



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA RETİNAL DOKU VE DAMAR DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nuhkan GÖRKEMLİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Nihal DEMİRCAN

Adana – 2020

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca beni yönlendiren, hiçbir konuda bilgi, tecrübe, yardım ve yakın ilgisini esirgemeyen, üzerimde çok fazla emeği olan, mesleki ve etik açıdan iyi bir hekim olmama katkı sağlayan kıymetli danışmanım Prof. Dr. Ayşe Nihal Demircan hocama saygılarımı sunar, teşekkür ederim. Çalışmalarım için yardımlarından dolayı Doç. Dr. Selçuk Sızmaz, Doç. Dr. Ebru Esen'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Mustafa Aksoy, Ahmet Emin Demirtaş olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin teknisyen, hemşire ve personellerine, kıymetli arkadaşım Mustafa Yeşilyurt'a teşekkür ederim. Beni her zaman destekleyen ve bu günlere getiren kıymetli anne ve babama, ablalarım Latife, Beyza ve Burcu'ya sonsuz teşekkürler. Bu süreçte hep yanımda olan, güç ve motivasyon kaynağım eşim Tuğçe ve kızım Ayşe Bilge'ye tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. Retina Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi	13
2.1.1. Retina Pigment Epiteli	16
2.1.2. Fotoreseptörler	16
2.1.3. Dış Limitan Membran	17
2.1.4. Dış Nükleer Tabaka	17
2.1.5. Dış Pleksiform Tabaka	17
2.1.6. İç Nükleer Tabaka	17
2.1.7. İç Pleksiform Tabaka	17
2.1.8. Gangliyon Hücre Tabakası	18
2.1.9. Sinir Lifi Tabakası	18
2.1.10. İç Limitan Membran	18
2.1.11. Damar Anatomisi	18
2.1.11.1. Retina Damar Anatomisi	18
2.1.11.2. Koroid Damar Anatomisi	20
2.2. Orak Hücre Hastalığı	21
2.2.1. Orak Hücre Hastalığında Göz	24
2.2.1.1. Orbita	24
2.2.1.2. Ön Segment Tutulumu	25
2.2.1.3. Orak Hücre Retinopatisi	25
2.2.1.4. Orak Hücre Hastalığında Retinopati Epidemiyolojisi	28
2.2.1.5. Orak Hücre Makülopatisi	28

2.2.1.6. Görüntüleme Yöntemleri	29
2.2.1.6.1. Fundus Floresein Anjiyografi	29
2.2.1.6.2. Optik Koherens Tomografi	30
2.2.1.6.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi	31
2.2.1.7. Orak Hücre Retinopatisinde Tedavi.....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. Hasta Seçimi.....	37
3.2. Görüntüleme Yöntemi.....	37
3.3. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR.....	69
KAYNAKLAR	70
EKLER	78
Ek-1. Aydınlatılmış Onam Formu.....	78
Ek-2. Etik Kurul Onayı	80
ÖZGEÇMİŞ	81

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Goldberg evrelemesi ⁸²	27
Tablo 2. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	42
Tablo 3. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda retina kalınlık değerleri	44
Tablo 4. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda FAZ alanı ve FAZ FD değerleri.....	45
Tablo 5. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda yüzeysel kapiller pleksusta kapiller yoğunluk değerleri	45
Tablo 6. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda derin kapiller pleksusta kapiller yoğunluk değerleri	46
Tablo 7. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda alan ölçüm değerleri	47
Tablo 8. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda temporal kadranda retina kalınlığı korelasyon analizi	47
Tablo 9. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda FAZ alanı korelasyon analizi	52
Tablo 10. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda FAZ FD değeri korelasyon analizi.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Santral retina topografik anatomisi ²²	14
Şekil 2. Retina topografik anatomisi ²³	15
Şekil 3. Retina histolojik katları ²⁶	16
Şekil 4. Orak hücre retinopati fundus floresein anjiyografi bulguları: Perifer retinada iskemi ve neovaskülarizasyonlar	30
Şekil 5. Orak hücre retinopati olguda optik koherens tomografi kesitinde temporal retinada incelme	31
Şekil 6. Retina segmentinde en face ve B-scan görüntüleri ile foveal avasküler zon (mm ²) ve foveal avasküler zon “fractal dimension” (%) değeri (Foveal avasküler zonun 1 mm çevresindeki alanda damar yoğunluğu) ölçümleri	38
Şekil 7. Yüzeysel kapiller pleksusta en face ve B-scan görüntüleri ile akım olmayan alan ölçümü (mm ²) (sarı renkli alan)	39
Şekil 8. Yüzeysel kapiller pleksusta en face ve B-scan görüntüleri ile “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” ızgara modeline uygun damar yoğunluk (%) ve kalınlık ölçümleri (µm)	39
Şekil 9. Derin kapiller pleksusta en face ve B-scan görüntüleri ile “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” ızgara modeline uygun damar yoğunluk (%) ve kalınlık ölçümleri (µm)	40
Şekil 10. Koryokapiller pleksusta en face ve B-scan görüntüleri ile akım alanı ölçümü (mm ²)	40
Şekil 11. Retina damar kıvrım artışının görüntüsü	43
Şekil 12. Periferde retina hemorajisi olan olgunun görüntüsü	43
Şekil 13. Hasta ve kontrol grubunda temporal kadran retina kalınlığı (µm)	44
Şekil 14. Temporal retina kalınlığı ile foveal retina kalınlığı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	48
Şekil 15. Temporal retina kalınlığı ile santral retina kalınlığı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	48
Şekil 16. Hasta grubunda temporal retina kalınlığı ile derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında korelasyon grafiği	49
Şekil 17. Temporal retina kalınlığı ile koryokapiller pleksusta akım alanı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	49
Şekil 18. Kontrol grubunda temporal retina kalınlığı ile yüzeysel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında korelasyon grafiği	50
Şekil 19. Kontrol grubunda temporal retina kalınlığı ile FAZ alanı arasında korelasyon grafiği	50
Şekil 20. Kontrol grubunda temporal retina kalınlığı ile FAZ FD değeri arasında korelasyon grafiği	51

Şekil 21. Kontrol grubunda temporal retina kalınlığı ile yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan arasında korelasyon grafiği	51
Şekil 22. FAZ alanı ile FAZ FD değeri arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	52
Şekil 23. FAZ alanı ile yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	53
Şekil 24. FAZ alanı ile foveal retina kalınlığı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	53
Şekil 25. FAZ alanı ile santral retina kalınlığı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	54
Şekil 26. FAZ alanı ile yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	54
Şekil 27. FAZ alanı ile derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	55
Şekil 28. Hasta grubunda FAZ alanı ile derin kapiller pleksusta parafoveal kapiller yoğunluk arasında korelasyon grafiği	55
Şekil 29. FAZ FD değeri ile yüzeyel kapiller pleksusta parafoveal kapiller yoğunluk arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	56
Şekil 30. FAZ FD değeri ile yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	57
Şekil 31. FAZ FD değeri ile foveal retina kalınlığı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	57
Şekil 32. FAZ FD değeri ile yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	58
Şekil 33. FAZ FD değeri ile derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri	58
Şekil 34. Kontrol grubunda FAZ FD değeri ile santral retina kalınlığı arasında korelasyon grafiği	59

KISALTMALAR

FAZ	: Foveal avasküler zon
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
G6PD	: Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
GAG	: Guanin-Adenin-Guanin
Glu	: Glutamik Asit
GTG	: Guanin-Timin-Guanin
Hb	: Hemoglobin
HbA	: Hemoglobin A
HbF	: Hemoglobin F
HbS	: Hemoglobin S
HbSC	: Hemoglobin SC hastalığı
HbSS	: Homozigot Hemoglobin S
IL	: İnterlökin
ILM	: İç limitan membran
INT	: İç nükleer tabaka
IPT	: İç pleksiform tabaka
ISYA	: İndosiyanin yeşili anjiyografisi
NO	: Nitrik Oksit
OKT	: Optik koherens tomografi
OKTA	: Optik koherens tomografi anjiyografi
PPV	: Pars plana vitrektomi
RPE	: Retina pigment epiteli
SD-OKT	: Spektral domain optik koherens tomografi
SRA	: Santral retinal arter
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
Val	:Valin

ÖZET

Orak Hücre Hastalığında Retinal Doku ve Damar Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Giriş: Orak hücre hastalığı olan olgularda retinopatinin klinik bulguları ortaya çıkmadan, erken dönemde retina dokusu ve damar yapısı optik koherens tomografi anjiyografi ile değerlendirildi. Elde edilen verilerin tanısal değeri ve prognozdeki yeri araştırıldı.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 25 orak hücre hastasının 50 gözü dahil edildi. Yirmi beş sağlıklı bireyin 50 gözü kontrol grubu olarak belirlendi. Hasta grubunun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) belirlendi, tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Optik koherens tomografi anjiyografi tetkiki (OKTA) uygulandı. Aynı işlem kontrol grubu için de yapıldı. Santral retina, fovea kalınlığı (μm), parafovea ortalama, üst, alt, nazal, temporal parafoveal alanda retina kalınlığı yazılımın otomatik özelliği ile ölçüldü OKTA’da yüzeyel ve derin kapiller pleksusun birlikte değerlendirildiği vasküler retina segmentinde, foveal avasküler zon (FAZ) mm^2 olarak ve FAZ çevresindeki 1 mm yarıçaplı alandaki kapiller yoğunluk (FAZ Fractal Dimension) % olarak otomatize analiz edildi. Yüzeyel ve derin kapiller pleksusta, santral retina, fovea, parafovea, üst, alt, nazal, temporal kadran olmak üzere altı alanda damar yoğunluğu ölçüldü. Elde edilen tüm görüntüleme parametreleri kontrol grubu için de analiz edildi.

Sonuçlar: Hastaların 16’sı (%64) kadın, 9’u (%36) erkek olup yaş ortalaması $17,6 \pm 9,921$ (4-44) idi. Hastaların 24’ü Hb-SS, bir tanesi Hb-S β Thal genotipine sahipti. EİDGK hastaların tamamında Snellen eşelinde tam, logMAR cinsinden 0; ön segment biomikroskopik muayeneleri doğal, göz içi basınç değerleri normal sınırdı idi. Temporal kadran retina kalınlığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,023$) orak hücre hastalığı grubunda daha ince bulundu. Orak hücre hastalığı grubunda temporal kadran retina kalınlığı ile foveal retina kalınlığı, santral retina kalınlığı, derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p < 0,05$). Koryokapiller pleksusta akım alanı ile negatif korelasyon vardı ($p < 0,05$). Kontrol grubunda temporal kadran retina kalınlığı ile foveal retina kalınlığı, santral retina kalınlığı, yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p < 0,05$). FAZ alanı, FAZ FD değeri, yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan, koryokapiller pleksusta akım alanı arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p < 0,05$). Yüzeyel ve derin kapiller pleksusta damar yoğunlukları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. FAZ alanı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Tartışma: Orak hücre hastalığı perifer ve santral retinada vasküler değişikliklere neden olan bir hemoglobinopatidir. OKTA, retinada klinik muayene bulguları ortaya çıkmadan önceki evrede, özellikle santral retina değişikliklerinin görüntülenmesinde ve erken tanıda değeri olabilecek, yeni bir görüntüleme yöntemidir. Girişimsel olmaması, retina damar yapısını tabakalar şeklinde detaylı görüntülemesi önemli avantajlarıdır. Ancak orak hücre hastalığı retinopatisindeki tanısal değerinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Optik koherens tomografi anjiyografi, orak hücre hasta retinopati, temporal kadran retina kalınlığı

ABSTRACT

Evaluation of Retinal Tissue and Vascular Changes in Sick Cell Disease

Purpose: In patients with sickle cell disease, retinal tissue and vascular structure were evaluated by optical coherence tomography angiography in the early period, before the clinical findings of retinopathy were revealed. The diagnostic value of the data obtained and its place in prognosis were investigated.

Methods: 50 eyes of 25 patients with sickle cell disease were included in the study. 50 eyes of twenty-five healthy individuals were determined as the control group. The best corrected visual acuity (BCVA) of the patient group was determined and full ophthalmologic examinations were performed. Optical coherence tomography angiography examination (OCTA) was performed. The same was done for the control group. In the vascular retinal segment where the superficial and deep capillary plexus are evaluated together, foveal avascular zone (FAZ) in mm² and capillary density (FAZ Fractal Dimension) in 1 mm radius area around FAZ in % was automated analyzed in the OCTA. In superficial and deep capillary plexus, vascular density was measured in six areas including central retina, fovea, parafovea, upper, lower, nasal, temporal quadrant. All the imaging parameters obtained were also analyzed for the control group.

Results: 16 (64%) of the patients were female and 9 (36%) were male, and the mean age was 17.6 ± 9.921 (4-44). 24 of the patients had Hb-SS and one had Hb-S β Thal genotype. In all patients, BCVA was full in Snellen chart and 0 in logMAR. Anterior segment biomicroscopic examinations were normal, intraocular pressure values were within normal limits. There was a statistically significant difference between the two groups in the temporal quadrant retinal thickness ($p = 0.023$) and was thinner in the sickle cell disease group. In the sickle cell disease group, there was a positive correlation between temporal quadrant retinal thickness and foveal retinal thickness, central retinal thickness, and deep capillary plexus foveal capillary density ($p < 0.05$). Negative correlation was detected with flow area in choriocapillary plexus ($p < 0.05$). A positive correlation was observed between the temporal quadrant retinal thickness with foveal retinal thickness, central retinal thickness, and foveal capillary density in the superficial capillary plexus in the control group. ($p < 0.05$). There was a negative correlation between FAZ area, FAZ FD value, non flow area in the superficial capillary plexus and flow area in the choriocapillary plexus. ($p < 0.05$). No statistically significant difference was observed between the two groups in terms of vessel densities in the superficial and deep capillary plexus. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of FAZ area.

Conclusions: Sickle cell disease is a hemoglobinopathy that causes vascular changes in the peripheral and central retina. OCTA is a new imaging method that may have value in the stage before the clinical examination findings appear in the retina, especially in the imaging of central retinal changes and early diagnosis. Non invasive, detailed imaging of the retinal vasculature in layers are important advantages. However, new studies are needed to determine the diagnostic value of sickle cell disease retinopathy.

Keywords: Optical coherence tomography angiography, sickle cell disease retinopathy, temporal quadrant retinal thickness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre anemisi ilk defa Herrick tarafından 1910 yılında tanımlanmıştır. Hemolitik anemi hastasının periferik yaymasında orak hücrelerin görülmesi nedeniyle “Orak hücre anemisi” olarak adlandırılmıştır ¹. Orak hücre anemisi hemoglobinin sentezinde bozulma sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan ve sık görülen hemoglobinopatidir. Hemoglobinin sentezinde β globin zincirinde 11. kromozomun 6. kodondaki adenin yerine timin gelir ve sonucuda glutamik asit sentezlenemez, valin sentezlenir. Böylece hemoglobin S (Hb-S) oluşur. Hb-S deoksijene durumda çözünürlüğü azalarak polimerize olur. Hb-S’in uzun, sert hale gelmesiyle oraklaşma olur ve eritrosit bikonkav disk yapısını kaybeder ^{2,3}. Oraklaşan eritrositler küçük damarları tıkayarak, damar endoteline zarar verip tromboza yol açarak iskemiye neden olur. Tutulan organlardaki bulgulara göre hastalık semptom vermektedir. En sık karşılaşılan durum kemiklerde, kaslarda ve karında ağrı krizleridir. Bu hastalarda otosplenektomi meydana gelir ⁴.

Karayipler, Orta ve Güney Amerika, Akdeniz bölgesi (Türkiye, Yunanistan, İtalya), Orta-Doğu ve Hindistan bölgesinde sık görülür. Ülkemizde, Çukurova bölgesinde görülme oranı yüksektir ^{5,6}.

Orak hücre anemisinde önemli komplikasyonlardan biri oküler tutulumdur. Orbita, ön segment ve retinada patolojiler tespit edilebilir. Orak hücre hastalığında en sık retinopati görülür. Genellikle perifer retina etkilenir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Retinopati oküler morbidite açısından en yüksek riske sahiptir. Orak hücre retinopatisinde oftalmolojik muayenede; eritrositlerde oraklaşma ve staz nedeniyle ortaya çıkan mikroanevrizma, retinal hemoraji, vasküler dilatasyon ve kıvrım artışı, koryoretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı gibi bulgular tespit edilebilir ⁷⁻⁹.

Orak hücre hastalığı olan olgularda tanı amacıyla kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri optik koherens tomografidir (OKT). Biyolojik dokulardan ışık yansımaları ile elde edilen yüksek çözünürlükte kesitler almayı sağlayan, girişimsel olmayan, kolay uygulanabilen görüntüleme yöntemidir. Orak hücre retinopatisinde maküladaki derinlik azalması, maküla temporalinde retina katlarında incelmeye görülebilir ^{10,11}. Fundus florosein anjiyografi ¹² damar içine verilen floresan maddenin özel kamera

sistemleri ile görüntülenmesi sonucu vasküler yapıların değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemidir. FFA ile orak hücre retinopatisinde vasküler patolojiler, retina iskemi bulguları görüntülenir ¹³. Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), hareket kontrastını işleyerek, retinal ve koroidal kan akımını değerlendiren, retinanın detaylı vasküler yapısını görüntüleyen; girişimsel olmayan, hızlı uygulanabilen, yeni görüntüleme yöntemidir ¹⁴. OKTA intraretinal vasküler yapıları yüzeyel ve derin kapiller pleksusta ayrı ayrı değerlendirme imkanı verir. OKTA ile ekstraretinal neovaskülarizasyonlar tespit edilebilir. OKTA yüksek kan akımına sahip retina ve koroidin derin ve yüzeyel katmanlarında bulunan vasküler pleksusların üç boyutlu, yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlar. Retina ve koroidin damarlanma haritasını oluşturur. Özellikle derin kapiller pleksusun değerlendirilmesi, diyabetik retinopati, maküler telenjiyektazi, retinal ven oklüzyonu gibi retina hastalıklarında tanı, tedavi ve takipte yardımcıdır. Derin kapiller pleksusta meydana gelen vasküler dilatasyonlar, neovaskülarizasyonlar, azalmış perfüzyon ve iskemiler görsel prognozda önemli rol oynadığından OKTA ile değerlendirme önemlidir. Makülanın etkilendiği diyabetik retinopati gibi mikrovasküler hastalıklarda, koryokapillarisin etkilendiği polipoidal koroidal vaskülopatilerde, yaşa bağlı maküla dejeneresansında erken tanıda önemli yere sahiptir ¹⁵⁻¹⁷.

Bu çalışmada orak hücre hastalığında, retina dokusu ve damar yapısı OKTA ile değerlendirildi. Orak hücre retinopatide klinik bulguları, ortaya çıkmadan önceki dönemde OKTA'nın tanısal değeri ve prognozdaki yerinin araştırılması amaçlandı.

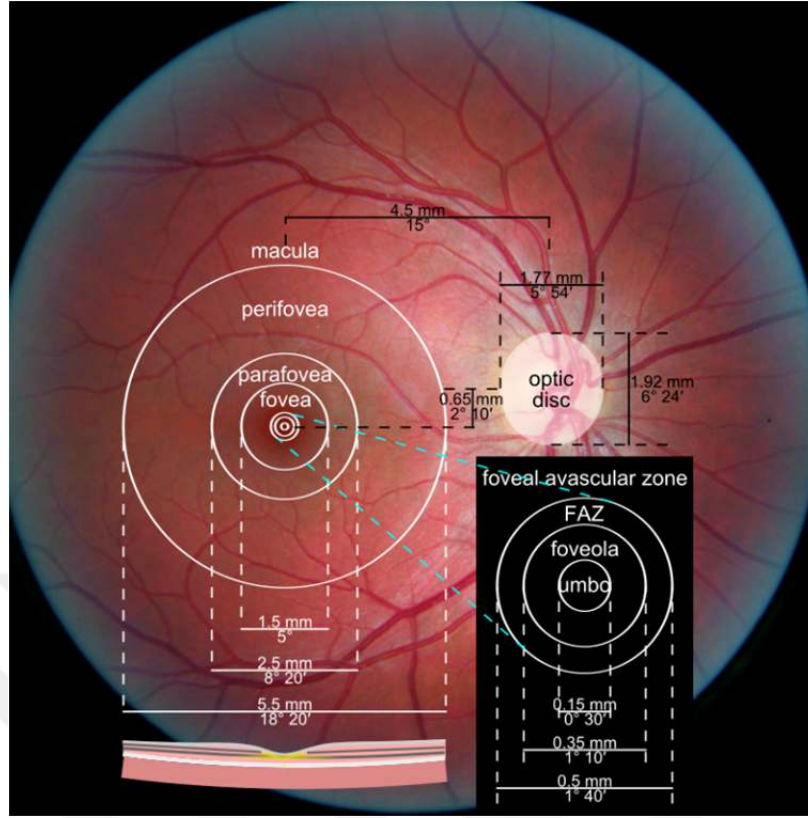
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

Retina embriyolojik dönemde invajinasyon ile optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden gelişir. Embriyolojik dönemin ilk ayında optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır ve lens vezikülü belirmeye başlar. İkincil optik vezikül eş zamanlı olarak optik vezikülün kendi içine gömülmesi ile oluşur. Retina pigment epitelini ikincil optik vezikülün dış gömleği, retinanın diğer katlarını ise iç gömleği oluşturur¹⁸.

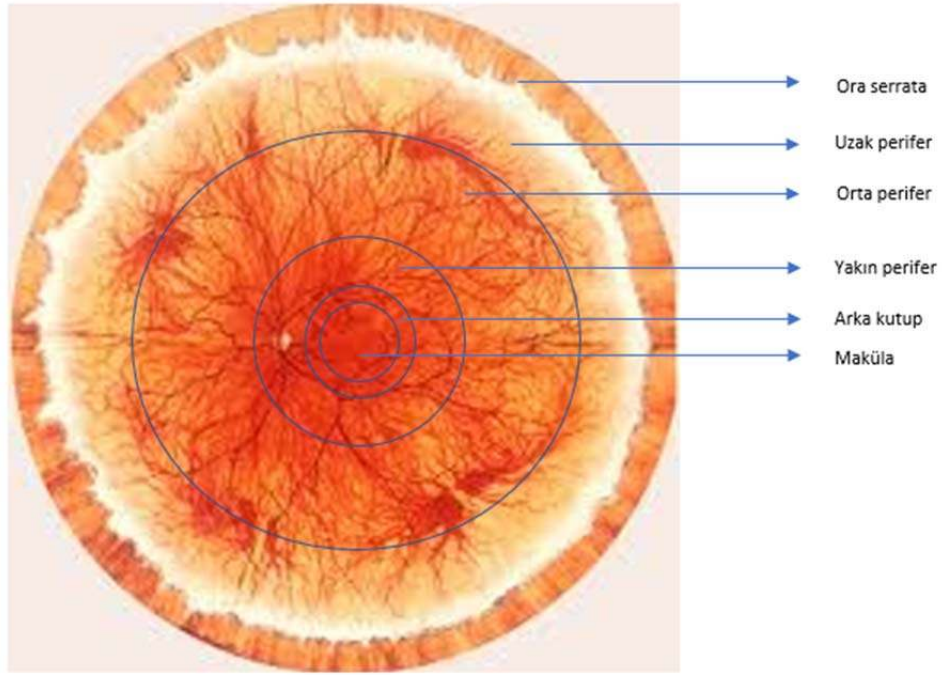
Retina vitreus ile koroid arasında kalan, ora serratadan optik diske uzanım gösteren ince sinir dokusudur. Yaklaşık 266 mm² yüzeyi mevcuttur. En kalın olduğu yer optik disk çevresi olup burada kalınlığı 0,56 mm'dir. Perifere doğru inceler. Ekvator bölgesinde 0,18 mm olan retina kalınlığı periferde 0,1 mm' ye kadar düşer¹⁹.

Retina santral retina (posterior) ve perifer retina (anterior) olmak üzere iki ana bölgede incelenir. Üst ve alt temporal vasküler arkautların çevrelediği alan santral retina, dışında kalan alan ise perifer retina olarak adlandırılır²⁰. Santral retinada optik disk başı, üst ve alt vasküler arkautlar, maküla, perifovea, parafovea, fovea, foveola, umbo ve foveal avasküler zon (FAZ) yer almaktadır (Şekil 1). Optik disk başı makülanın nazalinde yer alır. Santral retinal arterin retinaya girişi buradan olur. Maküla üst ve alt temporal vasküler arkautların çevrelediği elips şeklinde geniş çapı 5–6 mm olan retina alanıdır. Maküla merkezinde optik eksen üzerinde optik diskin 4 mm temporalinde çapı yaklaşık 1,5 mm olan fovea bulunur. Fovea santralinde foveola, çevresinde parafovea ve perifovea bulunur. Fovea görme keskinliği ve renkli görmeden sorumludur. Görme alanının santral 5 derecelik bölgesidir. Foveola görmenin en keskin olduğu yer olup santral görme alanının 1 derecelik kısmını oluşturur. Foveola 0,35 mm çapındadır ve burada koryokapillaris yoğun olduğundan çevresine göre kırmızı görülür. Bu refleksin görüldüğü alan umbo olarak adlandırılır. Foveayı çevreleyen parafovea 0,5 mm çapındadır. Gangliyon hücre, iç nükleer ve dış pleksiform tabakalarının en kalın olduğu retina bölgesidir. Parafoveanın nazalinde papillomaküler sinir lifi demeti bulunur. Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm çapındaki halkaya perifovea denir. Gangliyon hücre katmanı perifoveadan itibaren tek tabaka halindedir^{20,21}.



Şekil 1. Santral retina topografik anatomisi²²

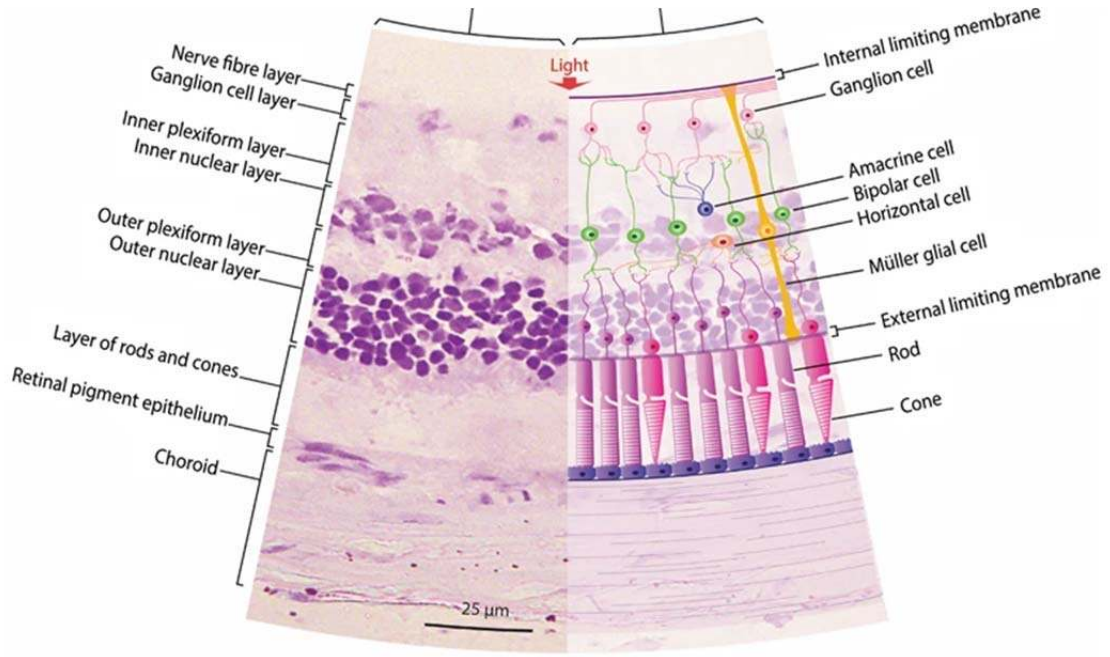
Perifer retina ora serrata, uzak perifer, orta perifer ve yakın perifer olmak üzere 4 bölümde incelenir. Ora serrata limbustan 6-8 mm uzakta başlar ve 2 mm genişliğindedir. Retinanın en ön bölgesi olup siliyer cisimle retinanın birleştiği yerdir. Pigmentsiz siliyer epitele geçiş bölgesidir ve sinir dokusu bulunmaz. Ora serratada siliyer epitele uzanan retina girintileri testere dişi görünümünü verir. Aksiyel uzunluğu 23 mm olan erişkin gözünde ekvator ile ora serrata arasındaki uzaklık nazalde 5,8 mm, temporalde 6 mm, üstte 5,1 mm, altta 4,8 mm'dir. Uzak perifer ora serratadan başlar. Optik diskten nazalde 16 mm temporalde 10 mm uzaklıktaki bölgedir. Yakın perifer etrafındaki 3 mm genişliğindeki alan orta perifer olarak adlandırılır. Yakın perifer retina ise merkezi retinanın 1,5 mm genişliğindeki çevrelendiği bölgedir¹⁹ (Şekil 2).



Şekil 2. Retina topografik anatomisi²³

Retina dıştan içe 10 katmandan oluşur (Şekil 3) ^{24,25}.

1. Retina pigment epiteli
2. Fotoreseptör tabaka
3. Dış limitan membran
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka (İPT)
8. Gangliyon hücre tabakası (GHT)
9. Sinir lifi tabakası
10. İç limitan membran (İLM)



Şekil 3. Retina histolojik katları²⁶

2.1.1. Retina Pigment Epiteli

Koroid ile nöral retina arasında bulunan bir epitel tabakası olup; dış kan retina bariyerini oluşturur, retina adezyonunu, fotoreseptör fagositozunu, subretinal sıvı dengesini, ışık absorpsiyonunu sağlar, A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenler^{27,28}.

Hegzagonal hücreleri tek sıra halinde bulunduran retina pigment epiteli makülada daha fazla melanozom içerir ve 10-14 µm kalınlığındadır²⁸. Perifere doğru gittikçe pigment içeriği azalır, çapları 60 µm 'yi geçer. Dış kan retina bariyerini oluşturan kompleksler retina pigment epiteli hücrelerini birbirine bağlayan zonula okludens ve zonula adherenslerdir. Su ve iyonların serbest geçişini zonula okludensler engellemektedir^{29,30}.

2.1.2. Fotoreseptörler

Fotoreseptörler rod ve kon olmak üzere ikiye ayrılırlar. Dış ve iç olmak üzere iki segmentten oluşan fotoreseptörler dış limitan membran ile retina pigment epiteli arasında yerleşirler. Dış segment retina pigment epitel apikal uzantılarıyla temas eder fakat aralarında sıkı bağlantılar yoktur. Mukopolisakkarit matriks ile sarılmış olup ışığa duyarlı kısımdır^{31,32}.

Rodlar: Karanlıkta görmeyi sağlarlar, foveada bulunmazlar ve sayıları perifere doğru artar, en periferde ise azalır. Boyları 100-120 μm olup 2-5 μm çapındadırlar.

Konlar: Parlak ışıktaki görmeyi sağlarlar. Renkli görme ve görme keskinliğinden sorumludurlar. Foveada bulunurlar. Boyları 65-75 μm , kalınlıkları 5-8 μm olan silindirik şeklinde hücrelerdir^{20,21}.

2.1.3. Dış Limitan Membran

Rod ve konların iç segmentleriyle müller hücrelerinin apikal yüzeyleri arasında bulunur. Gerçek bir membran olmayıp intermediyer bağlantılardan oluşur^{32,33}.

2.1.4. Dış Nükleer Tabaka

Rod ve konların gövde ve çekirdeklerinden oluşan bu tabaka foveolada en kalındır. Retina genelinde 5 katlı olup en kalın olduğu yerde 10 kata ulaşmaktadır³⁴.

2.1.5. Dış Pleksiform Tabaka

Horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle rod ve konların terminal uçları bu tabakada sinaps yaparlar. Rod ve konların terminal uçları birbirinden farklı olup, rodların terminal ucu oval şekilleri nedeniyle sferül, konlarınki ise geniş ve ayaklı yapıya sahip olmalarından dolayı pedikül olarak adlandırılır. Rod ve konlar sinaps yaparken bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurarak triad oluştururlar. Rodlar tek, konlar ise birden çok triad oluşturur. Horizontal hücreler, hücreler arası bağlantıyı sağlarken bipolar hücreler iç pleksiform tabakaya sinyal iletiminden sorumludurlar. İnterpleksiform nöronlar ise iç pleksiform tabakadan dış pleksiform tabakaya inhibitör sinyaller iletir³⁴.

2.1.6. İç Nükleer Tabaka

Müller, interpleksiform, bipolar, horizontal hücreler ve amakrin hücrelerin gövde ve çekirdeklerinin bulunduğu tabakadır²¹.

2.1.7. İç Pleksiform Tabaka

Bu tabaka sinaptik yapıda olup gangliyon hücrelerin dendritleri, bipolar hücrelerin aksonları ve amakrin hücrelerin uzantıları bulunur²¹.

2.1.8. Gangliyon Hücre Tabakası

Gangliyon hücrelerinin gövdesinin bulunduğu tabakadır. Area santraliste çok katlı olup bu alan dışında tek sıralıdır. Gangliyon hücrelerinden sinir lifi tabakasına birer akson, iç pleksiform tabakaya ise dendritik yapılar uzanarak bağlantı sağlanır³⁵.

2.1.9. Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur. Astroglial ve müller hücreleri ile demetlere ayrılmıştır. Sinir lifi tabakası periferde ince olup optik disk kenarına doğru kalınlaşır, optik disk kenarında 20-30 µm kalınlığındadır. Gangliyon hücre aksonları intraretinal kısımda miyelinsizdir. Optik diskin lamina kribrozastan geçtikten sonra miyelin kılıf ile sarılırlar. Fovea temporalinden gelen aksonal lifler fovea etrafını dolaşır ve arkuat fibrilleri oluşturarak optik diske gelir, retina genelinden ise direk optik sinire ulaşan demetler mevcuttur. Papillomakuler band ise makuladan optik diske uzanan demetlerden oluşur^{36,37}.

2.1.10. İç Limitan Membran

İç retinanın bazal laminası olup müller hücrelerinden oluşur. Kollajen, glikozaminoglikan, laminin ve fibronektin bulunan bazal membran sayesinde vitreus ile retina arasında yapısal ara yüzey oluşur. Gerçek bir bazal membran yapısında olup lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna tabakalarına sahiptir. Retina ile vitreus bu yapı ile birbirinden ayrılır²¹.

2.1.11. Damar Anatomisi

2.1.11.1. Retina Damar Anatomisi

Retinal ve koroidal dolaşım tarafından beslenen retinanın iç kısmı vasküler, dış kısmı avaskülerdir. Retinanın iç 2/3'lük kısmı retina kan damarları tarafından beslenir. Oftalmik arterin ilk dalı santral retinal arterdir (SRA). SRA optik diske 1 cm uzaklıktan optik sinire girer. Sempatik pleksusa sarılı şekilde santral retinal ven ile lamina kribrozaya kadar gelir. Sonra retinayı beslemek için önce üst ve alt sonra üst temporal ve nazal, alt temporal ve nazal olmak üzere dört kadranda optik sinir başında dallara ayrılır. Bu arterler iç nükleer tabaka seviyesinde bulunurlar. Toplumun % 18'inde kısa

posterior siliyer arterden köken alan siliyoretinal arter, optik sinir temporalinden girerek foveaya doğru ilerler ve retina dolaşımına katılır. SRA dört kadrana ayrıldıktan sonra perifer retinada üçüncü, dördüncü dallara ayrılır ve prekapiller arteriyoller olarak sonlanır. Terminal arteriyoller yaklaşık 10-20 adet kapiller pleksus ile sonlanarak arteriyol ve venüllerle bağlantı sağlar. Büyük arter ve venler dallarıyla birlikte retinanın sinir lifi tabakasında seyrederek. Retinada arterler arası, arter ven arası anastomoz bulunmayıp endarteryel bir sistem mevcuttur.

Retinanın iç nükleer tabakasının dış sınırına kadar uzanan geniş kapiller ağ sistemi mevcuttur. Kapiller pleksuslar üç tabaka şeklindedir³⁸.

1. Radyal peripapiller kapiller
2. Yüzeyel kapiller pleksus (ganliyon hücre ve sinir lifi tabakası)
3. Derin kapiller pleksus (iç nükleer tabaka)

Retinaya terminal arteriyollerden gelen kan kapiller yatağı doldurup postkapiller retinal venüller ile retinal ven dallarına sonra santral retinal ven aracılığıyla süperiyor oftalmik vene boşalır.

Retinada fizyolojik olarak FAZ, büyük retinal arter ve venlerin çevresi, ora serratanın önünde yaklaşık 1,5 mm genişliğindeki retinada avasküler alanlar mevcuttur³⁹.

FAZ'ın çapı değişken olup ortalama 500-600 (0-1200) μm ' dir. Santral maküla volümü ve kalınlığına göre çap değişmekle birlikte normal gözlerde ortalama FAZ alanı orta retinada $0,495 \pm 0,227$, iç retinada $0,266 \pm 0,097 \text{ mm}^2$ 'dir²⁰.

Periferdeki avasküler alan ve FAZ koroidal dolaşım ile beslenirken arteriyollerin etrafındaki avasküler alanlar arteriyol duvarından diffüzyonla beslenir.

SRA'dan ayrılan damarlar dış pleksiform tabakaya ulaşmaz bu nedenle fotoreseptör tabakası SRA'dan beslenmez. Bu tabakanın dolaşımı koryokapillaristen sağlanır³⁹.

Retina damarlarının endoteli arasındaki sıkı bağlantılarla birlikte Müller hücreleri, astrositler, perisitler iç kan retina bariyerini oluşturur. Dış kan retina bariyerini ise retina pigment epitel hücreleri arasındaki zonula okludens ve zonula

adherensler oluşturur. Lipid ve proteinlerin sızmasını engelleyen zonula okludensler seçici geçirgen yapıya sahiptir.

2.1.11.2. Koroid Damar Anatomisi

Vücutta en fazla kanlanan dokulardan birisi de koroiddir. Koroid dolaşımı oftalmik arterden köken alır. Dış retina katmanının beslenmesinden koroid sorumludur. Retinanın görevini yapabilmesi için koroidal dolaşımın yapısal ve işlevsel olarak sağlıklı olması gerekir. Koroidal dolaşımdaki herhangi bozukluk RPE tabakasında ve fotoreseptörlerde işlev bozukluğuna sebep olabilir ⁴⁰. Koroidal dolaşımın posteriyor kısmına kan kısa posteriyor siliyer arterden gelirken anterior kısmına uzun posteriyor siliyer arterlerden gelir. Koroid, posteriyor siliyer arter dalları seviyesinde başlayarak vorteks drenajı ile devam eden segmental kan dağılımına sahiptir. Koroidin kalınlığı 0,25 mm ile 0,1 mm arasında değişmektedir. Histolojik olarak 4 tabakaya ayrılan koroid içten dışa;

1. Bruch membran
2. Koryokapillaris
3. Sattler tabakası
4. Haller tabakası'dan oluşur ^{25,41}.

Sklera ile koroid arasında uzun ve kısa arka siliyer arter ve sinirlerin geçtiği suprakoroidea bulunur. Bruch membranıyla komşu olan koryokapillaris foveada yaklaşık 10 µm kalınlığındadır ve kapiller yoğunluk en fazla bu alandadır. Perifere doğru incelmektedir.

Koryokapillariste hegzogonal şekilli kanlanma alanları sattler tabakasındaki arteriyollerden köken alır ve koryokapillaris lobüler bir yapı sağlar. Koryokapillaris eritrositlerin geçişine olanak sağlayan 40-60 µm kapillerlerden oluşur. Oldukça ince 700-800 nm çaplı fenestrasyonlara sahiptirler ve moleküllerin daha hızlı taşınmasını sağlarlar ⁴².

Venöz damarlar ile vorteks venlerine gelen kan inferiyor oftalmik ven ile kavernöz sinüse boşalır.

2.2. Orak Hücre Hastalığı

Orak hücre hastalığı, eritrositlerin karakteristik olarak bikonkav disk şeklinin bozulup orak şeklini aldığı hematolojik bir grup kalıtsal hastalıktır. Bu durum vazooklüzyona sebep olup tüm organları etkileyebilmektedir ^{43,44}. Orak hücre hastalığı kronik hemolitik anemi, ağrılı krizler ile karakterize, enfeksiyona yatkınlığa neden olan, vazooklüzyon gelişmesiyle doku ve organlarda fonksiyon bozukluğu gelişen erken ölümle sonuçlanabilen önemli hemoglobinopatiler arasındadır. Bozulmuş hemoglobin sentezi sonucunda hemoliz ve oksijen taşınmasında sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bozulan eritrositler dalakta erken yıkılmaktadır ⁴.

Orak hücre hastalığı büyük oranda Afrika'da siyahilerde görülür. Afrika ve Asya da birçok bölgede S geninde bağımsız olarak mutasyon ortaya çıkmıştır. Afrika'nın bazı bölgelerinde nüfusun %45'i S geni için heterozigottur. S geni Karayipler, Akdeniz ülkeleri, Suudi Arabistan, Hindistanın bazı bölgelerinde görülür ^{6,45}. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre görülme sıklığı %0,3–0,4 bildirilmiştir. En sık Çukurova bölgesinde (%3–44) görülmektedir; Adana, Antakya, Mersin, Antalya, Diyarbakır ve Muğla'da görülme sıklığı artmıştır ⁵.

Sağlıklı erişkin hemoglobini 2 α , 2 β globin ve santralde oksijen bağlayan demirden oluşur. Bu hastalar ile sağlıklı kişilerin hemoglobinleri karşılaştırıldığında hem zincirlerinin benzer, globin zincirlerinde farklılık olduğu görülmüştür. Pauling ve arkadaşları 1949 yılında orak hücre hastalığındaki sorunun bozulmuş hemoglobin sentezi ile ilişkili olduğunu protein elektroforezinde göstererek hastalığın moleküler patolojiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir ^{6,46}. Orak hücre hastalığında kromozomun 11. kolu üzerinde bulunan β globin geninde nokta mutasyon gelişerek hidrofilik glutamik asit yerine hidrofobik valin gelir. Bunun sonucunda ortaya Hb-S çıkar. İki S geninin homozigot kalıtımı orak hücre anemisine neden olur ve orak hücre hastalığına yol açar. Orak hücre hastalığına yol açan diğer genotipler arasında S geninin diğer anormal genlerle birlikte veya globin sentezinde azalmaya neden olan mutasyonlarla heterozigot kalıtımı bulunur. Genlerdeki mutasyon sonucu glutamik asit yerine lizin gelmesi sonucu Hb-C oluşur. İki Hb-S birleşirse otozomal resesif SS hastalık, kendisi gibi defektif Hb-C ile birleşirse SC hastalık ve normal Hb ile birleşirse orak hücre trait ortaya çıkar ⁴⁷. Hb-SC en yaygın heterozigot durumdur. Otozomal resesif Mendelyen kalıtım gösteren orak hücre hastalığı akraba evliliklerinde sık ortaya çıkmaktadır. Anne

ve babanın taşıyıcı olduğu durumlarda ¼ oranla hasta ve ¼ oranla sağlıklı çocuk genotipi görülmektedir. Anne veya babadan gelen mutasyona uğramış gen ile normal Hb geni birleşir; taşıyıcı kişide semptomlar görülmez ancak rutin muayenede tesadüfi tanı konur⁴⁸.

Orak hücre hastalığı patofizyolojisi, Hb-S'in deoksijenizasyonu sonrası hücre içi polimerizasyonudur. pH daki düşüşler hemoglobinin oksijen için afinitesini azaltır, sıcaklık artışı direkt olarak Hb-S polimerizasyonunu artırır. Hb-S'in eritrositlerdeki konsantrasyonu arttıkça polimerizasyon daha hızlı olur⁴⁹. Oraklaşmayı artıran faktörler arasında gebelik, alkol kullanımı, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, düşük Hb-F düzeyi, dehidratasyon ve yoğun fiziksel aktivite bulunur⁵⁰.

Vücutta asidoz ve hipoksi durumlarında Hb-S genotipine sahip eritrositlerde oraklaşma meydana gelir⁵¹. Oraklaşmaya sebep olan yapısal durum eritrosit membranındaki özellikle kalsiyum kanalları olmak üzere iyon kanallarındaki bozulma sonucu homeostazisin bozulması ile dehidratasyon gelişmesidir. Hemoliz olan eritrositlerden arjinaz salınır ve arjinini yıkarken NO substrat olarak kullanılır. Azalan NO sonucu vazodilatasyon gelişemez ve bu durum oraklaşmaya katkıda bulunur. Yeniden oksijenlenme sonrası eritrosit membranındaki değişim eksi haline dönmese de iyileşme yönündedir. Geri dönüşümsüz eritrosit sayısı aneminin derecesi ile ilişkili olup bu sayı atak ve ağrılı kriz ile ilişkili bulunmamıştır^{52,53}.

Bikonkav disk özelliğini kaybeden eritrositler sert ve frajil yapıları nedeniyle vazooklüzyona ve hemolize neden olurlar. Oraklaşmış eritrositler mikrosirkülasyonda ilerleyemez ve vücutta iskemik organ hasarına neden olur⁴³. Eritrositlerin oksijensiz kalması en önemli oraklaşma nedenidir. Akciğer, kalp ve damar hastalıkları, anestezi gibi oksijen satürasyonunun azaldığı durumlar hastalığı şiddetlendirir. Oksijensiz kalan eritrositin mikrovasküler dolaşımında en uzun süre kaldığı yerler olan kemik iliği ve dalakta oraklaşma fazla olmaktadır. Şekli bozulmuş eritrositlerin damar duvarına temasının artması inflamasyonu ve eritrosit birikimini artırır. Artan birikim ve inflamasyon oraklaşmayı daha da artırır⁵⁴. Aktif vasküler endotel hücreleri IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF, CD 40 salgılar ve eritrositler, lökositler, trombositler adheziv etkileşim sonucu oraklaşmaya neden olarak vazooklüziv sürece katkıda bulunur⁵⁵. Oraklaşma ise bu proinflamatuvar duruma katkı sağlayarak sistemin birbirini tetiklemesine neden olur. Bu sitokinler anomalinin hem nedeni hem de ürünüdür⁵⁶⁻⁵⁸. Hemoglobin değişiminin

(mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)) artması oraklaşma hızını artırır. Eritrosit hacminin artması hemoglobin derişimini azaltarak oraklaşmaya meyili azaltır. Enfeksiyonlar hipertermi, diyare, kusma gibi sebeplerle sıvı kaybına; beslenmenin bozulmasıyla asidoza beraberinde inflamasyonda artışa neden olarak oraklaşmayı tetikler ve artırır.

Hastalığın kliniğinde ağırlı kriz olmadığı dönemlerde genellikle anemi bulguları mevcuttur. Belirtiler doğum sonrası erken dönemde Hb-F fazlalığı nedeniyle görülmez. Sonrasında anemi ve splenomegali ile klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. İlk ağırlı kriz genellikle 6 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır, nadiren erişkin yaşta görölmektedir. Hastalığın belirti ve bulguları genotipe göre değışkenlik göstermektedir^{59,60}. Hastalığın klinik bulguları akut ve kronik olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

Akut durumlar

- Ağırlı krizler
- Akut göğüs sendromu
- İnme
- Priapizm
- Aplastik anemi
- Sekestrasyon krizi
- Enfeksiyonlar

Kronik durumlar

- Anemi
- Büyüme, gelişme geriliğı
- Sessiz nörolojik infarktlar
- Pulmoner hipertansiyon
- Böbrek yetmezliğı
- Safra kesesi taşları
- Karaciğer yetmezliğı
- Bacak ülserleri
- Oküler tutulum

Tanıda anamnezde yer alan halsizlik, tekrarlayan enfeksiyonlar, kan transfüzyonları, safra kesesi taşları, ağrılı krizler, aile hikayesi orak hücre hastalığını akla getirmelidir. Kesin tanı elektroforez ve oraklaşma testi ile mümkündür. Ayrıca tam kan sayımında anemi, retikülozis saptanır ve periferik yaymada oraklaşmış eritrositler görülür ⁵⁶.

Hastalığın tedavisinde oraklaşmaya neden olan etkenden uzaklaştırma önemli basamaklardandır. Dalakta fonksiyon kaybından dolayı hemofilus influenza, meningokok, pnömokok aşılı, kan transfüzyonu sık gerekeceğinden hepatit B aşılı yapılmalıdır. Okul çağına kadar penisilin profilaksisi önerilmektedir. Hemoliz nedeniyle azalan folik asit günlük 1 miligram olacak şekilde takviye edilmelidir. Ağrının şiddetine göre analjezik seçimi yapılmalıdır. Hidrasyon her tedavide yer almalıdır. İleri durumlarda kan transfüzyonları gerekebilmektedir. Hastalığın komplikasyonlarına ve şiddetine göre tedavi yöntemi belirlenmektedir ^{3,61,62}.

2.2.1. Orak Hücre Hastalığında Göz

Erken evrelerde hastalarda göz ile ilgili şikayetler olmayabilir. Göz tutulumu olsa da görme azalması sık görülmez. Görme keskinliğinde azalma sıklıkla retinal tutulumda görülür. Tedavi edilmeyen orak hücre retinopatisi olan hastaların %10'unda görme azlığı gelişir. Proliferatif tip retinopati olan hastaların 31/1000'inde, nonproliferatif retinopatilerin 1,4/1000'ünde görme azlığı meydana gelir ⁶³. Bu nedenle orak hücre hastalarında tanı aldıktan sonra en az yılda bir olmak üzere oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Oküler tutulum orbita ve adneksleri, ön segment (konjonktiva, iris), retinada görülebilir.

2.2.1.1. Orbita

Orak hücre hastalığında orbita tutulumu retina tutulumuna göre daha az görülmektedir. Ciddi görme kaybı riski taşımasından dolayı orbita tutulumuna dikkat edilmelidir. Vazooklüziv krizlerde genellikle uzun kemikler etkilenmekle birlikte orbita kemiklerinde de tutulum olabilir. Uzun kemiklerin daha sık etkilenme sebebi kemik iliğini diğer kemiklere göre daha fazla içermesidir. Fakat kemik iliği içeren orbita kemiklerinde de nadiren vazooklüziv kriz görülebilmektedir. Anatomik olarak kapalı ortamda bulunan kemik iliği dokusu hiperselüler yapıya sahip olmasından dolayı

oklüzyon sonucu hipoksiden etkilenmektedir. Kemikte infarkt sonucunda salgılanan inflamatuvar mediyatörler ve damar duvarında iskemiyle meydana gelen hematoma ile klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu durum ağrılı veya ağrısız kapak ödemi, proptosis, oftalmopleji, diplopiye neden olabilir ve ateş eşlik edebilir ^{64,65}. Orbital hematoma sonucu orbital kompartman sendromu gelişip acil dekompresyon cerrahisine ihtiyaç duyulabilir ⁶⁶. Orbitanın etkilendiği olgularda ani, tek taraflı, kalıcı görme kaybına yol açan, retinal arter tutulumu olan veya olmayan iskemik optik nöropati meydana gelebilir. Lakrimal bez etkilenirse ağrı ve ödem ortaya çıkar.

2.2.1.2. Ön Segment Tutulumu

Orak hücre anemisinde alt konjonktiva damarlarında virgül şeklinde sakküler vazodilatasyon görülebilir. Bu değişiklikler konjonktiva damar duvarındaki hasarla yapının bozulması, oklüzyon sonucu artan damar içi basınçla gelişen mikroanevrizma ve ektazilerden kaynaklanmaktadır. Konjonktiva damarlarında değişiklikler Hb-SS'te Hb-SC'ye göre daha sık görülür ⁶⁷. Konjonktiva tutulumunun orak hücre hastalığında sistemik tutulum ile anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ⁶⁷. Orak hücre hastalığında diğer ön segment bulguları hifema, iriste sektöryel atrofi ve göz içi basınç yükselmesidir. Hifema sonrası ön kamaradaki oraklaşmış eritrositler trabeküler ağı tıkararak glokoma neden olmaktadır. Karbonik anhidraz inhibitörleri göz içi basınç yüksekliği tedavisinde asidoza neden olarak oraklaşmayı artıracığından kullanılmamalıdır ⁶⁸.

2.2.1.3. Orak Hücre Retinopatisi

Orak hücre hastalığının en sık oküler tutulumu retinopatidir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Retina tutulumu oküler morbidite açısından en yüksek riske sahiptir ve genellikle perifer retina tutulur. Bu yüzden mutlaka pupilla dilatasyonu sağlanarak fundus muayenesi dikkatli şekilde yapılmalıdır. Orak hücre retinopatisinde; eritrositlerde oraklaşma ve staz nedeniyle ortaya çıkan retinal hemoraji, vasküler dilatasyon ve kıvrım artışı, eksudasyon, koryoretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, mikronevrizma, retina dekolmanı gibi bulgular tespit edilebilir ⁶⁹⁻⁷².

Orak hücre retinopatisi nonproliferatif ve proliferatif olmak üzere ikiye ayrılır. Nonproliferatif bulgularda “salmon patch”, “iridescent spot”, “black sunburst”

lezyonlar, vasküler kıvrım artışı ve anjioid streaks vardır. Homozigot orak hücre hastalığında sıklıkla vasküler dilatasyon ve kıvrım artışı görülür. Vasküler dilatasyon ve kıvrım artışı anemide, kan viskozite artışı olan hastalıklarda görülebilen bulgu olup orak hücre retinopatisine spesifik değildir⁷²⁻⁷⁴. Damarlarda oraklaşmış eritrositlerle oklüzyon sonucunda damar duvarında iskemik nekroz meydana gelir. Retinal hemorajiler ortaya çıkar. Hemorajiler oval, yuvarlak şekilli parlak kırmızı, ¼-1 disk çapı boyutlarında görülür. Hemoraji alanında günler haftalar içerisinde turuncu, kırmızı renk meydana gelir. Retina pigment epitelinin koyu yansıması ile “salmon patch” lezyon görünümü ortaya çıkar. “Salmon patch”, ILM ve retina arasında arteriyol oklüzyon sonucu hemoliz olan kanın pembe turuncu görünümüdür. “İridescent spotlar” hemorajinin çekilmesi sonucu hemosiderin yüklü makrofajların küçük skizis alanlarındaki parlak sarı renkli görünümüdür. “Black sunburst” lezyonlar korodial hasar veya dış retina katlarındaki hemoraji sonrası subretinal çekintinin RPE’de fokal hipertrofiye neden olmasıyla ¼-2 disk çapı boyutlarında yuvarlak, oval şekilli hiperpigmente lezyonlardır. Koryoretinal skar benzeri görünümü vardır^{72,75,76}. Hemorajiler %25-40 oranında perifer retinada görülür, sıklıkla geçicidir ve görmeyi tehdit etmez. Proliferatif evrede periferde neovaskülarizasyonun neden olduğu vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı nedeniyle görme azlığına neden olabilir. Proliferasyon gelişmesine neden olan risk faktörleri henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Fakat Hb-SC genotipinde, hemoglobin düzeyi normal ve yüksek olduğu durumlarda proliferatif tip orak hücre retinopatisi daha sık görülüp ciddi seyretmektedir^{72,76}. Yapılan çalışmalarda proliferatif retinopati görülme sıklığı Hb-SS genotipinde %2-26 ve Hb-SC genotipinde %24-63 oranları arasında tespit edilmiştir. Uzun dönem takibi içeren geniş olgu serisine sahip bir çalışmada Hb-SS genotipinde yılda %0,5, Hb-SC genotipinde yılda %2,5 proliferatif tip retinopati geliştiği gözlemlenmiştir⁷⁷. Erken yaşta başlayan patolojik değişimler vitreus hemorajisi veya retina dekolmanı gelişinceye kadar asemptomatik seyreder. Proliferatif retinopatide semptomlar proliferasyon geliştikten yaklaşık 2 yıl sonra, 20-40 yaşlarında ortaya çıkar.^{78,79} Vasküler sonlanmalar maküla temporalinde en incedir. Bundan dolayı proliferatif lezyonlar, vasküler oklüzyonun en sık görüldüğü maküla temporalinden başlar. Kapiller dolaşımın az olması kollateral gelişimini olumsuz etkiler. Bu durum Goldberg tarafından tanımlanmıştır⁸⁰. Tam vasküler oklüzyon sonrasında 12 saat içerisinde eritrositlerin ayrılması sonucu kan akımı sağlanırsa neovaskülarizasyon

gelişmeden aylar içerisinde doku tamiri gerçekleşebilir. Fakat kısmi yeniden yapılanma meydana gelirse irregüler vaskülarizasyon sonucu “sea fan” neovaskülarizasyon meydana gelir. “Sea fan” neovaskülarizasyon sıklıkla perifer retinada, bir saat kadranından küçük alanda görülür ve vitreus hemorajisine neden olabilir ⁸⁰. Vitreus hemorajisi Hb-SS genotipinde %1,2, Hb-SC genotipinde %13, 4 oranında görülmüştür ⁷⁵. Orak hücre hastalığı tromboembolik bir hastalık olduğu için neovaskülarizasyonda zamanla otoinfarkt gelişerek spontan regresyon görülebilir. Regresyon gelişiminde genotipler arasında farklılık görülmemiştir ⁸¹. Optik disk neovaskülarizasyonu çok nadir görülen bir durumdur. Retina dekolmanı, neovasküler doku üzerinden vitreusa fibrotik bant uzanmasıyla traksiyonel, iskemik retina ile vitreus çekintisi arasında yırtık gelişmesi sonucu regmatojen retina dekolmanı şeklinde gelişir.

Orak hücre anemisinde retinal bulgular Goldberg evrelemesine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Evre 1’de geri dönüşümsüz perifer arter oklüzyonu görülür. Gümüş tel görünümü vardır. İskemi fundus florosein anjiyografide gözlemlenir. Evre 2’de iskemik alan ile perfüze alan sınırında arter-ven anastomozu meydana gelir. “Sea fan” neovaskülarizasyon evre 3’te görülür, uzak perifer retinada perfüze ve iskemik retina sınırında flat lezyon şeklinde oluşur. Zamanla üzerinde fibroglial doku gelişir. Ardından perifer vitreusa uzanan fibrotik bantlar meydana gelir. Evre 4’te neovasküler damarlardan kaynaklanan vitreus hemorajisi evre 5’te periferik fibrovasküler membran nedeniyle traksiyonel retina dekolmanı veya regmatojen retina dekolmanı gelişir. Evre 1 ve 2 nonproliferatif, evre 3, 4 ve 5 proliferatif hastalıktır. ^{76,82}.

Tablo 1. Goldberg evrelemesi⁸²

Nonproliferatif Retinopati	Evre 1	Arter oklüzyonu
	Evre 2	Arter-ven anastomozu
Proliferatif Retinopati	Evre 3	“Sea fan” neovaskülarizasyon
	Evre 4	Vitreus hemorajisi
	Evre 5	Retina dekolmanı

2.2.1.4. Orak Hücre Hastalığında Retinopati Epidemiyolojisi

Hb-SS genotipli hastalarda sistemik tutulum ve morbidite daha sık olmasına rağmen Hb-SC genotipli hastalarda proliferatif tip retinopati görülme oranı yüksektir. Dawres ve arkadaşları proliferatif retinopati insidansının yaşla arttığını ve Hb-SC hastalarında Hb-SS hastalarına göre 5 kat daha fazla görüldüğünü göstermişlerdir. Yaşla risk artsa da %32 hastada spontan regresyon görülmüştür. Saidkarinom ve arkadaşları 35 yaş üstü hastalarda proliferatif retinopati gelişimi gençlere göre daha yüksek bulmuşlardır. Hb-SC genotipine sahip hastalar Hb-SS genotipli olanlara göre daha uzun yaşama süresine sahiptir. Bu nedenle Hb-SC genotipinde proliferatif orak hücre retinopati görülme sıklığının yüksek olduğu düşünülmektedir.

2.2.1.5. Orak Hücre Makülopatisi

Klinik muayenede perifer retinada anomaliler olsa bile maküla sıklıkla normaldir. Perifoveal kapillerde meydana gelen kronik değişiklikler sonucunda orak hücre makülopatisi ortaya çıkar. Hb-SS genotipli hastalarda Hb-SC genotipililere göre daha sık rastlanır. Hb-SS genotipinde hastaların %10–40'ında görülür. Hastalarda sıklıkla semptom vermez. Maküladaki bulgular başlangıçta klinik muayenede görülmeyip görüntüleme yöntemleri ile tesadüfi tespit edilebilir⁸³⁻⁸⁵. Makülada venüler dirsekleme, mikroanevrizma benzeri noktalar, FAZ genişlemesi, perifoveal perfüzyonda bozulma, sinir lifi infarktı orak hücre hastalığında görülür. Görme keskinliği normal olan kişilerde FAZ'da genişleme ve iskemik alanlar görme alanı testinde skotom şeklinde bulgu verebilir⁸⁶. Ani görme kayıpları genellikle arter oklüzyonuna sekonder ortaya çıkar. Bazı hastalarda maküler perfüzyonda azalma olmamasına rağmen görme keskinliğinde düşüş görülebilir. Bu durum fotoreseptörde iskeminin meydana geldiğini düşündürmektedir⁸⁵. Maküla temporalinde horizontal planda vasküler oklüzyon, retina katlarında mikroinfarktlar gelişebilir. Bunun sonucunda OKT'de maküla temporalinde iç retina katlarında inceltme, OKTA'da yüzeysel ve derin kapiller pleksusta akım azalması, FAZ'da genişleme görülür⁸⁷.

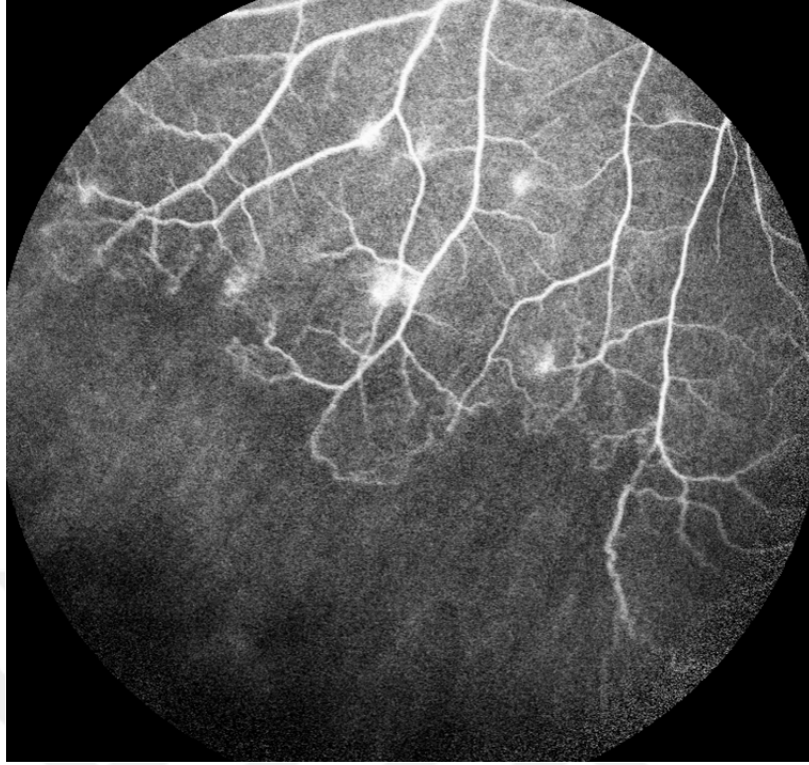
Orak hücre retinopatisi ayırıcı tanısında retinada iskemi ve neovaskülarizasyon yapan patolojileri ekarte etmek gerekir. Orak hücre retinopatisinde oklüzyona ait bulguların yanı sıra inflamasyon görülmemesi ayırıcı tanıda önemlidir. Ayırıcı tanıda diyabetik retinopati, retinal arter ve ven tıkanıklığı, oküler iskemik sendrom, prematüre

retinopatisi, Eales hastalığı, ailesel eksudatif vitreoretinopati, hiperviskozite sendromları, maligniteler, sarkoidoz, vaskülitler, kronik traksiyonel ve regmatojen dekolmanlar yer alır. Pupilla dilatasyonu sonrası fundus muayanesini içeren tam oftalmolojik muayene ve görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır ⁸⁸.

2.2.1.6. Görüntüleme Yöntemleri

2.2.1.6.1. Fundus Floresein Anjiyografi

FFA damar içine uygulanan floresan maddenin özel kamera sistemleri ile görüntülenmesi sonucu damar yapısını incelemeye kullanılan görüntüleme yöntemidir. FFA, orak hücre retinopatisinde vasküler patolojileri göstermede, retina iskemisini tespit etmede altın standart yöntemdir. Goldberg evrelemesi hastalığın FFA bulgularına göre oluşturulmuştur. Standart görüntülemeye 60 derece görüntüler alınırken, geniş açılı görüntüleme sayesinde 200 dereceye kadar uzak perifer retinanın değerlendirmesine imkan sağlanmıştır ⁸⁹. Yapılan çalışmalarda %25 oranında klinik muayenede görülmeyen periferdeki vasküler değişiklikler FFA ile tespit edilmiştir. Hastalığın FFA bulguları iskemi, vasküler anastomozlar, neovaskülarizasyonlardır ¹³ (Şekil 4) . İskemi ve neovaskülarizasyonlar retinanın üst ve alt temporal bölgelerinde sık görülür. FFA'nın dezavantajları girişimsel olması, diğer görüntüleme yöntemleri gibi sık tekrarlanamaması, ciddi böbrek ve karaciğer bozukluklarında kullanım sorunlarıdır. Floresan maddeye aşırı duyarlılık, anafilaksi ve ölüme neden olabilir.



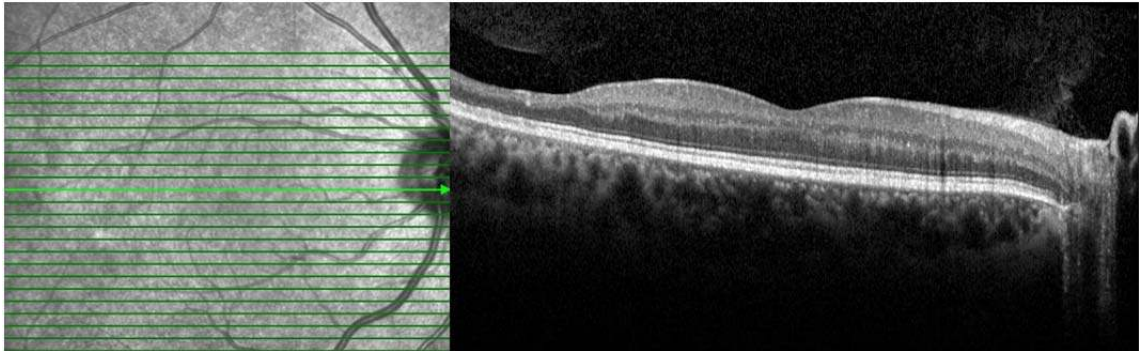
Şekil 4. Orak hücre retinopati fundus floresein anjiyografi bulguları: Perifer retinada iskemi ve neovaskülarizasyonlar

2.2.1.6.2. Optik Koherens Tomografi

Orak hücre hastalığı olan olgularda klinik muayene sonrasında kullanılan görüntüleme tekniklerinden biri OKT'dir. Biyolojik dokulardan ışık yansıması ile elde edilen yüksek çözünürlükte kesitler almayı sağlayan, girişimsel olmayan, kolay uygulanabilen görüntüleme yöntemidir. Temassız olan bu teknikte retina yapılarının kesitsel görüntülerini mikrometre düzeyinde vermektedir. OKT dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar ve temel olarak retina içi yapıların görüntülenmesi için geliştirilmiştir. Retinanın sanal biyopsisini sağlayan OKT yakın infrared ışığın düşük koherens interferometrisini kullanarak histolojik kesitlere benzer görüntüler verir ⁹⁰. Günümüzde spektral domain OKT teknolojisi kullanılmaktadır. Bu teknoloji ile saniyede 27000-70000 arasında yüksek çözünürlüklü A mod tarama alınabilmektedir. A mod taramalarla sinyal şiddetlerini gösteren gri veya renkli skalalara dönüştürülür.

Orak hücre retinopatisinde makülada derinlik azalması, maküla temporalinde retina katlarında incelme görülebilir (Şekil 5). Oftalmolojik muayenede ilk kez Goldbaum tarafından tanımlanan orak hücre hastalarındaki retinal incelme belirtisi

OKT'nin kullanımıyla kantitatif olarak değerlendirmeye başlanmıştır ⁸⁶. İncelme özellikle gangliyon hücre ve sinir lifi tabakasıdır. Bu bulgular perimaküler alanda prekapiller oklüzyon nedeniyle görülebilir. Ayrıca perifer retina iskemisi ile ilişkili olabilmektedir ^{10,11,91}. Görme keskinliğinde azalma olmamasına rağmen elektoretinogramda bozulma olabilmektedir. Bu durumun iç retina katlarında incelme sonucu olduğu düşünülmüştür ⁹². OKT'de retinada görülen incelmenin sistemik veya serebral vaskülopati ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Serebrovasküler komplikasyon riski olan çocuklar için önemli biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ön gören çalışmalar mevcuttur ^{93,94}. Hood ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada OKT'de incelme bulgusu hastalarda proliferatif tip orak hücre retinopatisi için tahmini pozitif değeri % 83, tahmini negatif değeri % 13 bulmuşlardır ⁹⁵. Retrospektif çalışmalarda OKT'de maküla temporalinde incelmenin perifer retinada iskemisi ile ilişkili olduğu FFA ile gösterilmiştir ⁹⁶. Lim ve Cao çalışmalarında retina katlarında incelme tespit edilen hastalarda OKTA'da derin kapiller pleksusta akımın azaldığını bildirmişlerdir ⁹⁷. OKT bulgularının görüldüğü hastalarda görme keskinliği tam olsa da görme alanında skotomlar, renkli görmede bozulma, kontrast duyarlılık azalması gibi çoğu hastanın farkına varamadığı semptomlar mevcut olabilir.



Şekil 5. Orak hücre retinopati olguda optik koherens tomografi kesitinde temporal retinada incelme

2.2.1.6.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), hareket kontrastını işleyerek, retinal ve koroidal kan akımını değerlendiren, retinanın detaylı vasküler yapısını görüntüleyen; girişimsel olmayan, hızlı uygulanabilen yeni görüntüleme yöntemidir ¹⁴. OKTA probundan yansıyan ışık; doppler frekans farkı, dekorrelasyon sinyalleri, dokudan gelen yansıma yoğunluğu, faz farkı gibi hareket sinyallerini içerir. OKTA

belirli bir retina alanının, birbirini izleyen optik koherens tomografi B-taramaları arasındaki retinal ve koroidal kan akımının meydana getirdiği dekorelasyon sinyallerini karşılaştırarak kan akım haritası oluşturur⁹⁸. Bu sinyaller damar haritasını oluşturmak için farklı algoritmalar ile işlenir. Faz bazlı, genlik bazlı, karmaşık algoritma bazlı (faz ve genlik) olmak üzere 3 görüntüleme algoritması kullanılmıştır. Spektral domain OKTA cihazında kullanılan en yaygın algoritma, Split-Spectrum Amplitude Decorrelatin Angiography (SSADA) dir. Bu algoritma akış algılamanın sinyal-gürültü oranını optimize ederek yüksek kalitede görüntü sağlar. Bu algoritma kullanılarak retina, koroidin yüzeysel ve derin kılcal damar ağları, foveal avasküler bölgede vasküler akım olmadığı minimum artefakt ile gösterilmiştir⁹⁹⁻¹⁰¹. Multimodal görüntüleme platformu şeklinde sunulan görüntüler, OKTA cihazında elde edilen verilerin birleştirilmesiyle oluşur. Bu sayede retina ve koroideanın hem yapısal hem vasküler yapısı birlikte değerlendirilerek daha doğru sonuçlar elde edilmiş olur. OKTA'nın en face görüntüleme özelliği ile foveal avasküler alan görüntülenir¹⁰². OKTA segmentasyon ile retinayı dört tabakaya ayırarak görüntülemeyi sağlar. Bu tabakalara ait damar yoğunluğu, akış indeksi verir ve en face kesit için görüntü bilgisi sağlar.

1. İç retinal tabaka: İLM'nin 3 µm altı ile İPT'nin 15 µm altı arasında, GHT'de yer alır. Arteriyol ile venüller arasındaki kapiller ağ olan yüzeysel kapiller pleksusun anatomik lokalizasyonunu içerir. Çizgisel retinal damarlar foveaya doğru gider. Perifoveada düzenli ağlardan oluşan arkat mevcuttur. Yüzeysel venüller post kapiller venülleri oluşturup santral retinal vene drene olur.
2. Orta retinal tabaka: İPT'nin 15 µm ile 70 µm altı arasında yer alır. Poligonal üniteler şeklinde organize olan derin kapiller pleksusun anatomik lokalizasyonunu içerir. Derin kapillerler radyal olarak santral kapillerlere oradan birleştirici vertikal venül ile yüzeysel venüle drene olurlar. Düşük damar yoğunluğu ve tek düzlemsel kapiller ağ mevcuttur. Retinal damar hastalıklarının tanı ve tedavisinde bu tabakanın kantitatif değerlendirilmesi önerilmiştir.
3. Dış retinal tabaka: İPT'nin 70 µm altı ile retina pigment epitel tabakasının 30 µm altı arasında yer alır. Bu bölge anatomik olarak normal bir bireyde damarlanmanın olmadığı retinanın bir kısmına karşılık gelir.

4. Koryokapillaris: RPE'nin 30 µm ile 60 µm altı arasında yer alır. Çok zengin anastomozlara sahip vasküler bir yapıdır. OKTA görüntülemesinde belirgin kapiller görünüm olmayıp homojen, kompakt damarsal yapı olarak izlenir ¹⁰³.

Yaygın kullanılan OKT-A sistemlerinden biri de AngiVue, RTVue XR Avanti SD-OKT (Optovue, Inc, Fremont, CA)'dir. Optovue RTVue XR Avanti SD-OKT; bölünmüş spektrum amplitüdlü dekorelasyon anjiyografisi görüntüleri elde eder ¹⁰⁴. Bu sistem 840 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanarak 70.000 tarama/sn'lik hız ile 304x304 A tarama alır. Yazılım 3x3 mm, 6x6 mm, 8x8 mm alan boyutlarında taramalar alabilir ⁹⁰.

OKTA ile görüntüleme hastanın fiksasyonuna, oküler hareketine çok hasastır. Yetersiz sabitleme, fiksasyon sırasında istemsiz göz hareketleri gibi uyum sağlayamayan hastalarda oluşan toplu hareket artefaktı görüntü doğruluğunu azaltır. Bu durumları azaltmak ve net görüntü almak için hareket düzeltme veya göz takip teknolojileri kullanılmaktadır.

Sonuçta OKTA retinanın farklı tabakalarında vasküler yapıları, kan akımını yüksek çözünürlük ve hızla görüntüleyebilmekte, üç boyutlu veri sağlamaktadır. Boya maddesi gerektirmemesi, girişimsel olmaması ve hızlı uygulanabilmesi avantajlarından ¹⁰⁵. İndosiyanin yeşili anjiyografisi (İSYA) ile koroidal vasküler yapılar, FFA ile retinanın yüzeyel kapillerleri değerlendirilirken OKTA ile retinal kapiller ağ, retina sinir lifi tabakası, yüzeyel, orta ve derin kapiller pleksus tabakalar şeklinde incelenebilmekte ayrıca koroidal dolaşımında görüntülenmesi sağlanmaktadır ¹⁵. OKTA anlık damar akışı hakkında bilgi sağlayabilir, FFA ve İSYA'da olduğu gibi dinamik damar kaçışını göstermez. Başka bir dezavantajı OKTA'nın küçük örneklem boyutu vermesidir. 3x3, 6x6, 8x8 boyutlarındaki verilerle retinanın belirli bir alanı ayrıntılı görüntülenmekte kalan alanlar değerlendirilememektedir. Boyalı anjiyografilere göre artefaktlara daha hassas olması nedeniyle yazılımlar sayesinde bu durum azaltılsa da, göz ve göz kapak hareketlerine bağlı artefaktlar sıklıkla meydana gelmektedir. Optik ortam opasiteleri nedeniyle sinyal azalması sonucu vasküler akım yanlış değerlendirilebilir ⁹⁰.

OKTA intraretinal vasküler yapıların, ekstraretinal neovaskülarizasyonların tespitinde, kapiller detayların, yüzeyel ve derin kapiller pleksusun değerlendirilmesinde

kullanılır. Özellikle derin kapiller pleksusun değerlendirilmesi, diyabetik retinopati, maküler telenjektazi, retinal ven oklüzyonu gibi retina hastalıklarında tanı, tedavi ve takipte yardımcıdır. Derin kapiller pleksusta meydana gelen vasküler dilatasyonlar, neovaskülarizasyonlar, azalmış perfüzyon ve iskemiler görsel prognozda önemli rol oynadığından OKTA ile değerlendirme önemlidir ¹⁵⁻¹⁷. Özellikle erken evrelerdeki makülanın etkilendiği diyabetes mellitus gibi mikrovasküler hastalıklarda, koryokapillarisin etkilendiği polipoidal koroidal vaskülopatilerde, yaşa bağlı makula dejeneresansında erken tanıda önemli yere sahiptir. Yaşa bağlı makula dejeneresansında derin ve yüzeyel kapiller pleksus ile birlikte koroid kalınlığının ve yapısının incelenmesi takipte önemli yere sahiptir. Retinal hemoraji gibi diğer görüntüleme yöntemlerinde görüntüyü engelleyen durumlarda değerlendime imkanı sağlamaktadır ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Subretinal hiperreflektif materyalin neovasküler yapı içerip içermediğinin tespiti yol gösterici olması; yaşa bağlı makula dejeneresansı, miyopik koroid neovasküler membran, pakikoroid hastalıkları, maküler distrofiler gibi birçok hastalıkta kullanımı gerektirmektedir ¹⁰⁹. Koryoretinal distrofiler derin ve yüzeyel kapiller pleksusun değerlendirilmesi, lezyon lokalizasyonunun belirlenmesi açısından tanı ve takibinde OKTA'nın kullanıldığı hastalıklar arasındadır ¹¹⁰. Retinal ve koroidal tümörlerde bilgi vermektedir. Kontrast madde kullanılarak çekim yapılan görüntüleme tekniklerinin uygulanamadığı gebelik, emzirme, böbrek yetmezliği, anafoksi geçirme öyküsü gibi durumlarda OKTA klinisyenlere önemli bilgiler vermektedir.

Orak hücre hastalığında mikrovasküler değişikliklerin tespiti önemlidir. OKTA makula bölgesinde iskemiyi erken tespit etmede diğer görüntüleme tekniklerine göre daha etkindir. Üç boyutlu görüntüleme imkanı sağlaması bir diğer avantajdır. Mikrovasküler değişiklikler görmede azalma gerçekleşmeden ortaya çıkabilir. Bu yüzden tanı alan hastalar şikayetleri olmasa bile belirli aralıklarla oftalmolojik muayeneden geçmelidirler. Bu değişiklikler OKTA'da foveal avasküler zonda genişleme, perifoveal anastomoz, kapillerde bozulma, kapiller dilatasyon, kapiller perfizyonda azalma, vasküler kıvrım artışı, derin kapiller pleksusta akım azalması sonucu maküler incelme şeklinde görülmektedir. Ayrıca retina oksijenizasyonunun azalmasıyla retina kan akımında artış görülür. Endotel hasarı, artan akım nedeniyle kapiller çapında artma görülürken damarlar arasındaki boşluklarda azalma OKTA ile kantitatif ölçümlerle tespit edilebilir ¹¹¹⁻¹¹³. Özellikle vasküler kıvrım artışı orak hücre

retinopatisinde erken evrede önemli belirteçlerdendir ⁸⁸. OKTA makülanın vasküler yapısı, akım değişiklikleri, foveal avasküler zon genişliği gibi parametrelerin nicel ölçümleriyle orak hücre retinopatisinde erken tanı ve takipte kullanılmaktadır.

2.2.1.7. Orak Hücre Retinopatisinde Tedavi

Orak hücre hastalığı farklı organ ve dokularda komplikasyona neden olan sistemik hastalıktır. Hastalığın tedavisi oküler bulguların da düzelmesine katkı sağlar. Retinaya yönelik tedavi proliferatif orak hücre retinopatisinde uygulanır. Sadece iskeminin olduğu durumlarda (Evre 1–2) takip önerilmektedir. İskemik retinanın tedavi edilmesi neovaskülarizasyon gelişimine etki etmemektedir. İskemi gelişen hastaların çoğunda ilerleyen zamanlarda neovaskülarizasyon görülmez ^{79,81,114}. Yapılan çalışmalarda ileri yaş Hb–SS genotipinde hastaların büyük kısmında neovaskülarizasyonda otoinfarkt gelişerek bu yapının gerilediği gözlemlenmiştir. Görme azlığına giden komplikasyon nadir görülmektedir. Neovaskülarizasyonları geriletme amacıyla diyatermi, kriyoterapi, xenon veya argon lazer fotokoagülasyon tedavileri uygulanmıştır. Fotokoagülasyon uygulamaları dışındakiler komplikasyonları nedeniyle artık tercih edilmemektedir ^{115,116}. Diyatermi uygulamasında ön segment iskemisi, üveit; kriyoterapi uygulamasında retina yırtılması, retina dekolmanı gibi gelişebilecek istenmeyen etkilerinden dolayı bu yöntemler kullanılmamaktadırlar ^{117,118}. Lazer fotokoagülasyon uygulandığı ilk zamanlarda neovaskülarizasyonu besleyici artere ve neovasküler alana uygulanıp vene uygulanmamaktaydı. Bu uygulama yönteminde besleyici damarın tespitinin zor olması ve tecrübe gerektirmesine ek olarak retina yırtığı, Bruch membran rüptürü, koroidal hemoraji–iskemi–neovaskülarizasyonu ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar görülmesi nedeniyle tercih edilmemektedir. Daha etkili ve güvenli olan scatter lazer uygulanmaktadır. Scatter lazerde neovaskülarizasyon çevresine bir disk çapı alanda fotokoagülasyon uygulanır ^{115,119-121}. Neovaskülarizasyon olan gözlere intravitreal bevasizumab uygulama üzerine çalışmalar yapılmış, olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir¹²². Fakat intravitreal bevasizumab, henüz kabul görmüş ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi değildir. Vitreus kanamasının kendiliğinden gerilediği olgularda neovaskülarizasyona lazer fotokoagülasyon uygulanır. Vitreus hemorajisinin kalıcı ve retina dekolmanının geliştiği durumlarda vitreoretinal cerrahi uygulanır. Pars plana vitrektomide lezyonun çok

periferde olması nedeniyle manipölasyon zorluğu ile karşılaşılır. Peroperatif perifer retinada yırtık ve katarakt gibi komplikasyonların sıklığında artış görülür. Post operatif gelişen komplikasyonların tedavisi zordur. Bunlar arasında hifema, sekonder glokom, vitreus hemorajisi bulunur. Retina dekolmanında skleral çökertme ve pars plana vitrektomi uygulanmaktadır. Skleral çökertme vasküler oklüzyonu artırarak fitizise neden olabileceğinden tercih edilmez^{68,123-125}.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Prospektif, kesitsel klinik çalışmamıza, Ekim 2019 – Şubat 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Hematoloji Kliniği ve / veya Çukurova Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde takipli orak hücre anemi hastalığı tanısı olan hastalar dahil edildi. Helsinki Bildirgesi'ne uygun olacak şekilde tasarlanan çalışma için Çukurova Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hasta ve kontrol grubu bilgilendirilerek, 18 yaş altındaki hastaların ebeveynlerinden, 18 yaş üzerindeki hastaların kendilerinden yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmamıza orak hücre tanısı almış, bilinen orak hücre retinopatisi olmayan 25 hastanın 50 gözü dahil edildi. Herhangi bir hastalığı olmayan 25 hastanın 50 gözü ise kontrol grubu olarak belirlendi. Hastaların ve kontrol grubunun pupil dilatasyonu sonrası retina muayenesini içeren tam oftalmolojik muayeneleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basınç ölçüm değerleri kaydedildi. Hastaların OKTA görüntüleri alındı. Retinada iskemiye neden olacak sistemik başka hastalığı olan (diyabetes mellitus, romatolojik hastalıklar vb.) veya ek oküler hastalığı olan (prematüre retinopatisi, üveit vb.) olgular çalışma dışı bırakıldı. Görüntüleme tetkiklerinde artefakta ve fiksasyon kaybına neden olacak özelliklere sahip hastalar, sinyal kalitesi 50'nin altında olan çekimler çalışmaya dahil edilmedi.

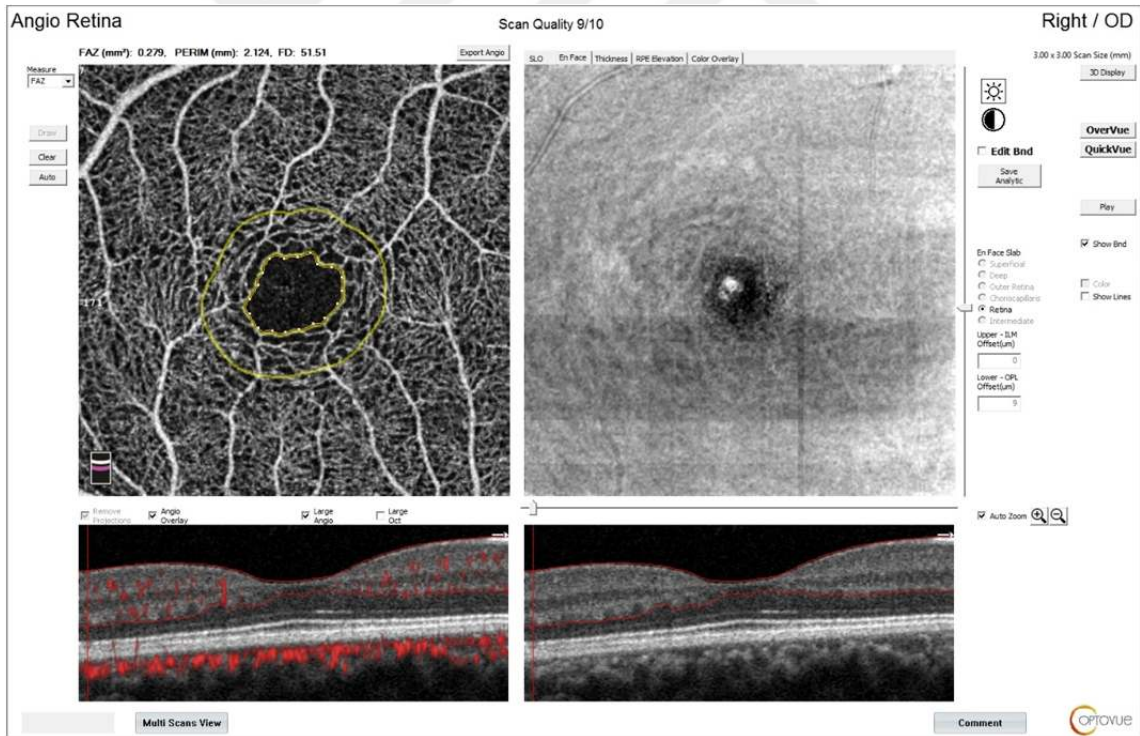
3.2. Görüntüleme Yöntemi

OKTA, 840 nm'de merkezlenmiş bir dalga boyu spektrumuna ve dokuda 5 µm optik çözünürlüğe sahip 70-kHz RTVue-XR Avanti 2018.1.0.33 Software OKTA sistemi (Optovue, Inc., Fremont, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. Gerçekleştirilen 3x3 mm'lik ölçümlerde saniyede 70.000 tarama hızında 304 x 304 A taramalar ve yüksek netlikte (HD) cross-sectional olarak gerçekleştirildi.

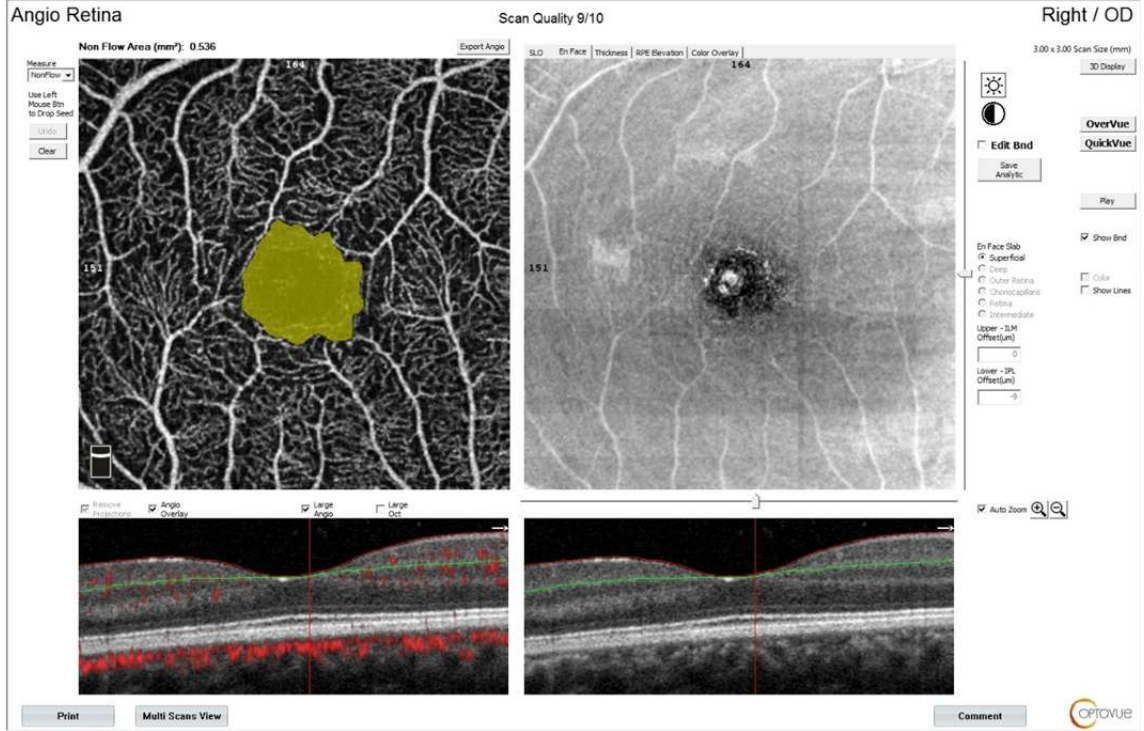
Çekim sırasında sakkadik göz hareketleri sebebiyle oluşan artefaktları en aza indirmek ve sinyal-gürültü oranını iyileştirmek amacıyla “motion correction” ve “split spectrum amplitude decorrelation” yazılımlarından yararlanıldı. Retinanın yüzeyel ve derin tabaka segmentasyonu otomatik olarak yazılım tarafından yapıldı. Buna göre yüzeyel kapiller ağ üst sınırı ILM' nın 3 µm altı, alt sınırı ise iç pleksiform tabakanın 15 µm altı; derin kapiller pleksus tabakası ise iç pleksiform tabakanın 15 µm ve 71 µm altı

olarak tanımlanmıştır. Elde edilen görüntülerden sinyal gücü indeksi <50 olan görüntüler analize dahil edilmedi.

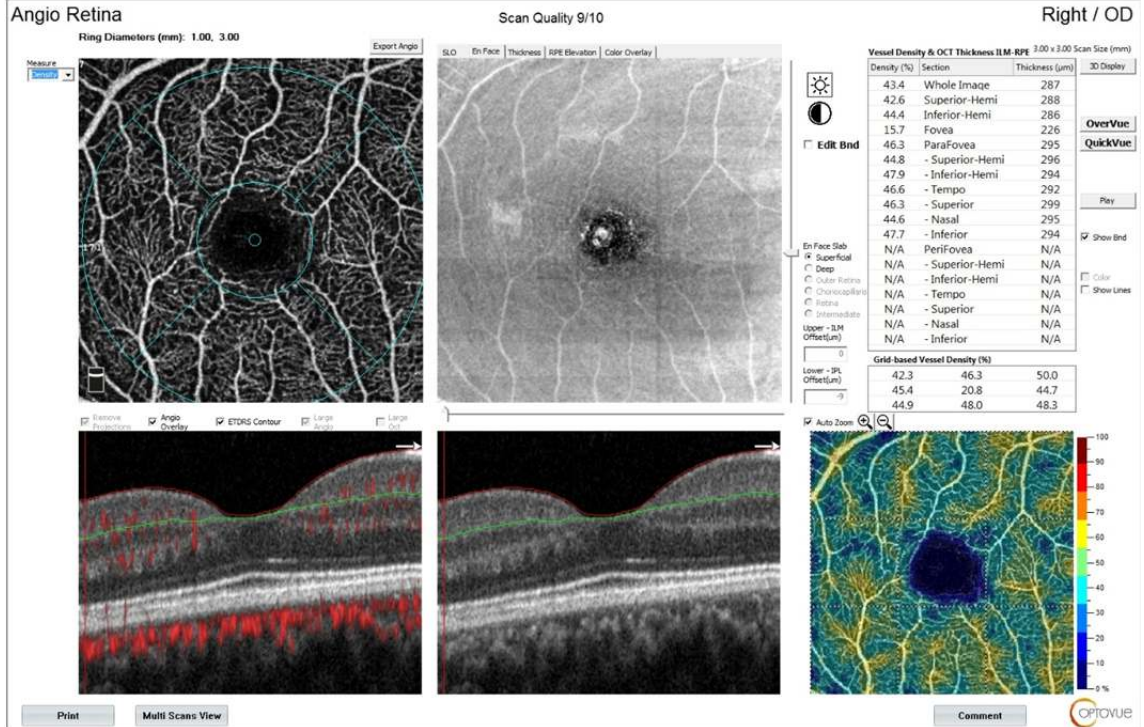
Anjiyogramlarda cihazın belirlediği, yüzeyel ve derin kapiller pleksusun birlikte incelendiği vasküler retina segmentinde, FAZ alanını mm^2 olarak belirlendi. FAZ çevresindeki 1 mm yarıçaplı alandaki kapiller yoğunluk (FAZ Fractal Dimension) % olarak otomatize analiz edildi (Şekil 6). Yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alanın ölçümü manuel olarak alındı (Şekil 7). Yüzeyel ve derin kapiller pleksusta, santral retina, fovea, parafovea, üst, alt, nazal, temporal kadrant olmak üzere altı alanda damar yoğunluğu ölçüldü (Şekil 8,9). Koryokapillariste ortalama damarsal akım sinyalini gösteren akım indeksi parametresi otomatik yazılım ile seçilen $3,143 \text{ mm}^2$ 'lik alanda analiz edildi (Şekil 10). Santral retina, fovea kalınlığı (μm) (ILM–RPE), parafovea ortalama, üst, alt, nazal, temporal parafoveal alanda retina kalınlığı yazılımın otomatik özelliği ile ölçüldü (Şekil 8,9). OKTA ile elde edilen tüm görüntüleme parametreleri kontrol grubu için de analiz edildi.



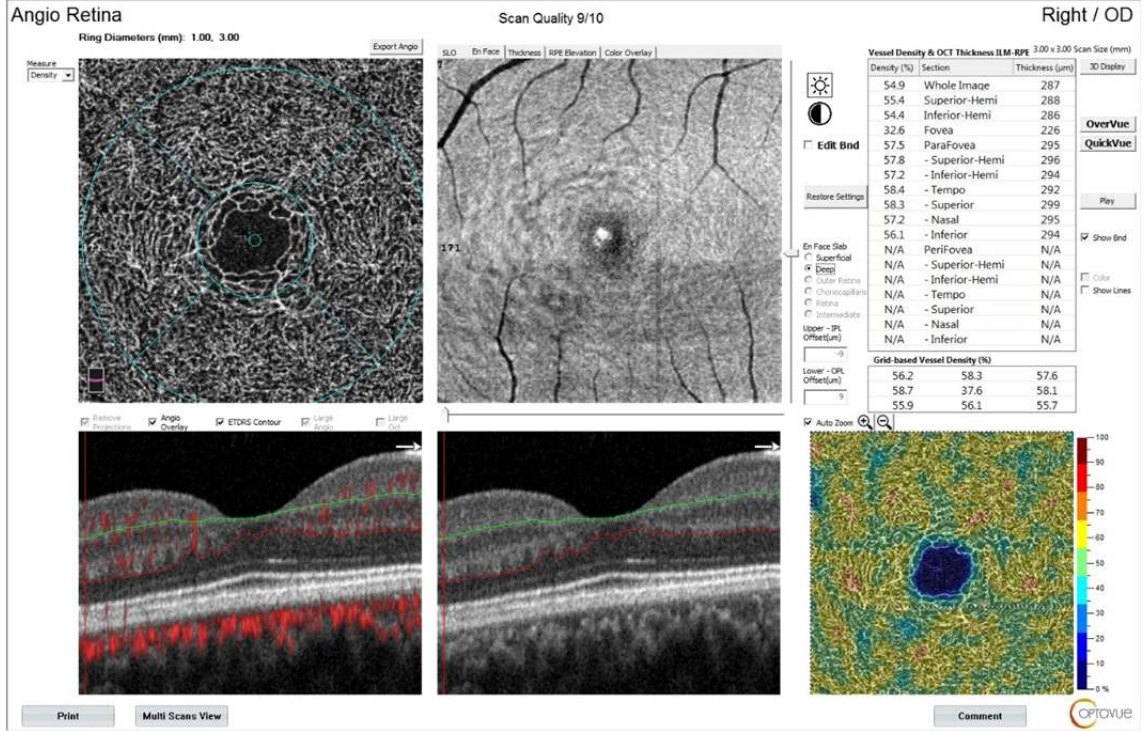
Şekil 6. Retina segmentinde en face ve B-scan görüntüleri ile foveal avasküler zon (mm^2) ve foveal avasküler zon “fractal dimension” (%) değeri (Foveal avasküler zonun 1 mm çevresindeki alanda damar yoğunluğu) ölçümleri



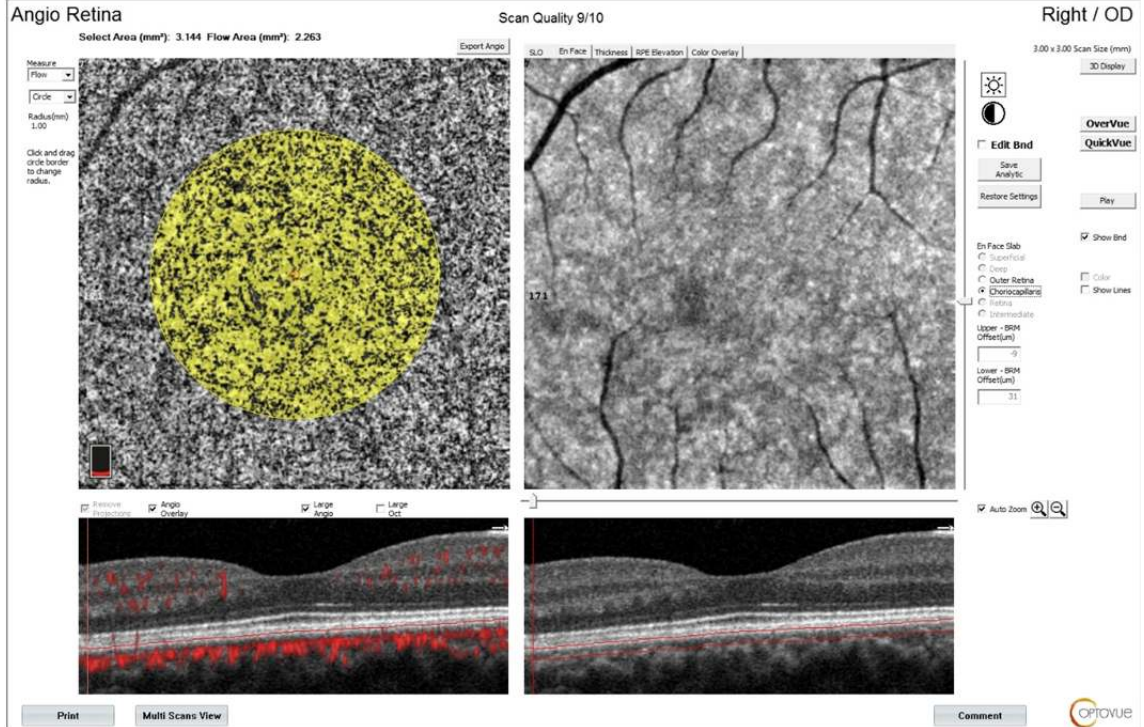
Şekil 7. Yüzeyel kapiller pleksusta en face ve B-scan görüntüleri ile akım olmayan alan ölçümü (mm²) (sarı renkli alan)



Şekil 8. Yüzeyel kapiller pleksusta en face ve B-scan görüntüleri ile “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” izgara modeline uygun damar yoğunluk (%) ve kalınlık ölçümleri (µm)



Şekil 9. Derin kapiller pleksusta en face ve B-scan görüntüleri ile “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” ızgara modeline uygun damar yoğunluk (%) ve kalınlık ölçümleri (µm)



Şekil 10. Koryokapiller pleksusta en face ve B-scan görüntüleri ile akım alanı ölçümü (mm²)

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Bazı sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle bu sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Kantitatif OKTA ölçümleri açısından, orak hücre hastalığına sahip grup ile kontrol grubu arasında farklılık olup olmadığı tek değişkenli “generalised estimating equations” (GEE) analizi kullanılarak incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 25 hastanın 50 gözü dahil edildi. Hastaların 16'sı (%64) kadın, 9'u (%36) erkek olup yaş ortalaması $17,6 \pm 9,921$ (4-44) yıl idi. Hastaların 24'ü Hb-SS, bir tanesi Hb-S β Thal genotipine sahipti. EİDGK hastaların tamamında Snellen eşelinde tam, logMAR cinsinden 0; ön segment biomikroskopik muayeneleri doğal, göz içi basınç değerleri normal sınırdı idi. Hastaların özellikleri tablo 2' de gösterilmiştir. Fundus muayenesinde 8 hastanın her iki gözünde retina damarlarında kıvrım artışı ve venöz dilatasyon mevcuttu (Şekil 11). Bu olguların ikisinin, tek gözünde orta perifer retinada hemoraji (Şekil 12), birinin tek gözünde uzak perifer retinada pigmentasyon mevcuttu. Üç hastanın tek gözünde sadece uzak perifer retinada pigmentasyon vardı.

Bilinen oftalmolojik ve sistemik hastalığı bulunmayan 17'si (%68) kadın, 8'i (%32) erkek 25 hastanın 50 gözü kontrol grubu olarak değerlendirildi. Yaş ortalamaları $16,28 \pm 9,172$ (6-43) yıldı. Kontrol grubunda da EİDGK Snellen eşelinde tam, logMAR cinsinden 0 idi.

Orak hücre hastalığı ve kontrol grubu arasında demografik özellikler yönünden anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Temel özellikler	Orak hücre hastalığı grubu	Kontrol grubu	P değeri
Hasta/Göz sayısı	25/50	25/50	-
Sağ/Sol Göz sayısı	25/25	25/25	-
Cinsiyet K/E	16/9	17/8	0,765
Yaş	$17,6 \pm 9,921$	$16,28 \pm 9,172$	0,503
Genotip SS/S β Thal	24/1	-	-
EİDGK Snellen/logMAR	1,0/0,00	1,0/0,00	-

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği



Şekil 11. Retina damar kıvrım artışının görüntüsü



Şekil 12. Periferde retina hemorajisi olan olgunun görüntüsü

Kantitatif OKTA ölçüm sonuçları sırasıyla orak hücre hastalığı grubunda ve kontrol grubunda olacak şekilde belirtilmiştir. Santral retina kalınlığı sırasıyla (ILM–RPE) hasta grubunda $308,1 \pm 11,71 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $312,1 \pm 12,75 \mu\text{m}$, foveal retina kalınlığı (ILM-RPE) $239,36 \pm 17,076 \mu\text{m}$, $239,82 \pm 18,575 \mu\text{m}$, parafoveal retina kalınlığı $317,59 \pm 13,425 \mu\text{m}$, $321,94 \pm 14,365 \mu\text{m}$, üst kadran retina kalınlığı

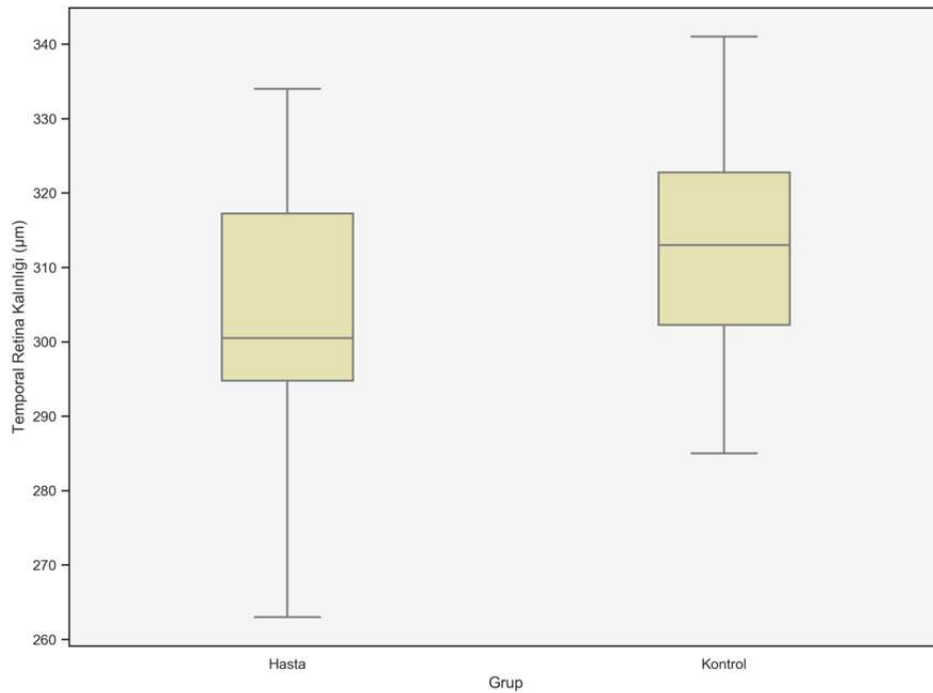
323,06 ± 16,529 µm, 328,6 ± 14,627 µm, alt kadran retina kalınlığı 321,06 ± 15,796 µm, 322,56 ± 14,32 µm, nazal kadran retina kalınlığı 321,86 ± 15,628 µm , 323,72 ± 14,889 µm , temporal kadran retina kalınlığı 304,38 ± 14,971 µm, 312,88 ± 13,266 µm idi (Tablo 3). Temporal kadran retina kalınlığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p=0,023) orak hücre hastalığı grubunda daha ince bulundu (Şekil 13).

Tablo 3. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda retina kalınlık değerleri

Retina kalınlığı (ILM-RPE) (µm)	Orak hücre hastalığı grubu	Kontrol grubu	P değeri
Santral retina	308,1±11,71	312,1±12,75	0,14
Fovea	239,36±17,076	239,82±18,575	0,926
Parafovea	317,59±13,425	321,94±14,365	0,512
Üst kadran	323,06±16,529	328,6±14,627	0,195
Alt kadran	321,06±15,796	322,56±14,32	0,717
Nazal kadran	321,86±15,628	323,72±14,889	0,659
Temporal kadran	304,38±14,971	312,88±13,266	0,023

ILM: İç limitan membran

RPE: Retina pigment epiteli



Şekil 13. Hasta ve kontrol grubunda temporal kadran retina kalınlığı (µm)

FAZ alanı sırasıyla hasta grubunda $0,283 \pm 0,108 \text{ mm}^2$, kontrol grubunda $0,315 \pm 0,123 \text{ mm}^2$, FAZ FD değeri $\%51,14 \pm 2,95$, $50,86 \pm 3,753$ idi (Tablo 4). Bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda FAZ alanı ve FAZ FD değerleri

	Orak hücre hastalığı grubu	Kontrol grubu	P değeri
FAZ alanı (mm^2)	$0,283 \pm 0,108$	$0,315 \pm 0,123$	0,308
FAZ FD değeri (%)	$51,14 \pm 2,95$	$50,86 \pm 3,753$	0,751

FAZ: Foveal avasküler zon

FAZ FD: FAZ çevresindeki 1 mm yarıçaplı alandaki kapiller yoğunluk

Yüzeyel kapiller pleksusta santral retina kapiller yoğunluk sırasıyla hasta grubunda $\% 45,51 \pm 3,178$, kontrol grubunda $\% 45,646 \pm 3,045$, parafoveal kapiller yoğunluk $\% 48,136 \pm 3,013$, $48,378 \pm 3,45$, foveal kapiller yoğunluk $\% 18,32 \pm 5,172$, $17,406 \pm 6,116$, üst kadran kapiller yoğunluk $\% 49,22 \pm 3,292$, $49,312 \pm 4,027$, alt kadran kapiller yoğunluk $\% 49,184 \pm 3,084$, $49,21 \pm 3,982$, nazal kadran yoğunluk $\% 47,046 \pm 3,309$, $47,228 \pm 3,647$, temporal kadran kapiller yoğunluk $\% 46,152 \pm 3,284$, $47,466 \pm 3,473$ idi (Tablo 5) . Bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 5. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda yüzeyel kapiller pleksusta kapiller yoğunluk değerleri

Yüzeyel kapiller pleksusta kapiller yoğunluk (%)	Orak hücre hastalığı grubu	Kontrol grubu	P değeri
Santral retina	$45,51 \pm 3,178$	$45,646 \pm 3,045$	0,786
Parafovea	$48,136 \pm 3,013$	$48,378 \pm 3,45$	0,757
Fovea	$18,32 \pm 5,172$	$17,406 \pm 6,116$	0,556
Üst kadran	$49,22 \pm 3,292$	$49,312 \pm 4,027$	0,693
Alt kadran	$49,184 \pm 3,084$	$49,21 \pm 3,982$	0,913
Nazal kadran	$47,046 \pm 3,309$	$47,228 \pm 3,647$	0,823
Temporal kadran	$46,152 \pm 3,284$	$47,466 \pm 3,473$	0,11

Derin kapiller pleksusta santral retina kapiller yoğunluk sırasıyla hasta grubunda $50,896 \pm 4,028$, kontrol grubunda $50,122 \pm 4,014$, parafoveal kapiller yoğunluk $53,3 \pm 4,036$, $52,614 \pm 4,130$, foveal kapiller yoğunluk $33,484 \pm 7,181$, $31,824 \pm 8,417$, üst kadran kapiller yoğunluk $52,102 \pm 5,317$, $52,234 \pm 4,539$, alt kadran kapiller yoğunluk $52,866 \pm 3,711$, $52,166 \pm 4,547$, nazal kadran kapiller yoğunluk $53,694 \pm 3,825$, $53,3 \pm 3,504$, temporal kadran kapiller yoğunluk $54,210 \pm 3,957$, $53,692 \pm 3,72$ idi (Tablo 6). Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 6. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda derin kapiller pleksusta kapiller yoğunluk değerleri

Derin kapiller pleksusta kapiller yoğunluk (%)	Orak hücre hastalığı grubu	Kontrol grubu	P değeri
Santral retina	$50,896 \pm 4,028$	$50,122 \pm 4,014$	0,451
Parafovea	$53,3 \pm 4,036$	$52,614 \pm 4,130$	0,424
Fovea	$33,484 \pm 7,181$	$31,824 \pm 8,417$	0,438
Üst kadran	$52,102 \pm 5,317$	$52,234 \pm 4,539$	0,898
Alt kadran	$52,866 \pm 3,711$	$52,166 \pm 4,547$	0,434
Nazal kadran	$53,694 \pm 3,825$	$53,3 \pm 3,504$	0,605
Temporal kadran	$54,210 \pm 3,957$	$53,692 \pm 3,72$	0,545

Yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan hasta grubunda $0,485 \pm 0,122$ mm², kontrol grubunda $0,489 \pm 0,128$ mm², koryokapiller pleksusta akım alanı $2,047 \pm 0,144$ mm², $2,058 \pm 0,161$ mm² idi (Tablo 7). Bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 7. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda alan ölçüm değerleri

	Orak hücre hastalığı grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan (mm ²)	0,485±0,122	0,489 ±0,128	0,899
Koryokapiller pleksusta akım alanı (mm ²)	2,047±0,144	2,058±0,161	0,789

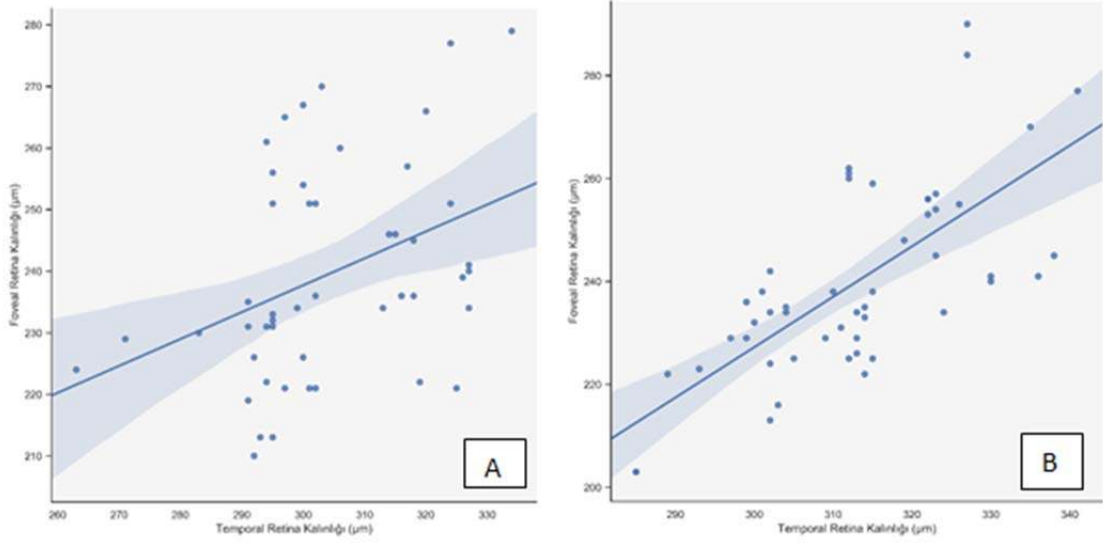
Hasta ve kontrol grubuna ait temporal retina kalınlığı korelasyon analizi sonuçları tablo 8’de mevcuttur. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda temporal kadran retina kalınlığı ile foveal retina kalınlığı (Şekil 14), santral retina kalınlığı (Şekil 15) arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0,05$). Hasta grubunda temporal retina kalınlığı ile derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Şekil 16) ($p<0,05$). İki grupta da koryokapiller pleksusta akım alanı ile negatif korelasyon vardı (Şekil 17) ($p<0,05$). Kontrol grubuna ait değer korelasyon grafikleri şekil 18,19,20,21’de verilmiştir.

Tablo 8. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda temporal kadran retina kalınlığı korelasyon analizi

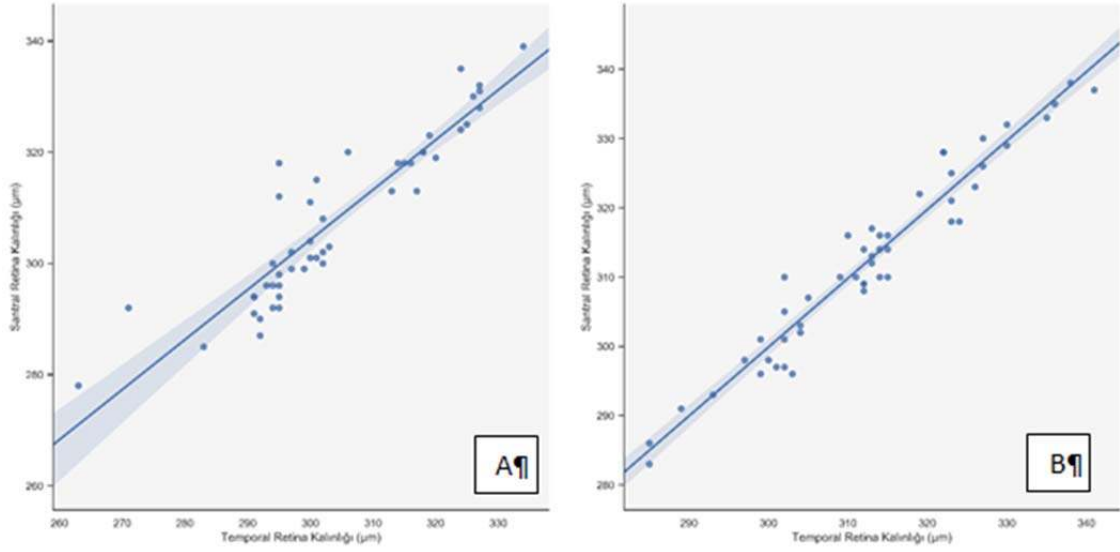
Temporal retina kalınlığı	Orak hücre hastalığı grubu	Kontrol grubu
Pozitif korelasyon ($p<0,05$)	Foveal retina kalınlığı Santral retina kalınlığı Derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk	Foveal retina kalınlığı Santral retina kalınlığı Yüzeyel kapiller pleksusta fovea kapiller yoğunluğu
Negatif korelasyon ($p<0,05$)	Koryokapiller pleksusta akım alanı	FAZ alanı FAZ FD değeri Yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan Koryokapiller pleksusta akım alanı

FAZ: Foveal avasküler zon

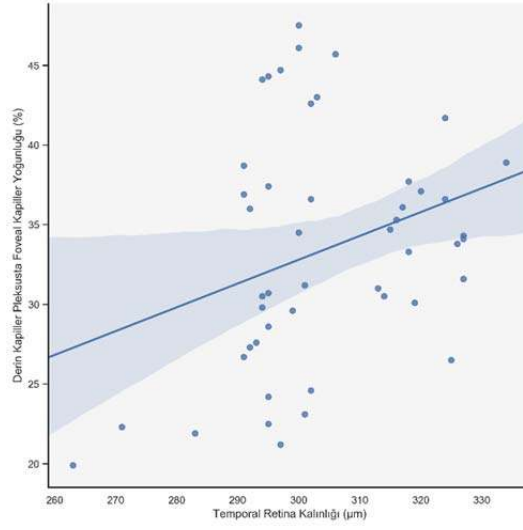
FAZ FD: FAZ çevresindeki 1 mm yarıçaplı alandaki kapiller yoğunluk



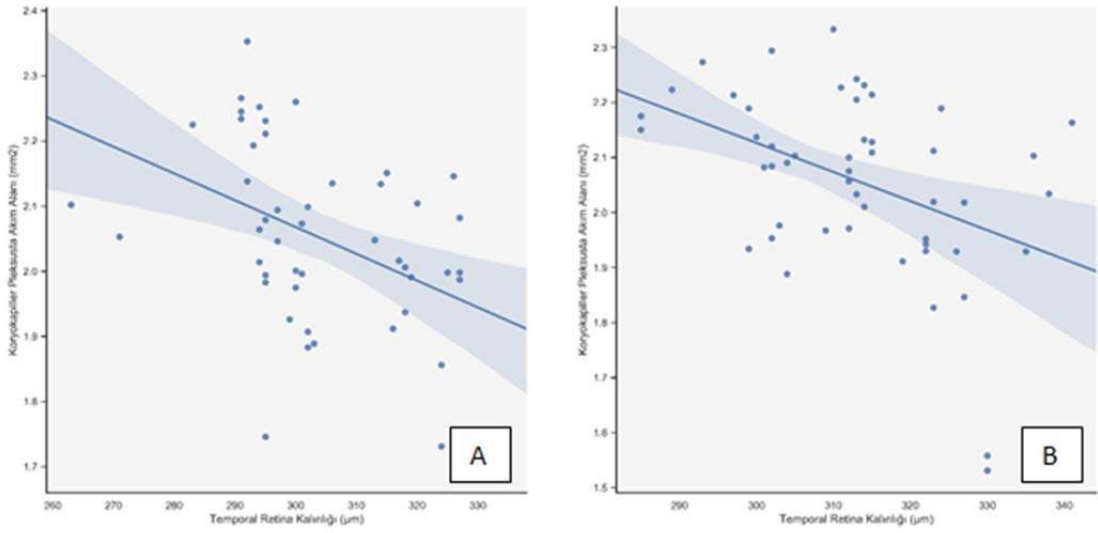
Şekil 14. Temporal retina kalınlığı ile foveal retina kalınlığı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



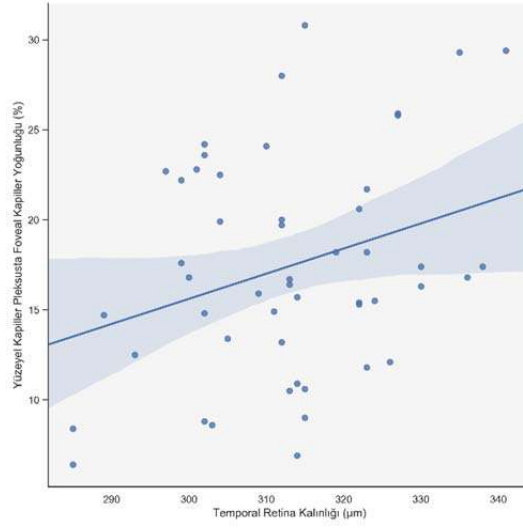
Şekil 15. Temporal retina kalınlığı ile santral retina kalınlığı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



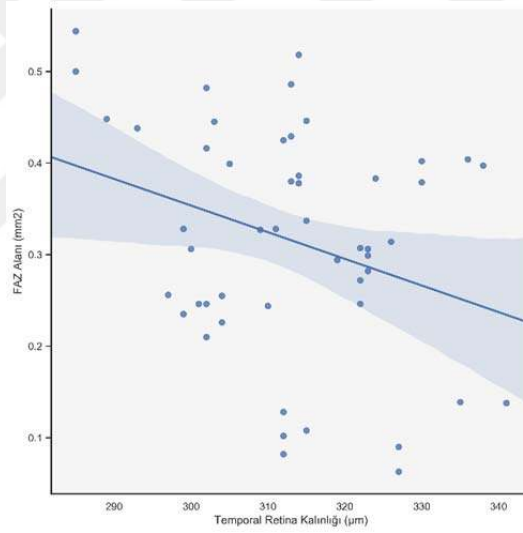
Şekil 16. Hasta grubunda temporal retina kalınlığı ile derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında korelasyon grafiği



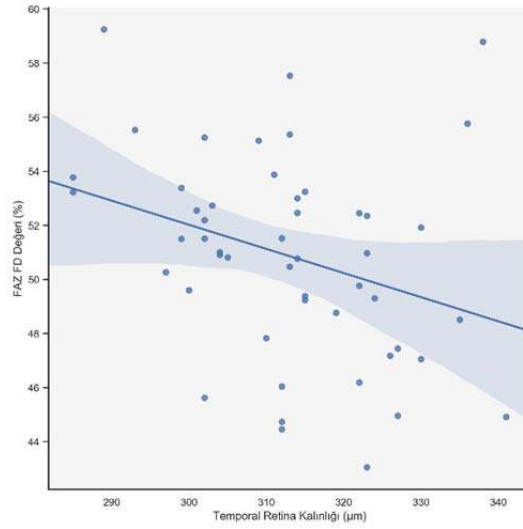
Şekil 17. Temporal retina kalınlığı ile koryokapiller pleksusta akım alanı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



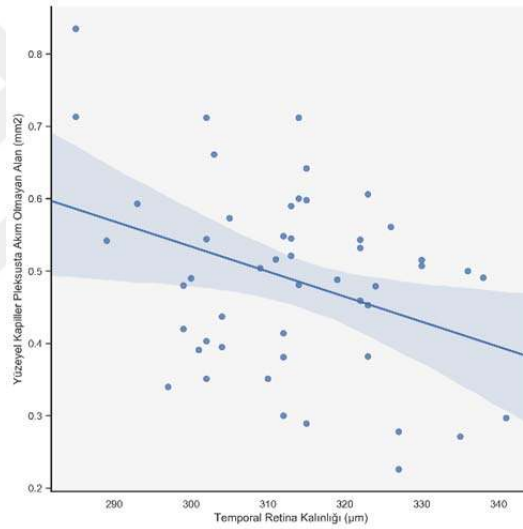
Şekil 18. Kontrol grubunda temporal retina kalınlığı ile yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında korelasyon grafiği



Şekil 19. Kontrol grubunda temporal retina kalınlığı ile FAZ alanı arasında korelasyon grafiği



Şekil 20. Kontrol grubunda temporal retina kalınlığı ile FAZ FD değeri arasında korelasyon grafiği



Şekil 21. Kontrol grubunda temporal retina kalınlığı ile yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan arasında korelasyon grafiği

Hasta ve kontrol grubuna ait FAZ alanı korelasyon analizi sonuçları tablo 9’da mevcuttur. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda FAZ alanı ile FAZ FD değeri (Şekil 22), yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan (Şekil 23) ile pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0,05$). Her iki grupta foveal retina kalınlığı (Şekil 24), santral retina kalınlığı (Şekil 25), yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk (Şekil 26), derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk (Şekil 27) arasında ise negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Orak hücre hastalığı grubunda ek olarak derin kapiller

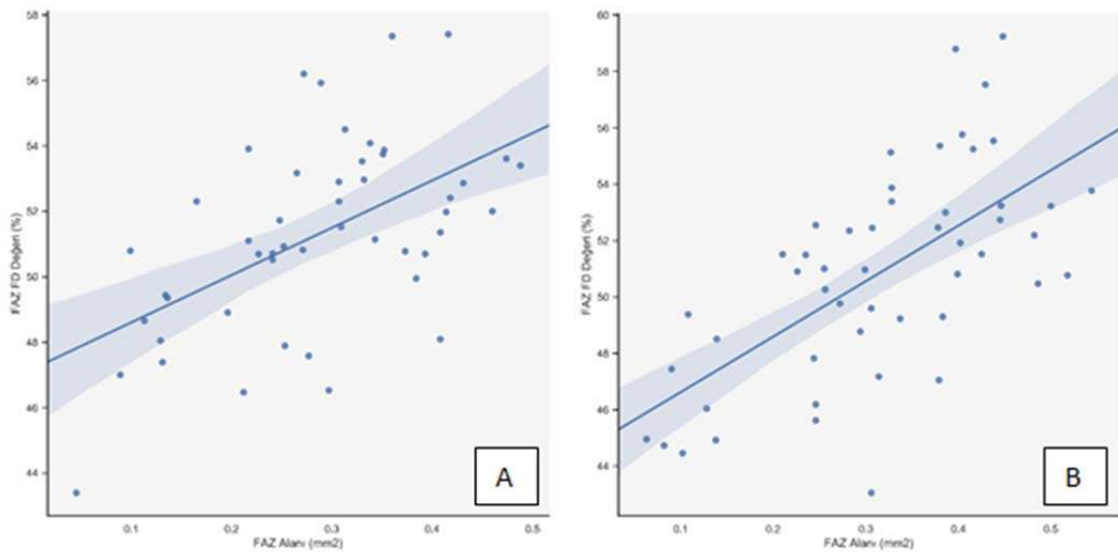
pleksusta parafoveal kapiller yoğunlukta da negatif korelasyon mevcuttu ($p<0,05$) (Şekil 28).

Tablo 9. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda FAZ alanı korelasyon analizi

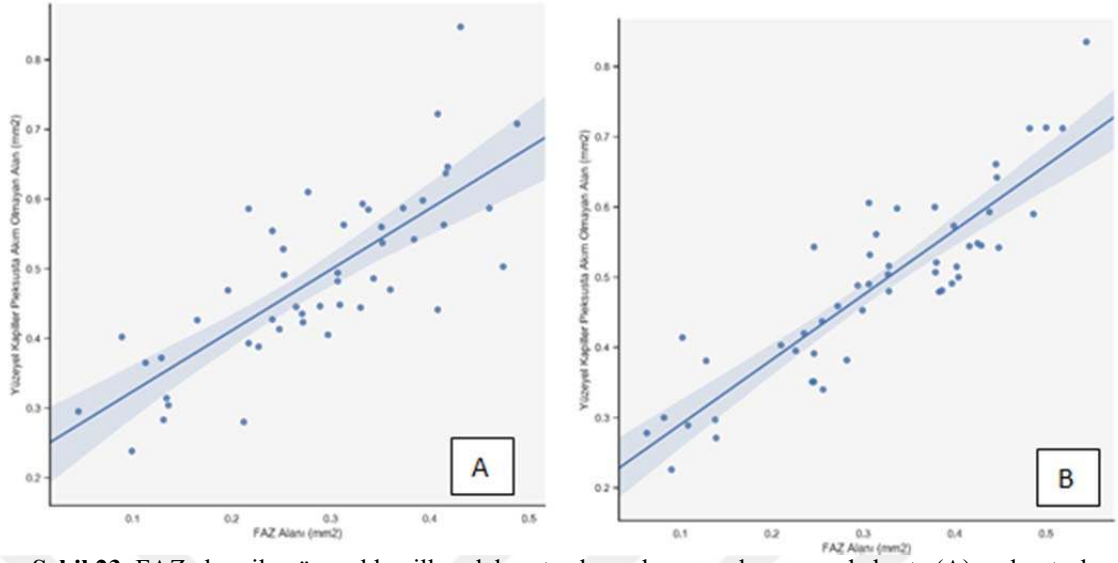
FAZ alanı	Orak hücre hastalığı grubu	Kontrol grubu
Pozitif korelasyon ($p<0,05$)	FAZ FD değeri Yüzeyel kapiller pleksus akım olmayan alan	FAZ FD değeri Yüzeyel kapiller pleksus akım olmayan alan
Negatif korelasyon ($p<0,05$)	Foveal retina kalınlığı Santral retina kalınlığı Yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk Derin kapiller pleksusta parafoveal kapiller yoğunluk Derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk	Foveal retina kalınlığı Santral retina kalınlığı Yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk Derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk

FAZ: Foveal avasküler zon

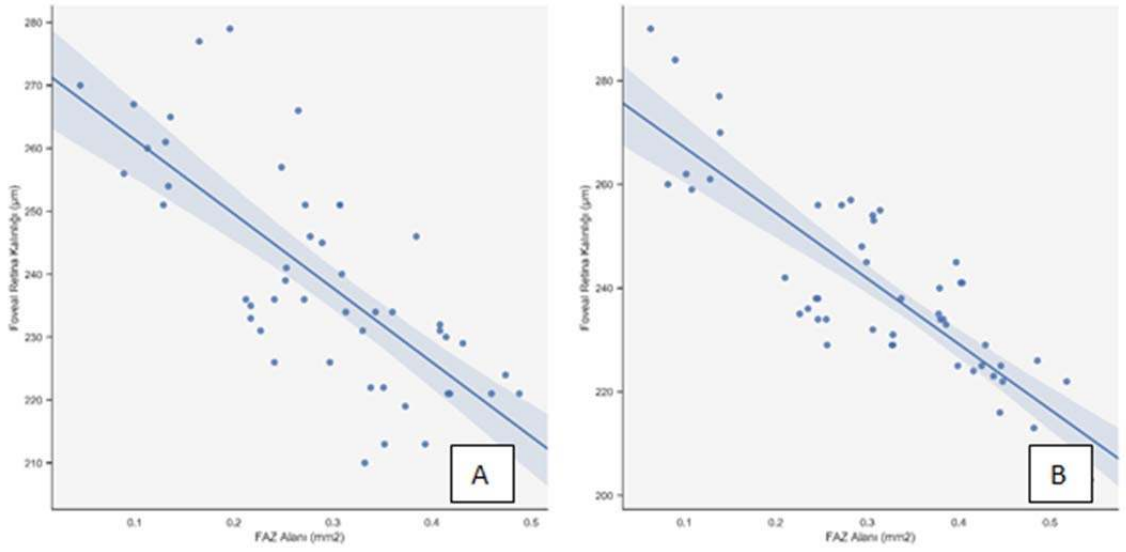
FAZ FD: FAZ çevresindeki 1 mm yarıçaplı alandaki kapiller yoğunluk



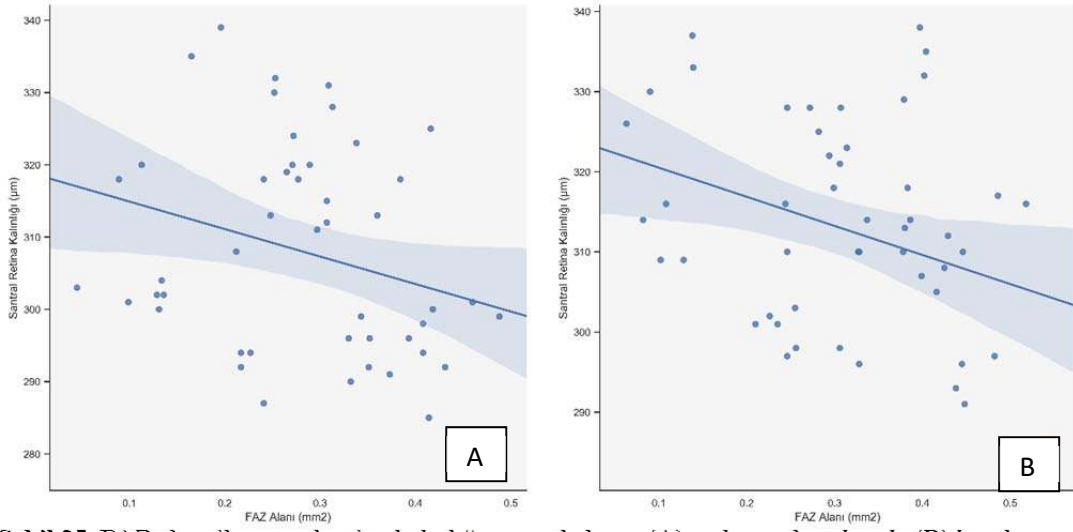
Şekil 22. FAZ alanı ile FAZ FD değeri arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



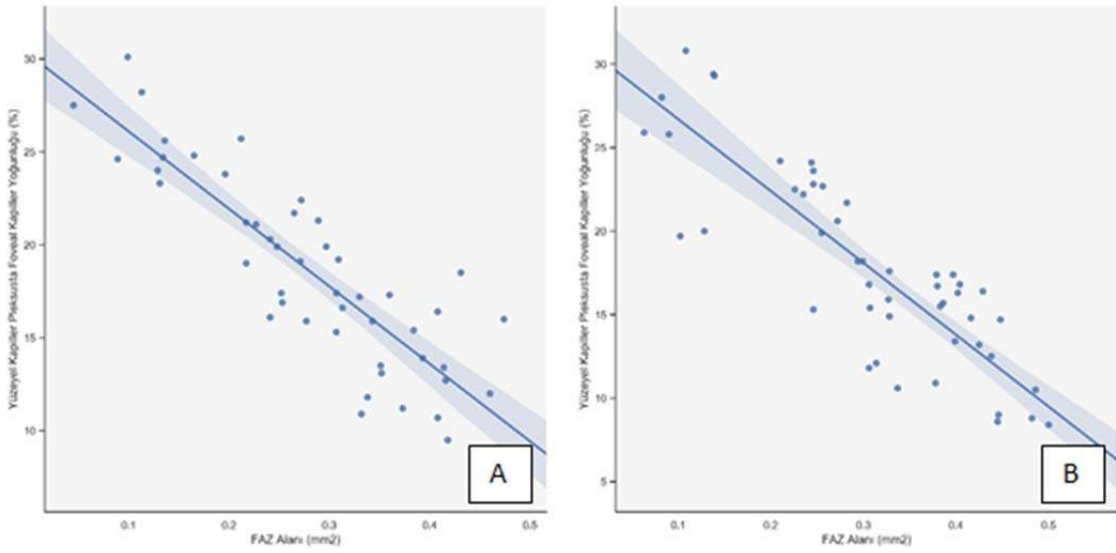
Şekil 23. FAZ alanı ile yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



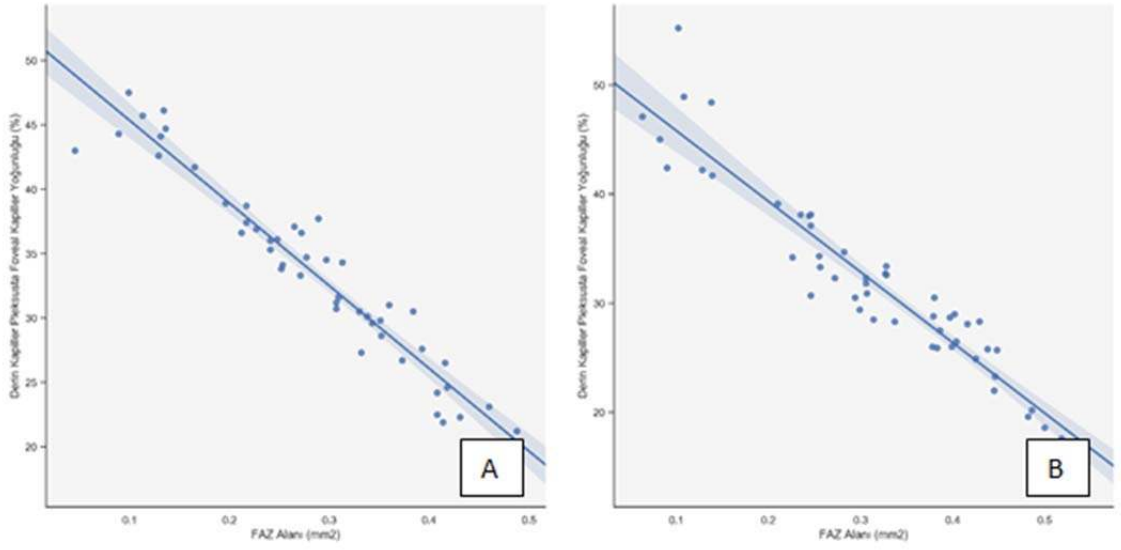
Şekil 24. FAZ alanı ile foveal retina kalınlığı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



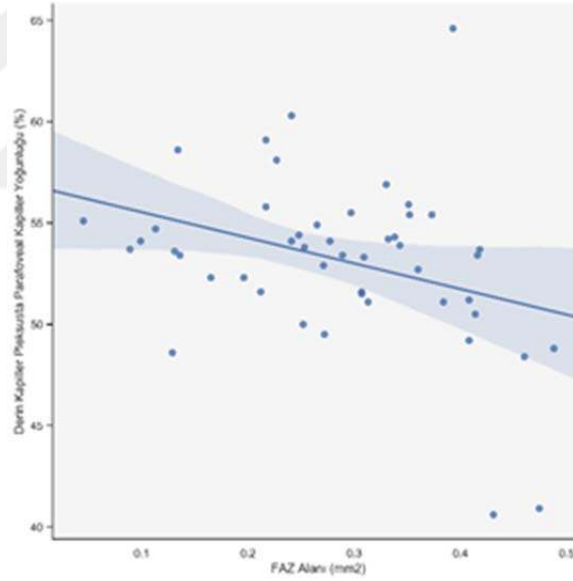
Şekil 25. FAZ alanı ile santral retina kalınlığı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



Şekil 26. FAZ alanı ile yüzeysel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



Şekil 27. FAZ alanı ile derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



Şekil 28. Hasta grubunda FAZ alanı ile derin kapiller pleksusta parafoveal kapiller yoğunluk arasında korelasyon grafiği

Hasta ve kontrol grubuna ait FAZ FD değeri korelasyon analizi sonuçları tablo 10'da mevcuttur. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda FAZ FD değeri ile yüzeyel kapiller pleksusta parafoveal kapiller yoğunluk (Şekil 29), yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan (Şekil 30) arasında pozitif korelasyon izlendi ($p < 0,05$). Hasta ve kontrol grubunda foveal retina kalınlığı (Şekil 31), yüzeyel kapiller pleksusta foveal

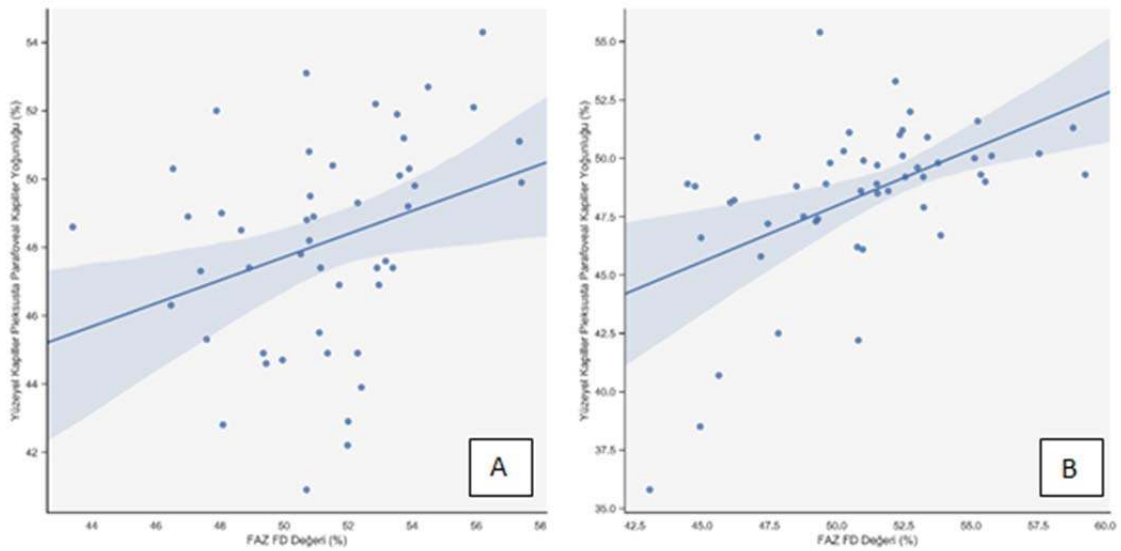
kapiller yoğunluk (Şekil 32), derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk (Şekil 33) arasında negatif korelasyon mevcuttu ($p<0,05$). Kontrol grubunda ek olarak santral retina kalınlığı ile negatif korelasyon mevcuttu ($p<0,05$) (Şekil 34).

Tablo 10. Orak hücre hastalığı ve kontrol grubunda FAZ FD değeri korelasyon analizi

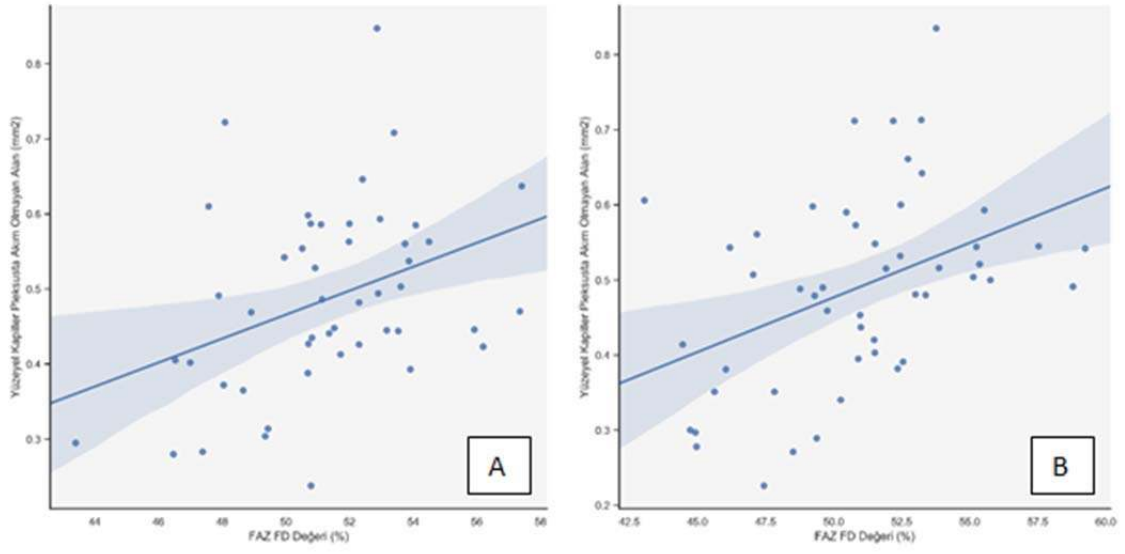
FAZ FD değeri	Orak hücre hastalığı grubu	Kontrol grubu
Pozitif korelasyon ($p<0,05$)	Yüzeyel kapiller pleksusta parafoveal kapiller yoğunluk Yüzeyel kapiller pleksus akım olmayan alan	Yüzeyel kapiller pleksusta parafoveal kapiller yoğunluk Yüzeyel kapiller pleksus akım olmayan alan
Negatif korelasyon ($p<0,05$)	Foveal retina kalınlığı Yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk Derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk	Foveal retina kalınlığı Santral retina kalınlığı Yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk Derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk

FAZ: Foveal avasküler zon

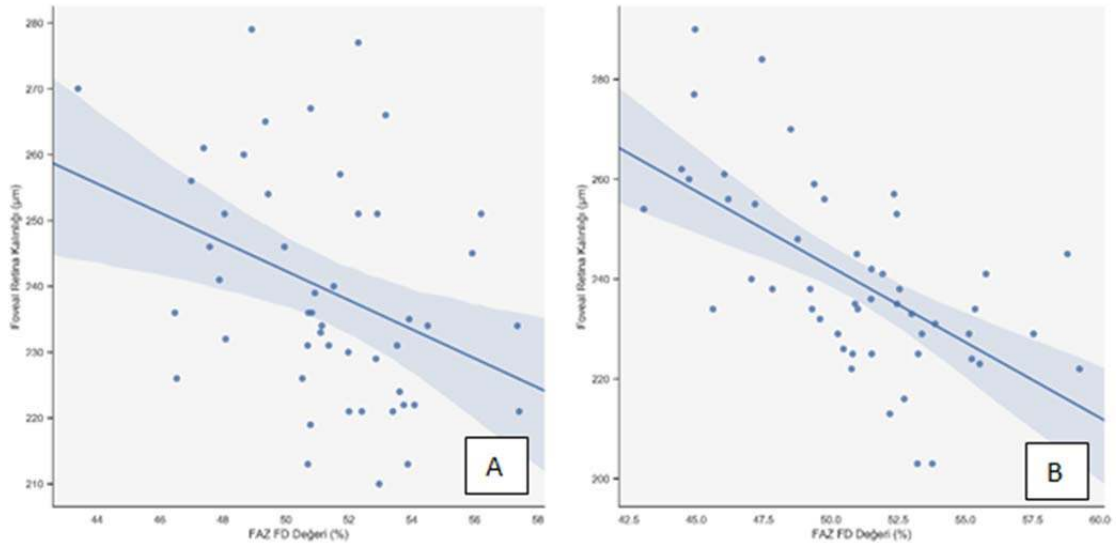
FAZ FD: FAZ çevresindeki 1 mm yarıçaplı alandaki kapiller yoğunluk



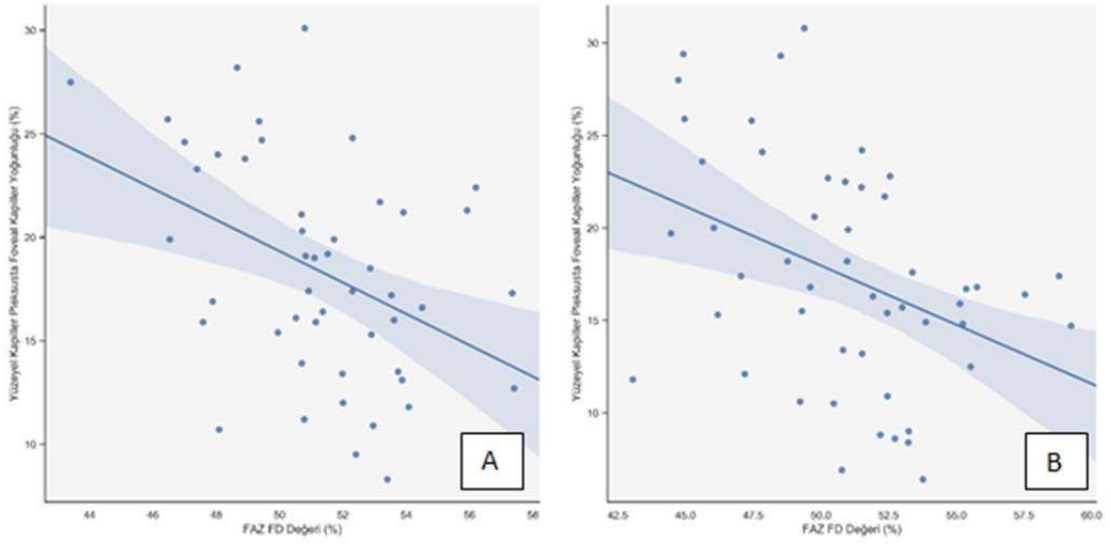
Şekil 29. FAZ FD değeri ile yüzeyel kapiller pleksusta parafoveal kapiller yoğunluk arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



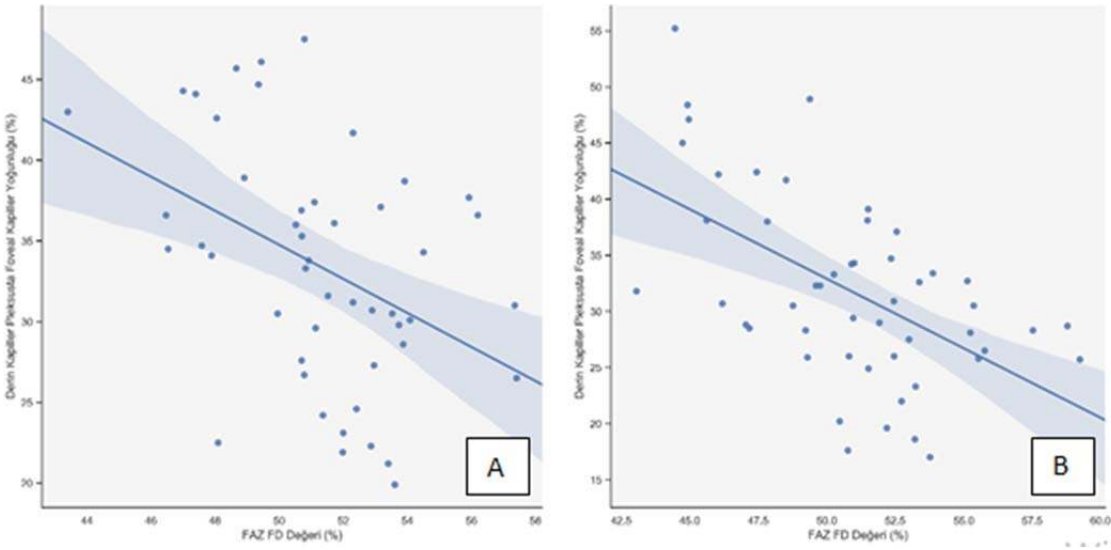
Şekil 30. FAZ FD değeri ile yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



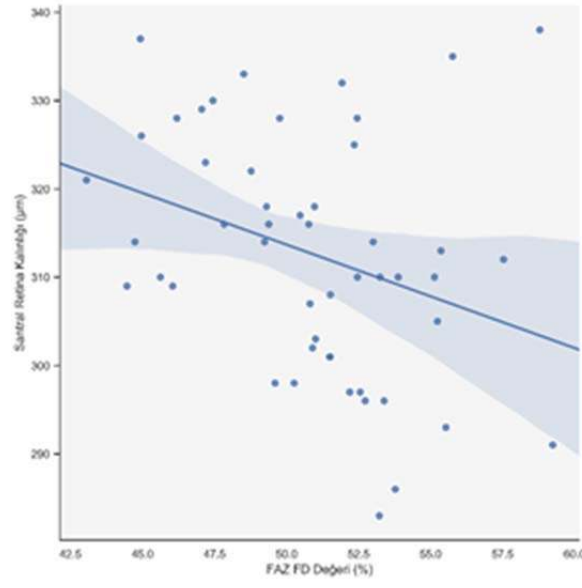
Şekil 31. FAZ FD değeri ile foveal retina kalınlığı arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



Şekil 32. FAZ FD değeri ile yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



Şekil 33. FAZ FD değeri ile derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında hasta (A) ve kontrol grubunda (B) korelasyon grafikleri



Şekil 34. Kontrol grubunda FAZ FD değeri ile santral retina kalınlığı arasında korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Orak hücre hastalığı, özellikle Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde görülen genetik hemoglobinopatilerdendir ¹²⁶. Hemoglobin genindeki aminoasitte değişiklik sonucunda anormal, oraklaşmış eritrositler oluşur. Şekli bozulmuş eritrositlerin damar endoteli ile etkileşimi sonrasında vazoklüzyon ve dokularda iskemi meydana gelir ¹²⁷. Orak hücre retinopatisi, retina damarlarında oluşan hasar sonrası görülmektedir. Yirmi aylıktan itibaren çocukluk çağında orak hücre retinopatisi gelişebilir. Yaş ile görülme sıklığı artmaktadır. Proliferatif değişiklikleri tespit edebilmek için 10 yaşından itibaren orak hücre hastalığı olanların düzenli aralıklarla göz kontrollerinin yapılması gereklidir. Orak hücre retinopatisi görülme sıklığı %18,7-93,4 arasında değişmektedir ^{128,129}. Çocuk yaş grubunda, bölgelere göre orak hücre retinopati oranının %40'a kadar çıktığı bildirilmiştir ^{77,78}. Yapılan çalışmalarda retinopati görülme sıklığının farklı olması, çocuk hastalarda perifer retinanın değerlendirilmesinin zorluğuna, çocuk ve erişkin tüm hastalara geniş açılı fundus anjiyografi yapılmamasına bağlanmaktadır. Bundan dolayı retinopati sıklığında değişkenlik olduğu vurgulanmaktadır ¹³⁰. Rosenberg JB ve arkadaşları orak hücre hastalarında klinik muayenede retinopati oranını %20,9 bulmuşlardır. Ağrı ve sekestrasyon krizlerini sık geçirenlerde retinopati oranını anlamlı olarak daha yüksek tespit etmişlerdir ⁴⁴. Talbot JF ve arkadaşları FFA'yla retinopati tespit edilen olgularda sistemik bulguları araştırmışlardır. Sonuçta retinopati ile sistemik bulgular arasında ilişki bulamamışlardır ¹³¹. Gill HS ve arkadaşları orak hücre anemili hastalarda retinopati ile genotip, sistemik hastalık, cinsiyet arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hb-SS genotipinde %14,7, Hb-SC'de %32,9, Hb-SβThal'de %3 oranında retinopati tespit etmişlerdir. Cinsiyet, sistemik hastalık ile retinopati arasında ilişki bulamamışlardır. Retinopati, Hb-SC hastalarında diğer genotiplere göre erken yaşlarda görülmüştür ¹²⁸. Ong SS ve arkadaşları çocuklarda Hb-SC'de fazla olmak üzere, genotiplere göre orak hücre hastalarında % 47-74 oranında retinopati görüldüğünü bildirmişlerdir ¹³⁰.

Orak hücre retinopatisi, nonproliferatif ve proliferatif retinopati şeklinde sınıflandırılır. Nonproliferatif retinopatide, “salmon patch” hemoraji, “iridescent” nokta, “black sunburst” lezyon görülmektedir. Bu evrede görme kaybı olmaz. Proliferatif retinopatide ise “sea fan” neovaskülarizasyon görülür. Tedavi edilmeyen

proliferatif orak hücre retinopatisi, vitreus hemorajisine, retina dekolmanına ilerleyerek görme kaybı ile sonuçlanabilir ⁷⁹. Proliferatif orak hücre retinopatisi, SC genotipinde diğer genotiplere göre daha sık görülmektedir ⁸². Welch RB ve arkadaşları Hb-SC genotipinde oraklaşan eritrositlerin retinada damarları tıkayarak, Hb-SS genotipinde ise retina damarlarında dilatasyon yaparak retinopatiye neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu yüzden iskemiye sekonder neovaskülarizasyonlarla karakterize proliferatif retinopatinin Hb-SC genotipinde sık görüldüğünü vurgulamışlardır ⁷⁶. Hb-SC genotipine sahip hastalarda yılda %2,5 oranında proliferatif retinopati geliştiği gözlemlenmiştir ⁷⁷. Orak hücre hastalarında oküler bulguların değerlendirildiği çalışmalarda Hb-SS genotipine sahip hastalar çoğunlukta olup, Hb-SS genotipi %50-79, Hb-SC genotipi %4-32, Hb-SβThal genotipi %4-10 arasında değişmektedir ^{89,130-132}. Çalışmamızda hastaların %96'sı Hb-SS, %4'ü Hb-SβThal genotipine sahipti. Olgularda klinik muayenede, retinopatinin görülmemesi nedeni Hb-SS genotipinin fazla olmasından kaynaklanmakta idi. Klinik muayene ile görülmeyen ve FFA ile tespit edilen retinopati yaklaşık %14 oranındadır ¹²⁸. Çalışmamızda FFA ile görüntülenebilen vasküler değişiklikler, olgularımızda değerlendirilemedi. Girişimsel tanı yöntemi olması, çocuklarda uygulama güçlüğü nedeniyle FFA kullanılmadı.

Orak hücre retinopatide tipik olarak perifer retina tutulumu görülse de makülada meydana gelen vasküler değişiklikler de mevcuttur ⁸³. Makülada venüler dirseklenme, mikroanevrizma benzeri noktalar, perifoveal perfüzyonda bozulma, FAZ genişlemesi orak hücre hastalığında görülen patolojilerdir. Orak hücre makülopatisinde görme keskinliği normal olsa da iskemi nedeniyle görme alanında defekt olabilir ⁸⁶. Orak hücre hastalığında retina değişiklikleri klinik muayene ve FFA ile değerlendirilir. Geniş açılı fundus florescin anjiyografinin kullanılmasıyla perifer retinada meydana gelen değişiklikler tespit edilebilmektedir. Bu sayede orak hücre retinopatisi gibi hastalıklarda perifer retinadan başlayan iskemiler erken dönemde fark edilmektedir. Orak hücre retinopatisinde FFA ile periferdeki perfüzyonun olmadığı alanlar, damar anastomozları, neovaskülarizasyonlar, hemorajiler, retina skarları; santraldeki perfüzyon olmayan alanlar, damar duvarından sızıntılar, kapiller dilatasyon, FAZ değişiklikleri değerlendirilebilir. Fakat girişimsel olması, anafilaksi riski ve çocuklarda kullanım sorunları uygulanabilirliğini azaltmaktadır ^{82,85,96}.

Retina hastalıklarında kullanılan, girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri OKT ve OKTA klinik bulgular ortaya çıkmadan önce tanısal belirteçleri göstermeleri nedeniyle değerlidir. Orak hücre retinopatisi gibi erken dönem bulguları çocukluk yaşında başlayan hastalıklarda tarama ve erken tanı, önemli yere sahip görüntüleme yöntemleridir. Çalışmamızda orak hücre retinopatinin klinik bulguları ortaya çıkmadan önceki dönemde OKTA'nın tanısal önemi gözden geçirildi. Orak hücre retinopatisinde OKTA ile yüzeysel ve derin kapiller pleksusta damar yoğunluğu, mikrovasküler yapı, akım alanları, akım olmayan alanlar, FAZ, koryokapillaris değerlendirilebilmektedir. Bu sayede retinada muayene bulguları görülmeden , görme keskinliğinde azalma olmadan, erken dönemde tanı koymak ve santral retina değişikliklerini tespit etmek mümkün hale gelmiştir^{96,133}. Pahl DA ve arkadaşları yaş ortalamaları 14,9 yıl olan, orak hücre hastalarında FFA, OKT, OKTA bulgularını değerlendirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen olguların %68,8'inde muayene ile retinopati tespit etmişlerdir. Tüm olgularda FFA ile görüntülenen retinopati bulgusu saptamışlardır. Hastaların %20'sinde OKT'de makülada incelme, OKTA'da mikrovasküler akım azalması bulmuşlardır. Klinik muayenede retinopati bulunmayanlarda OKT ve OKTA'da patoloji tespit edilmiştir⁸⁹. Bu çalışmanın sonucunda, orak hücre retinopatisinde FFA'nın duyarlı yöntem olduğunu, çocukluk döneminde tanı için OKT ve OKTA'da belirteçlerinin değerli olabileceği vurgulanmıştır⁸⁹.

Orak hücre retinopatisinde perifer iskemi, mikrovasküler oklüzyonun olduğu erken dönemde gerçekleşir. Retinada kronik perfüzyon azlığı horizontal hatta görülmektedir. Maküla temporalinde vasküler sonlanmalar horizontal hatta olmaktadır. Bu yüzden sıklıkla temporal retinada incelme ile bulgu verir. Orak hücre hastalarında, yaş ve genotipe göre değişen oranlarda maküla temporalinde incelme tespit edilmiştir. Ulusoy MO ve arkadaşları yaş ortalamaları 26,3 yıl olan orak hücre anemili hastalarda kontrol gruba göre temporal retina kalınlığını istatistiksel olarak anlamlı ince bulmuşlardır ($p<0,05$)¹³⁵. Sanfilippo CJ ve arkadaşları 33 yaşındaki orak hücreli hastanın olgu sunumunda maküla temporalinde retina katında incelme tespit etmişlerdir¹³⁶. Martin GC ve arkadaşları yaş ortalamaları 12 yıl olan olgularda temporal retina kalınlığında belirgin incelme bulmuşlardır¹³³. Bu incelemede genotiplere göre istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Falavarjani KG ve arkadaşları 36,8 yaş ortalamasına sahip orak hücre anemili hastaların %44'ünde temporal retinada incelme

tespit etmişlerdir ⁹⁶. Ong SS ve arkadaşları yaş ortalamaları 13 yıl olan olguları genotiplerine göre incelemişlerdir. Genotiplerin hiçbirinde temporal retina kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Orak hücre retinopatisine spesifik bulgu olan temporal retina incelmesinin bu çalışmada görülmemesi yaş ortalamasının düşük olmasına bağlanmıştır ¹³⁰. Retina kalınlığının değerlendirildiği çalışmalarda temporal kadran incelmesinin genotip ve yaşa bağlı olmaksızın değişkenlik gösterdiği izlenmektedir. Çalışmamızda orak hücre hastalarında temporal retina kalınlığı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak incelenmiş bulduk ($p=0,023$). Temporal retina kalınlığında istatistiksel anlamlı inceleme tespit edilmeyen çalışmalarda yaş ortalaması 13-15 yıl idi ^{89,130}. İnceleme tespit edilenlerde yaş ortalamaları 12-36,8 yıldır ^{96,133}. Çalışmamızda yaş ortalaması 17,6 yıldır.

Orak hücre retinopatisinde fovea ve parafoveada mikroinfarktlar oluşur. Mikroinfarktlar, iskemiye, mikrovasküler yapının bozulmasına, damar yoğunluğunun azalmasına neden olur. FFA'da, FAZ alanında genişleme ve sınırında düzensizleşme görülür ⁸³. Günümüzde, girişimsel olmaması ve erken dönemde bulguları görüntülemesi nedeniyle OKTA, FAZ'ı değerlendirmede tercih edilmektedir. Roemer S ve arkadaşları yaş ortalamaları 8,4 yıl, Hb-SS genotipe sahip orak hücre hastalığı olan olgularda, FAZ değişikliğini OKTA ile değerlendirmişlerdir. Yüzeysel ve derin kapiller pleksusta FAZ alanındaki genişlemenin kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0,001$) ¹³⁷. Çalışmaya alınan olgular orak hücre retinopatisi olan ve olmayanlardan oluştuğu için OKTA'nın FAZ değişikliklerinin erken dönemde yeri tam olarak aydınlatılamamıştır. Falavarjani KG ve arkadaşları orak hücre retinopatisi 10 hastanın 18 gözünü OKT, FFA ve OKTA ile değerlendirmişlerdir. Olguların makülasında %61'inde OKT'de retina katlarında inceleme, % 50'sinde FFA'da mikroanevrizma, FAZ sınırında düzensizlik, kapiller dilatasyon ve %67'sinde OKTA'da yüzeysel ve derin kapiller pleksusta perfüze olmayan alanlar saptamışlardır. FFA'da tespit edilemeyen perfüzyon bozuklukları OKTA ile tespit edilmiştir. Dört gözde ise OKT'de inceleme olmadan OKTA'da mikrovasküler anomaliler görülmüştür. OKTA'nın erken dönemde tanı amaçlı kullanılabileceğini vurgulamışlardır ⁹⁶. Çalışmada FAZ alanında bozulma olan hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırılmamıştır. Genotip, retinopati ve yaş açısından değerlendirilmemiştir. Bu yüzden FAZ alanını etkileyen faktörleri tespit etmek için net bilgiler sağlamayabilir. Alam M ve arkadaşları

orak hücre retinopatisi olanlarda, yüzeyel ve derin kapiller pleksusta FAZ alanının, kontrol grubuna göre anlamlı olarak genişlediğini saptamıştır ($p < 0,001$)¹³⁸. Bu çalışmada genotip özellikleri dikkate alınmamıştır. Hastaların yaş ortalamasının 40 yıl ve tamamında retinopati mevcut olması nedeniyle OKTA'da FAZ değişikliğinin, erken tanıdaki yerini tam olarak vurgulamamaktadır. Ong SS ve arkadaşları farklı genotiplerde, nonproliferatif ve proliferatif retinopatisi olan olgularda OKTA ile FAZ değişikliklerini incelemişlerdir. İstatistiksel anlamlı fark tespit etmemişlerdir ¹³⁰. Minvielle W ve arkadaşları farklı genotiplere sahip orak hücre retinopatili olguları FFA ve yüzeyel, derin kapiller pleksusta OKTA ile değerlendirmişlerdir. FFA'da hastaların %50'sinde makülada mikrovasküler değişiklikler, kapiller dilatasyon %44,4'ünde FAZ'da genişleme tespit etmişlerdir. OKTA'da hastaların tamamında makülada perfüze olmayan alanlar, kapiller dilatasyon ve FAZ'da genişleme görülmüştür. FFA'da makülada etkilenmenin az olmasını, FFA'nın erken döneminde FAZ yapısını ve mikrovasküler değişiklikleri değerlendirmenin zor olmasına bağlamışlardır ¹¹¹. Çalışmamızda, hasta grubunda FAZ alanı 0,283 mm² idi. Kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. FAZ alanı yaşla birlikte orak hücre anemili hastalarda artmaktadır. Ayrıca retinopati bulguları Hb-SC genotipinde daha sık görülmektedir. Hasta grubumuzun yaş ortalamasının düşük ve Hb-SS genotipine sahip hasta sayısının fazla olması nedeniyle FAZ alanında genişleme görülmemiş olabilir. Literatürdeki birçok çalışmada FAZ alanı, yüzeyel ve derin kapiller pleksusta değerlendirilmiştir. Biz FAZ alanını cihazın tanımladığı, yüzeyel ve derin kapiller pleksusun birlikte incelendiği vasküler retina katında değerlendirdik. Çalışmalarda alınan ölçümler, OKTA yazılımlarına, cihazlarına göre retinanın tanımlanan farklı katlarında ve alanlarında alınabilmektedir. Bundan dolayı OKTA verilerinde standart değerlendirme mümkün değildir.

FAZ FD değeri, FAZ çevresinde cihazın tanımladığı alanda damar yoğunluğunu göstermektedir. Diyabetik retinopati gibi, klinik muayene bulguları ortaya çıkmadan, erken dönemde mikrovasküler yapının etkilendiği hastalıklarda önemli bir yere sahiptir. FAZ FD değerini retinal ven tıkanıklığı, diyabetik retinopati, üveit gibi retinada iskemi ile seyreden hastalıkları değerlendiren çalışmalarda, FAZ FD değerinde azalma mevcuttur^{12,139,140}. Tang FY ve arkadaşları diyabetes mellitusu olan hastaları OKTA ile değerlendirmişlerdir. Retinopatisi olmayan hastalarda FAZ FD değerinde azalma tespit

edilmiştir. Nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda, retinopatisi olmayanlara göre daha fazla azalma bulunmuştur ($p<0,05$)¹². Orak hücre hastalığı, mikrovasküler yapının etkilendiği, retinada iskemiye neden olan bir hemoglobinopatidir. Orak hücre hastalığında FAZ FD değeri, retinopati bulgularının görülmediği erken dönemde tanıda önemli veriler sağlayabilir. Alam M ve arkadaşları orak hücre retinopati olgularında FD değerini incelemişlerdir. FD değerini FAZ çevresinde farklı çaptaki dairede, nazal, temporal, üst ve alt kadranda hesaplamışlardır. Her alanda FD değerinde azalma tespit etmişlerdir ($p<0,05$)¹³⁸. Biz çalışmamızda FAZ FD değerinde istatistiksel anlamlı fark tespit etmedik. Bu durum olgularımızda retinopatinin olmaması ve erken dönemde santral retinanın etkilenmemesinden kaynaklanmış olabilir.

Orak hücre anemili hastalarda retinopati, OKTA ile damar yoğunluğunun değerlendirilmesiyle klinik bulgular gelişmeden önce tespit edilebilir. Mikrovasküler oklüzyonlar, damar yoğunluğunu azaltmaktadır. Derin kapiller pleksusta etkilenme daha önce başlamaktadır. Genotip ve yaşa göre retinadaki bulgular değişmektedir. Literatürde, OKTA'da damar yoğunluğunun değişimini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur^{96,111,130,137}. Ong SS ve arkadaşları OKTA ölçümlerinde yüzeyel, derin kapiller pleksusta üst, alt, nazal, temporal kadranda ve toplam kapiller yoğunluğu değerlendirmişlerdir. Hb-SS genotipinde, yüzeyel kapiller pleksusta damar yoğunluğu açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Derin kapiller pleksusta ise üst, alt, nazal kadranda ve toplam damar yoğunluğunda istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hb-S varyant genotipinde yüzeyel kapiller pleksusta alt, temporal, nazal kadranda ve toplam damar yoğunluğunda istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Derin kapiller pleksusta ise üst, alt, nazal kadranda ve toplam damar yoğunluğunda istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hb-SS hastalarının %55'inde, Hb-S varyant hastalarının %26' sında retina katlarında incelmelerin, yüzeyel ve derin kapiller pleksusta damar yoğunluğunda azalma ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p=0,03$). Hb-SS genotipinde, derin kapiller pleksusta damar yoğunluğunda, belirli alanda daha fazla azalma görülmüştür. Diğer genotiplerde, yüzeyel ve derin kapiller pleksusta damar yoğunluğunda, geniş alanda daha az azalma tespit edilmiştir. Bu durum Hb-SC genotipinde özellikle ilerleyen yaşlarda retinopatinin, Hb-SS genotipinde ise lokal retina incelmelerinin sık görülmesini açıklayabilir¹³⁰. Sanfilippo CJ ve arkadaşları 33 yaşındaki Hb-SS genotipli

olgu sunumunda makülada, yüzeyel ve derin kapiller pleksusta damar yoğunluğunun azaldığını göstermişlerdir¹³⁶. Minvielle W ve arkadaşları yüzeyel ve derin kapiller pleksusta, parafoveal alanda damar yoğunluğunu kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı az bulmuşlardır ($p<0,05$). FFA'da makülada etkilenme olan ve olmayanlar, OKTA ile damar yoğunluğu açısından karşılaştırılmış istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir¹¹¹. Roemer S ve arkadaşları yüzeyel kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluğu hasta grubunda %25,8, kontrol grubunda %32,5 ($p<0,001$) bulmuştur. Derin kapiller pleksusta istatistiksel anlamlı fark tespit etmemişlerdir¹³⁷. Falavarjani KG ve arkadaşları orak hücre retinopatili olguların %33,3'ünde, parafoveal alanda OKTA ölçümlerini normal değerlendirmiştir. %55,5'inde yüzeyel ve derin kapiller pleksusta, %22,2'sinde ise sadece derin kapiller pleksusta perfüzyonun olmadığı alanlar gösterilmiştir. Olguların %44'ünde perfüzyon olmayan alanlar ile retina katlarındaki incelme alanları aynı lokalizasyonda tespit edilmiştir. Damar yoğunluğu ile retina kalınlığı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir⁹⁶. Croise F ve arkadaşları Golberg evreleme sistemine göre sınıflandırdıkları hastaları OKTA ile değerlendirmişlerdir. Proliferatif orak hücre retinopatisi olan hastalarda, yüzeyel kapiller pleksusta damar yoğunluğunun, temporal kadranda azaldığını tespit etmişlerdir ($p<0,05$). Ayrıca temporal kadranda, yüzeyel ve derin kapiller pleksusta damar yoğunluğu ile Goldberg evresi arasında anlamlı negatif korelasyon bulmuşlardır¹³². Pahl DA ve arkadaşları FFA ile orak hücre retinopati tanısı alan olguların %20'sinin, OKTA ölçümlerinde yüzeyel ve derin kapiller pleksusta akım azalması tespit etmiştir. Bu hastaların yarısı Hb-SS, yarısı Hb-SC genotipine sahipti. Akım azalması derin kapiller pleksusta daha belirgin görülmüştür. %80'inde ölçümlerde herhangi patoloji izlenmemiştir⁸⁹. Han JC ve arkadaşları orak hücre hastalığı olan olguları genotip, retinopati durumuna göre OKTA ile ETDRS ızgara modeline uyan alanlarda değerlendirmişlerdir. Hb-SC genotipinde, yüzeyel kapiller pleksusta temporal kadranda damar yoğunluğunda anlamlı azalma ($p=0,05$); derin kapiller pleksusta ise santral retina, parafovea, temporal, nazal, alt kadranda anlamlı azalma tespit etmişlerdir ($p<0,05$). Proliferatif orak hücre retinopatisi olan olgularda, yüzeyel kapiller pleksusta temporal kadranda, derin kapiller pleksusta santral retina, parafovea, temporal, nazal ve üst kadranda anlamlı azalma bulmuşlardır ($p<0,05$). Retina kalınlığı ile yüzeyel ve derin kapiller pleksusta damar yoğunluğu arasındaki korelasyona baktıklarında, her iki

kapiller pleksusta foveal, parafoveal, temporal kadran, üst ve alt kadran retina kalınlığı ile damar yoğunluğu arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir ¹¹² . Alam M ve arkadaşları orak hücre retinopatili olgularda yüzeyel kapiller pleksusta damar yoğunluğunu, kontrol gruba göre nazalde %8,35, üstte %9,57, temporalde %10,92, altta %9,78 oranında daha az bulmuştur ($p<0,05$). Derin kapiller pleksusta damar yoğunluğunu hasta grubunda, kontrol gruba göre nazalde %9,87, üstte %8,88, temporalde %10,46, altta %8,67 oranında daha az bulmuşlardır ($p < 0,05$) ¹³⁸ . Çalışmamızda yüzeyel ve derin kapiller pleksusta aldığımız ölçümlerde damar yoğunluğu açısından istatistiksel anlamlı fark bulmadık. Hasta grubunda, temporal kadran retina kalınlığı ile derin kapiller pleksusta foveal kapiller yoğunluk arasında pozitif korelasyon vardı. Kontrol grubunda ise korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar orak hücre retinopatisinde değişikliklerin derin kapiller pleksusta başladığını destekler niteliktedir. Hasta grubunda, FAZ alanı ile derin kapiller pleksusta parafoveal kapiller yoğunluk arasında negatif korelasyon vardı. Kontrol grubunda ise korelasyon bulunmadı. Bu veriler orak hücre hastalığında FAZ alanı değişiminin derin kapiller pleksusta parafoveal damarların etkilenmesiyle başlayabileceğini düşündürdü.

Retina katlarında meydana gelen mikroinfarktlar damar yoğunluğunu azaltır. Bunun sonucunda akımın azaldığı alanlar tespit edilir. Roemer S ve arkadaşları yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alanı, hasta grubunda $0,43 \text{ mm}^2$, kontrol grubunda $0,31 \text{ mm}^2$ bulmuştur ($p<0,001$). Damar yoğunluğunda azalma akım olmayan alanda artmaya neden olmaktadır ¹³⁷ . Minvielle W ve arkadaşları orak hücre retinopatili olguları FFA ve OKTA ile değerlendirmişlerdir. Olguların %72,2'sinde yüzeyel kapiller pleksusta, %27,8'inde derin kapiller pleksusta akım olmayan alanı, kontrol grubuna göre artmış bulmuşlardır ($p<0,001$). FFA'da maküler etkilenme tespit edilenlerde, OKTA'da akım olmayan alan, daha geniş bulunmuştur ¹¹¹ . Han JC ve arkadaşları yüzeyel ve derin kapiller pleksusta, akım olmayan alanı Hb-SC genotipinde ve proliferatif retinopatide daha geniş, akım alanını ise Hb-SS genotipinde ve nonproliferatif retinopatide daha fazla bulunmuştur ¹¹² . Çalışmamızda yüzeyel kapiller pleksusta akım olmayan alan ve koryokapiller pleksusta akım alanı ölçümlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.

Orak hücre retinopatisi Hb-SC genotipinde, erken dönemde daha sık izlenmektedir. Hb-SS genotipinde ise sistemik bulgular ön plana çıkmaktadır. Hb-SS

genotipinde ileri yaşıta göz bulguları görülme sıklığı artmaktadır. Çocukluk döneminde klinik bulgular ortaya çıkmadan önce kullanılabilecek, özellikle OKTA gibi girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri erken tanıda önemlidir.



6. SONUÇLAR

Orak hücre anemili hastalarda OKTA ile retina doku ve damar değişiklikleri değerlendirildi.

1. Orak hücre hastalığında, temporal retina kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak ince bulundu ($p=0,023$).
2. Orak hücre hastalığında erken dönem bulgusu olabilecek FAZ alan değişikliğinde, kontrol gruba göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
3. Retina derin ve yüzeysel kapiller pleksusta, damar yoğunluğu kontrol grubu ile benzer bulundu ($p>0,05$).
4. Temporal retina kadran incilmesi ile fovea retina kalınlığı, santral retina kalınlığı, derin kapiller pleksusta fovea kapiller yoğunluğu arasında pozitif; koryokapiller pleksusta akım alanı arasında negatif korelasyon bulundu.
5. FAZ alanı ile FAZ FD değeri, yüzeysel kapiller pleksusta akım olmayan alan arasında pozitif; fovea retina kalınlığı, santral retina kalınlığı, yüzeysel kapiller pleksusta fovea kapiller yoğunluğu, derin kapiller pleksusta fovea ve parafovea kapiller yoğunluğu arasında negatif korelasyon bulundu.
6. Girişimsel olmayan tanı yöntemi OKTA ile erken dönem orak hücre retinopati bulguları görüntülenebilir.
7. Yeni bir görüntüleme yöntemi olan OKTA'nın teknik özelliklerinin gelişmesi, gelecekte tanıda daha değerli verilerin elde edilmesini sağlayacaktır.
8. OKTA'nın orak hücre hastalığı retinopatisinde tanısal değerinin tam olarak anlaşılabilmesi için farklı genotipe sahip olguların değerlendirildiği, geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Archives of Internal Medicine* 1910;6:517-21.
2. Ingram VM. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature* 1957;180:326-8.
3. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. *Elsevier Academic Press*; 2011.
4. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (Hb S) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *American journal of epidemiology* 2000;151:839-45.
5. Arcasoy A, Canatan D. Türkiye 'de talasemi ve hemoglobinopatiler. 2002;2:11-9.
6. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2018;4:1-22.
7. Nagpal KC, Goldberg MF, Rabb MF. Ocular manifestations of sickle hemoglobinopathies. *Survey of ophthalmology* 1977;21:391-411.
8. To KW, Nadel A. Ophthalmologic complications in hemoglobinopathies. *Hematology/Oncology Clinics* 1991;5:535-48.
9. Kent D, Arya R, Aclimandos W, et al. Screening for ophthalmic manifestations of sickle cell disease in the United Kingdom. *Eye* 1994;8:618-22.
10. Brasileiro F, Martins TT, Campos SB, et al. Macular and peripapillary spectral domain optical coherence tomography changes in sickle cell retinopathy. *Retina* 2015;35:257-63.
11. Hoang QV, Chau FY, Shahidi M, et al. Central macular splaying and outer retinal thinning in asymptomatic sickle cell patients by spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2011;151:990-4.
12. Tang FY, Ng DS, Lam A, et al. Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. *Scientific reports* 2017;7:1-10.
13. Cho M, Kiss S. Detection and monitoring of sickle cell retinopathy using ultra wide-field color photography and fluorescein angiography. *Retina* 2011;31:738-47.
14. Hangai M. Optical Coherence Tomography Angiography. Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Macular Diseases: *Springer* 2017:89-108.
15. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International journal of retina and vitreous* 2015;1:5.
16. Christenbury JG, Klufas MA, Sauer TC, et al. OCT angiography of paracentral acute middle maculopathy associated with central retinal artery occlusion and deep capillary ischemia. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 2015;46:579-81.
17. Novais EA, Roisman L, De Oliveira PRC, et al. Optical coherence tomography angiography of chorioretinal diseases. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 2016;47:848-61.
18. Moore K, Persaud T. The developing human. Philadelphia. USA: WB Saunders Company; 1988.

19. Jakobiec FA. Ocular anatomy, embryology, and teratology: Harpercollins; 1982.
20. American Academy of O. Retina and vitreous 2017.
21. Aydın P, Akova YA. Temel göz hastalıkları: Güneş; 2001.
22. Evin D, Hadad A, Solano A, Drozdowicz B. Segmentation Fusion Techniques with Application to Plenoptic Images: A Survey. *Journal of Physics: Conference Series* 2016; 012026.
23. Rutnin U, Schepens CL. Fundus appearance in normal eyes. II. The standard peripheral fundus and developmental variations. *American journal of ophthalmology* 1967;64:840.
24. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, et al. Retinal Anatomy and Pathology. Developments in ophthalmology *Retinal Pharmacotherapeutics* 2016;55:7-17.
25. Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, et al. Aging changes in Bruch's membrane: a histochemical and morphologic study. *Ophthalmology* 1990;97:171-8.
26. Ding SS, Leow S, Munisvaradass R, et al. Revisiting the role of erythropoietin for treatment of ocular disorders. *Eye* 2016;30:1293-309.
27. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M. Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *American journal of ophthalmology* 1996;121:181-9.
28. Boulton M, Dayhaw-Barker P. The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. *Eye* 2001;15:384-9.
29. Simó R, Villarroel M, Corraliza L, et al. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier—implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy. *BioMed Research International* 2010;2010.
30. Watzke RC, Soldevilla JD, Trune DR. Morphometric analysis of human retinal pigment epithelium: correlation with age and location. *Current eye research* 1993;12:133-42.
31. Pepe IM. Recent advances in our understanding of rhodopsin and phototransduction. *Progress in retinal and eye research* 2001;20:733-59.
32. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, et al. Human photoreceptor topography. *The Journal of comparative neurology* 1990;292:497-523.
33. Tripathi RC, Tripathi BJ, Davson H. Anatomy of the human eye, orbit and anexa. 1984.
34. Kaufman PL, Alm A. Adler's Physiology of the Eye: Mosby Inc.; 2003.
35. Bron AJ. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. 1997.
36. Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and physiology of the retina. *Pediatric retina: Springer* 2011:39-65.
37. Radius RL, Anderson DR. The histology of retinal nerve fiber layer bundles and bundle defects. *Archives of ophthalmology* 1979;97:948-50.
38. Bilgin AB. Vascular anatomy of the Retina. *Re-Vit* 2012:1-5.
39. Le Goff M, Bishop P. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye* 2008;22:1214-22.

40. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, et al. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012;32:563.
41. Roy R, Saurabh K, Vyas C, et al. Choroidal Haller's and Sattler's layers thickness in normal Indian eyes. *Middle East African Journal of Ophthalmology* 2018;25:19.
42. Snead MP, Yates JR. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *Journal of medical genetics* 1999;36:353-9.
43. Physicians AC, Kelen GD, Tintinalli JE, et al. Emergency medicine: a comprehensive study guide: McGraw-Hill; 2000.
44. Rosenberg JB, Hutcheson KA Pediatric sickle cell retinopathy: correlation with clinical factors. *Strabismus* 2011;15:49-53.
45. Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, et al. Ryan's retina e-book: Elsevier Health Sciences; 2017.
46. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, et al. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949;110:543-8.
47. Elagouz M, Jyothi S, Gupta B, et al. Sickle cell disease and the eye: old and new concepts. *Survey of ophthalmology* 2010;55:359-77.
48. Tuzmen S, Schechter A. Genetic diseases of hemoglobin: diagnostic methods for elucidating β -thalassemia mutations. *Blood reviews* 2001;15:19-29.
49. Zhang D, Xu C, Manwani D, et al. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood* 2016;127:801-9.
50. Harmening DM. Clinical hematology and fundamentals of hemostasis: FA Davis Company; 2009.
51. Barabino GA, Platt MO, Kaul DK. Sickle cell biomechanics. *Annual review of biomedical engineering* 2010;12:345-67.
52. Bookchin RM, Lew VL. Sickle red cell dehydration: mechanisms and interventions. *Current opinion in hematology* 2002;9:107-10.
53. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet* (London, England) 2004;364:1343-60.
54. Hebbel RP, Yamada O, Moldow CF, et al. Abnormal adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium: possible mechanism for microvascular occlusion in sickle cell disease. *The Journal of clinical investigation* 1980;65:154-60.
55. Okpala I. Leukocyte adhesion and the pathophysiology of sickle cell disease. *Current opinion in hematology* 2006;13:40-4.
56. Wang W. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. 2004.
57. Ballas SK. Sickle cell anaemia: progress in pathogenesis and treatment. *Drugs* 2002;62:1143-72.
58. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997;337:762-9.
59. Serjeant GR. Natural history and determinants of clinical severity of sickle cell disease. *Current opinion in hematology* 1995;2:103-8.
60. Turgeon ML. Clinical hematology: theory and procedures: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

61. Gilles HM, Fletcher K, Hendrickse R, et al. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency, sickling, and malaria in African children in South Western Nigeria. *The lancet* 1967;289:138-40.
62. Emmel VE. A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. *Archives of Internal Medicine* 1917;20:586.
63. Moriarty B, Acheson R, Condon P, et al. Patterns of visual loss in untreated sickle cell retinopathy. *Eye* 1988;2:330-5.
64. Edmunds MR, Butler L. Orbital infarction with haematoma in sickle cell disease. *BMJ (Clinical research ed)* 2017;356:6651.
65. Ganesh A, Al-Zuhaibi S, Pathare A, et al. Orbital infarction in sickle cell disease. *American journal of ophthalmology* 2008;146:595-601.
66. Karacostas D, Artemis N, Papadopoulou M, et al. Case report: epidural and bilateral retroorbital hematomas complicating sickle cell anemia. *The American journal of the medical sciences* 1991;302:107-9.
67. Paton D. The conjunctival sign of sickle-cell disease. *Archives of ophthalmology* 1961;66:90-4.
68. Goldberg MF. The diagnosis and treatment of secondary glaucoma after hyphema in sickle cell patients. *American Journal of Ophthalmology* 1979;87:43-9.
69. Mehta JS, Whittaker KW, Tsaloumas MD. Latent proliferative sickle cell retinopathy in sickle cell trait. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2001;79:81-2.
70. Nagpal KC, Asdourian GK, Patrianakos D, et al. Proliferative retinopathy in sickle cell trait. Report of seven cases. *Archives of internal medicine* 1977;137:325-8.
71. Jackson H, Bentley C, Hingorani M, et al. Sickle retinopathy in patients with sickle trait. *Eye* 1995;9:589-93.
72. Asdourian G, Nagpal KC, Goldbaum M, et al. Evolution of the retinal black sunburst in sickling haemoglobinopathies. *British Journal of Ophthalmology* 1975;59:710-6.
73. Gagliano DA, Goldberg MF. The evolution of salmon-patch hemorrhages in sickle cell retinopathy. *Archives of ophthalmology* 1989;107:1814-5.
74. Romayanada N, Goldberg MF, Green WR. Histopathology of sickle cell retinopathy. *American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology* 1973;77:52-76.
75. Bonanomi MTB, Araújo JT. Funduscopy Alterations in SS and SC Hemoglobinopathies. *Ophthalmologica* 1988;197:26-33.
76. Welch RB, Goldberg MF. Sickle-cell hemoglobin and its relation to fundus abnormality. *Archives of ophthalmology* 1966;75:353-62.
77. Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, et al. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology* 2005;112:1869-75.
78. Talbot JF, Bird AC, Serjeant GR, et al. Sickle cell retinopathy in young children in Jamaica. *British Journal of Ophthalmology* 1982;66:149-54.
79. Condon PI, Serjeant GR. Behaviour of untreated proliferative sickle retinopathy. *British Journal of ophthalmology* 1980;64:404-11.

80. Penman AD, Talbot JF, Chuang EL, et al. New classification of peripheral retinal vascular changes in sickle cell disease. *British journal of ophthalmology* 1994;78:681-9.
81. Nagpal KC, Patrianakos D, Asdourian GK, et al. Spontaneous regression (autoinfarction) of proliferative sickle retinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 1975;80:885-7.
82. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *American journal of ophthalmology* 1971;71:649-65.
83. Asdourian G, Nagpal K, Busse B, et al. Macular and perimacular vascular remodelling sickling haemoglobinopathies. *British Journal of Ophthalmology*,1976;60:431-53.
84. Marsh RJ, Ford SM, Rabb MF, et al. Macular vasculature, visual acuity, and irreversibly sickled cells in homozygous sickle cell disease. *British Journal of Ophthalmology* 1982;66:155-60.
85. Stevens TS, Busse B, Lee C-B, et al. Sickling hemoglobinopathies: macular and perimacular vascular abnormalities. *Archives of Ophthalmology*, 1974;92:455-63.
86. Goldbaum MH. Retinal depression sign indicating a small retinal infarct. *American journal of ophthalmology* 1978;86:45-55.
87. Witkin AJ, Rogers AH, Ko TH, et al. Optical coherence tomography demonstration of macular infarction in sickle cell retinopathy. *Archives of ophthalmology* 2006;124:746-7.
88. Bonanomi MTBC, Lavezzo MM. Sickle cell retinopathy: diagnosis and treatment. *Arquivos brasileiros de oftalmologia* 2013;76:320-7.
89. Pahl DA, Green NS, Bhatia M, et al. Optical coherence tomography angiography and ultra-widefield fluorescein angiography for early detection of adolescent sickle retinopathy. *American journal of ophthalmology* 2017;183:91-8.
90. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA ophthalmology* 2015;133:45-50.
91. Chow CC, Genead MA, Anastasakis A, et al. Structural and functional correlation in sickle cell retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope microperimetry. *American journal of ophthalmology* 2011;152:704-11.
92. Bottin C, Racine J, Robert MP, et al. Electroretinogram findings in early-stage sickle cell retinopathy according to hemoglobin type. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017;58:3262-7.
93. DeBaun MR, Armstrong FD, McKinsty RC, et al. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119:4587-96.
94. Connes P, Verlhac S, Bernaudin FJ. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *British journal of haematology* 2013;161:484-98.
95. Hood MP, Diaz RI, Sigler EJ, et al. Temporal macular atrophy as a predictor of neovascularization in sickle cell retinopathy. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 2016;47:27-34.
96. Falavarjani KG, Scott AW, Wang K, et al. Correlation of multimodal imaging in sickle cell retinopathy. *Retina* 2016;36:111-7.

97. Lim JI, Cao D. Analysis of retinal thinning using spectral-domain optical coherence tomography imaging of sickle cell retinopathy eyes compared to age-and race-matched control eyes. *American journal of ophthalmology* 2018;192:229-38.
98. Mahmud MS, Cadotte DW, Vuong B, et al. Review of speckle and phase variance optical coherence tomography to visualize microvascular networks. *Journal of biomedical optics* 2013;18:050901.
99. Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics express* 2012;20:4710-25.
100. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015;112:2395-402.
101. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Optical coherence tomography* 1991;254:1178-81.
102. Turgut B. Retinal Hastalıklarda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi. 2016
103. Chow DR OP. OCT Angiography. *Springer* 2018:1-7.
104. Huang D, Jia Y, Gao SS, et al. OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases: Karger Publishers *OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases* 2016:6-12.
105. Phadikar P, Saxena S, Ruia S, et al. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. *International journal of retina and vitreous* 2017;3:1.
106. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *American journal of ophthalmology* 2015;160:35-44.
107. Sood P, Saxena N, Talwar DJ. OCT angiography: An upcoming tool for diagnosis and treatment of retinal vascular diseases. *The Official Scientific Journal of Delhi Ophthalmological Society* 2015;26:125-30.
108. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, et al. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. *Retina* 2015;35:2219-28.
109. Dansingani KK, Tan AC, Gilani F, et al. Subretinal hyperreflective material imaged with optical coherence tomography angiography. *American Journal of Ophthalmology* 2016;169:235-48.
110. Battaglia Parodi M, Pierro L, Gagliardi M, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Dystrophies. *Developments in ophthalmology* 2016;56:159-65.
111. Minvielle W, Caillaux V, Cohen SY, et al. Macular microangiopathy in sickle cell disease using optical coherence tomography angiography. *American Journal of Ophthalmology* 2016;164:137-44.
112. Han IC, Tadarati M, Pacheco KD. Evaluation of macular vascular abnormalities identified by optical coherence tomography angiography in sickle cell disease. *American Journal of Ophthalmology* 2017;177:90-9.
113. Cano J, Farzad S, Khansari MM, et al. Relating retinal blood flow and vessel morphology in sickle cell retinopathy. *Eye* 2019:1-6.

114. Raichand M, Goldberg MF, Nagpal KC, et al. Evolution of neovascularization in sickle cell retinopathy: a prospective fluorescein angiographic study. *Archives of Ophthalmology* 1977;95:1543-52.
115. Goldberg MF. Treatment of proliferative sickle retinopathy. *Archives of Ophthalmology* 1971;75:532.
116. Goldberg MF, Acacio I. Argon laser photocoagulation of proliferative sickle retinopathy. *Archives of Ophthalmology* 1973;90:35-44.
117. Condon PI, Serjeant GR. Photocoagulation and diathermy in the treatment of proliferative sickle retinopathy. *The British journal of ophthalmology* 1974;58:650.
118. Goldbaum M, Fletcher R, Jampol L, et al. Cryotherapy of proliferative sickle retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 1979;63:97-101.
119. Condon PI, Jampol LM, Ford SM, et al. Choroidal neovascularisation induced by photocoagulation in sickle cell disease. *British Journal of Ophthalmology* 1981;65:192-7.
120. Condon P, Jampol LM, Farber MD, et al. A Randomized Clinical Trial of Feeder Vessel Photocoagulation of Proliferative Sickle Cell Retinopathy: II. Update and Analysis of Risk Factors. *British Journal of Ophthalmology* 1984;91:1496-8.
121. Farber MD, Jampol LM, Fox P, et al. A randomized clinical trial of scatter photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. *Archives of ophthalmology* 1991;109:363-7.
122. Siqueira RC, Costa RA, Scott IU, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection associated with regression of retinal neovascularization caused by sickle cell retinopathy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2006;84:834-5.
123. Emerson GG, Lutty GA. Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. *Hematology/Oncology Clinics* 2005;19:957-73.
124. Jampol LM, Green JL, Goldberg MF, et al. An update on vitrectomy surgery and retinal detachment repair in sickle cell disease. *Archives of Ophthalmology* 1982;100:591-3.
125. Ryan SJ, Goldberg MF. Anterior segment ischemia following scleral buckling in sickle cell hemoglobinopathy. *American journal of ophthalmology* 1971;72:35-50.
126. Amisah-Arthur KN, Mensah EJE. The past, present and future management of sickle cell retinopathy within an African context. *Eye* 2018;32:1304-14.
127. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999;340:1021-30.
128. Gill HS, Lam W. A screening strategy for the detection of sickle cell retinopathy in pediatric patients. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2008;43:188-91.
129. Condon PI, Serjeant GR. Ocular findings in homozygous sickle cell anemia in Jamaica. *American journal of ophthalmology* 1972;73:533-43.
130. Ong SS, Linz MO, Li X, et al. Retinal Thickness and Microvascular Changes in Children With Sickle Cell Disease Evaluated by Optical Coherence Tomography (OCT) and OCT Angiography. *American journal of ophthalmology* 2020;209:88-98.
131. Talbot JF, Bird AC, Rabb LM, et al. Sickle cell retinopathy in Jamaican children: a search for prognostic factors. *British journal of ophthalmology* 1983;67:782-5.

132. Croisé F, Le Lez M, Pisella PJ. Role of OCT-angiography in the management of sickle cell retinopathy. *Journal Francais D'ophtalmologie* 2020;43:7.
133. Martin GC, Albuissou E, Brousse V, et al. Paramacular temporal atrophy in sickle cell disease occurs early in childhood. *British Journal of Ophthalmology* 2019;103:906-10.
134. Keane PA, Sadda SR. Retinal imaging in the twenty-first century: state of the art and future directions. *Ophthalmology* 2014;121:2489-500.
135. Ulusoy MO, Türk H, Kıvanç SA. Spectral domain optical coherence tomography findings in Turkish sickle-cell disease and beta thalassemia major patients. *Journal of current ophthalmology* 2019;31:275-80.
136. Sanfilippo CJ, Klufas MA, Sarraf D, et al. Optical coherence tomography angiography of sickle cell maculopathy. *Retinal Cases and Brief Reports* 2015;9:360-2.
137. Roemer S, Bergin C, Kaeser P-F, et al. Assessment of macular vasculature of children with sickle cell disease compared to that of healthy controls using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2019;39:2384-91.
138. Alam M, Thapa D, Lim JI, et al. Quantitative characteristics of sickle cell retinopathy in optical coherence tomography angiography. *Biomedical optics express* 2017;8:1741-53.
139. Koulisis N, Kim AY, Chu Z, et al. Quantitative microvascular analysis of retinal venous occlusions by spectral domain optical coherence tomography angiography. *PloS one* 2017;12:1764-04.
140. Kim AY, Rodger DC, Shahidzadeh A, et al. Quantifying retinal microvascular changes in uveitis using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *American journal of ophthalmology* 2016;171:101-12.

EKLER

Ek-1. Aydınlatılmış Onam Formu

Çukurova Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

“Orak Hücre Hastalığında Retinal Doku ve Damar Değişikliklerinin Değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın nasıl ve neden yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Size mevcut hastalığınız nedeniyle oftalmolojik muayene ve gerekli görüntüleme tetkikleri önerilmiştir. Bizler, hastalığınız nedeniyle görme merkezini değerlendirmek için kolay uygulanabilir, hızlı sonuç veren ve girişimsel olmayan cihazlara ihtiyaç duymaktayız. Optik koherens tomografi, fundus fotoğrafı, optik koherens tomografi anjiyografi cihazı yardımıyla bu tetkikleri yapabilmeyi hedeflemekteyiz. Bu tetkiklerin çekiminde hasta başını yerleştirmekte ve gösterilen hedefe 3-5 saniye bakması gerekmektedir. İşlemlerin radyasyon yayma gibi bir yan etkisi olmayıp tamamen zararsız bir işlemdir. Çalışmaya 40 hastanın katılması ön görülmektedir. Çalışmaya katılmanız sizin tedavi sürecinize olumsuz herhangi etkisi bulunmamaktadır. Çalışmadan elde edilecek sonuçların tüm hastaların bundan sonraki tedavi süreçlerine ışık tutması beklenmektedir.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir; bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Çalışma ile ilgili olarak ihtiyaç duyduğunuz her zaman Dr. Nuhkan Görkemli ile ÇÜTF Balcalı Hastanesi Göz Kliniği'nden iletişim kurabilirsiniz.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

Arş.Gör.Dr. Nuhkan GÖRKEMLİ

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH

AD-SOYAD

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres/Tel:

İmza:

Katılımcının annesi

Adı, soyadı:

Adres/Tel:

İmza:

Katılımcının babası

Adı, soyadı:

Adres/Tel:

İmza:

Görüşme Tanığı

Adı, soyadı:

Adres/Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Adres/Tel:

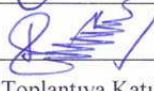
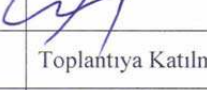
İmza:

Ek-2. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
91		4 Eylül 2019

KARAR NO 23- Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. A. Nihal Demircan yönetiminde, Prof. Dr. H. İlgen Şaşmaz'ın katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Nuhkan Görkemli tarafından yürütülmesi öngörülen, "Orak Hücre Hastalığında Retinal Doku ve Damar Değişikliklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nuhkan GÖRKEMLİ
Doğum Tarihi ve Yeri : 23.03.1991 / Melikgazi
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çarkıpare Mah. 3150 Sok. Kaya Life 2 sitesi Kat: 12
Daire: 34 Sarıçam/Adana
Telefon : 0 546 876 07 60
E-posta : gorkemlinuhkan@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Kastamonu Çatalzeytin Devlet Hastanesi, Çukurova
Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Diller : İngilizce