir; K değeri yaklaşık 2-2,5 D artabilir, ilk 1,5 ay içinde 2-2,5 D miyopik refraktif değişim ortaya çıkabilir ve bu durum genellikle 3-4 ay içerisinde gerileyebilir (91). Kalınlık değişiklikleri de meydana gelir; başlangıçta yoğun UV maruziyetine bağlı dehidratasyon nedeniyle kornea kalınlığında 30-50 µ azalma görülebilir ve bu durum yaklaşık 1 yıl içinde düzelir. Korneal çapraz bağlama sonrası düzleşme, korneanın en dik olduğu bölgede en belirgin olup, daha az dik alanlarda daha sınırlı kalır. Tek segment intrakorneal halka uygulamalarında

olduğu gibi bir “Coupling” etkisi oluşabilir; örneğin kon alt kadranda lokalize ise alt kadranda düzleşme, üst kadranda ise göreceli dikleşme izlenebilir (92). Bu etki korneanın daha simetrik hale gelmesine katkıda bulunur ve kornea topografisinde dramatik değişiklik olmaksızın düzeltilmiş görme keskinliğinde artış sağlayabilir.

2.2 ARKA SEGMENT DEĞİŞİKLİKLERİ

Optik koherens tomografi (OKT), retina ve optik sinir başının mikron düzeyinde çözünürlükle, non-invaziv olarak görüntülenmesini sağlayan ileri bir tanı ve araştırma yöntemidir. OKT'nin klinik pratiğe girmesi, retinal dokuların yalnızca biyomikroskopik muayene ile değerlendirilebilen kaba morfolojik özelliklerinin ötesine geçilmesine olanak sağlamış; retina ve optik sinir başı mimarisinin kesitsel olarak, tekrarlanabilir ve nicel ölçümlerle izlenebilmesini mümkün kılmıştır. Bu yönüyle OKT, hem hastalık tanısında hem de hastalık progresyonunun izlenmesinde yüksek duyarlılığa sahip, standardize edilebilir bir görüntüleme yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Spektral-domain OKT (SD-OCT) ve daha yeni jenerasyon görüntüleme sistemlerinin geliştirilmesiyle birlikte yalnızca toplam retina kalınlığı değil; retina sinir lifi tabakası (RNFL), ganglion hücre tabakası (GCL), iç pleksiform tabaka (IPL), iç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform tabaka (OPL), dış nükleer tabaka (ONL), retinal pigment epitel (RPE) ve iç/dış retina kompleksleri (IRL ve ORL) ayrı ayrı segmentasyon ile değerlendirilebilmektedir. Böylece, retina dokusunun tek bir “toplam kalınlık” parametresiyle özetlenmesi yerine, hastalığa özgü değişikliklerin hangi katmanda yoğunlaştığı daha seçici biçimde analiz edilebilmektedir (93). Segmentasyonun sağladığı bu ayrıntı, özellikle retina ve optik sinir başında erken yapısal değişikliklerin saptanmasında klinisyene önemli avantajlar sunmaktadır. Bu katman-bazlı analiz yaklaşımı, retina morfolojisinin hücrel ve sinaptik düzeyde incelenmesine olanak tanımakta ve subklinik yapısal değişimlerin ortaya konulmasını mümkün kılmaktadır. Örneğin yalnızca toplam makula kalınlığı normal sınırlar içinde görünen bir olguda, GCL veya IPL gibi belirli katmanlarda seçici inceleme ya da kalınlaşma saptanabilmesi, hastalığın erken döneminde ya da klinik bulgu oluşmadan önce yapısal ipuçları yakalanmasına katkı sağlayabilmektedir. Ayrıca katman bazlı değerlendirme, nöroretinal dokunun “hangi hücrel bileşenin” daha fazla etkilendiğini düşündürebildiği için, patofizyolojik yorumlar açısından da değer

taşımaktadır. Günümüzde RNFL kalınlığı, makula kalınlığı ve ganglion hücre kompleksi parametreleri özellikle glom başta olmak üzere çeşitli optik nöropatiler, nörodejeneratif hastalıklar ve retinal patolojilerin tanı ve takibinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Katman bazlı analiz yaklaşımı, retina dokusunun yalnızca morfolometrik değil, fonksiyonel açıdan da yorumlanmasına imkân tanımaktadır. Çünkü retina katmanları, farklı hücresel popülasyonları ve sinaptik ağları temsil eder. Örneğin ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka, retina çıkış sinyallerinin oluşturulduğu ve kortikal görsel sisteme iletiildiği ana bölgeyi temsil ederken; dış retina katmanları fototransdüksiyon ve fotoreseptör metabolizması ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle belirli katmanlarda gözlenen değişiklikler, yalnızca anatomik farklılık olarak değil, potansiyel nörobiyolojik adaptasyon süreçleri bağlamında da değerlendirilebilir (93-98). RNFL ölçümü, özellikle glomatöz yapısal kaybın objektif takibinde uzun süredir temel bir parametre olarak kabul edilirken; makula bölgesinde GCL/IPL ağırlıklı ölçümlerin (ganglion hücre kompleksi gibi) de erken dönemde hasarı yakalamada ek katkı sağlayabildiği bildirilmektedir. Bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, tek bir ölçüte bağımlı kalmadan daha bütüncül bir yapısal değerlendirme yapılmasını desteklemektedir.

KK ise klasik olarak ön segmenti etkileyen, progresif, non-inflamatuvar bir korneal ektazi olarak tanımlanmaktadır (1). Bu tanım çerçevesinde KK, temel olarak korneal stromanın incilmesi, öne doğru bombeleşmesi ve bunun sonucunda düzensiz astigmatizma ile görme kalitesinde bozulma ile karakterize bir hastalık olarak ele alınır. Klinik uygulamada çoğu zaman KK'nın ana etkilerinin kornea düzeyinde olduğu düşünülse de, son yıllarda bu hastalığın yalnızca ön segment ile sınırlı olmayabileceğine yönelik artan ilgi bulunmaktadır. Son yıllarda KK'da gözün arka segment yapılarında da ölçülebilir değişiklikler bulunabileceğine dair çalışmalar yayımlanmıştır (96,99). Bu çalışmaların temel motivasyonu, KK'da kollajen organizasyonu ve biyomekanik özelliklerdeki bozulmanın sadece korneal stromayı değil, gözün diğer bağ dokusu ağırlıklı yapılarını da etkileyebileceği hipotezidir. Bu kapsamda retina ve optik sinir başı, hem yapısal hem de mikrovasküler parametreler üzerinden incelenmeye başlanmıştır. Özellikle OKT ile RNFL kalınlığının ölçülmesi, KK'nın retina ve optik sinir üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmak için kullanılmıştır. RNFL, optik sinir başına giden ganglion hücre aksonlarını temsil ettiği

için, olası nöroretinal etkileri değerlendirmek açısından biyolojik olarak anlamlı bir hedef parametredir. Bu çalışmalarda KK hastalarının RNFL kalınlığı, makula kalınlığı, bireysel retina tabakaları ve optik disk parametreleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış; ancak sonuçlar heterojen bulunmuştur. KK'lı gözlerde arka segment değişikliklerini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmalar KK hastalarında RNFL'de hafif incelme saptarken, diğerleri RNFL kalınlığının normal bireylerden farksız olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde MK açısından da çelişkili bulgular mevcuttur; bazı çalışmalar MK'nın arttığını veya azaldığını rapor ederken, bazıları anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir. Özellikle perifoveal ve parafoveal retinal kalınlık ölçümlerinde farklı yönlerde sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum, KK'nın arka segment üzerindeki etkisinin net ve tek yönlü olmadığını göstermektedir (96,99,100). Literatürdeki bu değişken bulgular, hem hastalık şiddeti/evre farklılıkları hem de ölçüm yöntemleri arasındaki uyumsuzluklar nedeniyle ortaya çıkabilmektedir; dolayısıyla bulguların yorumunda dikkatli bir yaklaşım gerekmektedir. Önemli bir bulgu, KK'lı gözlerde optik disk ve lamina cribrosa yapısında değişiklikler olabileceğine dair verileridir. Optik sinir başının yük taşıyan ana yapılarından biri olan lamina cribrosa, intraoküler ve translaminer basınç gradiyanlarına yanıt veren biyomekanik bir "ızgara" yapı olarak kabul edilmektedir. Erken evre KK'de lamina cribrosa'nın daha içbükey hale geldiği ve disk alanında hafif genişleme olabileceği bildirilmiştir. Bu tür morfolojik değişiklikler, KK'da görülen bağ dokusu düzenlenmesi bozukluğunun yalnızca kornea ile sınırlı kalmayabileceği düşüncesini güçlendirmiştir. Lamina cribrosa'nın kollajen yapısının, korneal stromal kollajen ile benzer biyomekanik özellikler taşıdığı düşünüldüğünde, KK'daki kollajen organizasyon bozukluğunun optik sinir başı düzeyinde de yansımaları olabileceği öne sürülmektedir (19,101). Bu yaklaşım, KK'nın "sadece optik yüzey düzensizliği" yaratan lokal bir patoloji olmanın ötesinde, göz dokularında daha sistemik/ yaygın bir bağ doku yatkınlığını yansıtabileceği fikrini gündeme taşımaktadır. Bu durum, KK'nın yalnızca lokal bir korneal hastalık değil, gözün daha yaygın bir bağ doku yapısal bozukluğunun parçası olabileceği hipotezini desteklemektedir (103,104). Dolayısıyla KK'lı olgularda optik sinir başının yapısal parametrelerinin değerlendirilmesi, hem olası eşlik eden patolojilerin ayırıcı tanısına katkı sağlayabilir hem de hastalığın daha geniş çerçevede anlaşılmasına yardımcı olabilir. Buna ek olarak, optik sinir başı

parametrelerinde (disk alanı, çukur derinliği ve çukur/disk oranı gibi) değişiklikler bildiren çalışmalar bulunmaktadır (100). Optik disk morfolojisi; optik sinir başı bağ dokusu, lamina cribrosa geometrisi ve peripapiller destek dokuları ile ilişkili olduğundan, bu parametrelerdeki farklılıkların KK'daki biyomekanik/bağ doku hipoteziyle birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Kornea, sklera ve lamina cribrosa kollajen ağırlıklı yapılardır ve benzer biyomekanik prensiplere göre davranırlar. KK'da kollajen fibril organizasyonu ve çapraz bağ yapısında bildirilen değişiklikler, teorik olarak gözün diğer kollajen temelli yapılarında da mekanik yanıt farklılıklarına yol açabilir. Bu durum, optik sinir başı morfolojisindeki varyasyonların yalnızca intraoküler basınç dinamikleriyle değil, bağ doku mimarisindeki farklılıklarla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Peripapiller kan akımı yoğunluğunda azalma ve mikrovasküler parametrelerde farklılıklar gösteren araştırmalar da mevcuttur. Bu noktada, arka segmentte yalnızca "kalınlık" ölçümleri değil, damar yoğunluğu gibi fonksiyonel/hem-dinamik göstergeler üzerinden de KK'nın olası etkileri tartışılmaya başlanmıştır. OKT-anjiyografi (OKT-A) ile yapılan değerlendirmelerde KK'lı gözlerde retina ve optik sinir kılcal dolaşım yoğunluğunun azalabileceği gösterilmiştir. OKT-A, invaziv boya enjeksiyonu gerektirmeden retinal ve peripapiller mikrodolaşımı nicel olarak değerlendirebildiği için, KK'da bildirilen mikrovasküler farklılıkların araştırılmasında kullanılmaktadır. Özellikle yüzeysel kapiller pleksus yoğunluğunun düşük bulunması, mikrodamarsal değişikliklerin söz konusu olabileceğini düşündürmektedir (104-106). Bununla birlikte, bu sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır; çünkü korneal düzensizliklerin optik sinyal kalitesi üzerinde belirgin etkileri bulunmaktadır. Korneadaki düzensizlikler ışık iletimini bozarak sinyal zayıflamasına, görüntüde kontrast azalmasına ve ölçümlerde sistematik yanlılıklara neden olabilir; bu durum OKT-A ölçümlerinde damar yoğunluğu gibi metriklerin olduğundan düşük hesaplanması riskini artırabilir.

KK'da retinaya ulaşan görüntü, düzensiz astigmatizma ve artmış yüksek dereceli aberasyonlar nedeniyle kronik olarak distorsiyona uğramaktadır. Görsel sistemin değişmiş optik girdilere karşı adaptif mekanizmalar geliştirebildiği bilinmektedir. Uzun süreli defokus ve aberasyon maruziyetinde, nöral yanıtların yeniden kalibre edildiği ve algısal düzeyde kısmi kompensasyon sağlanabildiği gösterilmiştir. Bu süreç "sensory adaptation" olarak tanımlanmakta ve çoğunlukla

kortikal plastisite üzerinden açıklanmaktadır. Bununla birlikte, kronik optik stresin retinal düzeyde de hücrel reorganizasyon süreçlerini tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Retinanın yalnızca pasif bir ışık alıcısı değil, dinamik ve plastisite gösterebilen bir nörosensoryel doku olduğu göz önüne alındığında, uzun süreli optik kalite bozulmasının retina katmanlarında ölçülebilir değişimlere zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir. KK'da görülen düzensiz astigmatizma, artmış yüksek dereceli aberasyonlar, korneal incelme ve yüzey düzensizlikleri OKT görüntü kalitesini ve otomatik segmentasyon algoritmalarının doğruluğunu etkileyebilmektedir. Görüntü kalitesi düştüğünde, cihazın otomatik katman sınırı belirleme performansı azalabilir ve katman kalınlığı hesaplamaları hatalı yönde sapabilir. Yüksek dereceli aberasyonlar, özellikle makula ve peripapiller bölgenin görüntülenmesinde sinyal kalitesini azaltarak ölçümsel sapmalara yol açabilir. Segmentasyon sınırlarının yanlış belirlenmesi, özellikle bireysel retina katmanlarının kalınlık analizinde yanlıya neden olabilir. Bu nedenle KK'lı hastalarda elde edilen retinal kalınlık ölçümlerinin yorumlanmasında optik kalite faktörü mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (95,107-109). Pratikte bu, sinyal gücü düşük çekimlerin dışlanması, tekrarlı ölçümlerin yapılması, segmentasyon hatalarının manuel kontrol edilmesi ve olası kırılma kusurlarının/aberrasyonların ölçüm üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi gibi önlemleri gerekli kılabilir.

KK'nın patofizyolojisi incelendiğinde, artmış oksidatif stres ve redoks dengesizliği dikkat çekmektedir. Gözyaşı, kornea, aköz hümör ve sistemik dolaşım düzeyinde oksidatif stres belirteçlerinin artmış olduğu; buna karşılık antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular, KK'da yalnızca mekanik/biyomekanik faktörlerin değil, biyokimyasal süreçlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Oksidatif stresin yalnızca korneal stromada değil, retinal hücrelerde de biyokimyasal etkiler oluşturabileceği bilinmektedir. Retina dokusu yüksek oksijen tüketimi ve yoğun metabolik aktivitesi nedeniyle oksidatif hasara duyarlı bir yapı olarak kabul edilir. Fotoreseptörler metabolik olarak yüksek enerji gereksinimine sahip hücrelerdir ve oksidatif strese duyarlıdır. Retinal remodeling kavramı, kronik nörosensoryel stres koşullarında sinaptik bağlantı düzeninin değişmesi, hücrel yerleşimin yeniden organize olması ve glial yanıtın eşlik ettiği yapısal adaptasyon süreçlerini ifade eder. Özellikle fotoreseptör hasarı modellerinde

iç retinal devrelerde belirgin reorganizasyon gösterilmiştir. Her ne kadar KK'da primer bir retinal dejenerasyon söz konusu olmasa da, kronik optik distorsiyonun uzun dönemde nörosensoryel ağlarda ince ayarlı adaptif düzenlemelere yol açabileceği hipotezi biyolojik olarak göz ardı edilemez. Bu bağlamda katman bazlı kalınlık değişikliklerinin yalnızca ölçümsel varyasyon değil, nöral mikroçevredeki düzenlemelerin yansması olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde Müller hücreleri ve ganglion hücreleri de kronik stres durumlarında yapısal ve fonksiyonel adaptasyon gösterebilir. Müller hücreleri retina boyunca uzanan ve hem metabolik destek hem de yapısal stabilite sağlayan ana glial hücrelerdir. Oksidatif stres, inflamatuvar mediyatör artışı veya kronik nöronal uyarım durumlarında Müller hücrelerinde reaktif değişiklikler gelişebilmektedir. Bu reaktif yanıt başlangıçta homeostatik bir denge mekanizması olarak ortaya çıksa da, uzun süreli stres koşullarında retinal kalınlık ölçümlerine yansiyabilecek mikroyapısal farklılıklara eşlik edebilir. Bu nedenle özellikle iç retina katmanlarında gözlenen değişiklikler, glial katkı açısından da değerlendirilebilir (52,111). Bu nedenle KK'da retinal katman düzeyinde gözlenen değişikliklerin yalnızca optik artefaktlara değil, biyolojik süreçlere de bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu yaklaşım, KK ile arka segment ölçümleri arasındaki ilişkinin tek başına "ölçüm hatası/artefakt" çerçevesinde ele alınmaması gerektiğini; olası biyolojik etkilerin de tartışmaya dahil edilmesini desteklemektedir.

Retina anatomik olarak iç ve dış katmanlar şeklinde iki temel bölümde incelenebilir. Bu sınıflama, katman bazlı OKT analizinde bulguların daha anlamlı bir biyolojik çerçeveye oturtulmasını kolaylaştırır. İç retina; RNFL, GCL, IPL, INL ve OPL'den oluşur ve ganglion hücreleri, bipolar hücreler, amakrin hücreler ve Müller hücrelerini içerir. Dış retina ise ONL, fotoreseptör iç ve dış segmentleri ile RPE'den oluşur. Bu yapısal ayırım, katman bazlı değişimlerin yorumlanmasında kritik öneme sahiptir (95). Çünkü bazı hastalıklarda iç retina ağırlıklı etkilenme (ör. ganglion hücre-akson kompleksi), bazılarında ise dış retina/RPE ağırlıklı etkilenme (ör. fotoreseptör metabolizması, RPE fonksiyonları) izlenebilir. İç retina daha nöroplastik ve adaptif özellikler gösterebilirken, dış retina fotoreseptör metabolizması ile yakından ilişkilidir (111). Bu nedenle KK'daki kronik optik düzensizliğin ve ışık iletimindeki değişimlerin retinal adaptasyon süreçlerini tetikleyebileceği öne sürülmektedir

(107,109). Özellikle uzun süreli görüntü kalitesi bozulması ve retinal görüntü oluşum dinamiklerindeki değişikliklerin, iç retina devrelerinde (ganglion hücre ağırlıklı katmanlar dahil) adaptif yanıtları uyarabileceği düşüncesi, katman bazlı OKT verilerinin yorumlanmasına yeni bir perspektif kazandırmaktadır. KK progresyonunu durdurmak amacıyla uygulanan korneal çapraz bağlama (KÇB) tedavisi, korneal kollajen lifleri arasında yeni çapraz bağlar oluşturarak biyomekanik stabiliteyi artırmaktadır. Bu tedavi ile korneal stromanın mekanik dayanıklılığının artması hedeflenir ve böylece ektazinin ilerleyici karakteri kontrol altına alınmaya çalışılır. KÇB sonrasında korneal sertlik artışı, korneal eğrilikte kısmi düzelme ve optik kalitede iyileşme gözlenebilmektedir (90,103). Bu optik kalite değişimi, hastanın görsel performansını etkileyebileceği gibi, arka segment görüntüleme çıktılarında da dolaylı etkiler oluşturabilir. Bu değişiklikler arka segment görüntülemesini dolaylı olarak etkileyebilir. Örneğin KÇB sonrası korneal düzensizliklerin azalması ve sinyal kalitesinin artması, daha net sınırların algılanmasına ve segmentasyon doğruluğunun artmasına yol açabilir; bu da retina kalınlığı ölçümlerinde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı farklar gibi görünen değişiklikler yaratabilir. Özellikle KÇB sonrası dönemde elde edilen OKT ölçümlerinde saptanan küçük kalınlık değişimlerinin gerçek retinal yapısal farklılıkları mı yoksa optik kalite değişimine bağlı ölçümsel farklılıkları mı yansıttığının ayırt edilmesi gerekmektedir (112). Bu nedenle longitudinal takiplerde, çekim kalitesi, segmentasyon kontrolü ve ölçüm protokolünün standardizasyonu kritik hale gelir.

Literatürde KK hastalarında RNFL, MK ve bireysel retina katmanlarını birlikte değerlendiren çalışmalar sınırlıdır ve sonuçlar çelişkilidir. Mevcut verilerin bir kısmı yalnızca RNFL'ye odaklanırken, bir kısmı makula toplam kalınlığını veya sınırlı sayıda katmanı raporlamış; kapsamlı katman analizleri ise daha az sayıda çalışmada yer bulmuştur. KK evresi ile retinal parametreler arasındaki ilişkinin sistematik biçimde incelendiği çalışmaların azlığı, bu alanın henüz tam olarak aydınlatılmadığını göstermektedir. Ayrıca kullanılan OKT cihazları, segmentasyon yazılımları, ölçüm protokolleri ve hasta popülasyonlarındaki heterojenlik sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Farklı cihazların farklı referans normatif veritabanları kullanması, tarama alanı ve analiz algoritmalarındaki farklılıklar, bulguların bir çalışmadan diğerine doğrudan genellenmesini zorlaştırabilir. Sonuç

olarak, KK hastalarında retina ve RNFL değerlendirmesi, yalnızca eşlik eden glokomatöz patolojilerin dışlanması açısından değil, hastalığın arka segment üzerindeki potansiyel yansımalarının anlaşılması açısından da önem taşımaktadır (94). Özellikle klinik şüphe varlığında, OKT ile yapısal ölçümlerin değerlendirilmesi; hem glokom gibi sık eşlik eden/ayırıcı tanıda yer alan durumların yönetimine katkı sağlayabilir hem de KK'nın olası sistemik/bağ doku temelli yansımaları konusunda ek veri sunabilir. Retina bireysel katmanlarının ayrıntılı analizi, KK'nın kornea ile sınırlı bir ektazi olup olmadığı sorusuna daha bütüncül bir yanıt verilmesine katkı sağlayabilir. Daha geniş örneklemler, uzun dönemli ve standartlaştırılmış protokollerle yürütülecek çalışmalar, KK'nın retina ve optik sinir başı üzerindeki etkilerini daha net biçimde ortaya koyacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışması için, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun SBA 25/366 araştırma numarası ile 2025/11-04 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

Bu tez çalışmasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kornea birimine 01.01.2025 - 31.12.2025 tarihleri arasında başvuran Keratokonus tanısına sahip hastaların ve Korneal Çapraz Bağlama Tedavisi yapılan subgruptaki hastaların oftalmolojik muayene bulguları, demografik bilgileri, Topografi, OKT ve RNFL tetkik parametreleri prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma, Helsinki Deklarasyon İlkeleri'ne uygun olarak yürütülmüştür.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

- 18 ve 65 yaş arasında olup, Keratokonus sebebiyle takipte olan
- Rutin kontrollerinde korneal topografi ve SD-OCT tetkikleri yapılan
- Aksiyel uzunluğu 22-24.5 mm olan hastalar
- KÇB tedavisi uygulanan hastaların operasyon öncesi ve sonrası verileri

Çalışmadan dışlama kriterleri şu şekildedir:

- Muayene bulgularında veya görüntüleme verilerinde eksik olan hastalar
- AL 22 mm den küçük veya 24.5 mm den büyük olan hastalar
- Evre 4 gruba dahil; kornea kalınlığı $< 200 \mu\text{m}$, merkezi skarı ve belirgin ektazisi olan hastalar

3.2. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kornea biriminde takipli; en az bir gözünde Keratokonus tanısına sahip olan hastaların; demografik verileri, kontroldeki muayene bulguları ve yapılan tetkikleri değerlendirildi. Kaydedilen demografik veriler Tablo 6’de ve klinik değerlendirilen diğer parametreler ise Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışma Kapsamında İncelenen Demografik Veriler

Yaş
Cinsiyet (Kadın / Erkek)
Aksiyel Uzunluk
OCT ve Topografi çekilme tarihi
Subgrupta KÇB öncesi ve sonrası OCT ve Topografi çekilme tarihi

Tablo 7. Çalışmada Klinik olarak Değerlendirilen diğer Parametreler

Hastalığın Evresi; (Evre 1, Evre 2, Evre 3)
KÇB yapılan grupta, işlem öncesi ve sonrası Hastalığın Evresi
Hastalık Lateralitesi (Sağ / Sol)
Görme Keskinliği
Ön Segment Muayenesi
Arka Segment Muayenesi

KÇB: korneal çapraz bağlama

IOLMaster 700 cihazı kullanılarak aksiyel uzunluk ölçümü, swept-source optik koherens tomografi (SS-OKT) temelli non-kontakt biyometri prensibine dayanmaktadır. Ölçüm sırasında hasta oturur pozisyonda çenesini çene desteğine, alnını alın bandına yerleştirerek baş stabilizasyonu sağlanır. Hastadan internal

fiksasyon ışığına sabit bakması ve gözünü kırpmadan mümkün olduğunca hareketsiz tutması istenir. Cihaz yaklaşık 1055 nm dalga boyunda swept-source lazer kullanarak kornea apeksinden retina pigment epiteline (RPE) kadar uzanan optik aks boyunca kesitsel görüntü elde eder. Aksiyel uzunluk, korneal epitel yüzeyinden RPE seviyesine kadar olan mesafe olarak otomatik şekilde hesaplanır. Ölçüm sırasında cihaz ardışık çoklu taramalar yaparak ortalama değeri oluşturur ve eş zamanlı olarak maküler B-scan görüntüsü ile foveal lokalizasyonu doğrular. Ölçüm kalitesi sinyal gücü ve ölçümler arası tutarlılık kriterleri değerlendirilerek kontrol edilir; ölçümler arasındaki varyasyonun minimal olması ve retinal segmentasyonun düzgün izlenmesi güvenilirlik açısından önemlidir. Gerekğinde ölçüm tekrarlanarak en tutarlı değer kaydedilir. Bu yöntem, temassız olması ve foveal doğrulama sağlaması nedeniyle özellikle yoğun kataraktlı ve uzun aksiyel uzunluğa sahip gözlerde yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirlik sunmaktadır. Şekil 1’de Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği’ndeki Biyometri cihazı gösterilmektedir.

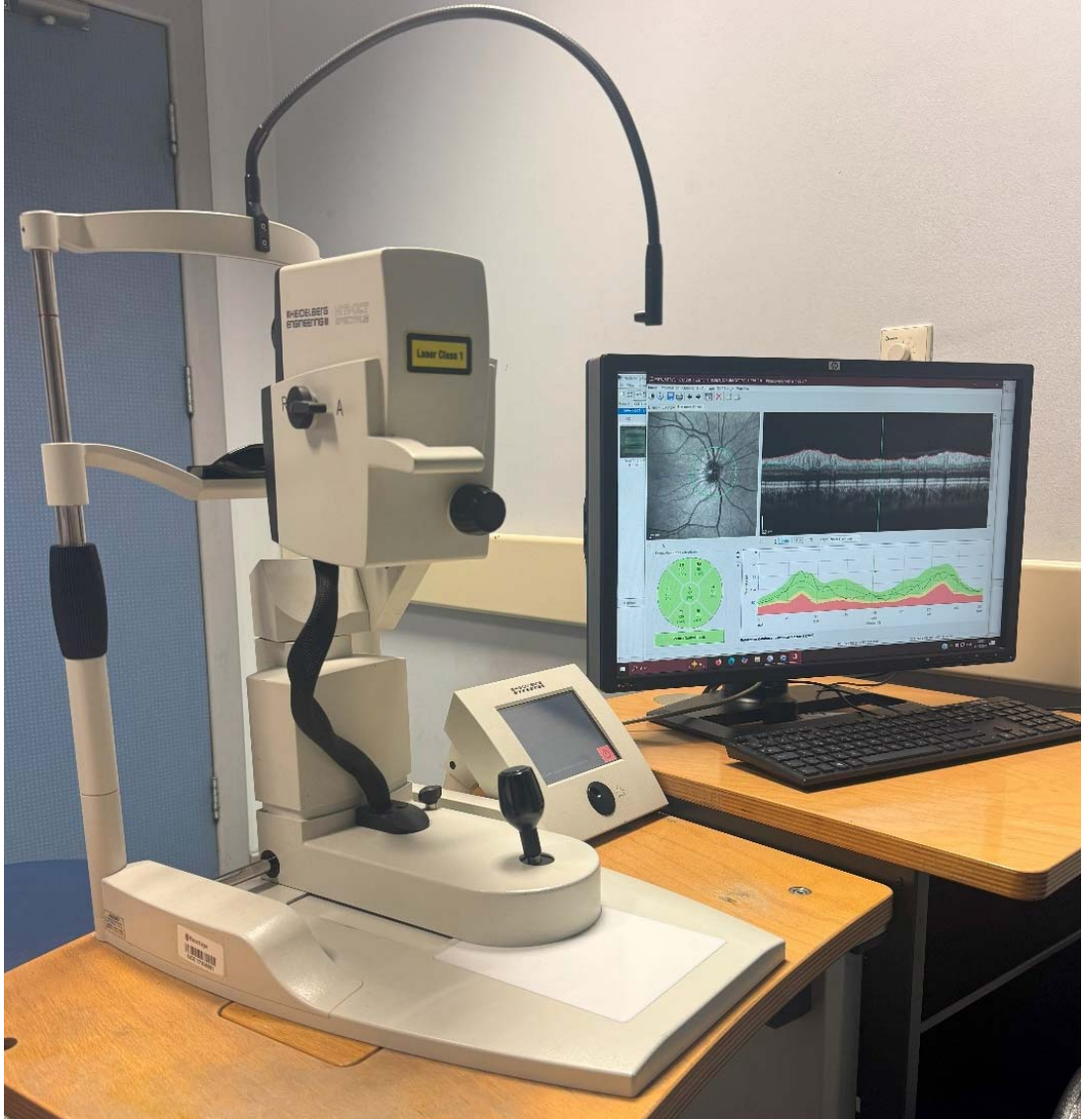


Şekil 1. Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği’ndeki optik biyometri cihazı (IOLMaster 700, Carl Zeiss Meditec, Almanya)

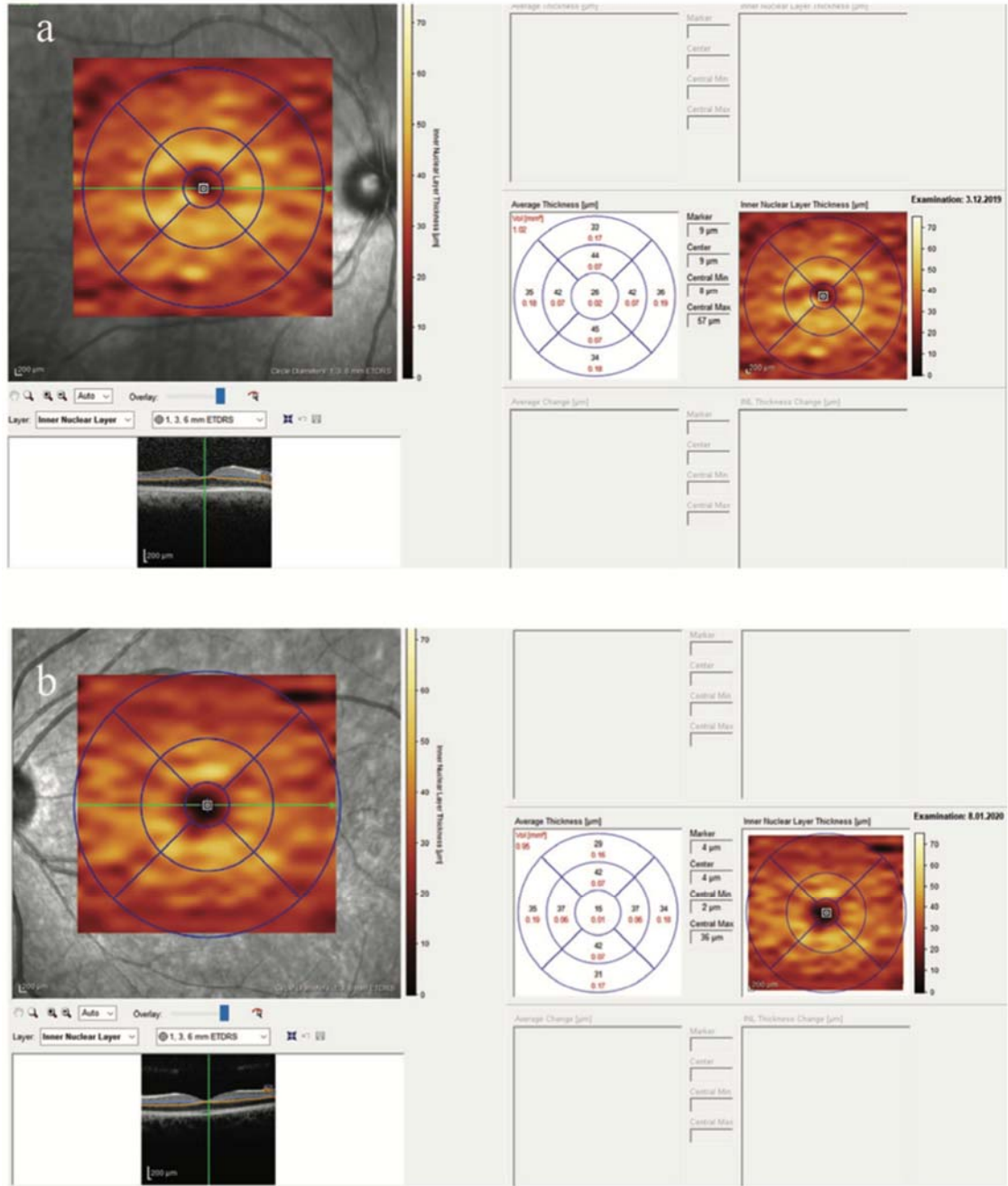
Oturur pozisyonda olan hastanın, spektral domain OKT cihazının fiksasyon ışığına bakarak gözleri açık ve hareketsiz pozisyonda alınan görüntüleri değerlendirmeye alınmaktadır. Bu çalışmada retinal görüntüleme, Heidelberg Engineering (Heidelberg, Almanya) tarafından üretilen Spectralis HRA+OCT cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm ölçümler medikal midriyazis altında alındı. Görüntüleme protokolü olarak 25°×30°'lik tarama alanı tercih edildi. Ölçüm öncesinde cihazın “Eye Data” bölümüne her hasta için korneal eğrilik değeri (C-curve, mm), sferik refraksiyon (dpt), silindirik refraksiyon (dpt), aks (°) ve göz içi basıncı (mmHg) manuel olarak girildi. Biyometrik ve refraktif verilerin sisteme girilmesi, cihazın oküler büyütme düzeltmesini otomatik olarak uygulamasını sağlayarak retinal alanın gerçek anatomik ölçüğe uygun şekilde analiz edilmesine olanak tanıdı. Böylece özellikle katman bazlı otomatik segmentasyon analizlerinde (örn. RNFL, GCL, IPL ve toplam retinal kalınlık ölçümleri) büyütmeyle ilgili olası sistematik ölçüm hatalarının minimize edilmesi amaçlandı. Tüm segmentasyon sonuçları cihazın otomatik yazılımı ile elde edildi ve her ölçüm sonrası sınır çizgileri manuel olarak kontrol edilerek olası segmentasyon hataları değerlendirildi. Tüm çekimler aynı deneyimli bir gözlemci tarafından, aynı cihaz ile ve standartize edilmiş görüntüleme koşulları altında gerçekleştirildi. Tablo 8’de OKT parametreleri izlenmektedir. Şekil 2’de Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği’ndeki OKT cihazı gösterilmektedir. Şekil 3’de ise değerlendirmeye alınan farklı evrelerdeki keratokonus tanılı hastanın verilerinin incelendiği örnek OKT kesitleri görülmektedir.

Tablo 8. Çalışmada Kullanılan OKT Parametreleri

Santral Makula Kalınlığı (µm)
NFL
GCL
IPL
İNL
OPL
ONL
RPE
İRL
ORL
RNFL Global
RNFL T, TS, T ₁ , N, NS, N ₁



Şekil 2 . Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'ndeki OKT Cihazı
(Spectralis OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya)



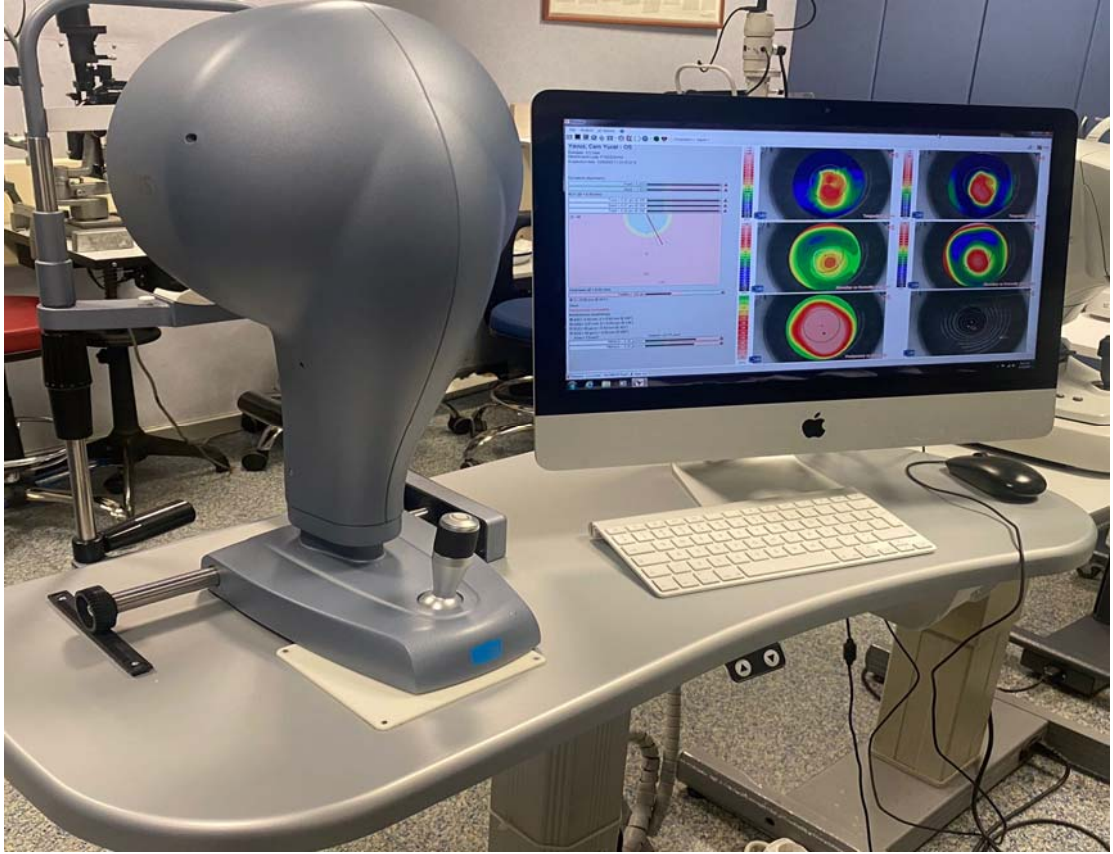
Şekil 3. İleri evre bir keratokonus hastasında (a) kontrol grubuna göre (b) daha kalın olmaya meyilli iç nükleer tabakanın otomatik segmentasyonu

Sirius korneal topografi ve tomografi sistemi (CSO, İtalya) ile yapılan ölçümlerde hasta oturur pozisyonda, çene ve alın desteğine uygun şekilde yerleştirilmiştir. Cihaz, Placido disk tabanlı korneal topografi ile Scheimpflug kamera sistemini kombine ederek ön segmentin üç boyutlu analizini sağlamaktadır. Ölçüm sırasında hastadan iç fiksasyon hedefini sabit olarak takip etmesi istenmiş

ve artefakt oluşumunu önlemek amacıyla göz kırpma kontrolü sağlanmıştır. Sistem, tek bir çekimde anterior ve posterior kornea yüzeylerini, kornea kalınlık dağılımını ve ön kamara parametrelerini analiz edebilmektedir. Sirius cihazında 22 adet Scheimpflug kesiti ve 25 halka içeren Placido disk görüntüsü eş zamanlı olarak elde edilmektedir. Elde edilen veriler cihazın kendi yazılımı aracılığıyla otomatik olarak işlenmiş ve analiz edilmiştir. Ölçümlerde anterior ve posterior korneal eğrilik değerleri (SimK, aksiyel ve tangansiyel haritalar), merkezi ve en ince nokta kornea kalınlığı, Pachimetri dağılım haritası, ön ve arka elevasyon haritaları, ön kamara derinliği, hacmi ve açısı, korneal asferisite (Q değeri), korneal aberasyon analizleri (yüksek dereceli aberasyonlar dahil) değerlendirilmiştir. Keratokonus ve diğer ektatik hastalıkların değerlendirilmesinde özellikle posterior elevasyon artışı, en ince nokta lokalizasyonu, inferior-superior asimetri, progresyon parametreleri ve simetri indeksleri dikkate alınmıştır. Tüm görüntüler cihazın kendi arşivleme sistemi üzerinden kaydedilmiş ve analiz edilmiştir. Tablo 9’da Sirius Parametreleri izlenmektedir. Şekil 4’de Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği’ndeki Sirius cihazı gösterilmektedir. Şekil 5’de ise değerlendirmeye alınan farklı evrelerde keratokonus hastalarının topografi örnekleri görülmektedir.

Tablo 9. Çalışmada Kullanılan Sirius Parametreleri

K1
K2
kmax
pakimetri



Şekil 5. Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'ndeki Sirius Cihazı

4. BULGULAR

Bu çalışma, iki aşamalı olarak planlanmış gözlemsel ve analitik bir araştırmadır. İlk aşamada hasta ve kontrol gruplarında oküler ve biyometrik ölçümler karşılaştırılmış, ikinci aşamada ise KÇB yapılan subgrupta uygulama öncesi ve sonrası döneme ait ölçümler değerlendirilmiştir.

4.1. ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ

4.1.1. Hasta-Kontrol Karşılaştırması Örnekleme

Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasına yönelik analizlere toplam 282 göz dahil edilmiştir. Bu gözlerin 202'si hasta grubunda yer alan 101 hastaya, 80'i ise kontrol grubunda yer alan 40 bireye aittir. Hasta grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması $28,32 \pm 9,12$ yıl (minimum = 18, maksimum = 62) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması $28,85 \pm 3,20$ yıl (minimum = 23, maksimum = 36) olarak bulunmuştur. Hasta grubunda bireylerin %39,6'sı kadın (n = 40) ve %60,4'ü erkek (n = 61) iken, kontrol grubunda katılımcıların %67,5'i kadın (n = 27) ve %32,5'i erkekti (n = 13). Hasta grubundaki gözlerin hastalık evrelerine göre dağılımı incelendiğinde, gözlerin %22,8'inin evre 1 (n = 46), %39,1'inin evre 2 (n = 79) ve %38,1'inin evre 3 (n = 77) olduğu belirlenmiştir. Hasta grubunda birden fazla ölçümü bulunan bireyler için analize en güncel (son) ölçümler dahil edilmiştir.

4.1.2. Uygulama Öncesi-Sonrası Alt Örnekleme

Hasta grubunda uygulama öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılmasına yönelik analizler, uygulama öncesi ve sonrası döneme ait ölçümleri eksiksiz olarak bulunan 33 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların 11'i (%33,3) kadın, 22'si (%66,7) erkektir. Katılımcıların yaş ortalaması $24,58 \pm 4,89$ yıl (minimum = 18, maksimum = 36) olarak hesaplanmıştır. Hastalık evrelerine ilişkin dağılım incelendiğinde, uygulama öncesi dönemde hastaların %8,0'inin evre 1, %34,0'ünün evre 2 ve %58,0'inin evre 3 olduğu; uygulama sonrası dönemde ise bu oranların sırasıyla %12,0, %42,0 ve %46,0 olarak değiştiği görülmüştür. Bu gruptaki hastaların

16'sında yalnızca tek gözden, 17'sinde ise her iki gözden uygulama öncesi ve sonrası ölçümler elde edilmiştir.

4.2. ÖLÇÜMLER

Çalışmada tüm katılımcılarda retinal kalınlık ve optik koherens tomografi (OCT) katman ölçümleri, retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ölçümleri, kornea ve biyometrik parametreler ile göz içi basıncı (GİB) değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarına ait tüm ölçümler aynı ölçüm protokolü doğrultusunda gerçekleştirilmiş ve analizlere dahil edilmiştir. Retinal kalınlık ve OKT katman analizleri kapsamında toplam retinal kalınlık ile birlikte sinir lifi tabakası (NFL), ganglion hücre tabakası (GCL), iç pleksiform tabaka (IPL), iç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform tabaka (OPL), dış nükleer tabaka (ONL), retina pigment epiteli (RPE), iç retinal tabaka (IRL) ve dış retinal tabaka (ORL) ölçümleri kaydedilmiştir. RNFL analizlerinde global RNFL kalınlığı ile birlikte temporal superior (RNFL TS), temporal (RNFL T), temporal inferior (RNFL TI), nazal superior (RNFL NS), nazal (RNFL N) ve nazal inferior (RNFL NI) segmentlere ait ölçümler değerlendirilmiştir. Kornea ve biyometrik ölçümler kapsamında aksiyel uzunluk (AL), santral kornea kalınlığı (pakimetri), düz keratometri (K1), dik keratometri (K2) ve maksimum keratometri (Kmax) değerleri analiz edilmiştir. Ayrıca tüm katılımcılarda göz içi basıncı (GİB) ölçümleri kaydedilmiştir. Hasta grubunda uygulama öncesi ve sonrası döneme ait ölçümler ayrı ayrı değerlendirilmiş; her iki döneme ait ölçümleri eksiksiz olarak bulunan gözler analize dahil edilmiştir. Uygulama öncesi ve sonrası ölçümler, hasta-kontrol karşılaştırmalarından bağımsız olarak, yalnızca hasta grubuna ait alt örneklem üzerinde incelenmiştir.

4.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada her bireyden sağ ve sol göze ait ölçümler bulunması nedeniyle gözlemler istatistiksel olarak bağımsız değildir. Bu nedenle analizlerde birey düzeyindeki kümelenme ve göz içi korelasyon dikkate alınmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar ile hasta grubunda uygulama öncesi ve sonrası ölçümlerin değerlendirilmesi amacıyla genelleştirilmiş tahmin denklemleri

(Generalized Estimating Equations, GEE) kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasına yönelik analizlerde, her bir göz ayrı bir göz birimi olarak ele alınmış; aynı bireye ait göz ölçümleri denek düzeyinde kümelenmiş yapı olarak tanımlanmıştır. Hasta grubunda uygulama öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırıldığı analizlerde de benzer şekilde, aynı bireye ait göz ölçümleri arasındaki bağımlılık göz önünde bulundurularak GEE modelleri uygulanmıştır. GEE modellerinde göz içi korelasyonu yansıtmak amacıyla exchangeable çalışma korelasyon matrisi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenler için normal dağılım varsayımı ve identity link fonksiyonu tercih edilmiştir. Hasta-kontrol karşılaştırmalarında grup değişkeni, uygulama öncesi-sonrası analizlerde ise uygulama durumu (öncesi-sonrası) bağımsız değişken olarak modele dahil edilmiştir. Model sonuçları regresyon katsayıları (B), %95 güven aralıkları (GA), Wald ki-kare istatistikleri ve anlamlılık düzeyleri (p değerleri) ile raporlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler uygun istatistiksel yazılım kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.4. HASTA ve KONTROL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASINA İLİŞKİN BULGULAR

Bu bölümde hasta ve kontrol grupları arasında oküler ve biyometrik ölçümler açısından yapılan karşılaştırmalara ilişkin bulgular sunulmuştur. Öncelikle her iki gruba ait ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiş, ardından retinal kalınlık ve OCT katmanları, RNFL ölçümleri, kornea ve biyometrik parametreler ile göz içi basıncı açısından gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel analizler ile değerlendirilmiştir.

4.4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Hasta ve kontrol gruplarına ait oküler ve biyometrik ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur. Bu tabloda her iki gruba ait retinal kalınlık ve OCT katman ölçümleri, RNFL ölçümleri, kornea ve biyometrik parametreler ile göz içi basıncına ilişkin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler yer almaktadır (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Gruplarında Oküler ve Biyometrik Ölçümlere ait Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken	Ortalama ± SS	Hasta	Ortalama ± SS	Kontrol
		Medyan (Min–Max)		Medyan (Min–Max)
Retinal kalınlık ve OCT katmanları				
Retina kalınlığı	277,10 ± 20,42	276,00 (229–338)	268,46 ± 19,84	264,50 (236–326)
NFL	13,93 ± 2,29	14,00 (8–19)	13,25 ± 2,24	13,00 (9–19)
GCL	18,16 ± 4,75	18,00 (10–34)	16,25 ± 4,60	15,00 (8–31)
IPL	22,37 ± 3,94	22,00 (13–34)	20,81 ± 3,52	20,00 (15–31)
INL	21,09 ± 5,45	21,00 (10–44)	18,21 ± 5,08	17,00 (9–40)
OPL	28,33 ± 5,84	28,00 (17–51)	26,01 ± 5,46	25,00 (16–44)
ONL	84,48 ± 9,81	85,00 (54–112)	86,31 ± 11,54	86,00 (51–108)
RPE	16,84 ± 2,16	17,00 (12–23)	17,75 ± 2,26	18,00 (13–23)
IRL	187,21 ± 19,54	186,50 (141–250)	179,48 ± 19,74	176,50 (145–240)
ORL	89,78 ± 3,61	90,00 (75–98)	88,95 ± 4,30	89,00 (79–97)
RNFL ölçümleri				
RNFL global	98,45 ± 9,60	98,00 (52–131)	96,20 ± 8,24	96,00 (81–118)
RNFL TS	133,97 ± 19,98	135,00 (62–179)	135,88 ± 16,77	134,00 (93–181)
RNFL T	70,04 ± 10,58	69,00 (47–105)	74,20 ± 11,39	74,00 (44–106)
RNFL TI	140,67 ± 22,65	140,00 (40–193)	144,23 ± 16,46	142,00 (101–185)
RNFL NS	111,47 ± 22,83	110,00 (39–172)	106,64 ± 20,29	105,00 (51–159)
RNFL N	75,78 ± 14,45	74,00 (48–141)	67,95 ± 15,00	68,50 (33–102)
RNFL NI	110,10 ± 20,87	110,00 (48–171)	99,40 ± 20,16	98,50 (51–151)
Kornea ve biyometrik ölçümler				
AI	23,76 ± 0,64	23,85 (22,01–25,09)	23,92 ± 0,70	24,21 (22,65–25,49)
Pakimetri	457,73 ± 48,11	458,00 (322–557)	541,80 ± 37,30	542,00 (458–613)
K1	44,69 ± 2,42	44,42 (38,82–52,53)	42,84 ± 1,58	42,73 (40,01–47,21)
K2	47,49 ± 2,86	47,21 (41,32–56,51)	44,11 ± 1,74	44,03 (40,60–48,28)
Kmax	52,18 ± 5,11	51,41 (32,49–69,47)	44,53 ± 1,61	44,73 (40,79–47,67)
Göz içi basıncı				
GİB	12,82 ± 2,81	12,00 (7–19)	14,73 ± 1,97	15,00 (11–19)

4.4.2. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Yapılan Karşılaştırmalara İlişkin Analiz Sonuçları

Hasta ve kontrol grupları arasında oküler ve biyometrik ölçümler açısından yapılan karşılaştırmalara ilişkin analiz sonuçları Tablo 2’de sunulmuştur. Bu tabloda retinal kalınlık ve OCT katmanları, RNFL ölçümleri, kornea ve biyometrik parametreler ile göz içi basıncına ilişkin hasta–kontrol grup farkları, GEE analizleri kullanılarak değerlendirilmiş ve elde edilen katsayı tahminleri, %95 güven aralıkları, Wald ki-kare istatistikleri ve anlamlılık düzeyleri raporlanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grupları arasında Oküler ve Biyometrik Ölçümlere ilişkin GEE Analiz Sonuçları

Değişken	Grup Farkı (Hasta-Kontrol) B (95% GA)	Wald χ^2 (df)	p
Retinal kalınlık ve OCT katmanları			
Retinal kalınlık	7,31 (0,04 - 14,58)	3,89 (1)	0,049
NFL	0,45 (-0,40 - 1,29)	1,08 (1)	0,300
GCL	1,42 (-0,22 - 3,07)	2,88 (1)	0,090
IPL	1,18 (-0,12 - 2,47)	3,17 (1)	0,075
INL	2,25 (0,15 - 4,35)	4,41 (1)	0,036
OPL	1,99 (0,14 - 3,84)	4,46 (1)	0,035
ONL	-1,11 (-5,30 - 3,08)	0,27 (1)	0,603
RPE	-0,68 (-1,47 - 0,12)	2,78 (1)	0,096
IRL	6,17 (-0,98 - 13,33)	2,86 (1)	0,091
ORL	1,12 (-0,42 - 2,66)	2,03 (1)	0,155
RNFL ölçümleri			
RNFL global	2,59 (-0,49 - 5,67)	2,72 (1)	0,099
RNFL TS	-1,63 (-7,79 - 4,53)	0,27 (1)	0,603
RNFL T	-3,31 (-7,13 - 0,51)	2,88 (1)	0,090
RNFL TI	-3,07 (-9,94 - 3,79)	0,77 (1)	0,380
RNFL NS	5,17 (-1,98 - 12,33)	2,01 (1)	0,157
RNFL N	8,33 (2,98 - 13,68)	9,31 (1)	0,002
RNFL NI	9,55 (1,99 - 17,10)	6,13 (1)	0,013
Kornea ve biyometrik ölçümler			
AI	-0,14 (-0,39 - 0,11)	1,20 (1)	0,274
Pakimetri	-82,36 (-97,75 - -66,98)	110,13 (1)	< 0,001
K1	1,79 (1,13 - 2,46)	27,79 (1)	< 0,001
K2	3,36 (2,58 - 4,13)	71,67 (1)	< 0,001
Kmax	7,63 (6,44 - 8,82)	157,79 (1)	< 0,001
Göz içi basıncı			
GİB	-1,90 (-2,75 - -1,05)	19,35 (1)	< 0,001

4.4.2.1. Retinal kalınlık ve OCT katmanları

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda retinal kalınlığın hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($B = 7,31$; %95 GA [0,04; 14,58]; $Wald \chi^2 (1) = 3,89$; $p = 0.049$). Benzer şekilde INL ($B = 2,25$; %95 GA [0,15; 4,35]; $Wald \chi^2 (1) = 4,41$; $p = 0.036$) ve OPL ($B = 1,99$; %95 GA [0,14; 3,84]; $Wald \chi^2 (1) = 4,46$; $p = 0.035$) kalınlıkları da hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Buna karşılık NFL ($B = 0,45$; %95 GA [-0,40; 1,29]; $Wald \chi^2 (1) = 1,08$; $p = 0.300$), GCL ($B = 1,42$; %95 GA [-0,22; 3,07]; $Wald \chi^2 (1) = 2,88$; $p = 0.090$), IPL ($B = 1,18$; %95 GA [-0,12; 2,47]; $Wald \chi^2 (1) = 3,17$; $p = 0.075$), ONL ($B = -1,11$; %95 GA [-5,30; 3,08]; $Wald \chi^2 (1) = 0,27$; $p = 0.603$), RPE ($B = -0,68$; %95 GA [-1,47; 0,12]; $Wald \chi^2 (1) = 2,78$; $p = 0.096$), IRL ($B = 6,17$; %95 GA [-0,98; 13,33]; $Wald \chi^2 (1) = 2,86$; $p = 0.091$) ve ORL ($B = 1,12$; %95 GA [-0,42; 2,66]; $Wald \chi^2 (1) = 2,03$; $p = 0.155$) kalınlıkları açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.4.2.2. RNFL Ölçümleri

RNFL ölçümlerine ilişkin analizlerde RNFL N ve RNFL NI segmentlerinde hasta grubunun kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür. RNFL N için hasta-kontrol grup farkı anlamlı bulunmuştur ($B = 8,33$; %95 GA [2,98; 13,68]; $Wald \chi^2 (1) = 9,31$; $p = 0.002$). Benzer şekilde RNFL NI segmentinde de hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek değerler saptanmıştır ($B = 9,55$; %95 GA [1,99; 17,10]; $Wald \chi^2 (1) = 6,13$; $p = 0.013$).

Buna karşılık RNFL global ($B = 2,59$; %95 GA [-0,49; 5,67]; $Wald \chi^2 (1) = 2,72$; $p = 0.099$), RNFL TS ($B = -1,63$; %95 GA [-7,79; 4,53]; $Wald \chi^2 (1) = 0,27$; $p = 0.603$), RNFL T ($B = -3,31$; %95 GA [-7,13; 0,51]; $Wald \chi^2 (1) = 2,88$; $p = 0.090$), RNFL TI ($B = -3,07$; %95 GA [-9,94; 3,79]; $Wald \chi^2 (1) = 0,77$; $p = 0.380$) ve RNFL NS ($B = 5,17$; %95 GA [-1,98; 12,33]; $Wald \chi^2 (1) = 2,01$; $p = 0.157$) segmentleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.4.2.3. Kornea ve Biyometrik Ölçümler

Kornea ve biyometrik ölçümler açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında aksiyel uzunluk (AL) bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($B = -0,14$; %95 GA $[-0,39; 0,11]$; $Wald \chi^2 (1) = 1,20$; $p = 0.274$). Buna karşılık pakimetri ölçümleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($B = -82,36$; %95 GA $[-97,75; -66,98]$; $Wald \chi^2 (1) = 110,13$; $p < 0.001$).

Kornea eğriliğine ilişkin parametreler incelendiğinde hasta grubunda K1 ($B = 1,79$; %95 GA $[1,13; 2,46]$; $Wald \chi^2 (1) = 27,79$; $p < 0.001$), K2 ($B = 3,36$; %95 GA $[2,58; 4,13]$; $Wald \chi^2 (1) = 71,67$; $p < 0.001$) ve Kmax ($B = 7,63$; %95 GA $[6,44; 8,82]$; $Wald \chi^2 (1) = 157,79$; $p < 0.001$) değerlerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür.

4.4.2.4. Göz İçi Basıncı

Göz içi basıncı (GİB) analizinde hasta grubunun ortalama GİB değerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir ($B = -1,90$; %95 GA $[-2,75; -1,05]$; $Wald \chi^2 (1) = 19,35$; $p < 0.001$).

4.5. KÇB YAPILAN SUBGRUPTA UYGULAMA ÖNCESİ VE SONRASI KARŞILAŞTIRMALAR

Bu bölümde hasta grubunda uygulama öncesi ve sonrası dönemler arasında oküler ve biyometrik ölçümler açısından yapılan karşılaştırmalara ilişkin bulgular sunulmuştur. Öncelikle uygulama öncesi ve sonrası ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler verilmiş, ardından retinal kalınlık ve OCT katmanları, RNFL ölçümleri, kornea ve biyometrik parametreler ile göz içi basıncı açısından uygulama öncesi ve sonrası dönemler arasındaki değişimler istatistiksel analizler ile değerlendirilmiştir.

4.5.1 Uygulama Öncesi ve Sonrası Ölçümlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Hasta grubunda uygulama öncesi ve sonrası dönemlerde elde edilen oküler ve biyometrik ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 3'te sunulmuştur. Bu tabloda uygulama öncesi ve sonrası dönemlere ait retinal kalınlık ve OCT katman ölçümleri, RNFL ölçümleri, kornea ve biyometrik parametreler ile göz içi basıncına ilişkin ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler yer almaktadır (Tablo 12).

Tablo 12. KÇB yapılan Subgrubunda Uygulama öncesi ve sonrası Oküler ve Biyometrik Ölçümlere ait Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken	Öncesi		Sonrası	
	Ortalama ± SS	Medyan (Min–Max)	Ortalama ± SS	Medyan (Min–Max)
Retinal kalınlık ve OCT katmanları				
Retina kalınlığı	268,90 ± 17,97	273,00 (237–313)	275,04 ± 19,12	276,00 (229–316)
NFL	12,88 ± 2,29	13,00 (8–18)	14,08 ± 1,99	14,00 (10–19)
GCL	14,90 ± 3,20	15,00 (9–22)	17,38 ± 4,01	18,00 (10–28)
IPL	20,28 ± 2,82	21,00 (14–26)	21,62 ± 3,00	22,00 (14–27)
INL	17,94 ± 4,65	18,00 (10–36)	20,46 ± 4,18	21,00 (12–29)
OPL	25,84 ± 5,67	25,00 (17–43)	28,42 ± 4,89	27,50 (21–43)
ONL	87,60 ± 13,40	90,50 (46–111)	84,38 ± 11,08	87,00 (54–112)
RPE	17,18 ± 2,10	17,00 (14–22)	17,10 ± 1,92	17,00 (12–22)
IRL	178,14 ± 16,89	180,50 (146–223)	184,96 ± 17,65	187,00 (149–223)
ORL	90,76 ± 3,34	91,00 (81–97)	90,10 ± 3,68	90,00 (79–96)
RNFL ölçümleri				
RNFL global	97,62 ± 10,15	98,00 (52–117)	97,28 ± 9,69	98,00 (52–114)
RNFL TS	134,82 ± 20,18	138,50 (56–164)	132,28 ± 21,17	136,00 (62–166)
RNFL T	69,96 ± 11,68	67,00 (51–111)	69,24 ± 12,42	68,00 (51–105)
RNFL TI	138,06 ± 26,62	141,00 (47–192)	135,92 ± 25,92	135,50 (40–189)
RNFL NS	127,94 ± 144,84	107,50 (44–1123)	109,74 ± 21,97	109,00 (39–167)
RNFL N	73,22 ± 11,78	73,50 (51–98)	75,72 ± 12,68	75,50 (51–101)
RNFL NI	113,62 ± 24,43	111,50 (43–177)	111,14 ± 24,42	113,00 (48–161)
Kornea ve biyometrik ölçümler				
Al	23,75 ± 0,59	23,78 (22,63–24,57)	23,76 ± 0,58	23,78 (22,63–24,57)
Pakimetri	451,10 ± 49,24	443,50 (327–571)	447,94 ± 48,64	444,50 (334–557)
K1	45,37 ± 2,32	45,09 (41,75–52,54)	45,25 ± 2,48	45,13 (41,73–52,45)
K2	48,43 ± 2,88	48,36 (43,69–57,39)	48,05 ± 2,67	47,85 (43,32–53,24)
Kmax	54,32 ± 4,64	54,81 (45,50–63,66)	53,21 ± 5,89	52,34 (32,49–69,47)
Göz içi basıncı				
GİB	11,94 ± 2,61	12,00 (8–19)	12,28 ± 2,39	12,00 (8–19)

4.5.2. Uygulama Öncesi ve Sonrası Ölçümlerin Karşılaştırılmasına İlişkin Analiz Sonuçları

Hasta grubunda uygulama öncesi ve sonrası dönemler arasında oküler ve biyometrik ölçümler açısından yapılan karşılaştırmalara ilişkin analiz sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur. Bu tabloda retinal kalınlık ve OCT katmanları, RNFL ölçümleri, kornea ve biyometrik parametreler ile göz içi basıncına ilişkin uygulama sonrası-öncesi farklar, GEE analizleri kullanılarak değerlendirilmiş ve elde edilen katsayı tahminleri, %95 güven aralıkları, Wald ki-kare istatistikleri ve anlamlılık düzeyleri raporlanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. KÇB yapılan Subgrupta Uygulama öncesi ve sonrası Oküler ve Biyometrik Ölçümlere ilişkin GEE Analiz Sonuçları

Değişken	Grup Farkı (Sonrası-Öncesi) B (95% GA)	Wald χ^2 (df)	p
Retinal kalınlık ve OCT katmanları			
Retinal kalınlık	6,07 (4,01 - 8,12)	33,43 (1)	<0,001
NFL	1,18 (0,60 - 1,76)	16,11 (1)	<0,001
GCL	2,46 (1,76 - 3,15)	48,09 (1)	<0,001
IPL	1,31 (0,61 - 2,01)	13,37 (1)	<0,001
INL	2,50 (1,29 - 3,72)	16,40 (1)	<0,001
OPL	2,61 (0,85 - 4,37)	8,42 (1)	0,004
ONL	-3,26 (-5,28 - -1,24)	10,04 (1)	0,002
RPE	-0,09 (-0,69 - 0,52)	0,08 (1)	0,776
IRL	6,74 (4,64 - 8,85)	39,36 (1)	<0,001
ORL	-0,66 (-1,42 - 0,11)	2,81 (1)	0,094
RNFL ölçümleri			
RNFL global	-0,45 (-1,35 - 0,46)	0,94 (1)	0,333
RNFL TS	-2,39 (-5,70 - 0,92)	2,00 (1)	0,157
RNFL T	-0,68 (-2,70 - 1,34)	0,44 (1)	0,509
RNFL TI	-2,08 (-4,62 - 0,45)	2,59 (1)	0,107
RNFL NS	-18,22 (-57,11 - 20,67)	0,84 (1)	0,359
RNFL N	2,08 (-0,19 - 4,35)	3,23 (1)	0,072
RNFL NI	-2,83 (-6,67 - 1,02)	2,08 (1)	0,149
Kornea ve biyometrik ölçümler			
AL	0,01 (-0,02 - 0,01)	1,74 (1)	0,187
Pakimetri	-3,37 (-11,25 - 4,51)	0,70 (1)	0,402
K1	-0,12 (-0,31 - 0,08)	1,35 (1)	0,246
K2	-0,38 (-0,84 - 0,09)	2,50 (1)	0,114
Kmax	-1,12 (-2,13 - 0,11)	4,70 (1)	0,030
Göz içi basıncı			
GİB	-0,35 (-0,72 - 0,03)	3,23 (1)	0,072

4.5.2.1 Retinal Kalınlık ve OCT Katmanları

Toplam retinal kalınlık uygulama sonrasında anlamlı düzeyde artmıştır ($B = 6,07$; %95 GA [4,01; 8,12]; $Wald \chi^2 (1) = 33,43$; $p < 0.001$). Benzer şekilde NFL ($B = 1,18$; %95 GA [0,60; 1,76]; $Wald \chi^2 (1) = 16,11$; $p < 0.001$), GCL ($B = 2,46$; %95 GA [1,76; 3,15]; $Wald \chi^2 (1) = 48,09$; $p < 0.001$), IPL ($B = 1,31$; %95 GA [0,61; 2,01]; $Wald \chi^2 (1) = 13,37$; $p < 0.001$) ve INL ($B = 2,50$; %95 GA [1,29; 3,72]; $Wald \chi^2 (1) = 16,40$; $p < 0.001$) kalınlıklarında da anlamlı artışlar saptanmıştır. OPL kalınlığı da uygulama sonrası dönemde anlamlı olarak artmıştır ($B = 2,61$; %95 GA [0,85; 4,37]; $Wald \chi^2 (1) = 8,42$; $p = 0.004$). Buna karşılık ONL kalınlığında uygulama sonrasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($B = -3,26$; %95 GA [-5,28; -1,24]; $Wald \chi^2 (1) = 10,04$; $p = 0.002$). RPE kalınlığında ise uygulama öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($B = -0,09$; %95 GA [-0,69; 0,52]; $Wald \chi^2 (1) = 0,08$; $p = 0.776$). Ayrıca IRL kalınlığı uygulama sonrasında anlamlı düzeyde artmışken ($B = 6,74$; %95 GA [4,64; 8,85]; $Wald \chi^2 (1) = 39,36$; $p < 0.001$), ORL kalınlığındaki değişim istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($B = -0,66$; %95 GA [-1,42; 0,11]; $Wald \chi^2 (1) = 2,81$; $p = 0.094$).

4.5.2.2 RNFL Ölçümleri

RNFL ölçümlerine ilişkin GEE analizleri, uygulama öncesi ve sonrası dönemler arasında global RNFL kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($B = -0,45$; %95 GA [-1,35; 0,46]; $Wald \chi^2 (1) = 0,94$; $p = 0.333$). Benzer şekilde RNFL TS segmentinde uygulama sonrası ölçümlerde azalma yönünde bir değişim gözlenmiş olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($B = -2,39$; %95 GA [-5,70; 0,92]; $Wald \chi^2 (1) = 2,00$; $p = 0.157$). RNFL T segmentinde de uygulama öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($B = -0,68$; %95 GA [-2,70; 1,34]; $Wald \chi^2 (1) = 0,44$; $p = 0.509$). Benzer şekilde RNFL TI kalınlığında uygulama sonrası dönemde azalma eğilimi gözlenmiş olsa da, bu değişim istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($B = -2,08$; %95 GA [-4,62; 0,45]; $Wald \chi^2 (1) = 2,59$; $p = 0.107$). RNFL NS segmentinde uygulama sonrası ölçümlerde düşüş yönünde bir fark izlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($B = -18,22$;

%95 GA [-57,11; 20,67]; $Wald \chi^2 (1) = 0,84; p = 0.359$). RNFL N segmentinde uygulama sonrası ölçümlerde artış yönünde bir değişim gözlenmiş olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($B = 2,08$; %95 GA [-0,19; 4,35]; $Wald \chi^2 (1) = 3,23; p = 0.072$). Son olarak RNFL NI segmentinde uygulama sonrası dönemde azalma yönünde bir değişim izlenmiş, ancak bu değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($B = -2,83$; %95 GA [-6,67; 1,02]; $Wald \chi^2 (1) = 2,08; p = 0.149$).

4.5.2.3 Kornea ve Biyometrik Ölçümler

Analiz sonuçları, aksiyel uzunlukta uygulama sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığını göstermiştir ($B = 0,01$; %95 GA [-0,02; 0,01]; $Wald \chi^2 (1) = 1,74; p = 0.187$). Benzer şekilde santral kornea kalınlığını temsil eden pakimetri ölçümlerinde de uygulama öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($B = -3,37$; %95 GA [-11,25; 4,51]; $Wald \chi^2 (1) = 0,70; p = 0.402$). Keratometri ölçümleri incelendiğinde K1 için uygulama sonrası değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($B = -0,12$; %95 GA [-0,31; 0,08]; $Wald \chi^2 (1) = 1,35; p = 0.246$). Benzer şekilde K2 için de uygulama öncesi ve sonrası ölçümler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($B = -0,38$; %95 GA [-0,84; 0,09]; $Wald \chi^2 (1) = 2,50; p = 0.114$). Buna karşılık Kmax uygulama sonrasında anlamlı düzeyde azalmış ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($B = -1,12$; %95 GA [-2,13; -0,11]; $Wald \chi^2 (1) = 4,70; p = 0.030$).

4.5.2.4 Göz İçi Basıncı

Uygulama sonrasında GİB de azalma yönünde bir eğilim gözlenmiş olsa da, bu değişim istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($B = -0,35$; %95 GA [-0,72; 0,03]; $Wald \chi^2 (1) = 3,23; p = 0.072$).

Tablo 14. GEE Analiz Sonuçları: OCT Katmanları ve RNFL Ölçümleri (Referans: Kontrol)

Ölçüm	Genel Etki (evre)		Evre 3 – Kontrol B (95% GA)		Evre 2 – Kontrol B (95% GA)		Evre 1 – Kontrol B (95% GA)		p
	Wald χ^2 (df=3)	p							
OCT katmanları									
NFL	10.734	0.013	1.149 (0.341 – 1.956)	0.005	0.474 (-0.318 – 1.267)	0.241	0.214 (-0.703 – 1.131)	0.648	
GCL	19.967	< 0.001	2.807 (1.094 – 4.519)	0.001	1.801 (0.119 – 3.484)	0.036	0.441 (-1.312 – 2.193)	0.622	
IPL	9.570	0.023	1.885 (0.558 – 3.212)	0.005	1.477 (0.135 – 2.819)	0.031	1.002 (-0.437 – 2.441)	0.172	
INL	36.986	< 0.001	4.314 (2.504 – 6.124)	< 0.001	2.764 (0.995 – 4.532)	0.002	0.667 (-0.997 – 2.330)	0.432	
OPL	10.168	0.017	2.648 (0.639 – 4.657)	0.010	2.655 (0.580 – 4.729)	0.012	0.993 (-1.034 – 3.019)	0.337	
ONL	4.268	0.234	-2.822 (-6.898 – 1.254)	0.175	-1.492 (-5.365 – 2.381)	0.450	-0.755 (-4.798 – 3.288)	0.714	
RPE	13.177	0.004	-1.205 (-1.924 – -0.487)	0.001	-1.017 (-1.745 – -0.288)	0.006	-0.241 (-1.152 – 0.669)	0.603	
IRL	32.694	< 0.001	10.690 (3.485 – 17.895)	0.004	7.584 (0.379 – 14.789)	0.039	2.313 (-4.989 – 9.615)	0.535	
ORL	4.465	0.215	0.273 (-1.158 – 1.704)	0.708	0.938 (-0.543 – 2.420)	0.215	1.440 (-0.208 – 3.087)	0.087	
RNFL ölçümleri									
RNFL global	6.056	0.109	1.575 (-1.807 – 4.958)	0.361	2.126 (-0.982 – 5.234)	0.180	3.822 (0.394 – 7.250)	0.029	
RNFL TS	3.807	0.283	-4.271 (-10.741 – 2.198)	0.196	-0.226 (-6.702 – 6.251)	0.946	-0.906 (-8.267 – 6.454)	0.809	
RNFL T	6.743	0.081	-5.215 (-9.310 – -1.120)	0.013	-3.640 (-7.655 – 0.376)	0.076	-3.201 (-7.589 – 1.188)	0.153	
RNFL TI	5.958	0.114	-6.033 (-13.284 – 1.218)	0.103	-3.908 (-10.220 – 2.403)	0.225	0.381 (-7.402 – 8.164)	0.924	
RNFL NS	2.110	0.550	5.770 (-2.461 – 14.002)	0.169	4.603 (-2.964 – 12.171)	0.233	4.464 (-3.853 – 12.782)	0.293	
RNFL N	11.634	0.009	6.998 (1.776 – 12.220)	0.009	7.284 (1.959 – 12.610)	0.007	10.313 (4.264 – 16.362)	0.001	
RNFL NI	14.211	0.003	12.776 (5.068 – 20.485)	0.001	7.534 (0.402 – 14.667)	0.038	13.823 (5.276 – 22.370)	0.002	

4.6. HASTA ve KONTROL GRUPLARI ARASINDA EVRELERE GÖRE YAPILAN KARŞILAŞTIRMALARA İLİŞKİN ANALİZ SONUÇLARI

OCT katmanları ve RNFL ölçümlerinin evrelere göre kontrol grubuyla karşılaştırılması, birey düzeyinde kümelenmeyi dikkate alan genelleştirilmiş tahmin denklemleri (GEE) analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Analizlerde referans kategori kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 14’de sunulmuştur.

4.6.1 OCT Katmanları

OCT katmanlarına ilişkin sonuçlar incelendiğinde, NFL ölçümünde evre değişkeninin genel etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Wald χ^2 (3) = 10.734, p =.013). Kontrol grubuna kıyasla NFL kalınlığı Evre 3’te anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken (B = 1.149, %95 GA [0.341, 1.956], p =.005), Evre 2 ve Evre 1 karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer biçimde, GCL ölçümünde evreye bağlı genel etki anlamlıdır (Wald χ^2 (3) = 19.967, p <.001); GCL kalınlığı Evre 3 ve Evre 2 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış göstermiştir, ancak Evre 1 için anlamlı bir fark bulunmamıştır.

IPL ve INL katmanlarında da evre değişkeninin genel etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla Wald χ^2 (3) = 9.570, p =.023; Wald χ^2 (3) = 36.986, p <.001). IPL ve INL kalınlıklarının özellikle Evre 3 ve Evre 2 gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, Evre 1 grubunda ise farkların anlamlı olmadığı belirlenmiştir. OPL ölçümünde de evrenin genel etkisi anlamlı bulunmuş (Wald χ^2 (3) = 10.168, p =.017) ve Evre 3 ile Evre 2 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı artışlar saptanmıştır.

Buna karşılık, ONL ve ORL ölçümlerinde evre değişkeninin genel etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir (p >.05). RPE kalınlığında ise evrenin genel etkisi anlamlı bulunmuş (Wald χ^2 (3) = 13.177, p =.004); kontrol grubuna kıyasla RPE kalınlığı Evre 3 ve Evre 2 gruplarında anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. IRL

ölçümünde evreye bağlı genel etki anlamlıdır (Wald $\chi^2 (3) = 32.694$, $p < .001$) ve Evre 3 ile Evre 2 gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı artışlar gözlenmiştir.

4.6.2 RNFL Ölçümleri

RNFL ölçümlerine ilişkin sonuçlar değerlendirildiğinde, RNFL global için evre değişkeninin genel etkisi anlamlı değildir (Wald $\chi^2 (3) = 6.056$, $p = .109$); ancak ikili karşılaştırmalarda Evre 1 grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış saptanmıştır ($B = 3.822$, %95 GA [0.394, 7.250], $p = .029$). RNFL TS, RNFL TI ve RNFL NS ölçümlerinde evreye bağlı genel etki ve ikili karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > .05$).

Buna karşılık, RNFL T ölçümünde evrenin genel etkisi anlamlı olmamakla birlikte (Wald $\chi^2 (3) = 6.743$, $p = .081$), Evre 3 grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma saptanmıştır ($B = -5.215$, %95 GA [-9.310, -1.120], $p = .013$). RNFL N ve RNFL NI ölçümlerinde ise evre değişkeninin genel etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla Wald $\chi^2 (3) = 11.634$, $p = .009$; Wald $\chi^2 (3) = 14.211$, $p = .003$). Her iki ölçümde de Evre 3, Evre 2 ve Evre 1 gruplarının tamamında kontrol grubuna kıyasla anlamlı artışlar belirlenmiştir.

4.7. KÇB YAPILAN SUBGRUPTA KORELASYON ANALİZİ

İşlem sonrası geçen süre ile oküler ve retinal yapısal ölçümler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Zaman Farkı (ay) ile Oküler ve Retinal Ölçümler Arasındaki Pearson Korelasyonları

Değişken	<i>r</i>	<i>p</i>
AL	-0.04	.706
Retina Kalınlığı	0.21	.039
NFL	0.25	.013
GCL	0.27	.008
IPL	0.20	.042
INL	0.27	.007
OPL	0.08	.416
ONL	0.02	.883
RPE	-0.03	.785
IRL	0.23	.023
ORL	-0.02	.811
RNFL Global	0.03	.776
RNFL TS	0.03	.804
RNFL T	-0.08	.461
RNFL TI	0.06	.558
RNFL NS	-0.08	.411
RNFL N	0.05	.608
RNFL NI	0.04	.709
Pakimetri	-0.05	.593
K1	0.06	.560
K2	0.05	.625
Kmax	0.02	.813
GİB	-0.03	.777

Not. *r* = Pearson korelasyon katsayısı. Zaman farkı, işlem tarihi ile OCT ölçüm tarihi arasındaki farkın 30.44'e bölünmesiyle ay cinsinden hesaplanmıştır. Analizler, çalışmaya dahil edilen tüm gözlere ait ölçümler üzerinden gerçekleştirilmiştir. *p* < .05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Analiz sonuçları, zaman farkı ile retina kalınlığı ($r = .21, p = .039$), NFL ($r = .25, p = .013$), GCL ($r = .27, p = .008$), IPL ($r = .20, p = .042$), INL ($r = .27, p = .007$) ve IRL ($r = .23, p = .023$) arasında zayıf düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişkiler olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, OPL, ONL, RPE, ORL, RNFL alt sektörleri, korneal eğrilik parametreleri (K1, K2, Kmax), pakimetri ve göz içi basıncı ile zaman farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > .05$).

4.7.1. Korelasyon Analizine Dayalı Değişken Seçiminin Gerekçesi

GEE analizlerinde kullanılan bağımlı değişkenler, uygulama öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki farkları temsil eden değişkenlerdir (fark_retina2_1, fark_nfl_2_1, fark_gcl_2_1, fark_ip1_2_1, fark_inl_2_1 ve fark_irl_2_1). Bu değişkenlerin modele dahil edilme gerekçesi, ölçümler arası zaman farkının (datediff) bazı retinal katmanlarda gözlenen değişim büyüklüğünü etkileyebileceğini göstermesi nedeniyle, zamansal etkinin istatistiksel olarak kontrol edilmesinin gerekli olmasıdır. Bu doğrultuda datediff, tüm GEE modellerine kovaryat olarak eklenmiştir.

Korelasyon analizleri, ölçüm farklarının bir kısmının datediff ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, uygulama sonrası gözlenen değişimlerin yalnızca uygulamaya değil, ölçümler arasındaki zaman farkına da bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, fark değişkenleri GEE modellerinde bağımlı değişken olarak ele alınmış ve datediff etkisi eş zamanlı olarak modellenmiştir. Böylece her bir retinal katmandaki değişim, zamansal etkiden arındırılarak değerlendirilmiştir.

Bu yaklaşım, hem birey düzeyinde tekrarlı ölçümlerden kaynaklanan bağımlılığı hem de ölçüm zamanlamasına bağlı varyasyonu aynı model içinde kontrol etmeyi mümkün kılmıştır. Sonuç olarak, GEE analizlerinde raporlanan etkiler, ölçümler arası zaman farkından bağımsız olarak uygulamaya eşlik eden gerçek değişimleri yansıtmaktadır.

4.7.2. GEE Analiz Sonuçları

Retinal katmanlardaki değişimleri incelemek amacıyla, birey düzeyinde kümelenme (ID) ve göz içi korelasyonun (sağ-sol göz) dikkate alındığı

genelleştirilmiş tahmin denklemleri (GEE) analizleri uygulanmıştır. Tüm modellerde normal dağılım ve identity link fonksiyonu varsayılmış, ölçümler arası zaman farkı (datediff) kovaryat olarak modele dahil edilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 16’da sunulmuştur.

GEE analizleri, toplam retinal kalınlıkta (fark_retina2_1) uygulama sonrasında anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir (B = 7,54, %95 GA [2,78, 12,30], Wald $\chi^2 = 9,62$, p = 0,002). Buna karşılık, NFL kalınlığındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,349). GCL için ise uygulama sonrasında anlamlı bir artış saptanmıştır (B = 1,88, %95 GA [0,77, 2,99], p = 0,001).

IPL kalınlığındaki değişim anlamlı düzeye ulaşmazken (p = 0,250), INL kalınlığında belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (B = 8,48, %95 GA [6,46, 10,49], p < 0,001). Ayrıca INL için datediff’in değişim büyüklüğü ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu belirlenmiştir (B = 0,075, p = 0,002). IRL için yapılan analizler de uygulama sonrasında anlamlı bir artışa işaret etmektedir (B = 8,19, %95 GA [2,82, 13,56], p = 0,003); ancak bu değişim datediff’ten bağımsızdır (p = 0,567).

Tablo 16. Retinal Katmanlara ait Fark Değişkenleri için GEE Analiz Sonuçları

Değişken	B (Intercept)	%95 GA (Alt–Üst)	Wald χ^2	p	datediff B	datediff p
fark_retina2_1	7,54	2,78 – 12,30	9,62	0,002	-0,067	0,479
fark_nfl_2_1	0,44	-0,48 – 1,36	0,88	0,349	0,033	0,055
fark_gcl_2_1	1,88	0,77 – 2,99	11,01	0,001	0,028	0,153
fark_ipl_2_1	0,69	-0,49 – 1,87	1,32	0,250	0,026	0,323
fark_inl_2_1	8,48	6,46 – 10,49	67,86	<0,001	0,075	0,002
fark_irl_2_1	8,19	2,82 – 13,56	8,93	0,003	-0,063	0,567

Not: Model: Normal dağılım, identity link; birey düzeyinde kümelenme (ID) ve göz içi korelasyon (sağ–sol göz) dikkate alınmıştır. Datediff kovaryat olarak modele dahil edilmiştir.

4.8. KÇB YAPILAN SUBGRUPTA ZAMAN KATAGORİLERİNE İLİŞKİN ANALİZ SONUÇLARI

Retinal kalınlık ve OCT katmanlarına ait ölçümlerde uygulama sonrası–uygulama öncesi fark (Δ) değerleri, zaman noktalarına göre genelleştirilmiş tahmin

denklemleri (GEE) kullanılarak analiz edilmiştir. Zaman değişkeni, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 12 ay ve üzeri kategorileri üzerinden değerlendirilmiştir.

4.8.1. OCT Katmanları

NFL katmanında, 6 ay ve 12 ay ve üzeri zaman noktalarında uygulama sonrası–uygulama öncesi değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0,05$), 1 ay ve 3 ay zaman noktalarında anlamlı bir değişim saptanmamıştır. GCL katmanında yalnızca 12 ay ve üzeri zaman noktasında anlamlı bir değişim gözlenmiş ($p = 0,001$), diğer zaman noktalarında anlamlılık düzeyine ulaşılmamıştır. IPL katmanında 6 ay ve 12 ay ve üzeri zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı değişimler belirlenmiş, 1 ay ve 3 ay zaman noktalarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

INL katmanında yalnızca 12 ay ve üzeri zaman noktasında uygulama sonrası–uygulama öncesi değişim anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). OPL katmanında 1 ay ve 12 ay ve üzeri zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı değişimler izlenirken, 3 ay ve 6 ay zaman noktalarında anlamlılık saptanmamıştır. ONL katmanında yalnızca 12 ay ve üzeri zaman noktasında anlamlı bir değişim belirlenmiş ($p = 0,001$), diğer zaman noktalarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

RPE katmanında 6 ay zaman noktasında uygulama sonrası–uygulama öncesi değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p = 0,005$), 1 ay, 3 ay ve 12 ay ve üzeri zaman noktalarında anlamlılık saptanmamıştır. IRL katmanında yalnızca 12 ay ve üzeri zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmiş ($p = 0,049$), diğer zaman noktalarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ORL katmanında ise 6 ay zaman noktasında anlamlı bir değişim belirlenmiş ($p = 0,013$), 1 ay, 3 ay ve 12 ay ve üzeri zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Özetle bulgular, erken dönemde (1 ay ve 3 ay) çoğu retinal katmanda anlamlı bir değişim gözlenmediğini göstermiştir. Buna karşın, 6 ay ve özellikle 12 ay ve üzeri takip süresinde bazı katmanlarda istatistiksel olarak anlamlı değişimler ortaya çıkmıştır. NFL, GCL, IPL ve INL katmanlarında uzun dönem takipte pozitif yönde anlamlı artışlar izlenirken; ONL ve ORL katmanlarında belirli zaman noktalarında negatif yönde anlamlı değişimler saptanmıştır. Bu bulgular, uygulamanın retinal yapı üzerindeki etkilerinin zamanla belirginleştiğine işaret etmektedir.

Tablo 17. KÇB Uygulama Sonrası-Uygulama Öncesi Değişimlere Göre Retinal Kalınlık ve OCT Katmanları için GEE Analiz Sonuçları

Değişken	Zaman	B (Intercept) [95% GA]	Wald χ^2 (df=1)	p
NFL	1 ay	0,600 [-1,444 – 2,644]	0,331	0,565
	3 ay	1,500 [-0,934 – 3,934]	1,459	0,227
	6 ay	1,707 [0,103 – 3,311]	4,353	0,037
	12 ay ve üzeri	1,246 [0,276 – 2,215]	6,336	0,012
GCL	1 ay	0,000 [-2,479 – 2,479]	0,000	1,000
	3 ay	3,000 [-0,099 – 6,099]	3,600	0,058
	6 ay	2,032 [-0,145 – 4,209]	3,348	0,067
IPL	12 ay ve üzeri	2,767 [1,112 – 4,422]	10,734	0,001
	1 ay	0,000 [-2,540 – 2,540]	0,000	1,000
	3 ay	0,500 [-0,507 – 1,507]	0,947	0,330
INL	6 ay	2,279 [0,670 – 3,887]	7,709	0,005
	12 ay ve üzeri	1,457 [0,057 – 2,856]	4,161	0,041
	1 ay	1,000 [-0,920 – 2,920]	1,042	0,307
OPL	3 ay	-1,000 [-8,216 – 6,216]	0,074	0,786
	6 ay	2,211 [-0,207 – 4,629]	3,212	0,073
	12 ay ve üzeri	3,628 [1,909 – 5,347]	17,109	<0,001
ONL	1 ay	6,000 [1,073 – 10,927]	5,696	0,017
	3 ay	2,333 [-6,342 – 11,009]	0,278	0,598
	6 ay	2,405 [-3,011 – 7,822]	0,758	0,384
RPE	12 ay ve üzeri	2,418 [0,287 – 4,549]	4,945	0,026
	1 ay	-7,000 [-14,898 – 0,898]	3,017	0,082
	3 ay	-1,000 [-23,385 – 21,385]	0,008	0,930
IRL	6 ay	0,894 [-13,221 – 15,008]	0,015	0,901
	12 ay ve üzeri	-5,030 [-7,998 – -2,061]	11,029	0,001
	1 ay	-0,800 [-3,364 – 1,764]	0,374	0,541
ORL	3 ay	-0,833 [-2,647 – 0,981]	0,811	0,368
	6 ay	-1,000 [-1,693 – -0,307]	8,000	0,005
	12 ay ve üzeri	0,218 [-0,798 – 1,234]	0,177	0,674
ORL	1 ay	1,400 [-7,685 – 10,485]	0,091	0,763
	3 ay	5,500 [-16,601 – 27,601]	0,238	0,626
	6 ay	-1,471 [-6,522 – 3,581]	0,326	0,568
ORL	12 ay ve üzeri	7,278 [0,044 – 14,512]	3,888	0,049
	1 ay	-1,200 [-3,229 – 0,829]	1,343	0,246
	3 ay	0,833 [-3,179 – 4,845]	0,166	0,684
ORL	6 ay	-3,500 [-6,271 – -0,728]	6,125	0,013
	12 ay ve üzeri	-0,575 [-1,917 – 0,767]	0,705	0,401

4.8.2. RNFL Ölçümleri

RNFL ölçümlerine ait uygulama sonrası–uygulama öncesi fark (Δ) değerleri, zaman noktalarına göre genelleştirilmiş tahmin denklemleri (GEE) kullanılarak analiz edilmiştir. Zaman değişkeni, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 12 ay ve üzeri kategorileri üzerinden değerlendirilmiştir.

RNFL global ölçümünde, tüm zaman noktalarında uygulama sonrası–uygulama öncesi farklara ilişkin değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır

(tüm $p > 0,05$). RNFL TS, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 12 ay ve üzeri zaman noktalarında uygulama sonrası–uygulama öncesi farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). RNFL T, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 12 ay ve üzeri zaman noktalarının hiçbirinde uygulama sonrası–uygulama öncesi fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (tüm $p > 0,05$). RNFL TI, tüm zaman noktalarında uygulama sonrası–uygulama öncesi değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). RNFL NS, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 12 ay ve üzeri zaman noktalarında uygulama sonrası–uygulama öncesi farklara ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır (tüm $p > 0,05$). RNFL N, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 12 ay ve üzeri zaman noktalarında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p > 0,05$). RNFL nasal-inferior (NI) sektöründe ise, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 12 ay ve üzeri zaman noktalarının hiçbirinde uygulama sonrası–uygulama öncesi fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 18. Zaman Kategorilerine Göre RNFL Ölçümlerinde Uygulama Sonrası–Öncesi Farkların GEE Analiz Sonuçları

Değişken	Zaman	B [Intercept] [%95 GA]	Wald χ^2 [df=1]	p
RNFL Global	1 ay	1,40 [-7,72 – 10,52]	0,091	0,763
	3 ay	3,83 [-4,88 – 12,54]	0,744	0,388
	6 ay	-0,17 [-9,55 – 9,22]	0,001	0,972
	12 ay ve üzeri	-2,39 [-6,65 – 1,86]	1,214	0,271
RNFL TS	1 ay	11,20 [-1,00 – 23,40]	3,237	0,072
	3 ay	2,50 [-6,56 – 11,56]	0,292	0,589
	6 ay	-10,25 [-33,78 – 13,28]	0,729	0,393
	12 ay ve üzeri	-5,47 [-14,84 – 3,90]	1,309	0,253
RNFL T	1 ay	-0,80 [-3,18 – 1,58]	0,435	0,510
	3 ay	2,67 [-7,83 – 13,17]	0,248	0,619
	6 ay	-2,75 [-14,86 – 9,36]	0,198	0,656
	12 ay ve üzeri	-1,98 [-6,21 – 2,25]	0,842	0,359
RNFL TI	1 ay	-1,80 [-11,31 – 7,71]	0,138	0,711
	3 ay	8,00 [-25,62 – 41,62]	0,218	0,641
	6 ay	-3,67 [-23,50 – 16,17]	0,131	0,717
	12 ay ve üzeri	-5,55 [-17,17 – 6,07]	0,877	0,349
RNFL NS	1 ay	-2,00 [-16,19 – 12,19]	0,076	0,782
	3 ay	14,67 [-9,86 – 39,19]	1,374	0,241
	6 ay	14,32 [-10,00 – 38,64]	1,332	0,248
	12 ay ve üzeri	-2,65 [-11,48 – 6,17]	0,347	0,556
RNFL N	1 ay	-0,20 [-18,95 – 18,55]	0,000	0,983
	3 ay	0,33 [-10,88 – 11,54]	0,003	0,954
	6 ay	-0,39 [-3,86 – 3,08]	0,048	0,827
	12 ay ve üzeri	4,03 [-0,07 – 8,13]	3,714	0,054
RNFL NI	1 ay	5,20 [-17,68 – 28,08]	0,198	0,656
	3 ay	-0,50 [-12,55 – 11,55]	0,007	0,935
	6 ay	10,31 [-10,28 – 30,90]	0,963	0,326
	12 ay ve üzeri	-6,49 [-16,66 – 3,68]	1,564	0,211

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada keratokonus (KK) tanılı hastalarda retina sinir lifi tabakası (RNFL), toplam makula kalınlığı (MK) ve bireysel retina tabakaları kalınlıklarını hastalık evresi ile ilişkili olarak ayrıntılı biçimde değerlendirilmiş; ayrıca korneal çapraz bağlama (KÇB) tedavisi yapılan subgrupta da işlem sonrası zamana bağlı yapısal değişimler katman-spesifik analizlerle incelenmiştir. Elde edilen bulgular, KK'nın yalnızca ön segment ile sınırlı bir ektatik patoloji olmayabileceğini; retina düzeyinde katman-spesifik, evreye duyarlı ve zamanla değişkenlik gösteren yapısal yeniden yapılanma süreçlerinin eşlik edebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, KK'nin salt stromal incelme ve korneal biyomekanik zayıflama ile tanımlanan lokalize bir hastalık olmanın ötesinde, nörosensoryel sistem düzeyinde daha geniş kapsamlı etkiler oluşturabileceğini gündeme getirmektedir. KK klasik olarak progresif stromal incelme, kollajen fibril organizasyonunda bozulma ve korneal biyomekanik zayıflama ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (21,27). Stromal kollajen lamellerin düzensizleşmesi, interfibriller bağların zayıflaması ve ekstraselüler matriks stabilitesindeki bozulma, korneanın ektatik deformasyonuna yol açmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda yapılan moleküler ve biyokimyasal çalışmalar, hastalığın yalnızca mekanik bir zayıflama süreci olmadığını; oksidatif stres artışı, matriks metalloproteinaz aktivasyonu, stromal keratosit apoptozu ve redoks dengesizliği gibi hücrel mekanizmaların da patogeneizde önemli rol oynadığını göstermiştir (86,88,102). Reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve malondialdehit düzeylerindeki artış; süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan savunma sistemlerindeki azalma ile birlikte değerlendirildiğinde, KK'nın kronik hücrel stres ortamında gelişen multifaktöriyel bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (110,113). Bu biyokimyasal ortamın yalnızca korneal dokuyla sınırlı kalmayabileceği ve retina gibi yüksek metabolik aktiviteye, yoğun mitokondriyal aktiviteye ve yüksek oksijen tüketimine sahip dokuları da etkileyebileceği düşünülmektedir (114). Retina, özellikle inner retina katmanları ve fotoreseptörler düzeyinde oksidatif hasara karşı duyarlı bir dokudur; bu nedenle sistemik veya lokal oksidatif dengesizliklerin retinal mikroyapı üzerinde etkili olabileceği biyolojik olarak olasıdır.

Çalışmamızda toplam MK'nın KK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde KK'lı hastalarda MK'ya ilişkin sonuçlar heterojen niteliktedir. Sahebjada ve ark. KK'lı bireylerde merkezi MK'da artış bildirmiştir (12). Buna karşılık bazı çalışmalarda anlamlı fark saptanmamıştır (116). Bu farklılıkların; refraktif kusur derecesi, aksiyel uzunluk dağılımı, miyopi derecesi, segmentasyon algoritmaları, sinyal gücü indeksleri ve cihaz farklılıkları ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (118,119). Özellikle miyopik gözlerde retinal incelleme eğiliminin bilinmesi, KK popülasyonunda aksiyel uzunluk kontrolünün önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda aksiyel uzunluk 22–24.5 mm aralığında sınırlandırılarak miyopi kaynaklı retinal incelenmenin etkisi minimize edilmiştir. Bu metodolojik yaklaşım, retinal kalınlık değişimlerinin refraktif faktörlerden arındırılarak daha özgül biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamış ve saptanan kalınlık artışlarının hastalık patofizyolojisi ile daha doğrudan ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Katman bazlı analizlerde inner retina katmanlarında (NFL, GCL, IPL, INL, OPL ve IRL) hastalık evresi ilerledikçe belirgin kalınlık artışı izlenmiştir. Özellikle Evre 2 ve Evre 3 hastalarda bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Evreye duyarlı bu patern, retinal remodeling sürecinin progresyonla paralel ilerleyebileceğini düşündürmektedir. Retinal kalınlık değişiklikleri ile ilgili literatürdeki ilk hipotez; Arka segmentin kompensatuar yanıtını açıklamak amacıyla birinci tip Stiles–Crawford etkisini (SCE) kullanmaktadır. Bu fenomene göre, oblik ışınların pupilla kenarlarından geçerek göze girmesi durumunda ışık verimliliğinde belirgin bir azalma meydana gelir. Bu durumda fotoreseptörlerin yönsel duyarlılığı azalır ve retinal doku, ışık yoğunluğundaki azalmayı dengelemek amacıyla daha parlak merkezi ışınların absorpsiyonunu artıracak şekilde uyum sağlar (123). 2. olası mekanizma; Fotostazis olarak adlandırılan başka bir kompensatuar süreçtir, retinal fotoreseptörlerin çevresel aydınlatma koşullarındaki değişikliklere yanıt olarak geliştirdiği uzun süreli adaptif bir reaksiyondur. Fotostazis, rod hücrelerinin dış segment kısmının uzamasına neden olur (124). 3. olası mekanizma; Bu hastalarda artmış oksidatif stres ve yükselmiş inflamatuvar belirteçlere yanıt olarak aktive olan Müller hücreleridir (129). Bu bağlamda kronik optik distorsiyona sekonder nöroplastik adaptasyon gerçekleştiğini düşünmekteyiz. KK'ta düzensiz korneal yüzey, artmış yüksek dereceli aberasyonlar ve özellikle koma bileşenindeki artış nedeniyle retina

üzerine düşen görüntü kalitesi sürekli olarak bozulmaktadır (119). Retina yalnızca pasif bir ışık alıcısı değil, aynı zamanda aktif bir sinyal işleme organıdır; bipolar hücreler, amakrin hücreler ve ganglion hücreleri aracılığıyla görsel bilginin ön işlenmesini gerçekleştirir. Görüntü kalitesindeki kronik bozulma; sinaptik reorganizasyon, glial aktivasyon, dendritik yeniden yapılanma ve hücre hacim değişiklikleri ile sonuçlanabilir (120). Özellikle INL’de gözlenen kalınlık artışı, Müller hücrelerinin reaktif değişiklikleri ile ilişkili olabilir. Müller hücreleri retinal homeostazın sürdürülmesinde kritik rol oynar; metabolik ve mekanik stres koşullarında hacimsel değişiklik gösterebilmekte ve gliotik yanıt geliştirebilmektedir (121,122). Bu bağlamda inner retina kalınlaşması, nöroinflamatuvar değil adaptif-reaktif bir glial yanıtın morfolojik yansıması olabilir. Oksidatif stres kaynaklı mikroiinflamatuvar yanıt inner retina katmanlarını etkilemektedir. Retinal dokunun yüksek oksijen tüketimi ve zengin poliansatüre yağ asidi içeriği nedeniyle oksidatif strese duyarlı olduğu bilinmektedir (123). KK’da artmış sistemik ve lokal oksidatif stres göstergeleri bildirilmiştir (52). Bu ortam, retinal hücrelerde glial reaktivite, sitoplazmik ödem ve hücre hacim değişikliklerine yol açabilir. Mikroglial aktivasyon ve subklinik inflamatuvar mediatör artışı da katman kalınlığında artışa katkıda bulunabilir. Bu nedenle inner retina kalınlaşması, yalnızca optik input değişimine değil, biyokimyasal mikroçevre değişimine de bağlı olabilir. Outer retina katmanlarında (özellikle ONL ve RPE) saptanan incelleme eğilimi ise fotoreseptör düzeyinde adaptif veya metabolik değişiklikleri düşündürmektedir. Fotostazis mekanizması kapsamında fotoreseptör dış segment uzunluğunun çevresel ışık koşullarına göre değiştiği bilinmektedir (124). KK’da ortaya çıkan düzensiz korneal yüzey ve artmış yüksek dereceli aberasyonlar, retinaya ulaşan görüntünün kronik olarak distorsiyona uğramasına neden olmaktadır. Bu durum “kronik optik distorsiyon” olarak tanımlanabilecek bir duyuşsal stres ortamı oluşturabilir. Görsel sistemin uzun süreli optik defokus ve aberasyonlara karşı adaptasyon geliştirebildiği, “sensory adaptation” mekanizmaları ile gösterilmiştir. Özellikle astigmatik ve aberasyonlu optik sistemlerde kortikal ve retinal düzeyde yeniden ağırlıklandırma ve nöral yanıt değişiklikleri tanımlanmıştır (115,125). Uzun süreli görsel input değişikliklerine karşı gelişen bu adaptasyon süreçleri, yalnızca fonksiyonel değil, yapısal düzeyde de reorganizasyonla ilişkili olabilir. Deneysel ve klinik çalışmalarda

retinal remodeling kavramı; kronik fotoreseptör stresinde, optik nöropatilerde ve retinal dejenerasyonlarda iç retinal devrelerde yeniden yapılanma ve sinaptik reorganizasyon ile ilişkilendirilmiştir (126,127). Bu süreçte özellikle Müller hücreleri ve diğer glial elemanların reaktif yanıt verdiği, glial reaktivite ve gliozisin retinal mikroçevrede yapısal değişimlere eşlik edebildiği gösterilmiştir (122,128). KK'ta artmış oksidatif stres ve biyomekanik instabilite ile birlikte değerlendirildiğinde, iç retina katmanlarında gözlenen kalınlık artışlarının glial aktivasyon ve sinaptik reorganizasyon ile ilişkili adaptif bir yanıtı yansıtabileceği; buna karşılık dış retina katmanlarında izlenen incelmelerin fotoreseptör düzeyinde metabolik veya yapısal adaptasyon süreçleri ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Bu çerçevede elde edilen bulgular, KK'yı yalnızca ön segment patolojisi olarak değil, kronik optik stresin retinal düzeyde de biyolojik karşılık oluşturabileceği bir süreç olarak değerlendirme gerekliliğini ortaya koymaktadır. Kronik optik kalitesizlik durumunda retinal görüntü kontrastı azalabilir ve fotoreseptör metabolizması etkilenebilir. Bu durum, dış segment organizasyonunda yeniden düzenlenmeye ve uzun dönemde ONL kalınlığında azalmaya yol açabilir. RPE kalınlığındaki azalmanın, fotoreseptör-RPE metabolik birlikteliğinin uzun süreli stres altında yeniden yapılandırılması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (129). RPE, fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu ve retinoid döngüsünün sürdürülmesinde temel rol oynadığından, bu yapıda meydana gelen incelme kronik metabolik yükün bir göstergesi olabilir.

Bizim çalışmamızda; RNFL T evre 3'de azaldığı saptanmıştır; Aydemir ve ark. yaptığı bir çalışmada KL'lı gözlerde RNFL kalınlığı hem astigmatlı gruba hem de sağlıklı kontrole kıyasla daha düşük bulunmuştur. Özellikle global RNFL ve temporal (yan) kadranlardaki RNFL değerleri KK grubunda anlamlı derecede incedi (her biri için $p < 0.05$) (107). Pierro ve ark. yaptığı bir başka bir çalışmada da KK'lı gözler, kontrollere kıyasla hafif fakat anlamlı peripapiller RNFL incelmeleri göstermekteydi. Ayrıca optik sinir başı etrafındaki radial peripapiller kılcal ağ yoğunluğu KK grubunda yaklaşık %3 daha düşük bulunmuştur ($p = 0.006$). Bu fark özellikle temporal sektörde belirgindi ve KK'lı gözlerde lamina cribrosa eğrilik indeksinin artmasıyla ilişkiliydi (101). KK gözlerinde makula yüzeyel kılcal pleksus (SCP) damar yoğunluğu da kontrollere göre ortalama 3 puan (%46'dan %43'e) daha düşüktü ($p < 0.001$). Sonuç olarak, KK'lı gözlerde optik sinir başında lamina cribrosa'nın arkaya doğru

büküldüğü, buna eşlik eden hafif RNFL incilmesi ve peripapiller kan akımı azalışı saptanmıştır. Bu bulgular, KK'nın daha yaygın bir "oküler kollajen hastalığı" spektrumunun korneadaki yansıması olabileceği hipotezini desteklemektedir (101). Literatürde lamina cribrosa posterior deplasmanı ve peripapiller kan akımı azalması bildirilmiştir. Bu durum yaygın RNFL kaybı yerine segmental stres dağılımına yol açabilir. Çalışmamızda nazal bölgede artış, temporal bölgede azalma görülmesi homojen nörodejenerasyon yerine bölgesel reorganizasyonu düşündürmektedir. Ayrıca KÇB sonrası değişiklik saptanmaması, bu bulguların korneal müdahaleden bağımsız, hastalığın biyomekaniği ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. RNFL analizinde global kalınlıkta anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte, ileri evre hastalarda temporal sektörde incelme eğilimi dikkat çekmiştir. RNFL'nin genel olarak korunmuş olması, retinal remodeling sürecinin daha çok makula merkezli inner devrelerde yoğunlaştığını düşündürmektedir. Bu durum, ganglion hücre aksonlarının global düzeyde etkilenmediğini; değişimlerin daha çok sinaptik ve ara nöronal düzeyde gerçekleştiğini desteklemektedir.

KÇB sonrası analizlerde erken dönemde anlamlı değişiklik saptanmamış; ancak 6 ay ve özellikle ≥ 12 ay takipte inner retina katmanlarında belirgin kalınlık artışları izlenmiştir. KÇB'nin temel amacı korneal biyomekaniği stabilize etmek ve progresyonu durdurmaktır (90). Ancak optik inputun stabilize edilmesi, retinal sinyallerin yeniden düzenlenmesine ve nörosensoryel adaptasyon süreçlerinin aktive olmasına zemin hazırlayabilir. Nörosensoryel sistemde adaptasyon süreçlerinin zamana yayılan, plastisite temelli ve kademeli bir seyir izlediği bilinmektedir (130). Bu nedenle retinal değişimlerin erken dönemde değil, uzun dönem takipte ortaya çıkması biyolojik olarak tutarlıdır ve görsel sistemin yeniden kalibrasyon sürecini yansıtabilir. Heidelberg Spectralis cihazının test–retest varyasyonunun yaklaşık 1–3 μm olduğu bildirilmektedir (131). Çalışmamızda özellikle INL ve ONL düzeyinde gözlenen değişimler bu sınırın üzerinde olup, ölçüm hatasından ziyade biyolojik değişimi yansıttığı düşünülmektedir. Ayrıca değişimlerin evreye duyarlı, katman-spesifik ve zamana bağlı patern göstermesi, rastlantısal varyasyondan ziyade sistematik bir retinal remodeling sürecini desteklemektedir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, KK'da gözlenen retinal değişimlerin yalnızca izole kalınlık farklılıkları olarak yorumlanmasının yeterli olmadığı; aksine hastalık evresi ile paralel

seyreden ve iç ile dış retina katmanlarında farklı yönlerde ortaya çıkan katman-spesifik bir yapısal yanıt paternini düşündürdüğü görülmektedir. Özellikle evre ilerledikçe belirginleşen iç retina kalınlaşmasına eşlik eden dış retina incilmesi, tek yönlü bir yapısal etkilenmeden ziyade diferansiyel ve çok katmanlı bir biyolojik yanıtın varlığına işaret etmektedir. Bu zıt yönlü dağılım, retina dokusunun homojen bir yapı olmadığı; farklı hücresel bileşenlerin değişmiş optik ve biyokimyasal koşullara farklı biçimlerde yanıt verebileceği gerçeğiyle uyumludur. Sonuç olarak; KK'da retinaya ulaşan görüntü, korneal yüzey düzensizliği, düzensiz astigmatizma ve artmış yüksek dereceli aberasyonlar nedeniyle kronik olarak optik distorsiyona uğramaktadır. Bu durum yalnızca görme keskinliğinde azalma ile sınırlı kalmayıp, retina düzeyinde kontrast dağılımı, uzaysal frekans temsili ve sinyal bütünlüğü gibi parametreleri de etkilemektedir. Görsel sistemin uzun süreli değişmiş optik girdilere karşı adaptasyon geliştirebildiği bilinmektedir. "Sensory adaptation" kavramı çoğunlukla kortikal plastisite üzerinden açıklansa da, retina sinaptik organizasyonu ve hücresel mikroçevresi açısından dinamik bir nörosensoryel yapı olup, kronik optik kalite bozulmasının retina devrelerinde ince ayarlı reorganizasyon süreçlerini tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Bu bağlamda iç retina katmanlarında gözlenen kalınlık artışlarının, glial aktivasyon ve sinaptik yeniden düzenleme süreçleriyle ilişkili adaptif bir yanıtı yansıtabileceği düşünülebilir. Retinal remodeling kavramı literatürde sıklıkla dejeneratif süreçler bağlamında incelenmiştir; ancak kronik optik stresin de hücresel bağlantı düzeninde ve mikroanatomik organizasyonda değişikliklere yol açabileceği biyolojik olarak olasıdır. İç retina, ganglion hücreleri, bipolar hücreler ve Müller hücreleri gibi nöroglial bileşenleri içermesi nedeniyle daha plastisite gösterebilen bir yapı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle iç retina kalınlaşması, yalnızca ölçümsel bir varyasyon değil, nörosensoryel adaptasyonun yapısal izdüşümü olarak değerlendirilebilir. Buna karşılık dış retina katmanlarında gözlenen incelmeye, fotoreseptör metabolizması, enerji tüketimi ve oksidatif stres dinamikleri ile ilişkili daha metabolik temelli bir süreçle bağlantılı olabilir. Retina yüksek oksijen tüketimi ve yoğun metabolik aktivitesi nedeniyle oksidatif hasara duyarlı bir dokudur; KK'da bildirilen artmış oksidatif stres ortamı, dış retina katmanlarında daha belirgin bir biyokimyasal yük oluşturabilir. Bu farklı yönlü

etkilenme, retina katmanlarının biyolojik özellikleri ile uyumlu bir dağılım göstermektedir.

Bununla birlikte, KK'ta ölçümsel artefakt olasılığı tamamen göz ardı edilmemelidir. Korneal düzensizliklerin sinyal kalitesi ve otomatik segmentasyon doğruluğu üzerinde etkisi bulunmaktadır. Ancak bu çalışmada zamansal değişkenlerin kontrol edilmesi, katman bazlı analiz yaklaşımının kullanılması ve paternin evre ile paralel biçimde ortaya çıkması, gözlenen değişimlerin yalnızca optik kalite farklılıklarından kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Eğer ölçümler yalnızca sinyal kalitesine bağlı olsaydı, katmanlar arasında bu denli sistematik ve zıt yönlü bir dağılım beklenmeyebilirdi. Ayrıca değişimlerin zamansal etkilerden arındırılmış analizlerde de sürmesi, bulguların geçici ölçümsel dalgalanmalardan ziyade daha kalıcı ve biyolojik bir süreci yansıtmaya olasılığını güçlendirmektedir. Bu durum, KK'nın yalnızca korneal stromal inceleme ile sınırlı bir hastalık olarak değerlendirilmesinin yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Retina düzeyinde gözlenen diferansiyel patern, kronik optik distorsiyon ve biyokimyasal stres ortamının nörosensoryel sistem üzerinde çok katmanlı ve adaptif yanıtlar oluşturabileceğine işaret etmektedir. Sonuç olarak elde edilen veriler, KK'yı yalnızca ön segment patolojisi olarak ele alan klasik yaklaşımın ötesine geçilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Retina katmanlarının evreye duyarlı ve zıt yönlü değişim göstermesi, hastalığın daha bütüncül ve sistemik bir perspektifle değerlendirilmesini desteklemektedir. Bu bakış açısı, KK'nın biyomekanik, metabolik ve nörosensoryel bileşenleri olan çok boyutlu bir süreç olabileceğini ortaya koymakta; arka segment değerlendirmelerinin hastalığın anlaşılmasında tamamlayıcı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

5.1. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YANLARI VE KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın en önemli güçlü yönlerinden biri prospektif olarak planlanmış olmasıdır. Prospektif tasarım, veri kaybını azaltmış, ölçümlerin belirlenen protokol doğrultusunda standart bir şekilde gerçekleştirilmesine olanak sağlamış ve metodolojik bütünlüğü artırmıştır. Tüm hastaların ön segment ve arka segment biyomikroskopik muayeneleri, aksiyel uzunluk ölçümleri, korneal topografi ve spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OCT) tetkikleri aynı merkezde

gerçekleştirilmiştir. Bunun yanı sıra, tüm görüntüleme tetkiklerinin tek bir araştırmacı tarafından yapılmış olması inter-observer varyasyonunu ortadan kaldırarak ölçümlerin güvenilirliğini artırmıştır. Tetkiklerin aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiş olması, özellikle segmentasyon analizlerinde oluşabilecek teknik farklılıkların minimize edilmesi açısından önemli bir avantaj sağlamıştır. Çalışmada aksiyel uzunluk 22–24.5 mm aralığında sınırlandırılmıştır. Bu yaklaşım, miyopi veya hipermetropiye bağlı retinal kalınlık değişimlerinin çalışmaya karışmasını önlemiş ve elde edilen bulguların KK patofizyolojisine daha özgül biçimde atfedilmesini sağlamıştır. Bu metodolojik kontrol, retinal kalınlık değerlendirmelerinde potansiyel karıştırıcı faktörlerin elimine edilmesi açısından önemli bir güç oluşturmaktadır. Retinal değerlendirmede yalnızca toplam MK değil, retinal katmanların ayrı ayrı analiz edilmiş olması çalışmanın literatüre katkı sağlayan yönlerinden biridir. NFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, RPE, IRL ve ORL katmanlarının ayrı ayrı incelenmesi sayesinde katman-spesifik değişim paternleri ortaya konulmuş ve inner retina ile outer retina arasında zıt yönlü değişimler saptanmıştır. Bu diferansiyel patern, rastlantısal ölçüm değişikliklerinden ziyade yapısal adaptif süreçleri düşündürmektedir. Hastalık evrelerinin ayrı ayrı analiz edilmesi ve Evre 1, 2 ve 3 gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması, retinal değişimlerin progresyonla ilişkisini değerlendirme imkânı sağlamıştır. Özellikle Evre 2 ve Evre 3 hastalarda inner retina katmanlarında belirginleşen kalınlık artışları, retinal yanıtın evreye duyarlı olduğunu göstermektedir. KÇB uygulanan hastalarda 1 ay, 3 ay, 6 ay ve ≥ 12 ay zaman noktalarının ayrı ayrı analiz edilmesi, erken ve geç dönem etkilerin ayırt edilmesine olanak tanımıştır. Özellikle 6 ay ve ≥ 12 ay takipte ortaya çıkan katman-spesifik değişimler, retinal yanıtın zamana yayılan biyolojik bir süreç olabileceğini desteklemektedir. İstatistiksel analizlerde aynı bireye ait iki göz ölçümlerinin bağımsız olmaması dikkate alınmış ve genelleştirilmiş tahmin denklemleri (GEE) kullanılarak birey düzeyindeki kümelenme ve göz içi korelasyon kontrol edilmiştir. Ayrıca ölçümler arası zaman farkının (datediff) bazı katman değişimleri ile ilişkili olduğunun gösterilmesi üzerine bu değişken modellerde kovaryat olarak değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, zamansal etkinin kontrol edilmesini sağlamış ve uygulamaya bağlı gerçek değişimlerin daha doğru biçimde analiz edilmesine olanak tanımıştır. Tüm SD-OKT çekimlerinin pupilla dilatasyonu sağlandıktan sonra yüksek sinyal kalitesi (≥ 20 dB) ile elde edilmesi ve

çekim öncesinde cihaza refraksiyon, GİB ve eğrilik parametrelerinin girilmiş olması segmentasyon hatalarını azaltmıştır. Ayrıca gözlenen katman değişimlerinin Heidelberg Spectralis cihazının bildirilen test–retest varyasyon sınırının üzerinde olması, bulguların ölçüm artefaktı olma olasılığını azaltmaktadır. Göz içi korelasyonu kontrol eden GEE modelinin kullanılmış olması; hem hastalık evresi hem de KÇB sonrası zaman analizi ile progresif değişim paterninin ortaya koymuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları; Retinal katman analizleri cihazın otomatik segmentasyon algoritmasına dayanmaktadır. Her ne kadar düşük kaliteli görüntüler dışlanmış ve yüksek sinyal kalitesi sağlanmış olsa da, otomatik segmentasyona bağlı minimal ölçüm sapmaları tamamen ortadan kaldırılamamış olabilir. Çalışmada yapısal değişiklikler fonksiyonel testlerle desteklenmemiştir. Mikroperimetri, multifokal elektroretinografi veya kontrast duyarlılık testleri ile korelasyon yapılmamış olması, saptanan kalınlık değişimlerinin fonksiyonel karşılığının net olarak ortaya konulamamasına neden olmaktadır. Çalışma tek merkezli olarak yürütülmüştür. Bu durum hasta popülasyonunun belirli demografik özelliklere sahip olmasına yol açmış olabilir ve sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabilir. Evre 4 hastaların çalışma dışı bırakılmış olması, ileri evrede retinal değişimlerin nasıl seyrettiğinin değerlendirilmesini engellemiştir. Bu nedenle elde edilen bulgular Evre 1–3 aralığı için geçerlidir. Oksidatif stres belirteçleri veya inflamatuvar biyobelirteçler ile retinal kalınlık değişimleri arasında doğrudan bir korelasyon kurulmamıştır. Bu nedenle tartışmada öne sürülen patofizyolojik mekanizmalar yapısal bulgulara dayalı teorik yorumlar düzeyindedir. OCTA ile retinal damar yoğunluğu ve mikrovasküler parametrelerin değerlendirilmemiş olması, retinal değişimlerin vasküler bileşeninin analiz edilmesini sınırlandırmaktadır. KÇB alt grubundaki örneklem sayısının ana hasta grubuna kıyasla daha sınırlı olması, özellikle erken dönem analizlerinde istatistiksel gücü azaltmış olabilir. Son olarak, bulgular yalnızca Heidelberg Spectralis OKT cihazına dayanmaktadır ve farklı OKT platformlarında doğrulama yapılmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız, keratokonus evresi ile retina katman kalınlıkları arasında anlamlı ve katman-spesifik bir ilişki olduğunu göstermektedir. Inner retina katmanlarında progresif kalınlaşma, outer retina katmanlarında ise incelme paterni izlenmiştir. KÇB sonrası değişimler özellikle uzun dönem takipte belirginleşmiştir. Keratokonuslu gözlerde toplam retinal kalınlık kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, keratokonusun yalnızca ön segment ile sınırlı bir hastalık olmayabileceğini düşündürmektedir.
2. Hastalık evresi ilerledikçe inner retina katmanlarında (NFL, GCL, IPL, INL, OPL, IRL) anlamlı kalınlık artışları saptanmıştır. Bu artışın özellikle Evre 2 ve Evre 3 hastalarda belirginleşmesi, retinal yanıtın evreye duyarlı olduğunu göstermektedir.
3. Outer retina katmanlarında (özellikle ONL ve RPE) incelme eğilimi gözlenmiş olup, bu zıt yönlü patern inner ve outer retina arasında diferansiyel adaptif bir yanıt olabileceğini düşündürmektedir.
4. RNFL global kalınlığında anlamlı bir değişiklik saptanmamış olmakla birlikte, ileri evrede temporal sektörde incelme eğilimi gözlenmiştir. Bu durum, peripapiller yapısal değişimlerin sınırlı ve sektörel olabileceğini düşündürmektedir.
5. KÇB sonrası erken dönemde (1 ve 3 ay) anlamlı retinal değişim izlenmezken, 6 ay ve özellikle ≥ 12 ay takipte inner retina katmanlarında anlamlı artışlar ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, retinal adaptasyon sürecinin zamana yayılan biyolojik bir yanıt olduğunu desteklemektedir.
6. Zaman farkının (datediff) bazı katmanlarda değişim büyüklüğü ile ilişkili olması, retinal remodeling sürecinin progresif ve zamana bağımlı bir karakter gösterebileceğini düşündürmektedir.

7. Heidelberg Spectralis cihazının bilinen test–retest varyasyonunun (~1–3 µm) üzerinde ölçülen katman-spesifik değişimler, saptanan bulguların ölçüm artefaktından ziyade biyolojik değişimi yansıttığını desteklemektedir. Göz içi korelasyonu kontrol eden GEE modelinin kullanılması ve hem hastalık evresi hem de KÇB sonrası zaman analizi ile progresif değişim paterninin ortaya koymuştur.
8. Inner retina kalınlaşması; kronik optik distorsiyona bağlı nörosensoryel adaptasyon, glial aktivasyon ve sinaptik reorganizasyon ile ilişkili olabilirken, outer retina incilmesi fotoreseptör düzeyinde metabolik adaptasyonu düşündürmektedir.
9. Keratokonuslu hastalarda retina değerlendirmesinin, özellikle progresyon ve uzun dönem takip açısından ek bir biyobelirteç potansiyeli taşıyabileceği düşünülmektedir.
10. Gelecekte yapılacak çalışmalarda retinal yapısal değişimlerin mikroperimetri, multifokal ERG ve OCTA gibi fonksiyonel ve vasküler parametrelerle birlikte değerlendirilmesi, keratokonusun retina düzeyindeki etkilerinin daha net anlaşılmasını sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Santodomingo-Rubido, Jacinto, et al. "Keratoconus: an updated review." *Contact Lens and Anterior Eye* 45.3 (2022): 101559.
2. Koppen, Carina, et al. "Definitions for keratoconus progression and their impact on clinical practice." *Eye & Contact Lens* 50.1 (2024): 1-9.
3. Meyer, Jay J., et al. "Progression of keratoconus in children and adolescents." *British Journal of Ophthalmology* 107.2 (2023): 176-180.
4. Martínez-Abad, Antonio, and David P. Piñero. "New perspectives on the detection and progression of keratoconus." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 43.9 (2017): 1213-1227.
5. Shajari, Mehdi, et al. "Evaluation of keratoconus progression." *British Journal of Ophthalmology* 103.4 (2019): 551-557.
6. Sideroudi, Haris, et al. "Risk factors for keratoconus progression in children compared with young and middle-aged adults." *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 240.06 (2023): 751-760.
7. Alió, Jorge L., and Mohamed H. Shabayek. "Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus." *Journal of Refractive Surgery* 22.6 (2006): 539-545.
8. Tuft, Stephen J., et al. "Prognostic factors for the progression of keratoconus." *Ophthalmology* 101.3 (1994): 439-447.
9. Wakitani, Yoshikatsu, et al. "Macular thickness measurements in healthy subjects with different axial lengths using optical coherence tomography." *Retina* 23.2 (2003): 177-182.

10. Lim, Marcus CC, et al. "Use of optical coherence tomography to assess variations in macular retinal thickness in myopia." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 46.3 (2005): 974-978.
11. Luo, Hai-Dong, et al. "Myopia, axial length, and OCT characteristics of the macula in Singaporean children." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47.7 (2006): 2773-2781.
12. Sahebjada, Srujana, et al. "Assessment of macular parameter changes in patients with keratoconus using optical coherence tomography." *Journal of ophthalmology* 2015.1 (2015): 245953.
13. Hwang, Young Hoon, Jong Yeon Lee, and Yong Yeon Kim. "The effect of head tilt on the measurements of retinal nerve fibre layer and macular thickness by spectral-domain optical coherence tomography." *British journal of ophthalmology* 95.11 (2011): 1547-1551.
14. Choi, Sung-Won, and Seok-Joon Lee. "Thickness changes in the fovea and peripapillary retinal nerve fiber layer depend on the degree of myopia." *Korean journal of ophthalmology: KJO* 20.4 (2006): 215.
15. Oberwahrenbrock, Timm, et al. "Reliability of intra-retinal layer thickness estimates." *PloS one* 10.9 (2015): e0137316.
16. Röck, Tobias, et al. "Influence of axial length on thickness measurements using spectral-domain optical coherence tomography." *Investigative ophthalmology & visual science* 55.11 (2014): 7494-7498.
17. Xie, Ruozhong, et al. "Correlation between myopia and major biometric parameters of the eye: a retrospective clinical study." *Optometry and Vision Science* 86.5 (2009): E503-E508.
18. Ling, Jennifer J., et al. "Impact of scleral contact lens use on the rate of corneal transplantation for keratoconus." *Cornea* 40.1 (2021): 39-42.

19. Akkaya, Serkan, and Bekir Küçük. "Lamina cribrosa thickness in patients with keratoconus." *Cornea* 36.12 (2017): 1509-1513.
20. Akkaya, Serkan. "Macular and peripapillary choroidal thickness in patients with keratoconus." *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 49.9 (2018): 664-673.
21. Rabinowitz, Yaron S. "Keratoconus." *Survey of ophthalmology* 42.4 (1998): 297-319.
22. Hafezi, Farhad. "Corneal cross-linking: epi-on." *Cornea* 41.10 (2022): 1203-1204.
23. Nasrollahi, Kobra, et al. "Corneal cross-linking for keratoconus: evaluation of the retina and choroid." *European Journal of Ophthalmology* 32.3 (2022): 1491-1495.
24. Bayat, Kia, et al. "Retinal and choroidal changes following corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis of OCT and OCTA studies." *International Journal of Retina and Vitreous* 11.1 (2025): 97.
25. Li, Xiaohui, et al. "Longitudinal study of the normal eyes in unilateralkeratoconus patients." *Ophthalmology* 111.3 (2004): 440-446.
26. Romero-Jiménez, Miguel, Jacinto Santodomingo-Rubido, and Jose-Manuel González-Méijome. "The thinnest, steepest, and maximum elevation corneal locations in noncontact and contact lens wearers in keratoconus." *Cornea* 32.3 (2013): 332-337.
27. Krachmer, Jay H., Robert S. Feder, and Michael W. Belin. "Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders." *Survey of ophthalmology* 28.4 (1984): 293-322.
28. Wisse, Robert PL, et al. "Cytokine expression in keratoconus and its corneal microenvironment: a systematic review." *The ocular surface* 13.4 (2015): 272-283.
29. Galvis Ramírez, Virgilio, et al. "Keratoconus: an inflammatory disorder?." *Eye*, 29 (7) (2015).

30. Nichols, J. J., et al. "The relation between disease asymmetry and severity in keratoconus." *British Journal of Ophthalmology* 88.6 (2004): 788-791.
31. Pinheiro, Caroline Dourado. "Prevalência do ceratocone superior em pacientes com ectasia corneana: análise de uma série de casos." (2023).
32. Barcelo-Canton, Raul Hernan, Darren SJ Ting, and Jodhbir S. Mehta. "Genetics of Keratoconus: A Comprehensive Review." *Genes* 16.10 (2025): 1147.
33. Flockerzi, Elias, et al. "Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center." *British Journal of Ophthalmology* 105.8 (2021): 1069-1075.
34. Özalp, Onur, Eray Atalay, and Nilgün Yıldırım. "Prevalence and risk factors for keratoconus in a university-based population in Turkey." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 47.12 (2021): 1524-1529.
35. Khaled, Mariam Lotfy, et al. "Molecular and histopathological changes associated with keratoconus." *BioMed research international* 2017.1 (2017): 7803029.
36. Brookes, N. H., et al. "Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus." *Experimental eye research* 77.4 (2003): 515-524.
37. Mathan, Joyce J., et al. "Topographic screening reveals keratoconus to be extremely common in Down syndrome." *Clinical & Experimental Ophthalmology* 48.9 (2020): 1160-1167.
38. Elder, Mark J. "Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus." *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 31.1 (1994): 38-40.
39. Robertson, Ian. "Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus." *The Medical Journal of Australia* 1.18 (1975): 571-573.

40. Lee, Anna, and Monali V. Sakhalkar. "Ocular manifestations of Noonan syndrome in twin siblings: a case report of keratoconus with acute corneal hydrops." *Indian Journal of Ophthalmology* 62.12 (2014): 1171-1173.
41. Rabinowitz, Yaron S., et al. "Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus." *Experimental eye research* 202 (2021): 108328.
42. Tuft, Stephen J., et al. "Keratoconus in 18 pairs of twins." *Acta ophthalmologica* 90.6 (2012): e482-e486.
43. Wang, Y., et al. "Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination." *American journal of medical genetics* 93.5 (2000): 403-409.
44. Gonzalez, Victor, and Peter J. McDonnell. "Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus." *Archives of ophthalmology* 110.10 (1992): 1412-1414.
45. Kriszt, Ágnes, et al. "Segregation analysis suggests that keratoconus is a complex non-mendelian disease." *Acta ophthalmologica* 92.7 (2014): e562-e568.
46. Chen, Shihao, et al. "Genetic screening revealed latent keratoconus in asymptomatic individuals." *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9 (2021): 650344.
47. Lucas, Sionne EM, and Kathryn P. Burdon. "Genetic and environmental risk factors for keratoconus." *Annual review of vision science* 6.1 (2020): 25-46.
48. Bykhovskaya, Yelena, et al. "Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies." *Investigative ophthalmology & visual science* 53.7 (2012): 4152-4157.
49. Jeyabalan, Nallathambi, et al. "Genetic and genomic perspective to understand the molecular pathogenesis of keratoconus." *Indian Journal of ophthalmology* 61.8 (2013): 384-388.

50. Loukovitis, Eleftherios, et al. "The proteins of keratoconus: a literature review exploring their contribution to the pathophysiology of the disease." *Advances in therapy* 36.9 (2019): 2205-2222.
51. Yam, Gary Hin-Fai, et al. "Differential epithelial and stromal protein profiles in cone and non-cone regions of keratoconus corneas." *Scientific Reports* 9.1 (2019): 2965.
52. Navel, Valentin, et al. "Oxidative and antioxidative stress markers in keratoconus: a systematic review and meta-analysis." *Acta Ophthalmologica* 99.6 (2021): e777-e794.
53. Balasubramanian, Sivaraman A., David C. Pye, and Mark DP Willcox. "Are proteinases the reason for keratoconus?." *Current eye research* 35.3 (2010): 185-191.
54. Sherwin, Trevor, et al. "Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea." *Experimental Eye Research* 74.4 (2002): 473-482.
55. Alkana'an, Aljoharah, et al. "Collagen fibrils and proteoglycans of peripheral and central stroma of the keratoconus cornea-Ultrastructure and 3D transmission electron tomography." *Scientific Reports* 9.1 (2019): 19963.
56. Abdul-Maksoud, Rehab S., et al. "The impact of catalase and glutathione peroxidase-1 genetic polymorphisms on their enzyme activities among Egyptian patients with keratoconus." *The Journal of Gene Medicine* 22.8 (2020): e3192.
57. Gondhowiardjo, Tjahjono D., and Nicolaas J. van Haeringen. "Corneal aldehyde dehydrogenase, glutathione reductase, and glutathione S-transferase in pathologic corneas." *Cornea* 12.4 (1993): 310-314.
58. Göncü, Tugba, et al. "Tear film and serum prolidase activity and oxidative stress in patients with keratoconus." *Cornea* 34.9 (2015): 1019-1023.

59. Amit, Chatterjee, et al. "Probing the effect of matrix stiffness in endocytic signalling pathway of corneal epithelium." *Biochemical and biophysical research communications* 525.2 (2020): 280-285.
60. Gasset, Antonio R., William L. Houde, and Margarita Garcia-Bengochea. "Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus." *American Journal of Ophthalmology* 85.3 (1978): 339-341.
61. Ahuja, Prerna, et al. "Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus." *Indian journal of ophthalmology* 68.10 (2020): 2067-2074.
62. Hashemi, Hassan, et al. "The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis." *Cornea* 39.2 (2020): 263-270.
63. Kemp, EWAN G., and CATRIONA J. Lewis. "Immunoglobulin patterns in keratoconus with particular reference to total and specific IgE levels." *British Journal of Ophthalmology* 66.11 (1982): 717-720.
64. Claessens, Janneau LJ, et al. "Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases." *British Journal of Ophthalmology* 106.10 (2022): 1350-1354.
65. García, Jorge Eugenio Valdez. "Prevalence of keratoconus in an adolescent population."
66. Jonas, Jost B., et al. "Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study." *American journal of ophthalmology* 148.5 (2009): 760-765.
67. Henriquez, Maria A., Marta Hadid, and Luis Izquierdo Jr. "A systematic review of subclinical keratoconus and forme fruste keratoconus." *Journal of Refractive Surgery* 36.4 (2020): 270-279.

68. Toprak, Ibrahim, et al. "Diagnostic value of corneal epithelial and stromal thickness distribution profiles in forme fruste keratoconus and subclinical keratoconus." *Cornea* 40.1 (2021): 61-72.
69. Toprak, Ibrahim, et al. "Subclinical keratoconus detection with three-dimensional (3-D) morphogeometric and volumetric analysis." *Acta ophthalmologica* 98.8 (2020): e933-e942.
70. Weed, K. H., C. N. J. McGhee, and C. J. MacEwen. "Atypical unilateral superior keratoconus in young males." *Contact Lens and Anterior Eye* 28.4 (2005): 177-179.
71. Rafati, Shokoofeh, et al. "Demographic profile, clinical, and topographic characteristics of keratoconus patients attending at a tertiary eye center." *Journal of current ophthalmology* 31.3 (2019): 268-274.
72. Naderan, Mohammad, Ali Jahanrad, and Mahgol Farjadnia. "Clinical biomicroscopy and retinoscopy findings of keratoconus in a Middle Eastern population." *Clinical and Experimental Optometry* 101.1 (2018): 46-51.
73. Kennedy, Robert H., William M. Bourne, and John A. Dyer. "A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus." *American journal of ophthalmology* 101.3 (1986): 267-273.
74. Zadnik, Karla, et al. "Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus." *Cornea* 15.2 (1996): 139-146.
75. Barr, Joseph T., et al. "Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study." *Cornea* 25.1 (2006): 16-25.
76. Gold, Jake, et al. "Munson's sign: An obvious finding to explain acute vision loss." *Clinical practice and cases in emergency medicine* 3.3 (2019): 312.

77. Rizzuti, A. Benedict. "Diagnostic illumination test for keratoconus." *American journal of ophthalmology* 70.1 (1970): 141-143.
78. Kumar, Mukesh, et al. "Scleral lens visual rehabilitation of sequential bilateral corneal hydrops with post-lasik ectasia." *Eye & Contact Lens* 47.7 (2021): 429-431.
79. Kreps, Elke O., Ilse Claerhout, and Carina Koppen. "The outcome of scleral lens fitting for keratoconus with resolved corneal hydrops." *Cornea* 38.7 (2019): 855-858.
80. Gaskin, Jennifer C. Fan, Dipika V. Patel, and Charles NJ McGhee. "Acute corneal hydrops in keratoconus—new perspectives." *American journal of ophthalmology* 157.5 (2014): 921-928.
81. Sahebjada, Srujana, et al. "Eye rubbing in the aetiology of keratoconus: a systematic review and meta-analysis." *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 259.8 (2021): 2057-2067.
82. Abass, Ahmed, et al. "Non-orthogonal refractive lenses for non-orthogonal astigmatic eyes." *Current eye research* 44.7 (2019): 781-789.
83. Rico-Del-Viejo, Laura, et al. "Nonsurgical procedures for keratoconus management." *Journal of Ophthalmology* 2017.1 (2017): 9707650.
84. Şengör, Tomris, and Sevda Aydın Kurna. "Update on contact lens treatment of keratoconus." *Turkish Journal of Ophthalmology* 50.4 (2020): 234.
85. Gomes, José AP, et al. "Global consensus on keratoconus and ectatic diseases." *Cornea* 34.4 (2015): 359-369.
86. Balasubramanian, Sivaraman A., David C. Pye, and Mark DP Willcox. "Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus." *Clinical and Experimental Optometry* 96.2 (2013): 214-218.

87. Szalai, Eszter, et al. "Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 38.3 (2012): 485-494.
88. McMonnies, Charles W. "Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus." *Cornea* 28.6 (2009): 607-615.
89. Nordin, Bradley A. "Comparative Efficacy and Safety of Conventional Dresden, Transepithelial, and Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking Protocols for Progressive Keratoconus: A Systematic Review." *Cureus* 18.2 (2026).
90. Wollensak, Gregor, Eberhard Spoerl, and Theo Seiler. "Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus." *American journal of ophthalmology* 135.5 (2003): 620-627.
91. Wachler, B. S., J. Shawn, and C. C. K. Colin. "C3E Corneal Collagen Crosslinking with Riboflavin." *Modern management of keratoconus, New Delhi; Jaypee Brothers Medical Publisher* 3 (2008): 75-92.
92. Alió, Jorge L., Mohamed H. Shabayek, and Alberto Artola. "Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 32.6 (2006): 978-985.
93. Zeppieri, Marco, et al. "Optical coherence tomography (OCT): a brief look at the uses and technological evolution of ophthalmology." *Medicina* 59.12 (2023): 2114.
94. Enaholo, Ehimare S., Mutali J. Musa, and Marco Zeppieri. "Optical coherence tomography." (2024).
95. Cifuentes-Canorea, Pilar, et al. "Analysis of inner and outer retinal layers using spectral domain optical coherence tomography automated segmentation software in ocular hypertensive and glaucoma patients." *PloS one* 13.4 (2018): e0196112.

96. Özsaygılı, Cemal, and Yener Yıldırım. "The relationship between keratoconus stage and the thickness of the retinal layers." *Turkish journal of ophthalmology* 51.2 (2021): 75.
97. Savastano, Maria Cristina, et al. "Differential vulnerability of retinal layers to early age-related macular degeneration: evidence by SD-OCT segmentation analysis." *Investigative ophthalmology & visual science* 55.1 (2014): 560-566.
98. Kim, Na Rae, et al. "Structure–function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma." *Investigative ophthalmology & visual science* 51.9 (2010): 4646-4651.
99. Uzunel, Umut Duygu, Tuncay Küsbeci, and Bora Yüksel. "Does the stage of keratoconus affect optical coherence tomography measurements?." *Seminars in ophthalmology*. Vol. 32. No. 6. Taylor & Francis, 2017.
100. Cankaya, Ali Bulent, et al. "Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters of eyes with keratoconus." *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 43.5 (2012): 401-407.
101. Pierro, Luisa, et al. "New findings in early-stage keratoconus: lamina cribrosa curvature, retinal nerve fiber layer thickness, and vascular perfusion." *American Journal of Ophthalmology* 246 (2023): 122-129.
102. Shetty, Rohit, et al. "Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A." *Investigative ophthalmology & visual science* 56.2 (2015): 738-750.
103. Hovakimyan, Marine, Rudolf F. Guthoff, and Oliver Stachs. "Collagen cross-linking: current status and future directions." *Journal of Ophthalmology* 2012.1 (2012): 406850.

104. Sadeghi, Javad, et al. "Retinal neurovascular assessment and choroidal vascularity index in patients with keratoconus." *Scientific Reports* 14.1 (2024): 24986.
105. Zırtıloğlu, Sibel, et al. "Evaluation of the optic nerve head and macular vessel density in keratoconus patients using optical coherence tomography angiography-a cross-sectional study." *European Journal of Ophthalmology* 33.1 (2023): 58-64.
106. Leclaire, Martin Dominik, et al. "Reduced retinal blood vessel densities measured by optical coherence tomography angiography in keratoconus patients are negatively correlated with keratoconus severity." *Diagnostics* 14.7 (2024): 707.
107. Aydemir, Gozde Aksoy, et al. "Evaluation of retinal layer thicknesses in patients with keratoconus using retinal layer segmentation analysis." *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 240.10 (2023): 1199-1206.
108. Erdinest, Nir, et al. "Higher order aberrations in keratoconus." *International Ophthalmology* 44.1 (2024): 172.
109. Chen, John J., and Randy H. Kardon. "Avoiding clinical misinterpretation and artifacts of optical coherence tomography analysis of the optic nerve, retinal nerve fiber layer, and ganglion cell layer." *Journal of Neuro-ophthalmology* 36.4 (2016): 417-438.
110. Arnal, Emma, et al. "Oxidative stress in keratoconus?." *Investigative ophthalmology & visual science* 52.12 (2011): 8592-8597.
111. Böhm, Elsa Wilma, et al. "Oxidative stress in the eye and its role in the pathophysiology of ocular diseases." *Redox biology* 68 (2023): 102967.
112. Ayaz, Yusuf, et al. "Changes in retinal vessel and retinal layer thickness after cross-linking in keratoconus via swept-source OCT angiography." *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 260.12 (2022): 3919-3925.

113. Kenney, M. Cristina, and Donald J. Brown. "The cascade hypothesis of keratoconus." *Contact Lens and Anterior Eye* 26.3 (2003): 139-146.
114. Beatty, Stephen, et al. "The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration." *Survey of ophthalmology* 45.2 (2000): 115-134.
115. Artal, Pablo, et al. "Neural compensation for the eye's optical aberrations." *Journal of vision* 4.4 (2004): 4-4.
116. Brautaset, R. L., et al. "Comparison of macular thickness in patients with keratoconus and control subjects using the cirrus HD-OCT." *BioMed research international* 2015.1 (2015): 832863.
117. Ibrahim, M. A., et al. "Spectral-and time-domain optical coherence tomography measurements of macular thickness in normal eyes and in eyes with diabetic macular edema." *Eye* 26.3 (2012): 454-462.
118. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, et al. "Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent time-domain metrics in diabetic macular edema." *JAMA ophthalmology* 132.9 (2014): 1113-1122.
119. Pantanelli, Seth, et al. "Characterizing the wave aberration in eyes with keratoconus or penetrating keratoplasty using a high-dynamic range wavefront sensor." *Ophthalmology* 114.11 (2007): 2013-2021.
120. Wandell, Brian A., and Stelios M. Smirnakis. "Plasticity and stability of visual field maps in adult primary visual cortex." *Nature Reviews Neuroscience* 10.12 (2009): 873-884.
121. Bringmann, Andreas, and A. J. F. B. Reichenbach. "Role of Muller cells in retinal degenerations." *Front Biosci* 6.1 (2001): e77.
122. Reichenbach, Andreas, and Andreas Bringmann. "New functions of Müller cells." *Glia* 61.5 (2013): 651-678.

123. Carmichael Martins, Alessandra, and Brian Vohnsen. "Analysing the impact of myopia on the Stiles-Crawford effect of the first kind using a digital micromirror device." *Ophthalmic and Physiological Optics* 38.3 (2018): 273-280.
124. Rakshit, Tatini, et al. "Adaptations in rod outer segment disc membranes in response to environmental lighting conditions." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1864.10 (2017): 1691-1702.
125. Webster, Michael A. "Adaptation and visual coding." *Journal of vision* 11.5 (2011): 3-3.
126. Jones, Bryan W., et al. "Retinal remodeling triggered by photoreceptor degenerations." *Journal of comparative neurology* 464.1 (2003): 1-16.
127. Marc, Robert E., et al. "Neural remodeling in retinal degeneration." *Progress in retinal and eye research* 22.5 (2003): 607-655.
128. Bringmann, Andreas, et al. "Müller cells in the healthy and diseased retina." *Progress in retinal and eye research* 25.4 (2006): 397-424.
129. Buddi, Rajeev, et al. "Evidence of oxidative stress in human corneal diseases." *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 50.3 (2002): 341-351.
130. Kourtzi, Zoe, and James J. DiCarlo. "Learning and neural plasticity in visual object recognition." *Current opinion in neurobiology* 16.2 (2006): 152-158.
131. Menke, Marcel N., et al. "Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography." *American journal of ophthalmology* 147.3 (2009): 467-472.

