



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ HASTALARINDA
NEFES TUTMA MANEVRASI İLE OLUŞTURULAN HİPOKSİYE
YANITIN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ
CİHAZI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat Karapapak

İSTANBUL 2020



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ HASTALARINDA
NEFES TUTMA MANEVRASI İLE OLUŞTURULAN HİPOKSİYE
YANITIN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ
CİHAZI İLE DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat Karapapak

Prof. Dr. Dilek Güven

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar	iv
RESİMLER	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
Retina Anatomisi	2
Retinal Dolaşım	9
Optik Sinir Başı Anatomisi ve Vaskülarizasyonu.....	16
Optik Koherens Tomografi Anjiyografi	20
Santral Seröz Koryoretinopati	25
GEREÇ VE YÖNTEM	39
BULGULAR	42
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	54
KAYNAKÇA	56
ÖZGEÇMİŞ.....	63
EKLER	67

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca varlığı için kendimi şanslı saydığım, iyi bir hekim olarak yetişmem için gayret göstermiş değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Dilek Güven'e teşekkür ederim.

Eğitim süresi boyunca bilgi, deneyim ve hoşgörülerini esirgemeyen, çok şey öğrendiğim kliniğimizin değerli doktorlarından; Doç. Dr. Mehmet Demir'e, Op. Dr. Selam Yekta Şendül'e, Op. Dr. Ayşe Burcu Dirim'e, Op. Dr. Delil Özcan'a, Op. Dr. Saniye Üke Uzun'a, Op. Dr. Semra Tiryaki Demir'e, Op. Dr. Eyüp Düzgün'e, Op. Dr. Ceylan Uslu Doğan'a, Op. Dr. Hatice Bilge Araz'a, Op. Dr. Deniz Özalp'e, Op. Dr. Mediha Tok Çevik'e, Op. Dr. Sibel Zorlu'ya;

Berber çok şey paylaştığımız, dört yıl boyunca birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarımdan Dr. Hakan Kaçar'a, Dr. Abdurrahman Alpaslan Alkan, Dr. Gürcan Doğukan Arslan'a, Dr. Egemen Karataş'a ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Yoğun çalışma temposunda dahi desteklerini ve hoşgörülerini esirgemeyen kliniğimiz hemşire, sekreter ve personeline ayrı ayrı teşekkür ederim.

Benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama, desteğini hep hissettiğim ablama, her daim anlayışı ve karşılıksız özverileri için sevgili eşime teşekkür ederim.

KISALTMALAR

CO₂: Karbondioksit

DKP: Derin kapiller pleksus

ERG: Elektoretinografi

FAZ: Foveal avasküler zon

FDT: Fotodinamik tedavi

FFA: Fundus floresein anjiyografi

FK: Fokal fotokoagülasyon

FOF: Fundus otofloresans

İSYA: İndosiyanın yeşili anjiyografi

KNV: Koroidal neovasküler membran

NTİ: Nefes tutma indeksi

NTM: Nefes tutma manevrası

OA: Oftalmik arter

OKT: Optik koherens tomografi

OKTA: Optik koherens tomografi anjiyografi

PAO₂: Parsiyel oksijen basıncı

PED: Pigment epitel dekolmanı

RPE: Retina pigment epiteli

SFKK: Subfoveal koroid kalınlığı

SRA: Santral retinal arter

SRV: Santral retinal ven

SSKR: Santral seröz koryoretinopati

VD: Vasküler dansite

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

YKP: Yüzeysel kapiller pleksus

<: Küçüktür

>: Büyüktür

TABLolar

Tablo 1: Hastalarının demografik özellikleri

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubu görme keskinlikleri, aksiyel uzunluk, sferik ekivalan, fovea kalınlığı değerleri

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu yüzeysel kapiller pleksus vasküler dansiteleri

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubu derin kapiller pleksus vasküler dansiteleri

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu peripapiller vasküler dansiteleri

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubu FAZ değerleri

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubu dış retinal ve koryokapillaris akım alanı

RESİMLER

Resim 1: Retinanın histolojik kesiti

Resim 2: Makulanın topografik yapısı

Resim 3: Retinal dolaşımın anatomik yapısı

Resim 4: Optik sinir başının horizontal kesiti

Resim 5: Lamina kribrozanın elektron mikrofrafisi

Resim 6: OKTA tarama ve sinyal işleme mekanizmasının gösterimi

Resim 7: Makuladaki vasküler pleksusların anatomik lokalizasyonu ve OKTA segmentasyon sınırları

Resim 8: Yüzeysel vasküler pleksus ve FAZ çizimi

Resim 9: Çalışmamızdaki sağlıklı gönüllülerden maküla YKP OKTA görüntüsü

Resim 10: Çalışmamızdaki SSKR hasta grubundan maküla YKP OKTA görüntüsü



ÖZET

Amaç: Santral seröz koryoretinopati (SSKR) hastalarında, nefes tutma manevrası (NTM) ile oluşturulan hipoksiye bağlı vazoaaktif uyaran varlığında, beklenen normal vazoaaktivitenin izlenemeyeceğinin optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile gösterilmesi

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya 70 SSKR hastası (70 semptomatik göz, 70 asemptomatik göz) ve 70 kontrol grubu (70 göz) olmak üzere toplam 210 göz dahil edildi. Her bir göz için ayrı ayrı merkezi maküla 3 x 3 mm ve optik disk 4.5 x 4.5 mm OKTA incelemeleri yapıldı. Aynı işlem 30 saniye süre ile NTM uygulandıktan sonra tekrar edildi. NTM sonrası OKTA cihazında vasküler parametrelerin değişimi SSKR'li hastalarda ve kontrol grubunda değerlendirildi.

Bulgular: SSKR'li hastaların semptomatik gözlerinde NTM sonrası yüzeysel kapiller pleksus(YKP) ve derin kapiller pleksus(DKP) tüm alan, süperior yarı, inferior yarı, parafoveal bölge vasküler dansiteleri anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$). Fovea bölgesinde NTM sonrası damar dansitesinde hiç bir grupta anlamlı bir fark bulunmadı. Dış retinal vasküler akım alanı SSKR'li hastaların her iki gözünde NTM öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde anlamlı olarak artmıştı ($p < 0.001$). Optik disk incelendiğinde, NTM işlemi sonrası SSKR'li hastaların her iki gözünde tüm alan, disk içi, peripapillar bölge, süperior ve inferior yarı vasküler dansiteleri anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$). Akut SSKR grubunda NTM öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde YKP tüm alan, süperior yarı, inferior yarı ve parafoveal alan ile optik disk tüm alan, disk içi, süperior yarı vasküler dansitesinde anlamlı ($p < 0.05$) değişim izlendi.

Sonuç: NTM uygulanan SSKR'li hastaların her iki gözünde maküla ve optik disk vasküler dansitelerinde, kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar görülmüştür. SSKR hastalarında bozulmuş sempatik ve nörovasküler reaktiviteyi göstermede OKTA'nın yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: nefes tutma manevrası, optik koherens tomografi anjiyografi, santral seröz koryoretinopati, vasküler dansite, vazoreaktivite

ABSTRACT

Purpose: To demonstrate with optical coherence tomography angiography (OCTA) that normal vasoactivity cannot be monitored in central serous chorioretinopathy (CSR) patients in the presence of vasoactive stimuli due to hypoxia created by breath holding maneuver (BHM).

Materials and Methods: This cross-sectional study included a total of 210 eyes, including 70 SSKR patients (70 symptomatic eyes, 70 asymptomatic eyes) and 70 control groups (70 eyes). Central macula 3 x 3 mm and optic disc 4.5x4.5 mm OCTA were performed for each eye. The same procedure was repeated after breath holding maneuver for 30 seconds. The change of vascular parameters in the OCTA device after the breath holding maneuver was evaluated in patients with CSR and the control group.

Results: When evaluated before and after BHM in symptomatic eyes of CSR patients; superior hemi, inferior hemi, parafoveal region vascular densities of superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) whole image significantly decreased ($p < 0.05$). Vascular density change after BHM in the foveal region was not significant in all groups. Outer retinal flow area was significantly increased when evaluated before and after BHM in both eyes of patients with CSR ($p < 0.001$). When the optic disc was evaluated before and after BHM procedure, the whole image, inside disc, peripapillary region, superior and inferior hemi vessel densities decreased significantly in both eyes of patients with CSR ($p < 0.05$). When acute CSR patients were evaluated before and after BHM, significant changes were observed in the whole image, superior hemi, inferior hemi, parafoveal area of the SCP, and in the whole image, inside disc, and superior hemi of the optic disc.

Conclusion: There were significant differences in macular and optic disc vascular densities in both eyes of patients with CSR who underwent BHM compared to the control group. It is thought that OCTA may be useful in demonstrating impaired sympathetic and neurovascular reactivity in CSR patients.

Keywords: breath-holding maneuver, central serous chorioretinopathy, optical coherence tomography angiography, vascular density, vasoreactivity

GİRİŞ VE AMAÇ

Retinal dokunun yapısı ve işlevindeki karmaşıklık, onu metabolik olarak vücudun en aktif yerlerinden biri yapar [1]. Oküler dolaşım, retinal fonksiyonun homeostazisini sağlamak için düzenlenmektedir. Retinanın yüzeyel katmanları santral retinal arter (SRA), derin katmanları ise koroidal dolaşımdan beslenir. Retinanın nöronal aktiviteleri sürdürmek ve metabolik ihtiyaçlarını sağlamak için, iki vasküler sistemdeki kan akımı iyi regüle edilmiştir [2]. Oküler dolaşımın düzenlenme mekanizmasının anlaşılması önemlidir, çünkü oküler dolaşım bozukluğu ciddi retina bozukluklarına neden olabilir. Koroidin insan vücudunda en yüksek perfüzyon oranına sahip olması nedeniyle, yapısındaki değişiklikler koroidal ve dolayısıyla oküler kan akımının değerlendirilmesine yardımcı olur [3]. Parsiyel oksijen basıncındaki (PaO_2) farklı seviyelerin retinal damarlardaki etkileri üzerine yayınlanmış çalışmalar incelendiğinde, oksijen seviyesindeki artışın (hiperoksi) vazokonstrüksiyona ve kan akımında bir azalmaya neden olduğunu; azalan oksijen seviyesinin (hipoksi) ise vazodilatasyonun tetiklenmesine ve kan akımının artmasına neden olduğu izlenmiştir [4]. Retinal damarlar, otonom sinir sistemi kaynağı olmadan vasküler dilatasyonu ve konstriksiyonu, dolayısıyla kan akımını düzenleyebilmeleri bakımından eşsizdir [5].

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), retina mikrovasküler yapısının non-invaziv yüksek çözünürlüklü görüntülenmesini sağlamak için kızılötesi dalga boylarını kullanan klinik pratikte artan uygulamaları olan yeni bir tanı aracıdır [6]. OKTA'nın son zamanlardaki gelişimi, oküler dolaşımın kapiller seviyeye kadar haritalanmasını sağlamıştır. OKTA, fizyolojik ve patolojik değişikliklere yanıt olarak mikrovasküler değişimi ölçmek için büyük bir potansiyele sahiptir. Vasküler reaktivite, hipoksi gibi vazoaktif uyaranlara verilen vasküler cevap olarak bilinir. Vasküler yapıların alveoler PaO_2 dalgalanmalarını kompanse edebildiği vasküler düzenleme aralığını değerlendirmek için vazoreaktivite kullanılabilir [3].

Santral seröz koryoretinopati (SSKR), makulada seröz nörosensoryal retina dekolmanı ile karakterizedir, özellikle orta yaşlı yetişkinleri etkiler [7]. Bu koryoretinal hastalık retina pigment epiteli (RPE)'nin fokal lezyonları ve koroidal dolaşım bozukluğu ile ilişkilidir [8]. Hastalığın ilk tanımlanmasından bu yana SSKR patogenezi ilgi odağı olmuştur. Stres eğilimli kişilik, artmış sempatik aktivite, sistemik

kortikosteroid kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, gebelik ve helikobakter pylori ile mide kolonizasyonu gibi çeşitli risk faktörleri dikkat çekmektedir [9]. Patogenez hakkında yapılan farklı çalışmalar incelendiğinde etiyoloji henüz kesin olarak belirlenememesine rağmen birçok çalışma sonucunda vasküler geçirgenlik ve vazoreaktivitenin SSKR hastalarında bozulduğu görülmektedir. Akut SSKR'nin patogenezinde koroidal akım artışının geçerli olduğunu savunan bir çalışmada, koroidal akımının SSKR'nin gerilemesi ile eş zamanlı olarak azaldığı gösterilmiştir [10].

Bu çalışmada SSKR hastalarında nefes tutma manevrası (NTM) ile oluşturulan hipoksiye bağlı vazoaktif uyaran varlığında, beklenen normal vazoaktivitenin izlenemeyeceğinin OKTA ile gösterilmesi, subklinik durumlarda bu hastalara OKTA cihazı ile tanı koyabileceğinin veya riskin tespit edilebileceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

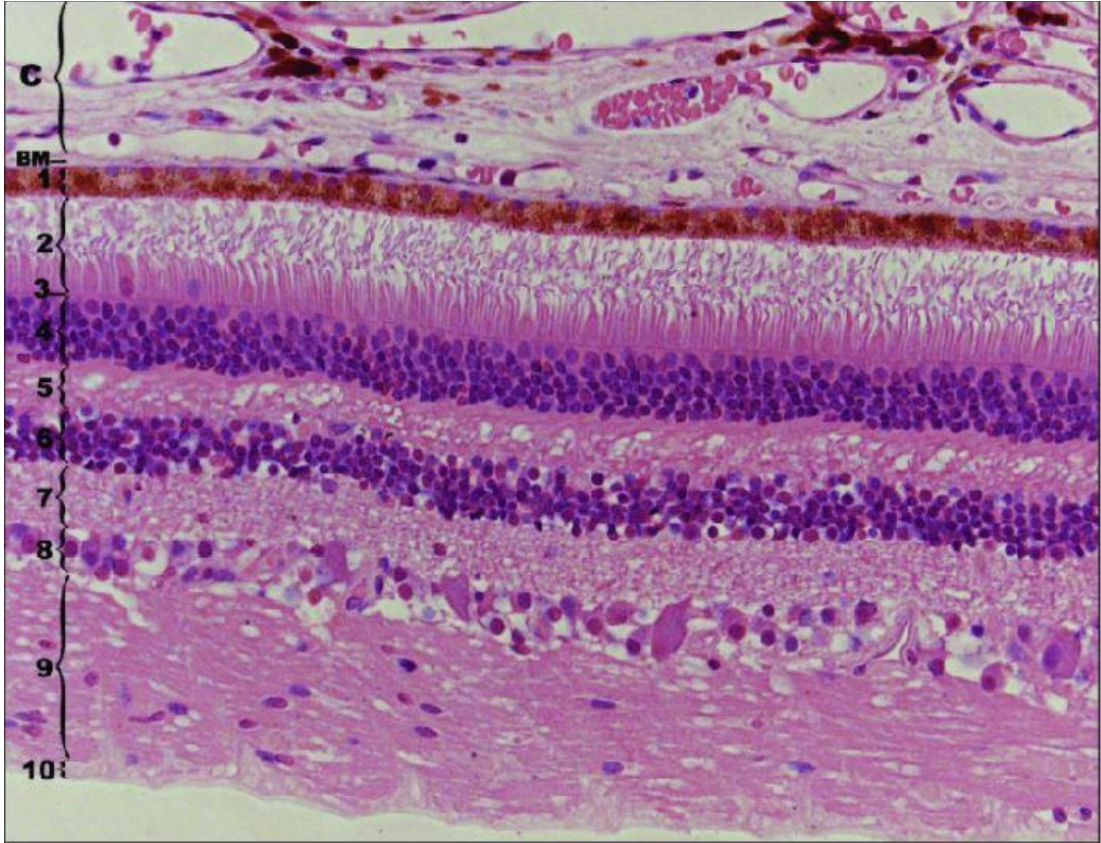
RETİNA ANATOMİSİ

Embriyolojik olarak retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu gelişir. İntrauterin hayatın birinci ayında optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır ve lens vezikülü belirlemeye başlar. Aynı anda optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış gömleği RPE'yi, iç gömleği de retinanın diğer katlarını oluşturmaktadır [11]. Retina içte duyuşal retina ve dışta pigment epiteli olmak üzere iki esas bölümden oluşan, optik sinirden ora serrataya kadar uzanarak vitreus boşluğunun arka kısmını çevreleyen şeffaf bir dokudur. Retina, yüzey alanı yaklaşık 266 mm² olan, ince ve hassas bir sinir dokusu tabakasıdır. Ön tarafta siliyer cismin epiteli olarak devam eder. Kalınlığı optik disk kenarında 0,56 mm, ora serratada 0,1 mm olup fovea merkezinde en incedir.

İçte nöral tabaka ve dışta RPE olmak üzere iki katman mevcuttur. Bu iki katman arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Bu potansiyel fizyolojik boşluğa subretinal alan denir. Pigmentli tabaka, koroide sıkı bir şekilde yapışır. Fakat nöral retina, pigment epiteli ve dolayısıyla koroide sadece peripapiller bölgede ve ora

serratada yapışır. Retina mikroskopik olarak incelendiğinde içten dışa doğru 10 tabakadan oluştuğu görülür (Resim 1).

1. İç sınırlayıcı membran
2. Sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış sınırlayıcı membran
9. Fotorseptör hücre tabakası
10. Retina pigment epiteli



Resim 4: Retinanın histolojik kesiti. 1. Retina pigment epitel; 2. Fotoresptör hücre tabakası; 3. Dış sınırlayıcı membran; 4. Dış nükleer tabaka; 5. Dış pleksiform tabaka; 6. İç nükleer tabaka; 7. İç pleksiform tabaka; 8. Ganglion hücre tabakası; 9. Sinir lifi tabakası; 10. İç sınırlayıcı membran; BM: Bruch membranı, C: Koroid (L. Li. Photoreceptor Sensory Cilium and Associated Disorders. In book: Ocular Diseases DOI: 10.5772/48387.)

İç sınırlayıcı membran, retinadaki tek gerçek bazal membrandır. Retina ve vitreusu birbirinden ayırır. Oluşumunda Müller hücrelerinin ayaklı çıkıntıları, vitreus fibrilleri ve mukopolisakkaritler önemlidir. Optik disk ve fovea dahil tüm retina yüzeyini örter. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzü düzgün bir yapı gösterir, fakat sinir lifi tabakasına bakan dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından dolayı dalgalanma gösterir [12].

Sinir lifi tabakası, optik diske yönelen ganglion hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur. Ganglion hücre aksonları optik sinirin lamina kribrozasına ulaşmaya kadar miyelinsizdirler. Ganglion hücre aksonları kalınlıkları 0,6 µm ila 2,0 µm arasındadır; belirgin mikrotübüller, mitokondri ve düz endoplazmik retikulum içerirler. Sinir lifi tabakası optik diskin nazal kenarında en kalınken (20-30 µm), optik diskten ora serrataya doğru gidildikçe kalınlık azalır.

Ganglion hücre tabakası, periferik retinada tek bir tabaka halindeyken, optik diskin temporal tarafında iki tabaka, foveolanın etrafında ise 6-8 kat tabaka oluştururlar [13]. Foveola ve optik sinir başında ganglion hücre tabakası bulunmaz. Kalınlığı nazal retinada 10-20 µm, maküler bölgede ise 60-80 µm arasında değişmektedir. Ganglion hücre tabakası, ganglion hücre gövdelerinin yanında nöroglia elemanlarını, Müller hücrelerinin uzantılarını ve retina damar dallanmalarını da içermektedir [14].

İç pleksiform tabaka, ikinci sıra nöronlarla (bipolar hücreler), üçüncü sıra nöronların (ganglion hücreleri) sinaps yaptıkları bölgedir. Bipolar hücre terminalleri bu bölgeye gelen uyarıları taşıırken ganglion hücreleri de iletilen uyarıları taşır. Amakrin hücreleri ve interpleksiform hücreler de bu tabakada hücreler arasındaki etkileşimlere aracılık eder. Ayrıca, Müller hücrelerinin uzantıları da bu tabakada bulunur. Kalınlığı yaklaşık olarak 18-36 µm'dir.

İç nükleer tabaka, bipolar hücrelerin, horizontal hücrelerin, amakrin hücrelerin, interpleksiform hücrelerin ve destekleyici Müller hücre çekirdeklerinin 8-12 sıra sıkı bir şekilde yerleşimiyle oluşmuştur [15]. Bu tabaka foveada bulunmaz.

Dış pleksiform tabakanın, dış üçte ikisi fotoreseptörlerin iç lifleri, Müller hücrelerinin uzantıları ile oluşurken, kalan üçte birlik kısım ise bipolar ve horizontal hücrelerin dendritleri yanında yine Müller hücrelerinin uzantıları ile oluşmaktadır. Dış pleksiform tabaka makulada en kalındır, yaklaşık 51 µm ölçülür ve ağırlıklı olarak foveadan sapan liflerden oluşur [13]. Bu katman aynı zamanda Henle'nin fiber tabakası olarak da anılır.

Dış nükleer tabaka, dış sınırlayıcı membranın iç tarafında bulunur ve fotoreseptör hücrelerinin gövde ve çekirdeklerini içerir. Optik diskin nazalinde dış nükleer tabaka yaklaşık 45 µm kalınlığındadır ve disk temporalinde 22 µm'a kadar düşer.

Dış sınırlayıcı membran, optik diskten ora serrataya kadar uzanır, sonrasında siliyer epitelin pigmentli ve pigmentli olmayan kısımları arasındaki bazal lamina ile devam eder. Gerçek bir membran yapısında değildir ve yaklaşık 1 mikron kalınlığındadır. Fotoreseptör hücreleri ile Müller hücrelerinin aralarındaki bağlardan oluşur.

Fotoreseptör hücre tabakası, rodlar ve konular olmak üzere iki tip retinal fotoreseptör hücresi içerir. Dış segmentlerinde ışığı nöroelektirik enerjiye çevirmeye yarayan görme pigmentini içerirler [14]. İç segmentlerinde metabolik aparatı, perikardiyal bölgelerinde ise hücre çekirdeğini barındırırlar. Dış lif ve sinaptik uç ise iç bölgelerinde yer alan diğer iki bölümleridir.

Rod hücreleri loş ışıklı ortamlarda, koniler ise parlak ışıklı ortamlarda görüntü algılamaktan sorumludurlar. Bu hücrelerin yoğunlukları retinada buldukları yerlere göre farklılık gösterir. Foveada hiç rod bulunmazken koniler ise bu bölgede en yüksek konsantrasyona sahiptirler.

Rodlarda bulunan rodopsin proteini, opsinin, vitamin A derivativesi 11-cis retinal aldehitin bağlanmasından oluşur, mavi-yeşil ışığa karşı en yüksek hassasiyete sahiptir (493 nm). Koniler ise üç farklı iodopsin türevidir ve içerdikleri iodopsin türüne göre üçe ayrılırlar. Bunlar; mavi dalga boyuna duyarlı koniler (440 nm), yeşil dalga

boyuna duyarlı koniler (540 nm) ve kırmızı dalga boyuna duyarlı koniler (577 nm) olmak üzere üç farklı tepe noktasındaki ışığa hassastırlar.

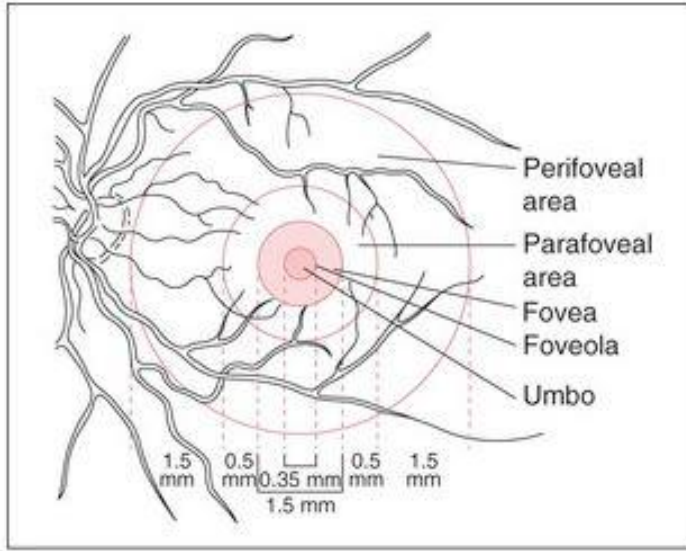
Retina pigment epiteli, retinanın en dışında yer alan, fotoreseptör hücrelerin ve altındaki koryokapillarisin işlevselliğini korumada önemli bir rol oynayan, poligonal, pigmentli hücrelerin oluşturduğu bir tabakadır. Fotoreseptörlerin dış segmentlerinin atık ürünlerini uzaklaştırarak ve etkili bir şekilde ışığı abzorbe ederek retinayı oksidasyona karşı korur [16].

Retina, merkezi (maküla) ve periferik retina olmak üzere iki bölümde incelenmektedir:

1. Santral Retina (Makula): Retinanın 6 mm çapta merkezi bölümüdür. Bu bölümde dış nükleer kattan itibaren iç katlarda sarı karotenoid bir pigment olan ksantofil (makula lutea) bulunur. Ayrıca ganglion hücreleri de birden fazla kat oluşturur. Makula santralindeki 1,5 mm çaplı çukur alana fovea santralis adı verilir. Optik diskin 3 mm temporal ve 0,8 mm inferiorunda yer alır. Merkezindeki 350-400 µm çaplı alan ise foveola olarak bilinir. Bu bölgede fotoreseptörler esas olarak konilerdir. Kapiller yapı içermez ve sadece koryokapillaristen beslenir

Maküla topografik incelemede (Resim 2);

- Umbo
- Foveola
- Fovea
- Parafovea
- Perifovea olarak değerlendirilir



Resim 2: Makülanın topografik yapısı. (From Schubert HD: Structure and function of the neural retina. In: Yanoff M, Duker JS (eds) Ophthalmology. London, Mosby, 1999)

Umbo: Foveolanın en merkezi kısmı olup histolojik olarak ince bir bazal lamina, Müller hücreleri ve konlardan oluşmaktadır. Oftalmoskopik olarak görülen foveolar refleye tekabül etmektedir. En keskin görmeyi sağlayan bölümdür, çapı 150-200 µm olup retinanın en ince olduğu bölgedir. Bu bölgede kon yoğunluğu yüksektir, mm²'de 385.000 koni mevcuttur.

Foveola: 0.35 mm çaplı yalnızca farklılaşmış, uzamış konilerin ve Müller hücrelerinin yer aldığı fovea çukurluğudur. Umbodaki kalınlığı 0.13 mm iken fovea kenarına doğru artarak 0.55 mm'ye çıkar. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µm genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveolada 1. ve 2. nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederek. Yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşur [17, 18].

Foveola kenarında yoğun olan bipolar ve ganglion hücrelerinin metabolik aktiviteleri fazladır. Bunların bozulması ile oluşan transüda ve eksüda çabucak fovea bölgesinde yerleşebilir. Bu da bölgede hipoksiye, sensorial epitelde lokalize

dekolmana, kistoid ödem oluşumuna sebep olur. Foveanın tam merkezinde koryokapillaristen beslenen, gerçek yeri floresein anjiyografi ile tespit edilebilen foveal avasküler zon (FAZ) laser ile tedavide önemli bir yere sahiptir [19].

Fovea: Maküla merkezinde olup yaklaşık 1.5 mm çaplı alandır. İç yüzeyi iç retina tabakalarının incelmeyeine bağlı olarak konkavdır. Foveada ortalama retina kalınlığı 0.25 mm'dir. Bu kabaca komşu arka kutup retina kalınlığının yarısıdır. Fovea kenarında gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalınlaşır. Fovea içerisinde ise her iki tabaka da kaybolur. Foveanın santral 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Konkavitenin kenarına doğru bazal membran kalınlığı artmaya başlar ve fovea kenarında maksimuma erişir. Fovea kenarı biyomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklinde refle olarak gözlenir.

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve gangliyon hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Bu mesafede 4-6 tabaka gangliyon hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retinanın normal mimari yapısı gözlenmektedir. Sinir lifi tabakası rölatif olarak özellikle nazal kenar papillomaküler demette kalındır. Koni-rod oranı 1:1 dir.

Perifovea: Maküla bölgesi periferik zonudur, parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda gangliyon hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Fovea merkezinden 2.75 mm mesafeye uzanır ki burada gangliyon hücre tabakası diğer periferik retinada da olduğu gibi tek katlı tabaka halindedir. Bu bölgede koni-rod oranı 1:2 dir.

2. Periferik Retina

Periferik retina görüş alanını arttırır ve dört bölgeye ayrılır: yakın perifer, orta perifer, uzak perifer ve ora serrata [13].

Yakın perifer, merkezi retinanın etrafında 1.5 mm'lik bir bölgeyi kaplar.

Orta perifer, yakın perifer etrafında 3 mm genişliğinde bir bölgedir. Orta periferde koni sayısı $100 \mu\text{m}^2$ 'de yaklaşık olarak 8-10 kadardır ve aralarında en az 3 rod hücresi bulunur.

Uzak perifer, optik diskten temporal tarafta 9-10 mm ve nazal tarafta 16 mm genişliğinde olan bir bölgedir. Bu asimetri, optik sinirin globun nazalindeki konumu ile açıklanır [20]. Bu bölgede, 100 μm^2 'de sadece 6-7 koni hücresi bulunur ve dış segmentleri daha kısadır [14]. Bu bölgeden sonra ora serrata başlar.

Ora serrata, retinanın en ön kenarıdır. Sinir dokusu bulunmadığı için duyu özelliği yoktur. Silier cisim ile retinanın birleştiği yerdir ve nöral retina burada sonlanır. Ora serrata yaklaşık 2 mm genişliğindedir ve çok katmanlı nöral retinadan, tek katlı, pigmentsiz siliyer epitel tabakasına geçiş bölgesidir [21]. Burada RPE siliyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına dönüşürken; Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç sınırlayıcı membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Retina, ora serratada siliyer epitele uzanan dentat uzantıları verir ve testere dişi görünümü oluşturur. Ora serrata ile göz ekvatoru arası mesafe temporal bölgede 6.0 mm, nazalde 5.8 mm, superiorda 5.1 mm ve inferiorda 4.8 mm'dir.

RETİNAL DOLAŞIM

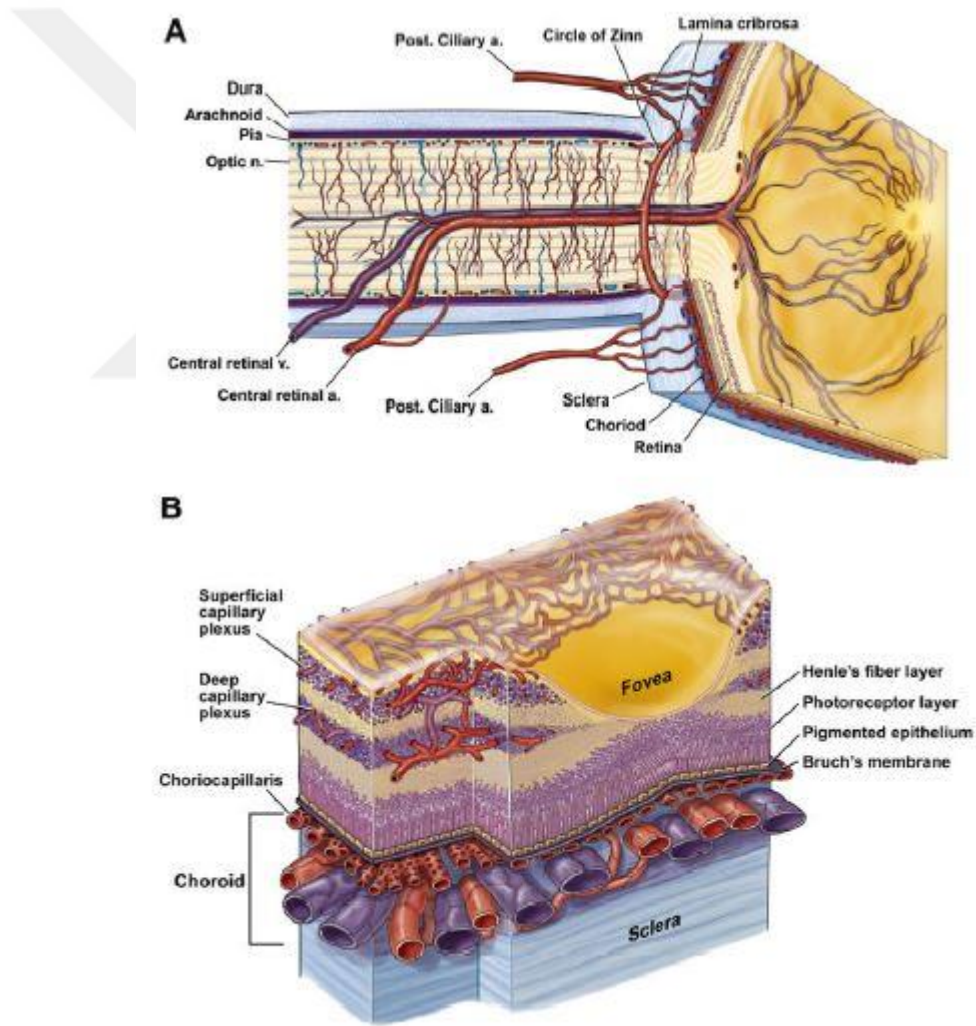
Retina mikrosirkülasyonunun patofizyolojisinin altında yatan mekanizmaların bilgisi temel klinik öneme sahiptir, çünkü iç retinanın iskemik mikroanjiyopatileri gelişmiş ülkelerde körlüğün en yaygın nedenidir [22]. Retina dolaşımındaki bozulma, kan akımı değişikliklerine yol açar, bu da retina yapısı ve fonksiyonunun korunması için gerekli oksijen ve metabolik substratların iletimini etkiler. Bu işlemler, sitrik asit döngüsüne bağlı glikoliz ve oksidatif fosforilasyon olmak üzere iki temel metabolik yoldan adenosin trifosfat oluşumuna dayanır. Dengeli bir üretim ve kullanım oranı ile hücrede yeterli bir adenosin trifosfat seviyesi korunur. Bu sadece glikolitik ve sitrik asit döngüsünün enzimatik aktivitelerinin uygun bir kontrolünü değil, aynı zamanda yeterli oksijen ve glikoz iletimini de gerektirir.

Memeli retinası tıpkı santral sinir sistemi gibi yüksek oranda glikoliz ve laktat üretimi ile yüksek oksijen tüketimi oranını korur [23, 24]. Bu fonksiyonlar, ışık iletimi ve elektriksel aktivite için gerekli iyonik gradyanları koruyarak nöral kompartmandaki homeostazı kontrol eden bariyerler yoluyla oldukça spesifik taşıma sistemleri gerektirir [25].

Retina kan akımını ölçmek için noninvaziv tekniklerin geliştirilmesindeki son gelişmeler ve retina vasküler tonusunun düzenlenmesine ilişkin deneysel bulgular retinal dolaşımın patofizyolojisi anlamamızda önemli katkılar sağlamıştır.

Retinal Dolaşımın Anatomik Yapısı

İnsanlar ve diğer primatlar dahil olmak üzere gelişmiş memelilerde metabolik substrat ve oksijenin retinaya dağıtılması, retina ve koroidal sistem olmak üzere iki ayrı vasküler sistem ile gerçekleştirilir. Retina ve koroidal damarların hepsi, internal karotidin bir dalı olan oftalmik arter (OA)'den dallanmış olsa da, morfolojik ve fonksiyonel olarak farklılık gösterirler (Resim 3).



Resim 3: Retinal dolaşımın anatomik yapısı (a-arter, b-ven, n-sinir). A, Retina ve koroid vaskülarizasyonunun optik disk aksında süperior inferior ekseninde kesiti. B, Retina ve koroid damar sistemini gösteren çizim. (J. Kur. Cellular and physiological

mechanisms underlying blood flow regulation in the retina choroid in health disease. Prog Retin Eye Res. 2012 September ; 31(5): 377–406.)

Retinanın Vasküler Yapısı

Retinal dolaşım anastomoz içermeyen bir son-arteriyel sistem (end-arterial system)'dir. Retinal arterler olarak adlandırılmalarına rağmen, SRA bile sadece bir arteriol genişliğindedir ve doğru terminoloji kullanılırsa, arterler değil, sadece retinal arterioller vardır. Arterioller, periferik retinaya doğru ilerledikçe kapiller bir yatağa beslenen daha küçük arteriol dalları ve terminal arterioller oluşturmak için bifurkasyon yapar. Terminal arterioller ana damardan neredeyse dik açılarda dallanır. İnsan gözünün yaklaşık % 25'inde, silioretinal arter optik diskin temporal kenarından yönelir ve bazı arteriollerin yanı sıra maküler bölgeyi besler [26].

Daha büyük damarlar, internal limitan membrana yakın, retinanın en iç kısmında yer alır. Duvarları, çoğunlukla astrositler olmak üzere glial hücrelerle yakın ilişki içindedir [27]. Astrositler damarları iç retina ile sınırlar ve bütünlüklerini korur [28]. Arteriyovenöz geçiş bölgelerinde daha derin damarlar retinayı dış pleksiform veya dış nükleer katmana kadar girintili hale getirebilir [29].

Santral Retinal Arter

Santral retinal arter OA'nın genellikle ilk dalıdır; bağımsız bir dal olabildiği gibi posterior siliyer arterlerden biriyle ortak bir dal da oluşturabilir. OA, internal karotid arterin bir dalıdır ve verdiği siliyer arterler ile koroidal dolaşımın oluşmasını sağlar. SRA OA'dan ayrıldıktan sonra optik sinirin altında seyrederek globa yaklaşık 10-15 mm uzaklıkta, dura ve araknoidi penetre ederek glob içine kadar optik sinirin merkezinde, santral retinal ven (SRV) ile beraber ilerler.

Bu esnada, çoğunlukla optik sinirin pial damarlarıyla anastomoz yapan, çok sayıda dal verir. Optik sinir başında, SRA genellikle alt ve üst dala ayrılır, daha sonra her biri bir retinal kadranı besleyen dallarını verir. Optik disk içinde SRA'nın lümeni yaklaşık 200 mikron çapındadır [30, 31].

Siliyoretinal Arter

Siliyoretinal arter genellikle posterior siliyer arterin direkt dalıdır, bazen peripapiller koroidden de çıkabilir. Retinaya genellikle optik diskin temporalinden girer. Oftalmoskopik verilere dayanıldığında, farklı yazarlar siliyoretinal arter varlığını %6 ile %25 arasında bildirmişlerdir [26]. Fundus floresin anjiyografide (FFA) siliyoretinal arterin, retinal arteriyel dolaşım başlamadan önce, koroidal dolum ile eş zamanlı dolduğu görülebilir. Bir FFA çalışmasında, siliyoretinal arterin bir gözde birden fazla sayıda görülme oranı %32, her iki gözde de bulunma oranı ise %15 olarak bildirilmiştir [32]. Siliyoretinal arterin boyut, sayı ve dağılımında birçok varyasyon vardır. Makülanın küçük bir kısmını besleyebildiği gibi, maküla dışındaki retinanın geniş bir alanını da besleyebilir. SRA oklüzyonu olgularında makülayı besleyen patent bir siliyoretinal arter mevcut ise hastanın merkezi görmesi kısmen korunabilir. Siliyoretinal arter koroidal dolaşımdan beslendiği için, SRA oklüde olsa da, makülanın siliyoretinal arterden beslenen kısmı iskemiden etkilenmeyecektir. SRV oklüzyonunda ise patent siliyoretinal arterin tıkanma riski vardır. Koroidal dolaşımda, retinal vasküler dolaşımın tersine, otoregülasyon bulunmaz. Bu yüzden retinal venöz akımın durduğu anda siliyoretinal arterde de akım yavaşlayarak durma riski taşır ve retinal ven oklüzyonuna siliyoretinal arter oklüzyonu eşlik edebilir [33].

Retinal Arteriyoller

Vücuttaki diğer arterlerden farklı olarak, retinal arterlerde internal elastik lamina ve kontinü düz kas katmanı bulunmaz. Bu yüzden retinal arterler anatomik olarak arteriyol olarak sınıflandırılır ve adlandırılır. İntraluminal çapın, en geniş olduğu optik disk çıkışında dahi, yaklaşık 100 mikron olması da bu sınıflandırmayı destekleyen bir özelliktir. SRA, retinal kadran dallarını verdikten sonra, periferik retinada üçüncü ve dördüncü bifürkasyonlardan sonra prekapiller (terminal) arteriyoller olarak sonlanır. Retinal arteriyol bifürkasyonları dikotomik veya dik açılı şeklinde dal verir. Retinada inter-arteriyel veya arteriyovenöz anastomozlar bulunmaz. Retinal vasküler düzende varyasyonlar var olduğundan her gözün vasküler düzeni farklıdır. Bu farklı damar yapısının kişinin tanınmasında, tıpkı parmak izi gibi kullanılabileceği söylenmektedir [30].

Kapillerler

Retinal arteriyoller, her biri yaklaşık 5 µm çapında kapiller damarlar şeklinde devam eder. Bu kapiller yapı, iki katmanlı temel bir düzende birbirine bağlı bir ağda bulunur. İlk katman sinir lifi ve ganglion hücre katmanında bulunur, ikinci katman iç nükleer tabakada daha derine uzanır. Peripapiller alanda, sinir lifi tabakasının yüzeysel kısmında, radyal peripapiller kapiller damarları oluşturan ek bir kapiller ağ bulunur [34]. Optik diskin etrafında temporal, superior ve inferior retina damarları boyunca dağılım gösterir. Perifere doğru, derin kapiller ağ kaybolur ve tek bir geniş örgülü kapiller tabaka kalır. Retinanın en periferinde yaklaşık 1.5 mm genişliğinde bir alan avaskülerdir. Kapiller avasküler zon retinal arterioller tarafından çevrelenmektedir. Muhtemelen bu durum retinal vasküler sistemin matürasyonu sırasında meydana gelen vasküler yeniden yapılanma (re-modelling) aşamasında lokal yüksek oksijen basıncından kaynaklanmaktadır [35]. Fotoresptörler dahil olmak üzere dış retina tabakaları avaskülerdir ve periferel avasküler retina bölgesi gibi metabolik enerjileri koroidden sağlar.

Arter ve ven arasında bağlantıyı sağlayan yapı kapiller damarlardır. Retinada kapillerlerin olmadığı 3 bölge mevcuttur:

1. Ora serratadan 1,5 mm gerisine kadar olan bölge
2. Fovea santralinde ortalama 0,5 mm'lik bölge (FAZ)
3. Büyük arterlere ve daha az oranda venlere komşu bölgeler

Kapiller duvarı tek katlı endotel hücre tabakası, perisit ve bazal membrandan oluşur. Endotel hücreleri birbirleri ile sıkı bağlantı yaparlar. Bu sıkı bağlantı iç kan-retina bariyerini oluşturur. Endotel hücrelerinin mitoz bölünme potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Böylece vasküler hasardan sonra kan-retina bariyerinin yeniden oluşmasına yardımcı olur. Kapiller ağ afferent arteriol, efferent venül ve arada kalan kanaldan meydana gelir. Retina dolaşımında iki ayrı kapiller ağ mevcuttur. Derin kapillerler iç nükleer tabakada, yüzeysel kapillerler ise sinir lifleri ve gangliyon hücre tabakaları arasında yer alırlar. Retina kapillerleri laminer ağ biçiminde düzenlenirler. Laminer ağ kalınlığı retina kalınlığı ile bağlantılı olarak arka kutupta 3 tabakadan periferde 1 tabakaya kadar değişir.

Venler

Venöz sistem, arteriyel düzen ile bir miktar benzerlik gösterir. SRV, venöz kanı kavernoöz sinüse drene etmek için gözü optik sinirden terkeder. Optik sinir içinde arterin temporalinde yer alan SRV'nin göz küresine giriş yerinde çapı 200 mikron ve duvar kalınlığı 35 mikronudur. Terminal damarlar, yani prekapiller arterioller ve postkapiller venüller, kapiller yatak yoluyla bağlanır. Normal retinada arteriyovenöz şant olmamasına rağmen, retina periferinde terminal arterioller ve venler büyük kapiller yapılar yoluyla bağlanır. Benzer anastomotik kapiller damarlar perifoveal terminal arteriollerini venüllere bağlayarak 400-500 mm çapında avasküler bölge oluşturur.

Retinal terminal arteriyollerden gelen kan, retinal kapiller yatağı doldurduktan sonra post-kapiller retinal venüller tarafından drene edilir. Retinal venüller, sırasıyla retinal ven dallarına ve son olarak SRV'ye boşalır. SRV'nin çapı yaklaşık 300 mikronudur. Retinal venlerin ve retinal arteriyollerin çapları arasında, venler lehine, sıklıkla 3/2 oranı vardır.

Duvarı tek tabaka endotel hücresi, subendotelyal bağ dokusu tabakası, media ve ince bir adventisyadan oluşur. Lamina kribroza bölgesi tıkanmanın en sık rastlandığı bölgedir. Lamina kribroza seviyesinde SRA ve SRV bağ dokusu ile sarılıdır ve duvarlarının bir kısmı ortaktır, her iki damar lümeni bu noktada daralır. Bu bölgedeki arter ve ven arasındaki bağ dokusunun düzensiz kalınlaşması ven üzerine bası yaparak azalmış arter akımı varlığında tromboz için gerekli türbülansı oluşturur.

Merkezi retinada retinal ven ve arteriyol dalları yakın komşulukta seyrederken, perifer retinada bu durum söz konusu değildir. Çaprazlama yerlerinde, arteriyol ve venler yakın temas halindedir; bazal membran belli noktalarda ortaktır ve damarları çevreleyen ortak fibröz bir kılıf mevcuttur. Yaşlılık ve hipertansiyon gibi sebeplerle arteriyollerde skleroz gelişmesiyle birlikte, çaprazlama noktalarında venöz lümeninde distorsiyon ve akım düzensizlikleri oluşabilir.

Retinal Damarların Yapısı

İnsanda, en büyük arteriyoller yapının duvarları beş ila yedi kat düz kas hücresinden (tunica media) oluşur. Düz kas aktin filamentleri, retinal arteriyollerin

çevresinde dairesel olarak uzanır. Vasküler ağın birkaç dalından sonra, tabaka sayısı retina periferinde sadece bir veya ikiye düşer. Retinal arteriyollerde, düz kas hücreleri hem dairesel hem de longitudinal yönlendirilir; her biri aselüler adventisya (tunika eksterna)'ya doğru artan miktarda kolajen içeren bir bazal lamina ile çevrelenir [36]. Endotel hücreleri (tunika interna'nın bir parçası) damar eksenini boyunca longitudinal yönlendirilir, bazal membranı düz kas hücreleri ve perisitlerle paylaşır. Bu bazal membran tip IV kolajen, fibronektin, laminin, matris metalloproteinazlar (MMPs-2, MMPs-9) ve serin proteazdan oluşur. Bazal membran vazoaaktif maddelerin geçişi ve uzaklaştırılması için önemli bir düzenleyici yüzey olarak işlev görür [37]. En küçük prekapiller arteriyollerde düz kas hücrelerinin dağılımı sıklıkla sporadiktir. Diğer vasküler ağların aksine, insan retinası kapiller sfinkterlerden yoksundur ve bu nedenle retinal kapiller damarlarda sürekli perfüzyon görülür [38].

Kapiller duvar üç ayrı yapıdan oluşur: endotel hücreleri, intramural perisitler ve bazal lamina. Endotel hücreleri kapiller damarın eksenini boyunca yönelir. Komşu hücrelerin karşıt yüzeyleri boyunca sıkı bağlantı kompleksleri bulunur [39]. Sıklıkla, endotel hücre süreçleri çakışmaktadır ve dudak benzeri çıkıntılar genellikle komşu hücreler arasındaki adhezyon kompleksinin yerini işaretle. Devamlı endotel hücre tabakası, intramural perisitlerin endotel hücreleri ile neredeyse bire bir oranda tabaka oluşturduğu bir bazal lamina ile çevrilidir. Klinik ve deneysel gözlemler, perisitlerin mikrovasküler büyüme ve vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir [40].

Koroidin Anatomisi ve Vasküler Yapısı

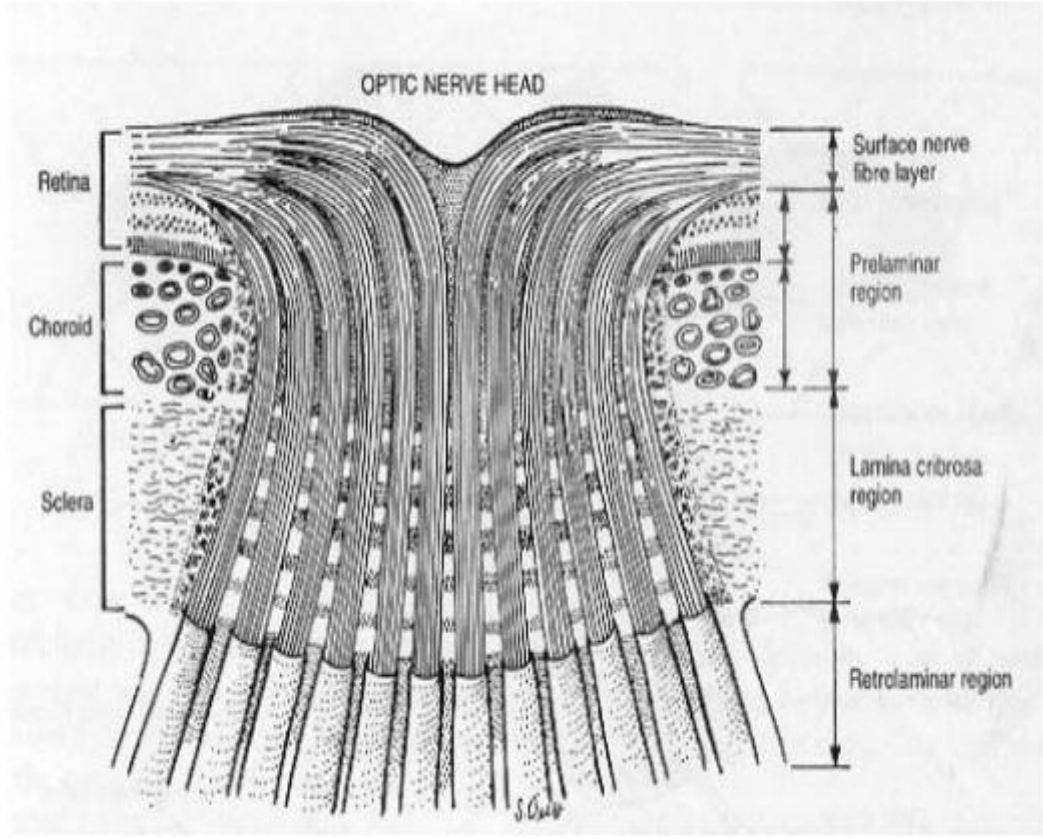
Histolojik olarak, koroid beş katmana ayrılır. Retina tarafından başlayarak, bunlar Bruch membranı, üç vasküler tabaka ve suprakroidi içerir. Haller tabakası büyük arterler ve damarlar içerirken, Sattler tabakası koryokapillaris ve venüllerin kapiller ağını besleyen orta ve küçük arteriyollerden oluşur. Koroidal dolaşım uzun, kısa siliyer arterlerden ve bir miktar ön siliyer arterlerin katkısı ile sağlanır. Koroidal arterler, Zinn halkasının uzun ve kısa arka siliyer arterleri ve dallarından (optik diskin etrafında) oluşmaktadır. Koryokapillaris, Bruch membranın karşı yoğun kapiller ağ oluşturan, çok az anastomozlu bir kapiller ağıdır. Koroidden kanın drenajının oftalmik vene açılan vorteks damarları ile gerçekleştiği düşünülmektedir [41]. Retinanın aksine,

koroid mikrodamarları fenestre bir yapıya sahiptir [42], ancak fenestrasyonlar koroid kapillerlerinde diğer dokuların kapiller damarlarında olduğu kadar sık değildir [43]. Retina damarlarının aksine, koroid dolaşımı nörojenik kontrol altındadır. Otonomik kontrol altında olan koroid kan akımı esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenmektedir. Sempatik innervasyon noradrenerjik ve nöropeptit liflerini içerirken [44], parasempatik sinirler kolinerjiktir [45]. Epinefrin ve anjiyotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direnci artırır. Ama koroidde kan akımında azalmanın aksine, net olarak kan akımında artışa sebep olurlar. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar, ancak kan akımında çok az etkisi olur. Damarları arterler, arteriyoller, kapiller damarlar, venüller olarak tanımlasak da, aslında bir damarın her bir bölümü, üretilen proteinlerin ve hücresel ilişkilerin değiştiği vasküler fenotipi temsil etmektedir [46]. Bu nedenle, retina ve koroid vasküler yatağının belirli kısımlarında hem arteriollerin hem de kapiller damarların özelliklerine sahip damar segmentleri vardır.

OPTİK SİNİR BAŞI ANATOMİSİ VE VASKÜLARİZASYONU

Optik sinirin arteriyel beslenmesi tamamen OA'nın dallarından elde edilir [47]. Oftalmik dalın olduğu noktada yaklaşık 5 mm çapında olan internal karotid arterin ilk dalıdır. OA yaklaşık 0,5 mm çapındadır ve karotisten 90 derecelik bir açıyla dallanır. OA'nın oküler dalları SRA ve genellikle birden fazla bölünen posterior siliyer dallara sahip olan ana posterior siliyer arterlerin ayrı gruplarıdır. Posterior siliyer en yaygın olan dalları medial ve lateral posterior siliyer arterdir. Ana posterior siliyer arterler, sklerayı delmeden hemen önce veya sonra birkaç kısa posterior siliyer artere ayrılır [48]. Genellikle, medial ve lateral paraoptik kısa posterior siliyer arterler anastomozdur ve sklera içindeki optik sinir çevresinde suprakoroidal boşluğun yaklaşık 100 ± 300 mm arka kısmında eliptik bir daire oluşturur. Optik sinirin anterior kısmı dört bölgeye ayrılabilir (Resim 4):

- (a) yüzeysel sinir lifi tabakası
- (b) prelaminar bölge
- (c) lamina kribroza
- (d) retrolaminar bölge



Resim 4: Optik sinir başının horizontal kesiti (Plant, G. and Spalton, D. (2016) The optic disc. Available at: <http://clinicalgate.com/the-optic-disc/> (Accessed: 9 December 2016.)

Yüzeysel Sinir Lifi Tabakası

Optik sinir başının en içteki tabakası olan sinir lifi tabakası sıkı bir şekilde dizilmiş sinir liflerinden oluşur. Bu lifler internal sınırlayıcı membran ile vitreustan ayrılır. Yüzeysel sinir lifi tabakasının vasküler paterni, hem prelaminar bölgeden hem de SRA ve dallarından oluşan bir ağdan meydana gelmektedir. Ek olarak, temporal sinir lifi tabakası siliyoretinal arterden beslenebilir. Bu bölgede koroid veya koryokapillaris katkısı gözlenmemiştir. Retinal arterlerin vasküler yatağından türeyen damarlar arteriyoller ve prekapillerler olma eğilimindeyken, prelaminar bölgeden köken alan damarlar prekapillerler ve kapiller damarlar olma eğilimindedir.

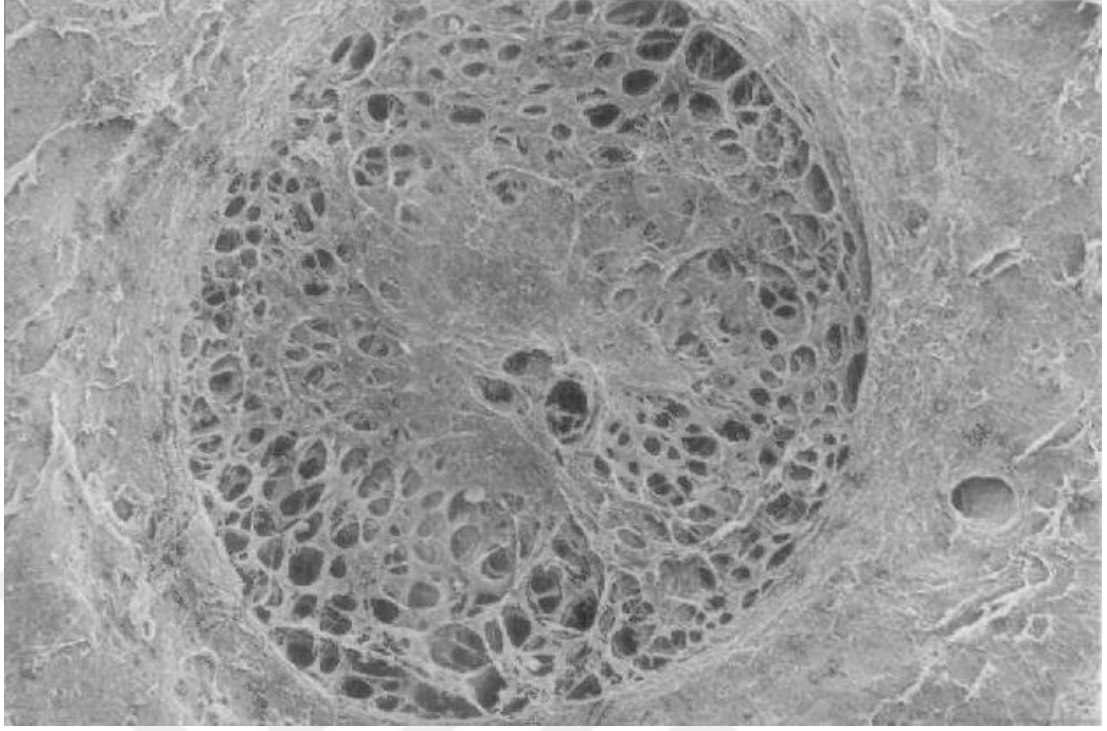
Prelaminar Bölge

Sinir lifi tabakasının hemen arkasında, peripapiller koroidin bitişiğindeki prelaminar bölge bulunur. Bu bölgede miyelinsiz aksonlar, astrositler, kapillerler ve

bağ dokusu bulunur. Astrositler tarafından çevrelenen aksonlar demetler halinde bulunur. Akson demetleri, retina katmanlarından Kuhnt dokusu denilen bir glial ara doku halkası ile ayrılır. Bu glial dokunun devamı olan Jacoby sınır dokusu ile kollajen içerikli doku halkası olan Elschnig dokusu, koroidi sinir liflerinden ayırırlar. Bu bölge, kısa posterior siliyer arterlerin doğrudan dalları ile Haller ve Zinn'in arter çemberinden köken alan damarlar yoluyla beslenmektedir. Bazı araştırmacılar ayrıca, prelaminar optik sinir başının koroidden bir miktar beslendiğini belirtmektedirler [49]. Prelaminar bölgedeki mikrovaskülarizasyon, birkaç arteriyol ve büyük ölçüde baskın prekapiller ve kapiller damarlardan oluşan yaygın bir ağ ile karakterizedir [50]. Bu damarlar sinir lifi demetleri etrafında, astrositik septalar içinde düzenlenmiştir.

Lamina Kribroza

Skleral foramen boyunca yoğun kompakt bir bant oluşturur. Bu bölge yoğun kollajen tabaka, glial tabaka yanında fibronektin, elastin ve laminin içerir. Elek şeklindeki yapısı ile içinde bulunan çok sayıdaki oval deliklerden sinirlerin ve santral retina damarlarının geçişine izin verir (Resim 5). Lamina kribroza, transvers girişli arterler tarafından beslenir. Doğrudan veya Haller ve Zinn'in arteriyel çemberi yoluyla kısa posterior siliyer arterler sinirin bu kısmına ana akım sağlamaktadır. Peripapiller koroid nadiren küçük arteriollere katkıda bulunabilir. Lamina kribroza'nın arka kısmında bulunan damarlar, ön kısımdakilerden (prekapiller ve kapiller damarlar) daha büyük olma eğilimindedir (arterioller).



Resim 5: Lamina Krirozanın elektron mikrografı. Porların boyutu, lamina kribroza merkezinden uzaklaştıkça artar; en büyük gözenekler lamina kenar boşluğuna yakındır. Jost Bruno Jonas, Christian Y. Mardin, Ursula Schlötzer-Schrehardt, Gottfried O. H. Naumann. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. Published in Investigative ophthalmology & visual science 1991)

Retrolaminar Bölge

Retrolaminar sinir aksonları retina ve optik sinir başındaki aksonlardan farklı olarak miyelinli bir yapıya sahiptir. Miyelin kılıf yapımında görevli olan oligodendrositler retrolaminar bölgede sayıca artarak astrositlerin yerini almaya başlarlar. Retrolaminar sinir intraorbital optik sinirin bir parçasıdır ve dura, araknoid, pia mater kılıfı ile çevrilidir. Akson demetleri, bağ dokusu septaları tarafından oluşturulan poligonal boşluklarda bulunur. Orbita içinde sinir, rektus kasları ile çevrilidir; superior ve medial rektus kaslarının kılıfları optik sinirin kılıfına yapışır. Optik sinirin retrolaminar kısmına kan akımının çoğu, pia materi perfore eden çok sayıda damardan meydana gelir. Retrolaminar optik sinirin intraseptal damarları öncelikle pial kılıftan çıkan arterlerden ve arteriollerden dallanan büyük prekapiller ve kapiller damarlardır. Bu pial damarlar beslenmelerini doğrudan OA'dan veya posterior

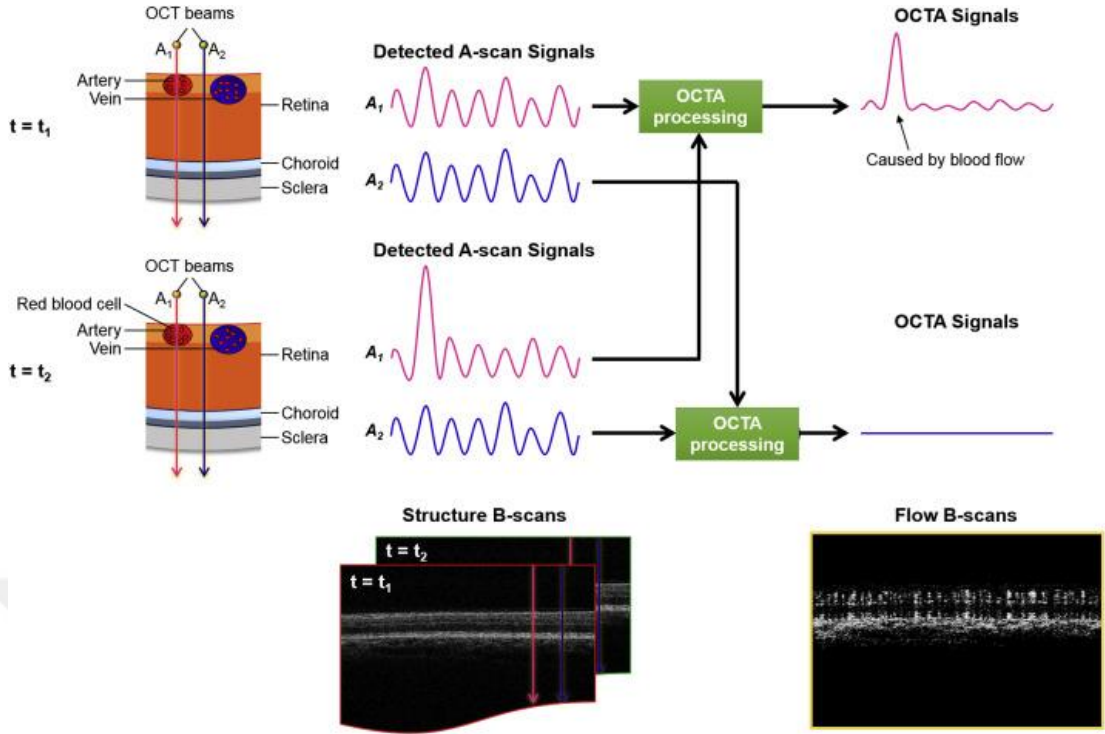
siliyer arterlerin rekürren dallarından alırlar. SRA, küçük dallar ile retrolaminar optik sinirin kanlanmasına ara sıra katkıda bulunur, ancak önemli ölçüde değildir.

OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ

OKTA, hızlı, invazif olmayan bir yöntemle retinanın tüm vasküler katmanlarının yüksek bir çözünürlüğe sahip görüntülerini üretebilir. OKTA belli bir retina alanının ardışık optik koherens tomografi (OKT) taramaları ile damar içindeki eritrositlerin hareket kontrastını elde ederek ve bunları işleyerek retinal damar ağının detaylı görüntülenmesini sağlayan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Bu anjiyografi yönteminde FFA'dan farklı olarak herhangi bir intravenöz kontrast madde kullanılmamaktadır. OKTA retinanın çeşitli tabakalarında kan akımını yüksek çözünürlükte ve hızlı olarak görüntüleyebilmekte, bu vasküler tabakalara ait üç boyutlu görüntü sağlayabilmektedir. Bu özellik neovasküler oluşumların alanlarının ve bu damarlardaki kan akımının kantitatif ölçümünü de mümkün kılmaktadır. OKTA'da herhangi bir intravenöz kontrast madde uygulanmadığından maddeye ait advers reaksiyonlar izlenmemektedir. OKTA'nın bir diğer avantajı gün içinde defalarca tekrarlanabilmesidir.

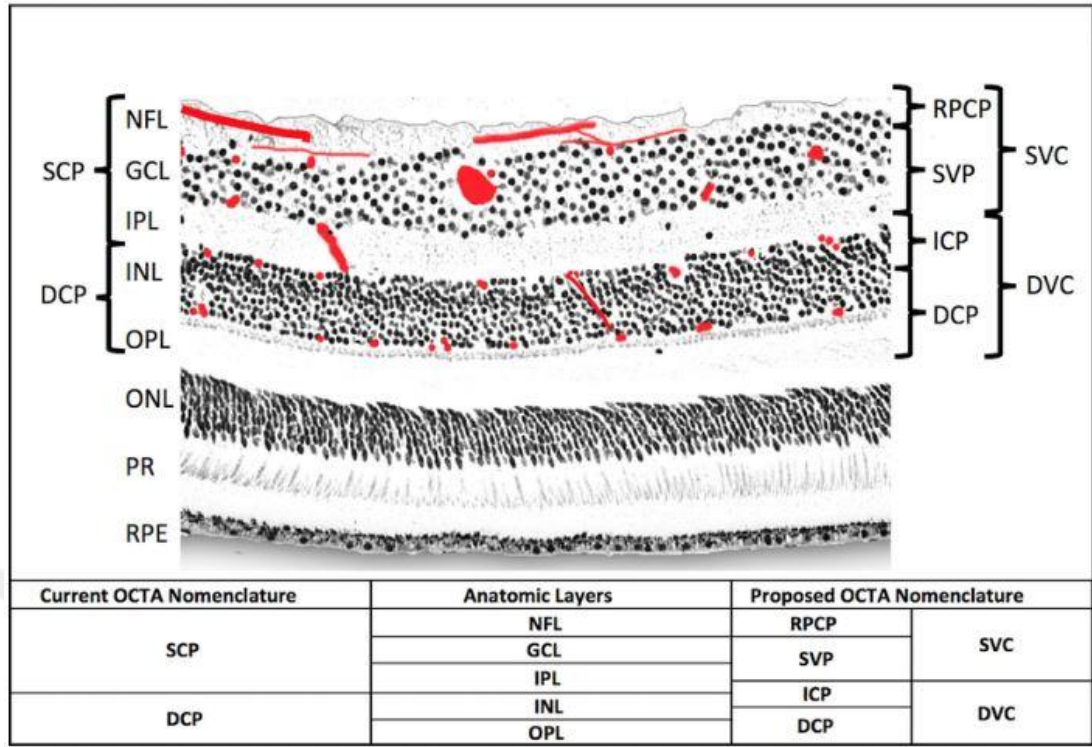
OKTA ile Retinal Vasküler Pleksusların Analizi

OKTA görüntülerinin elde edilmesi için, piyasada bulunan cihazlar göz önüne alınırsa ortalama saniyelik 68.000-70.000 A mod tarama ve 3-4 saniyelik tarama süresi gerekmektedir. OKTA'da eritrositlerin hareketi saptanarak önce retinada aynı pozisyonda ardışık çok sayıda B tarama elde edilip, bu taramalardan kümeler oluşturulur; her tarama kümesinden bir kan akımı taraması elde edilir; sonuçta retina ve koroid içinde kanla dolmuş damarlar kullanılarak yeniden damarlanma haritası oluşturulur [51, 52](Resim 6).



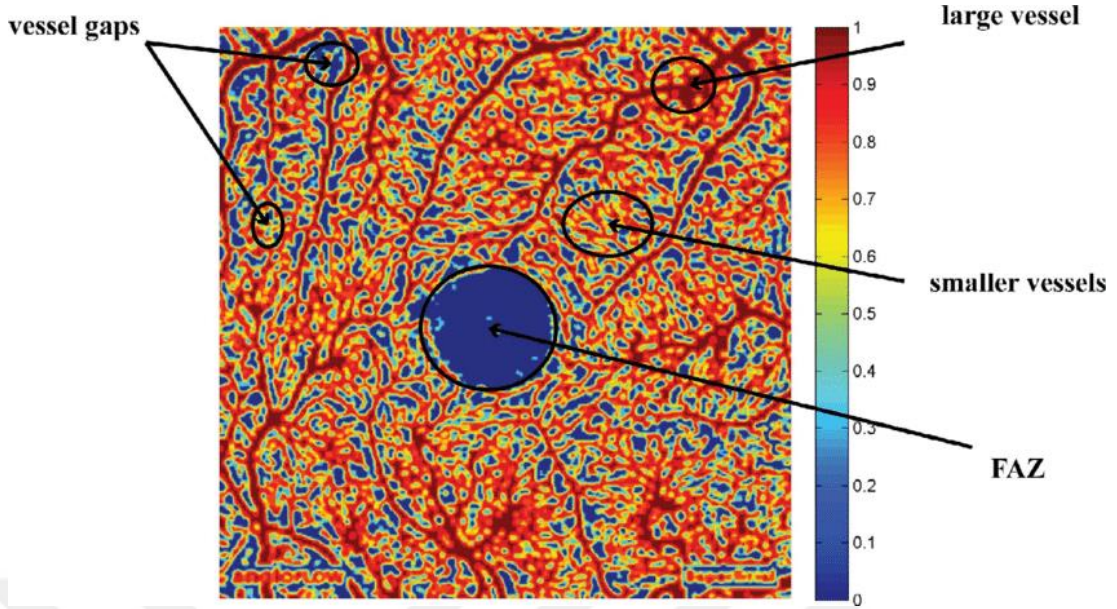
Resim 6: OKTA tarama ve sinyal işleme mekanizmasının gösterimi (A.H. Kashani et al. / Progress in Retinal and Eye Research 60 (2017) 66-100)

OKTA 'en face' görüntüleme sayesinde retina ve koroidde damarlanma ağını tabaka tabaka ve üç boyutlu olarak görüntüleyebilmektedir. Retinanın damar ağları başlıca iç limitan membran ve iç pleksiform tabaka arasında yani gangliyon hücre tabakasında yer alan yüzeysel kapiller pleksus (YKP) ile iç pleksiform tabaka ve dış pleksiform tabaka arasında yani iç nükleer tabakanın dış sınırında yer alan derin kapiller pleksus (DKP)'dan oluşmaktadır. Ayrıca iç nükleer tabakanın iç sınırında da küçük bir ağ olan ara (intermediate) retinal kapiller pleksus bulunmaktadır [53-55] (Resim 7). Bu ağ tabakaları retina içindeki diklemesine yerleşmiş damarlarla birbirine bağlanmıştır. Dış retinada yer alan avasküler retina ise içte dış pleksiform tabaka ve dışta iç/dış fotoreseptör segment hattı (ISOS, elipsoid zon) arasında bulunmaktadır.



Resim 7: Makuladaki vasküler plexusların anatomik lokalizasyonu ve OKTA segmentasyon sınırları. NFL = sinir lifi tabakası, GCL = ganglion hücre tabakası, IPL = iç pleksiform tabaka, INL = iç nükleer tabaka, OPL = dış pleksiform tabaka + Henle tabakası, ONL = dış nükleer tabaka, PR = fotoreseptör tabakası, RPE = retina pigment epiteli, RPCP = radyal peripapiller kapiller plexus, SVP = yüzeysel vasküler plexus, ICP = intermediyer kapiller plexus, DCP = derin kapiller plexus) (J. P. Campbell. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. in Scientific Reports 7:42201 · February 2017)

OKTA'nın 'en face' görüntüleme modu sayesinde FFA'daki gibi normal FAZ da görüntülenir (Resim 8). FAZ genişlemesi mikroanevrizmaların ortaya çıkmasından önce görüldüğünden ve bu evrede retinopati halen geri döndürülebilir olduğundan FAZ'ın ölçülmesi çok önemlidir. Çeşitli çalışmalarda FAZ'ın normal kişilerde 0.3-0.5 mm arasında değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. Ancak OKTA'da saptanan FAZ YKP ve DKP segmentasyonlarında da farklılık göstermektedir [56, 57].



Resim 8: Yüzeysel vasküler pleksus ve FAZ çizimi (S. G. K. Gadde. Quantification of Vessel Density in Retinal Optical Coherence Tomography Angiography Images Using Local Fractal Dimension. Investigative ophthalmology & visual science 57(1) · December 2015)

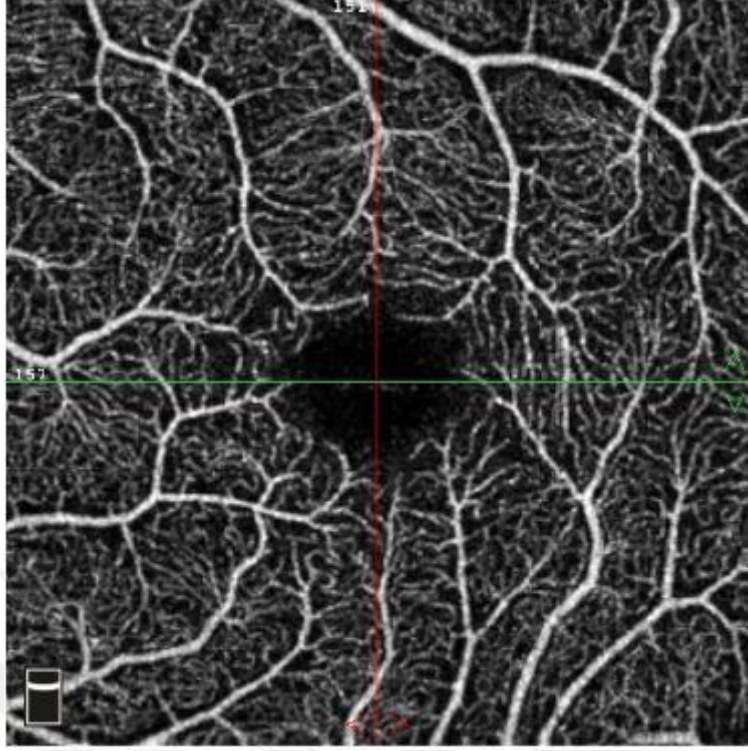
OKTA ile Optik Disk Perfüzyon Analizi

OKTA, optik disk ve peripapiller sinir lifi tabakasındaki kan akımını değerlendirebilir. Sinir lifi tabakası vaskülaritesinin, radyal peripapiller ağın o bölgedeki metabolik aktivitesi için bir yedek ölçü olarak hizmet etmesi mümkündür. Metabolik aktivite, mevcut sinir liflerinin sayısı ve canlılığı ile ilişkili olabilir. Jia ve ark., glokom hastalarında optik sinir başı vasküler dansite (VD) ve akım alanı indeksinde sağlıklı kontrol grubuna göre bir azalma olduğunu gösterdiler [58]. Yöntemleri, maksimum yoğunluk projeksiyonu kullanarak radyal peripapiller kapiller ağın kalınlığını azaltmak ve daha sonra tespit edilen mikrovasküler akım alanının toplam alana oranını ölçmekti. Leveque ve ark., glokom hastalarından oluşan bir çalışmada normal bireylere kıyasla optik sinir başı VD'sinde % 20-25 azalma gözlemlenildi [58]. VD'nin azalması, bu kişilerdeki yapısal OKT bulgularının yanı sıra görme alanı parametreleri ile de korelasyon gösterdi.

Sağlıklı Bireylerin OKTA ile Değerlendirilmesi

OKT, sağlıklı bireylerde retina kalınlıklarındaki normal değişimi anlamamıza yardımcı olduğu gibi, OKTA da retina vasküler anatomisindeki normal varyasyonu

tanımlamaya yardımcı olmaktadır (Resim 9). Savastano ve ark., sağlıklı gözlerde hem DKP hem de YKP'ye lokalize olan damarların görsel özelliklerini tanımlamıştır. YKP'nin, homojen bir duvarla kesintisiz ve doğrusal bir şekil göstermekte olduğunu, damarların eşit olarak dağıtıldığını ve bir örümceğin ağına benzediğini belirttiler. YKP ve DKP arasında birçok anastomoz gözlemlendiği belirtilmiştir. Süperfisyel kan akımını takip ederek, derin ağı tespit etmek mümkündür [59]. Vasküler yoğunluğu doğru bir şekilde ölçmek ve OKTA tarafından elde edilen sonuçlarla karşılaştırmak zordur. Çoğu çalışma, vasküler yapının varlığı ile ilişkili piksel yoğunluğunu ölçmüştür. Ancak, bu yöntem o kadar kesin sonuçlar vermeyebilir. Vasküler yoğunluk genellikle damarların kapladığı alanın yüzdesi olarak tanımlanır. Oküler patolojiler sırasında ve sağlıklı grupta vasküler yoğunluk değişikliğini gösteren bir dizi çalışma vardır. Bunlardan biri, Avanti OCTA kullanılarak yaşla korelasyon gösteren parafoveal akım indeksinde, vasküler yoğunlukta ve avasküler bölgede azalmayı tanımladı [60]. Yazarlar ayrıca, avasküler bölgenin kadınlarda erkeklerden daha geniş olduğunu bildirmişlerdir. Ancak benzer büyüklükte bir grup kullanan Samara ve ark, FAZ bölgesi ile cinsiyet veya yaş arasında anlamlı bir korelasyon göstermemiştir [61]. OKTA özellikle merkezi makulayı etkileyen diyabetik makulopati, polipoidal koroidal vaskülopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YMBD), retinal damar tıkanıklıkları yanında optik siniri etkileyen glökom ve iskemik optik nöropati gibi birçok hastalıkta retinal ve koroidal damarları görüntüleme için kullanılmaktadır [51, 62].



Resim 9: Çalışmamızdaki sağlıklı gönüllülerden maküla YKP OKTA görüntüsü

SANTRAL SERÖZ KORYORETİNOPATİ

SSKR, nörosensoryel retinanın ve/veya RPE'nin, arka kutupta çoğu zaman makulayı içeren şekilde seröz dekolmanı ile karakterize sporadik ve etiyojisi henüz tam olarak bilinmeyen çok sayıdaki koryoretinal hastalıktan birisidir. İlk olarak 1866'da von Graefe tarafından "recurrent central retinitis" adıyla tarif edilmiştir. Bennet 1955'de bu hastalık için "central serous retinopathy" terimini kullanmıştır. FFA'da RPE seviyesinde sızıntının neden olduğu maküla dekolmanı 1959'da tespit edilmiştir. Gass bu hastalığın patogenezinde hem retinanın hem de koroidin sorumlu olduğunu bildirmiş ve 1967 yılında "idiyopatik santral seröz koroidopati" olarak tarif etmiştir [63-65].

Epidemiyoloji

SSKR'nin insidans ve prevalansı ile ilgili yapılmış en kapsamlı çalışma, ABD'nin Minnesota eyaletinin Olmsted bölgesinde 1980 ile 2002 yılları arasında yeni tanı konulmuş tüm SSKR hastalarının dahil edildiği epidemiyolojik çalışmadır [7]. Bu çalışmanın verilerine göre, ortalama insidans, erkeklerde 9.9/100.000, kadınlarda 1.7/100.000 olarak rapor edilmiştir. Hastaların %31'inde, ortalama 1.3 yıl (aralık; 0.4-18.2 yıl) içinde nüks izlendiği belirtilmiştir. Bilateral tutulum ilk tanı konulduğunda

%4 oranında iken hastalığın seyri sırasında bu oran %40'a kadar çıkmaktadır [66]. Yaşça daha büyük (>50 yaş) hastalarda bilateral tutulum ve koroid neovaskularizasyonu gelişme sıklığı daha fazladır [7, 66, 67]. Hastalığın Asyalılarda ve beyaz ırkta daha sıklıkta görüldüğüne inanılsa da literatürde bu görüşü destekleyen sınırlı sayıda yayın vardır [7, 66, 68].

Sınıflandırma

SSKR'nin farklı yayınlarda farklı sınıflandırmaları mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanı hastalığın süresine ve seyrine göre yapılan sınıflandırmadır. Hastalığın süresine ve seyrine göre [69]:

1- Akut SSKR: Tipik bir akut SSKR semptomların veya retina dekolmanının 4 aydan kısa sürmesi ve monofokal ya da pausi fokal floresan anjiyografik RPE sızıntılarıyla karakterizedir.

2- Rekürren SSKR: Birden fazla atak geçiren hastalar bu grupta yer alır. Bu gruptaki hastalar iki şekilde karşımıza çıkar.

a) Rekürren düzelen: Tekrarlayan ataklar sonrası dekolmanın ve semptomların tamamen gerilediği grup

b) Rekürren kronik: Tekrarlayan ataklar arasında tam düzelenin olmadığı grup. Rekürren düzelen grupta yer alan hastaların çoğu bir süre sonra rekürren kronik hasta özelliğini göstermeye başlamaktadır , çünkü tekrarlayan ataklar RPE ve fotoreseptör hücrelerde kalıcı hasarlar bırakır.

3- Kronik SSKR: Diffüz retinal pigment epitelyopati olarak da bilinir. Semptom ve bulguların 4 aydan uzun sürdüğü hastalar bu grupta toplanır. Genellikle multifokal, düzensiz dağılmış ve değişken derecelerde düşük seviyede sızıntının mevcut olduğu sıklıkla yaygın RPE değişiklikleri ile karakterizedir. Akut SSKR ile ilişkisi uzun dönem takipler sonrası ortaya konmuştur. Kronik SSKR çoğu zaman bilateraldir ve bazen yerçekimsel traktlarla kendini gösterir. Bu terim, makuladan aşağıya doğru uzanan oblong, vertikal RPE hipopigmentasyon alanları için kullanılır. Muhtemelen bu traktlar yüksek özgül ağırlığa sahip subretinal sıvının fundusta aşağıya doğru çökmesi ve subretinal aralıkta kendi yolunu diseke etmesiyle oluşmaktadır. İnferior retina dekolmanı ve/veya attenué RPE pigmentasyon traktları ile olan SSKR

atipik olarak da bilinir. 150 akut SSKR hastasının katıldığı bir çalışmada 3 yıl sonra geri çağrılan 50 kişiden 8'inde kronik SSKR saptanmıştır. FFA'da RPE attenuasyonunun derecesinin vizüel sonuçlar için prediktif olduğu gösterilmiştir. Kronik SSKR'de tanımlanan diğer retinal değişiklikler: pigment göçü , kapiller telenjektaziler , decole retinada kapiller non-perfüzyon alanlarıdır.

Risk Faktörleri

SSKR ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmakla beraber bu risk faktörlerinin hastalık ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

1- Stres: Birçok çalışmada SSKR'nin özellikle hayati krizler sırasında psikososyal stresle sık ilişkisi ortaya konmuştur. İtaate karşı kontrol, bağımlılığa karşı otonomi gibi içsel çatışmaların ya da yakınların ciddi hastalıkları, boşanma, iflas gibi kişisel zorlayıcı durumların ilişkisi gösterilmiştir.

2- Tip A kişilik: Hastalar genellikle gayet sağlıklıdır ancak sıklıkla kritik durumlar karşısında gerginliklerini çok azaltmayan kişiliklere sahip bireylerdir. Bunlar Tip A kişiliğin karakteristik özellikleridir. Diğer oküler hastalıklara sahip ve SSKR'li hastalar karşılaştırıldığında SSKR hastalarında tip A kişilik belirgin olarak daha yüksek tespit edilmiştir. SSKR'deki RPE lezyonu ile çevresel streslere maruz kaldığında tip A kişilik tarafından sergilenen gergin davranışların arasındaki bağlantı artmış katekolamin düzeylerinden kaynaklanabilir. Anormal olarak artmış sempatik sistem aktivitesi kardiyak çalışmalarda desteklenmektedir. SSKR'li hastalarda dolaşımında artmış epinefrin ve norepinefrin düzeyleri ölçülmüştür. Hastalığın iyileşme döneminde bu düzeylerin normale döndüğü de gösterilmiştir. SSKR'li bireylerde endojen kortizol düzeyi de ortalama %50 oranında artış göstermektedir, bu da stres cevabını desteklemektedir. SSKR'li hastalarda psikomimetik ilaç kullanımları daha fazladır, kişilik testlerinde histeri skorları ve hipokondriya daha yüksektir.

3- Glukokortikoid kullanımı: Sistemik glukokortikoid tedavisi SSKR, özellikle de kronik tip SSKR geliştirme riski ile bağlantılı bulunmuştur. Hastalık inhalasyon yolu ile ya da intranasal steroid kullanımında da görülebilmektedir, ancak SSKR yaygın bir hastalık olduğu için bu bağlantının rastlantısal mı yoksa sebep-sonuç ilişkisi mi olduğu kesinleştirilememiştir. SSKR'li hastalarda idrarda kortizol miktarı

da artmaktadır. Hastalık ile glukokortikoid tedavisi arasındaki latans süresi aylar civarındadır ve düşük doz sınırı bulunmamaktadır.

4- Sistemik hastalıklar: SSKR 'nin diğer sistemik hastalıklarla da ilişkisi tanımlanmıştır, bunların çoğu Cushing hastalığı gibi endojen hiperkortizolizm ya da lupus gibi glukokortikoid tedavisi kullanılan ile ilişkili durumlardır.

5- Gebelik: Hamilelik de SSKR ile ilişkili bulunmuştur, bu durum gebelikte artan sistemik endojen glukokortikoid düzeyleri ile de ilişkili olabilir. Genellikle son trimesterde görülür ve doğumdan sonraki iki ay içerisinde düzelir.

6- Ailesel faktörler: Bir ailede iki ve daha fazla olgu raporu SSKR'de herediter predispozisyon varlığını düşündürür. Yapılan bir çalışmada 27 kronik SSKR'li hastanın kardeşleri, kuzenleri ve amcalarında yapılan FFA'da 80 akrabanın 35'inde RPE atrofisi tanımlanmış ve bunların 22'si asemptomatik kronik SSKR vakaları olarak sınıflandırılmıştır [70]. Şu ana kadar ki çalışmalar, kalıtım paterni hakkında yeterli bilgi sunmamaktadır.

7- Irksal faktörler: Beyaz ırkta, Asyalılarda ve hispaniklerde, Afrikan Amerikalılara oranla SSKR insidansı daha yüksektir. Bu durum hastalığın genetik ve irksal predispozisyonunu öne sürmektedir.

312 hasta üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada risk faktörleri: Sistemik glukokortikoid kullanımı, hamilelik , antibiyotik kullanımı, alkol kullanımı, tedavisiz hipertansiyon, alerjik solunum hastalıklar. Alerjik solunum inhaler steroid kullanımı ile de ilişkili olabilir. Ekzojen glukokortikoid ile ilişkili SSKR'de subretinal fibrin birikimi daha yüksek olabildiği belirtilmiştir [71]. Diğer risk faktörleri olarak kollajen vasküler hastalıkları, obstrüktif uyku apnesi, fosfodiesteraz inhibitörleri ve Helicobacter Pylori enfeksiyonu bildirilmiştir [72].

Patogenez

SSKR'nin patofizyolojisi görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere ve çok sayıdaki çalışmaya rağmen tam olarak anlaşılamamıştır. Yeni yöntemler SSKR patogenezini hakkında farklı ipuçları vermektedir. İndosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA)'de iç koroid katmanının orta evrelerde boyandığını ve 'enhanced depth imaging' OKT ile yapılan ölçümlerde SSKR'li hastaların her iki gözünde koroid

kalınlığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar SSKR’de koroidin geçirgenliğinin arttığını düşündürmektedir [73, 74]. Akut SSKR’de RPE’deki fokal ya da diffüz hasarın bariyer ve pompalama fonksiyonlarında kayba ve subretinal sıvı birikimine sebep olduğu düşünülür. Bu hasar FFA ile RPE’de klasik “tüten baca” ya da “mürekkep lekesi” sızıntılar şeklinde görülür. Bazı hastalarda floresein sızıntısı olan bölgelerdeki RPE hasarı OKT ile de gösterilebilir [72, 75]. SSKR gelişiminde risk faktörlerinden biri olan glukokortikoidlerin koroid kapiller geçirgenliğini arttırdığı, koroidal dolaşımın otoregülasyonunda bozulmaya neden olduğu ve buna bağlı olarak subretinal alanda sıvı birikimine yol açtığı birçok yayında gösterilmiştir [76]. Kronik SSKR’nin patofizyolojisinin akut SSKR’den farklı olduğu düşünülmektedir. Kronik formda RPE’nin geniş ve diffüz disfonksiyonu görülür ve bu durum FFA’da diffüz granüler sızıntı olarak tespit edilir. Benzer şekilde İSYA’da ise artmış yaygın koroidal vasküler geçirgenlikle uyumlu geniş boyanma alanları görülür [72]. Fundus otofloresans (FOF) görüntülemeye RPE’de atrofiye bağlı hipootofloresans görülür ve hipootofloresanstaki artış kronikleşme ile daha da artar [72].

Sempatik ve Parasempatik Sistem İmbalansı

SSKR temelde stresle ilişkili bir hastalık olduğu düşünülmekte ve tip A kişiliğe sahip insanlarda daha sık görülmektedir. Son zamanlarda hipertansiyonda önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durumlar endojen katekolamin seviyelerinin artmasıyla (artmış sempatik aktivite) ilişkilidir. Katekolaminler doğrudan vasküler yataktaki adrenerjik reseptörlerle etkileşirler ve böylece SSKR patogenezinde etkili olabilirler. Harrington ve ark., 100 SSKR vakasında otonom vazomotor instabiliteye dikkati çekmiştir [77]. Histolojik olarak irregüler, dar koroidal arterioller ve koryokapillerler, bruch membranında hipertrofi, bunların üzerindeki RPE’de kayıp ya da dejenerasyon ile assosiyasyon olarak FFA, koroidal vasküler sızıntıyı göstermiştir. Bu gözlemler, dolaşımdan ve/veya sempatik sinirlerden olan adrenerjik uyarımın koroidal vazokonstrüksiyona ve kan akımında değişikliğe yol açarak SSKR’ye neden olduğunu düşündürmektedir. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, SSKR hastaları önemli bir sempatik-parasempatik imbalans göstermektedir [78]. Kan basıncı ve kalp atış hızı değişkenliği değerlendirildiğinde sempatik aşırı aktivasyon ve azalmış parasempatik aktivite vardır. Bu durum, otonom sinir sistemi tarafından koroidal kan

akımının modülasyonu ile ilişkili olabilir. Epinefrinin in vitro uygulaması RPE hücrelerine hasar vermekte ve apoptoza neden olmaktadır [79]. Epinefrinin enjeksiyonuna karşı oluşan bu yanıt, ganglion blokajı ve alfa adrenerjik blokör kullanarak yapılan sistemik korunma ile ortadan kaldırılmıştır. Önceki deneysel çalışmalar semptomimetik ajanların SSKR üzerindeki etkisini göstermiştir. İntravenöz epinefrin enjeksiyonları ile maymun gözlerinde SSKR'ye benzer bir durum görüldüğü izlenmiştir [80]. Taşikardi ve yüksek kardiyak debi ile kendini gösteren sempatik sinir sistemi hiperaktivitesinin gençlerde yaygın olduğu iyi bilinmektedir. Bernasconi ve ark., kalp hızı değişkenliğinin akut ve kronik SSKR'de sempatik aktivitedeki değişikliklerin değerlendirilmesi için yararlı bir araç olduğunu belirtmişlerdir [81]. Sonuçları SSKR patogenezinin otonom sinir sisteminin sempatik aktivitesindeki artışla ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca, sempatik aktivite/ parasempatik aktivite oranlarının hastalığın aktivitesi ile iyi bir korelasyon gösterdiğini ve hastalığın aktif aşamasında önemli ölçüde yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Klinik Bulgular

Klinik muayenede genellikle retinada kabarıklık ve arka kutupta şeffaf bül mevcuttur. Nörosensoryel retina dekolmanı nedeniyle fovea refleksi kaybolur. Nörosensoryel retina dekolmanı altında bir veya daha çok pigment epitel dekolmanı (PED) tespit edilebilir. PED'ler nörosensoryel dekolmanın üst kısmında lokalizedir. Uzun süren PED'ler pigment göçü ve atrofiye sebep olur. Subretinal sıvı genellikle saydamdır, bazen bulanıktır. Ancak içinde fibrin depozitleri olabilir. Kronik SSKR'li hastalarda subretinal lipid mevcuttur. RPE atrofisi, kistoid maküla ödemi, subretinal lipid birikimi, koryokapillaris atrofisi, KNV, SSKR'nin sık görülen komplikasyonlarıdır. Perivasküler pigment depozitleri (kemik spikülü tarzı) sebebiyle psödoretinitis pigmentosa terimi karşımıza çıkmaktadır.

Tanı Yöntemleri

Fundus görünümü ve tipik klinik özellikleri ile SSKR tanısı kolayca konulabilse de patofizyolojinin daha iyi anlaşılabilmesi ve tanıyı desteklemesi açısından görüntüleme yöntemlerine sıkça başvurulmaktadır. İnvazif tanı yöntemlerinden FFA ve İSYA, noninvazif tanı yöntemlerinden OKT, FOF, multifokal

elektroretinogram ve mikroperimetri SSKR tanısında kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir [75, 82].

Fundus Floresein Anjiyografi

FFA ile RPE seviyesinde hiperfloresans görülmesi SSKR de tipik anjiyografik bulgudur. Mürekkep lekesi, tüten baca ve diffüz olmak üzere 3 farklı şekilde boyanma paterni tanımlanmıştır [83]. Mürekkep lekesi şeklinde sızıntı en sık görülen boyanma paternidir. Bu tipte noktasal sızıntı FFA'nın erken fazında belirir ve simetrik olarak tüm subretinal dekolman bölgesine yayılır. Olguların yaklaşık %10'unda görülen tüten baca görünümü ise en tipik sızıntı paternidir. Hiperfloresans baca dumanı gibi dekolman alanının en üst noktasına kadar yükseldikten sonra temporal ve nazal alanlarda mantar ya da şemsiye şeklinde yayılır. Bu boyanma paterninin subretinal sıvıdaki artan protein konsantrasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Nadir olarak bazı olgularda da sızıntı noktasının belli olmadığı diffüz paternde hiperfloresans görünüm olur. FFA'da görülen sızıntı noktaları en sık olarak arka kutupta üst nazal kadranda ve azalan sıklıkta alt nazal, üst temporal ve alt temporal kadranda görülür. Bazı durumlarda subretinal sıvının görülmediği alanlarda pencere defekti şeklinde hiperfloresans görülür ve bu alanlar İSYA'da koroid damarsal geçirgenliğinin artış gösterdiği alanlarla uyumludur. Kronik SSKR olgularında ise FFA ile atrofik RPE'ye bağlı alacalı hiperfloresans görülür [82].

İndosiyanin Yeşili Anjiyografi

İSYA'da artan koroid damar geçirgenliği ile uyumlu olarak orta fazda iç koroidal tabakada hiperfloresans izlenir. Geç fazda bu karakteristik yama paterninde hiperfloresans görünüm kaybolur. İSYA incelemesi ile saptanabilen koroid ve kapillerlerinde oluşan boyanma, konjesyon ve dilatasyon, koroid düzeyinde ekstraselüler alana sızıntı sonucu oluşan hiperfloresans alanlar, SSKR'de primer patolojinin koroid ile ilgili olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, hiperfloresans alanlar FFA'da sızdıran odaklarla uyumlu olmakla birlikte klinik olarak normal görümlü alanlarda ve diğer gözde de görülür. Belirtilen bu durum SSKR'de koroid tutulumunun diffüz ya da multifokal bir karakterde olduğunu kanıtlar niteliktedir. Hastanın yaşı, hastalığın aktif ya da kronik oluşu ve hiperkortizolizm ile ilişkisinden bağımsız olarak SSKR'li tüm hastalarda koroidin damarsal geçirgenlik artışı ortak özelliştir [84].

Fundus Otofloresansı

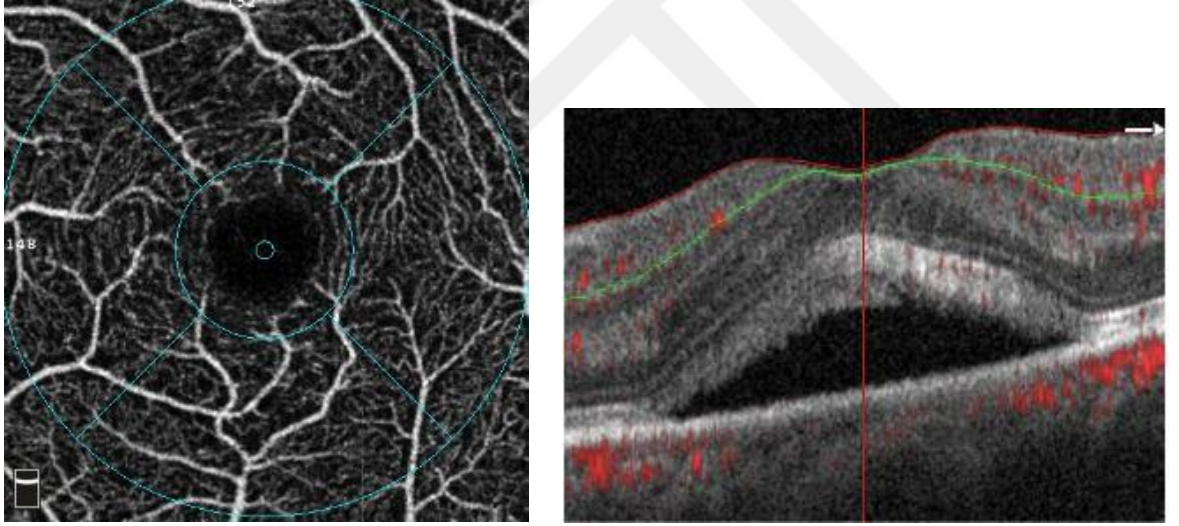
SSKR tiplerinde FOF bulguları farklılık göstermektedir. Akut SSKR'de başlangıçta FOF bulgusu izlenmeyebilir. Subretinal sıvının bulunduğu bölgede aylar içinde hiperotofloresans gelişir. Spaide ve ark., bu durumun dekolman olmuş retinanın dış yüzeyinde fotoreseptörlerin dış segmentlerinin birikimi olduğunu savunmuşlardır [85]. Maküla bölgesindeki pigment yoğunluğu hiperfloresansın görülmesini engelleyebilir [86]. Hiperotofloresans özellikle inferiorda olmak üzere dekolman sahasının sınırlarında daha belirgindir. Fotoreseptörlerin ayrılan dış segmentlerinin yerçekimi etkisiyle inferiorda birikimi, alt sınırdaki görülen hiperotofloresansı açıklamaktadır. Sıvının rezolüsyonu ile bu bulgu kaybolur. Kronik SSKR'de FOF değişiklikleri RPE hasarının olduğu veya subretinal mayinin bulunduğu yerleri işaret eder. Kronik SSKR'de konfluen veya granüler paternde değişken hipo veya hiperotofloresan bölgelerin bulunması karakteristiktir. FOF'de küçük granüler-punktat hiperfloresan görülen odaklar, klinik olarak izlenen subretinal punktat presipitatları işaret etmektedir. Bu bulgunun fotoreseptör dış segmentlerini fagosite etmiş makrofajlara bağlı olduğu düşünülmektedir [87].

Optik Koherens Tomografi

OKT, SSKR tanısında ve takibinde oldukça yararlı ve invazif olmayan tanısal bir araçtır. Retinanın değerlendirilmesinde ve retinal elevasyonun saptanmasında daha detaylı ve diğer teknikleri tamamlayıcı bilgi sağlar. OKT hızlı, güvenilir ve tekrarlanabilir olma özelliğine sahiptir. Tanıda ve aktivite değerlendirmesinde FFA ile karşılaştırıldığında daha sensitiftir. 39 göz üzerinde yapılan bir çalışmada FFA'da sızıntı noktaları vakaların %72'sinde, diffüz RPE atrofisi %90'ında saptanmış, aynı hastalarda ise OKT ve RPE'de sızıntıyı %90 vakada, fokal nöroretinal/RPE dekolmanını ise %100 vakada tespit etmiştir [88]. OKT, FFA'daki gibi RPE atrofi derecesinden etkilenmez. FFA ve oftalmoskopide benzer görünüm sergileyen lezyonların ayırımında kolaylık sağlar (YBMD). Ancak OKT, FFA gibi dinamik bir görüntüleme sağlamaz. RPE'deki çıkıntılar sızıntı odaklarını gösteriyor olsa bunların aktif olarak sızdırdıkları konusunda bilgi vermez.

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

OKTA'da SSKR'li hastalarda artmış koroidal akım alanlarına komşu geniş semikonflüen azalmış akım alanları izlenmektedir [89]. Bu bulgular SSKR'nin dilate, tortüöz besleyici arteriyoller ve dilate venüllere bitişik koryokapillaris içinde fokal dolun defektleri ile ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur [89, 90]. SSKR koroidal kökenli sıvının subretinal alanda birikimi ile gelişmektedir. Koroid damarlarındaki eritrositlerin bu alana geçişi söz konusu değildir. Subretinal alanda biriken bu sıvı OKTA'da arka segmente gelen ışığı geriye yeterince yansıtmadığından SSKR'li olgularda damar dışına sızmış sıvı OKTA ile gösterilememektedir [91](Resim 10). Ancak SSKR'de OKTA'nın en önemli endikasyonu kronik olgularda gelişebilen sekonder KNV'nin değerlendirilmesidir. Bonini Filho ve ark., OKTA'nın bu olgularda sekonder KNV'nin saptanmasında FFA ile kıyaslanacak kadar yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bildirmiştir [92].



Resim 10: Çalışmamızdaki SSKR hasta grubundan maküla YKP OKTA görüntüsü

Elektrofizyolojik Testler

Konvansiyonel elektoretinografi (ERG) ve elektrookülogram değerlendirmesi çoğu SSKR vakasında normaldir. Standart ERG teknikleri retinanın tamamının cevabını değerlendirir. Dolayısıyla küçük ve sınırlı retinal disfonksiyon alanları tespit edilemez. Multifokal ERG'de ya da lokal ERG'de ise SSKR olgularında retinal disfonksiyonu tespit etmek ve hastalığın prognozunu monitorize etmek mümkündür [93]. Ossilatuar potansiyelin ve b dalgasının, a dalgasından daha fazla bozulması

dekole retina alanında dikkati çeker. Ayrıca ossilatuar potansiyelin iyileşme sürecinde subretinal mayinin absorpsiyonu sonrası uzun süre devam eder [94]. Yapılan çalışmalarda akut SSKR'nin iyileşme süreci sonrası a ve b dalgaları normal kontrollerle aynı seviyeye ulaşırken, ossilatuar potansiyelin etkilenmiş gözde etkilenmemişe göre düşük kalır [95]. Buna dayanarak SSKR'nin rezolüsyonu sonrasında iç ve orta retina katlarında subklinik anormalliğin sürdüğünü gösterir. Etkilenmeyen diğer retina alanı ve diğer gözdeki elektrofizyolojik çalışmalar çelişkilidir.

Mikroperimetri

Makula morfolojisi ve görme keskinliği ile ilişkili olarak makular fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir. SSKR hastalarında mikroperimetri sonuçları, OKT bulguları ve multifokal-ERG sonuçları ile iyi korelasyon gösterir. Seröz dekolman alanlarında, RPE'de düzensizlik ya da iç segment/dış segment bandında bozulma olan olgularda mikroperimetri ile saptanan retinal sensitivite belirgin olarak düşüktür. Seröz dekolmanın rezolüsyonuna rağmen devam eden yaygın koroidal disfonksiyon, fotoreseptör kaybı, fotoreseptör atrofisi ve dış segment kısalması gibi morfolojik değişikliklere bağlı olarak tedavi sonrası görme keskinliği düzeyinde artış olsa bile retinal sensitivite genellikle tam olarak normale dönmez [96].

Tedavi

Akut SSKR'li hastaların büyük kısmı herhangi bir müdahale olmadan düzelirler. Tedavi için yapılmış çok sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. SSKR ile ilişkili olduğu belirtilen çok sayıda risk faktörü olmasına rağmen, bu risk faktörlerinin kontrolünün SSKR'nin seyrini nasıl etkilediğine dair çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kortikosteroidlerin kullanımının bırakılması ile SSKR'nin %88 hastada rezolüsyonunu gösteren 17 hastayı içeren bir çalışma ve bununla birlikte kullanılan kortikosteroid dozunun %50 azaltılmasıyla SSKR'nin düzelmeye zamanının kıaldığını bildiren 28 hastayı içeren bir çalışma bulunmaktadır [97, 98]. Sonuçta, SSKR'nin tedavisindeki ilk seçenek, varsa kullanılan kortikosteroidlerin azaltılması, stres faktörlerinin azaltılmasına yönelik hayat tarzı değişiklikleri ve psikososyal terapilerin

uygulanması olduğu yönündedir. İleri basamak tedavi, rekürren kronik SSKR veya semptomlar ve persistan seröz retina dekolmanının 3-4 aydan uzun sürdüğü ilk atakta, geri dönüşü olmayan fotoreseptör hasarından korunmak için düşünülmelidir. Ek olarak, eğer diğer gözde SSKR sonucu kalıcı görme kaybı gelişirse, bu kriterler aranmaksızın tedavi önerilmektedir.

Medikal Tedavi

Topikal Non-Steroid Antienflamatuvar Göz Damlaları

SSKR'de hasarın anormal koroid geçirgenliği, iskemi ve inflamasyondan kaynaklandığı düşünülür, bunun sonucu olarak eksüdatif değişiklikler ve nörosensöryal retina dekolmanı izlenir. Anormal koagülasyon ve trombosit agregasyonu mikrotrombüs oluşumu ile artmış kan viskozitesine yol açması nedeniyle koroidal dolaşım SSKR patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Topikal non-steroid antienflamatuvar tedavilerin prostaglandin sentezini ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiği, hücre zarını stabilize ettiği gösterilmiştir. Anti-enflamatuvar göz damlaları genellikle oftalmolojide postoperatif ağrı, üveit ve kistoid maküler ödem gibi arka segment enflamatuvar hastalıkları kontrol etmek için kullanılmıştır. Topikal non-steroid antienflamatuvar tedaviler, siklooksijenaz enzimlerinin üretimini ve prostaglandin sentezini baskılayarak iris ve siliyer cisim üzerinde etkili olan vazodilatasyonu, kan-öküler bariyerinin bozulmasını, lökosit göçünü ve ağrıyı önler. Bu nedenle, topikal antienflamatuvar tedaviler, koroidal inflamasyonu ve SSKR patogenezinde yer alabilecek iskemik süreçleri inhibe edebilir. Romano ve ark., non-steroid antienflamatuvar tedaviler ile kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada kısmi veya tam bir rezolüsyon elde etmede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edemedi [99]. Nüks sayısının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirildi.

Sistemik Tedaviler

SSKR'nin medikal tedavisi uzun zamandır denenmektedir ancak kontrollü çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Asetazolamid altı hafta süreyle azalan dozlarda verilebilir. Sistemik asetazolamid tedavisi subretinal sıvının resorbsiyonunu artırır ve SSKR'de subretinal sıvıyı azaltabileceğine dair vaka çalışmaları vardır. Ancak bu tedavinin, RPE lezyonunu iyileştirdiğine, uzun dönemde vizüel fonksiyonu koruduğuna ve rekürrens hızını azalttığına dair kanıt mevcut değildir. β bloker, mixt α ve β bloker, progesteron, vitaminler ve non-steroid antienflamatuvar tedavi kullanılabilir. Stres ve

adrenerjik hiperaktivite ile ilişki, SSKR' nin medikal tedavisinde sistemik antiadrenerjik ilaçların kullanımını teşvik etmiştir. SSKR, her ikisi de endojen kortizol düzeylerini yükselten psikolojik stres faktörleri ve Tip A kişilik özellikleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Cushing hastalığı, adenomlar ve hamilelik gibi yüksek sistemik kortizol seviyelerinin olduğu diğer durumlar da risk faktörleri olarak kabul edilir. Aslında, düşük dozlarda ekzojen steroidlerin bile yatkın hastada SSKR'ye neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. Mevcut sistemik tedaviler stresin azaltılmasına, ekzojen ve endojen kortizol düzeylerinin düşürülmesine yöneliktir. Mineralokortikoid antagonistlerinin steroid düzeylerini düşürme çabasına ek olarak yararlı olabileceğine dair yeni kanıtlar vardır. Zhao ve ark., ilk olarak kronik SSKR'li iki hastanın oral eplerenon ile bir ay boyunca tedavi edildiğini ve subretinal sıvının hızlı bir şekilde düzeldiğini, koroid vazodilatasyonunun azaldığını, görme keskinliğinin arttığını gözlemlediler [100]. Bu durumun tedavinin kesilmesinden beş ay sonra kadar korunduğunu bildirmişlerdir. Bousquet ve ark., bir ay süre ile tedavi edilen 16 kronik SSKR hastası ve kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, spironolakton ile tedavi edilenlerde subretinal sıvı ve subfoveal koroid kalınlığı (SFKK)'nda belirgin bir azalma bulmuşlar, ancak görme keskinliğinde bir değişiklik saptamamışlardır [101].

Fokal Lazer Fotokoagülasyon

FFA'da saptanan ekstrafoveal sızıntılar fokal fotokoagülasyon (FK) ile tedavi edilebilirler. FK'nin mekanizması halen net olarak bilinmemektedir. FK'nin sızıntı bölgesindeki RPE'de yanıklar oluşturup fibrozis ile skar dokusu gelişmesine neden olduğu ve kalan sağlam RPE hücrelerinin de subretinal sıvıyı koryokapillerise pompaladığı düşünülmektedir [102].

Robertson ve ark., prospektif randomize bir çalışmada, 42 hastada sızdıran bölge üzerine yapılan argon FK sonrası 18 aylık takip döneminde tedavi edilen grupta rekürrens izlenmediği, tedavi edilmeyen grupta ise %34 oranında rekürrens görüldüğü bildirilmiştir [103]. Ayrıca dekolman süresi 2 ay kadar daha kısa sürmüştür. Ficker ve ark., randomize kontrollü bir çalışmada da, görme düzeyi 0.63 ve üstü olan 62 hastada argon lazerin hastalığın seyrini 10 hafta daha kısalttığını gösterilmiştir [102]. Fakat aynı hastaların uzun dönem takiplerinde tedavi edilen ve edilmeyen her iki grupta

sonuç görme keskinliği, renk görme düzeyi ve nüks oranı açısından farklılık izlenmediği bildirilmiştir.

Görme keskinliği iyi olan SSKR hastalarında argon lazerin semptomların süresini kısaltmak için düşünülmesi gerektiği ve uzun dönemde hastalığın doğal seyrine göre ek bir üstünlük göstermediği belirtilmiştir. FK'nin kollateral hasara neden olabileceği, semptomatik skotom bölgeleri oluşturabileceği ve KNV oluşumunu tetiklediği de unutulmamalıdır.

Mikropulse Lazer Fotokoagülasyon

Mikropulse diod veya argon lazer tedavisi, RPE'yi hedefleyen art arda tekrarlayan 'ultrashort' lazer darbeleri içerir. Tedavinin amacı RPE işlevini geliştirmektir. FFA'da tanımlanan sızıntı noktalarında RPE'ye doğrudan etki eder. Koroid ile nörosensöryal retinaya sadece düşük seviyede termal enerji salınır ve böylece bu yapılara zarar vermekten kaçınılır. Argon lazer fotokoagülasyon ile ektrafoveal fokal sızıntıyı hedeflemek daha yaygın olarak kullanılıyordu; artık mikropulse lazer ile tedavi yaygınlaşmaktadır. Chen ve ark., 26 SSKR'li gözü incelendi, takip dönemi sonunda ortalama preoperatif fovea kalınlığının yarıdan fazla azaldığını belirttiler [104]. Gözlerin %58'inde üç veya daha fazla sıra görme keskinliğinde artış elde edildiği ve gözlerin %23'ünde bir ile üç sıra arasında bir kazanç sağlandığı belirtildi. Ricci ve ark., lazer tedavisi için uygun, iyi tanımlanmış aktif sızıntı bölgelerine ve altı aydan daha uzun süre devam eden seröz retina dekolmanı olan SSKR'li yedi hastadan oluşan bir vaka serisini tanımladı [105]. Mikropulse lazerden 4-8 hafta sonra nöroepitelyal dekolmanın beş hastada tamamen düzeldiğini ve iki hastada azaldığı bildirilmiştir. On iki aylık takip vizitlerinde nüksün görülmediği bildirilmiştir. Sadece bir randomize klinik çalışma, diod mikropulse lazere karşı akut SSKR'de argon lazer fotokoagülasyonunu değerlendirmiştir [106]. Her iki gruptaki hastaların 12 haftalık takibinde subretinal sıvının tamamen düzeldiği izlenmiştir. Mikropulse grubunda hiçbir hastada skotom oluşmazken, argon lazer grubundaki 15 hastanın 3'ünde kalıcı skotom izlendiği bildirilmiştir. Mikropulse lazer grubunda kontrast duyarlılığı da anlamlı derecede daha iyi izlendiği belirtilmiştir.

Fotodinamik Tedavi

İlk kez Canakis tarafından 2003 yılında SSKR'li bir vakada fotodinamik tedavi (FDT) sonuçları yayınlanmıştır. Bu vakada fonksiyonel ve anatomik olarak dramatik seviyelerde sonuç alınmıştır [107]. Subfoveal ya da jukstafoveal sızıntı bölgelerinin eşlik ettiği SSKR olgularında FDT önemli bir tedavi seçeneğidir. FDT ile oluşan serbest radikaller koroid endotel hücrelerindeki lipid ile etkileşime girer ve bu sayede koroid endotelyal hasar ve koryokapillaris iskemisi oluşur. FDT tedavisinde fotosensitizite edici ajan olarak vertoporfirin kullanılır. Vertoporfirin uygulama şekli intravenözdür ve dalga boyu 689 nm olan kırmızı ışık ile aktive olur. Vertoporfirin infüzyonu sonrası 15. dakikada diod lazer tarafından 600 m W/cm² ışın saçar. Totalde 50 J/ cm² 83 saniyede uygulanmış olur. Vertoporfirin YBMD'ye sekonder olan KNV tedavisinde FDA onayı almış bir ajandır. Vertoporfirin düşük dansiteli lipoprotein reseptör ekspresyonu ve yüksek lipid içeriği nedeniyle RPE hücrelerinde birikir. Işıkla aktive olan vertoporfirin nedeniyle RPE hücreleri hasarlanır ve yeni RPE hücreleri hasarlı hücrelerin yerini alır bu da RPE düzeyinde düzelmeyi sağlar. Bu tedavi hem hastalığın gerilemesini sağlarken hem de nüksleri önlemektedir. Tedavinin başarısı İSYA değerlendirmesi ile saptanan artmış koroid geçirgenliğinin derecesine bağlıdır. Yoğun hiperflorasans izlenen olgularda FDT tedavisinin başarı oranı daha yüksek bulunmuştur [108]. FDT uygulaması ile koroid konjesyonu ve koroid kalınlığında azalma buna bağlı fonksiyonel, anatomik düzelmeye birçok çalışmada gösterilmiştir. Koroidal iske mi, RPE atrofisi ve iatrojenik KNV FDT'nin komplikasyonlarından dır. Azaltılmış doz FDT ile komplikasyon azalırken benzer anatomik ve fonksiyonel düzelmeye birçok yayında bildirimıştır [109].

Intravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu

Anjiyogenezin ana düzenleyicilerinden biri vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF)'dür. Anti-VEGF tedavisinin hedefi neovasküler damarları geriletmek ve vasküler geçirgenliği azaltmaktır. KNV ile komplike olmayan akut ve kronik SSKR'deki Anti-VEGF'nin rolü, koroid hiperpermeabilitesinin artan VEGF ekspresyonu ile ilişkili olduğu teorisine dayanmaktadır, ancak SSKR'li gözlerin aköz sıvı incelemesinde artmış VEGF seviyeleri bulunamamıştır. Bununla birlikte, Jung ve ark., intravitreal bevacizumaba yanıt veren SSKR'li hastalarının, yanıt vermeyenlere

göre aköz sıvısında daha yüksek VEGF düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir. Oftalmolojide kullanılan çeşitli anti-VEGF ajanlar vardır, ancak bunların hiçbiri SSKR tedavisinde kullanılmak üzere özel olarak onaylanmamıştır. SSKR'nin bevacizumab ile tedavisine ilişkin çalışmalar kontrolsüzdür, az sayıda hastaya ve kısa bir takip süresine sahiptir. Son zamanlarda intravitreal bevacizumab tedavisi SSKR hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır fakat koroidal permeabiliteyi azalttıklarına dair bir kanıt henüz yoktur. Romano ve ark., kontrol grubu ile karşılaştırıldığında intravitreal anti-VEGF ile subretinal sıvının kısmi veya tam bir çözünürlüğünü elde etmek için enjeksiyon lehine istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır [99]. İntravitreal tedavi uygulanan 6 kronik SSKR'li hastada görme keskinliğinde artma ve FFA'da sızıntı miktarında azalma saptanmıştır [110].

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif kesitsel çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Eylül 2018 – Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran SSKR tanısı almış hastalar dahil edildi. Aynı tarih aralığında polikliniklere refraksiyon kusuru nedeni ile başvuran ve başka herhangi bir oküler rahatsızlığı bulunmayan 20 yaş üstü erişkinler kontrol grubuna dahil edildi.

Etik Kurul Kararı

Çalışma SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 31/12/2019 tarihinde, 2603 karar no ile onay almıştır.

Hasta Seçimi

Çalışmaya 70 SSKR hastası (70 semptomatik göz, 70 asemptomatik diğer göz) ve 70 kontrol grubu (70 göz) olmak üzere toplam 210 göz dahil edildi. Ani bulanık ve karanlık görme, mikropsi, metamorfopsi, parasantral skotom, kromatopsi ve kontrast duyarlılık kaybı görülen göz semptomatik taraf olarak belirtildi. Hastaların görsel şikayet belirtmedikleri, maküla tutulumu izlenmeyen gözler asemptomatik taraf olarak belirtildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların öyküsünde diyabetes mellitus, obezite, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, serebral vasküler hastalık (geçirilmiş transient iskemik atak veya stroke), karotid arter hastalığı,

hematolojik hastalık bulunmuyordu. Kalsiyum kanal blokleri, allopurinol, beta bloker kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. YBMD, patolojik miyopiye, anjioid streaks`e bağlı KNV veya polipoidal koroidal vaskülopati gibi makuler eksudasyona yol açabilecek diğer oküler hastalık kanıtı bulunan hastalar ve herhangi bir zamanda FDT tedavisi almış gözler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların aksiyel uzunluk ve otorefraktometre ölçümleri yapıldı. Sferik ekivalan değeri 6D ve üzeri olan, aksiyel uzunluğu 21.50 mm'den kısa olan ve 26 mm'den fazla olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Hastaların oftalmolojik ve medikal öyküleri alındıktan sonra, tüm hastalara standart ön segment ve arka segment muayenesi yapıldı. SSKR hastalarının FFA (Kowa, VX-10-i, CA, USA) ve FOF (3D OCT-2000, Topcon Corp., Tokyo, Japan) görüntülemesi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen SSKR hastaları akut, rekürren ve kronik SSKR grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Fundus muayenesinde makuler bölgede iyi sınırlı oval ya da yuvarlak transparan bir kabarıklık gözlenen, FFA'da RPE seviyesinde fokal sızıntıları olan ve semptomları 4 aydan kısa süreli olan nörosensöryel dekolmanlı hastalar akut SSKR olarak tanımlanırken, yakınmaları dört aydan uzun süredir devam eden, fundus muayenesinde geniş bir alanda RPE değişiklikleri ve/veya maküladan aşağıya doğru uzanım gösteren seröz dekolmanı olan hastalar kronik SSKR olarak tanımlandı. Tekrarlayan ataklar sonrası dekolmanın ve semptomların tamamen gerilediği ya da tam düzelmenin olmadığı hastalar rekürren SSKR olarak tanımlandı. Alt grup incelemelerinde sadece semptomatik göz değerlendirmesi yapıldı. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene sonrası, OKTA ile makula bölgesinin HD line koroid görüntüleri alındı.

Bu çalışmada, SSKR hastalarında NTM ile indüklenen hipoksiye bağlı retina ve koroidin vasküler cevabının görüntüleme ile tespit edilmesi hakkında bilgi toplamak amaçlandı. Çalışmada vazomotor reaktivitenin NTM ile değerlendirilmesi planlandı. Vasküler reaktivite ve oküler hemodinamiyi incelemek için non-invazif, iyi tolere edilen, gerçek zamanlı, tekrarlanabilir bir tarama metodu olması nedeniyle OKTA ile değerlendirilme planlandı. Tüm hastalara OKTA cihazı ile 3.0 mm retina ve 4.5 mm OD anjiyografi görüntülemesi yapıldı. Nefes tutma prosedürü Markus ve Harrison'dan uyarlandı [111]. Katılımcıların 30 saniye süre ile nefes tutmaları istendi ve 5 dakika dinlenme arası verildi. Tüm hastalar OKTA cihazında uygun pozisyon aldıktan sonra ilk olarak sağ gözden başlanarak her bir göz için ayrı nefes tutma

işlemine uygulandı ve 30. saniye dolduğu anda çekime başlandı. Aynı işlem kontrol grubunun sadece sağ gözü için uygulandı. Hareket artefaktını azaltmak için uygulanan 2 çekim için de aynı işlem uygulandı. Çekim kalitesi 7 ve üzeri olan görüntüler çalışmaya dahil edildi.

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Görüntüleme

Optik koherens tomografi anjiyografi ile 3 x 3 mm maküla ve 4,5 x 4,5 mm optik disk görüntülemeleri yapıldı (AngioVue Avanti RTVue-XR, OptoVue, Fremont, CA). Merkezi makülada; yüzeysel FAZ alanı, YKP ve DKP VD'leri incelendi. YKP ve DKP'nin alt grupları olan tüm alan, üst yarı, alt yarı, fovea, parafoveal bölge VD'leri değerlendirildi. Optik disk tüm alan, disk içi, peripapiller alan VD'leri incelendi. Ayrıca; koryokapillaris ve dış retinal bölge kan akım alanı parametreleri değerlendirildi.

Makülada YKP, iç sınırlayıcı membranın üç mikron altı ile internal pleksiform katmanının 15 mikron altı arasında, cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. DKP ise internal pleksiform katmanının 15 mikron altından 70 mikron alt kısmına kadar kapsayacak şekilde, cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. Cihazın yazılımında bulunan algoritma kullanılarak YKP ve DKP'de merkezi FAZ olan 1 mm, 3 mm ve 6 mm çaplı daireler tarafından bölünmüş alanda (fovea, parafovea ve perifovea) VD (%) ölçülmüştür. AngioVue disk modu, optik disk ve peripapiller bölgeyi çeşitli katmanlara ayırır. Yazılım otomatik olarak optik disk içindeki ve etrafındaki ortalama VD'yi hesaplamaktadır. Optik disk sınırlarını belirledikten sonra, optik disk içindeki VD için iç sınırlayıcı membran ile membranın 150 µm altına kadar uzanan tabaka analiz edilmektedir. Yüzeysel peripapiller kapiller yoğunluğun ölçümü için, iç sınırlayıcı membrandan, retina sinir lifi tabakasına kadar uzanan radyal peripapiller kapiller segmenti analiz edilmektedir. Koryokapillaris ve dış retinal katta merkezi fovea olan çapı 3,14 mm² alandaki vasküler akım alanı analiz edilmektedir.

Subfoveal retina kalınlığı HD line'da, kesitte en içteki hiperreflektan çizgi ile RPE-Bruch membranı kompleksine ait hiperreflektif çizginin iç sınırı arasında dik mesafe olarak tanımlanmaktadır ve cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. SFKK, RPE-Bruch membranı kompleksi hiperreflektivitesi dış sınırı ile koroid büyük

damarlarının dış sınırını ifade eden skleraya ait hiperreflektivite arasındaki dik uzunluk olarak tanımlanmaktadır ve manuel olarak ölçüldü.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızdaki hastaların demografik özelliklerine baktığımızda SSKR hastalarının 24'ü kadın (% 34.3), 46'sı erkek (65.7)'ti. Kontrol grubunun 29'u kadın (%41.4), 41'i erkek (%58.6)'ti. SSKR hastalarının ortalama yaşı 44.8 ± 7.9 iken kontrol grubunun ortalama yaşı 42.9 ± 7.5 'idi. SSKR hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. SSKR ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Tablo-1: Hastalarının demografik özellikleri

	Kontrol Grubu		SSKR Grubu		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	$42,9 \pm 7,5$	44,5	$44,8 \pm 7,9$	44,0	0,289 ^m
Cinsiyet	Kadın	29 41,4%	24 34,3%		0,384 ^{X2}
	Erkek	41 58,6%	46 65,7%		

^m Mann-whitney u test / ^{X2} Ki-kare test

SSKR'li hastaların semptomatik ve asemptomatik gözlerinde logMAR değeri sırası ile 0.14 ± 0.13 ve 0.04 ± 0.08 'idi . Semptomatik tarafta logMAR değeri asemptomatik taraftan anlamlı ($p < 0.01$) olarak daha yüksekti. SSKR'li hastaların semptomatik ve asemptomatik gözlerinde aksiyel uzunluk ve sferik ekivalan değeri kontrol grubundan anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı değildi. SSKR'li hastaların semptomatik gözlerinde SFKK 301.1 ± 96.3 izlenirken kontrol grubunda 268.9 ± 29 'idi. Semptomatik taraf ve asemptomatik tarafta foveal kalınlık değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.01$) olarak daha yüksekti (Tablo-2).

Tablo-2: Hasta ve kontrol grubu görme keskinlikleri, aksiyel uzunluk, sferik ekivalan, fovea kalınlığı değerleri

	Kontrol Grubu		Semptomatik Taraf		p‡	Aseptomatik Taraf		p‡	p**
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan		Ort.±s.s.	Medyan		
Görme Keskinliği (logMar)	0,00 ± 0,00	0,00	0,14 ± 0,13	0,10	0,000 ^m	0,04 ± 0,08	0,00	0,000 ^m	0,000 ^w
Aksiyel Uzunluk	23,4 ± 1,1	23,4	23,2 ± 0,7	23,4	0,484 ^m	23,3 ± 0,8	23,4	0,753 ^m	0,052 ^w
Sferik Ekivalan	0,35 ± 1,19	0,50	0,7 ± 1,4	0,8	0,304 ^m	0,6 ± 1,3	0,5	0,440 ^m	0,572 ^w
Subfoveal Koroid Kalınlığı	268,9 ± 29,0	273,5	301,1 ± 96,3	268,5	0,369 ^m	297,9 ± 94,2	275,0	0,210 ^m	0,783 ^w
Fovea Kalınlığı	243,0 ± 19,5	242,0	305,0 ± 101,6	274,0	0,000 ^m	252,7 ± 32,0	252,0	0,005 ^m	0,000 ^w

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

p‡ Kontrol grubu ile fark / p * Semptomatik-Aseptomatik taraf fark

NTM öncesi SSKR’li hastaların her iki gözünde ve kontrol grubunda YKP tüm alan, süperior yarı , inferior yarı ve parafoveal bölgelerinde vasküler dansite (VD) değerinde anlamlı ($p > 0.05$) bir fark saptanmamıştır. SSKR’li hastaların her iki gözünde işlem öncesi YKP fovea VD değerleri anlamlı ($p < 0.05$) olarak yüksekti. NTM sonrası SSKR’li hastaların semptomatik gözlerinde kontrol grubuna göre YKP tüm alan, inferior yarı, fovea, parafoveal bölge VD değerleri anlamlı ($p < 0.05$) olarak düşüktü. NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde SSKR’li hastaların her iki gözünde YKP tüm alan, süperior yarı, inferior yarı ve parafoveal bölge VD’lerinde anlamlı ($p < 0.01$) azalma görüldü. İşlem öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde YKP fovea VD değişimi SSKR hastalarının her iki gözünde anlamlı ($p > 0.05$) değildi. NTM öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde kontrol grubunda YKP tüm alanı süperior yarı, inferior yarı, fovea, parafoveal bölge VD değerleri anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermedi (Tablo-3).

Tablo-3: Hasta ve kontrol grubu yüzeysel kapiller pleksus vasküler dansiteleri

	Kontrol Grubu		Semptomatik Taraf			Asemptomatik Taraf			p**
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	p†	Ort.±s.s.	Medyan	p†	
Retina									
Whole Image VD(superficial)									
İşlem Öncesi	47.4 ± 3.4	47.7	48.0 ± 3.5	48.3	0.809 ^m	47.0 ± 3.1	46.9	0.311 ^m	0.147 ^w
İşlem Sonrası	47.4 ± 3.6	47.5	46.0 ± 4.5	46.3	0.044^m	45.8 ± 3.6	46.1	0.008^m	0.945 ^w
Grup İçi Değişim p	0.939 ^w		0.000^w			0.003^w			
Superior Hemi VD(superficial)									
İşlem Öncesi	47.4 ± 3.4	47.5	47.7 ± 3.5	47.6	0.856 ^m	46.8 ± 3.2	46.5	0.189 ^m	0.195 ^w
İşlem Sonrası	47.4 ± 3.5	47.7	46.1 ± 4.7	47.1	0.113 ^m	45.6 ± 3.9	46.0	0.006^m	0.761 ^w
Grup İçi Değişim p	0.980 ^w		0.001^w			0.006^w			
Inferior Hemi VD(superficial)									
İşlem Öncesi	47.4 ± 3.5	47.2	48.2 ± 3.6	48.5	0.624 ^m	47.1 ± 3.2	47.1	0.461 ^m	0.153 ^w
İşlem Sonrası	47.4 ± 3.7	47.7	46.0 ± 4.4	45.8	0.025^m	45.9 ± 3.5	46.2	0.015^m	0.774 ^w
Grup İçi Değişim p	0.814 ^w		0.000^w			0.001^w			
Fovea VD(superficial)									
İşlem Öncesi	16.9 ± 6.3	17.3	20.5 ± 8.1	18.5	0.020^m	18.4 ± 6.4	17.5	0.289 ^m	0.004^w
İşlem Sonrası	16.8 ± 6.1	17.2	20.0 ± 7.5	19.8	0.015^m	18.5 ± 6.0	18.0	0.156 ^m	0.001^w
Grup İçi Değişim p	0.482 ^w		0.302 ^w			0.809 ^w			
Parafoveal VD(superficial)									
İşlem Öncesi	50.6 ± 3.6	50.7	50.6 ± 3.4	50.7	0.404 ^m	49.9 ± 3.3	49.9	0.137 ^m	0.446 ^w
İşlem Sonrası	50.4 ± 3.9	51.1	48.6 ± 4.7	48.7	0.008^m	48.6 ± 4.1	49.2	0.004^m	0.764 ^w
Grup İçi Değişim p	0.479 ^w		0.000^w			0.002^w			

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

p† Kontrol grubu ile fark / p* Semptomatik-Asemptomatik taraf fark

NTM öncesi SSKR’li hastaların her iki gözünde kontrol grubuna göre DKP tüm alan, süperior yarı , inferior yarı ve parafoveal bölgelerinde VD değeri anlamlı (p < 0.01) olarak düşüktü. NTM öncesi SSKR’li hastaların semptomatik gözlerinin asemptomatik gözlerine göre DKP tüm alan, süperior yarı, inferior yarı ve parafoveal bölgelerinde VD değeri anlamlı (p < 0.05) olarak düşüktü. NTM sonrası SSKR’li hastaların her iki gözünde kontrol grubuna göre DKP tüm alan, süperior yarı , inferior yarı ve parafoveal bölgelerinde VD değeri anlamlı (p < 0.01) olarak düşüktü. NTM öncesi ve sonrasında SSKR’li hastaların semptomatik gözü ile kontrol grubu DKP fovea VD değerleri arasında anlamlı (p > 0.05) bir fark yoktu. NTM öncesi ve sonrasındaki değişim incelendiğinde SSKR’li hastaların her iki gözünde DKP tüm alan, süperior yarı, inferior yarı, parafoveal bölge VD değerlerinde anlamlı (p < 0.05) azalma izlendi, DKP fovea VD anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermedi. NTM öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde kontrol grubunda DKP tüm alanı süperior yarı, inferior yarı, fovea, parafoveal bölge VD değerleri anlamlı (p > 0.05) değişim göstermedi (Tablo-4).

Tablo-4: Hasta ve kontrol grubu derin kapiller pleksus vasküler dansiteleri

	Kontrol Grubu		Semptomatik Taraf		p‡	Asemptomatik Taraf		p‡	p**
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan		Ort.±s.s.	Medyan		
Retina									
Whole Image VD(deep)									
İşlem Öncesi	52.4 ± 4.2	52.8	47.9 ± 8.0	49.7	0.000 ^m	50.5 ± 3.5	50.3	0.001 ^m	0.001 ^w
İşlem Sonrası	52.2 ± 4.0	52.7	46.9 ± 6.7	47.8	0.000 ^m	48.8 ± 4.5	49.2	0.000 ^m	0.218 ^w
Grup İçi Değişim p	0.092 ^w		0.001 ^w			0.001 ^w			
Superior Hemi VD(deep)									
İşlem Öncesi	51.7 ± 7.1	53.1	47.9 ± 8.2	49.6	0.000 ^m	50.7 ± 3.7	50.8	0.007 ^m	0.001 ^w
İşlem Sonrası	52.2 ± 4.3	52.6	45.5 ± 10.3	47.8	0.000 ^m	48.4 ± 6.6	49.8	0.000 ^m	0.240 ^w
Grup İçi Değişim p	0.482 ^w		0.009 ^w			0.001 ^w			
Inferior Hemi VD(deep)									
İşlem Öncesi	52.5 ± 4.1	52.9	47.9 ± 7.8	49.7	0.000 ^m	50.3 ± 3.5	50.5	0.000 ^m	0.005 ^w
İşlem Sonrası	52.2 ± 3.9	52.8	46.8 ± 6.6	48.2	0.000 ^m	48.6 ± 4.5	48.8	0.000 ^m	0.267 ^w
Grup İçi Değişim p	0.131 ^w		0.001 ^w			0.002 ^w			
Fovea VD(deep)									
İşlem Öncesi	33.5 ± 7.3	34.5	34.2 ± 9.0	34.9	0.717 ^m	34.4 ± 7.2	34.3	0.621 ^m	0.177 ^w
İşlem Sonrası	33.2 ± 7.1	33.8	33.4 ± 8.6	33.1	0.929 ^m	33.9 ± 7.7	35.0	0.766 ^m	0.675 ^w
Grup İçi Değişim p	0.093 ^w		0.576 ^w			0.052 ^w			
Parafoveal VD(deep)									
İşlem Öncesi	53.9 ± 7.1	55.3	49.1 ± 9.1	51.9	0.000 ^m	52.5 ± 3.5	52.1	0.001 ^m	0.000 ^w
İşlem Sonrası	54.4 ± 4.0	55.0	48.5 ± 7.4	49.7	0.000 ^m	50.7 ± 4.9	51.9	0.000 ^m	0.124 ^w
Grup İçi Değişim p	0.336 ^w		0.027 ^w			0.001 ^w			

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

NTM öncesi SSKR’li hastaların semptomatik gözünde ve kontrol grubunda optik diskin tüm alan, disk içi, peripapiller bölge, süperior yarı ve inferior yarı bölgelerinde VD değerinde anlamlı ($p > 0.05$) bir fark saptanmamıştır. NTM sonrası SSKR’li hastaların semptomatik gözünde kontrol grubuna göre disk içi VD değeri anlamlı ($p < 0.01$) olarak düşüktü. NTM öncesi ve sonrasındaki değişim incelendiğinde SSKR’li hastaların semptomatik gözünde optik diskin tüm alan, disk içi, peripapiller bölge, süperior yarı ve inferior yarı VD değerlerinde anlamlı ($p > 0.05$) azalma izlendi. NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde kontrol grubunda optik diskin tüm alan, disk içi, peripapiller bölge, süperior yarı ve inferior yarı VD değerlerinde anlamlı ($p > 0.05$) fark izlenmedi (Tablo-5).

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubu peripapiller vasküler dansiteleri

	Kontrol Grubu		Semptomatik Taraf		p‡	Asemptomatik Taraf		p‡	p**
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan		Ort.±s.s.	Medyan		
Optik Sinir									
Whole İmage									
İşlem Öncesi	49.9 ± 2.6	50.0	50.4 ± 2.1	50.2	0.461 ^m	50.9 ± 1.8	51.0	0.015 ^m	0.015 ^w
İşlem Sonrası	50.0 ± 2.3	50.1	49.6 ± 2.0	49.9	0.233 ^m	50.4 ± 1.9	50.4	0.351 ^m	0.004 ^w
Grup İçi Değişim p	0.860 ^w		0.002 ^w			0.006 ^w			
İnside Disc									
İşlem Öncesi	50.0 ± 6.2	50.0	49.2 ± 4.2	48.7	0.352 ^m	49.7 ± 4.5	49.4	0.723 ^m	0.539 ^w
İşlem Sonrası	50.2 ± 5.4	49.7	46.8 ± 4.6	47.9	0.000 ^m	47.6 ± 4.9	48.2	0.007 ^m	0.179 ^w
Grup İçi Değişim p	0.735 ^w		0.000 ^w			0.000 ^w			
Peripapillary									
İşlem Öncesi	52.8 ± 2.7	53.0	52.8 ± 2.5	52.8	0.751 ^m	53.4 ± 2.3	53.0	0.211 ^m	0.019 ^w
İşlem Sonrası	52.7 ± 2.6	52.6	52.0 ± 2.6	52.2	0.169 ^m	53.1 ± 2.4	53.1	0.490 ^m	0.001 ^w
Grup İçi Değişim p	0.269 ^w		0.005 ^w			0.167 ^w			
Superior									
İşlem Öncesi	53.0 ± 2.6	52.9	53.1 ± 2.7	52.8	0.827 ^m	53.6 ± 2.5	53.7	0.072 ^m	0.127 ^w
İşlem Sonrası	52.9 ± 2.6	52.9	51.8 ± 5.2	52.6	0.229 ^m	53.2 ± 2.6	53.4	0.669 ^m	0.019 ^w
Grup İçi Değişim p	0.610 ^w		0.009 ^w			0.071 ^w			
İnferior									
İşlem Öncesi	52.5 ± 3.2	53.2	52.4 ± 2.5	51.5	0.489 ^m	53.3 ± 2.6	53.4	0.421 ^m	0.006 ^w
İşlem Sonrası	52.4 ± 3.0	52.7	51.7 ± 2.6	51.2	0.124 ^m	53.0 ± 2.5	53.1	0.290 ^m	0.000 ^w
Grup İçi Değişim p	0.316 ^w		0.017 ^w			0.393 ^w			

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

p‡ Kontrol grubu ile fark / p* Semptomatik-Asemptomatik taraf fark

SSKR’li hastaların her iki gözünde işlem öncesi ve işlem sonrası FAZ değeri kontrol grubundan anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı değildi. Semptomatik tarafta işlem öncesi ve işlem sonrası FAZ değeri asemptomatik taraftan anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı değildi. SSKR’li hastaların semptomatik ve asemptomatik gözleri ile kontrol grubunda, NTM sonrası FAZ değerinde işlem öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim izlenmedi (Tablo-6).

Tablo-6: Hasta ve kontrol grubu FAZ değerleri

	Kontrol Grubu		Semptomatik Taraf		p‡	Asemptomatik Taraf		p‡	p**
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan		Ort.±s.s.	Medyan		
Retina									
FAZ									
İşlem Öncesi	0.30 ± 0.11	0.28	0.27 ± 0.12	0.28	0.32 ^m	0.27 ± 0.10	0.28	0.366 ^m	0.900 ^w
İşlem Sonrası	0.30 ± 0.11	0.29	0.27 ± 0.12	0.28	0.12 ^m	0.27 ± 0.10	0.28	0.207 ^m	0.218 ^w
Grup İçi Değişim p	0.679 ^w		0.200 ^w			0.169 ^w			

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

p‡ Kontrol grubu ile fark / p* Semptomatik-Asemptomatik taraf fark

SSKR’li hastaların semptomatik gözünde NTM öncesi dış retinal katmanda akım alanı değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.01$) olarak daha düşüktü. SSKR’li hastaların her iki gözünde NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde, dış retinal katmanda akım alanı değeri anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir (Tablo-7). SSKR’li hastaların her iki gözünde işlem öncesi ve işlem sonrası koryokapillaris akım

alanı değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Semptomatik gözde koryokapillaris akım alanı değeri asemptomatik gözden anlamlı ($p < 0.01$) olarak daha düşüktü. SSKR'li hastaların her iki gözünde ve kontrol grubunda işlem sonrası koryokapillaris akım alanı değeri işlem öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir (Tablo-7).

Tablo-7: Hasta ve kontrol grubu dış retinal akım ile koryokapillaris akım alanı

	Kontrol Grubu		Semptomatik Taraf		p‡	Asemptomatik Taraf		p‡	p**
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan		Ort.±s.s.	Medyan		
Flow(outer)									
İşlem Öncesi	0.52 ± 0.31	0.42	0.38 ± 0.30	0.29	0.001 ^m	0.44 ± 0.21	0.39	0.20 ^m	0.077 ^w
İşlem Sonrası	0.55 ± 0.37	0.45	0.54 ± 0.37	0.51	0.767 ^m	0.61 ± 0.36	0.54	0.25 ^m	0.146 ^w
Grup İçi Değişim p	0.372 ^w		0.000 ^w			0.000 ^w			
Flow(chorio)									
İşlem Öncesi	2.11 ± 0.13	2.11	1.77 ± 0.30	1.82	0.000 ^m	2.02 ± 0.19	2.05	0.012 ^m	0.000 ^w
İşlem Sonrası	2.11 ± 0.14	2.11	1.77 ± 0.31	1.88	0.000 ^m	2.02 ± 0.17	2.05	0.004 ^m	0.000 ^w
Grup İçi Değişim p	0.735 ^w		0.697 ^w			0.698 ^w			

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

p‡ Kontrol grubu ile fark / p* Semptomatik-Asemptomatik taraf fark

Çalışmamızdaki SSKR hastalarının 18 (% 25,7)'i akut, 17 (% 24,3)'si rekürren ve 35 (% 50)'i kronik tipte'idi. Kronik grupta semptomatik gözlerin logMAR değeri akut ve rekürren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Akut ve rekürren SSKR'li hastaların kontrol grubuna göre semptomatik göz SFKK'sı anlamlı ($p < 0.05$) olarak yüksek bulundu. Akut, kronik ve rekürren grupta semptomatik göz FAZ, YKP üst yarı, fovea, parafovea ile DKP tüm alan, üst yarı, alt yarı, fovea, parafoveal alan VD değerleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde akut SSKR grubunda semptomatik göz YKP tüm alan, süperior yarı, inferior yarı ve parafoveal alan ile optik disk tüm alan, disk içi, süperior yarı VD'lerinde anlamlı ($p < 0.05$) azalma izlendi. Rekürren grupta NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde DKP alt yarı ve optik diskin tüm alan, disk içi, peripapiller bölge VD'lerinde anlamlı ($p < 0.01$) azalma izlendi. Kronik grup NTM sonrası değişim incelendiğinde YKP ve DKP alt yarı VD'lerinin anlamlı azaldığı ($p < 0.05$) izlendi. Tüm gruplarda dış retinal akım alanlarında artış anlamlı ($p < 0.05$)'idi.

TARTIŞMA

Anormal sempatik sinir sistemi aktivitesi, mikrovasküler yapının kan basıncındaki değişikliklere ve lokal metabolik ihtiyaçlara uygun şekilde yanıt vermesi de dahil olmak üzere lokal vasküler regülyasyona zarar verir. Eşzamanlı olarak, bozulmuş lokal mikrovasküler regülyasyon, hayati organlarda doku perfüzyonunu azaltır, doku hasarına ve organ fonksiyon bozukluğuna neden olarak sempatik uyarımı tetikler. Sonuç olarak, anormal sempatik sinir sistemi aktivitesi ve zayıf mikrovasküler regülyasyon bir dizi yaygın sistemik ve metabolik hastalıkla ilişkilidir. Sempatik sistem aktivitesi özelliklerini verimli ve invazif olmayan bir şekilde ölçemememiz, birçok hastalığın erken tanı, tedavi ve araştırmalarını sınırlamaktadır. OKTA'nın retina ve koroidin mikrovasküler yapısını ölçme yeteneği göz önüne alındığında, gözün fonksiyonel-OKTA görüntülemesinin sempatik ve nörovasküler reaktiviteyi değerlendirmek için kullanılabileceğini çalışmamızda göstermek istedik.

Vazomotor reaktivite, dolaşımında endotel bağımlı vazodilatasyonu özellikle sistemik endotel fonksiyonundan farklı olarak ölçen bir yöntemdir. Patogenez henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen birçok çalışma sonucunda vasküler geçirgenlik ve vazoreaktivitenin SSKR hastalarında bozulduğu görülmektedir. Otoregülyasyona bağlı retinal kan akımı değişiminin kantitatif ölçümü klinikte hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde oldukça yararlı olabileceği düşünülmektedir. Sağlıklı gözde kan akımını araştırmak için çeşitli teknikler uygulanmıştır. 'Blue field entopik fenomen'[112] ve lazer Doppler flowmetri[113] retinal kan akımındaki varyasyonu araştırmak için başarıyla uygulanmıştır. Bower ve ark.,[114] beş dakikalık hiperoksi uygulamasından sonra Doppler OKT kullanarak toplam retinal kan akımında % 6 azalma olduğunu gösterdiler. Riva ve ark. ise büyük retinal damarlarda % 12'lik vazokonstriksiyonu lazer Doppler velosimetri kullanarak ölçtüler [115]. Son yıllarda retina hastalığı araştırmalarında OKTA'nın çeşitli parametreleri kullanılmaktadır. Tekrarlanabilirliğin değerlendirilmesi OKTA kullanımını için kritik öneme sahiptir. Birçok çalışma OKTA'nın retinal VD ve FAZ'ı ölçmek için mükemmel tekrarlanabilirlik potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir [116-118]. VD ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin yüzeysel pleksus için derin pleksustan daha yüksek

olduğunu çok sayıda çalışma ile belirtilmiştir [116]. Literatürde vazoreaktivitenin sağlıklı gönüllülerde OKTA ve diğer yöntemler ile değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Pechauer ve ark. vazoreaktiviteyi hiperoksi ile uyardıkları çalışmalarında tüm katılımcılarda hem kan akımında hem de VD'sinde azalmayı OKTA ile gösterdiler [119]. Böylelikle, retinanın vasküler otonöregülasyonunun araştırılmasında OKTA'nın yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Diğer ekipmanlarla karşılaştırıldığında, OKTA yüksek kalitede morfolojik görüntü sağlamaktadır ve fonksiyon ile anatomi korelasyonunu izleme imkanı vermektedir. Ancak OKTA retinal damarların oksijen saturasyonunu ölçmemektedir. Sempatik sinir sistemi aktivitesini ve lokal vasküler regülasyonunu değerlendirmek için doğru ve uygun bir yöntem tanımlanmamıştır, bu durum klinik ve araştırma değerlendirmelerini engellemektedir. OKTA ile saptanan vasküler değişiklikleri, kantitatif oksijen saturasyonu ile ilişkilendirmenin birçok hastalığın tanı ve takibinde yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Kontrol grubunda normal solunum sırasında edinilen VD ve akım alanı değerleri ile NTM sonrasında elde edilen VD ve akım alanı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Görüntü kalitesi skoru optimal (> 7) 'di ve iki ölçüm seansında neredeyse aynı bölgelerin değerlendirilmesi yapıldı. Bu durum, sağlıklı bireylerde nefes tutmanın retinal VD, peripapiller VD ve akım alanı değerleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Ancak bizim sonuçlarımız sağlıklı bireylerde nefes tutmanın retina veya optik sinir başı perfüzyonu üzerinde bir etkisi olmadığı anlamına gelmez. VD'nin, eritrositlerin hareket etmeye devam ettiği sürece perfüzyonun hızı hakkında hiçbir bilgi sağlamadığına dikkat etmek önemlidir. VD, incelenen toplam alan içinde eritrosit hareketi olan alanın yüzdesi olarak ifade edilir, bu nedenle VD eritrosit hareketinin hızını ifade etmez. Hollo ve ark., nefes tutma ve valsalva manevrası uyguladıkları sağlıklı bireylerin peripapiller OKTA görüntülemesinde işlem öncesi ve sonrasında çalışmamızla benzer şekilde anlamlı bir fark bulamamışlardır [120].

Kan basıncındaki dalgalanmalar küçük arterleri, arteriyelleri ve kapiller damarları endotel hasarı gibi dengesizliklerle sonuçlanan zararlı basınçlara maruz bırakabilir. SSKR'nin belirtilen birçok risk faktöründen birinde hipertansiyon olduğu akılda tutulmalıdır. Yüksek CO₂ seviyeleri, voltaj kapılı K⁺ kanallarını aktive

eden artmış H^+ e yol açabilir ve endotelial hücrelerin hiperpolarizasyonu, hücre içi kalsiyumu azaltır, bu da vasküler gevşeme ve vazodilatasyona yol açar [121]. Bu mekanizmaların bozulması, vasküler dolaşımında hiperkapniye verilen vazodilatör yanıtının azalmasına neden olabilir. Çalışmamızda SSKR hastalarının semptomatik gözlerinde retina ve optik disk VD değerlerinin NTM sonrası anlamlı olarak azaldığını gördük. Alt bölgeler incelendiğinde sadece foveada anlamlı bir azalma izlenmedi. Sousa ve ark., oksijen koşulları değiştiğinde foveal VD'nin önemli ölçüde değişmediğini bildirmiştir [122]. OKTA'daki bu alanın, foveal merkezin etrafında 1 mm çapında bir daireyi içermesi; dolayısıyla, FAZ'ın bu daireye dahil olması sonuçları açıklayabilir. İstisna bildiriler dışında, FAZ tamamen vasküler yapılardan yoksundur. Bu nedenle, OKTA kullanılarak oluşan hipoksiye bağlı minimal değişiklikler beklenebilir. Bulgularımız SSKR'li hastalarda hiperkapniye bozulmuş vazodilatör yanıtı olduğunu göstermektedir. Bu bozulma, kemoreseptörlerden veya vasküler dolaşım sırasında vasküler relaksasyon ve vazodilatasyona yol açan endotel hasarından kaynaklanmış olabilir.

Literatürde alzheimer, parkinson ve multiple skleroz gibi birçok nörodejeneratif hastalık için serebrovasküler reaktivitenin nefes tutma indeksi (NTİ) ile değerlendirildiği görüldü [123]. NTİ, normal inspirasyondan sonra nefes tutma sırasında ortaya çıkan ortalama akım hızındaki artış yüzdesinin, zamanın uzunluğuna bölünmesiyle elde edilmektedir. Arteriyel CO_2 'deki artışa (hiperkapni) bağlı olarak serebral kan akım hızlarının arttığı gösterilmiştir. Serebral kan akım hızlarındaki bu artış, serebral arteriollerin ve kapiller damarların çapındaki değişikliklerle düzenlenir ve böylelikle bu fenomen serebrovasküler reaktivite olarak tanımlanmıştır. Serebrovasküler reaktivite, serebrovasküler hasarı tespit etmek için yararlı bir biyobelirteçtir. CO_2 soluma ve NTM yapılması hiperkapninin indüksiyonu için en yaygın iki yaklaşımdır. Başlangıçta, CO_2 soluma serebrovasküler reaktiviteyi ölçmek için sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak, bu yöntemin uygulaması özellikle yaşlı bireylerde dış ekipmanın garipliği, dispne ve yüksek kaygı gibi çeşitli problemlerden dolayı azaldı. Mevcut problemler, hiperkapniyi alternatif olarak indüklemek için basitleştirilmiş bir yöntem sunan NTM ile kısmen hafifletildi. NTM, kısmi CO_2 basınçları oluşturmak için harici bir uyarana ihtiyaç duymaması nedeniyle serebrovasküler reaktiviteyi değerlendirmek amacıyla çok uygun bir yöntemdir. Bu

yöntem sadece serebral kan akım hızlarını ölçmek için bir cihaz ve nefes tutma uygulamasını gerektirmektedir. Yöntemin sadeliği, NTM'yi hastane ortamlarında büyük popülasyonları taramak için ideal hale getirir. Bek ve ark., epilepsi hastalarında Doppler ultrason kullanarak NTM ile arteriollerin vazodilatasyon kapasitesinin göstergesi olan serebral kan akımı artışının, sağlıklı gönüllülerden daha belirgin olduğunu gösterdiler [124]. Ek olarak Oz ve ark., obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda serebral vazomotor reaktivitenin azaldığını NTİ'yi kullanarak gösterdiler [125]. Vazomotor reaktivitenin azalması, iskemik serebrovasküler olay duyarlılığın artmasına yol açabileceği belirtilmiştir. Bu çıkarımla ilgili olarak serebrovasküler olay ve geçici iskemik atakları olan hastaların obstrüktif uyku apne sendromuna sahip olma olasılığının genel popülasyondan daha yüksek olduğu bildirilmiştir [126]. Bu çalışmalar retinal vazoreaktivitenin değerlendirilmesinde NTİ oluşturulması ve kullanılmasının hastalıkların tanı ve takibinde faydalı olabileceği konusunda bize ilham olmuştur. Nörodejeneratif hastalıklar tanı ve takibinde kullanılmak üzere Doppler ultrason ile oluşturulan NTİ, SSKR hastalarının da tanı ve takibinde kullanılmak üzere tekrarlanabilirliği yüksek, non-invaziv OKTA cihazı ile retinal vazoreaktivite için oluşturulabilir.

Koroidde baskın olan otonom düzenlemenin aksine, retina damarlarının çap ve akımlarındaki değişikliklere ağırlıklı olarak bölgesel otoregülatör faktörlerin aracılık ettiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır [36]. Perfüzyon basıncı, oksijen ve pH seviyesindeki değişikliklerin tümü, sırasıyla intralüminal basınç ve metabolik aktivitenin bir sonucu olarak düz kas tonusunun değiştirilmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Hipoksik bir stresle karşı karşıya kalındığında bu faktörler, etkileşip ortaya çıkan fizyolojik tepkiyi üretir. Belirli PaO₂ seviyelerine göre retinal vasküler yanıtların literatürde tutarsızlık gösterdiği bilinmektedir. Fizyolojik olmayan durumları değerlendirebilmek için sağlıklı bireylerde vasküler yanıtların PaO₂ seviyelerine göre daha iyi tanımlanması gerekmektedir. Bu bulgular göz önüne alındığında, gelişen bir teknoloji olan OKTA'nın sadece diyabetik retinopati, YBMD ve glokom gibi oküler hastalıklar için değil, aynı zamanda merkezi sinir sistemi bozukluklarına bağlı vasküler düzensizliği araştırmak için yararlı olabileceği ifade edilmiştir [36].

SSKR'nin klinik belirtilerinin çeşitliliği ve birçok farklı terminoloji ile ifadesi, klinisyenler için hastalığın tiplendirilmesinde ve prognozun belirlenmesinde zorluk oluşturmaktadır. Son zamanlarda, Daruich ve ark., klinik çalışmalarda uygulanması için sınıflandırmada bazı ciddi modifikasyonlara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir [9]. SSKR sınıflaması üzerine yapılan güncel bir çalışmada literatürde kullanılan 36 farklı alt tipin bulunduğunu ve bu durumun retina uzmanları arasında dahi ciddi karmaşa yarattığını belirtmişlerdir [127]. Belirsizliğin benzer ifadeler olan 'kronik persistan, akut rekürren, kronik rekürren, kronik ve subklinik' gibi tiplendirmelerin kullanımından kaynaklanmakta olduğunu ifade etmişlerdir. Hem hastalık seyrini hem de multimodal görüntüleme bulgularını niteleyen yapay bir terminolojinin oluşmasıyla tiplendirmenin daha zorlaştığı ifade edilmiştir. Singh ve ark., 100 SSKR hastasının altı farklı merkez tarafından yapılan sınıflamasında akut, kronik ve rekürren şeklinde üçlü sınıflamanın en yüksek oranda ortak tanımlayıcı özelliğe ve tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu bildirdiler [127]. Çalışmamızın kesitsel bir araştırma olması nedeniyle, OKTA görüntülemeleri yapılan hastaların işlem sonrası takip ve tedavileri durumları çalışma kapsamına dahil edilmedi. Bu nedenle hastalığın uzun dönem seyrini içeren karmaşık sınıflamaların yerine akut, kronik ve rekürren alt grupları SSKR tiplendirmesinde tercih edildi. Hastalığın tiplerine göre değerlendirme yapıldığında, NTM sonrası VD ve akım alanı değişimi tüm alt gruplarda sağlıklı kontrol grubundan belirli alanlarda anlamlı olarak farklılık göstermiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar SSKR'de koroidin rolü üzerine yoğunlaşmıştır. Epinefrin ve anjiyotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direnci artırır. Ancak koroidde kan akımında azalmanın aksine, net olarak kan akımında artışa sebep olurlar. Güçlü vazodilatör etkisi olan CO₂ inhalasyonunun sağlıklı bir bireyde koroid akımında çok az etkisi olduğu bildirilmiştir [128]. Çalışmamızda NTM sonrası SSKR hastalarında dış retinal akım alanında artış izlendi, bu durumun SSKR hastalarında artmış sempatik inervasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz. OKT ve OKTA teknolojilerindeki son gelişmeler, genel koroid kalınlığındaki ve farklı koroid alt tabakalarının kalınlığındaki değişikliklerin değerlendirilmesini mümkün kılmıştır. Sağlıklı bireylerin gözleriyle karşılaştırıldığında, SSKR hastalarının semptomatik ve asemptomatik diğer gözlerinin SFKK'nin arttığı izlenmiştir [129]. Çalışmamızda SSKR'li hastaların semptomatik

gözlerinin diğer göz ve sağlıklı bireylerin SFKK'sına göre artmış olduğu izlenmiştir ancak anlamlı fark izlenmemiştir. Alt gruplar incelendiğinde akut ve rekürren grupta SFKK değerinin kontrol grubuna göre anlamlı arttığı izlenmiştir. Akut ve kronik SSKR hastalarındaki SFKK değişikliklerini karşılaştıran bir çalışmada kronik SSKR'de anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir [130]. Çalışmamızda SFKK değerinde anlamlı fark bulunmamasını dahil edilen hastaların çoğunlukla kronik SSKR hastaları olmasına bağlamaktayız. Tek taraflı vakaların etkilenen gözleri, diğer gözlerden daha fazla SFKK'na sahip olduğu bildirilmiştir [131]. Koroid kalınlaşması, büyük koroid damarlarının fokal veya yaygın dilatasyonundan kaynaklanabilir. OKT teknolojilerindeki son gelişmelere rağmen, ölçümlerin tekrarlanabilirliği tartışmalıdır. Çalışmamızda koroid sınırlarını belirleyip manuel olarak ölçüm yaptık, bu nedenle ölçümler potansiyel olarak gözlemler ve gözlemciler arası değişkenliğe tabidir.

Nörodejeneratif hastalıkların tanı ve takibinde kullanılmak üzere Doppler ultrason ile oluşturulan NTİ, SSKR hastalarının da tanı ve takibinde kullanılmak üzere tekrarlanabilirliği yüksek, non-invaziv OKTA cihazı ile retinal vazoreaktivite için oluşturulabilir. Hiperoksi yada hipoksi gibi vazoaktif uyarının olduğu bir durumda SSKR hastalarında sağlıklı bireylerde görülen vazoreaktiviteye benzer aralıklarda izlenemeyeceğini, subklinik durumlarda bu hastalara OKTA cihazı ile tanı koyabileceğimizi veya riski tespit edebileceğimizi düşünmekteyiz. Ek olarak SSKR hastalarının takibinde hiperoksi yada hipoksi gibi vazoaktif bir uyarın ile OKTA cihazı kullanılarak kronik dönemde aktivasyon zamanlarını klinik bulgu öncesi takip edebileceğimizi düşünmekteyiz. Bu durum profilaktik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için bir fırsat oluşturabilir, böylelikle doku hasarının olumsuz anatomik ve fonksiyonel prognozunu önleyebiliriz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Subretinal sıvı varlığında, OKTA cihazının koryokapillaris akım ölçümünün yüksek tekrarlanabilirliğini gösteren bildiğimiz kadarıyla bir çalışma mevcut değildir. Çekim kalitesi 7 ve üzeri olan görüntüler çalışmaya dahil edilmesine rağmen, subretinal sıvı izlenen hastalarda koryokapillaris akım ölçüm parametrelerinin güvenilirliğinin azaldığını düşünmekteyiz. Ayrıca SFKK'nin manuel ölçülmesi çalışmamızı kısıtlayan önemli unsurlardandır. Hastalığın alt tiplerinde eşit dağılım

sağlanamaması çalışmamızın başka bir kısıtlayıcı unsurudur. Kliniğimizde kullanılan OKTA cihazının mevcut yazılımları ile sadece dış retina ve koryokapillaris akım parametreleri ölçülmekte, diğer katmanları değerlendirememekteyiz.

SONUÇLAR

1. SSKR'li hastaların kontrol grubuna göre YKP fovea VD'leri semptomatik ve asemptomatik göz için yüksektir.
2. SSKR'li hastaların kontrol grubuna göre DKP tüm alan, süperior yarı, inferior yarı ve parafoveal bölgede VD'leri semptomatik ve asemptomatik göz için düşüktür.
3. SSKR'li hastaların kontrol grubuna göre koryokapillaris akım alanları, semptomatik ve asemptomatik gözde düşüktür.
4. NTM sonrası SSKR'li hastaların her iki gözünde kontrol grubuna göre YKP ve DKP tüm alan, alt yarı, parafoveal bölge VD'leri düşüktür.
5. NTM sonrası SSKR'li hastaların her iki gözünde kontrol grubuna göre disk içi VD'si daha düşüktür.
6. NTM sonrası SSKR'li hastaların kontrol grubuna göre koryokapillaris akım alanı, semptomatik ve asemptomatik gözde düşüktür.
7. NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde kontrol grubu hastalarında YKP ve DKP VD'lerinde anlamlı değişim izlenmedi.
8. NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde kontrol grubu hastalarının dış retina ve koryokapillaris akım alanında anlamlı değişim izlenmedi.
9. NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde kontrol grubu optik disk VD'lerinde anlamlı değişim izlenmedi.
10. NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde SSKR'li hastaların her iki gözünde YKP ve DKP tüm alan, süperior yarı, inferior yarı, parafoveal alan VD'si anlamlı olarak azalmıştır.
11. NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde SSKR'li hastaların semptomatik gözünde optik disk tüm alan, disk içi, peripapiller bölge süperior ve inferior yarı VD'si anlamlı olarak azalmıştır.
12. NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde SSKR'li hastaların her iki gözünde dış retina akım alanı anlamlı olarak artmıştır.

13. NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde akut SSKR grubunda YKP tüm alan, süperior yarı, inferior yarı ve parafoveal alan ile optik disk tüm alan, disk içi, süperior yarı VD değerlerinde azalma izlendi.
14. Rekürren grupta NTM öncesi ve sonrası değişim değerlendirildiğinde DKP alt yarı ve optik diskin tüm alan, disk içi, peripapiller bölge VD'lerinde anlamlı azalma izlendi.
15. Kronik grup NTM öncesi ve sonrası değişim incelendiğinde YKP ve DKP alt yarı VD'lerinin anlamlı azaldığı izlendi.
16. SSKR'li hastaların semptomatik ve asemptomatik gözleri kontrol grubu ile kıyaslandığında FAZ genişliğinde anlamlı farklılık görülmedi.
17. FAZ genişliği NTM önce ve sonrası değerlendirildiğinde tüm gruplarda anlamlı değişim göstermedi.
18. SFKK, SSKR'li hastaların semptomatik ve asemptomatik gözlerinde kontrol grubuna göre kalındı ancak anlamlı değildi.
19. SFKK, akut ve rekürren SSKR hastalarının semptomatik gözlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak kalındı.

KAYNAKLAR

1. Vanderkooi, J., M. Erecinska, and I. Silver, *Oxygen in mammalian tissue: methods of measurement and affinities of various reactions*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 1991. **260**(6): p. C1131-C1150.
2. R, B. and L. M, *Cardiovascular physiology*. Vol. 8th ed. St. Louis: Mosby. 2001.
3. Nickla, D.L. and J. Wallman, *The multifunctional choroid*. Progress in retinal and eye research, 2010. **29**(2): p. 144-168.
4. Cheng, R.W., et al., *Relationship between retinal blood flow and arterial oxygen*. The Journal of physiology, 2016. **594**(3): p. 625-640.
5. Ye, X., A. Laties, and R. Stone, *Peptidergic innervation of the retinal vasculature and optic nerve head*. Investigative ophthalmology & visual science, 1990. **31**(9): p. 1731-1737.
6. Koustenis, A., et al., *Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research*. British Journal of Ophthalmology, 2017. **101**(1): p. 16-20.
7. Kitzmann, A.S., et al., *The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002*. Ophthalmology, 2008. **115**(1): p. 169-173.
8. Kitaya, N., et al., *Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy*. British Journal of Ophthalmology, 2003. **87**(6): p. 709-712.
9. Daruich, A., et al., *Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis*. Progress in retinal and eye research, 2015. **48**: p. 82-118.
10. Saito, M., et al., *Pulse waveform changes in macular choroidal hemodynamics with regression of acute central serous chorioretinopathy*. Investigative ophthalmology & visual science, 2015. **56**(11): p. 6515-6522.
11. Sigelman, J., *Retinal diseases: pathogenesis, laser therapy, and surgery*. 1984: Little, Brown Medical Division.
12. P, A. and A.Y., *Temel Göz Hastalıkları*, ed. ed. 2001, Ankara: Gunes Kitabevi.
13. W, E., *Wolff's anatomy of the eye and orbit*. 7 ed. 1997, London: Weinheim; Tokyo: Chapman & Hall medical.
14. R.Ö., *Göz Anatomisi*. 2016, Ankara: Dünya Tıp Kitabevi.
15. R.C, T. and T.B.J., *Anatomy of the human eye, orbit and adnexa, in The Eye*. 3 ed, ed. H. Davson. 1984, London: Academic Press.
16. Simó, R., 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**.
17. *Kanski JJ. Clinical Ophthalmology*. Butterwords, London. 1989.
18. Aydın P and A.Y., *Temel Göz Hastalıkları*. Vol. 3. ed. .
19. Rizzo, S., et al., *Sutureless 25-gauge vitrectomy for idiopathic macular hole repair*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2007. **245**(10): p. 1437-1440.
20. J, S. and O.V., *Ocular anatomy, embryology and teratology*. ed. J. FA. 1982, Philadelphia: Harper and Rowe.
21. PEI, Y.F. and G.K. SMELSER, *Some fine structural features of the ora serrata region in primate eyes*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1968. **7**(6): p. 672-688.
22. Leibowitz, H.M., et al., *The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic*

- retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975.* Survey of ophthalmology, 1980. **24**(Suppl): p. 335-610.
23. Cohen, L.H. and W.K. Noell, *Glucose catabolism of rabbit retina before and after development of visual function.* Journal of neurochemistry, 1960. **5**(3): p. 253-276.
 24. Linsenmeier, R.A., *Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina.* The Journal of general physiology, 1986. **88**(4): p. 521-542.
 25. Penn, R. and W. Hagins, *Kinetics of the photocurrent of retinal rods.* Biophysical Journal, 1972. **12**(8): p. 1073-1094.
 26. Hayreh, S.S., *The cilio-retinal arteries.* The British journal of ophthalmology, 1963. **47**(2): p. 71.
 27. Rungger-Brändle, E., et al., *Confocal microscopy and computer-assisted image reconstruction of astrocytes in the mammalian retina.* European Journal of Neuroscience, 1993. **5**(8): p. 1093-1106.
 28. Zhang, Y. and J. Stone, *Role of astrocytes in the control of developing retinal vessels.* Investigative ophthalmology & visual science, 1997. **38**(9): p. 1653-1666.
 29. Witmer, A., et al., *Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease.* Progress in retinal and eye research, 2003. **22**(1): p. 1-29.
 30. Hayreh, S., *Physiological anatomy of the retinal vasculature.* 2010.
 31. Remington, L.A. and D. Goodwin, *Clinical anatomy of the visual system E-Book.* 2011: Elsevier Health Sciences.
 32. Justice, J. and R.P. Lehmann, *Cilioretinal arteries: a study based on review of stereo fundus photographs and fluorescein angiographic findings.* Archives of Ophthalmology, 1976. **94**(8): p. 1355-1358.
 33. Hayreh, S.S., L. Fraterrigo, and J. Jonas, *Central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery occlusion.* Retina, 2008. **28**(4): p. 581-594.
 34. Henkind, P., *Symposium on glaucoma: joint meeting with the national society for the prevention of blindness: new observations on the radial peripapillary capillaries.* Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1967. **6**(2): p. 103-108.
 35. Henkind, P. and L.F. De Oliveira, *Development of retinal vessels in the rat.* Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1967. **6**(5): p. 520-530.
 36. Pournaras, C.J., et al., *Regulation of retinal blood flow in health and disease.* Progress in retinal and eye research, 2008. **27**(3): p. 284-330.
 37. Archer, D.B., T.A. Gardiner, and A.W. Stitt, *Functional anatomy, fine structure and basic pathology of the retinal vasculature, in Retinal vascular disease.* 2007, Springer. p. 3-23.
 38. Henkind, P. and L.F. De Oliveira, *Retinal arteriolar annuli.* Investigative ophthalmology & visual science, 1968. **7**(5): p. 584-591.
 39. Shakib, M. and J. Cunha-Vaz, *Studies on the permeability of the blood-retinal barrier: IV. Junctional complexes of the retinal vessels and their role in the permeability of the blood-retinal barrier.* Experimental eye research, 1966. **5**(3): p. 229-IN16.
 40. Hirschi, K.K. and P.A. D'Amore, *Pericytes in the microvasculature.* Cardiovascular research, 1996. **32**(4): p. 687-698.
 41. Ruskell, G.L., *Peripapillary venous drainage from the choroid: a variable feature in human eyes.* British journal of ophthalmology, 1997. **81**(1): p. 76-79.
 42. Bill, A., P. Törnquist, and A. Alm, *Permeability of the intraocular blood vessels.* Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom, 1980. **100**(3): p. 332-336.

43. Chan-Ling, T., et al., *Evidence of hematopoietic differentiation, vasculogenesis and angiogenesis in the formation of human choroidal blood vessels*. Experimental eye research, 2011. **92**(5): p. 361-376.
44. Bruun, A., et al., *Neuropeptide Y immunoreactive neurons in the guinea-pig uvea and retina*. Investigative ophthalmology & visual science, 1984. **25**(10): p. 1113-1123.
45. Bill, A. and G. Sperber, *Control of retinal and choroidal blood flow*. Eye, 1990. **4**(2): p. 319-325.
46. Hughes, S. and T. Chan-Ling, *Characterization of smooth muscle cell and pericyte differentiation in the rat retina in vivo*. Investigative ophthalmology & visual science, 2004. **45**(8): p. 2795-2806.
47. Orgül, S. and G. Cioffi, *Embryology, anatomy, and histology of the optic nerve vasculature*. Journal of glaucoma, 1996. **5**(4): p. 285-294.
48. Hayreh, S.S., *The ophthalmic artery: III. Branches*. The British journal of ophthalmology, 1962. **46**(4): p. 212.
49. Onda, E., et al., *Microvasculature of the human optic nerve*. American journal of ophthalmology, 1995. **120**(1): p. 92-102.
50. Lieberman, M.F., A.E. Maumenee, and W.R. Green, *Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve*. American journal of ophthalmology, 1976. **82**(3): p. 405-423.
51. Novais, E.A., et al., *Optical coherence tomography angiography of chorioretinal diseases*. Ophthalmic surgery, lasers and imaging retina, 2016. **47**(9): p. 848-861.
52. Rahimy, E., et al., *Paracentral acute middle maculopathy in nonischemic central retinal vein occlusion*. American journal of ophthalmology, 2014. **158**(2): p. 372-380. e1.
53. Spaide, R.F., J.M. Klancnik, and M.J. Cooney, *Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography*. JAMA ophthalmology, 2015. **133**(1): p. 45-50.
54. Choi, W., et al., *Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography*. PloS one, 2013. **8**(12).
55. Kashani, A.H., et al., *Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications*. Progress in retinal and eye research, 2017. **60**: p. 66-100.
56. Bresnick, G.H., et al., *Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy*. Archives of ophthalmology, 1984. **102**(9): p. 1286-1293.
57. John, D., et al., *Dimensions of the foveal avascular zone using the Heidelberg retinal angiogram-2 in normal eyes*. Indian journal of ophthalmology, 2011. **59**(1): p. 9.
58. Jia, Y., et al., *Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow*. Biomedical optics express, 2012. **3**(12): p. 3127-3137.
59. Savastano, M.C., B. Lumbroso, and M. Rispoli, *In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography*. Retina, 2015. **35**(11): p. 2196-2203.
60. Yu, J., et al., *Macular perfusion in healthy Chinese: an optical coherence tomography angiogram study*. Investigative ophthalmology & visual science, 2015. **56**(5): p. 3212-3217.
61. Samara, W.A., et al., *Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography*. Retina, 2015. **35**(11): p. 2188-2195.
62. De Carlo, T.E., et al., *A review of optical coherence tomography angiography (OCTA)*. International journal of retina and vitreous, 2015. **1**(1): p. 5.

63. Von Graefe, A., *Central recurrent retinitis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1866. **12**: p. 211-215.
64. Bennett, G., *Central serous retinopathy*. The British journal of ophthalmology, 1955. **39**(10): p. 605.
65. JDM, G., *Stereoscopic atlas of macular diseases*. Vol. 4th edn. 1997, St Louis: CV Mosby.
66. Gäckle, H., et al., *Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects*. Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 1998. **95**(8): p. 529-533.
67. Spaide, R.F., et al., *Central serous chorioretinopathy in younger and older adults*. Ophthalmology, 1996. **103**(12): p. 2070-2080.
68. Yannuzzi, L.A., *Type-A behavior and central serous chorioretinopathy*. Retina (Philadelphia, Pa.), 1987. **7**(2): p. 111-131.
69. Bujarborua, D., *Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser*. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 2001. **79**(4): p. 417-421.
70. Weenink, A.C., R.A. Borsje, and J.A. Oosterhuis, *Familial chronic central serous chorioretinopathy*. Ophthalmologica, 2001. **215**(3): p. 183-187.
71. Haimovici, R., et al., *Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study*. Ophthalmology, 2004. **111**(2): p. 244-249.
72. Liew, G., et al., *Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology*. Clinical & experimental ophthalmology, 2013. **41**(2): p. 201-214.
73. Okushiba, U. and M. Takeda, *Study of choroidal vascular lesions in central serous chorioretinopathy using indocyanine green angiography*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1997. **101**(1): p. 74-82.
74. Imamura, Y., et al., *Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy*. Retina, 2009. **29**(10): p. 1469-1473.
75. Nicholson, B., et al., *Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment*. Survey of ophthalmology, 2013. **58**(2): p. 103-126.
76. Bouzas, E.A., P. Karadimas, and C.J. Pournaras, *Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids*. Survey of ophthalmology, 2002. **47**(5): p. 431-448.
77. Harrington, D.O., *Psychosomatic interrelationships in ophthalmology*. American journal of ophthalmology, 1948. **31**(10): p. 1241-1251.
78. Tewari, H.K., et al., *Sympathetic-parasympathetic activity and reactivity in central serous chorioretinopathy: a case-control study*. Investigative ophthalmology & visual science, 2006. **47**(8): p. 3474-3478.
79. Sibayan, S.A., et al., *Epinephrine, but not dexamethasone, induces apoptosis in retinal pigment epithelium cells in vitro: possible implications on the pathogenesis of central serous chorioretinopathy*. Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology, 2000. **238**(6): p. 515-519.
80. Yoshioka, H., Y. Katsume, and H. Akune, *Experimental Central Serous Chorioretinopathy in Monkey Eyes: Fluorescein Angiographic Findings¹*, in *Diseases of the Retina and Uvea*. 1982, Karger Publishers. p. 168-178.
81. Bernasconi, P., et al., *Assessment of the sympatho-vagal interaction in central serous chorioretinopathy measured by power spectral analysis of heart rate variability*. Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology, 1998. **236**(8): p. 571-576.
82. Liegl, R. and M.W. Ulbig, *Central serous chorioretinopathy*. Ophthalmologica, 2014. **232**(2): p. 65-76.

83. Levine, R., A.J. Brucker, and F. Robinson, *Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography*. Ophthalmology, 1989. **96**(6): p. 854-859.
84. Piccolino, F.C. and L. Borgia, *Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography*. Retina (Philadelphia, Pa.), 1994. **14**(3): p. 231-242.
85. Spaide, R., *Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review*. Retina, 2008. **28**(1): p. 5-35.
86. Spaide, R.F. and J.M. Klancnik Jr, *Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy*. Ophthalmology, 2005. **112**(5): p. 825-833.
87. Matsumoto, H., et al., *Fundus autofluorescence of elongated photoreceptor outer segments in central serous chorioretinopathy*. American journal of ophthalmology, 2011. **151**(4): p. 617-623. e1.
88. Montero, J. and J. Ruiz-Moreno, *Optical coherence tomography characterisation of idiopathic central serous chorioretinopathy*. British journal of ophthalmology, 2005. **89**(5): p. 562-564.
89. Nishiyama, Y., et al., *Quantitative analysis of indocyanine green angiographic image in central serous chorioretinopathy*. Japanese journal of ophthalmology, 2001. **45**(1): p. 116.
90. Ferrara, D., et al., *En face enhanced-depth swept-source optical coherence tomography features of chronic central serous chorioretinopathy*. Ophthalmology, 2014. **121**(3): p. 719-726.
91. Wylęgała, A., et al., *Optical coherence angiography: a review*. Medicine, 2016. **95**(41).
92. Bonini Filho, M.A., et al., *Association of choroidal neovascularization and central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography angiography*. JAMA ophthalmology, 2015. **133**(8): p. 899-906.
93. Marmor, M.F. and F. Tan, *Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities*. Archives of Ophthalmology, 1999. **117**(2): p. 184-188.
94. Suzuki, K., et al., *Multifocal electroretinogram in patients with central serous chorioretinopathy*. Japanese journal of ophthalmology, 2002. **46**(3): p. 308-314.
95. Scholl, H.P. and E. Zrenner, *Electrophysiology in the investigation of acquired retinal disorders*. Survey of ophthalmology, 2000. **45**(1): p. 29-47.
96. Senturk, F., et al., *Microperimetric changes after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy*. American journal of ophthalmology, 2011. **151**(2): p. 303-309. e1.
97. Sharma, T., et al., *Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy*. Ophthalmology, 2004. **111**(9): p. 1708-1714.
98. Lee, C.S., et al., *Central serous chorioretinopathy after renal transplantation*. Retina, 2011. **31**(9): p. 1896-1903.
99. Romano, M.R., et al., *An international collaborative evaluation of central serous chorioretinopathy: different therapeutic approaches and review of literature. The European Vitreoretinal Society central serous chorioretinopathy study*. Acta Ophthalmologica, 2019.
100. Zhao, M., et al., *Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy*. The Journal of clinical investigation, 2012. **122**(7): p. 2672-2679.
101. Bousquet, E., et al., *Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: a randomized controlled crossover study*. Retina (Philadelphia, Pa.), 2015. **35**(12): p. 2505.

102. Ficker, L., et al., *Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy*. British Journal of Ophthalmology, 1988. **72**(11): p. 829-834.
103. Robertson, D.M. and D. Ilstrup, *Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy*. American journal of ophthalmology, 1983. **95**(4): p. 457-466.
104. Chen, S.-N., et al., *Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage*. Ophthalmology, 2008. **115**(12): p. 2229-2234.
105. Ricci, F., F. Missiroli, and L. Cerulli, *Indocyanine green dye-enhanced micropulsed diode laser: a novel approach to subthreshold RPE treatment in a case of central serous chorioretinopathy*. European journal of ophthalmology, 2004. **14**(1): p. 74-82.
106. Verma, L., et al., *Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]*. BMC ophthalmology, 2004. **4**(1): p. 15.
107. Canakis, C., et al., *Ocular photodynamic therapy for serous macular detachment in the diffuse retinal pigment epitheliopathy variant of idiopathic central serous chorioretinopathy*. American journal of ophthalmology, 2003. **136**(4): p. 750-752.
108. Inoue, R., et al., *Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy*. American journal of ophthalmology, 2010. **149**(3): p. 441-446. e2.
109. Karim, S.P. and R.A. Adelman, *Profile of verteporfin and its potential for the treatment of central serous chorioretinopathy*. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ), 2013. **7**: p. 1867.
110. Lim, S.J., M.I. Roh, and O.W. Kwon, *Intravitreal bevacizumab injection for central serous chorioretinopathy*. Retina, 2010. **30**(1): p. 100-106.
111. Markus, H. and M. Harrison, *Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus*. Stroke, 1992. **23**(5): p. 668-673.
112. Fallon, T., D. Maxwell, and E. Kohner, *Measurement of autoregulation of retinal blood flow using the blue field entoptic phenomenon*. Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom, 1985. **104**: p. 857-860.
113. Strenn, K., et al., *Reproducibility and sensitivity of scanning laser Doppler flowmetry during graded changes in PO₂*. British journal of ophthalmology, 1997. **81**(5): p. 360-364.
114. Bower, B.A., et al., *Real-time spectral domain Doppler optical coherence tomography and investigation of human retinal vessel autoregulation*. Journal of biomedical optics, 2007. **12**(4): p. 041214.
115. Riva, C., J. Grunwald, and S. Sinclair, *Laser Doppler velocimetry study of the effect of pure oxygen breathing on retinal blood flow*. Investigative ophthalmology & visual science, 1983. **24**(1): p. 47-51.
116. Al-Sheikh, M., et al., *Repeatability of automated vessel density measurements using optical coherence tomography angiography*. British Journal of Ophthalmology, 2017. **101**(4): p. 449-452.
117. Carpineto, P., et al., *Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography*. British journal of ophthalmology, 2016. **100**(5): p. 671-676.
118. Coscas, F., et al., *Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography*

- angiography*. Investigative ophthalmology & visual science, 2016. **57**(9): p. OCT211-OCT223.
119. Pechauer, A.D., et al., *Optical Coherence Tomography Angiography of Peripapillary Retinal Blood Flow Response to Hyperoxia*. Investigative ophthalmology & visual science, 2015. **56**(5): p. 3287-3291.
 120. Holló, G., *Valsalva maneuver and peripapillary OCT angiography vessel density*. Journal of glaucoma, 2018. **27**(7): p. e133-e136.
 121. Kitazono, T., et al., *Role of potassium channels in cerebral blood vessels*. Stroke, 1995. **26**(9): p. 1713-1723.
 122. Sousa, D.C., et al., *Hypoxia challenge test and retinal circulation changes—a study using ocular coherence tomography angiography*. Acta ophthalmologica, 2018. **96**(3): p. e315-e319.
 123. Smoliński, Ł. and A. Członkowska, *Cerebral vasomotor reactivity in neurodegenerative diseases*. Neurologia i neurochirurgia polska, 2016. **50**(6): p. 455-462.
 124. Bek, S., et al., *Cerebral vasomotor reactivity in epilepsy patients*. Journal of neurology, 2010. **257**(5): p. 833-838.
 125. Oz, O., et al., *Decreased cerebral vasomotor reactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep medicine, 2017. **30**: p. 88-92.
 126. Dyken, M.E. and K.B. Im, *Obstructive sleep apnea and stroke*. Chest, 2009. **136**(6): p. 1668-1677.
 127. Singh, S.R., et al., *Discrepancy in current central serous chorioretinopathy classification*. British Journal of Ophthalmology, 2019. **103**(6): p. 737-742.
 128. Hayreh, S.S., *In vivo choroidal circulation and its watershed zones*. Eye, 1990. **4**(2): p. 273-289.
 129. Chung, Y.-R., et al., *Subfoveal choroidal thickness and vascular diameter in active and resolved central serous chorioretinopathy*. Retina, 2018. **38**(1): p. 102-107.
 130. Yumusak, E., N.B. Gokcinar, and K. Ornek, *Choroidal thickness changes in non-treated acute and ranibizumab-treated chronic central serous chorioretinopathy*. Medicine, 2018. **97**(43).
 131. Maruko, I., et al., *Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy*. Retina, 2011. **31**(8): p. 1603-1608.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Murat Karapapak

Doğum yeri ve tarihi: Amasya / 23.04.1990

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Terhis / 30.03.2019

İletişim adresi ve telefonu: Maslak Mah. Taşyoncası Sk. T2 Blok Daire 106 Sarıyer
İstanbul / 05452141203

Mail adresi: mrtkarapapak@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2015-Halen Şişli Hamidiye Etfal EAH Göz Hastalıkları

2008-2015- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi(İng) / Ankara

2006-2008- Amasya Macit Zeren Fen Lisesi / Amasya

2004-2006- Sinop Fen Lisesi/ Sinop

1997-2004- Gazi Mustafa Kemal İlköğretim Okulu /Sinop

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi

2015- Amasya Üniversitesi Şerafeddin Sabuncuoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2015- Halen Sağlık Bilimleri Üni. Şişli Hamidiye Etfal EAH

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Oftalmoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

Yurtdışı Hakeimli Dergilerde Yayınlanmış Araştırma Makalesi:

1. Ustaoglu M, Karapapak M, Tiryaki S, Dirim AB, Olgun A, Duzgun E, Sendul SY, Ozcan D, Guven D. Demographic characteristics and visual outcomes of open globe injuries in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018 Dec 6. doi: 10.1007/s00068-018-1060-2
2. Tiryaki Demir S, Karapapak M, Uslu HS, Bulbul A, Guven D, Dirim AB, Ustaoglu M, Sendul SY, Olgun A. Retinopathy screening results of late-preterm infants born at 32-35 weeks of gestational age. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Jun;257(6):1325-1329. doi: 10.1007/s00417-019-04298-y
3. Ustaoglu M, Onder F, Karapapak M, Taslidere H, Guven D. Ophthalmic, systemic, and genetic characteristics of patients with Wolfram syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2019 Apr 7:1120672119842489. doi: 10.1177/1120672119842489
4. Sendul SY, Mavi Yildiz A, Dirim B, Kacar H, Yildiz AA, Demir AG, Karapapak M, Guven D. Comparison of Three Different Techniques on the Movement of Implants After Evisceration. *J Craniofac Surg.* 2019 Oct;30(7):e590-e593. doi: 10.1097/SCS.00000000000005584
5. Sendul SY, Dirim B, Atılgan CU, Demir M, Demir ST, Olgun A, Uzun SU, Karapapak M, Guven D. Prosthesis-socket volume imbalance and dermofat graft rehabilitation in patients with an anophthalmic socket. *Arq Bras Oftalmol.* 2019 Sep 12. pii: S0004-27492019005014103. doi: 10.5935/0004-2749.20200003

Yurtdışı Hakeimli Dergilerde Yayınlanmış Olgu Raporları

1. Olgun A, Imamoğlu S, Karapapak M, Düzgün E, Kaçar H. Endophthalmitis After XEN Gel Stent Implantation: 2 Cases. *J Glaucoma.* 2018 Dec;27(12):e191-e194. doi: 10.1097/IJG.0000000000001076.

Yurtiçi Dergilerde Yayınlanmış Araştırma Makalesi:

1. Semra Tiryaki Demir, Dilek Güven, Murat Karapapak, Hasan Sinan Uslu, Ali Bülbül, İbrahim Çağrı Türker, Selam Yekta Şendül, Burcu Dirim Prematüre Retinopati Tedavisinde Uygulanan Tedavi Modellerinin Değerlendirilmesi Evaluation of Treatment Models in the Treatment of Retinopathy of Prematurity doi: 10.14744/SEMB.2018.60465 Sayfalar 290 – 295

Yurtiçi Dergilerde Yayınlanmış Olgu Raporları

1. SY Şendül, M Karapapak, M Demir, D Güven. Sino-orbital Yerleşimli Yabancı Cisim. Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology 28 (2), 127-131
2. Semra Tiryaki Demir, Dilek Güven, Murat Karapapak, Hasan Sinan Uslu, Ali Bülbül, İbrahim Çağrı Türker, Selam Yekta Şendül, Burcu Dirim. Prematüre Retinopati Tedavisinde Uygulanan Tedavi Modellerinin Değerlendirilmesi. Şişli Etfal Tıp Bülteni 53 (3), 290-295
3. A Olgun, E Düzgün, M Karapapak, D Güven. Usage of Tissue Plasminogen Activator for Blood Clot in XEN Stent Lumen. Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract 14 (2)
4. AA Alkan, E Duzgun, A Olgun, EO Zeydanli, M Karapapak. Inferonasal XEN gel stent implantation in a refractory glaucoma patient with failed multiple glaucoma filtration surgeries: Case report. Medicine 8 (3), 763-5

Yurtdışı Kongrelerdeki Sözlü Bildiriler:

1. M Demir, D Guven, E Karatas, M Karapapak, S Tiryaki. Effect of peeling instrument of internal limiting-epimacular membrane on macular surface and visual acuity macular hole surgery. 18th Euretina Congress Vienna 20-23 September 2018

Yurtiçi Kongrelerdeki Sözlü Bildiriler:

1. M Karapapak, A Olgun, E Düzgün, SY Şendül, B Dirim, H Kaçar, ME Karataş, D Güven. Glokom cerrahisi sonrası bleb morfolojisinin biyomikroskop ve ön segment optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi. SS-GL-18 51. TOD Ulusal Kongresi
2. D Özcan, E Düzgün, D Güven, A Olgun, SY Şendül, M Ustaoglu, M Karapapak. Limbal konjonktival otogreftli pterijyum cerrahisinde sütürsüz

otolog kan kullanımı ile strl tekniğin karşılaştırılması. SS-KO-19. 51. TOD Ulusal Kongresi

3. H Kaçar, D Güven, M Karapapak, AA Alkan, ME Karataş, ST Demir. Retinitis pigmentosa hastalarında optik koherens tomografi anjiyografi ile ölçülen vasküler dansitenin hiperotofloresan halka özellikleri ile korelasyonu. SS-TR-29 52. TOD Ulusal Kongresi
4. Ustaoglu M, Karapapak M, Tiryaki S, Dirim AB, Olgun A, Duzgun E, Sendul SY, Ozcan D, Guven D. Açık glob yaralanmalarının demografik özellikleri ve görsel sonuçları. SS-OTM-01 52. TOD Ulusal Kongresi
5. D Güven, ST Demir, M Karapapak, M Demir, ME Karataş. Komplike vitreoretinal olgularda pars plana vitrektomi (PPV) ve silikon yağı (SY) enjeksiyonu sonrası fonksiyonel ve anatomik sonuçları etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. SS-VRC-21 53. TOD Ulusal Kongresi
6. D zcan, M Karapapak, M Tok evik, Dilek Güven, M Demir. Primer açık açılı glokomu olan hastalarda korneal yüksek sıralı aberasyonlardaki değişim ile glokom progresyonunu tahmin etmek için yeni bir model geliştirmek. SS-ORR-06 53. TOD Ulusal Kongresi

Başarılı Olduğu Uluslararası Sınavlar:

International Council of Ophthalmology The Optics & Refraction Examination (2018)

International Council of Ophthalmology The Basic Science Examination (April/2019)

International Council of Ophthalmology Clinical Ophthalmology Examination (April/2019)

International Council of Ophthalmology The Advanced(FICO) Examination (October/2019)

EKLER

EK1:

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Murat Karapapak
Telefon:	545 214 1203
E-Posta:	mrtkarapapak@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	Göz hastalıkları
Eğitim Kurumu:	SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi:	16.02.16
Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi:	09.03.20
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Prof. Dr. Dilek Güven
Telefon:	0530 410 48 02
E-Posta:	dkguven@hotmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu:

Santral seröz koryoretinopati(SSKR) hastalarında nefes tutma manevrası ile oluşturulan hipoksiye yanıt olarak bozulmuş otoregulator cevabın optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) cihazı ile vasküler akım ve dansitenin farklılık oranları ölçülerek hastalığın tanı ve takibinde kullanılması

2-Araştırma sorusu:

Non-invazif bir cihaz olan OKTA ile ölçülen retinal vasküler akım ve dansite, SSKR hastalığının tanı ve takibinde hipoksi gibi vazoreaktan stimulanlar uygulanarak kullanılabilir mi?

3-Araştırmanın amacı:

Hipoksi gibi vazoaktif uyarının olduğu bir durumda SSKR hastalarında sağlıklı bireylerde görülen vazoreaktivitenin literatürde belirtilen aralıklarda izlenemeyeceğini, subklinik durumlarda bu hastalara OKTA cihazı ile tanı koyabileceğimizi veya riski tespit edebileceğimizi düşünmekteyiz. Ek olarak SSKR hastalarının takibinde hipoksi gibi vazoaktif bir uyarın ile OKTA cihazı kullanılarak kronik dönemde aktivasyon zamanlarını klinik bulgu öncesi takip edebileceğimizi düşünmekteyiz. Bu durum profilaktik tedavi için fırsat oluşturabilir, böylelikle doku hasarının olumsuz anatomik ve fonksiyonel prognozunu önleyebiliriz.

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:

Klinik olarak SSKR tanısı almış, akut veya kronik dönemde olan hastalar , OKTA görüntülemesi ile incelenecektir. SSKR, makulada seröz nörosensoryal retina dekolmanı ile karakterizedir, özellikle orta yaşlı yetişkinleri etkiler ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Bu koryoretinal hastalık retinal pigment epitelinin (RPE) fokal lezyonları ve koroidal dolaşım bozukluğu ile ilişkilidir. Tipik klinik tablo, akut başlangıçlı ciddi unilaterale santral görme kaybı ile başvuran, 20-50 yaşlarındaki erkek hastadır. Araştırmaya sağlıklı bireyler kontrol grubu oluşturmak için dahil edilecektir.

5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Kabul kriterleri: SSKR tanısı almış, tüm yaş gruplarından, kadın ve erkek hastalar çalışmaya dahil edilecektir. Hastalar OKTA görüntülemesi için gerekli fiksasyonu sağlayacak görme keskinliğine sahip olmalıdır.

Dışlama kriterleri:

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, konjestif kalp yetmeliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, serebral vasküler hastalık(geçirilmiş transient iskemik atak veya stroke), karotid arter hastalığı, hematolojik hastalık bulunmaması planlanıyor. Çalışmaya sigara içen hastalar dahil edilmeyecektir. Kalsiyum kanal blokeri, allopurinol, beta bloker kullanan hastalar çalışma dışı bırakılacaktır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna, patolojik miyopiye, Anjioid Streaks`e bağlı koroidal neovaskülarizasyon veya polipoid koroidal vaskülopati gibi makuler eksudasyona yol açabilecek diğer oküler hastalık kanıtı bulunan hastalar ve herhangi bir zamanda FDT tedavisi almış gözler çalışma dışı bırakılacaktır.

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:

Hastalarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı değerleri , biyomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri, aksiyel uzunluk değeri, fundus otofloresans fotoğrafları, fluoresein anjiyografi ve optik koherens tomografi anjiyografi görüntülemesi(vasküler dansite ve akım), daha önce aldığı intravitreal enjeksiyon tedavileri, laser tedavileri dikkate alınarak multimodal görüntüleme yöntemleri ile elde edilen verileri değerlendirilecektir.

7-Araştırmanın türü ve tasarımı:

SSKR nedeniyle kliniğimize başvuran ve takip edilen hastalar dahil edilecektir. Prospektif, 100 SSKR hastasını ve 100 sağlıklı kontrol grubunu kapsayacak 12 ay süreli bir çalışma planlanmaktadır. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan gözler, akut ve kronik SSKR grubu olmak üzere iki gruba ayrılacak ve bu iki grup da uygulanan tedaviye göre intravitreal Bevacizumab uygulanan ve gözlenen grup olarak ikişer gruba ayrılacaktır. Fundus muayenesinde makuler bölgede iyi sınırlı oval ya da yuvarlak transparan bir kabarıklık gözlenen, FFA'da RPE seviyesinde fokal sızıntıları olan ve semptomları 6 aydan kısa süreli olan nörosensoryel dekolmanlı hastalar akut SSKR olarak tanımlanırken, yakınmaları altı aydan uzun süredir devam eden, fundus muayenesinde geniş bir alanda RPE değişiklikleri ve/veya maküladan aşağıya doğru uzanım gösteren seröz dekolmanı olan hastalar kronik SSKR olarak tanımlanacaktır. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene sonrası, Optik Koherens Tomografi(OKT) ile makuler bölgenin Enhanced Depth Imaging modunda(EDI) görüntüleri alınacaktır. Bu çalışmada SSKR hastalarında nefes tutma ile indüklenen hipoksiye bağlı cerebral vasküler rezerv hakkında bilgi toplamak amaçlanmıştır. Çalışmada vazomotor reaktivitenin nefes tutma indeksi(NTİ) ile değerlendirilmesi planlanmıştır. Serebrovasküler reaktivite ve serebral hemodinamiyi incelemek için non-invazif, iyi tolere edilen, gerçek zamanlı, tekrarlanabilir bir tarama metodu olması nedeniyle NTİ ile değerlendirilmesi planlanmıştır. Tüm hastalara OKTA cihazı ile 3.0 mm retina ve 4.5 mm optik disk(OD) anjiyografi görüntülemesi yapılacaktır. Katılımcıların 30

saniye süre ile nefes tutmaları istenecek ve 5 dakika dinlenme arası verilecektir. Tüm hastalar OKTA cihazında uygun pozisyon aldıktan sonra nefes tutma işlemine başlayacaktır ve 30. saniye dolduğu anda çekime başlanacaktır. Hareket artefaktını azaltmak için uygulanan 2 çekim için de aynı işlem uygulanacaktır. Çekim kalitesi 7 ve üzeri olan görüntüler çalışmaya dahil edilecektir. Prospektif, tek merkezli, multidisipliner, kesitsel 12 ay süreli bir çalışma planlanmaktadır.

8- Araştırma hipotezi:

SSKR hastalarında hipoksi gibi vazoreaktan stimulanlara normalde olan otonom cevap bozulmuş ise, OKTA cihazı ile vazoreaktan stimulan sonrası ölçülen vasküler akım ve dansitenin farklılık oranları hastalığın tanı ve takibinde kullanılabilir

9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:

Prospektif, kontrollü, tek merkezli, multidisipliner, kesitsel 100 SSKR hastasını ve 100 sağlıklı kontrol grubunu kapsayacak 12 ay süreli bir çalışma planlanmaktadır.

10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:

Tüm gözler için görme keskinliği, subretinal sıvı kalınlığı, santral koroidal kalınlık, fundus floresan anjiyografisi ve yapılan tedavi bilgileri kaydedilecektir. Tüm veriler Excel 2017 çalışma kitabında (Microsoft, Redmond, WA, ABD) toplandı ve SPSS versiyon 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile istatistiksel analizi yapılacaktır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği verileri Snellen`den logMAR (logarithm of minimum angle of resolution) değerlerine dönüştürülecektir. Wilcoxon`ın Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanılarak nefes tutma öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılacaktır.

11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:

Literatürde alzheimer, parkinson ve multiple skleroz gibi birçok nörodejeneratif hastalık için serebrovasküler reaktivitenin NTİ ile değerlendirildiği görüldü. Bu çalışmalar retinal vazoreaktivitenin değerlendirilmesinde NTİ indeksinin oluşturulması ve kullanılmasının hastalıkların tanı ve takibinde faydalı olabileceği konusunda bize yol gösterici olmuştur. Bu değerlendirmeyi yapabilmek için non-invazif ve tekrarlanabilir bir cihaz olan OKTA kullanılması ideal bir yöntem olarak düşünülmüştür.

EK2:

Etik Kurul Onayı

T.C
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi(SUAM)
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:2603
Konu: Onay yazısı

Tarih: 31/12/2019

Prof.Dr.Dilek Güven

“Santral seröz koryoretinopati hastalarında nefes tutma manevrası ile oluşturulan hipoksiye yanıt olarak bozulmuş otoregulator cevabın OKTA ile ölçülerek hastalığın tanı ve takibinde değerlendirilmesi” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı

