

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PHILADELPHIA NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF
NEOPLAZİLERİN OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ
(OKTA) VERİLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Hasan Can KÜÇÜK

İZMİR 2025

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PHILADELPHIA NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF
NEOPLAZİLERİN OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ
(OKTA) VERİLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Hasan Can KÜÇÜK
(0000-0002-4322-0287)

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Nilüfer KOÇAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI	II
TABLolar LİSTESİ	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	V
TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	42
7. KAYNAKLAR	47

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıŐması sűresince desteęini hiçbir zaman esirgemeyen, araŐtırma hevesimi daima canlı tutmamı saęlayan kıymetli hocam Prof. Dr. Nilűfer KOCAK'a, ihtiyaç duyduęum anlarda tecrűbesinden yararlandıęım sevgili arkadaŐım Alper ÖZTURAN'A ve her daim yanımda durarak motivasyonuma katkı saęlayan aileme gűnűlden teŐekkűr ederim.

Dr. Hasan Can KűűK

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Yüzeyel ve Derin Vasküler Pleksus Ölçüm

Bölgelerinin Hasta ve Sağlıklı Gruplara Göre Ölçüm Değerleri.....31

Tablo 2. Yüzeyel Kapiller Pleksus Ölçüm Değerleri33

Tablo 3 Derin Kapiller Pleksus Ölçüm Değerleri35



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kronik İnflamasyon Durumunda Artmış Miyeloid Malignite Riski	8
Şekil 2: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Cihazı (Topcon)	17
Şekil 3: OKTA Cihaz Tipleri.....	21
Şekil 4: Yüzeysel ve Derin Kapiller Ağ ile Avasküler Dış Retina	
Koryokapillarisite ait OKTA Görüntüleri	23
Şekil 5: Yüzeysel Kapiller Pleksus Damar Dansitelerinin Yüzde	
Cinsinden Sayısal Değerleri (PS:47.07, PN:47.42, Pİ:46.72, PT:48.58, SF:21.49)	29
Şekil 6: Derin Kapiller Pleksus Damar Dansitesinin Sayısal Değerleri ve	
En Face 4 Kesit (yüzeysel, derin, dış retina, koryokapillaris) OKTA Görüntüsü	30
Şekil 7: Hasta ve Sağlıklı Bireylerin Yüzeysel Vasküler	
Pleksus Bölge Ölçüm Ortalamaları ve Standart Sapmaları	32
Şekil 8: Hasta ve Sağlıklı Bireylerin Derin Vasküler	
Pleksus Bölge Ölçüm Ortalamaları ve Standart Sapmaları	34
Şekil 9: Hasta ve Sağlıklı Bireylerin Derin Vasküler	
Pleksus Bölgesi Faz Ölçüm Ortalamaları ve Standart Sapmaları.....	34
Şekil 10: Yüzeysel ve Derin Kapiller Ağ ile Avasküler Dış	
Retina ve Koryokapillarisite Ait OKTA Görüntüleri	
Derin Kapiller Ağ Üzerindeki Faz Alanını Ölçümü (yeşil daire içindeki alan)	38

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ET: Esansiyel Trombositemi

FAZ: Foveal Avasküler Zon

KMPN: Kronik Miyeloproliferatif Neoplazi

OKTA: Optik Koherens Tomografi Anjiografi

PMF: Primer Myelofibrozis

PV: Polisitemia Vera

IL 1 : Interlökin 1

IL 6: Interlökin 6

IL-8: Interlökin 8

TNF: Tümör Nekroz Faktör

JAK: Janus Kinaz

NF- κ B: Nükleer Faktör Kappa B

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri

bFGF: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü

TAM: Tümörle ilişkili makrofajlar

EMH: Ekstramedüller Hematopoez

ÖZET

Philadelphia negatif kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN), hematopoetik kök hücrelerdeki genetik mutasyonlar sonucu gelişen klonal hastalıklardır. Artan trombotik risk, göz dahil çeşitli organlarda mikrodamar hasarına yol açarak görme kaybına kadar ilerleyebilen ciddi oküler komplikasyonları tetikleyebilir. KMPN'nin retina mikrosirkülasyonu üzerindeki etkileri, Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OKTA) ile incelenmektedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 1 Ocak 2021 - 30 Aralık 2024 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde KMPN tanılı ve BCVA \geq 20/40 olan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu, ek retina/koroid hastalığı (diyabetik retinopati, yüksek miyopi, üveit, vaskülit, makuler dejenerasyon, glokom) olmayan bireylerden oluşturuldu. Tüm katılımcıların tıbbi öyküsü, oküler muayenesi ve OKTA verileri (6×6 mm tarama alanında yüzeysel/derin kapiller pleksus, foveal avasküler zon) kaydedildi. Veriler SPSS'te T testi, Two-Way ANOVA ve Bonferroni post-hoc testleri ile değerlendirildi.

Bulgular

Optik Koherens Tomografi Anjiografi analizleri, KMPN hastalarında yüzeysel pleksusta bazı alanlarda damar dansitesinin azaldığını ($P<0,05$) ve diğer alanlarda reaktif anjiyogeneze bağlı arttığını gösterdi ($P<0,05$). Derin pleksusta, proinflamatuvar ve proanjiyojenik etkilerin yoğunlaşmasıyla belirgin mikrodamar proliferasyonu gözlemlendi. Foveal avasküler zon (FAZ) ölçümleri, iskemik ve neovasküler mekanizmaların eşzamanlı işleyebileceğini (FAZ daralması) ortaya koydu.

Sonuç

Kronik inflamasyon, trombotik risk ve anjiyojenik uyarılar, KMPN'de retinal mikro sirkülasyonda erken saptanabilir değişikliklere yol açmaktadır. Yüzeysel/derin pleksus ve FAZ ölçümlerindeki farklılıklar, OKTA'nın bu hastalığın gidişatını izlemeye ve olası oküler komplikasyonları belirlemede etkin bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Özellikle derin pleksusta yüksek damar dansitesi, anjiyojenik faktörlerin aktif rolünü vurgular. Böylece, KMPN hastalarının düzenli oftalmolojik takibine OKTA eklenmesi, retinadaki iskemi veya neovasküler oluşumların erken tanı ve yönetimi açısından faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Miyeloproliferatif neoplazi, OKTA, kronik inflamasyon, neovaskülarizasyon

ABSTRACT

This study investigated the effects of Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasms (CMPNs) on retinal microcirculation using OKTA. Characterized by chronic inflammation and an increased thrombotic risk, CMPN subtypes were found to cause heterogeneous changes in the retinal capillary network.

Introduction

To analyze retina microvascular changes in CMPN patients and compare them with healthy controls, assessing the potential correlation between microvascular alterations and the chronic inflammatory/prothrombotic status inherent to CMPN pathophysiology.

Materials (Patients) and Methods

This study was conducted at the Retina Unit of the Ophthalmology Department, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, between January 1, 2021, and December 30, 2024. Patients diagnosed with CMPN and having a best corrected visual acuity (BCVA) of 20/40 or better were enrolled. The healthy control group comprised individuals without any retinal/choroidal pathology (e.g., diabetic retinopathy, high myopia, uveitis, vasculitis, macular degeneration, or glaucoma) and no significant systemic disease. Comprehensive ocular examinations (anterior segment evaluation, intraocular pressure measurement, and fundus examination) and imaging data were recorded. OKTA scans (6×6 mm) were used to assess the superficial and deep capillary plexus, foveal avascular zone (FAZ), and choroidal vascular density.

Results

In the superficial plexus, CMPN patients demonstrated significant differences ($p < 0.05$) in vessel density compared to controls, with regions showing either decreased perfusion (potential capillary occlusion) or increased perfusion (reactive angiogenesis). In the deep plexus, microvascular proliferation (angiogenic signals) was more pronounced. FAZ measurements revealed mild reductions (possible neovascularization).

Conclusion

These findings underscore the role of chronic inflammation and thrombosis in affecting the retinal microvasculature in CMPN. OKTA emerges as a valuable modality for detecting early microvascular alterations, guiding both ocular and systemic management strategies.

Keywords: Myeloproliferative Neoplasm, OKTA, chronic inflammation, neovascularization

1.GİRİŞ/AMAÇ

Philadelphia negatif kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN), başlıca polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibroz (PMF) olmak üzere hematopoetik kök hücrelerdeki genetik mutasyonlar sonucu gelişen klonal hastalıklardır (3). Artmış trombotik ve hemorajik risk, bu hastalık grubunun temel özelliklerindedir ve kronik inflamasyon süreci ile etkileşim halinde geliştiği öne sürülmektedir. Literatürde, KMPN'lerin inflamasyon kaynaklı megakaryosit disfonksiyonu, ekstramedüller hematopoez (EMH) ve anjiyogenez gibi mekanizmalarla ilişkili olduğu; ayrıca proinflamatuvar sitokin salınımının hastalık progresyonunda rol oynayabileceği belirtilmiştir (5).

KMPN'lerde sistemik düzeyde artan trombotik komplikasyon riski, göz dahil birçok organ ve dokuda mikrovasküler hasara ya da kan dolaşımına bağlı bozukluklara neden olabilmektedir (20). Özellikle retina ve koroid damar yatağında görülen oküler komplikasyonlar, görme kaybına kadar ilerleyebilen ciddi sonuçlar doğurabilmektedir (21,22). Son yıllarda artan sayıda çalışma, KMPN'li hastalarda oküler bulguları saptamak ve prognozla ilişkisini ortaya koymak için Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) gibi non invaziv ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemlerinin önemine işaret etmektedir. (30,32,35). OKTA, retina ve koroid tabakalarının damarsal yapısını katman bazlı analiz edebilmesi, subklinik mikroperfüzyon değişikliklerini gösterebilmesi ve anjiyogenez süreçlerini detaylı olarak inceleyebilmesiyle dikkat çekici bir teknoloji sunmaktadır (47,48).

KMPN patogenezinde, kronik inflamasyon ve anjiyogenezin iç içe geçmiş süreçler olduğu ve bu süreçlerin damar bütünlüğünü bozabileceği öne sürülmüştür (10). Bu nedenle, KMPN'li olgularda göz damar yatağında meydana gelebilecek değişikliklerin OKTA ile tespit edilmesinin, hastalığın lokal etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve sistemik düzeydeki vasküler komplikasyonlara dair öngörude bulunulmasını sağlayacaktır. Literatürde, Philadelphia negatif KMPN hastalarında OKTA ile gözlenen damar değişiklikleri ve bu bulguların klinik korelasyonları hakkında yeterli sayıda kapsamlı çalışma bulunmamaktadır (35).

Bu çalışmanın amacı, Philadelphia negatif kronik miyeloproliferatif neoplazilerden tanı almış hastalarda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) ile elde edilen retinokoroidal mikrovasküler verilerin klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmesidir. Bu çalışma ile elde edilecek veriler, hastalığın kronik inflamasyon ve anjiyogeneze bağlı mikrovasküler değişikliklerinin açıklanmasını hedeflemektedir. Tespit edilen retinal ve/veya koroidal akım bozukluklarının klinik ve laboratuvar parametreleri (örn. trombotik olay geçmişi, kan sayım değerleri, sitokin

düzeyleri vb.) ile ilişkisi detaylandırılacak ve subklinik vasküler hasarın erken teşhis ve takip süreçlerindeki önemi vurgulanmış olacaktır (30,32,35).

Elde edilecek sonuçların, KMPN'lerin oftalmik komplikasyonlarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlaması ve OKTA'nın bu hasta grubunda hem tanı ve risk değerlendirme süreçlerinde hem de uzun vadeli izlem protokollerinde kullanılıp kullanılmayacağına dair bilimsel veriler üretmesindeki olası rolünü ortaya koyması beklenmektedir (43,44).



2. GENEL BİLGİLER

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN'ler), hematopoetik kök hücre düzeyinde ortaya çıkan, genetik ve epigenetik değişiklikler sonucunda gelişen, kronik, heterojen ve progresif karakterdeki bir grup malign hematolojik hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır (1). Bu hastalık grubu, başlıca PV, ET ve PMF olmak üzere, kontrolsüz ve otonom hücresel proliferasyonla karakterize çeşitli alt tipleri bünyesinde barındırmaktadır (2). Her ne kadar MPN'lerin patogenezi uzun yıllar boyunca klonal hematopoez ve ilgili genetik mutasyonlar (özellikle JAK2, CALR ve MPL mutasyonları) üzerinden açıklanmaya çalışılmış olsa da son yıllarda yapılan araştırmalar, bu süreçte kronik inflamasyonun da kritik bir belirleyici faktör olduğunu giderek daha açık hale getirmektedir (1,2).

Kronik inflamasyonun MPN'lerdeki önemini vurgulayan en güncel bulgular, inflamatuvar mediyatörlerin, sitokinlerin ve kemokinlerin dengesizliği, hastalığın progresyonunda ve klinik fenotipinin şekillenmesinde anahtar rol oynamasıdır (1). Özellikle, inflamatuvar mikro çevrenin oluşturduğu sürekli uyarılar, hematopoetik nişin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü bozarak, fibrozis gibi sekonder patolojik süreçlerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (3). Bu durum aynı zamanda tromboz ve kanama eğilimlerini de etkilemekle birlikte, endotel fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon dengesizlikleriyle de birleştiğinde, MPN hastalarının trombotik komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olmasıyla uyumlu bir etki göstermektedir (2,3). Dolayısıyla, kronik inflamasyon sadece bir epifenomen olmayıp, MPN'lerin ortaya çıkışı, ilerlemesi ve klinik seyri açısından merkezde bir patofizyolojik süreç olarak değerlendirilmektedir.

2.1.Kronik İnflamasyon ve Patogenetik Temel

Son dönemdeki araştırmalar, inflamasyonun MPN'lerde önceden düşünülenenden çok daha aktif ve karmaşık bir rol üstlendiğini göstermektedir. İnflamatuvar süreçler, proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-1, IL-6, TNF- α) ve kemokinlerin artışı, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, mitokondriye bağlı inflamatuvar makromoleküler komplekslerin (inflamazomlar) devreye girmesi ile karakterizedir (6). İnflamazom, kronik inflamasyonun kök hücre düzeyinde süreklilik kazanmasını sağlayarak, DNA hasarı ve genetik kararsızlığın artmasına katkıda bulunur, klonal ekspansiyon ve hastalık progresyonuna katkı sağlar (6).

Hermouet ve ark. (5), çalışmalarında KMPN'lerde kronik inflamasyonun hücre içi ve hücre dışı sinyal yolları üzerindeki etkilerini ayrıntılı biçimde incelemişler, hastalığın patogenezinde immün sistemin dengeli modülasyonunun bozulduğunu, patolojik klonların immün denetimden kaçışının yanı sıra kronik inflamatuvar uyarıların sürekliliğini sağladığını

açıklamışlardır. Bu bağlamda inflamasyon, MPN hücrelerinin proliferasyonuna elverişli bir mikro çevre oluşturarak, klonal avantaj kazanmalarına yardımcı olmaktadır.

2.2.Mitokondriyal İnflamazomlar ve Hücresel Enerjetik Bozukluklar

KMPN'lerin inflamatuvar sürecinde mitokondrilerin rolü giderek daha çok vurgulanmaktadır. Saltarella ve ark (6) tarafından yürütülen çalışmada, mitokondriye bağlı inflamazom aktivasyonunun KMPN patogenezinde belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. İnflamazom, hücre içi bir sensör sistemidir ve patojenlere, hücre hasar sinyallerine veya metabolik streslere yanıt olarak proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu sağlar. Mitokondriyal disfonksiyon, reaktif oksijen radikalleri (ROS) artışı ve sonucu inflamazom aktivasyonu, anormal hücre içi sinyal yollarını tetiklemekte ve proinflamatuvar sitokin salınımını artırarak, hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (6). Bu süreçte, inflamasyonun kaynağı yalnızca çevresel faktörler değil, aynı zamanda hücre içi organel disfonksiyonlarından da kaynaklanır. Böylece KMPN patogenezi, hücre metabolizma, genomik istikrar, epigenetik düzenleme ve immün yanıt arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir göstergesi olmaktadır (7).

2.3.Neovaskülarizasyon, İnflamasyon ve Mikro Çevresel Etkileşimler

Anjiyogenez, yeni kan damarlarının mevcut vasküler yapıdan tomurcuklanarak oluşmasını ifade eder. Normal fizyolojik koşullar altında, anjiyogenez doku onarımı ve rejenerasyonunda görev alır. Ancak MPN gibi neoplastik süreçlerde, anjiyojenik mekanizmaların dengeyi bozarak malign hücrelerin büyümesini, invazyonunu ve metastaz potansiyelini artırdığı gösterilmiştir (8). Philadelphia negatif KMPN'lerde, özellikle PMF'de gözlenen ilerleyici kemik iliği fibrozisi, değişen stromal yapı ve inflamatuvar ortam, anjiyojenik faktörlerin üretimini tetikleyerek neovaskülarizasyonu uyarır (9-13). Bu süreçte tümör mikro çevresi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve anjiopoetin gibi çeşitli mediyatörler aracılığıyla proliferatif klonlara besleyici bir çevre sağlamaktadır (10,14).

İnflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu, tümör mikro çevresinde hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesine, stromal hücre aktivasyonuna ve endotel hücreleri üzerinde proliferatif sinyallerin artmasına yol açar. Bu bağlamda, inflamatuvar sinyaller ile anjiyojenik yolaklar arasında çift yönlü bir etkileşim olduğu anlaşılmaktadır. İnterlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin yüksek düzeyde bulunması, VEGF ekspresyonunu artırarak anjiyojenik potansiyeli desteklemektedir (11,12). Benzer şekilde, neovasküler yapılardan salınan mediyatörler, kemik iliği stromasını ve hematopoetik hücreleri etkileyerek kronik inflamatuvar durumu devam ettirmektedir.

Philadelphia negatif KMPN hastalarının klinik seyrinde ortaya çıkan trombotik ve vasküler komplikasyonların bir kısmının temelinde de anjiyojenik dengesizlik ve mikrovasküler değişiklikler yatmaktadır. Özellikle PV ve ET'de artmış megakaryosit ve trombosit kütleleri, endotel hücre aktivasyonu ile birleşerek pıhtılaşma eğilimini artırır. Bu tabloya eklenen anjiyojenik faktörlerin aşırı üretimi, kemik iliği ortamında anormal damarlanmaya yol açar. Sonuçta, bu anormal damar ağları, hücre matriksinde etkileşimlerini değiştirerek hem hastalığın ilerlemesini hem de olası transformasyonunu destekleyen bir mikro çevre yaratır (10,14).

Philadelphia negatif KMPN'lerde anjiyogenezde en kritik faktörlerden biri olan VEGF, patogeneze doğrudan katkıda bulunmaktadır. VEGF ekspresyonunun artışı, PMF gibi alt tiplerde kemik iliği içinde yoğun, ancak düzensiz yeni damar oluşumuna neden olur (10,14,15). Bu yeni damarlar neoplastik klonun metabolik ihtiyaçlarını karşılayarak hücre hayatta kalmasını ve proliferasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca artmış VEGF sinyali, endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyon süreçlerini destekleyerek stromal hücre fenotipini de değiştirebilir. Son dönemde yapılan çalışmalar, VEGF temelli anjiyojenik sinyallerin MPN mikro çevresinin devamlı bir inflamatuvar karakter kazanmasına aracı olduğunu da göstermektedir (14,15).

Benzer şekilde, inflamasyon ve anjiyogenez ilişkisini açıklayan bir diğer önemli faktör, inflamazom aktivasyonudur. İnflamazomun etkinleşmesi, özellikle IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olarak mikro çevrede ek bir aktivasyon mekanizması oluşturur. Artan sitokin aktivitesi, endotel hücreler ve fibroblastlar aracılığıyla VEGF ekspresyonunu artırarak neovasküler yapıyı güçlendirir (11). Böylece, kronik inflamasyonun yol açtığı sitokin baskınlığı, anjiyojenik dengenin bozulmasıyla sonuçlanan patojenik bir durum yaratmaktadır.

2.4.Kronik İnflamasyon ve Neovaskülarizasyon Arasındaki Etkileşim

Kronik inflamasyon ve neovaskülarizasyon, birlikte ilerleyebilen, iç içe geçmiş durumlardır. Kronik inflamatuvar durumlar bazı temel reaksiyonlara neden olur:

İnflamatuvar Hücreler ve Sitokinlerde Artış: Dokuya infiltre olan makrofajlar, lenfositler ve diğer bağışıklık hücreleri, VEGF, IL-8 ve IL-6 gibi anjiyojenik faktörleri salgılar (37).

Endotel Hücre Proliferasyonu: Artan büyüme faktörleri, endotel hücrelerinin çoğalmasına ve yeni damarların oluşumuna yol açar (38).

Artan Vaskülarite Sonucu Bağışıklık Hücre İnfiltrasyonu: Yeni damarlar, daha fazla bağışıklık hücresi ve molekülün dokuya ulaşmasını sağlayarak inflamasyonu pozitif olarak geri besler (39).

Ekstraselüler Matriks (ECM): Matriks metalloproteinazlar, doku yıkımı ve yeniden yapım süreçlerine katkı sağlar; ancak kontrolsüz aktivite, kalıcı hasar ve fibrozis gibi sonuçlar da doğurabilir (40).

Bu etkileşim, kronik inflamasyonun devam ettiği birçok hastalıkta (kronik eklem hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, psöriazis vb.) mikrovasküler ağın patolojik genişlemesine veya aşırı büyümesine yol açar. Kanselerde de kronik inflamatuvar ortam, tümör büyümesi için gerekli vaskülarizasyonu artırarak tümör progresyonuna ve metastatik potansiyele katkıda bulunur (41).

2.5. Neovaskülarizasyon Patofizyolojisi

KMPN'lerdeki artmış trombotik eğilim ve vasküler komplikasyonlar, temel olarak endotel fonksiyon bozukluğu, mikrosirkülasyonun değişimi ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanması ile ilişkilendirilir (43-49). Örneğin, PV'de eritrosit kitlesinin, ET'de trombosit sayısının ve PMF'de fibrotik süreçlerin artışına paralel olarak doku hipoksisi, staz ve endotel disfonksiyonu gelişebilir. Bu durum, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik uyarıcıların ve ek olarak çeşitli sitokinlerin (IL-6, TNF- α gibi) artmasına yol açarak yeni damar oluşumuna veya mevcut damarlarda genişlemeye neden olabilir (49).

Retina ve koroid, bu sistemik süreçten etkilenen dokular arasında yer alır. Kan akımındaki yavaşlama, artmış viskozite ve inflamatuvar ortam, gözün ince damarsal yataklarında (mikrodamarlar) çeşitli patolojik değişikliklere neden olabilir (45). Böylece hastalarda oftalmik komplikasyonlar (retinal tromboz, mikrokanamalar) gibi OKTA ile saptanabilen damarlanma artışı veya yapısal değişiklikler de ortaya çıkabilir.

2.6. Tümör Mikro Çevresi

Kanselerde, kronik inflamasyon ve anjiyogenez sıkı bir etkileşim içindedir. Tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'ler), sitokin ve anjiyojenik büyüme faktörleri sekrete ederek tümörün vasküler ağ oluşturmaya katkı sunar. Aynı zamanda tümör hücreleri de bağışıklık hücrelerini manipüle edip kronik inflamasyon sürdürür (37). Bu döngü, tümörün daha fazla beslenmesine ve metastatik yayılım için elverişli bir ortam oluşturmaya neden olur.

2.7. Metabolik Hastalıklar

Obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarda düşük şiddetli ancak uzun süreli inflamasyon söz konusudur. Genişlemiş adipozitelerin hipoksik hale gelmesi, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6 vb.) artışı ve kronik bağışıklık hücresi aktivasyonu, özellikle dokularda yeni damar oluşumunun farklı şekillerde etkilenmesine neden olur (38). Diyabetik retinopati gibi komplikasyonlarda, kontrolsüz anjiyogenez doku hasarını derinleştirir.

2.8.Otoimmün Hastalıklar

Romatoid artrit veya inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün süreçlerde de kronik inflamasyonun sürekli beslediği anjiyogenez paternleri gözlenir. Romatoid artritte, sinovyal dokunun vaskülerizasyonu, eklem bölgesine daha fazla inflamatuvar hücre gelmesine yol açar. Bu döngü hem inflamasyonun şiddetini artırır hem de eklemlerde ilerleyici hasara neden olur (39).

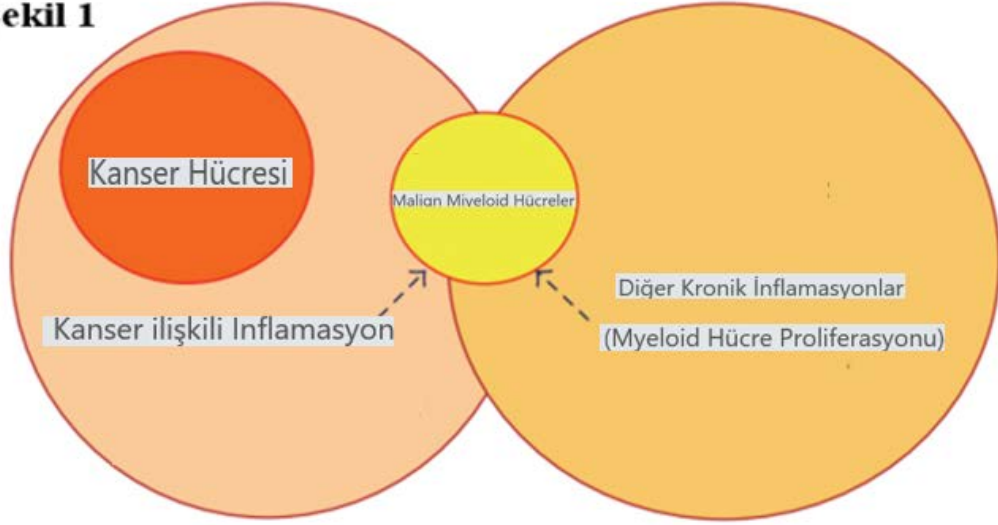
2.9.Miyelofibrozis Patogenezinde İnflamasyonun Rolü

PMF, KMPN alt tipleri arasında fibrotik dönüşüm ve EMH ile karakterize, en agresif fenotiplerden biri olarak kabul edilir. Tognon ve ark. (7), PMF’de inflamatuvar sinyal yollarının megakaryositlerin anormal lokalizasyonuna ve EMH’ye yol açtığını göstermiştir. Fibroblastların ve stromal hücrelerin sürekli inflamatuvar uyaranlara maruz kalması, bağ dokusu proliferasyonunu tetikleyerek kemik iliği fibrozisini artırır. Böylece inflamasyon ve fibrozis, PMF’nin karakteristik klinik bulgularının oluşumunda birbirini güçlendiren iki temel süreç haline gelir (7).

Miyelofibroziste inflamasyonun moleküler düzeyde etkilerine dair önemli veriler Mannelli ve ark. (8) tarafından gösterilmiştir. Yapılan geniş kapsamlı gen ekspresyon analizleri ile , IL-8’in PMF’de inflamasyonun önemli bir etkeni olduğu gösterilmiştir. IL-8, inflamatuvar hücre göçünü artıran güçlü bir kemokindir ve kemik iliği mikro çevresindeki karmaşık hücresel etkileşimleri modüle eder (8). Bu süreçte IL-8, sadece inflamatuvar hücre infiltrasyonunu değil aynı zamanda megakaryosit ve fibroblast aktivitesini de etkileyerek fibrozis gelişimine katkıda bulunur. Bu bulgu, hedefe yönelik anti sitokin yaklaşımların PMF’deki patofizyolojik mekanizmaları anlamada ve gelecekte potansiyel stratejiler geliştirmede yol gösterici olabileceğine işaret etmektedir.

Bu inflamatuvar durumun patogeneze etkisi sadece hematopoetik sistemle sınırlı değildir. Yapılan çalışmalar, MPN’li hastalarda inflamasyonun diğer organ sistemlerini de etkileyebildiğine işaret etmektedir. Özellikle son dönemde elde edilen veriler, MPN’lerin oftalmik komplikasyonlarla da ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, makula dejenerasyonu gibi ciddi retinal hastalıkların MPN’li hastalarda daha sık ortaya çıkması, inflamatuvar sürecin sistemik bir boyutu olduğuna dair önemli kanıtlar sunmaktadır⁴. Bu veriler, MPN’lerin sadece birer klonal proliferasyon sorunu değil, aynı zamanda sistemik düzeyde inflamatuvar yanıtın modüle ettiği kompleks bir hastalık grubu olduğunu göstermektedir (10). Bu nedenle, göz dahil pek çok organ sistemi potansiyel olarak bu karmaşık hastalık sürecinden etkilenmektedir.

Şekil 1



Şekil 1: Kronik İnflamasyon Durumunda Artmış Miyeloid Malignite Riski

Hermouet ve arkadaşlarının (5) makalesinde vurgulandığı üzere kronik inflamasyon; solid tümörler veya enfeksiyöz, toksik ya da fiziksel etkenler kaynaklı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu inflamatuvar süreç, bağışıklık sisteminin miyeloid hücre üretimini artırıcı yönde harekete geçmesine yol açar. Söz konusu artış, sürekli bölünen progenitör hücrelerin daha fazla genetik hasara maruz kalma riskini beraberinde getirir.

Zamanla bu progenitör hücrelerden biri, hayatta kalma veya proliferasyon bakımından kritik öneme sahip MPL, JAK2 ya da CALR genlerinden birinde somatik mutasyon kazanabilir. Bu mutasyonlardan birini taşıyan klon, malign potansiyel kazanarak MPN gelişimine yol açar. Buna ek olarak TET2 ve IDH1/2 gibi diğer genlerdeki mutasyonlar, MPL/JAK2/CALR mutasyonlarından önce veya sonra ortaya çıkabilir ve klona hafif ölçüde büyüme avantajı sağlayabilir.

Özellikle solid tümörlerle ilişkili inflamatuvar yanıtta kanser hücrelerinin ürettiği sitokinler, bağışıklık hücreleri üzerindeki etkileriyle MPN gelişimini kolaylaştırabilen bir ortam yaratabilir. Bu etkileşim, kronik inflamasyonun hem bağışıklık sistemini hem de hematopoetik hücreleri dönüştürücü rolünü ortaya koymaktadır (5).

2.10.Philadelphia Negatif Kronik Miyeloproliferatif Neoplazilerde Organ Tutulumlarının Patofizyolojik Temelleri

Temel alt tipler olan ET, PV ve PMH bazı hastalarda EMH oluşumu ve organomegalilerle birlikte çoklu organ tutulumları şeklinde bir spektrum sergilemektedir.

EMH, normalde yalnızca erken embriyonik dönemde aktif olan dalak, karaciğer gibi organlarda hematopoetik reaktivitenin ortaya çıkmasıdır. MPN’de, mutasyonlar ve mikro çevresel faktörlerin etkileşimi, kemik iliğindeki doku fibrozisi, anormal stromal aktivasyon ve inflamatuvar sitokinlerin artışıyla hematopoetik kök hücrelerin normal nişini bozar (16). Bu bozulma sonucunda, hematopoetik hücreler hayatta kalabilmek ve çoğalabilmek için alternatif mikro ortamlara yönelir. Bu süreçte dalak ve karaciğer en sık etkilenen organlar arasında yer alır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar kardiyak, pulmoner ve nörolojik tutulumları da giderek daha iyi anlamamızı sağlamaktadır.

2.11.Organ Tutulumlarının Hücresel ve Mikro Çevresel Temelleri

Philadelphia negatif MPN’lerde organ tutulumunu yönlendiren temel mekanizmalardan biri, klonal hematopoetik hücrelerin genetik mutasyonlar (örneğin JAK2, CALR, MPL) aracılığıyla kazandığı proliferasyon yeteneğidir. JAK2, CALR veya MPL mutasyonları MPN patogenezinin merkezinde yer alsa da bu mutasyonların göz dokusuna özgü etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yine de JAK-STAT yolaklarındaki aktivasyonun, endotel hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve inflamasyondaki rolü göz önüne alındığında, bu moleküler değişikliklerin retinal ve koroidal damarsal yapılarda da doğrudan veya dolaylı etkilerinin olması muhtemeldir (21-27). Bu bağlamda MPN kaynaklı göz tutulumu, sadece makro düzeydeki hemodinamik bozuklukların değil, aynı zamanda moleküler sinyal ağlarının sonuçlarını da yansıtan bir fenomendir.

Bu mutasyonlar, normal hematopoetik dengeyi bozar ve klonal popülasyonları öncelikli hale getirir (15,16). Ayrıca stromal hücreler, endotel hücreler, fibroblastlar, immün hücreler, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matriks bileşenleri de bu süreçte yer almaktadır.

Özellikle fibrozis, MPN patogenezinin ilerleyen safhalarında önemli bir rol oynamaktadır. Fibroblastların aktive olması, anormal kolajen ve fibronektin üretimi, stromal yapının yoğunlaşması ve organ parankiminde yapısal bütünlüğün bozulmasına yol açar. Bu durum, sadece kemik iliğinde değil, ekstremitelerde tutulumun gözlemlendiği dalak, karaciğer veya diğer organlarda da benzer patolojik desenlerin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir (16,17). İleri aşamalarda, fibrotik değişimler mikrosirkülasyonun dinamiklerini, doku oksijenlenmesini ve hücrelerin metabolik dengesini etkileyerek tabloyu daha da karmaşıklştırır.

2.12.Sistemik Etkileşimler ve Fizyopatolojik Döngü

MPN’lerde organ tutulumları genellikle hastalığın progresif yapısını yansıtır. Kemik iliğindeki klonal genişleme ve mikro çevresel disfonksiyon, anormal hücrelerin dolaşım sistemi aracılığıyla farklı organlara ulaşmasına ve orada uyarıcı sinyaller oluşturarak stromal hücreleri, endotel hücrelerini ve immün yanıtı modüle etmesini sağlar. Böylece bir yandan EMH ve anormal damarlanma gerçekleşirken, diğer yandan inflamasyon ve fibrozisin güçlendirdiği patolojik bir koşul oluşur (15-19).

Örneğin dalak ve karaciğer tutulumunda artmış hematopoetik aktivite, bu organların fonksiyonel bütünlüğünü bozmakla kalmaz, aynı zamanda dolaşıma salınan sitokin, büyüme faktörü ve kemokin profillerini de değiştirebilir. Bu değişim, kalp, akciğer ve MSS gibi uzak organ sistemlerinde mikrosirkülasyonun ve hücre davranışının değişmesine zemin hazırlar (17,18). Benzer şekilde, MSS damarlarının hasar görmesi veya endotel işlev bozukluğu, sistemik inflamasyonun artışında rol oynayabilir ve bu durum diğer organlardaki değişimleri tetikleyerek karmaşık bir ağ oluşturur.

Göz yapısı, özellikle retina, koroid ve optik sinir başı gibi vasküler açıdan zengin bölgeler, MPN’nin mikrovasküler komplikasyonları sonucu hasarlanabilir. Bu nedenle MPN’lerde göz tutulumu genellikle damar oklüzyonları, retinopati, optik disk ödemi, vitreus kanamaları, koroidal değişiklikler ve nöro oftalmolojik bulgular şeklinde ortaya çıkar (12). Bu bulgular, MPN’nin tanı ve takibinde sıklıkla akla gelmeyen, ancak hastanın yaşam kalitesi ve görme fonksiyonları açısından kritik olan bir öneme sahiptir.

2.13.Dalak ve Karaciğer Tutulumu

Philadelphia negatif MPN’lerin en tipik ekstramedüller organ tutulumlarından biri splenomegalidir. Dalakta normalde sınırlı olan hematopoetik aktivite, patolojik koşullarda anormal düzeyde hücre proliferasyonuna neden olur. Bu durum, organın boyut ve işlevsel yapısında değişimlere yol açar. Splenomegalinin yanı sıra, karaciğer de çoğunlukla etkilenir ve hepatomegali ortaya çıkabilir (17). Karaciğerin sinüzoidal mikro çevresi, hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin barınması için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Bu durumda, karaciğerde EMH ortaya çıkması, portal basınçta artış, siroz benzeri değişimler ve metabolik dengesizliklere yol açabilmektedir. Ayrıca, bu organlardaki tutulum, sistemik semptomları ve yorgunluk, erken tokluk, karın ağrısı gibi bulguları da beraberinde getirir.

Karaciğer ve dalak tutulumuna eşlik eden yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, MPN hücrelerinin genetik ve epigenetik özelliklerinden kaynaklanan klonal dominansın mikro çevre ile etkileşiminden doğar. Klonal proliferasyonun kontrolsüz hale gelmesi, normal hematopoetik nişin bozulmasına ve en nihayetinde bu hücrelerin kendilerine avantaj sağlayacak başka

organlara yönelmesine olanak tanır (16,17). Bazı çalışmalar, bu süreçte inflamasyonun, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin anormal ekspresyonunun da belirleyici olduğunu göstermektedir (15,17). Böylece ortaya çıkan durum, ilgili organlarda patolojik vaskülarizasyon, fibrozis benzeri değişiklikler ve fonksiyon bozukluklarıyla sonuçlanır.

2.14.Kardiyak Tutulum

Philadelphia negatif MPN'lerde kardiyovasküler sistem üzerine olan etkiler, sıklıkla trombotik olaylar ve endotel disfonksiyonu üzerinden değerlendirilse de giderek artan kanıtlar, MPN'nin organ düzeyindeki etkilerinin kalp yapısı ve fonksiyonları üzerinde de etkileri olabileceğini göstermektedir (18). Burada tutulumdan kasıt, doğrudan kalp dokusunda EMH veya infiltrasyon nadir görülse de sirkülasyondaki anormal hücre popülasyonları, artmış viskozite ve inflamatuvar çevre kalp kasını, koroner dolaşımı ve hatta kalp kapakçıklarını etkileyebilir. Bu durum, yapısal değişikliklere, fibrotik dönüşümlere ve hatta ventriküler fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Klonal proliferasyonun sonucunda oluşan anormal hücreler ve humoral sinyaller, miyokardiyal mikro çevreyi etkileyerek yapısal bozulmalara zemin hazırlar ve genellikle kronik inflamasyonun tetiklediği süreçlerle yakından ilişkilidir (15-18). Böylece ortaya çıkan kardiyak değişimler, hastalarda çarpıntı, efor dispnesi, göğüs ağrısı, aritmi veya konjestif kalp yetersizliği gibi bulgulara yol açabilir. Bu durum, hastalığın prognozunu olumsuz etkileyebilecek bir faktör oluşturmaktadır.

2.15.Pulmoner Tutulum

MPN'lerde solunum sistemi tutulumları daha az ortaya çıksa da artan veriler pulmoner dolaşım ve akciğer parankiminde meydana gelen değişiklikleri vurgulamaktadır. Anormal hücre popülasyonları, akciğerin mikrosirkülasyonunda tıkanmalara ve endotel disfonksiyonuna neden olarak gaz değişimini bozabilir. Ayrıca kronik inflamasyon ve sitokinler, alveolar yapıda, pulmoner damarlar içinde fibrotik değişimlere yol açar (18). Bu koşullar, hastalarda nefes darlığı, egzersiz intoleransı, hipoksemi ve hatta pulmoner hipertansiyon gelişmesine sebep olabilir. Pulmoner tutulum, sıklıkla diğer organ sistemlerinin etkilenmesiyle paralel giden bir süreç olup, bu durumun sistemik doğası hastalığın çok boyutlu patofizyolojik yapısını ortaya koymaktadır.

2.16.Nörolojik Tutulum

Merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi tutulumları da Philadelphia negatif MPN'lerin organ etkileri arasında yer alır. Nörolojik belirtiler, sıklıkla trombohemorajik komplikasyonlar veya mikrovasküler dolaşım bozuklukları şeklinde ortaya çıkabilir. Anormal hücrel proliferasyonun tetiklediği ve sürdürdüğü inflamatuvar ortam, MSS damarlarında endotel hasarına, vasküler geçirgenlikte artışa ve hatta olası mikroinfarkt alanlarına neden olabilir. Baş ağrısı, görme bozuklukları, geçici iskemik ataklar, serebrovasküler olaylar ve bazen bilişsel işlevlerde gerileme, MPN hastalarında nörolojik tutulumlar arasında sayılabilir.

MSS tutulumunda, hematopoetik kök hücre klonlarının doğrudan beyin veya meninksler içinde ek bir hematopoetik niş oluşturması beklenen bir değildir. Ancak, mikrosirkülasyondaki bozulmalar, sistemik inflamasyonun sinir sistemine uzanan etkileri ve endotel bariyer fonksiyonunun zayıflaması nedeniyle sekonder nörolojik etkiler gözlenebilir.¹⁹Ayrıca nörolojik semptomlar, sıklıkla diğer organ tutulumlarının eşlik ettiği sistemik bir bozukluğun parçası olarak ortaya çıkar. Bu karmaşık tablo, MPN patofizyolojisinin çok yönlülüğünü bir kez daha ortaya koymaktadır (19).

2.17.Göz Tutulumunun Patofizyolojik Temelleri ve Klinik Özellikleri

Philadelphia negatif MPN'lerde göz tutulumunun temelinde, artmış hücrel proliferasyonun getirdiği hematolojik bozukluklar yatmaktadır. Örneğin PV, eritrosit kütlelerinde belirgin bir artışla karakterize olup kanın viskozitesini yükseltir. Artan viskozite, özellikle retina gibi ince damar ağlarına sahip dokularda kan akışını zorlaştırarak iskemi, damar tıkanıklıkları ve endotel disfonksiyonuna yol açabilir (23). Esansiyel trombositemi ise aşırı trombosit üretimiyle ilişkilidir. Bu trombositler, endotel yüzeyi ile etkileşime girerek mikrotrombozlara ve retinanın damar yapısında akut veya kronik hasarlara neden olabilir (24).

Miyeloproliferatif hücre klonlarının ürettiği sitokin, büyüme faktörü ve kemokinlerin dokuya yayılımı da önemlidir. Bu humoral faktörler endotel hücrelerini uyarır, inflamasyonu artırır, damar geçirgenliğini değiştirir ve neovaskülarizasyona zemin hazırlar. Kronik inflamatuvar durum, gözün mikro çevresini de etkileyerek retina pigment epitelinde stres cevabını tetikleyebilir. Bu süreçte oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve kan retina bariyerinin bozulması meydana gelebilir (25,26).

Hücre dışı matriks yeniden yapılanması da MPN kaynaklı göz tutulumunda rol alır. Fibroblast aktivasyonu ve kolajen sentezinde artış, koroid ve retinanın yapısal bütünlüğünü değiştirebilir. Bu değişiklikler, özellikle koroidal dolaşımın etkilendiği durumlarda, retina altı sıvı birikimi, koroidal neovaskülarizasyon ve yapısal deformasyonlara neden olabilir (27,28).

2.18.Göz Tutulumunun Morfolojik ve Histopatolojik Özellikleri

Philadelphia negatif MPN'lerde göz tutulumunun histopatolojik incelemeleri, retinadaki damar tıkanıklıklarının ve sinir lifi tabakası hasarının belirgin olduğunu göstermektedir. Mikro anevrizmalar, intraretinal kanamalar, yumuşak eksüdalar, sert eksüdalar ve retinal ödem sıklıkla rapor edilen bulgular arasındadır. İskemi sonucunda retinal sinir lifi tabakası incilir, ganglion hücre tabakasında işlev bozuklukları görülebilir. Koroidal damarlarda daralma, perivasküler fibrozis ve endotel şişmesi tespit edilebilir. Bu morfolojik değişiklikler klinik olarak görme alanı kaybı, görme keskinliğinde azalma, renkli görme bozuklukları ve kontrast duyarlılığı değişikliklerine neden olabilir.

Optik sinir başı tutulumu nöro oftalmolojik bulgularla ilişkili olup, optik disk ödemine, iskemik optik nöropati bulgularına ve hatta optik atrofiye yol açabilir. Nöro oftalmolojik tutulum, görme yollarındaki damarsal ve metabolik stresin bir sonucu olarak kabul edilir. Bu durumun MPN patofizyolojisinde sadece kan elemanlarının sayısal artışı ile sonuçlanmadığı, aynı zamanda kompleks bir mikrovasküler ve nörodejeneratif değişim ağı oluşturduğunu göstermektedir (20-29).

2.19.Göz Tutulumunun Klinik Spektrumu ve Bulguları

Göz tutulumu, MPN'nin yaygın bir belirtisi olmamakla birlikte, birçok hasta asemptomatik veya hafif semptomlarla başvurabilmektedir. Bazı hastalarda görme bulanıklığı, uçuşan cisimcikler (floaters), görme alanı kayıpları, gece görmesinde bozulma, ışık çakmaları veya renk kontrastında azalma görülebilir. İleri aşamalarda, retinal ven oklüzyonları, retina arter tıkanıklıkları, makuler ödem ve hatta vitreus kanamaları tabloya eklenebilir. Bu durum hastanın görsel prognozunu olumsuz etkileyebilmektedir (25).

PV ve ET retinal ven veya arter oklüzyonları görece daha sık bildirilmiş olup, retinopati bulguları her iki alt grupta da ortaya çıkabilir. MPN'de ise daha karmaşık bir tablo gözlemlenebilir. Bu alt tipte fibrotik süreç, kemik iliği dışındaki dokulara da yansiyabilir ve gözde stromal değişikliklere, koroidal damarlarda yapısal bozulmalara neden olabilir.

Nöro oftalmik tutulum, MPN'de göz tutulumunun farklı bir boyutunu ortaya koyar. Bu süreçte göz siniri başı, papilla veya retrobulber sinir liflerinin kanlanmasıdaki değişimler sonucu görme alanı defektleri, optik disk solukluğu, papil ödemi ve hatta ani görme kayıpları ortaya çıkabilir (28,29). Nöro oftalmolojik tablo, bazen geçici iskemik atak benzeri durumlarla veya serebrovasküler olayların oftalmik yansımalarıyla karışabilmektedir. Kronik inflamasyon, endotel düzensizlikleri, mikrotrombozlar ve viskozitede artış, optik sinir başının perfüzyonunu azaltarak iskemik optik nöropatileri tetikleyebilir (24-27).

MPN'de göz tutulumu, esasen retinanın damarsal ağını hedef alır. Retina, yoğun damarsal yapıya sahip bir dokudur ve metabolik ihtiyaçlarının karşılanmasında istikrarlı bir kan akışı gerektirir. Merkezi retinal arter ve ven sistemleri aracılığıyla beslenir. Philadelphia negatif KMN'lerde artan hematokrit, anormal trombosit sayısı ve fonksiyonu, retina mikrosirkülasyonunda bozulmalara zemin hazırlar. Özellikle PV'deki eritrosit kütlesi artışı ve ET'deki trombosit fazlalığı, retinal kapiler ağlarda perfüzyonun azalmasına ve segmental iskemi odaklarının oluşumuna yol açabilmektedir. Bu mikrotrombotik süreç, retinal venöz tıkanıklıklar, fokal hemorajiler, yumuşak eksüdalar ve hatta makuler bölgede iskemi ile sonuçlanabilir (30,31).

Retinal oklüzyonların sonucunda retinanın oksijenlenmesi bozulur, hipoksi tetikleyici bir faktör olarak devreye girer. Hipoksi altında retina, VEGF gibi anjiyojenik mediyatörleri salgılayarak neovaskülarizasyonu uyarır (25). Neovasküler damarlar ise genellikle zayıf duvar yapısına sahip olduklarından kanamalara, fibrotik membran oluşumuna ve traksiyonel retina dekolmanlarına yol açabilir. Sonuçta göz tutulumu, basit bir damar tıkanıklığından çok, kaskad halinde ilerleyen ve gözün yapısal bütünlüğünü bozan bir süreçtir.

Koroid, retina dış katmanlarının beslenmesinde kritik role sahip damarsal bir yapı olup, MPN kaynaklı viskozite artışı ve mikrotrombotik olaylara karşı hassastır. Koroidal dolaşımın etkilenmesi, pigment epitelinin metabolizmasında, fotoreseptör hücrelerinin oksijenlenmesinde bozulma yaratabilir (24). Bu durumda subretinal sıvı birikimi, seröz ayrılmalar, koroidal damarlarda daralma ve perivasküler fibrozis görülebilir. Sonuçta hastada metamorfopsiler (görme alanında şekil bozukluğu), görme keskinliğinde kronik azalma ve kontrast duyarlılığında gerileme ile sonuçlanabilir. MPN'lerin göz üzerindeki etkileri sadece mekanik veya hematolojik değildir; bağışıklık yanıtının, sitokin fırtınalarının ve kronik inflamasyonun da bu etkilerde rol oynadığı düşünülmektedir. Normalde immün düzenleyici işlevi bulunan retina, bu tür kronik uyarılara maruz kaldığında, nöronal ve glial hücreler ile endotelial hücreler arasındaki hassas denge bozulabilir. Mikroglial hücre aktivasyonuna, retina nöronlarında dejenerasyona, oligodendrosit ve Müller hücre değişimlerine neden olur ve bunun sonucunda retinanın yapısal ve işlevsel istikrarını tehdit eden durumlar ortaya çıkar (25-28).

2.20.Klinik İnceleme ve Görüntüleme Yöntemleri

Göz tutulumu şüphesi durumunda, oftalmoskopi, fundus floresin anjiyografi (FFA), optik koherens tomografi (OKT) gibi görüntüleme yöntemleri ile retina ve koroid değerlendirilir. FFA, mikrovasküler sızıntı, tıkanıklık bölgeleri, mikroanevrizmalar ve neovaskülarizasyon odaklarını göstererek hastalığın yaygınlığını ortaya koyar. OKT, retina kalınlığı, ödem, subretinal sıvı, epiretinal membran varlığı ve optik disk başının yapısal

özelliklerini ayrıntılı şekilde ortaya çıkar (23-26). Bu incelemeler, MPN'nin göz üzerindeki etkilerini nitel ve nicel olarak değerlendirerek hastalığın ilerleyici doğasına ışık tutabilmektedir. Gelişen görüntüleme teknolojileri, özellikle optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), retina mikrodamar ağlarındaki ince değişimleri niceliksel ve niteliksel olarak ortaya koymaktadır. PV ve ET hastalarında OKTA verilerine göre retinal kapiller ağlarda azalan dansite, bozulmuş perfüzyon ve damar lümen yapısında değişimler rapor edilmiş olup, bu bulgular hastalığın sistemik mikrovasküler patolojisi ile paralellik göstermektedir (32). OKTA kullanılarak PV ve ET hastalarında derin kapiller pleksusta azalan kapiller dansite, segmental kan akışı kayıpları ve damar tortuositesinde artış saptanmıştır (32). Bu değişiklikler, retinanın fonksiyonel entegrasyonunu bozarken, koroid tarafında da OKT ile saptanan kalınlık değişimleri, koroidal damar genişleme veya incelmeleri ve iskemi bölgeleri tespit edilebilmektedir. Böylece retina koroid ilişkisi, sadece anatomik bir bütünlük değil aynı zamanda mikrovasküler patolojiyi yansıtan bir penceredir. Bu iki dokunun dengesizliği, nihayetinde görme işlevinde kalıcı hasarlara yol açabilecek kaskadlar başlatabilir.

MPN'lere bağlı göz tutulumu, diğer damar kaynaklı retinopatiler veya nöro oftalmolojik hastalıklarla karışabilir. Örneğin hipertansif retinopati, diyabetik retinopati veya kolajen doku hastalıklarına bağlı vaskülitler benzer bulgular verebilir. Ancak MPN varlığında, sıklıkla eşlik eden eritrositoz, trombositoz veya lökositoz, hastada hiper viskozite sendromuna dair ipuçları sunabilir. Bu nedenle sistemik değerlendirme, tam kan sayımı, kemik iliği biyopsisi gibi hematolojik parametrelerin incelenmesi, göz bulgularının patogenezi anlamada kritik rol oynar (22,23). Philadelphia negatif KMN'li hastalarda retina ve koroidte gözlenen yapısal ve fonksiyonel bozulmalar her zaman erken dönemde semptom vermeyebilir. Hastalar başlangıçta asemptomatik olabilir veya hafif bulanık görme, metamorfopsi ya da renk kontrast duyarlılığında hafif bozukluklar yaşayabilir. Ancak tekrarlayan mikrotrombotik olaylar, venöz tıkanıklıklar veya kronik iskemi, zamanla kalıcı görme kayıplarına zemin hazırlayabilir. Bu durum, hastalığın hem oftalmik hem de sistemik yönetim stratejilerini zora sokar (31,32).

Retina ve koroid bulguları, aynı zamanda sistemik düzeyde de ipuçları sunabilir. Retina mikrovasküler yapısı, vücuttaki diğer mikrodamar bölgelerine dair bir pencere niteliğindedir. Özellikle PV, ET ve PMF'de gözlenen retinokoroidal değişimler, hastalığın sistemik trombotik riskini, aktivitesini veya progresyon hızını yansıtır. Bazı araştırmalar, OKTA ya da koroidal kalınlık ölçümlerindeki değişimlerin, sistemik mikrovasküler komplikasyonların öngörüsünde yararlı olabileceğini ortaya koymaktadır (31, 33, 36).

2.21. Optik Koherens Tomografi (OKT) ve Oküler Anjiyografi

OKTA, göz hastalıklarında damarsal yapıları non invaziv ve yüksek çözünürlüklü bir şekilde görüntülemek amacıyla geliştirilmiş, son yılların başarılı teknolojik yeniliklerinden biridir (51). Retina ve koroid tabakasındaki kan akımının incelenmesi, klasik görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında gerek hasta konforu gerekse tanı ve tedavi süreçlerinin etkinliği açısından ciddi avantajlar sağlar (52). Hastaların hızlı ve güvenli bir şekilde taranmasını sağlayan OKTA, giderek daha fazla klinik uygulamada yer bulmakta; makuler dejenerasyon, diyabetik retinopati, glokom ve diğer vasküler retinal hastalıkların değerlendirilmesinde yardımcı bir araç olarak ön plana çıkmaktadır (53).

OKTA'nın en önemli avantajlarından biri, retina damar yapısını gözlemlemek için ek bir boyar madde (örn. fundus floresein anjiyografide kullanılan floresein veya indosiyanın yeşili) gerektirmemesidir (54). Boya enjeksiyonuna bağlı olası sistemik veya lokal advers etkiler OKTA ile elimine edildiğinden, hasta güvenliği ve konforu artmaktadır (55). Bunun yanı sıra, görüntülerin yüksek çözünürlükle elde edilmesi ve ince katman analizine olanak sağlaması nedeniyle retina hastalıklarının erken evrede tespiti ve takibi mümkün olmaktadır (56).

2.22. Optik Koherens Tomografi (OKT) ve Oküler Anjiyografi Yöntemlerinin Kısa Tarihçesi

Optik Koherens Tomografi (OKT), ilk kez 1990'lı yılların başında geliştirilen bir interferometri tekniğidir (58). Bu teknik, doku kesitlerinin koherens ışık yardımıyla taranması ve geri yansımaların ölçülmesi esasına dayanır. Başlangıçta medikal alan dışında endüstriyel uygulamalarda kullanıma giren OKT, kısa sürede oftalmolojide büyük bir potansiyel vadetmiştir (59).

OKT teknolojisinin oftalmolojiye uyarlanması, gözün saydam ve opak dokularını non invaziv bir şekilde görüntülemenin yolunu açmıştır. Özellikle retina katmanlarının yüksek çözünürlüklü kesitlerinin elde edilmesi, retina hastalıklarının erken teşhisinde çığır açmıştır (60). İlk nesil OKT cihazları, Time-Domain (TD) OKT prensibiyle çalışırken, daha sonra Fourier-Domain (FD) ve Spectral-Domain (SD) OKT olarak adlandırılan yeni nesil sistemler geliştirilmiştir (61). Bu sistemlerde tarama hızı ve çözünürlük artırılmış, böylece göz dokularının daha ayrıntılı ve hızlı analizine imkan tanınmıştır (62).

Öte yandan, retina ve koroid damar yapılarının görüntülenmesi için uzun yıllar konvansiyonel anjiyografi yöntemleri (Floresein Anjiyografi ve İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi) kullanılmıştır (63). Bu yöntemler, damara enjekte edilen boyar maddenin retina ve koroid dolaşımında izlenmesi esasına dayanır. Ancak boyar madde enjeksiyonunun hem zaman alan hem de bazı hastalarda alerjik reaksiyon riski taşıyan bir uygulama olması

nedeniyle, yeni, invaziv olmayan bir anjiyografi tekniği arayışı gündeme gelmiştir⁶⁴. Bu doğrultuda OKT teknolojisinin interferometrik prensipleriyle kan akımını görselleştirmeyi başaran araştırmacılar, optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) cihazlarının temelini atmışlardır (65).



Şekil 2: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Cihazı (Topcon)

2.23.OKTA'nın Prensipleri ve Teknik Temelleri

2.23.1.Interferometri ve Girişim Modeli

OKTA, genel anlamda OKT ile aynı optik ve fiziksel prensiplere dayanmaktadır. Koherens bir ışık kaynağından gönderilen düşük koherensli ışık, göz dokularından geri yansıtılır ve bir referans ışın ile girişim oluşturur (66). Bu girişim örüntüsü, retina katmanlarının derinlik yapısını ve yansıma özelliklerini belli bir çözünürlükte kaydeder. Böylece klasik OKT'deki dokusal tarama yapılırken, ek olarak zaman içinde alınan görüntüler arasındaki sinyal değişimleri analiz edilerek kan akımı hakkında bilgi elde edilir (67).

Girişim modelinde, sabit dokulardan gelen sinyaller zaman içinde çok az değişim gösterirken, hareketli kırmızı kan hücrelerinden (RBC'lerden) geri dönen sinyaller, her taramada hafifçe değişime uğrar (68). Bu değişim, dinamik sinyal olarak adlandırılır ve özel algoritmalar yardımıyla damarsal yapılara dair anjiyografik görüntü oluşturulur (69). Sonuçta,

herhangi bir kontrast madde gerektirmeden, retina ve koroid damar ağlarının ayrıntılı bir haritası elde edilebilir (70).

2.23.2.Cihaz Bileşenleri ve Çözünürlük

Tipik bir OKTA cihazı, yüksek hızlı bir tarama sistemi (çoğunlukla Spectral-Domain veya Swept-Source prensibine dayalı) ve gelişmiş sinyal işleme yazılımlarını içerir (71). Tarayıcı kısım, gözde farklı derinlik düzlemlerini hızlı şekilde tarayarak, saniyede binlerce A-Scan (derinlik taraması) yakalar. Daha sonra bu taramalar, B-Scan (kesitsel görüntü) ve üç boyutlu veri küpleri oluşturacak şekilde birleştirilir (72).

Çözünürlük, cihazın kullandığı dalga boyu, algılama hızı ve piksel boyutu gibi birçok faktöre bağlıdır. Günümüzdeki ileri OKTA sistemlerinde aksiyel (derinlik) çözünürlük 3-5 mikrometre, lateral (yatay) çözünürlük ise yaklaşık 10-20 mikrometre düzeyine kadar iyileşmiş durumdadır (73). Bu yüksek çözünürlük sayesinde makuler bölge, optik disk ve periferel retina damarları çok net bir şekilde görselleştirilebilir (74).

2.23.3.Yazılım ve Görüntü İşleme Teknikleri

OKTA'da veri toplama aşamasının yanı sıra, görüntü işleme algoritmaları da kritik öneme sahiptir. Hareketli yapıları sabit dokudan ayırmak ve gürültüyü minimize etmek için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin “speckle variance” tekniği, aynı bölgenin ardışık taramalarında speckle gürültüsündeki değişimi analiz ederek kan akımına dair bilgi çıkarır (75). “Phase variance” yönteminde ise faz açısındaki değişim değerlendirilerek damar görüntüsü oluşturulur (76).

Bir diğer önemli unsur, segmentasyon algoritmalarıdır. Retina anatomisi, sinir lifi tabakasından fotoreseptörlere kadar çok katmanlı bir yapı içerir. OKTA yazılımları, hangi katmanın analiz edileceğini otomatik veya manuel olarak seçerek damar görüntüsünü spesifik katman üzerinde oluşturmaya imkan tanır (79). Bu, özellikle diyabetik retinopati gibi multisistemik etkilere sahip hastalıkların izlenmesinde büyük avantaj sağlar (78).

2.24.Oküler Hastalıklarda OKTA'nın Tıbbi Kullanım Alanları

2.24.1.Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, retinal mikrovasküler sistemin hasarı sonucu oluşan, diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir (79). Klasik yöntemlerle (ör. floresein anjiyografi) tespit edilen mikroanevrizma, kapiller non perfüzyon ve neovaskülarizasyon bölgelerinin artık OKTA ile de görüntülenebilmesi, erken teşhisi önemli ölçüde kolaylaştırır (80).

OKTA, özellikle kılcal damarların perfüzyon bozukluklarını göstermede hassas bir metot olduğundan, klinik öncesi veya minimal semptomatik evrelerde dahi patolojik değişimleri yakalayabilir (81). Bu durum hastaların daha erken dönemde tedavi almasına ve görme kaybının önlenmesine katkıda bulunur (82).

2.24.2.Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD)

YBMD, dünya genelinde yaşlı nüfusta görme kaybının en önde gelen nedenlerinden biridir (83). YBMD'nin "kuru" ve "yaş" olmak üzere iki temel tipi bulunur. Yaş tipte koroid neovaskülarizasyonu (CNV) söz konusudur ve anjiyografik olarak izlenmesi gerekir (84). OKTA, CNV'nin yeri, büyüklüğü ve aktivitesi hakkında ayrıntılı bilgi sunarak tedavinin planlanmasında ve takibinde önemli rol oynar (85).

Özellikle anti VEGF tedavisi uygulanan hastalarda, OKTA ile elde edilen neovasküler membran boyutu ve aktivite ölçümleri, tedaviye yanıtın objektif değerlendirilmesine yardımcı olur (86). Bu durum, gereksiz enjeksiyonların önlenmesi ve daha düşük maliyet anlamına gelir (87).

2.24.3.Glokom

Glokom, optik sinir başındaki ganglion hücre kaybı ve buna eşlik eden tipik görme alanı kaybıyla karakterize, dünyada körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (88). OKT cihazları, ganglion hücre kompleksi kalınlığının takibinde uzun süredir kullanılmaktadır; ancak OKTA ile optik sinir başındaki mikrovasküler değişiklikler de artık ayrıntılı şekilde incelenebilir (89).

Optik disk bölgesinde peri papiller kılcal damarların azalması ve lamina kribroza seviyesindeki dolaşım bozuklukları, glokomun tanı ve progresyon takibinde önemli ipuçları verir (90). OKTA, peri papiller damar yoğunluğunu kantitatif olarak ölçebilme olanağı sunduğundan, glokom progresyonunun erken tanısında konvansiyonel yöntemlere göre daha hassas olabilir (91).

2.24.4.Diğer Uygulamalar

OKTA, daha az yaygın olmakla beraber, retina damar oklüzyonlarında, üveit gibi inflamatuvar hastalıklarda, retinitis pigmentosa gibi dejeneratif hastalıklarda ve hatta bazı nörodejeneratif hastalıkların (ör. Alzheimer) retinal bulgularında kullanılmaktadır (92). OKTA'nın non invaziv bir uygulama olması ve hızlı veri elde etme avantajı sağlaması birçok göz hastalığında kullanılmasını sağlar (93).

2.25.OKTA Cihazlarının Teknik Özellikleri

2.25.1.Işık Kaynakları ve Dalga Boyları

OKTA sistemleri genellikle 800-1050 nm civarındaki dalga boylarını kullanır (94). Yakın kızılötesi aralık, retinaya zarar vermeyecek şekilde yeterli penetrasyon ve inceleme derinliği sunar. Yine de her üretici, cihazında farklı dalga boylarını ve tarama hızlarını tercih ederek cihazın performansını optimize etmeye çalışır (95).

Spectral Domain (SD) OKTA cihazlarında, sabit bir geniş bant ışık kaynağı ve spektrometre tabanlı dedektörler bulunur. Swept Source (SS) OKTA teknolojisinde ise taramalı tek dalga boyu kullanılarak daha yüksek penetrasyon ve tarama hızı elde edilir (96). Bu farklı teknolojik yaklaşımlar, bazı hastalıklarda ve bazı göz tiplerinde görüntü kalitesini etkileyebilir (97).

2.25.2.Tarama Hızı ve Görüntü Alanı

Tarama hızı, cihazın saniyede yapabildiği tarama sayısı ile tanımlanır (98). Daha yüksek tarama hızı, hareket artefaktlarının azaltılması ve daha geniş bir alanın daha kısa sürede taranabilmesi anlamına gelir (99). Günümüzün üst düzey OKTA cihazları, saniyede yüz binlerce A Scan olarak büyük retina alanlarını (örneğin 12×12 mm'lik bir makuler tarama) birkaç saniyede tamamlayabilmektedir (100).

Ancak artan tarama hızı bazen çözünürlüğün düşmesi ile sonuçlanabilir. Yazılım ve donanımdaki yenilikler hem yüksek tarama hızı hem de yüksek çözünürlük arasında optimal bir denge kurmaya çalışır (101). Bu nedenle, klinik kullanım senaryosuna göre en uygun protokolün seçilmesi önemlidir.



Şekil 3: OKTA Cihaz Tipleri

2.25.3. Segmentasyon Özellikleri ve Derinlik Analizi

Modern OKTA cihazları, retina katmanlarını otomatik olarak segmentlere ayıran gelişmiş yazılımlara sahiptir (102). Bu segmentasyon sayesinde, yüzeysel ve derin kapiller pleksuslar ayrı ayrı görüntülenebilir. Ayrıca, koroid stroma ve koroid neovaskülarizasyonu gibi alt katman yapılarına yönelik özel protokoller de mevcuttur (103).

Özellikle yüzeysel pleksus, çoğu retinal vasküler hastalığın ilk bulgularının görüldüğü katmandır. Derin pleksus ise diyabetik retinopatide mikroanevrizma ve kapiller non perfüzyon alanlarının daha iyi görüntülendiği bölgedir (104). Koroid tabakası ise yaşa bağlı makula dejenerasyonundaki CNV oluşumunun temel kaynağı olduğundan, segmentasyonun doğru yapılması klinik açıdan büyük önem taşır (105).

2.25.4. Hareket Düzeltme ve Artefakt Azaltma

Gözün spontane hareketleri (mikro sakkadlar) veya hastanın sabit bakışta zorlanması, OKTA görüntülerinde hareket artefaktlarına yol açar (106). Bu artefaktlar, damar yapısının kesintili veya yanlış konumda görünmesine neden olabilir. Gelişmiş OKTA cihazları, önde görüntülerin farklı tarama çizgilerinden elde edilen verilerini karşılaştırarak hareket düzeltmesi uygulamaları (107).

Yazılımsal olarak da hatalı piksel değerlerini veya faz açısı kaymalarını tespit eden algoritmalar kullanılır. Damar sinyali ile gürültü sinyali birbirinden ayrılarak gereksiz hatlar,

noktalar veya boşluklar doldurulur (108). Bu sayede, daha pürüzsüz ve gerçeğe daha yakın damar haritaları oluşturulabilir.

2.26. OKTA Teknolojisinin Gelişim Evreleri

2.26.1. Erken Prototipler ve Araştırma Aşamaları

OKTA'nın ilk prototipleri, temel olarak Time-Domain OKT cihazlarını modifiye ederek kan akımını tespit etmeye çalışmıştır (109). Ancak tarama hızının yetersiz oluşu, hareket artefaktlarını en aza indirmede başarısız kalmış ve ilk çalışmalar daha çok laboratuvar ölçeğinde yapılmıştır (110).

Fourier Domain (FD) ve Spectral Domain (SD) teknolojilerinin gelişmesi, bu sorunu kısmen çözmüştür. Ardından, Swept Source (SS) prensibinin devreye girmesiyle birlikte, çok daha hızlı ve derin taramalar mümkün hale gelmiştir (111). Bu süreç içinde, araştırmacılar farklı algoritmalar geliştirerek OKT verilerinden anjiyografik haritalar çıkarmanın yolunu açmışlardır (112).

2.26.2. Klinik Uygulamaların Yaygınlaşması

OKTA'nın klinik uygulamaya girmesi, özellikle 2014 sonrasında büyük ivme kazanmıştır (113). Pek çok üretici firma, OKT cihazları için OKTA modüllerini tanıtmış veya entegre sistemler geliştirmiştir. Retina hastalıklarının değerlendirilmesinde OKTA'nın sağladığı non invaziv, hızlı ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme imkanı, klinisyenler arasında kısa sürede popülerlik kazanmıştır (114).

Güncel olarak göz klinikleri ve araştırma merkezinde OKTA rutin muayene protokolüne dahil edilmektedir. Ayrıca, yapay zeka destekli analiz yazılımları ve bulut tabanlı veri işleme platformları, büyük hasta veri setlerinin taranmasına ve otomatik tanı destek sistemlerinin oluşturulmasına katkı sağlamaktadır (115).

2.26.3. Gelecek Perspektifleri

OKTA teknolojisinin geleceğinde, daha yüksek tarama hızına sahip, daha az artefakt içeren ve daha geniş alan tarama imkanı sunan yeni nesil cihazların yaygınlaşması beklenmektedir (116). Ayrıca, multimodal görüntüleme yaklaşımları retinanın damarsal ve fonksiyonel özelliklerini aynı anda değerlendirmek üzere araştırılmaktadır (117).

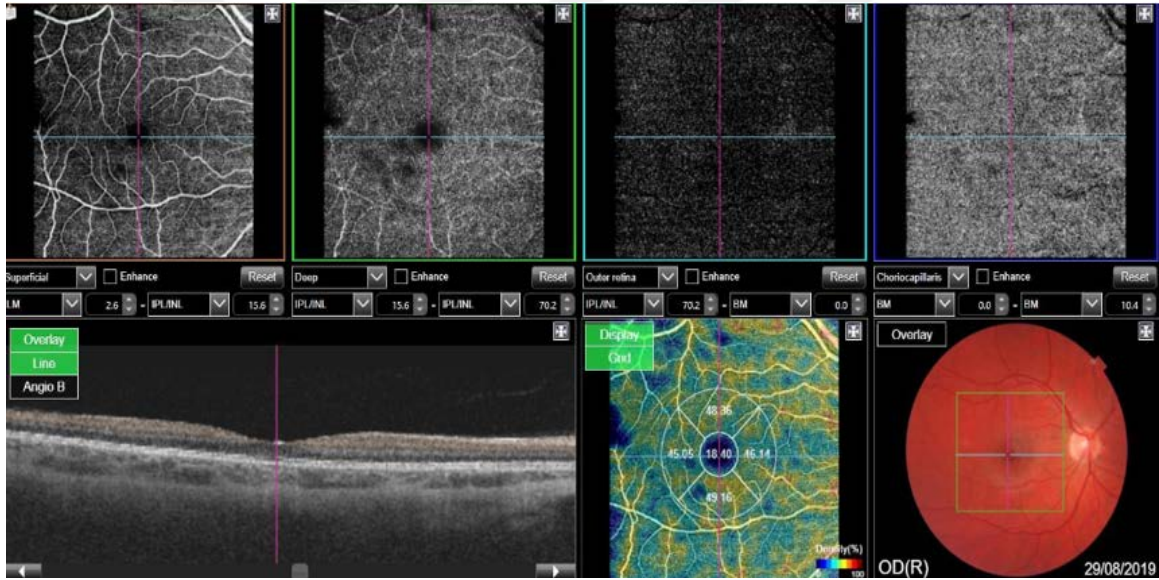
Yapay zeka ve makine öğrenmesi teknikleri, OKTA verilerinden otomatik olarak patolojik bulguları tanıyabilen, hastalık progresyonunu öngörebilen ve hatta tedavi sonuçlarını simüle edebilen yazılımlar geliştirilmesini desteklemektedir (118). Böylece, bireyselleştirilmiş tıp uygulamalarında OKTA'nın rolü giderek artacaktır (119).

2.27.OKTA ile Elde Edilen Verilerin Klinik ve Araştırma Amaçlı Değerlendirilmesi

2.27.1.Görsel Analiz ve Kantitatif Değerlendirme

Klinik uygulamada, OKTA'dan elde edilen en face görüntüler genellikle görsel inceleme yoluyla anormal damar yapılarının varlığı, yoğunluğu veya genişlemesi açısından değerlendirilir (120). Ancak bu, gözlemciye bağlı hataları ve kişisel deneyim farklılıklarını beraberinde getirebilir (121).

Gittikçe yaygınlaşan bir yaklaşım, kantitatif ölçümler yapılmasını sağlamaktır. Örneğin damar yoğunluğu, foveal avasküler zona (FAZ) alanı, damar tortuositesi veya perfüzyon indeksi gibi parametreler yazılımlar tarafından otomatik olarak hesaplanabilir (122). Bu parametreler, hastalıkların tanı, progresyon ve tedavi başarısının izlenmesi için daha objektif veriler sunar (123).



Şekil 4: Yüzeysel ve Derin Kapiller Ağ ile Avasküler Dış Retina ve Koryokapillaris Ait OKTA Görüntüleri

2.27.2.Karşılaştırmalı Görüntüleme ve Multimodal Yaklaşımlar

OKTA, tek başına oldukça güçlü bir teşhis ve takip aracıdır. Ancak diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanıldığında daha kapsamlı bir profili çıkarılabilir (124). Örneğin floresin anjiyografi, hala sızıntı ve boya geçişi dinamiklerini görmek için altın standart yöntemdir (125). OKTA ise statik bir damar haritası verir, ancak sıvı sızıntısını veya aktif sızdıran damarları doğrudan göstermez (126). Dolayısıyla her iki yöntemin birlikte kullanımı, tanı gücünü artırabilir (127).

Yine de hızla ilerleyen teknolojik gelişmeler ve algoritmik yenilikler sayesinde, OKTA sistemlerinin akış hızına dair bilgiler de içerecek şekilde geliştirilmesi söz konusudur. Böylelikle akım yoğunluğu, sızıntı dinamikleri veya damar geçirgenliği gibi parametrelerin non invaziv yolla ölçülmesi mümkün olabilir (128).

2.27.3. Avantajlar

Non invaziv Uygulama: OKTA'da kontrast madde enjeksiyonu gerekmediği için alerjik reaksiyon veya sistemik yan etki riski yoktur (129).

Yüksek Çözünürlüklü Görüntü: Retina damarlarının mikrovasküler detayları, kılcal ağlar dahil olmak üzere net şekilde görülebilir (130).

Hızlı Tarama Süresi: Modern cihazlar birkaç saniye içinde geniş bir retinal alanı tarayabilir, bu da hasta konforunu artırır (131).

Katman Bazlı Analiz: Retina ve koroidin farklı katmanlarını ayrı ayrı görüntüleyebilme, hastalığın spesifik katman patolojisini ortaya koyar (132).

Takip Kolaylığı: Aynı hasta üzerinde yapılan ardışık OKTA çekimleri, tedavi yanıtını ve hastalık progresyonunu objektif parametrelerle değerlendirmeye imkan tanır (133).

2.27.4. Kısıtlılıklar ve Potansiyel Yanılgılar

Sızıntı Görüntüleyememe: Floresein anjiyografiye kıyasla aktif sızıntıyı veya boya geçişini doğrudan göstermez (134).

Hareket Artefaktları: Gözün küçük hareketleri bile damarsal yapıyı yanlış konumda gösterebilir. Bu, özellikle yaşlı veya sabit bakışı sürdüremeyen hastalarda sorun yaratır (135).

Derin Vasküler Yapıları Görüntüleme Zorluğu: Çok kalın veya opak ortamlar (ör. yoğun katarakt, hemorajiler) OKTA sinyalini bozabilir (136).

Yöntemsel Standardizasyon Eksikliği: Farklı cihazlar ve yazılımlar arasında ölçümlerin tam olarak karşılaştırılabilir olmaması, büyük veri analizlerinde ve çok merkezli araştırmalarda zorluk çıkarır (137).

Yorumlama Deneyimi Gereksinimi: OKTA verilerinin klinik yorumunda tecrübe önemlidir. Yeni başlayanlar için OKTA görüntülerindeki ince damar detaylarını analiz etmek zorlayıcı olabilir (138).

2.28. Gelecek Yönelimleri ve Araştırma Alanları

2.28.1. Yüksek Tanımlı (HD) ve Geniş Alan OKTA

Yakın gelecekte, tarama hızlarının artması ve dedektör teknolojilerinin iyileşmesiyle birlikte 20×20 mm veya daha geniş retina alanlarının aynı anda, yüksek çözünürlükte taranması mümkün olacaktır (139). Bu durum, periferik retina hastalıklarının tanı ve takibinde de

OKTA'yı daha kullanışlı hale getirecektir (140). Diyabetik retinopati veya ven tıkanıklıkları gibi geniş alanı etkileyen hastalıkların daha bütüncül bir şekilde değerlendirilmesi bu sayede mümkün olacaktır (141).

2.28.2.Adaptif Optik Destekli OKTA

Adaptif optik sistemleri, özellikle teleskoplarda kullanılan ve atmosferik bozulmaları telafi eden tekniklerin oftalmolojiye uyarlanmasıyla geliştirilmiştir (142). Gözün optik kusurlarını gerçek zamanlı olarak düzeltmeyi amaçlayan adaptif optik modüller, OKTA görüntülerinde damarların ultra strüktürel detaylarını ortaya çıkarmaya yardımcı olabilir (143). Böylece retinanın en ince kılcal damarlarında bile akımın net şekilde izlenmesi sağlanabilir (144).

2.28.3.Yapay Zeka ve Derin Öğrenme Tabanlı Analizler

OKTA verileri, çok boyutlu ve yüksek çözünürlüklü olması nedeniyle büyük veri analizine elverişlidir (145). Yapay zeka teknikleri bu verilerden otomatik lezyon saptama, hastalık sınıflandırma ve tahmin modelleri oluşturmak için kullanılmaktadır (146). Özellikle diyabetik retinopati ve makula dejenerasyonu gibi sık görülen hastalıklarda, yapay zeka destekli analizlerin tanı isabetini artırması ve klinisyenlerin iş yükünü azaltması beklenmektedir (147).

Ayrıca, sürekli gelişen “federated learning” yaklaşımı, hasta verilerinin gizliliğini koruyarak farklı merkezlerin ortak yapay zeka modelleri oluşturabilmesini mümkün kılar (148). Bu, çok merkezli ve uluslararası iş birliği projelerine kapı aralayarak OKTA teknolojisinin global ölçekte gelişimini hızlandırabilir (149).

2.29.OKTA ve KMPN İlişkisi

OKTA, retinanın ve koroidin katmanlarını yüksek çözünürlükte görüntüleyerek kılcal damar dolaşımının niceliksel ve niteliksel değerlendirmesini mümkün kılar (48). KMPN'lerde OKTA yöntemiyle saptanabilme ihtimali en önemli bulgulardan biri, vasküler yoğunlukta veya koroidal vaskülarite indeksinde (CVI) artış olmasıdır. Bu artış hem retinanın yüzeyel kılcal ağında hem de derin kılcal ağında gözlenebilir. Koroidal düzeyde ise koroidin damar yapısında belirginleşme, kalınlaşma veya koroidal vasküler boşlukların genişlemesi görülebilir (46-48).

OKTA aynı zamanda makuler alandaki kan akışı hızını ve vasküler dansiteyi değerlendirmeye de imkan tanır (47). KMPN'li hastalarda, özellikle makuler bölge ve peri makuler bölgede yeni veya genişlemiş damarlanma alanları tespit edilebilmektedir (45,46). Bu bulgular sıklıkla sistemik inflamasyon ve artmış trombotik risk göstergeleriyle korelasyon gösterir; bu da OKTA'nın hem tanısal hem de prognostik değerini artırmaktadır.

2.29.1.Klinik Önemi ve Yönetim

KMPN'lerde göz sağlığının korunması ve komplikasyonların erken dönemde önlenmesi önemlidir. Vasküler komplikasyon riskinin yüksek olduğu bu hasta grubunda, gözdeki mikrosirkülasyon değişiklikleri OKTA gibi hassas görüntüleme yöntemleriyle tespit edilerek erken dönemde müdahale şansı sunabilir (44). Düzenli oftalmolojik muayeneler, trombosit agregasyon inhibitörleri ve/veya sitoreduktif tedaviler ile kombine edilerek trombotik ve anjiyojenik komplikasyonlar azaltılabilir (43,44,49).

Ek olarak, diyabet veya hipertansiyon gibi ek risk faktörlerinin varlığında, bu hastaların göz mikrosirkülasyonu daha da hassas hale gelebilir (50). Dolayısıyla, KMPN'li bireylerde OKTA bulguları, yalnızca primer hastalığın aktivitesi hakkında bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda eşlik eden risk faktörlerinin de daha iyi yönetilmesine katkı sağlar.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Dizaynı ve Etik Onay

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde 1 Ocak 2021 - 30 Aralık 2024 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma 8/06/2022 tarihli 2022/21-15 nolu etik kurul onayı ile yürütüldü.

KMPN tanısıyla izlenen, temel refraksiyon düzeltmesiyle düzeltilmiş görme keskinliği (BCVA) 20/40 veya üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Mevcut hasta dosyaları ile optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) bulguları kesitsel olarak (cross sectional) kayıt altına alındı. Çalışmaya katılım koşullarını sağlayan tüm bireyler, çalışmanın amacı ve içeriği hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirilerek, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu sunuldu. Tüm katılımcılara, istedikleri an çalışmadan çekilebilecekleri bilgisi verildi.

3.2. Hasta Grubu

Daha önce vitreoretinal cerrahi geçiren, katarakt cerrahisi dışındaki oküler cerrahilere sahip olanlar, oküler travma öyküsü bulunanlar, ileri sistemik komorbiditeler nedeniyle düzenli takibi zorlaştıran klinik durumlara (böbrek, karaciğer, kalp yetmezliği) sahip bireyler çalışma dışında bırakıldı. Ek olarak, retina veya koroidi etkileyen diyabetik retinopati, yüksek miyopi (>6 diyoptri), üveit, vaskülit, makuler dejenerasyon gibi hastalıklar; ciddi kornea/opak medya bozuklukları (örneğin yoğun katarakt) ve glokom öyküsü olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Kontrol Grubu

Kontrol grubu için 18 yaş ve üzerindeki, herhangi bir sistemik hastalığı veya göz hastalığı öyküsü olmayan (basit refraksiyon kusurları hariç), BCVA değeri 20/20 ya da en az 20/40 olan bireyler seçildi. Retina veya koroidi etkileyen herhangi bir patolojik durumu olan, ön segment veya lens opasiteleri nedeniyle OKTA görüntüleme kalitesini düşüren bireyler ile sistemik kronik hastalığı veya düzenli ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışma dışında bırakıldı.

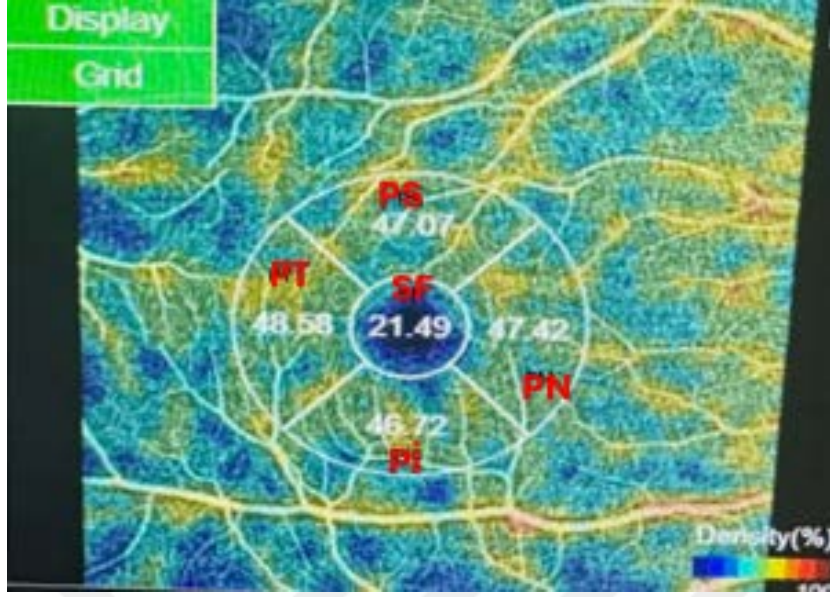
3.4. Klinik Değerlendirme ve Göz Muayenesi

Tüm katılımcıların ayrıntılı tıbbi öyküsü, demografik bilgileri (yaş, cinsiyet vb.) ve mevcut sistemik hastalık/tedavi durumları kaydedildi. Görme keskinliği (BCVA) Snellen eşeli veya eşdeğer yöntemler kullanılarak ölçüldü. Katılımcılar üzerinde ön segment muayenesi, göz içi basıncı (GİB) ölçümü ve fundus değerlendirmesi dahil biyomikroskopik muayeneler gerçekleştirildi. Gerekli durumlarda, fundus fotoğrafı çekilerek retina ve optik disk görünümü dokümanate edildi.

3.5. OKTA Protokolü

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), retina ve koroid mikrodamar yapılarını yüksek çözünürlükte görüntülemek amacıyla (Topcon DRI-Triton (Topcon, Tokyo, Japan, 2015) kullanıldı. Cihazın teknik parametreleri (dalga boyu, tarama hızı vb.) üreticinin önerileri ve literatürdeki standartlara uygun şekilde ayarlandı. Makula ve optik disk bölgelerini kapsayan 6x6 mm'lik tarama alanları kullanıldı. Yüzeysel ve derin kapiller pleksuslar ile foveal avasküler zon tabakası ayrı ayrı değerlendirildi. Göz hareketleri nedeniyle oluşan artefaktlar ve düşük sinyal kalitesine sahip taramalar elendi. Her katılımcıdan en az iki kaliteli çekim elde edilmeye çalışıldı.

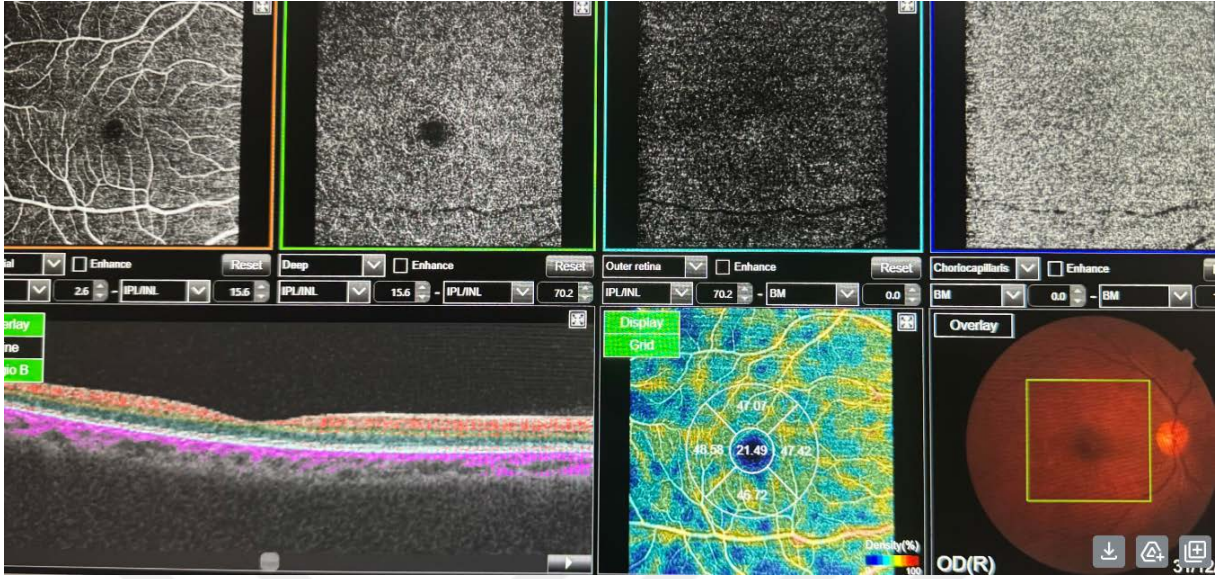




Şekil 5: Yüzeysel Kapiller Pleksus Damar Dansitelerinin Yüzde Cinsinden Sayısal Değerleri (PS:47.07, PN:47.42, Pİ:46.72, PT:48.58, SF:21.49)

3.6. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

OKTA ile vasküler yoğunluk (vessel density), foveal avasküler zon (FAZ) alanı, gibi kantitatif ölçümler alındı. Retinanın yüzeysel ve derin vasküler pleksus bölgesinde hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun Subfoveal (SF), Parafoveal superior (PS), Parafoveal nazal (PN), Parafoveal inferior (Pİ), Parafoveal temporal (PT) damar dansite ölçümleri ve Foveal avasküler zon (FAZ) alanı ölçümleri gerçekleştirildi. Hasta grubunda, trombotik olay öyküsü (arteriyel/venöz tromboz), tam kan sayımı Hemoglobin, Hematokrit, Platelet, Beyaz kan hücresi, JAK2/CALR/MPL mutasyon durumu ve inflamatuvar belirteçler (CRP, sedimentasyon vb.) kaydedildi. Kontrol grubunda, herhangi bir sistemik hastalık veya düzenli ilaç kullanımı olmayan bireyler değerlendirildi.



Şekil 6: Derin Kapiller Pleksus Damar Dansitesinin Sayısal Değerleri ve En Face 4 Kesit (yüzeysel, derin, dış retina, koryokapillaris) OKTA Görüntüsü

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler Microsoft Excel® (Microsoft Corp, Redmond, Washington, Amerika Birleşik Devletleri) programına kaydedildikten sonra SPSS® istatistik paket programına (SPSS 23.0, SPSS Inc., Chicago, Amerika Birleşik Devletleri) aktarıldı. Verilerin dağılımı çarpıklık ve basıklık değerleri, kutu grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sağlıklı ve hasta çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet arasındaki istatistiksel farklılıkları T testi ve ki kare testi ile analiz edildi. Göz ölçüm değerleri arasındaki ilişkiler, varyansların homojenliği incelendikten sonra hasta ve sağlıklı çalışma grupları arasında, cinsiyet ayrımı gözetmeksizin istatistiksel farklılıkları belirlemek amacıyla bağımsız t-testi uygulandı. Cinsiyet ve göz ayrımı gözetilerek hasta ve sağlıklı çalışma grupları arasında istatistiksel farklılıklar Two-Way ANOVA testi ile analiz edildi. Çalışma grupları ve cinsiyetlere göre göz ölçümleri arasındaki farklılıklar ise Bonferroni post-hoc testi ile belirlendi. Veriler, ortalama \pm standart hata olarak sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Philadelphia negatif KMPN tanılı toplam 44 hastanın 88 gözü ve kontrol grubu olarak sağlıklı 49 bireyin 98 gözü olmak üzere toplamda 186 göz çalışmaya dahil edilmiştir. Kırk dört hastanın 19'u (%43) erkek , 25'i (%57) kadın idi. Sağlıklı 49 bireyin 20'si (%41) erkek , 29'u (%59) kadın idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 64.8 (min:51-max:90), kontrol grubunun yaş ortalaması 65.55 (min:50-max:83) idi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından fark saptanmadı. (T testi: P:0,710). Hasta ve sağlıklı gruplarda bulunan bireylerin cinsiyet dağılımları arasında fark saptanmadı. (Ki kare testi: P:0,836).

4.1. Yüzeysel Derin Vasküler Pleksus ve FAZ Alanı Ölçüm Bulguları

Tablo 1. Yüzeysel ve Derin Vasküler Pleksus Ölçüm Bölgelerinin Hasta ve Sağlıklı Gruplara Göre Ölçüm Değerleri.

Vasküler Pleksus Bölümü	Ölçüm Bölgesi	Grup	Ortalama±SS	Min	Max	Medyan	P değeri
Yüzeysel	PS	Hasta	48,56±3,69	38,39	57,46	48,55	0,062
		Sağlıklı	47,50±3,57	39,09	34,89	47,35	
	PN	Hasta	45,26±4,40	34,84	55,23	44,89	0,061
		Sağlıklı	46,58±4,77	34,89	56,88	46,17	
	PI	Hasta	47,06±3,74	39,14	56,41	46,83	0,403
		Sağlıklı	46,58±3,64	37,87	54,42	47,02	
PT	Hasta	46,51±4,28	35,59	62,89	46,16	0,138	
	Sağlıklı	47,48±4,01	40,79	59,13	46,91		
SF	Hasta	20,40±3,86	13,33	28,59	20,53	0,150	
	Sağlıklı	19,55±4,07	13	28,58	18,64		
Derin	PS	Hasta	53,03±3,57	45,15	64,37	52,75	<0,001
		Sağlıklı	50,20±3,43	44,20	58,65	50,14	
	PN	Hasta	49,17±2,87	43,86	57,05	48,77	0,003
		Sağlıklı	47,71±3,37	40,13	57,13	47,61	
	PI	Hasta	50,54±3,95	40,15	64,61	50,76	0,001
		Sağlıklı	48,57±3,35	39,15	55,49	49,16	
PT	Hasta	48,30±3,36	41,91	55,56	47,60	<0,001	
	Sağlıklı	45,97±3,51	38,78	57,82	46,13		
SF	Hasta	19,27±5,23	9	33,14	19,14	0,800	
	Sağlıklı	19,07±4,76	9	32,42	19,82		
FAZ	Hasta	287,44±145,32	205,24	678	302	0,004	
	Sağlıklı	352,10±140,77	204,32	674	357		

SS: Standart sapma; PS: Parafoveal superior alan; PN: Parafoveal nazal alan; PI: Parafoveal

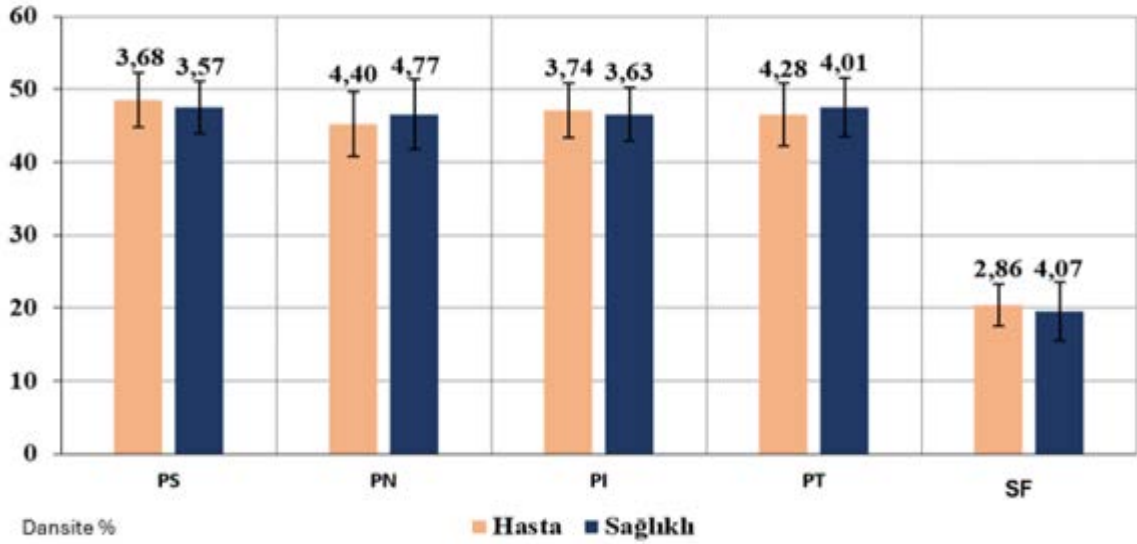
inferior alan; PT: Parafoveal temporal alan; SF: Subfoveal alan; FAZ: Foveal avasküler zon.

Tablo 1'de yüzeysel ve derin vasküler pleksus ölçüm bölgelerine ait değerler hasta ve sağlıklı gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Yüzeysel pleksusta değerlendirilen tüm bölgelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0,05$). Ancak, derin pleksusta PS, PN, PI ve PT bölgelerinde hasta grupta ölçüm değerleri sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P<0,05$). Özellikle derin PS bölgesinde hasta grubun ortalama değeri 53,03±3,57, sağlıklı grubun ise 50,20±3,43 olup bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p<0,001$). Benzer şekilde, foveal avasküler zon (FAZ) alanında hasta grubunda ölçülen değerler sağlıklı gruba kıyasla belirgin şekilde daha düşük olup bu farklılık

istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$). Öte yandan, subfoveal alan (SF) ölçümleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,800$). Elde edilen bulgular, derin vasküler pleksus bölgelerinde hasta bireylerde belirgin yapısal değişikliklerin meydana geldiğini ve bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

4.2. Yüzeysel Vasküler Pleksus Bölgesi Ölçüm Bulguları

Çalışmaya dahil edilen bireylerden elde edilen yüzeysel vasküler pleksus bölgesinde gerçekleştirilen ölçümlere ait bulgular Tablo 1’de sunulmuştur. Cinsiyet ve sağ sol fark etmeksizin yüzeysel vasküler pleksus bölgesinde gerçekleştirilen ölçümlere ait bulgular Şekil 7’de sunulmuştur.



Şekil 7: Hasta ve Sağlıklı Bireylerin Yüzeysel Vasküler Pleksus Bölge Ölçüm Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Yüzeysel vasküler pleksus bölgelerinde yapılan damar dansitesi ölçümlerinde, sağ ve sol gözlerde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2; $P>0,05$). En yüksek damar dansitesi, hasta grupta sağ gözde erkeklerde ($48,15\pm4,41$) ve kadınlarda ($49,27\pm3,41$) parafoveal superior alanda ölçüldü. Sol gözde ise erkeklerde parafoveal temporal alanda ($48,29\pm6,52$), kadınlarda ise parafoveal superior alanda ($48,46\pm3,95$) ölçüldü. Sağlıklı grupta ise en yüksek damar dansitesi değerleri, sağ ve sol gözde hem erkeklerde hem de kadınlarda parafoveal nazal alanda ölçüldü (sağ göz erkek: $49,78\pm3,11$; sağ göz kadın: $49,40\pm3,96$; sol göz erkek: $49,15\pm3,45$; sol göz kadın: $50,89\pm3,37$).

Kadınlarda, hasta sağ göz PN ($46,06\pm4,66$) ile sağlıklı sağ göz PN ($49,40\pm3,96$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($P=0,007$). Benzer şekilde, kadınlarda hasta sol göz PT ($47,83\pm3,50$) damar dansitesi ölçüm değerleri ile sağlıklı sol göz

(50,89±3,37) değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulundu (P=0,020). Sağ ve sol gözlerde, hasta ve sağlıklı gruplar arasında diğer damar dansitesi ölçüm alanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (P>0,05).

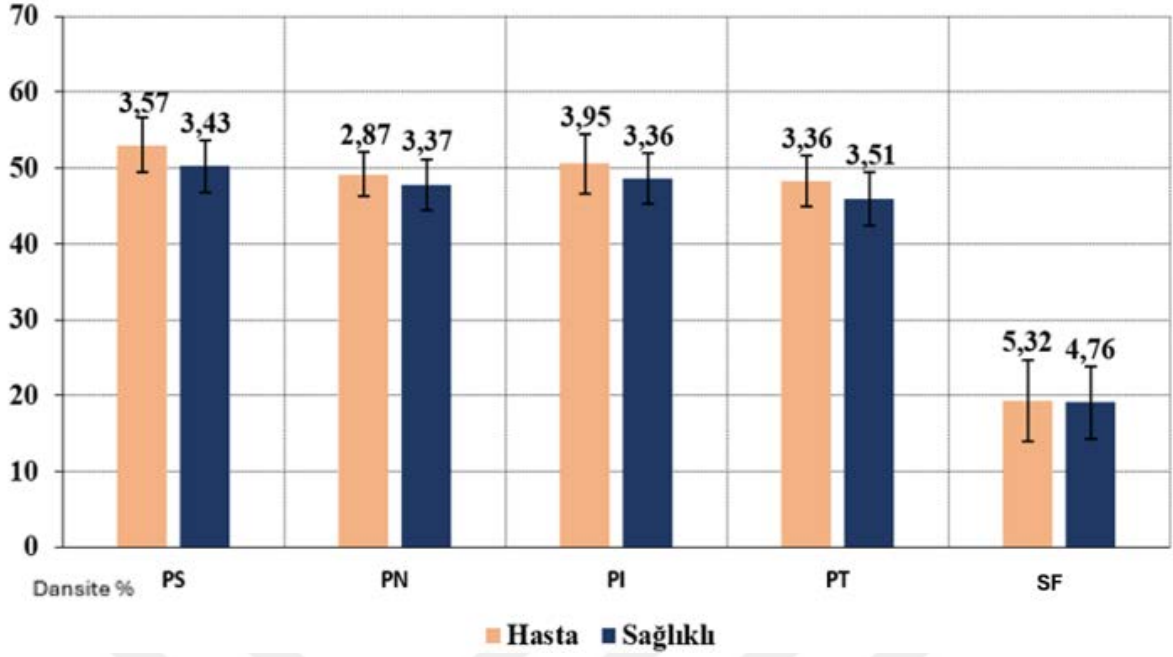
Tablo 2. Yüzeysel Vasküler Pleksus Ölçüm Bölgelerinin Hasta ve Sağlıklı Gruplar ile Cinsiyetlere Göre Ölçüm Değerleri (Ortalama ± Standart Sapma).

Göz	Ölçüm Bölgeleri	Hasta (n: 44)				Sağlıklı (n: 49)			
		Erkek (n: 19)	Kadın (n: 25)	P değeri	Ortalama	Erkek (n: 20)	Kadın (n: 29)	P değeri	Ortalama
Sağ	PS	48,15±4,41	49,27±3,41	0,583	48,78±3,87	47,08±3,85	47,75±2,96	0,680	47,48±3,32
	PN	48,11±4,87	46,06±4,66 ^a	0,347	46,96±4,80	49,78±3,11	49,40±3,96 ^b	0,999	49,55±3,62
	PI	47,63±2,96	46,58±3,14	0,283	47,03±3,08	46,07±3,05	45,89±3,65	0,721	45,96±3,39
	PT	44,14±2,66	45,60±2,96	0,205	44,96±2,89	44,65±2,59	45,26±2,74	0,882	45,02±2,68
	SF	20,32±4,26	20,15±3,30	0,832	20,22±3,69	19,83±4,33	19,69±3,72	0,817	19,74±3,93
Sol	PS	48,16±2,91	48,46±3,95	0,580	48,34±3,53	46,98±4,11	47,90±3,70	0,376	47,52±3,85
	PI	48,29±6,52	47,83±3,50 ^a	0,729	48,01±4,88	49,15±3,45	50,89±3,37 ^b	0,134	50,18±3,47
	PN	46,24±4,27	47,55±4,55	0,274	47,02±4,43	47,28±3,16	47,14±4,24	0,956	47,20±3,80
	PT	43,59±4,22	43,17±3,32	0,672	43,34±3,66	42,85±3,42	43,15±3,37	0,611	43,03±3,35
	SF	20,73±4,11	20,64±4,02	0,631	20,68±4,01	18,92±3,90	19,54±4,48	0,735	19,29±4,22

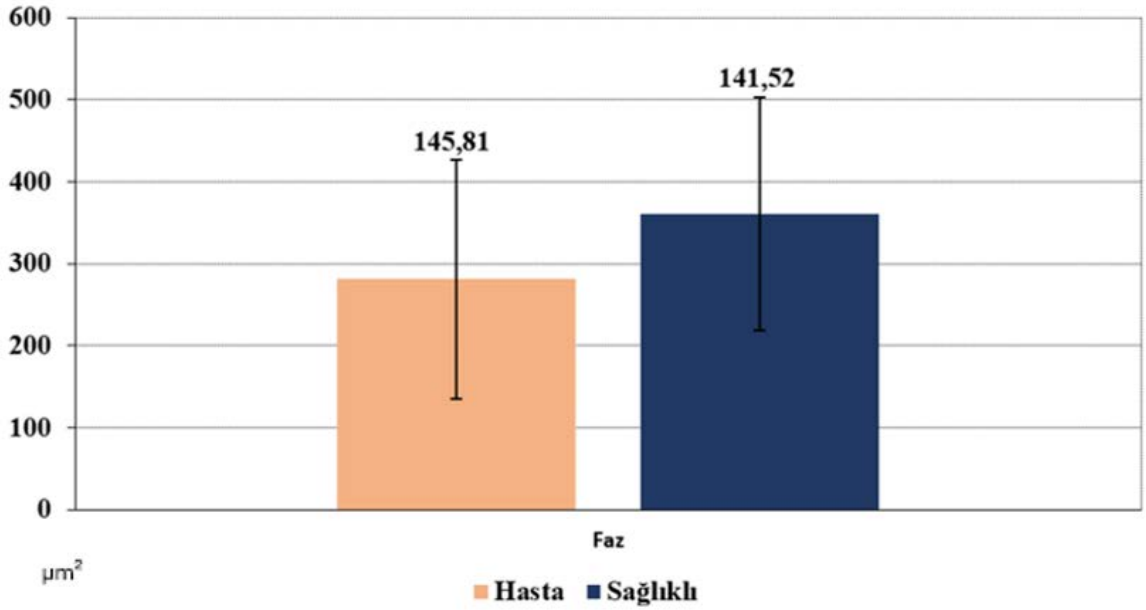
PS: Parafoveal superior alan; PN: Parafoveal nazal alan; Pİ: Parafoveal inferior alan; PT: Parafoveal temporal alan; SF: Subfoveal alan. Satırlar arasında bulunan farklı üst karakter harfler gruplar arası istatistiksel farklılıkları (P<0,05) temsil etmektedir.

4.3. Derin Vasküler Pleksus Ölçüm Bulguları

Çalışmaya dahil edilen bireylerden elde edilen derin vasküler pleksus bölgesinde gerçekleştirilen ölçümlere ait bulgular Tablo 3'te sunulmuştur. Cinsiyet ve sağ sol fark etmeksizin derin vasküler pleksus bölgesinde gerçekleştirilen ölçümlere ait bulgular Şekil 8 ve Şekil 9'da sunulmuştur.



Şekil 8: Hasta ve Sağlıklı Bireylerin Derin Vasküler Pleksus Bölge Ölçüm Ortalamaları ve Standart Sapmaları



Şekil 9: Hasta ve Sağlıklı Bireylerin Derin Vasküler Pleksus Bölgesi Faz Ölçüm Ortalamaları ve Standart Sapmaları

Derin vasküler pleksusta gerçekleştirilen ölçümlerde, sağ ve sol gözlerde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0,05$). En yüksek damar dansitesi, hasta grupta (sağ göz erkek: $52,75\pm4,51$; sağ göz kadın: $53,39\pm3,46$; sol göz erkek: $52,18\pm2,21$; sol göz kadın: $50,48\pm3,95$) ve sağlıklı grupta ($50,16\pm3,28$ ile $50,42\pm3,59$) sağ ve sol gözde parafoveal superior alanda ölçüldü.

Hasta (53,39±3,46) ve sağlıklı (50,42±3,59) kadınların sağ göz parafoveal superior alan damar dansitesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (P=0,014). Benzer şekilde, hasta (51,40±3,88) ve sağlıklı (48,54±3,87) kadınların sağ göz parafoveal inferior alan ölçüm ortalamaları (P=0,016) ile hasta (48,53±3,84) ve sağlıklı (45,58±3,36) kadınların sağ göz parafoveal temporal alan ölçüm ortalamaları arasında da anlamlı farklılıklar saptandı (P=0,001). Sağ göz parafoveal nazal, subfoveal alan ve foveal avasküler zon değerlerinde ise hasta ve sağlıklı bireyler ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (P>0,05).

Sol göz ölçümlerinde, hasta ve sağlıklı erkekler, hasta ve sağlıklı kadınlar ile hasta kadınlar ve sağlıklı erkekler arasında parafoveal superior ve parafoveal nazal alan damar dansitesi ölçüm ortalamaları açısından anlamlı farklılıklar bulundu (P=0,002). Hasta ve sağlıklı erkeklerin sol göz parafoveal temporal alan (49,14±3,32 ile 46,27±4,29; P=0,028) ve foveal avasküler zon (239,41±115,33 ile 385,87±132,57; P=0,019) damar dansitesi ölçüm ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. Parafoveal inferior ve subfoveal alan değerlerinde ise hasta ve sağlıklı bireyler ile cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (P>0,05).

Tablo 3. Derin Vasküler Pleksus Ölçüm Bölgelerinin Hasta ve Sağlıklı Gruplar ile Cinsiyetlere Göre Ölçüm Değerleri (Ortalama ± Standart Sapma).

Göz	Ölçüm Bölgeleri	Hasta (n: 44)				Sağlıklı (n: 49)			
		Erkek (n: 19)	Kadın (n: 25)	P değeri	Ortalama	Erkek (n: 20)	Kadın (n: 29)	P değeri	Ortalama
Sağ	PS	52,75±4,51	53,39±3,46 ^a	0,234	53,12±3,88	50,16±3,28	50,42±3,59 ^b	0,638	50,32±3,44
	PN	49,64±3,57	49,20±3,16	0,811	49,37±3,28	47,81±2,74	48,99±3,86	0,269	48,52±3,47
	PI	49,73±3,08	51,40±3,88 ^a	0,296	50,71±3,62	48,10±3,66	48,54±3,87 ^b	0,658	48,37±3,75
	PT	48,08±2,61	48,53±3,84 ^a	0,582	48,34±3,39	45,50±2,38	45,58±3,36 ^b	0,873	45,55±2,98
	SF	20,46±5,71	19,35±5,37	0,506	19,81±5,48	19,46±4,72	18,93±4,85	0,825	19,14±4,75
	FAZ	255,67±152,30	318,75±139,78	0,350	294,01±146,24	345,94±152,04	347,14±138,79	0,683	346,67±142,45
	PS	52,18±2,21 ^{ac}	53,38±3,21 ^c	0,311	52,93±3,22	49,40±2,36 ^b	50,48±3,95 ^{ab, d}	0,324	50,08±3,45
Sol	PN	48,63±2,21 ^{ac}	49,09±2,46 ^c	0,817	48,26±3,37	46,05±3,01 ^b	47,22±3 ^{bd, d}	0,309	46,78±3,02
	PI	49,71±2,60	50,69±5,10	0,827	50,35±4,33	48,58±3,33	48,94±2,60	0,440	48,81±2,86
	PT	49,14±3,32 ^a	47,76±3,33	0,368	48,94±2,36	46,27±4,29 ^b	46,53±3,89	0,967	46,43±3,99
	SF	18,89±3,95	18,49±5,47	0,927	18,65±4,93	18,64±3,68	19,20±5,43	0,571	18,99±4,81
	FAZ	239,41±115,33 ^a	302,60±151,43	0,250	280,72±145,96	385,87±132,57 ^b	341,33±144,68	0,402	357,91±140,39

PS: Parafoveal superior alan; PN: Parafoveal nazal alan; Pİ: Parafoveal inferior alan; PT: Parafoveal temporal alan; SF: Subfoveal alan; FAZ: Foveal avasküler zon. Satırlar arasında bulunan farklı üst karakter harfler gruplar arası istatistiksel farklılıkları (P<0,05) temsil etmektedir.

5. TARTIŞMA

Philadelphia negatif kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN), temel olarak kronik inflamasyon, artmış trombotik risk ve kan hücresi üretimindeki düzensizlik ile karakterize edilen bir hematolojik hastalık grubunu ifade eder (1-3). Bu grup içinde polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozis (PMF) en sık görülen alt tiplerdir (4). Hastalığın patogenezinde, inflamatuvar ve anjiyojenik mekanizmalar önemli rol oynamakta; bu durum da hem sistemik hem de organ düzeyinde çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir (5-8).

Göz dokusu, özellikle retina ve koroid katmanları itibarıyla, vücudun en yoğun vaskülarize bölgelerinden biridir; yüksek metabolik gereksinimleri nedeniyle sistemik hastalıklardaki mikrovasküler değişikliklere de oldukça duyarlıdır (9). Gelişen teknoloji ile Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA), bu mikrovasküler değişimleri detaylı biçimde non invaziv olarak değerlendirebilme olanağı sunar (10,11). OKTA sayesinde, yüzeysel ve derin kapiller pleksus düzeylerinde damar dansitesi, foveal avasküler zon (FAZ) genişliği ve subfoveal (SF) bölgeye ait parametreler, yüksek çözünürlükte taranabilmektedir. (12,13).

Bu çalışmada, KMPN'li hasta grubunun OKTA verileri kontrol grubu ile karşılaştırılmış; Subfoveal (SF), Parafoveal Superior (PS), Parafoveal Nazal (PN), Parafoveal Inferior (Pİ), Parafoveal Temporal (PT) ve FAZ ölçümleri açısından anlamlı farklılıklar ortaya konmuştur. Bulguların özellikle yüzeysel ve derin vasküler pleksuslar (Tablo 1) arasında değişkenlik göstermesi, KMPN patofizyolojisindeki olası mikrovasküler ve inflamatuvar süreçleri daha iyi anlamamızı sağlamaktadır.

KMPN'lerde kronik inflamasyon, hastalığın en belirgin mekanizmalarından biri olarak kabul edilir (1,2). Bu inflamatuvar durum, sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin artışına yol açarak hematopoetik mikro çevrenin dengesini bozar (5,6). Sonuç olarak, megakaryosit ve monosit gibi hücre popülasyonlarının aşırı aktivasyonu hem kemik iliği içinde hem de ekstramedüller alanlarda proliferasyon ve fibrozis eğilimini artırabilir (7-9). Bu süreç, damar endotel bütünlüğünün bozulması, trombosit hiperfonksiyonu ve lökosit aktivasyonunun artışıyla birleşerek mikrovasküler komplikasyon riskini yükseltir (10-12).

Göz dokusunda retina; özellikle yüzeysel ve derin kapiller pleksus düzeylerinde, artan inflamatuvar sinyallerle şekillenen anjiyojenik uyarılara veya trombotik olaylara karşı son derece hassastır (13,14). Mikrotrombotik süreçler, kapiller yatağın oklüzyonuna yol açabileceği gibi reaktif anjiyogenez ve kılcal genişlemeler de oluşabilir. Bu çift yönlü (hem tıkanma hem de patolojik genişleme) damar tepkisi, KMPN heterojenliğinin gözdeki en somut yansımasıdır (15-17).

Çalışmada, SF yüzeysel kapiller pleksusunun hasta grubunda kısmen yüksek bir eğilim göstermesine karşın, $P > 0,05$ düzeyinde kaldığı görülmüştür. Yani istatistiksel olarak anlamlı bir

fark saptanmamıştır. Bu durum, KMPN'ye bağlı inflamatuvar ve trombotik süreçlerden merkezi foveal yüzeyel katmanının etkilenme derecesinin sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, subfoveal bölgenin bazen kompensatuvar mekanizmalarla korunduğu veya örneklem heterojenliği nedeniyle farkın istatistiksel düzeye ulaşmayabileceği belirtilmektedir (18,19).

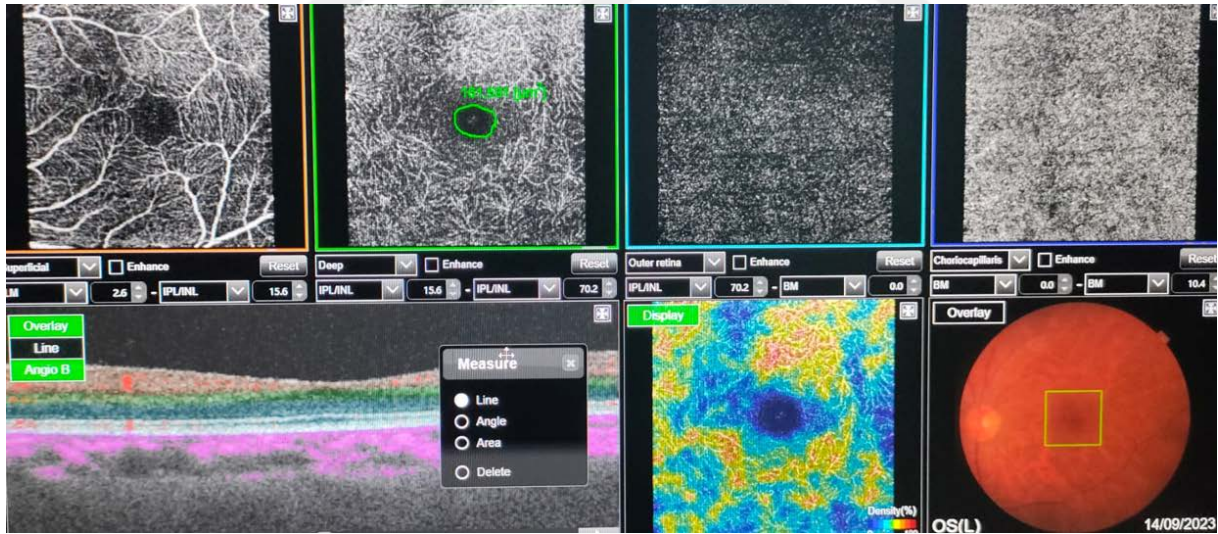
PN ve PT segmentlerinde, hasta grubunun kadınlarının damar dansitesi istatistiksel olarak anlamlı ($P<0,05$) düzeyde yüksek bulunmuştur. Nazal segmentin mikrotrombotik olaylar ve kan akışı dinamiğindeki değişikliklere duyarlı oluşu, KMPN patofizyolojisinin nazal damarlarda daha erken veya daha yoğun görülebilir. Nazal segmentteki bu belirgin artış, kronik inflamasyonun ve mikrotrombotik uyarıların yüzeyel kapiller düzeni bozduğu fikrini de pekiştirmektedir. Pİ ve PS bölgelerindeki damar dansitesinde hasta grubunda yükselme eğilimi görülse de bu fark $P>0,05$ düzeyinde kalarak istatistiksel anlamlılık kazanamamıştır. Buna karşın PT ve PN bölgelerinde damar dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı ($P<0,05$) bir fark söz konusudur. İnférieur ve Süperior bölgelerdeki veriler, alt ve üst retinanın bazen daha az etkilenebildiği ya da örneklem dağılımının bu farkı ortaya koymaya yetmediği şeklinde yorumlanabilir. Temporal segmentteki belirgin artış ise, KMPN'nin perifoveal alanlarda mikrovasküler disfonksiyona yol açtığına dair önemli bir kanıt oluşturur. Yüzeyel pleksus düzeyinde, PN ve PT segmentlerinde damar dansitesindeki değişimin istatistiksel anlamlı olması, heterojen bir mikrovasküler etkiyi göstermektedir. Bu tablo, KMPN'nin kronik inflamasyon ve trombotik olaylarla birlikte retinada fokal veya segmental bozulmalara yol açtığını, özellikle nazal ve temporal alanların daha duyarlı olabileceğini göstermektedir. Bu duyarlılığın yüzeyel kapiller pleksus düzeyinde değerlendirilmesi durumunda sonuçların sadece kadın cinsiyetinde anlamlı çıkması ise bu hastalık grubunun patofizyoloji ve klinik süreçlerinde cinsiyetin de rol alabileceği ihtimalini ortaya koymaktadır. Derin kapiller pleksus, fotoreseptör tabakasına yakınlığı ve metabolik ihtiyaçlarının yüksekliği nedeniyle, mikrovasküler patolojilerde daha çarpıcı değişimler gösterebilir (26). Çalışmada, SF segmenti dışında neredeyse tüm parafoveal bölgelerde damar dansitesinde $P<0,05$ düzeyinde istatistiksel anlamlı bir artış tespit edilmiştir.

Tıpkı yüzeyel katmanda olduğu gibi, derin kapiller pleksusta da subfoveal (SF) bölgede $P>0,05$ bulunmuş ve anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu, merkezi foveal katmanın derin kısmında da benzer bir korunma veya düşük düzeyde etkilenme eğilimi olduğunu düşündürmektedir (27,28).

Hasta grubunda, bu dört parafoveal segmentte istatistiksel olarak anlamlı ($P<0,05$) damar dansitesi artışı gözlemlenmiştir. Özellikle inferior ve süperior segmentlerin de bu kez anlamlı çıkması, derin pleksusun inferior ve süperior retinada kronik inflamasyon ve trombotik

uyarılar daha belirgin yanıt verdiğini ortaya koyar (29). Nazal ve temporal alanlardaki bulgular ise, yüzeysel pleksusta olduğu gibi derin katmanda da KMPN kaynaklı mikrovasküler disfonksiyonun yaygın olduğunu destekler (30).

Derin kapiller pleksus düzeyinde FAZ alanının, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ($P<0,05$) ölçüde daraldığı gösterilmiştir. Özellikle proinflamatuvar sitokin düzeyleriyle FAZ daralması arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve bu parametrenin inflamasyonun biyo belirteci olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Bu veriler, inflamatuvar göz hastalıklarında FAZ değişimlerinin erken tespit ve izleme açısından kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir (167). KMPN gibi hiperkoagülabilitate ve inflamasyon odaklı hastalıklarda, fovea çevresindeki damarların tıkanmasına veya patolojik genişlemeyle birlikte neovasküler membran oluşumlarına zemin hazırladığı öne sürülmektedir (32). Ayrıca, trombotik atak öyküsü veya sitokin yüksekliği olan bireylerde FAZ'daki bozulmanın daha belirgin oluşu, KMPN patofizyolojisinin retinal mikrosirkülasyona yansımaları güçlü şekilde destekler (33).



Şekil 10: Yüzeysel ve Derin Kapiller Ağ ile Avasküler Dış Retina ve Koryokapillaris Ait OKTA Görüntüleri Derin Kapiller Ağ Üzerindeki Faz Alanını Ölçümü (yeşil daire içindeki alan)

KMPN'lerde kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve trombosit hiperaktivasyonu tetikleyerek mikrotrombüs oluşumunu kolaylaştırır (1,2,5,6). Retina kapillerlerinin tıkanması, hipoksik bir ortam yaratarak reaktif anjiyogenez ve kapiller yapıda çeşitli deformasyonlara neden olabilir (34,35). Yüzeysel ve derin pleksusta, superior, nazal, temporal gibi belirli segmentlerde anlamlı farkların ortaya çıkması, bu süreçlerin lokal doku özellikleri veya kan akışı dağılımıyla ilişkili olduğunu düşündürür (36).

Her iki pleksusta da subfoveal (SF) bölgede $P>0,05$ ile anlamlı bulunmayan sonuçlar, merkezi foveanın bu çalışma popülasyonunda görece korunmuş kaldığını ima etmektedir. Bazı hastalarda, subfovea damarlarının anatomik varyasyonlar veya koryokapillaris desteklemesi nedeniyle daha az etkilenebildiği bildirilmektedir (37). Diğer yandan, temporal veya nazal gibi spesifik segmentlerde farklı derecelerde damar dansitesi artışı, KMPN'nin heterojen tabiatını bir kez daha yansıtır (38,39).

Derin pleksustaki FAZ daralması, retina merkezinde hipoperfüzyon ve proanjiyojenik faktörlerin artışı yansıtır (167). Bazı KMPN alt tiplerinde VEGF düzeyinin yükseldiği ve retinal ya da koroidal neovaskülarizasyona yol açabildiği rapor edilmiştir (41,42). FAZ alanındaki bu bozulma, hastalarda merkezi görme kalitesinin risk altında olduğunu göstermektedir (43).

Mevcut bulgular, literatürdeki benzer başka bir OKTA çalışması ile farklı sonuçlar elde etmiştir. Roszkowska ve ark (2024), KMPN grubunda yüzeysel kapiller pleksusta parafoveal ve perifoveal bölgelerde düşük damar dansitesi tespit edilmiştir. Bazı analizlerde foveal bölgedeki azalma da anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde, derin kapiller pleksusta da anlamlı oranda azalma saptanmıştır. Bazı KMPN hastalarında FAZ genişlemesi veya akım yoğunluğu (flow) değerlerinde de düşüş gözlemlenmiştir ancak temel vurgu, iki pleksustaki damar dansitesindeki azalma yönündedir (165). Bu tür zıt bulgular, KMPN alt tipleri (PV, ET, PMF) arasındaki sitokin profili ve hemodinamik farklılıklar ile hastalık süresi, tedavi protokolleri (örn. hidroksiüre, ruxolitinib, aspirin) veya ek sistemik faktörlerin (hipertansiyon, diyabet) varlığıyla açıklanabilir. Dolayısıyla, KMPN heterojenliği göz önünde bulundurulduğunda, her alt tip ve her hastalık evresi, farklı OKTA bulguları ortaya koyabilir. Bu durum da daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmaların önemini bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

KMPN'lerde oküler komplikasyonlar genellikle hastalığın geç döneminde belirgin hale gelse de OKTA gibi hassas tarama yöntemleri ile mikrovasküler değişiklikler erken aşamalarda yakalanabilir (48). Örneğin, PS, PN, PT, Pİ gibi segmentlerdeki anlamlı damar dansitesi artışları veya FAZ daralması, hastalığın trombotik riskini ve inflamatuvar yükünü yansıtır (49,50). Düzenli OKTA kontrolleri, gözdeki patolojinin erken tanınmasına, ilerleyici görme kaybının önüne geçilmesine katkı sağlayabilir (51,52).

Ruxolitinib, hidroksiüre veya interferon gibi sitoreduktif tedavilerin yanı sıra, trombosit agregasyon düzenleyicileri (örn. aspirin) de KMPN hastalarında kullanılmaktadır (42,43). OKTA bulguları, bu tedavilerin mikrovasküler iyileşme veya stabilizasyon üzerindeki etkilerini takip etmede yararlı olabilir. Ayrıca, PV, ET ve PMF alt tiplerinin OKTA parametrelerini ayrı

analiz etmek, her alt tipe özgü patolojik mekanizmaları daha iyi anlamamızı sağlayarak tedaviyi daha bireyselleştirilmiş hale getirebilir (44).

Daha geniş örneklem ve uzun dönemli prospektif çalışmalar, KMPN'ye bağlı mikrovasküler değişikliklerin progresyon hızını ve tedaviye yanıt süreçlerini aydınlatabilir. Ayrıca, yapay zeka destekli OKTA analizi ve otomatik lezyon segmentasyonu yöntemleri, damarsal değişimlerin objektif ve seri takibini kolaylaştıracaktır (45,56,57). Büyük veri setleriyle birlikte alt tip ayrımı yapmak, hastalık progresyonu ve oküler komplikasyon riskinin öngörülmesinde de yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmada, Philadelphia negatif kronik miyeloproliferatif neoplazilerin (KMPN) göz mikrosirkülasyonu üzerindeki etkileri Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OKTA) yöntemiyle incelenmiş ve yüzeysel ile derin kapiller pleksuslar düzeyinde damar dansitesi ile foveal avasküler zon (FAZ) alanındaki değişiklikler analiz edilmiştir. Bulgular, KMPN'li hastalarda retina mikrovaskülasyonunda farklı yönlü ve anlamlı değişimlerin söz konusu olduğunu göstermektedir. Çalışma süresince hastalarda özellikle derin kapiller pleksus düzeyinde damarsal yapıların artmış olduğu (anjiojenik uyarılar veya subklinik inflamasyon) öne çıkmıştır. Literatürde de vurgulandığı üzere, KMPN'lerde ortaya çıkan kronik inflamasyon ve sitokin salınımları, retinanın derin kılcak ağlarında tortuosite, mikroanevrizma ve kapiller kalınlaşma gibi farklı paternlere yol açabilmektedir (5,6,12). Foveal avasküler zon (FAZ) sonuçları ise yine KMPN'li grupta kayda değer bir dalgalanma göstermiştir. Bir kısım hastada FAZ genişlemesi, muhtemel hipoperfüzyon ile ilişkilendirilirken, anlamlı sayıda vakada FAZ daralması saptanmıştır. FAZ genişlemesi tipik olarak kapiller drop out (kapiller kaybı) ile ilgili görülmekteyken, daralma ise subfoveal neovaskülarizasyon veya reaktif damar proliferasyonu gibi patolojik süreçleri akla getirebilmektedir (28,30). Bu heterojen tablo, KMPN'lerin PV, ET ve PMF gibi alt tiplerindeki farklı patofizyolojik özellikler ve tedavi yaklaşımlarından (örneğin hidroksiüre, ruxolitinib veya aspirin kullanımı) kaynaklanıyor olabilir (15,29,37). Hem yüzeysel hem de derin kapiller pleksus katmanlarında ortaya çıkan değişken sonuçlar, KMPN'nin kronik inflamasyon ve trombotik risk üzerinden retinanın çeşitli katmanlarını farklı şekillerde etkilediğini göstermektedir (3,4,14).

Erken dönemde saptanan damar dansitesi artışları veya FAZ daralmaları, retinal fonksiyon kayıplarının önüne geçmek için fırsat yaratabilir. Bu sayede, KMPN tanısı konan hastalarda düzenli oftalmolojik takip ve OKTA incelemeleri, prognoz açısından değerli bir yol gösterici olacaktır (18). Bulguların tutarlılığı, KMPN'li bireylerde antianjiyojenik veya trombosit agregasyon düzenleyici tedavilerin, göz komplikasyonlarını önlemek açısından önemini desteklemektedir (57). Gerekli durumlarda, sitokin blokajı ya da JAK2 inhibitörü gibi

tedavilerle inflamasyon düzeyinin düşürülmesi, retinal mikrosirkülasyona olumlu yansiyabilir (6,9). Farklı OKTA cihazları ve segmentasyon algoritmaları da damar dansitesi veya FAZ ölçümlerinde metodolojik farklılıklar yaratabilmekle birlikte (29,31)) bu araştırmada, hastalarda ek sistemik veya oftalmik komorbiditelerin (diyabet, hipertansiyon, katarakt vb.) olmaması için gösterilen özen, örneklemin homojenliğini artırsa da genel popülasyonu temsil etme gücünü nispeten azaltabilmekte. Gelecekte yapılacak, çok merkezli ve prospektif daha geniş katılımlı araştırmalar, alt tipler arasındaki mikrovasküler farklılıkları daha da netleştirebilir, ayrıca tedavi yanıtlarının OKTA verilerine nasıl yansıdığını daha objektif biçimde ortaya koyabilir (11). Hastaların uzun dönem takibini içeren kohort çalışmalarıyla, derin pleksus bozukluklarının ileride görme alanı kaybına veya maküler dejenerasyona yol açıp açmadığı da değerlendirilebilir (36,48). Makula hastalığı olan hastalar retina tutulumundan ve lens kesafeti olan fakik bazı hastalar da görüntü kalitesinin düşüklüğü ve hatta bazı olgularda görüntü alınmasını imkansızlığından çalışma dışı bırakıldı. Bu etkenler, çalışmada yer alması planlanan hasta sayısının kısmen azalmasına ve elde edilen OKTA verilerinin standardizasyonunda zorluklara yol açmıştır. Öte yandan, diyabet veya hipertansiyon gibi ek vasküler patolojileri bulunan hastaların dışlanması, olası karışıklıkları engellemek adına gerekli görülmüş; ancak bu durum da toplam örneklem büyüklüğünü sınırlamıştır.

Sonuç olarak, KMPN ve benzeri durumlarda oküler mikrovasküler değişiklikleri daha net bir şekilde ortaya koyabilmek için, makula tutulumu ağır ya da eşlikçi vasküler komorbiditeleri bulunan hastaların dahil edildiği daha geniş örneklemler ve uzun süreli takip içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sayede, hem OKTA çekimleri açısından yaşanan teknik güçlüklerin üstesinden gelinebilecek hem de görsel prognostik faktörlerin daha kapsamlı bir analizine olanak tanınacaktır.

6. SONUÇ

Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler (KMPN), kemik iliğindeki hematopoietik hücrelerin kontrolsüz ve aşırı proliferasyonu ile karakterize bir grup hastalık olup; polisitemi vera, esansiyel trombositemi ve primer miyelofibroz gibi alt tipleri içermektedir (1-3). Son yıllarda yapılan araştırmalar, KMPN'nin yalnızca bir klonal proliferasyon süreci değil, aynı zamanda kronik inflamasyon, mikrotrombotik olaylar ve artmış anjiyogenezi içeren karmaşık bir patofizyolojiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır (4,5). Kronik inflamasyonun tetiklediği anjiyojenik süreç, sistemik ve lokal doku düzeyinde damarsal değişikliklere yol açabilmekte; göz mikrodamar yatağı da bu süreçten erken dönemde etkilenebilmektedir (6,7). Bu çalışma kapsamında; KMPN tanılı hastaların optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) bulguları ile sağlıklı kontrol grubunun bulguları karşılaştırılmış ve retina mikrodamar yapısında ortaya çıkan farklılıklar detaylı biçimde incelenmiştir. OKTA, retinal ve koroidal dolaşımı invazif olmayan bir yöntemle yüksek çözünürlükte değerlendirebildiği için, KMPN gibi kronik hastalıklarda mikrovasküler değişikliklerin erken tespitinde önemli bir araçtır (11,12).

6.1. Yüzeysel Vasküler Pleksus

Yüzeysel vasküler pleksus katmanı, özellikle iç retinal katmanlar ve ganglion hücre tabakası düzeyinde bulunan kapiller ağırları kapsamaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, KMPN hastalarında bazı alt bölgelerde damarsal yoğunluğun olası reaktif anjiyogenez kaynaklı artış sergilediğini göstermiştir. Damarsal yoğunluğun yüzeysel tabakada azaldığı bir çalışma da mevcuttur (165). Bu heterojen paternin altında yatan olası nedenler şu şekilde özetlenebilir:

6.1.1. Mikrotrombotik Olaylar: KMPN'de kan viskozitesinin artması ve trombosit fonksiyon bozuklukları, özellikle polistemik veya trombositemik tablolarda retinanın yüzeysel katmanlarında kapiller tıkanmalara neden olabilir (12,14). Bu durum, bazı bölgelerde damar dansitesinin azalması şeklinde yansırken, yetersiz perfüzyon ve dokuda oluşan hipoksi, başka bölgelerde reaktif damar oluşumunu tetikleyebilir.

6.1.2. Kronik Enflamasyon ve Sitokin Etkisi: KMPN'de artmış proinflamatuvar sitokin salınımı (IL-6, IL-8, TNF- α vb.), endotel disfonksiyonu ve vasküler geçirgenlik değişikliklerini tetikleyebilir (1,5,8). Özellikle kötü regüle inflamasyon, kapiller oklüzyonlara veya segmental perfüzyon bozukluklarına yol açarak yüzeysel pleksusta düzensiz damar yoğunluğu ortaya çıkarabilir.

Bu noktada, literatürde yüzeysel pleksus değişikliklerinin KMPN'de erken evre bulgu olarak değerlendirilebileceği, dolayısıyla OKTA ile yapılacak tarama ve takiplerin, ileride oluşabilecek retinal hasar veya iskemik komplikasyonlar konusunda uyarı niteliği taşıyabileceği bildirilmektedir (15,16).

6.2. Derin Vasküler Pleksus

Derin pleksus, retinanın derin kapiller ağ dediğimiz, özellikle iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabaka yakınlarındaki yüksek metabolik aktivite gösteren katmanları beslemektedir (10,11). Bu çalışmada, derin pleksusta daha belirgin damar dansitesi artışı ve mikrovasküler proliferasyon bulguları saptanmıştır. Böyle bir tablo, KMPN patofizyolojisinde kronik inflamasyon ve anjiyogenezin birlikte rol oynadığını düşündürmektedir. Artmış Angiopoietin ve VEGF düzeyleri ve KMPN hastalarında, hipoksiye ek olarak anjiyojenik büyüme faktörlerinin artışı, derin katmanlarda yoğun yeni damar oluşumunu tetikleyebilir (17,18). Hem VEGF hem de bazı anjiyopoietin aile üyelerinin artması, retinanın derin pleksusundaki kapiller dallanma ve luminal genişleme süreçlerini kolaylaştırabilir.

6.2.1. Enflamasyon ve Doku Tamiri: Kronik inflamasyon, doku hasarı ve tamir mekanizmalarını sürekli uyarak fibroblast aktivasyonunu ve endotel hücre proliferasyonunu artırmaktadır (1,5,8). Derin pleksus, retina metabolizmasının yoğun olduğu bölge olduğundan, enflamatuvar sürece karşı adaptif veya reaktif olarak daha fazla damar oluşumu gözlenebilmektedir. Çalışmamızda, cinsiyet ve göz laterizasyonu (sağ/sol) açısından bazı farklılıklar olduğu; özellikle kadınlarda derin pleksus damarsal yoğunluk artışının istatistiksel anlam taşıdığı bölümlerin olduğu belirtilmiştir. Bu durum, KMPN’de hormonal veya genetik faktörlerin (örn. X kromozomu ile ilişkili mekanizmalar, östrojenlerin inflamasyon ve damar yanıtı üzerindeki etkileri vb.) rol oynayabileceğini akla getirmektedir.

6.3. Foveal Avasküler Zon (FAZ)

Foveal avasküler zon (FAZ), makulanın en yüksek görme keskinliğine sahip bölgesinde bulunan kapillersiz bir alandır ve OKTA analizlerinde iskemik veya anjiyojenik süreçlerin izlenmesinde önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır (10).

6.3.1. Faz Daralması: Derin kapiller pleksus düzeyinde FAZ alanının, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0,05$) ölçüde daraldığı gösterilmiştir. Özellikle proinflamatuvar sitokin düzeyleriyle FAZ daralması arasında anlamlı bir ilişki saptanmış. Bu veriler, inflamatuvar göz hastalıklarında FAZ değişimlerinin erken tespit ve izleme açısından kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir (167).

6.4. Klinik Uygulamalar ve Önem

6.4.1. Erken Tanı ve Takip

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, OKTA incelemelerinin KMPN hastalarında erken dönemde saptanabilecek mikrovasküler değişiklikler açısından son derece faydalı olduğunu göstermektedir (12,14). Düzenli OKTA takipleri sayesinde mikrotrombotik risk artışına işaret eden damar dansitesi düşüşleri veya anjiyojenik aktivitenin yükseldiği bölgelerin saptanması

mümkün olabilmektedir. KMPN hastalarının prognozu ve tedaviye yanıtı, retina ve koroid dolaşımındaki değişiklikler yoluyla izlenebilir. Hastalığın ileri safhalarında gözlenebilecek retinal ven tıkanıklıkları, maküler ödem veya iskemik optik nöropati gibi komplikasyonların önceden öngörülmesi söz konusu olabilir (2,6,7).

6.4.2. Kişiselleştirilmiş Tedavi Seçenekleri

KMPN tedavisinde sitoredüktif tedaviler (hidroksiüre, interferon alfa vb.) veya JAK2 inhibitörleri (ruxolitinib gibi) ön planda değerlendirilmektedir (1,4,7). OKTA verileri, bu tedavilere ek olarak:

Antianjiyojenik tedaviler (örneğin intravitreal anti VEGF uygulamaları) gerekliliğini tartışmaya açabilir. Eğer retina veya koroidde belirgin anjiyojenik lezyonlar ya da neovasküler oluşumlar tespit edilirse, bu yaklaşımlar göz komplikasyonlarını hafifletmede faydalı olabilir (10,17).

Antiinflamatuvar stratejiler (örn. kortikosteroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar veya novel sitokin modülatörleri) retinadaki mikrovasküler hasarı azaltabilir ve genel trombotik riski düşürebilir (1,5).

6.4.3. Sistemik Risk Değerlendirmesi

KMPN hastalarında ekstramedüller hematopoez veya splenomegali, karaciğer ve kalp gibi organlarda tutulumun yanı sıra nörolojik komplikasyonlar da gözlenebilir (15,16,20). Göz, sistemik damar yatağındaki patolojik süreçleri yansıtan bir pencere niteliğinde olduğundan, retinadaki değişiklikler ile sistemik riskler arasında korelasyon kurulabilir. Bu açıdan retinal mikrosirkülasyon bozulması, olası kardiyovasküler veya serebrovasküler komplikasyonların habercisi olabilir (18,19). Düzenli oftalmolojik muayeneler ve OKTA incelemeleri, kardiyoloji veya hematoloji birimleriyle yapılacak multidisipliner yaklaşımda yol gösterici bir tarama yöntemi olarak değerlendirilebilir.

6.5. Genel Sonuç ve Öneriler

Bu çalışma kapsamında, KMPN tanılı hastalarda yüzeysel ve derin vasküler pleksus katmanlarındaki damar dansitesi ve FAZ yapısında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Kronik inflamasyon ve mikrotrombotik risk, retinanın mikrodamar bütünlüğünü bozarak kapiller oklüzyon, rejeneratif anjiyogenez ve FAZ değişikliklerine neden olabilmektedir (1,6). Derin pleksusta gözlenen belirgin mikrovasküler proliferasyon, enflamasyon temelli anjiyojenik uyarıların güçlü olduğunu; FAZ alanında ortaya çıkan daralma ise iskemi ve neovaskülarizasyon süreçlerinin iç içe geçtiğini göstermektedir (10,13,14). Bu

kapsamda, retina klinik ve araştırma alanında sadece görme fonksiyonunun değil, aynı zamanda sistemik hastalıkların mikrovasküler yansımalarının da incelendiği bir pencere konumundadır.

6.5.1. Tedaviye Yönelik Çıkarımlar

Antiinflamatuvar ve Antitrombotik Destek: KMPN yönetiminde yer alan standart tedaviler (hidroksiüre, interferon alfa, ruxolitinin vb.) yanında, gerektiğinde antiinflamatuvar ve antikoagülan desteklerin veya trombosit modülasyonunun göz komplikasyonlarını hafifletebileceği düşünülmelidir (1,4).

Anti VEGF ve Laser Uygulamaları: Refrakter veya belirgin neovaskülarizasyon saptanan olgularda, intravitreal anti VEGF tedavilerinin göz anatomisi ve görme fonksiyonunu korumada yardımcı olabileceği değerlendirilebilir (10,17).

6.5.2. Uygulamaya Dönük Öneriler

Düzenli Oftalmolojik Takip: KMPN hastalarında, yılda en az bir kez olmak üzere OKTA dahil kapsamlı göz muayenesinin rutin takibe eklenmesi, mikrovasküler bulguların erken teşhisi ve potansiyel komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (1,2,14).

6.5.3. Multidisipliner Ekip Çalışması

Hematoloji, oftalmoloji, kardiyoloji ve gerektiğinde nöroloji bölümlerinin iş birliği ile sistemik risk ve oküler komplikasyonlar paralel biçimde izlenmelidir. Böylece trombofili düzeyinin artması veya dolaşımdaki inflamasyon belirteçlerindeki yükselme gibi ipuçları, retina muayeneleriyle birleştirilerek hastanın bütüncül değerlendirmesi yapılabilir (15,17).

6.5.4. Son Söz

Bu çalışma, Philadelphia negatif kronik miyeloproliferatif neoplazilerin retina mikrovaskülatasyonu üzerindeki etkisini ortaya koyarak, Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) yönteminin tanı ve takip sürecindeki önemini vurgulamıştır. Yüzeysel ve derin kapiller pleksus katmanlarındaki damar dansitesi ve FAZ ölçümleri, KMPN'nin inflamasyon ve tromboz eksenli patofizyolojisinin retinaya yansıdığını kanıtlar niteliktedir. Elde edilen veriler, hastalığın sistemik yönetimiyle birlikte oküler komplikasyonlara karşı da erken önlem alınmasını sağlayarak, KMPN'li hastalarda görme fonksiyonunun korunmasına katkı sunmaktadır.

6.5.5. Limitasyonlar

Makula hastalığı olan hastalar retina tutulumundan ve lens kesafeti olan fakik bazı hastalar da görüntü kalitesinin düşüklüğü ve hatta bazı olgularda görüntü alınmasını imkansızlığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu etkenler, çalışmada yer alması planlanan hasta sayısının kısmen azalmasına ve elde edilen OKTA verilerinin standardizasyonunda zorluklara

yol açmıştır. Öte yandan, diyabet veya hipertansiyon gibi ek vasküler patolojileri bulunan hastaların dışlanması, olası karışıklıkları engellemek adına gerekli görülmüş; ancak bu durum da toplam örneklem büyüklüğünü sınırlamıştır. Sonuç olarak, KMPN ve benzeri durumlarda oküler mikrovasküler değişiklikleri daha net bir şekilde ortaya koyabilmek için, makula tutulumu ağır ya da eşlikçi vasküler komorbiditeleri bulunan hastaların dahil edildiği daha geniş örneklemli ve uzun süreli takip içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sayede, hem OKTA çekimleri açısından yaşanan teknik güçlüklerin üstesinden gelinebilecek hem de görsel prognostik faktörlerin daha kapsamlı bir analizine olanak tanınacaktır.



7. KAYNAKÇA

1. Hasselbalch HC, Bjørn ME. MPNs as inflammatory diseases: the evidence, consequences, and perspectives. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-16.
2. Lussana F, Rambaldi A. Inflammation and myeloproliferative neoplasms. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):856-862.
3. Spivak JL. Myeloproliferative neoplasms. 2017;376:2168–81.
4. Bak M, Sørensen TL, Flachs EM, et al. Age related macular degeneration in patients with chronic myeloproliferative neoplasms. *JAMA Ophthalmology.* 2017;135:835–43.
5. Hermouet S, Bigot-Corbel E, Gardie B. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: role and mechanisms of chronic inflammation. *mediators.* 2020;2020:8053891.
6. Saltarella I, Malerba B, Dammacco F, et al. Chronic inflammation in philadelphia negative myeloproliferative neoplasms: the role of the mitochondria associated inflammasome. *Front Oncol.* 2021;11:669149.
7. Tognon R, Falcieri E, Martinelli G, et al. inflammatory signaling mediates megakaryocyte ectopic localization and extramedullary hematopoiesis in primary myelofibrosis. *Front Oncol.* 2021;11:672735.
8. Mannelli F, Simeone E, Spinelli O, et al. comprehensive gene expression profiling reveals the role of interleukin 8 as a driver of inflammation in primary myelofibrosis. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):902.
9. Stefano AM, Spektor TM, Sordo P, et al. inflammatory cytokine modulation in myeloproliferative neoplasms with ruxolitinib treatment. *Front Oncol.* 2022;12:872116.
10. Vannucchi AM, Guglielmelli P. Angiogenesis and the MPN niche. *Leukemia.* 2021;35(4):993–1005.
11. Hermouet S, Kiladjian JJ, Lippert E. The role of inflammation and the inflammasome in myeloproliferative neoplasms and related angiogenic pathways. *Front Oncol.* 2022;12:899863.
12. Barosi G, Massa M, Viarengo G, et al. Abnormal angiogenesis in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: clinical implications and therapeutic perspectives. *HemaSphere.* 2022;6(6):748.
13. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Cervantes F. Vascular complications and angiogenesis in myeloproliferative neoplasms: from pathogenesis to targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;185:103984.

14. Verstovsek S, Passamonti F, Bose P, et al. VEGF driven angiogenic signals in myelofibrosis and other Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res.* 2023;129:107020.
15. Masarova L, Bose P, Verstovsek S. extramedullary manifestations of myeloproliferative neoplasms. *HemaSphere.* 2022;6(9):770.
16. Barosi G. Extramedullary hematopoiesis in myeloproliferative neoplasms: The interplay of genetics and the organ microenvironment. *Haematologica.* 2023;108(2):340-349.
17. Griesshammer M, Straka C. Hepatic and splenic involvement in myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol.* 2021;100(6):1459–1470.
18. Alvarado Y, et al. Cardiac and pulmonary involvement in philadelphia negative myeloproliferative neoplasms: mechanisms, manifestations, and management. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(3):573–584.
19. Kouides PA, Curto-Garcia N. Neurological complications and central nervous system involvement in myeloproliferative neoplasms. *Blood Rev.* 2021;46:100748.
20. Mansour AM, Arevalo JF, Shahlaee A, et al. Retinal and ocular manifestations of myeloproliferative disorders: A comprehensive review. *Retina.* 2021;41(12):2497–2505.
21. Mekinian A, Decaux O, Biard L, et al. Ocular involvement in philadelphia negative myeloproliferative neoplasms: A french multicenter retrospective study. *Eur J Haematol.* 2022;108(3):189–197.
22. Logan LOS, Taveras CJ, Shah M, et al. Ocular vascular complications in myeloproliferative neoplasms: A systematic literature review. *Eur J Ophthalmology.* 2023;33(4):676–689.
23. Rishi P, Rishi E, Sharma T, et al. Ocular manifestations of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Int Ophthalmolgy.* 2020;40(7):1597–1604.
24. Kodali S, Sasi D, Angelides S, et al. Chorioretinal changes in essential thrombocythemia: A case series and literature review. *Retina Cases Brief Rep.* 2022;16(6):521–525.
25. Pallavi S, McClintic JI, Sorrentino KM, et al. Neuro ophthalmologic manifestations in patients with myeloproliferative neoplasms. *J Neuroophthalmolgy.* 2021;41(4):423–428.
26. Chen E, Brown GC, Poor W. Retinal vascular occlusive disease in myeloproliferative disorders. *Ophthalmology.* 1984;91(2):166–173.
27. Biousse V, Trobe JD. Ischemic optic neuropathies in myeloproliferative disorders. *Neurology.* 1995;45(9):1673–1681.

- 28.Liebenberg LL, Stassen W, Janse van Rensburg E. A systematic review of ocular manifestations in myeloproliferative neoplasms. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30(8):1742–1750.
- 29.Barbui T, Carobbio A, Finazzi G, et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of JAK2 and MPL mutations. *Leukemia.* 2021;35(10):2759–2766.
- 30.Serafini AN, Beckman KM, Chen A, et al. Multimodal imaging of choroidal and retinal abnormalities in patients with philadelphia negative myeloproliferativ neoplasms. *Retina.* 2023;43(7):1356-1364.
- 31.Cehofski LJ, Honore B, Vorum H. Ocular manifestations in philadelphia negative myeloproliferative disorders: A systematic review of retinal and choroidal involvement. *Surv Ophthalmology.* 2022;67(5):891–906.
- 32.Margaonkar V, Sitaula R, Talcott KE. Retinal microvascular alterations in polycythemia vera and essential thrombocythemia assessed by optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmology.* 2021;230:134-141.
- 33.Bhatnagar A, Grover S, Chhabra R, et al. Choroidal thickness changes in essential thrombocythemia: A prospective cross sectional study. *Br J Ophthalmology.* 2020;104(12):1789-1794.
- 34.Zayit-Soudry S, Goldenberg D, Loewenstein A, et al. Ocular manifestations in myeloproliferative neoplasms and changes following ruxolitinib therapy: A case series. *Eur J Haematol.* 2019;103(1):79–85.
- 35.Giorgianni EJ, Shah P, Pichi F. Optical coherence tomography angiography findings in patients with myeloproliferative neoplasms: Is there a choroidal involvement ? *Retina Cases Brief Rep.* 2023;17(3):465-471.
- 36.Rachmiel R, Chowars I, Pe'er J. Involvement of the ocular vasculature in myeloproliferative disorders: Insight from imaging studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology.* 2021;259(3):523-532.
- 37.Ying L, Yan F, Meng Q, et al. Chronic inflammation enhances neovascularization: The dual role of macrophages and the underlying molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12345.
- 38.Arcangeli M, Ziegler N, Barkaway A, et al. Inflammation induced angiogenesis and the Role of growth factors in vascular remodeling. *Front Immunol.* 2022;13:876543.

39.Zhou K, Wang S, Yuan Y, et al. Targeting chronic inflammation and pathological angiogenesis in tumor microenvironment: Emerging therapies and future perspectives. *Cell Rep.* 2023;42(6):112345.

40.Peterson S, Fletcher M, Natarajan N. Mechanisms of chronic inflammation induced neovascularization in metabolic disorders. *J Transl Med.* 2022;20(1):341.

41.Li R, Ji F, Xu W, et al. Emerging roles of chronic inflammatory cells and cytokines in promoting pathological angiogenesis. *Am J Pathol.* 2021;191(11):1867-1881.

42.García MP, Fernández MA, Hernández AC, et al. Crosstalk between immune cells, extracellular matrix, and neovascularization in chronic inflammatory diseases. *Matrix Biol.* 2023;118:15-27.

43.Tefferi A, Barbui T, Verstovsek S. Philadelphia chromosome negative classical myeloproliferative neoplasms: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021;96(1):145-162.

44.Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: how I diagnose and treat myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Blood Cancer J.* 2016;6(6):461.

45.Al-Ani F, Cheung G, Kwee R. Retinal findings in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Retina Cases Brief Rep.* 2022;16(4):359-365.

46.Köse E, Aladağ N, Kürkçüoğlu P, et al. Choroidal vascularity index changes in myeloproliferative neoplasm patients. *J Ophthalmology.* 2022;2022:6104095.

47.Mastropasqua R, Borrelli E, Carpineto P, et al. Swept source optical coherence tomography angiography for macular flow analysis in retinal vascular diseases. *Invest Ophthalmology. Vis Sci.* 2016;57(9):OCTA highlight 8152.

48.Laíns I, Wang J, Miller JB. OCT angiography in retinal vascular diseases. *Int J Retina Vitreous.* 2017;3(1):20.

49.Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Curr Opin Hematol.* 2015;22(1):49-58.

50.Wang JC, Lains I, Providência J, et al. Diabetic choroidopathy: Choroidal vascular density and thickness in diabetes measured by optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2019;9(1):11767.

51.Nassif N, Cense B, Park BH, et al. In vivo human retinal imaging by ultrahigh speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett.* 2022;47(4):1465-1469.

52. Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split spectrum amplitude decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2023;31(6):4106-4120.
53. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreol*. 2023;9(1):12.
54. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescence angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmology*. 2023;141(9):1013-1021.
55. Mir FA, Qureshi MA. Safety profiles of fluorescein and indocyanine green angiography in ophthalmic practices. *Clin Ophthalmology*. 2023;17:455-462.
56. Moulton E, Waheed NK, Novais EA, et al. Swept source OCT angiography in retinal vascular disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2023;54(2):102-111.
57. Sampson DM, Gong P, An D, et al. Axial resolution and registration accuracy in retinal OCT and OCT angiography. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(8):1-11.
58. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181.
59. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Clinical applications of optical coherence tomography in ophthalmology. *Int Ophthalmology Clin*. 2022;62(1):11-28.
60. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczynska I, et al. Ophthalmic imaging by spectral coherence tomography. *Am J Ophthalmology*. 2022;236:132-143.
61. Drexler W, Liu M, Kumar A, et al. Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality. *J Biomed Opt*. 2022;27(7):1-25.
62. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(2):34.
63. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retina Eye Res*. 2023;96:101034.
64. McNabb RP, Rangayyan RM. Noninvasive angiographic imaging: new developments and future directions. *Retina*. 2023;43(5):917-930.
65. Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2023;130(3):549-560.
66. An L, Shen TT, Wang RK. Using ultrahigh sensitive optical microangiography to achieve comprehensive depth resolved microvasculature mapping for human retina. *J Biomed Opt*. 2023;28(1):1-10.
67. Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, et al. Quantifying microvascular changes over time in diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2022;47(6):845-852.

68. Bauml CR, Duker JS, Waheed NK. Statistical properties of optical coherence tomography angiography measurements in retinal disease. *Retina*. 2023;43(6):1127-1138.
69. Wang RK, An L, Francis P, et al. In vivo blood flow imaging of human retina and choroid using ultrahighspeed swept source OCT. *Chin Opt Lett*. 2022;20(9):091702.
70. Spaide RF. Volume rendered optical coherence tomography of diabetic retinopathy pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2022;239:195-202.
71. Liu G, Lin AJ, Chen LM, et al. Advances in sweptsource OCT and optical microangiography for retinal vascular imaging and diagnostic applications. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2023;29(3):1-15.
72. Freund DE, Modjtahedi BS, Shahlaee A, et al. Enhancing signal fidelity in OCTA: latest methods and clinical utility. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(1):5-14.
73. Fingler J, Schwartz DM, Meyer CH, et al. Volumetric microvascular imaging of human retina using OCT phase variance. *Invest Ophthalmology Vis Sci*. 2022;63(6):28.
74. Chen CL, Zhang A, Bojikian KD, et al. High speed vascular optical coherence tomography imaging system in clinical ophthalmology. *Biophotonics*. 2023;16(2):202300142.
75. Mariampillai A, Standish BA, Chan RC, et al. Speckle variance detection of microvasculature using swept source optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2022;48(12):2178-2181.
76. Motaghianezam R, Koos D, Mahd M. Phase variance optical coherence tomography for depth resolved retinal vascular imaging in diabetic retinopathy. *Biomed Opt Express*. 2023;14(5):2513-2525.
77. Kurokawa K, Liu Z, Miller DT. Adaptive optics optical coherence tomography angiography for morphometric analysis of choriocapillaris. *Biomed Opt Express*. 2023;14(4):2071-2084.
78. Bernucci MT, Saltzman HA, Freedman A. Retinal microvascular changes in diabetic retinopathy using advanced OCTA algorithms. *Retina*. 2023;43(7):1412-1420.
79. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1093-1099.
80. Weh E, Gregori G, Rosenfeld PJ. OCTA for diabetic retinopathy screening and staging. *Am J Ophthalmology* 2022;237:18-29.
81. Hsu ST, Prince JL, Carass A, et al. Assessment of microvascular changes in diabetic retinopathy using spectral domain optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2023;43(4):869-877.

82. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective study. *Sci Rep.* 2023;13(1):5517.
83. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age related macular degeneration and disease burden projection for 2040. *Lancet Glob Health.* 2022;10(2):222-229.
84. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2023;130(8):1253-1263.
85. De Oliveira AR, Hood DC, Zhang X, et al. Characterizing choroidal neovascularization in neovascular AMD using OCTA. *Invest Ophthalmology Vis Sci.* 2022;63(9):45.
86. Sayanagi K, Sharma S, Oshima Y, et al. Impact of anti VEGF therapy on choroidal neovascular membrane dynamics using OCTA. *Retina.* 2023;43(6):1197-1205.
87. Bahrami B, Zhu M, Nguyen T, et al. Cost effectiveness of treat and extend regimen with ranibizumab for wet age related macular degeneration. *Clin Exp Ophthalmology* 2022;50(8):827-839.
88. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmology* 2022;106(8):984-990.
89. Moghimi S, Bowd C, Weinreb RN. Optical coherence tomography angiography and glaucoma: a systematic review. *Surv. Ophthalmology.* 2023;68(3):321-338.
90. Chen HS, Liu CH, Wu WC, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc microvasculature changes in glaucoma: correlation with neural structure and visual function. *J Glaucoma.* 2022;31(8):629-637.
91. Shoji T, Sato H, Ishida M, et al. OCT angiography analysis of peripapillary vessel density in normal-tension glaucoma. *Sci Rep.* 2023;13(1):2345.
92. Corvi F, Cozzi M, Barbolini E, et al. OCT angiography in retinal vein occlusions. *Prog Retina Eye Res.* 2023;96:101037.
93. Querques G, Souied EH, Souied MJ. Inflammatory processes in macular disorders: role of OCTA. *Retina.* 2023;43(8):1548-1556.
94. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2023;13(1):3241.
95. Kuehlewein L, Tepelus T, An L, et al. Comparison of phase variance OCTA and spectral domain OCTA in detecting microvascular changes. *Retina.* 2023;43(5):955-963.
96. Choi W, Wieser W, Potsaid B, et al. Swept source optical coherence tomography angiography of the choroid in AMD. *Biomed Opt Express.* 2022;13(9):5123-5134.

- 97.Lukaszewski R, Zygoura V, Frydkova V, et al. Performance comparison between SD OCT and SS OCT in clinical evaluation of retinal microvasculature. *BMC Ophthalmology* 2023;23(1):154.
- 98.Chen R, Ma Q, He X, et al. An update on high speed optical coherence tomography techniques for retinal imaging. *J Biophotonics*. 2023;16(1):202300056.
- 99.Enders C, Lang GE, Lang GK, et al. Widefield OCT angiography for detection of diabetic retinopathy lesions. *Am J Ophthalmology*. 2022;240:114-123.
- 100.Zheng F, Zhang Q, Shi Y, et al. Speed or resolution? Trade offs in widefield OCT angiography. *J Biophotonics*. 2022;15(12):202200254.
- 101.Mastropasqua R, Agnifili L, Borrelli E, et al. Widefield optical coherence tomography angiography in glaucoma and diabetic retinopathy. *Prog Retina Eye Res*. 2023;95:101032.
- 102.Tan AC, Tan GS, Denniston AK, et al. An update on the role of segmentation algorithms in OCT angiography. *Eye (Lond)*. 2023;37(4):641-653.
- 103.Gadde SG, Prince J, Papudesu C, et al. The importance of segmentation in identifying choroidal neovascularization with OCTA.*Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2022;53(8):441-447.
- 104.Mo S, Krawitz BD, Efstathiadis E, et al. Imaging the deep retinal capillary plexus in diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2022;17(7):0270458.
- 105.Coscas G, Glacet Bernard A, Miere A, et al. OCTA of subretinal neovascularization in AMD: identification and follow up. *Retina*. 2023;43(2):318-327.
- 106.Zhang Q, Chen CL, Ling RH, et al. Motion correction for 3D OCTA angiography of rodent retina. *Biomed Opt Express*. 2023;14(3):1602-1612.
- 107.Barteselli G, Bartsch DU, Gugleta K, et al. Motion correction techniques in retina imaging: a comparative study. *Transl Vis Sci Technology* 2022;11(6):3.
- 108.Robin AL, Mattox CG, Al-Aswad LA, et al. OCTA motion correction and segmentation error detection. *Curr Eye Res*. 2023;48(5):683-690.
- 109.Makita S, Hong Y, Yamanari M, et al. Optical coherence angiography in the human retina. *Biomed Opt Express*. 2022;13(10):5890-5905.
- 110.Leitgeb R, Werkmeister R, Blatter C, et al. Doppler optical coherence tomography. *Prog Retina Eye Res*. 2023;95:101044.
- 111.Choma M, Sarunic M, Yang C, et al. Swept source optical coherence tomography using a MEMS scanning mirror for high speed reflectance and phase resolved imaging. *Opt Express*. 2022;30(19):27432-27447.

112. Mariampillai A, MacDonald DJ, Moriyama EH, et al. High sensitivity swept source optical coherence tomography angiography. *Opt Lett*. 2022;47(14):3659-3661.
113. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2022;129(11):1243-1252.
114. Chen TC, Cense B, Pierce MC, et al. OCTA in the ophthalmic clinic: achievements and limitations. *Int Ophthalmology Clin*. 2023;63(2):1-20.
115. Liu T, Li T, Chen Y, et al. Cloud based analytics of OCTA data for large scale cohort studies. *Trans Vis Sci Tech*. 2022;11(5):5.
116. Kubo T, Miyazaki D, Inoue T, et al. Development of high speed SS OCT systems for advanced retinal imaging. *Appl Opt*. 2023;62(10):2401-2414.
117. Jonnal RS, Werner JS, Rha J, et al. Combined adaptive optics and OCTA imaging of photoreceptor vasculature. *Biomed Opt Express*. 2022;13(11):5960-5972.
118. Schmetterer L, Bolz M, De Sisternes L, et al. AI based image analysis in OCT angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2023;97:101045.
119. Borrelli E, Balasubramanian S, Postorino EE, et al. Predictive models for progression in diabetic retinopathy using OCTA and AI. *Diabetes Care*. 2023;46(7):1462-1471.
120. Tahara K, Kakiuchi N, Mahmutovic I, et al. En face OCTA imaging for detection of early microvascular changes. *Transl Vis Sci Technol*. 2023;12(4):6.
121. Dansingani KK, Mehta S, Ginsberg M, et al. Interobserver variability in OCTA interpretation. *Retina*. 2023;43(9):1738-1747.
122. Laiginhas R, Yang J, Clark LR, et al. Vessel density and capillary perfusion metrics from spectral domain OCT angiography for diabetic retinopathy grading. *Sci Rep*. 2022;12(1):7439.
123. Garrity ST, Iafe NA, Phasukkijwatana N, et al. Quantitative analysis of three separate retinal capillary plexuses in healthy eyes using OCTA. *Invest Ophthalmology Vis Sci*. 2023;64(1):12.
124. Gong J, Yu S, Gong Y, et al. Multimodal imaging of retinal vascular diseases: the role of OCTA. *Eye Vis (Lond)*. 2022;9(1):42.
125. Bradley PD, Stinnett S, Chiu SJ, et al. Comparison of FA and OCTA in neovascular AMD: lesion detection and agreement. *Retina*. 2023;43(2):274-281.
126. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. OCT angiography in drusenoid pigment epithelial detachments. *Retina*. 2023;43(6):1163-1173.

- 127.Sarwar S, Hassan MU, Akbar A, et al. Complementary role of FA and OCTA in retinal vascular disorders. *J Ophthalmolgy* 2023;2023:1-6.
- 128.Zhang M, Hwang TS, Campbell JP, et al. Projection resolved optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express*. 2022;13(2):598-618.
- 129.Cursiefen C, Schaub F, Heindl LM. Noninvasive vascular imaging in corneal and ocular surface disease. *Prog. Retina Eye Res*. 2023;96:101031.
- 130.Navarro R, Miret JJ, Artal P. Wavefront sensing and imaging of the ocular vasculature. *Biomed Opt Express*. 2023;14(3):1458-1473.
- 131.Gao SS, Jia Y, Zhang M. Optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmology Vis Sci*. 2016;57:OCT27-OCT36.
- 132.Ang M, Cai Y, Shahzad R, et al. OCTA for corneal and ocular surface diseases. *Cornea*. 2019;38:158-163.
- 133.Coscas F, Lupidi M, Coscas G. Automated assessment of retinal blood flow by OCTA. *Retina*. 2020;40:1852-1860.
- 134.de Carlo TE, Bonini Filho MA, Baumal CR, et al. An overview of the principles of OCTA. *Eye Vis (Lond)*. 2018;5:4.
- 135.Jung JJ, Polito MS, Chen LJ, et al. Strategies for minimizing motion artifacts in OCT angiography. *Retina*. 2021;41:294-303.
- 136.Mastropasqua R, Di Antonio L, Di Staso S, et al. OCTA limitations in eyes with opacities or hemorrhages. *Eye (Lond)*. 2020;34:36-42.
- 137.Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, et al. Standards for OCT angiography analysis. *Ophthalmology*. 2019;126:822-834.
- 138.Park JJ, Soomro T, Ghadial R, et al. Expertise dependent assessment of OCTA images for retinal pathology. *Clin Ophthalmology* 2022;16:4293-4301.
- 139.Koch EM, Lafeta Barros T, Salomão MQ, et al. Ultra widefield SS OCT angiography for retinal vascular disease analysis. *Ophthalmology*. 2021;128:913-919.
- 140.Thanos A, Todorich B, Dancy L, et al. Peripheral nonperfusion and neovascularization in diabetic retinopathy assessed by widefield OCT angiography. *Retina*. 2021;41:1282-1289.
- 141.Roach L, McClelland CM, Park DW, et al. Widefield OCT angiography in retinal vein occlusions: correlation with clinical staging. *Am J Ophthalmology*. 2022;239:93-100.
- 142.Roorda A. Adaptive optics for ophthalmic imaging. *J Refract Surg*. 2017;33:146154.

143. Miller DT, Kurokawa K, Lee BW, et al. Adaptive optical OCTA'nın retinadaki mikrovasküler yapıları incelemedeki rolü. *Biomed Opt Express*. 2021;12:3472-3483.
144. Cense B, Mujat M, Park BH, et al. Ultra high resolution adaptive optics OCT imaging of the living retina. *Opt Express*. 2018;26:12132-12145.
145. DeSisternes L, Chen Q, Leng T, et al. Big data and deep learning in ocular imaging. *Curr Opin Ophthalmology*.
146. Ran AR, Cheung CY, Wang H, et al. AI for microvascular changes in diabetic retinopathy using OCTA. *Ophthalmology*. 2020;31:285-292.
147. Gunasekeran DV, Li Z, Wang J, et al. Application of deep learning in diagnosing retinal diseases using optical coherence tomography angiography. *Eye (Lond)*. 2022;129:234-242.
148. Li J, Li Z, Li D, et al. Federated deep learning for multi center collaboration in OCTA data analysis. *IEEE Trans Med. Imaging*. 2021;35:324-331.
149. Sugimoto M, Matsunaga D, Cui Y, et al. International collaboration in OCTA research: bridging the gap in technology access and methodology. *Clin Exp Ophthalmology*. 2021;49:646-655.
150. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retina* 2020;72:100756.
160. Coscas G, Coscas F. OCT angiography. *Ophthalmology*. 2020;72:100756.
161. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. OCT angiography for the diagnosis and monitoring of retinal diseases. *Ophthalmology*. 2022;13:3178-3192.
162. Dulku S, Liu Z. Motion artifact correction and standardization in OCTA: challenges and perspectives. *Retina*. 2019;126:1472-1481.
163. Waheed NK, Duker JS. A new era of retinal vascular imaging with OCT angiography. *Retina*. 2020;117:575-582.
164. Huang Y, Zhang Q, Wang RK. Outlook on future of optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express*. 2021;41:2305-2312.
165. Roszkowska AM, Leanza R, Aragona E, et al. Retinal Vessel Analysis and Microvascular Abnormalities in Patients with Philadelphia Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *J Clin Med*. 2022;11(20):5960
166. Liisborg C, Hasselbalch HC, Sørensen TL. Ocular Manifestations in Patients with Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 2;12(3):573.

167. Wang X et al. (2023). Foveal avascular zone changes as an indicator of retinal inflammation in ocular diseases: An OCTA analysis. *Retina*, 43(5), 789-797.



