



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA OPTİK DİSK VE RETİNAL
MİKROVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİN OPTİK KOHERENS
TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Abdulkerim KARAASLAN
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bengi Ece KURTUL**

HATAY – 2021

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA OPTİK DİSK VE RETİNAL
MİKROVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİN OPTİK KOHERENS
TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulkerim KARAASLAN
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bengi Ece KURTUL

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA OPTİK DİSK VE RETİNAL
MİKROVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİN OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ ANJİYOĞRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdulkerim KARAASLAN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr.Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Doç. Dr. Bengi Ece KURTUL
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Bengi Ece KURTUL
Tez Danışmanı

ASIL TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Bengi Ece KURTUL
2. Doç. Dr. Veysel CANKURTARAN
3. Doç. Dr. Yusuf KOÇLUK

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
VI. KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
VII. TEŞEKKÜR.....	ix
VIII. ÖZET	x
IX. ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Astımın Tanımı	3
2.1.1. Astımın Etiyolojisi	3
2.1.2. Astımın Patofizyolojisi	4
2.1.3. Astımın Tanısı.....	4
2.1.4. Astımın Sınıflandırılması	6
2.1.5. Astımın Tedavisi	6
2.2. Retina Embriyolojisi	8
2.2.1. Retina Anatomisi.....	9
2.2.2. Santral Retina(Maküla)	11
2.2.3. Periferik Retina	13
2.2.4. Retinanın Vasküler Yapısı.....	13
2.2.5. Kan-Retina Bariyeri	14
2.3. Optik Sinir Anatomisi	15
2.3.1. İntraoküler Bölüm.....	15
2.3.2. İntraorbital Bölüm.....	15
2.3.3. İntrakanaliküler Bölüm.....	16
2.3.4. İntrakraniyal Bölüm.....	16

2.4. Koroid.....	16
2.4.1. Koroidin Embriyolojisi.....	17
2.4.2. Koroidin Anatomisi.....	17
2.4.3. Koroidin Vasküler Yapısı.....	18
2.4.4. Koroidin Sinir Sistemi.....	19
2.4.5. Koroidin Histolojisi.....	19
2.5. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi(OKTA)	22
2.5.1. OKTA'nın Temel Prensipleri	23
2.5.2. OKTA'nın Klinik Kullanımı	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44
8. EKLER.....	51
9. ÖZGEÇMİŞ.....	53

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Grupların demografik verileri	31
Tablo 2. Retina parametrelerinin OKTA sonuçları.....	32
Tablo 3. Optik disk parametrelerinin OKTA sonuçları.....	33
Tablo 4. Steroid kullanımının varlığına göre astım alt grupları arasında klinik ve laboratuvar parametreleri ve OKTA sonuçları	34
Tablo 5. Steroid kullanımının varlığına göre astım alt grupları arasında maküla ve optik disk parametrelerinin OKTA sonuçları	35
Tablo 6. Gruplar arası klinik ve OKTA parametrelerinin sonuçları	36
Tablo 7. Gruplar arası maküler ve optik disk OKTA parametrelerinin sonuçları....	37

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Retinanın ışık mikroskopi görüntüsü ve tabakaları.....	9
Şekil 2. Makulanın topografik anatomisi.....	12
Şekil 3. Koroidin histolojik yapısı.....	20
Şekil 4. OKTA tarama metodolojisi ve sinyal işleme planının gösterimi.	24
Şekil 5. Yüzeysel kapiller pleksus OKTA görünümü	28
Şekil 6. Derin kapiller pleksus OKTA görünümü	28
Şekil 7. Foveal avasküler zon-FAZ OKTA görünümü.....	29
Şekil 8. Optik disk ve radyal peripapiller kapiller alan OKTA görünümü	29
Şekil 9. Dış retina akım alanı OKTA görünümü.....	30
Şekil 10. 14 yaş kızkontrol gurubu OKTA dış retina akım alanı görüntüsü.....	33
Şekil 11.14 yaş kızhasta gurubu OKTA dış retina akım alanı görüntüsü.....	34
Şekil 12. 14 yaş kız kontrol gurubu OKTA optik disk görüntüsü.....	34
Şekil 13. 14 yaş kızhasta gurubu OKTA optik disk görüntüsü.....	35

VI. KISALTMALAR LİSTESİ

BKİ:	Boy-Kilo İndeksi
CRP:	C-Reaktif Protein
DKP:	Derin Kapiller Pleksus
FAZ:	Foveal Avasküler Zon
FEV₁:	1. Saniye Zorlu Ekspiratuvar Hacim
FRT:	Foveal Retina Kalınlığı
FVC:	Zorlu Vital Kapasite
GİB:	Göz İçi Basınç
GINA:	Global Initiative for Asthma
İKA:	İç Karotis Arter
İKN:	İntrinsik Koroidal Nöronlar
İOV:	İnferior Oftalmik Ven
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPSA:	Kısa Posterior Siliyer Arter
MKK:	Merkezi Kornea Kalınlığı
NO:	Nitrik Oksit
OA:	Oftalmik Arter
OKT:	Optik koherens Tomografi
OKTA:	Optik Koherans Tomografi Anjiyografi
PEF:	Ekspiratuvar Tepe Akış Hızı
RGC:	Retinal Gangliyon Hücresi
RPC:	Multipotent Retinal Progenitör Hücre
RPE:	Retina Pigment Epiteli
RPK:	Radyal Peripapiller Kapiller
RSLT:	Retina Sinir Lifi Tabakası
SOV:	Süperior Oftalmik Ven

SRA: Santral Retinal Arter

SRV: Santral Retinal Ven

SS: Standart Sapma

UPSA: Uzun Posterior Siliyer arter

VİP: Vazoaktif Bğırsak Poliipeptidi

YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus



VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim, mesleki ahlak ve psikolojik destek vermesi ile yetişmemde büyük emeği olan hocam Doç. Dr. Bengi Ece KURTUL'a;

Mesleki bilgi ve beceri anlamında gelişimimde büyük katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Veysel CANKURTARAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ELBEYLİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İdil ÇAKMAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Sait Coşkun ÖZCAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖZARSLAN ÖZCAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Kemal TEKİN'e; sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, asistanlık dönemim boyunca birlikte çalıştığım klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşire, sekreter ve personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca türlü fedakârlıklarla bugüne gelmemi sağlayan annem Vatha KAAASLAN ve babam Mehmet Ali KARAASLAN'a, kardeşlerime; beni her zaman destekleyip yanımda olan hayatımın anlamı sevgili eşim Pınar KARAASLAN ve hayatıma renk katan oğlum Kerem KARAASLAN'a şükranlarımı sunarım.

Dr. Abdulkerim KARAASLAN

VIII ÖZET

ASTIMLI ÇOCUKLARDA OPTİK DİSK VE RETİNAL MİKROVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Astımlı çocuklarda optik disk ve retina mikrovasküler yapısının optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile değerlendirmek ve benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı çocuklarla karşılaştırmak.

Yöntem: Bu kesitsel-prospektif çalışmaya 30 astımlı çocuğun (astım grubu) 60 gözü ve yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı çocuğun (kontrol grubu) 60 gözü dahil edildi. Klinik bilgiler alınıp OKTA ölçümelerini içeren tam oftalmolojik muayene yapıldı. OKTA tüm gözlerde maküla için 6x6 mm, optik disk için 4.5x4.5 mm kesitlerle yapıldı. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı, retinanın farklı bölümlerindeki damar yoğunluğu ve optik sinir başı analiz edildi.

Bulgular: Temporal kadrantlar için RSLT kalınlığı ve dış retina için akım alanı seviyeleri astım grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Bununla birlikte, optik disk radyal peripapiller kapiller (RPK) iç disk yoğunlukları astım grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti (Sırasıyla $72.58 \pm 10.99 \mu\text{m}'\text{ye}$ karşı $77.73 \pm 9.73 \mu\text{m}$, $p = 0.015$, $0.60 \pm 0.31 \text{mm}^2$ 'ye karşı $0.72 \pm 0.31 \text{mm}^2$, $p = 0.047$ ve $\%55.16 \pm 3.71$ 'e karşı $\%52.08 \pm 3.79$, $p < 0.001$).

Sonuç: Astımlı çocuklar daha düşük temporal kadrant RSLT değerlerine ve dış retina akım alanına fakat daha yüksek optik disk RPK iç disk yoğunluğuna sahip görünmektedir. Bu sonuçlar, astımın retina mikrovasküler sistemini nasıl etkileyebileceğinin anlaşılması için önemli bir gösterge olabilir.

Anahtar Kelimeler: Astım; optik koherens tomografi anjiyografi, mikrovaskülatür, optik disk, retina

IX ABSTRACT

EVALUATION OF OPTIC DISC AND RETINAL MICROVASCULATURE BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN CHILDREN WITH ASTHMA

Background: To investigate the optical coherence tomography angiography (OCTA) findings in children with asthma and compare them with age and sex matched healthy ones.

Methods: Sixty eyes of 30 asthmatic children (asthma group), 60 eyes of 30 control age- and sex- matched healthy control subjects (control group) were included to this cross-sectional prospective study. Demographic features and ophthalmological examination including OCTA measurements were evaluated. The OCTA was performed with 6x6 mm sections for macula and 4.5x4.5 mm sections for optic disc in all eyes. Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, vessel density in different sections of retina, and optic nerve head were analyzed.

Results: RNFL thickness for temporal quadrants and flow area for outer retina levels were statistically significant lower in asthma group compared to control group. However, inside disc densities were significantly higher in asthma group when compared to controls ($72.58 \pm 10.99 \mu\text{m}$ vs $77.73 \pm 9.73 \mu\text{m}$, $p=0.015$, $0.60 \pm 0.31 \text{mm}^2$ vs $0.72 \pm 0.31 \text{mm}^2$, $p=0.047$, and $55.16 \pm 3.71\%$ vs $52.08 \pm 3.79\%$, $p<0.001$, respectively).

Conclusions: Asthmatic children seem to have lower values of temporal quadrant RNFL, and flow area for outer retina, but higher levels of inside disc density. These results may have significant implications for understanding of how asthma could affect retinal microvasculature.

Keywords: Asthma; optical coherence tomography angiography, microvasculature, optic disc, retina

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, hava yolu inflamasyonu, tıkanıklık, hipoksi, hiperkapni ve aşırı duyarlılık ile karakterize çocukluk çağının yaygın, kronik ve uzun takip gerektiren bir hastalıktır (1-3). Allerjen özgün tip 2 CD₄+T yardımcı hücreler ve ilişkili sitokinler inflamatuvar sürece aracılık eder ve eozinofil, mast hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri gibi hücreler astım patogenezinde temel rol oynar (1). Dünyada yaklaşık 300 milyon astım hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2025’de bu rakamın 100 milyon artması beklenmektedir. Astım prevalansı her ülkede farklılıklar göstermekle beraber yaklaşık olarak erişkinlerde % 3-5, çocukluk çağında ise % 5-10 arasında olduğu tespit edilmiştir (4).

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) retinanın yüzeyel ve derin kapiller ağı, koroidi ve optik disk başını göstererek retinanın mikrovasküler yapısını anlamamızı sağlayan girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemidir (5-6). İnflamatuvar sitokinler ve hipoksi, astımın sistemik etkilerine neden olan birçok yolu başlatır. Literatürde daha önce obstrüktif uyku apnesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik solunum yetmezliği gibi hastalıkların ve neden oldukları kronik hipoksi, sistemik inflamasyon, vasküler disregülasyon ve artmış sempatik aktivitenin retina ve koroidin damarsal yapısı üzerine etkileri tanımlanmıştır (7-11).

Astım patogenezinde inflamasyon ve hipoksinin rolü göz önüne alındığında retinal damarsal yapıda OKTA ile fonksiyon bozukluğunun saptanmasının bu hastaların takibinde yararlı bir belirteç olabileceği ve astımlı çocuk popülasyonunda dekompanse bulgularının erken tanımlanmasında yardımcı olabileceği düşünüldü. Bunun yanında, bu hastaların görme bozukluğuna neden olacak çeşitli retinal vasküler değişiklikler meydana gelmeden önce aktif tedavi için erken tespiti, izlenmesi ve seçilmesi büyük önem taşımaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde

astımın retinanın mikrovasküler yapısı ile ilişkisini değerlendiren bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle astımlı çocuklarda OKTA ile retina ve optik diskin mikrovasküler yapısının değerlendirilmesi ve benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Astımın tanımı

Astım tekrarlayan hava yolu tıkanıklığı, bronşiyal aşırı duyarlılık ve altta yatan inflamasyonla karakterize hava yolunun yaygın görülen kronik bir hastalıdır. Hava yolu aşırı duyarlılığı kronik inflamasyona bağlı artar ve buna bağlı olarak özellikle geceleri veya sabaha karşı ortaya çıkan ve tekrarlayan hışıltılı solunum (wheezing), nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olur. Bu ataklar genellikle kendiliğinden veya tedaviyle geçer. Klinik tablo yaşa, cinsiyete tetikleyici faktörlerin varlığına ve inflamasyonun çeşidine göre farklılık gösterir (12).

2.1.1 Astımın etyolojisi

Astımın tam nedeni bilinmemekle birlikte, astımın risk faktörleri belirlenmiş ve genetik-çevre etkileşiminin astım gelişiminde önemli olduğu saptanmıştır. Astımda genetiğin %35 ile %95 arasında rol oynadığı bilinmektedir. Epigenetik varyasyonların da astım gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında solunum yolu enfeksiyonları (özellikle yaşamın ilk yıllarında geçirilen ağır viral enfeksiyonlar), çevre kirliliği, sigara dumanı, atopi, diyet değişiklikleri ve stres gibi faktörler de astım gelişiminde rol oynadığı bilinen diğer faktörlerdir (13).

2.1.2 Astımın Patofizyolojisi

Astımın immünohistopatolojik özellikleri, solunum yolunda inflamatuvar hücre infiltrasyonunu içerir. Nötrofil, eozinofil, lenfosit, mast hücre aktivasyonu ve epitel hücre hasarı yaygın hücresel bulgulardır. Hastalığın ilerlemesiyle havayolunda subepitelyal fibroz, düz kas hipertrofisi, mukus hipersekresyonu ve epitel hasarı gibi kalıcı değişiklikler oluşur. Kemokinler, sitokinler, sisteinil-lökotrienler, nitrik oksit ve immünoglobulin E gibi mediyatörlerin hepsi hava yolu inflamasyonunun gelişiminde rol oynar (14).

2.1.3 Astım Tanısı

Temel tanı basamakları;

- Anamnez
- Fizik muayene
- Solunum fonksiyon testlerini (spirometri, tüm vücut pletismografi, reversibilite ve hiperreaktivite testi) içerir. Allerji testleri (deri prick testi, kan testi) de her zaman yapılmalıdır (15).

2.1.3.1 Anamnez

Anamnezde; hışıltı varlığı ve eğer varsa sayısı, gece gelen şiddetli öksürük, egzersiz sonrası öksürük ve hışıltı, allerjen ve kimyasal maruziyet sonrası hışıltı, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar ve bu semptomların astım tedavisiyle geçip geçmediği sorgulanmalıdır (4).

2.1.3.2 Fizik Muayene

Astım semptomları aralıklı olduğundan fizik muayene tamamen doğal bulunabilir. Hışıltı en sık semptomdur, astımdan şüphe edilen hastaların muayenesinde; siyanoz, taşikardi, akciğerlerde hava hapsinin artışı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal/suprasternal/subkostal çekilmeler, konuşmada güçlük gibi bulgular değerlendirilmelidir (4).

2.1.3.3 Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometri maksimum inspirasyon sonrası dışarı atılan hava hacmini ölçerek ekspiratuvar hava yolu tıkanıklığı ve akciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılır. Spirometri ile ekspiratuvar tepe akış hızı (PEF), zorlu vital kapasite (FVC) ve 1. saniye zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) gibi solunum fonksiyonları ölçülebilir. FEV1/FVC oranı tıkanıklığın gösterilmesinde kullanılır. FEV1/FVC oranının 0.9'un altında olması veya referans gruptan %5 düşük bulunması tıkanıklığı gösterir (16).

Hava yolu tıkanıklığı saptanan hastalarda kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan (4 puf salbutamol [400mcg] veya 4 puf terbutalin [1000 mcg] 15-20 dakika sonra FEV1'de bazal değere göre >%12 veya >200 mL, PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının geri dönüşümlü olduğunu gösterir. Bazı hastalarda geri dönüşümlü hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV1 değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç geri dönüşüm varlığı olarak değerlendirilir (17).

Tepe ekspiratuvar akış hızı (PEF) tepe akım ölçer (PEF metre) ile ölçülür ve astım tanısında kullanılır. PEF ölçümleri hastanın kişisel en iyi değerleriyle karşılaştırılır. PEF değerinde bir bronkodilatör inhalasyonundan sonra % 20 veya daha fazla artış veya diüurnal olarak %20 den fazla değişiklik görülmesi hava yolu tıkanıklığını destekler. PEF ölçümü astımın takibinde de kullanılır (18).

Astım şüphesi olan hastada eğer spirometri ile hava yolu tıkanıklığı gösterilemiyorsa tanı için allerji belirteçleri, geri dönüşümlülük testi veya bronş provakasyon testleri yapılmalıdır (19). Bronş provakasyon testi genellikle metakolin veya egzersizle yapılır. Bu testin duyarlılığı yüksek ama özgüllüğü düşüktür. Hava yolu aşırı duyarlılığı; allerjik rinit, egzema, kistik fibroz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hastalıklarda da olabilir ayrıca astımda da her zaman hava yolu aşırı duyarlılığı olmayabilir (18).

Astım tanısında allerjiyi gösteren deri prick testi ve serum IgE düzeyleri ve hava yolu inflamasyonunu gösteren bronkoskopik biyopsi veya alveolar lavaj gibi invaziv ve ekshaler nitrik oksit ölçümü gibi invaziv olmayan yardımcı testler de kullanılabilir (19).

2.1.4 Astım Sınıflandırılması

Astım, hastalığın şiddeti baz alınarak değerlendirildiğinde semptomların sıklığı, hava yolu tıkanıklığının derecesi ve solunum fonksiyon testlerine göre intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılırdı. Ancak doğru tedavi alan hastalarda bu semptomların sıklığı azalmış veya semptomlar tamamen ortadan kalkmış olabilir. Ayrıca astım şiddeti aynı hastada farklı zamanlarda değişkenlik gösterebilir. Bu sınıflama tam astım kontrolü için gerekli tedaviyi öngöremediği için artık astım sınıflandırmasında kontrol düzeyine göre sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada astım; kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında değil şeklinde sınıflandırılmaktadır (4).

2.1.5 Astım Tedavisi

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar düzenli olarak alınan uzun süreli kontrol edici ilaçlar ve bronkokonstriksiyonu hızla ortadan kaldırmak için gerektiğinde alınan hızlı rahatlatma ilaçları olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. Uzun vadeli

kontrol ilaçları arasında anti-inflamatuvar maddeler (kortikosteroidler ve lökotrien modifiye ediciler) ve uzun etkili bronkodilatörler bulunur. Hızlı rahatlama ilaçları arasında kısa etkili beta₂ agonistler, antikolinergikler ve sistemik kortikosteroidler bulunur. İnatçı astımı olan hastalarda, hem uzun süreli kontrol edici hem de kısa etkili rahatlatma ilaçlarının tedavide kullanılması gerekir (20).

2.1.5.1. Uzun Süreli Kontrol Edici İlaçlar

Kortikosteroidler, astım tedavisi için mevcut en güçlü ve en etkili anti-inflamatuvar ajanlardır (21). Her yaştan hastada her tür inatçı astımın tedavisinde faydalıdır. Uzun süreli kullanım için, inhaler steroidler daha az sistemik yan etkiye sahip oldukları için genellikle oral steroidlere tercih edilirler. Oral steroidler daha çok inatçı astım tedavisinde kullanılır (20). Steroidlerin yaygın yan etkileri arasında öksürük, disfoni, boğaz tahrişi ve orofaringeal kandidiyazis bulunur. Steroidlerin yüksek dozları, adrenal supresyon, osteoporoz ve çocuklarda büyüme gecikmesi gibi ciddi sistemik yan etkilere neden olabilir (22).

Lökotrien reseptör antagonistleri beş yaş üstündeki çocuklarda her ağırlık derecesinde klinik yarar sağlamaktadır ancak bu yarar genel olarak düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır (23). Düşük doz inhaler steroidlerle astımı kontrol edilemeyen çocuklarda lökotrien reseptör antagonistlerinin tedaviye eklenmesi klinik düzelmeyi ve atakların azalmasını sağlamaktadır (24).

Uzun etkili inhaler β_2 -agonistlerin, beş yaş üstündeki astımlı çocuklarda düşük doz inhaler steroidle kontrol sağlanamadığında ek tedavide ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir. Tedavide tek başına kullanılmamalıdır. Ancak semptomlar ve rahatlatıcı ilaç ihtiyacı gibi diğer parametreler üzerindeki etkileri o kadar net değildir (25).

Beş yaşından büyük çocuklarda teofilinin tek başına ve inhaler steroidlere ek olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Ağır astımlı ve inhaler steroid ile tedavi edilen hastalarda teofilin eklenmesi astım kontrolünü arttırmakta ve steroid ihtiyacını azaltmaktadır (26).

2.1.5.2 Kısa etkili rahatlatıcı ilaçlar

Kısa etkili inhaler β_2 -agonistler en etkili bronkodilatörlerdir ve bu nedenle tüm yaş gruplarındaki çocuklar için akut astımın tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemidir. İnhaler yolla alındığında oral veya intravenöz alıma göre daha düşük dozlarda daha hızlı şekilde etki ederler (27). İskelet kasında tremor, başağrısı, taşikardi, hipokalemi ve ajitasyon gibi yan etkileri olabilmektedir. Bunun yanında sistemik kortikosteroidlerin orta ve ağır astım ataklarında kısa süreli kullanımları atağın hızlı düzelmesini sağlarken relapsları da engellemektedir. İnhaler antikolinergiklerin çocuk astımında tedavide uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Uzun etkili β_2 -agonistler için beş yaştan daha küçük çocuklarda etkinlik ve güvenlik açısından yeterli veri bulunmamaktadır. Beş yaştan daha büyük çocuklarda kullanılacaklarsa mutlaka inhale kortikosteroid ile birlikte kullanılmalıdırlar. İnhaler antikolinergiklerin ise çocuk astımında tedavide uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (4).

2.2 Retina Embriyolojisi

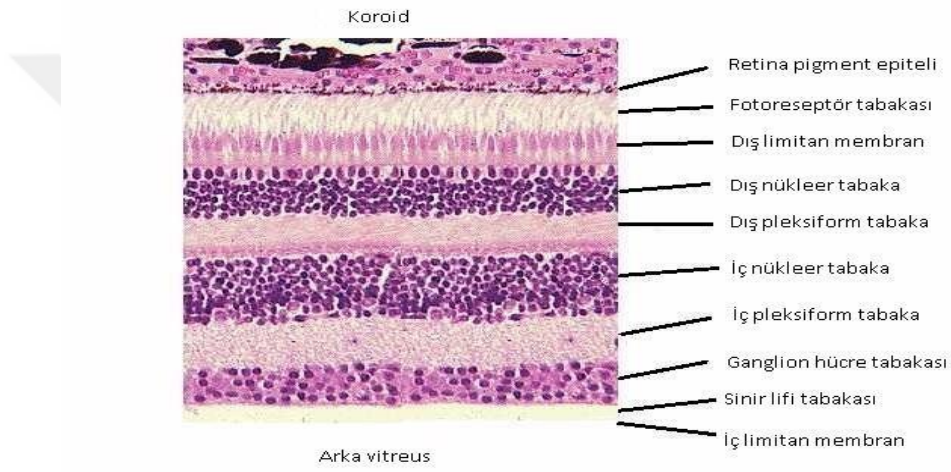
Omurgalı gözü, nöroepitelyum, yüzey ektodermi ve nöral krest ve mezoderm kaynaklı ekstraoküler mezenşim arasındaki koordineli etkileşimler yoluyla oluşur. Nöral retina optik kabın iç katmanından, retina pigment epiteli (RPE) optik kabın dış katmanından oluşur. İki katman arasındaki bölgeden iris epiteli, siliyer cisim ve periferik yapılar oluşur. Optik vezikülün en proksimal kısmı olan optik sap, optik fissüre dönüşmek üzere daralır (28). Nöral retina altı nöronal (retinal ganglion hücreleri (RGH), amakrin, bipolar, horizontal, koniler, rodler) ve bir glial (Müller) olmak üzere yedi ana hücre sınıfından oluşur. Tüm hücre sınıfları optik kap içerisindeki multipotent retina progenitör hücrelerinden (RPH) farklılaşır (29).

2.2.1 Retina Anatomisi

Retina, nöroektodermden gelişen ince, narin, şeffaf bir doku tabakasıdır. Retina, optik sinir başının sınırında yaklaşık 0.4 mm kalınlığındadır ve periferde doğru gittikçe kalınlığı azalarak ora serrata'da yaklaşık 0.14 mm'ye düşer (30).

Retina histolojik olarak on katmandan oluşur (30,31) (Şekil 1).

Bu katmanlar şunlardır;



Şekil 1. Retinanın ışık mikroskopi görüntüsü ve tabakaları

2.2.1.1 Retina Pigment Epiteli (RPE)

Nöroretina ve koryopakillaris arasında yer alan bir hücre tabakasından oluşur. RPE'nin kan-retina bariyerinin oluşumu, retinanın oksidatif strese korunması, besin iletimi ve atık bertarafı, iyonik homeostaz, fotoresptör dış segmentlerinin fagositozu, büyüme faktörlerinin sentezi ve salınması, görme döngüsü sırasında all-trans-retinalın yeniden izomerizasyonu ve oküler bağışıklığın oluşturulması gibi önemli fonksiyonları vardır (32).

2.2.1.2 Fotoresptör Hüre Tabakası

Rodlar ve koniler olmak üzere iki hücre tabakasından oluşur. Rodlar ışığa son derece duyarlıdır, ancak tepki süreleri yavaştır, bu nedenle karanlıkta görmeyi sağlar. Koniler ışığa daha az duyarlıdır ve flaş tepki süresi hızlıdır, böylece koniler gün ışığı görüşüne aracılık eder ve hareketli bir nesneyi algılamak için rodlardan daha uygundur (33).

2.2.1.3 Dış Sınırlayıcı Membran

Gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin dış uzantıları ile koni ve rodların iç segmentleri arasındaki sıkı bağlantıların meydana getirdikleri bir tabakadır.

2.2.1.4 Dış nükleer Tabaka

Fotoresptör hücrelerin çekirdeklerini içerir (koni ve çubuk) (1. Nöron).

2.2.1.5 Dış pleksiform Tabaka

Fotoresptör hücrelerin aksonları ve bipolar hücrelerle yaptıkları sinapslar tarafından oluşturulur.

2.2.1.6 İç Nükleer Tabaka

Bipolar, amakrin ve horizontal hücrelerin çekirdekleri ile destek hücreleri olan müller hücreleri tarafından oluşturulur (2.nöron).

2.2.1.7 İç Pleksiform Tabakası

Bipolar hücrelerin aksonları, ganglion hücrelerinin dendritleri ve amakrin hücrelerinin uzantılarını içerir.

2.2.1.8 Ganglion Hücre Tabakası

Tek katlı büyük multipolar ganglion hücre nükleuslarından oluşur. Sadece makulada çok katlıdır (3.nöron).

2.2.1.9 Sinir Lifi Tabakası

Bu tabaka ganglion hücre tabakasındaki multipolar ganglion hücrelerinin aksonlarından meydana gelmiştir. Ganglion hücrelerinin aksonları sklerayı delerek optik siniri oluşturur.

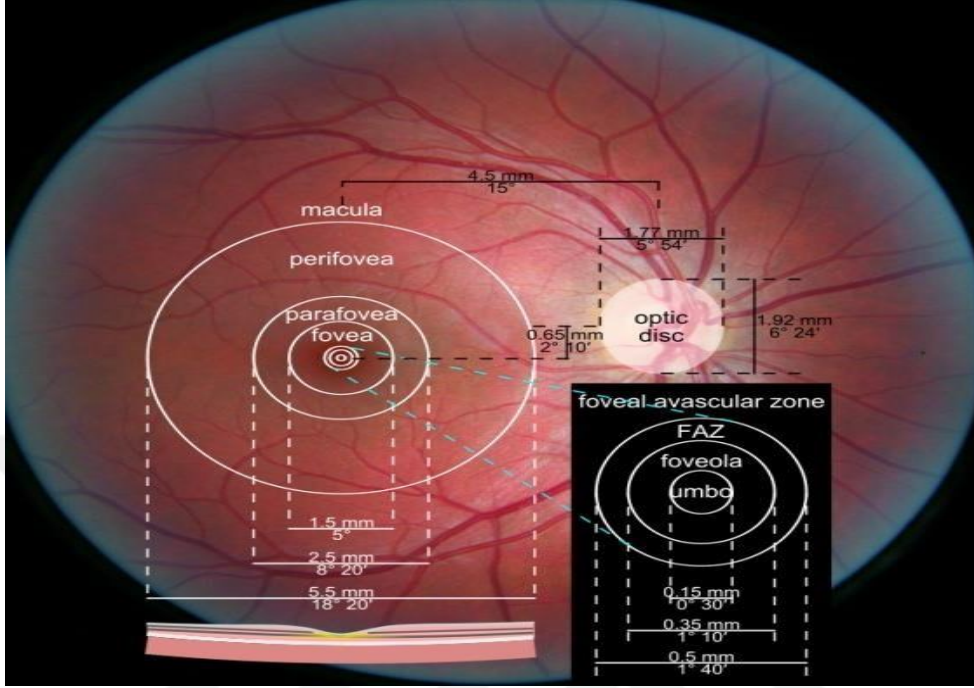
2.2.1.10 İç Sınırlayıcı Membran

Müller hücrelerinin ayaksı uzantılarının oluşturduğu gerçek bir bazal membran yapısıdır.

2.2.2 Santral Retina (Makula)

Arka kutupta optik sinir başının temporalinde ve ana vasküler arklar arasında bulunan ve optik diske yaklaşık 3.5mm mesafede olan bölge makula olarak adlandırılır (Şekil 2). Yetişkin insanlarda bu alan yaklaşık 5.5-6 mm çapındadır ve

histolojik olarak burada ganglion hücre tabakası birkaç kattır ve iç tabakalarında yüksek konsantrasyonda ksantofil ve zeaksantin pigmenti içerir (34).



Şekil 2. Makulanın topografik anatomisi

1500 µm çapında merkezi bölge fovea santralis olarak adlandırılır. Fovea, makulada iç retina katmanlarının bulunmadığı eğimli kenarları olan bir çöküntü olarak tanımlanabilir, böylece foveada yalnızca fotoreseptörler ve müller hücrelerinin uzantıları gelen ışığa maruz kalır. Fovea merkezinin 0,5 mm çapında alanı avaskülerdir. Foveal avasküler zon (FAZ) olarak adlandırılır ve foveal bölgedeki koroidal damarlardan beslenir (35).

Foveanın merkezinde, yaklaşık 350 µm çapında olan foveola bulunur. Foveola retinanın en ince bölümü olup ganglion hücresi içermemektedir. Yaklaşık olarak 40.000 koni fotoreseptörü ve müller hücreleri içerir. Foveolanın tam merkezindeki 150 µm çapındaki çukurluk alan ise umbo olarak adlandırılır ve foveolar ışık reflesinden sorumludur (35).

Parafovea, foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki bölgedir. İç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir ve bu tabakalar

burada en kalındır. Retina tabakaları düzenlidir. Perifovea, parafoveanın dışında geniş bir alandır ve makula ile perifer retina arasında bir geçiş özelliği göstermektedir (35).

2.2.3 Periferik Retina

Periferik retina, ekvatoryal bölge ve ora serrata olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Periferik retina, daha çok siyah-beyaz görmeden sorumlu rod hücrelerinin yer aldığı (160.000 rod/mm^2) ana damar arkının dışında kalan bölgedir. Ora serrata, temporalda 2.1 mm, nazalda 0.7 mm genişliğindedir. Yaptığı parmaksı uzantılar nedeniyle testere dişi şeklinde görünür. Ora serrata limbusa nazalde 6 mm, temporalde ise 7 mm mesafede bulunur. Makula ve ora serrata arasında kalan bölge de ekvatoryal bölgeyi oluşturur (36).

2.2.4. Retinanın Vasküler Yapısı

Oftalmik arter (OA), iç karotis arterin (IKA) ilk intrakraniyal dalıdır. IKA kavernöz sinüsten çıktıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar, kısa bir intrakraniyal seyir izler, optik kanaldan geçerek orbitaya girer. Orada göz küresi ile perioftalmik dokuların damarlanmasını sağlar. OA'nın en kritik dalı, retinayı vaskülarize eden ve görme için kritik öneme sahip olan santral retinal arterdir (SRA) (37). SRA, OA'dan ayrıldıktan sonra optik sinirin (OS) altında seyreder ve globa yaklaşık 10-15 mm uzaklıkta, dura ve araknoidi delerek glob içine kadar OS'nin merkezinde santral retinal ven (SRV) ile beraber seyreder (38-40). Optik sinir başında, SRA genellikle alt ve üst dala ayrılır, daha sonra her biri bir retinal kadranı besleyen nazal ve temporal dallarını verir. Retinal arterlerde internal elastik lamina ve kontinü düz kas katmanı bulunmaz. Bu yüzden retinal arterler anatomik olarak arteriyol olarak sınıflandırılır. Retinada arterler arası veya arter-ven arası anastomoz bulunmaz. Her terminal arteriyol yaklaşık 10-20 adet kapiller pleksus ile sonlanır. Bu kapillerlerin çapı 15-20 mikron civarındadır. Kapillerler besleyici arteriyol ile venüllerin arasında

yer alır. Retinal arteriyal ve venöz sistemler bu kapiller yoluyla bir birine bağlanır. Kapiller ağ makulada perifer retinaya göre daha yoğundur. Terminal arteriyollerden gelen kan kapiller ağı doldurduktan sonra kapiller sonrası retinal venüller tarafından drene edilir. Venüller retinal ven dallarına onlar da SRV'ye dökülür. SRV, optik sinir içinde SRA ile seyreder. Globun yaklaşık 10 mm arkasında optik sinir kılıfını delerek dışarı çıkar ve süperior oftalmik ven veya direkt kavernöz sinüse drene olur (41).

2.2.5 Kan-Retina Bariyeri

Kan-Retina bariyeri iç ve dış bileşenlerden oluşur. Kendi başına retina ve retina nöronlarının mikro ortamında temel bir rol oynar. Kan-retina bariyeri oküler vasküler yatak ile retina dokuları arasındaki sıvı ve molekül hareketini düzenler ve makromoleküllerin ve diğer potansiyel zararlı ajanların retinaya sızmasını önler (42,43).

2.2.5.1 İç Kan-Retina Bariyeri:

Retinal endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşturulur. Bu endotel hücre tabakası, astrositler ve müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulan bir bazal membran tarafından desteklenir. Bu bazal membranda perisitler de bulunur (42,43).

2.2.5.2 Dış Kan-Retina Bariyeri:

RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar tarafından oluşturulur. Bruch membranı üzerinde bulunan RPE, nöral retinayı koryokapillerlerden ayırır ve besinlerin kandan fotoreseptörlere erişimini düzenlemenin yanı sıra atık ürünleri ortadan kaldırmada ve retinanın adezyonunu sürdürmede temel bir rol oynar. RPE

apikal villusları ile fotoreseptörler arasındaki metabolik ilişkinin görsel fonksiyonların sürdürülmesi için kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir (42,43).

2.3 Optik Sinir Anatomisi

Optik sinir retina ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşmaktadır. Her bir gözde yaklaşık olarak 1.2 milyon akson bulunmaktadır. Her iki optik sinir, optik kiazmada birleşerek sonlanırlar. Optik sinir aslında beynin bir uzantısı olup çevresinde dura mater, araknoid mater ve pia mater mevcuttur. Optik sinir yaklaşık olarak 50 mm uzunluğunda olup 4 bölümde incelenebilir (44);

2.3.1 İntraoküler Bölüm

Optik sinirin retina muayenesi sırasında görülen kısmıdır. Yaklaşık 1.5 mm çapında ve 1 mm kalınlığındadır. Ortasından santral retinal arter ve ven geçerek retinanın beslenmesini sağlar. Optik sinir başı, önden arkaya doğru sinir lifi tabakası (prelaminer bölge), lamina kribroza ve retrolaminer bölgeden oluşmaktadır. Lamina kribroza, skleranın devamı olup buradaki mevcut olan çok sayıda delikten optik sinir lifleri demetler halinde geçerler. Optik sinir aksonları, lamina kribrozayı geçtikten sonra miyelinlenerek iletim hızlanır. Miyelinsiz liflerde iletim hızı 1 metre/saniye iken miyelinli liflerde 20 metre/saniyedir (45).

2.3.2 İntraorbital Bölüm

Optik sinirin en uzun bölümü olup 25-35 mm uzunluğunda ve 3-4 mm kalınlığındadır. Bu kalınlık artışının sebebi miyelin tabakasıdır.

2.3.3 İntrakanaliküler Bölüm

Sfenoid kemiğin küçük kanadındaki optik kanal içinden geçen bölüm olup yaklaşık 9 mm uzunluğundadır.

2.3.4 İntrakraniyal Bölüm

Yaklaşık 10-16 mm'dir ve üzerinde frontal lob vardır.

Optik sinir, internal karotid arterden köken alan oftalmik arterin dallarından beslenir. Oftalmik arter, optik kanal ve orbitada pial dallar verir. Globun yaklaşık 8-12 mm gerisinde ise optik sinir içine girerek santral retinal arter adını alır (45).

2.4 Koroid

Koroid, retina pigment epiteliyle gözün en dış kısmı olan sklera arasında bulunan yüksek derecede vaskülarize ve pigmentli bir dokudur. Bruch membranı ile RPE hücrelerinden ayrılır. Optik sinirin kenarlarından pars planaya kadar uzanır ve burada önden siliyer cisim haline gelir. Koroid, retinanın dış katmanlarına ve RPE'ye oksijen ve diğer besin maddelerinin sağlanmasını, metabolik atık ürünlerin dış retinadan uzaklaştırılması ve ısı dağılımı yoluyla gözün arka bölgesinin sıcaklığının düzenlenmesini içeren çok sayıda işlevi yerine getiren yoğun şekilde vaskülarize bir yapıdır (46).

2.4.1 Koroidin Embriyolojisi

Koroid mezoderm ve nöroektodermden köken almaktadır. Koryokapillaris, dördüncü ve beşinci haftada retina pigment epitelinin gelişmesiyle eş zamanlı olarak farklılaşmaya başlar. Farklılaşabilmesi için RPE ile temas halinde olmalıdır. Gebeliğin yedinci haftasına kadar, koryokapillarisin endotel kalındır ve birçok sitoplazmik vezikül içerir. Dokuzuncu haftada endotel düzleşir ve veziküle olur. Fenestrasyonlar yedinci haftada bulunurken Bruch membranının gelişimi 6. haftada başlar ve 20. haftaya kadar elastik tabaka da gelişmiş olur. İlk koroid arteriyolları ve venülleri yaklaşık on beşinci haftada görülür ve yirmi ikinci haftada arterler ve damarlar ayırt edilebilir hale gelir. Koroidal vasküler (Haller's ve Sattler's) katmanlar, ilk ortaya çıktıkları andan itibaren arteriyel ve venöz damarlar bulundurur (47). Gelişimin yaklaşık 6. ayında nöral krest kökenli melanositler görülmeye başlar, fakat bu melanositler henüz pigmente değildirler. Pigmentasyon yaklaşık 7. ayda başlar (48). Koroidin ana hücreleri; koroidal stromal fibroblastlar, melanositler, intrinsik koroidal nöronlar (IKN), perisitler ve ekstrasvasküler düz kas hücreleri, nöral krest hücresinden türetilen mezenşimden farklılaşırken, vasküler endotel hücreleri mezodermden farklılaşır (49).

2.4.2 Koroidin Anatomisi

Koroid, RPE ile sklera arasında yer alan ve önden arkaya ora serratadan optik sinire doğru uzanan gözün vasküler tabakasıdır. Koroid, bruch membranına bitişik bir koryokapiller tabakasından ve skleraya yakın daha büyük kan damarlarından oluşur (49). Arka kutupta daha kalın olup (yaklaşık 0.22 mm) öne doğru giderek incelmektedir (yaklaşık 0,1 mm). Optik sinir çevresinde, arka siliyer arter ve siliyer sinirlerin göze girdiği yerlerde skleraya sıkıca tutunmaktadır. Vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgelerde de skleraya yapışiktır (35). İç yüzeyi retina pigment epiteline sıkıca tutunur ve düzdür. RPE koroid tabakasına fotoreseptörlere kıyasla daha sıkı bağlıdır. Dış yüzeyi ise pürüzlü olup skleraya bağ doku lifleriyle tutunur. Sklera ve koroid arasında öne doğru birbirinden kolayca ayrılarak oluşabilen

perikoroidal ya da suprakoroidal alan olarak adlandırılan potansiyel boşluk alanı mevcuttur. Bu potansiyel boşlukta suprakoroid laminası isminde ince pigmente bağ dokusu katları uzanır. Uzun ve kısa siliyer arter ve sinirler de bu boşlukta seyrederek. Koroid, optik sinirde pia ve araknoid ile devam eder (50,51).

2.4.3 Koroidin Vasküler Yapısı

Koroid vücudun en fazla kan dolaşımına sahip dokusudur. Retina dış katlarının oksijenasyonu, beslenmesi ve ısı regülasyonu koroid tarafından sağlanır. Böylece koroid dolaşımı koroidin yanı sıra RPE ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının da beslenmesini sağlar (35).

OA İKA'nın ilk dalı olup nazal ve temporal ve bazen paraoptik posterior siliyer arter olmak üzere 2-3 dala ayrılır (52). Bu arterler de sklerayı delmeden önce bir adet uzun posterior siliyer arter (UPSA) ve değişen sayılarda kısa posterior siliyer arterlere (KPSA) ayrılır. UPSA'lar optik diskten 3-4 mm mesafede sklerayı delip suprakoroidal alana geçerler. Suprakoroidal alanda horizontal hatta ora serrata yakınlarına kadar seyredip koriokapillarisin ön kısımlarını besleyen 3-5 dala ayrılırlar. KPSA'lar peripapiller bölgede sklerayı delerler ve suprakoroidal alanda çok kısa ilerleyip posterior koryokapillarisini besleyen dallara ayrılırlar. Anterior siliyer arterler sklerayı delip siliyer cisme ulaştıktan sonra ön koryokapillerise 8-12 dal verip irisin major vasküler halkasına katılırlar (53).

Koroidin venöz drenajı dört vorteks damarı tarafından yapılır. Bu damarlar aynı zamanda iris ve siliyer cismin de venöz drenajını sağlar. Vorteks venleri süperior oftalmik vene (SOV) ve inferior oftalmik vene (İOV) drene olur. SOV süperior orbital fissürden geçerek kavernoöz sinüse açılır ve drenajın çoğunu sağlar. İOV ise SOV'e bir dal verir ve inferior orbital fissürden pterigoid pleksusa ulaşır (53).

2.4.4 Koroidin Sinir Sistemi

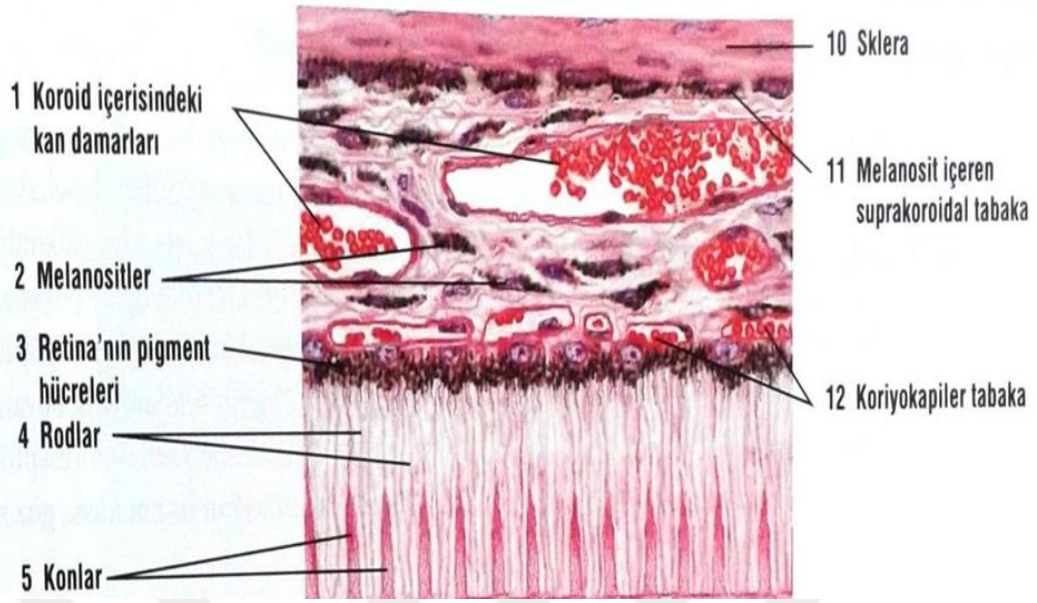
Koroid damar duvarlarının düz kasları, damarların etrafında yoğun lif pleksusları oluşturan sempatik ve parasempatik otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Akson terminalleri ayrıca stroma boyunca bulunur, vasküler olmayan düz kas, intrinsik koroidal nöronlar (ICN) ve diğer hücre tiplerinde de sonlanır. Oftalmik sinir yoluyla trigeminal gangliona çıkan birincil afferent duyu lifleri de vardır (54). Koroidin ana parasempatik innervasyonu pterygopalatin fossa içinde bulunan pterygopalatin gangliyonundan gelir. Bu lifler ağırlıklı olarak kolinergiktir ve vazodilatör vazoaktif bağırsak polipeptidi (VIP) ve nitrik oksit (NO) bakımından zengindir (55,56). Koroidin sempatik innervasyonu süperior servikal gangliyonundan gelir. Bu noradrenerjik nöronlar kan damarlarında sonlanır ve vazokonstriksiyona aracılık eder (57).

2.4.5 Koroidin Histolojisi

Histolojik olarak koroid, kan damarları, melanositler, fibroblastlar, yerleşik immünokompetan hücreler ve kollajenöz ve elastik bağ dokusunu destekleyen farklı bileşenlerden oluşan karmaşık bir yapıdır (58).

Koroid histolojik olarak 4 tabakadan oluşmaktadır (53) (Şekil 3). Bu tabakalar dıştan içe doğru sırasıyla:

- 1. Suprakoroid**
- 2. Stroma**
- 3. Koryopakillaris**
- 4. Bruch membranı**



Şekil 3. Koroidin histolojik yapısı

2.4.5.1 Suprakoroid

Suprakoroid lamina adını alan, sklera ile koroid arasında bulunan potansiyel boşluk, pigmentli ince bağ dokusu lifleri ile örtülü olup, içinden uzun ve kısa siliyer arter ve sinirler geçer. Lamina fusca, supraakoroidin en dış tabakasıdır, yaklaşık 30 μm kalınlığındadır. Suprakoroid boşluğu önde suprasiliyer boşlukla devam eder. Arkada optik sinire uzanır (53). Birbirine yakın yerleştirilmiş, füziform melanositlerden ve miyelinli akson demetleri içeren fibroblast benzeri hücrelerden oluşur. İçerdiği yoğun melanositlerden dolayı koyu pigmentli görünümüne sahiptir (53). Özellikle vorteks venlerin önünde kalan bölgelerde sklera ile zayıf bağlar bulunmakta ve lameller ayrılma sonucu suprakoroidal alan meydana gelmektedir, ancak makula altında yoğun siliyer damar ve sinirler nedeniyle bu mümkün olmaz (50).

2.4.5.2 Stroma

Koroid stroması gevşek bağ dokusundan oluşur. Stroma içerisinde çok sayıda büyük ve orta boyutlu kan damarı yer alır ve hacminin büyük kısmını kan damarları oluşturur (59). Stroma kollajen ve elastik lifler, fibroblastlar, vasküler olmayan düz kas hücreleri ve kan damarlarına çok yakın çok sayıda büyük melanosit içerir. Diğer bağ dokusu türlerinde olduğu gibi, çok sayıda mast hücresi, makrofaj ve lenfosit de içerir (48). Koroidin vasküler bölgesi, dış Haller'in büyük kan damarları tabakasından ve iç Sattler'in kılcal ağı besleyen orta ve küçük arter ve arteriyol tabakasından oluşur. Bu damarlarda koryokapillarisdeki kapillerin aksine fenestralar bulunmaz (48).

2.4.5.3 Koryokapillaris

Koryokapillaris, Bruch membranı ile orta boy koroidal damarlar arasında yer alan, yoğun anastomozlu bir kılcal damar ağıdır. Bu ince, yoğun kılcal damar tabakası, Sattler'in tabakasındaki arteriyollerden ortaya çıkar ve bir dizi altıgen şekilli loblar oluşturur. Bu loblar, arka kutupta daha küçüktür (çap olarak 200-350 µm) ve periferde doğru giderek daha büyük hale gelir. Koryokapillarisin lobülleri, floresein anjiyografide karakteristik bir yamalı lobüler dolgu paterni gösterir (58). Koryokapillarisin kalınlığı bölgesel değişkenlik göstermekle beraber metabolik aktivitenin en yüksek olduğu bölge olan foveada yaklaşık 10 µm kalınlığında, ancak retina periferinde ise yaklaşık 7 µm kalınlığındadır (58). Koryokapillarisde damar duvarları son derece incedir ve çok sayıda fenestra içerir. Bu fenestraların çapları yaklaşık 20-40 µm civarındadır ve çoğunlukla retina tarafında bulunur (60). Fenestralı kılcal damarlar proteinlere karşı oldukça geçirgendir ve ekstravasküler stromada sıvıların retinadan koroide hareketini sağlayan yüksek onkotik basınca katkıda bulunur (48). Koryokapillarisin Sattler tabakasına komşu dış kısmında fibröz bir tabaka mevcuttur ve bu tabaka kapillerler arasından kollajen lif kolonlarıyla bruch membranının dış fibröz tabakasına tutunur ve bu durum koryokapillarisin stabilizasyonunu sağlar (61).

2.4.5.4 Bruch Membranı

Bruch membranı, kollajen ve elastin açısından zengin ve koryokapillarisin önünde uzanan ince bir bağ dokusudur. Bruch membranı 2-4 μm kalınlığındadır ve klasik olarak beş alt katmandan oluşur (62).

Bu 5 katman dıştan içe doğru sırasıyla:

- 1. Koryokapillarisin bazal membranı**
- 2. Dış kollajen tabaka**
- 3. Elastik tabaka**
- 4. İç kollajen tabaka**
- 5. Retina pigment epitelinin bazal membranı**

Bruch membranının çeşitli fonksyonları vardır. RPE hücrelerinin adezyonunu, göçünü ve farklılaşmasını destekler ve retina ile koroid arasındaki hücresel göç için bir bariyer görevi görür. Ayrıca, koryokapillaris ve RPE arasındaki moleküllerin karşılıklı difüzyonunu da düzenler (63).

2.5 Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

Optik koherens tomografi (OKT), retina hastalıklarının değerlendirilmesi ve tedavisinde önemli bir görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Testin girişimsel olmaması ve histolojik kesitlere yaklaşan çözünürlükle in vivo intraoküler yapıları görüntüleme yeteneği, OKT'yi makula ve optik sinir başı patolojilerinin saptanması için yararlı hale getirmiştir (64). OKT, düşük koheranslı interferometriye dayalı, invaziv olmayan bir görüntüleme teknolojisidir. Geri saçılan ışıktan yüksek çözünürlüklü, kesitsel görüntüler oluşturarak klinisyenlerin farklı retina hastalıklarındaki yapısal değişiklikleri değerlendirmesine olanak sağlar. Bununla

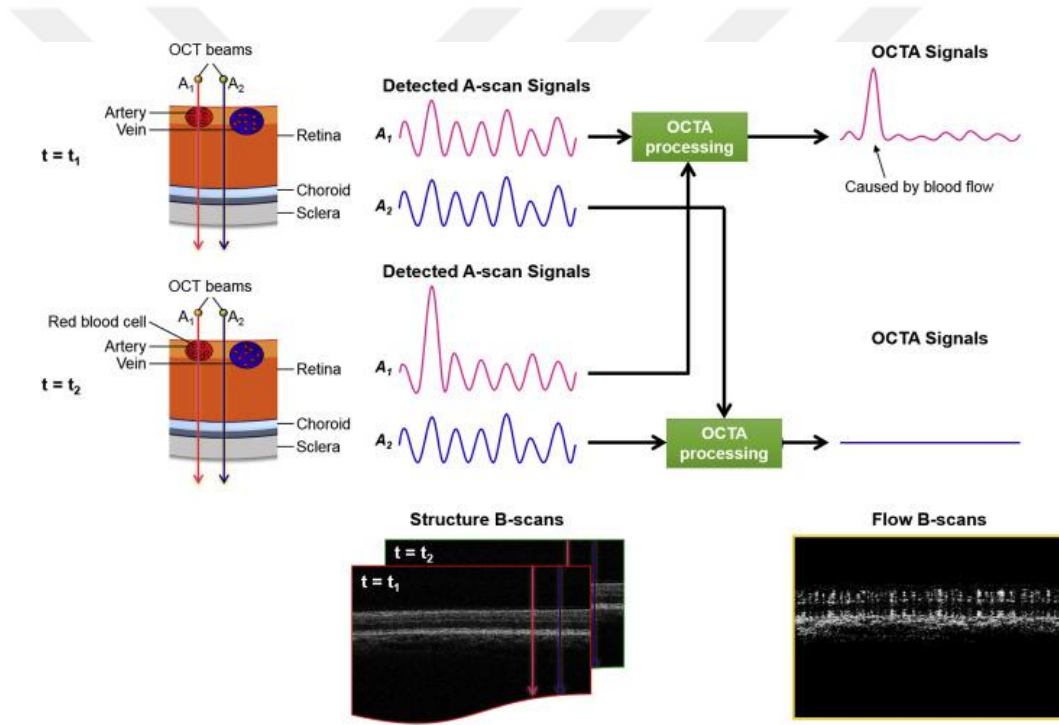
birlikte, kılcal damarlar ve retina dokusu arasındaki düşük kontrast nedeniyle vasküler değişiklikleri izlemek için yapısal OKT kullanılamaz (65). OKT teknolojisindeki gelişmeler, yeni OKT tabanlı yöntemlerin oluşturulmasına izin vermiştir. Bu yöntemlerden biri de son yıllarda geliştirilen OKTA'dır. OKTA, belli bir retinal alanın art arda çekilen OKT taramaları ile damar içindeki eritrositlerin hareket kontrastı elde edilerek ve bunların işlenerek, retinal ve koroidal vasküler yapılarıdaki kan akımının 3 boyutlu ve kesitsel görüntülerinin oluşturulmasını sağlayan, yüksek çözünürlüklü girişimsel olmayan yeni bir görüntüleme yöntemidir (66).

2.5.1 OKTA'nın Teknik Prensipleri

OKTA'nın en yaygın olarak bulunan ve kliniğimizde de kullanılan prototip sistemi, RTVue XR Avanti'dir (Optovue Inc., Fremont, California, ABD). Bu cihaz, 840 nm'de sabitlenmiş bir ışık kaynağı ve 50 nm'lik bir bant genişliği kullanarak, 70.000 tarama koşulu A-tarama hızına sahiptir. Doku çözünürlüğü aksel olarak 5 mm'dir ve 15 mm ışın genişliği vardır. Bir değerlendirmede iki set görüntüleme gerçekleştirilir. Her bir görüntü seti, 2×2 mm, 3×3 mm, 6×6 mm ve 8×8 mm seçeneklerini kapsayan iki raster hacimsel modelden (bir dikey ve bir yatay) oluşur (Şekil 4). Birleştirilmiş 3 boyutlu OKT anjiyogramları üretmek için bir ortogonal kayıt algoritması (bazı hareket artefaktlarını düzeltme yeteneğine sahip yerleşik yazılım) kullanılır. Her hacim seti, 5 ardışık B-taramasının elde edildiği 216 satır tarama konumundan oluşur. Elde edilen 2 set görüntünün sonuçlarının ortalaması dahili yazılım kullanılarak alınır (67).

OKTA'nın retina ve koroiddeki vasküler ağın üç boyutlu görüntülerini yorumlayıp kaydedebilmesi için, retina 4 ayrı segment halinde değerlendirilir. Bu segmentasyon için kullanılan referans hatlar, internal limitan membran, iç pleksiform tabakanın dış sınırı, dış pleksiform tabakanın dış sınırı ve bruch membranıdır. Dahili otomatik yazılım, retinanın dört segmenti için görüntü bilgisi üreten perfüzyon indeksi setlerini (damar yoğunluğu ve akış indeksi) işler. Damar yoğunluğu, kan

damarlarının kapladığı yüzde alanı olarak tanımlanırken, akış indeksi, ilgilenilen alandaki ortalama akış sinyali olarak hesaplanır. 4 segment bölgesi şunları içerir: 1. Yüzeysel kapiller pleksus (YKP) (ganglion hücre katmanındaki kılcal ağ), 2. Derin kapiller pleksus (DKP) (iç pleksiform katmanın dış sınırı ile dış pleksiform katmanın orta noktası arasındaki kılcal ağ), 3. Dış retina, 4. Koryokapillaris. Bu görüntü bölgelerinin her biri için yazılım, parafoveal (merkezi, 3 mm) ve perifoveal (3-6 mm arası) alanlarda ayrı ayrı perfüzyon indeksleri alır. FAZ perfüzyon indekslerinin ölçümlerinden otomatik olarak çıkarılır. Bununla birlikte FAZ alanı değerleri (mm^2) yerleşik yazılım kullanılarak elde edilir (66-69).



Şekil 4. OKTA tarama metodolojisi ve sinyal işleme planının gösterimi.

2.5.2 OKTA'nın Klinik Kullanımı

OKTA makulayı etkileyen yaşa bağlı makula dejenerasyonu, polipoidal koroidal vaskülopati, diyabetik makulopati, retinal damar tıkanıklıkları, maküler telenjiyektazi gibi hastalıklar dışında, optik siniri etkileyen glokom ve iskemik optik

nöropati gibi hastalıklarda retinal ve koroidal damarları görüntülemeye ümit vaat eder. OKTA, retinanın çeşitli tabakalarında kan akımını yüksek çözünürlükte ve hızlı olarak görüntüleyebilmekte ve tabakalara ait 3 boyutlu görüntü sağlayabilmektedir. Görüntüleme için intravenöz kontrast madde gerekmediğinden kontrast maddeye bağliyan etkiler görülmemektedir. Tekrarlanabilirliğinin yüksek olması da OKTA'nın bir diğ er avantajıdır. Ancak OKTA'nın, kan-retina bariyerindeki hasarı, damar geçirgenliğindeki artışı ve mikroanevrizmaları gösterememe gibi bazı dezavantajları vardır. Bunun yanında her ne kadar cihazda bulunan yazılım sayesinde azaltılabilse de, göz kırpması ve hastanın hareketlerine bağli veya damar gölgelenmesi sonucu ortaya çıkabilen artefaktlar nedeniyle de veriler yanlış değ erlendirilebilir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

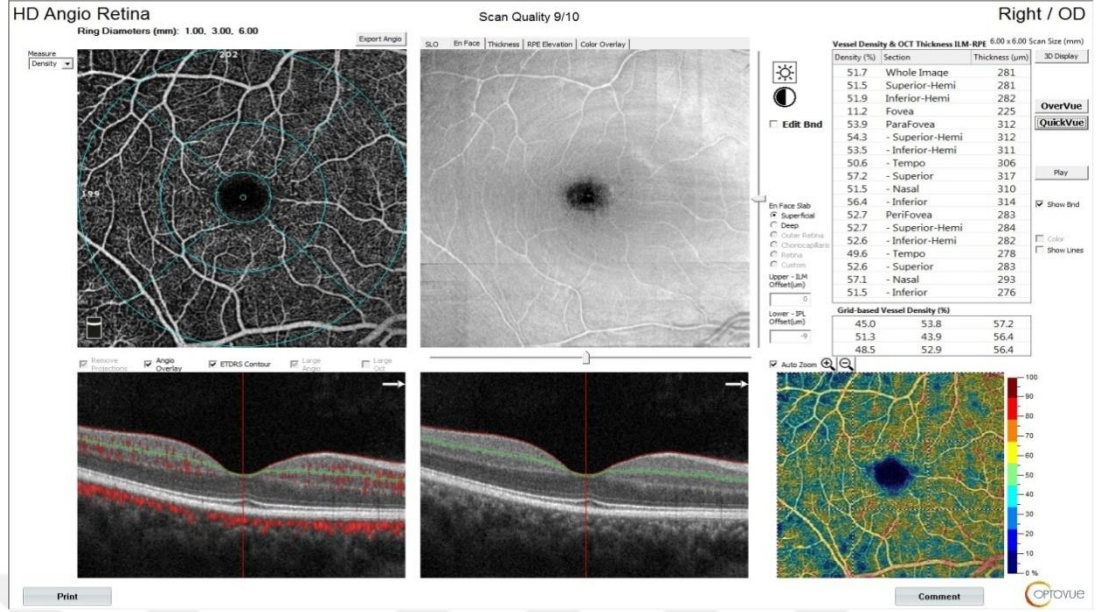
Bu prospektif-kesitsel çalışma Şubat 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. GINA (Global Initiative for Asthma) 2006 kılavuzlarına göre tanı konulan 6-17 yaş arası 30 astımlı çocuk (astım grubu) ve pediatri bölümümüz tarafından oftalmoloji polikliniğimize sevk edilen yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Astım grubunda 60 göz ve kontrol grubunda 60 göz olmak üzere iki grup oluşturuldu. Astım grubu daha sonra inhale steroid kullanımı varlığına göre (en az bir yıl süreyle flucitasone propionate 250 µg kullanımı baz alındı) iki gruba ayrıldı. Dışlama kriterleri, $\geq \pm 2.00$ diyoptri kırma kusuru, ambliyopi, göz içi cerrahi veya travma öyküsü, konjonktivit, korneal opasite veya distrofi, glokom, üveit, kontakt lens kullanımı ve topikal göz damlası kullanımı olarak belirlendi. Akut astım, diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler, renal, nörolojik, tiroid, mental veya metabolik bozukluklar, genetik sendromlar ve astım dışındaki diğer inflamatuvar hastalıkları olan çocuklar ve sistemik steroid kullanımı olan astım tanılı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm çocukların her iki gözünün düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenesi dahil olmak üzere tam oftalmolojik muayenesi yapıldı. Göz içi basıncı (GİB) ve merkezi kornea kalınlığı (MKK) ölçümleri temassız tonometre (Canon TX-20p) ile ölçüldü.

OKTA görüntüleri, AngioVue OKTA yazılımı (Avanti RTVue-XR 100, OptovueInc, Fremont, CA) ile spektral alan OKT sistemi kullanılarak tek bir teknisyen tarafından alındı. Bu cihaz, dokuda 5 µm'lik yüksek eksenel çözünürlüğe izin veren 70 kHz'lik artırılmış bir A tarama hızı kullanır. Volumetrik anjiyogramlar, iç retina, dış retina ve koroidin ayrı ayrı anjiyogramlarına izin verecek şekilde yarı

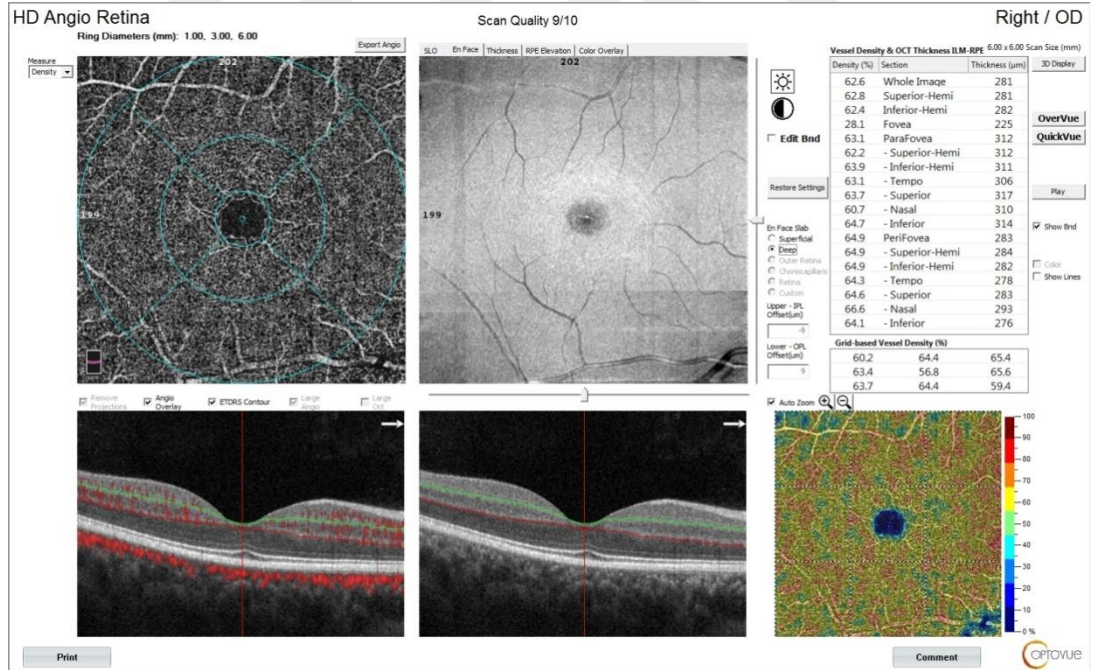
otomatik olarak üç katmana bölünür. OKTA, retina katmanlarının vasküler bilgilerini bir enface anjiyogram, bir damar yoğunluğu haritası ve seçilen bölgedeki kan damarları tarafından kapsanan alan olarak hesaplanan bir damar yoğunluğu yüzdesi (%) olarak sağlar. OKTA görüntü protokolü, makula üzerinde ortalanmış 6x6 mm'lik bir alanı ve optik sinir başında ortalanmış 4.5x4.5 mm'lik alanı kapsayan iki raster tarama içermektedir. Foveal retina kalınlığı (FRT), RSLT, yüzeysel ve derin kapiller pleksus foveal damar yoğunluğu ve FAZ etrafında 300 µm genişlik ölçüldü. FAZ, foveanın merkezini kapsayan damarsız alan olarak tanımlandı. Fovea, iç ve dış halka çapları 1 mm olan foveal avasküler bölge üzerinde ortalanmış bir halka olarak tanımlandı. Dış retina ve koryokapillarisin akış alanları da kaydedildi. Radyal peripapiller kapiller yoğunluklar da not edildi. Peripapiller sinir, optik disk etrafındaki 700 µm genişliğinde eliptik bir halka olarak tanımlandı. Çalışmada çekim kalite düzeyi 8'den az veya artefakt olan ve görüntüsü merkezi olmayan OKTA taramaları kullanılmadı. Şekil 5-9'da çalışmada değerlendirilen optik disk ve retina alanlarının OKTA görüntü örnekleri gösterilmiştir.

Biyokimyasal analiz için, en az 8 saat açlıktan sonra antekübital venden venöz kan örnekleri alındı. Serum hemoglobin, serum immünoglobulin E (IgE) düzeyi, toplam eozinofil sayıları ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri astım alt grubunda çalışıldı.

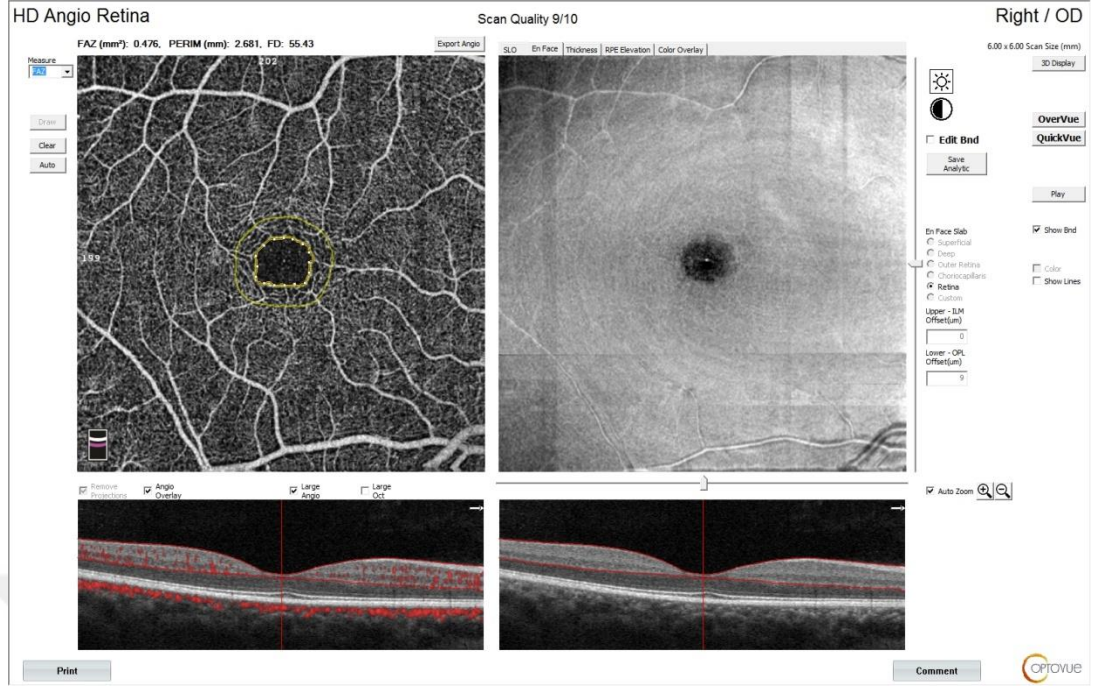
Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (2020/23) ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınmıştır. Çalışmanın niteliği ve amacı açıklandıktan sonra tüm ebeveynlerden bilgilendirilmiş onam alındı.



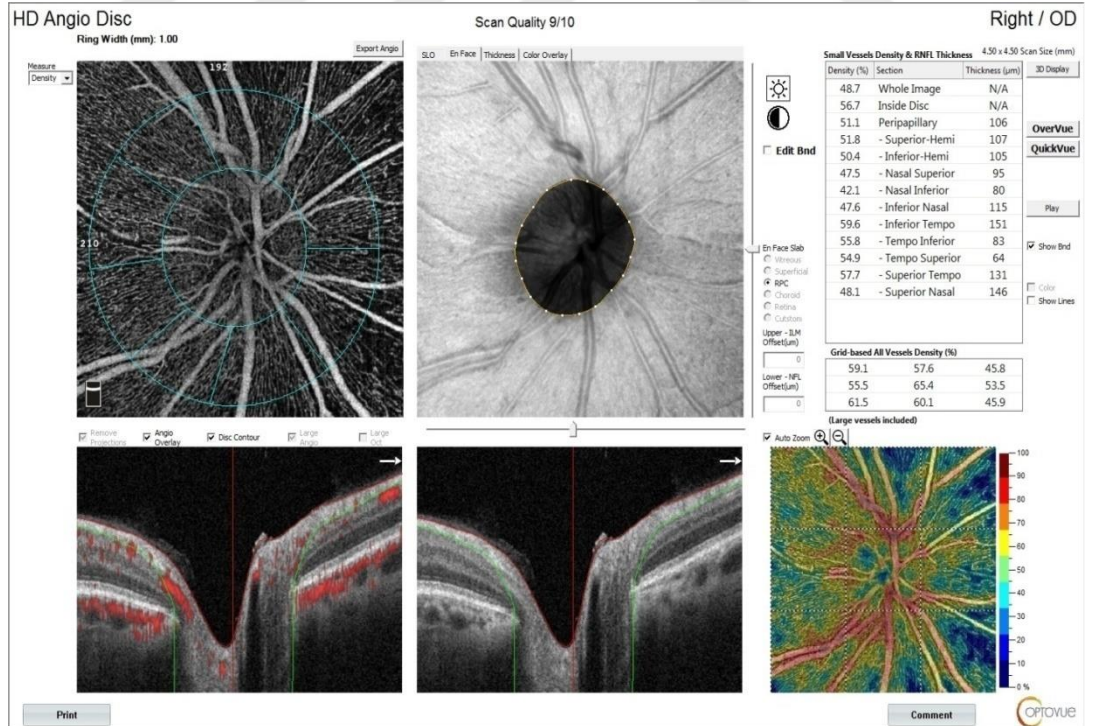
Şekil 5. Yüzeysel kapiller pleksus OKTA görünümü (Optovue RTVue XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA)



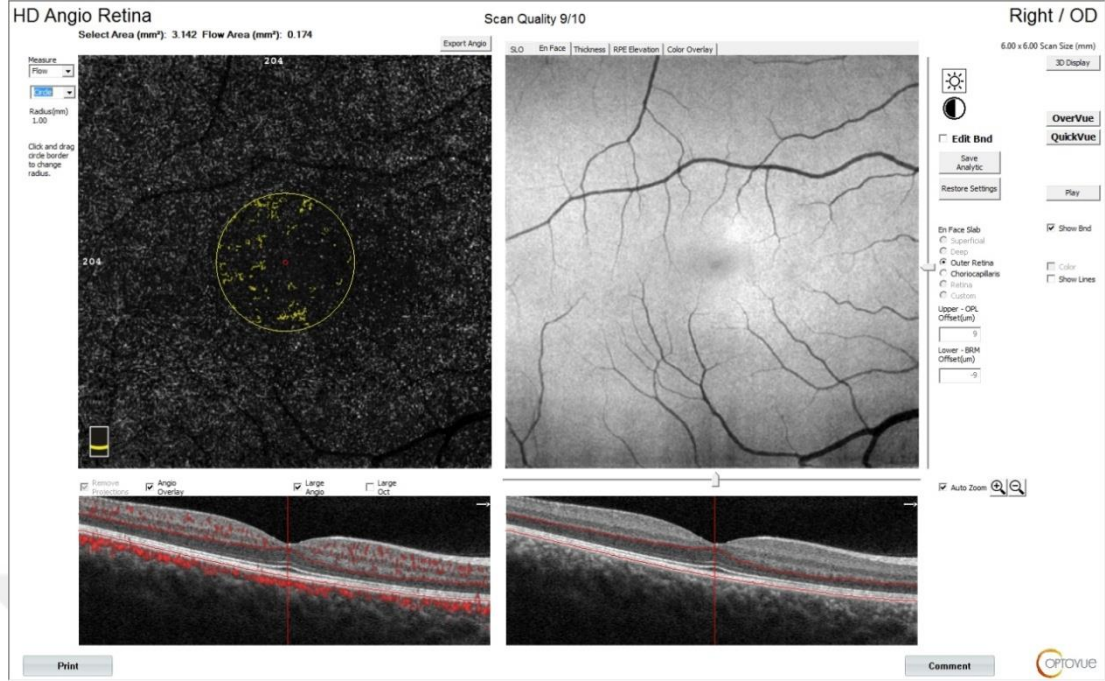
Şekil 6. Derin kapiller pleksus OKTA görünümü (Optovue RTVue XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA)



Şekil 7. Foveal avasküler zon-FAZ OKTA görünümü (Optovue RTVue XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA)



Şekil 8. Optik disk ve Radyal peripapiller bölge (Optovue RTVue XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA)



Şekil 9. Dış Retina Akım Alanı OKTA görünümü (Optovue RTVue XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA)

3.1 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda tüm analizler Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket (SPSS) (sürüm 21.0, SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Her bir denneğin her iki gözünden alınan tüm ölçümler analiz için kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Normal dağılılan veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılmayan verilerin gösterilmesi için ise Mann Whitney U testi kullanılıp değerler medyan olarak sunuldu (çeyrekler arası aralık, IQR). Sürekli değişkenler Student's t-testi ile karşılaştırıldı ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak, gruplar arasında sayı ve yüzde olarak ifade edildi. OKTA bulgularını kontrol grubu ve steroid kullanımının varlığına göre astım alt grupları arasında karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA kullanıldı. İkili kıyas için ANOVA sonrası Post Hoc (Bonferroni) testi yapıldı. İki kuyruklu p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonunun temel demografik özellikleri ve klinik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya astım grubunda 11 kız (%36.70) ve 19 erkek (%65.30), kontrol grubunda ise 15 kız (%50) ve 15 erkek (%50) olmak üzere 60 kişi dahil edildi. Ortalama yaş astım grubu için 12.57 ± 2.78 yıl, kontrol grubu için 12.33 ± 2.98 yıl idi ($p=0.756$). Boy-kilo indeksi (BKİ) astım grubunda 20.37 ± 4.49 kg/m², kontrol grubunda 19.70 ± 3.26 kg/m² olarak ölçüldü ($p= 0.674$). En iyi düzeltilmiş görme keskinliği tüm çalışma hastalarında 20/20 idi. Astım grubunda kırma kusuru ($\leq \pm 1.75$ Diyoptri) olan göz sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti [sırasıyla 20 (% 33.33) ve 4 (% 6.66), $p < 0.001$]. Merkezi korneal kalınlık değerleri astım grubunda 563.81 ± 25.14 µm, kontrol grubunda 559.84 ± 25.39 µm olarak ölçüldü ($p=0.391$). GİB değerleri astım grubunda 16.83 ± 2.34 mmHg, kontrol grubunda 17.78 ± 3.22 mmHg olarak ölçüldü ($p=0.067$).

Tablo 1. Grupların demografik verileri.

	Astım grubu (n=60 göz)	Kontrol grubu (n=60 göz)	P değeri
Sayı, n	30	30	
Yaş (Ortalama± SS)	12.57 ± 2.78	12.33 ± 2.98	0.756*
Cinsiyet, n (%)			
Kız	11 (36.70)	15 (50.00)	0.297**
Erkek	19 (63.30)	15 (50.00)	
BKİ (kg/m ²) (Ortalama± SS)	20.37 ± 4.49	19.70 ± 3.26	0.674*
MKK(µm) (Ortalama± SS)	563.81 ± 25.14	559.84 ± 25.39	0.391*
GİB (mmHg) (ortalama± SS)	16.83 ± 2.34	17.78 ± 3.22	0.067*
Kırma Kusurlu Göz Sayısı ($\leq \pm 1.75$ Dioptri), n (%)	20 (33.33)	4 (6.66)	<0.001
Astım Süresi (yıl) (Ortalama± SS)	4.11 ± 3.00	-	
Fovea kalınlığı (µm) (Ortalama± SS)	240.74 ± 14.90	242.91 ± 16.67	0.457*
SS: Standart sapma, BKİ: boy-kilo indeksi, GİB: göz içi basınç, MKK: merkezi kornea kalınlığı *: student's t testi, **: ki kare testi			

Çalışma gruplarının OKTA parametreleri ve bu parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 2 ve Tablo 3’de gösterildi. YKP ve DKP’nin tüm görüntü alanı, parafoveal alan ve perifoveal alan vasküler dansite değerlerinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Faz alanı, FAZ foveal yoğunluğu(FAZ FD), ve koryokapillaris akım alanı değerleri de her iki grupta benzer idi. Ancak dış retina akım alanı astım grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p = 0.047$) (Tablo 2).

Tablo 2. Retina parametrelerinin OKTA sonuçları

	Astım grubu (n=60 göz)	Kontrol grubu (n=60göz)	P değeri*
YKP Damar Yoğunluğu (%)			
Tüm görüntü	51.30±2.42	51.74±2.33	0.321
Fovea	22.06±6.25	22.81±6.96	0.540
Parafovea	54.60±3.18	54.97±2.37	0.471
Perifovea	51.81±2.44	52.21±2.28	0.364
DKP Damar Yoğunluğu (%)			
Tüm görüntü	56.75±5.04	55.80±4.59	0.288
Fovea	39.15±6.65	39.33±8.60	0.902
Parafovea	59.84±3.45	59.28±3.19	0.363
Perifovea	58.24±5.51	57.36±4.83	0.358
FAZ Alanı (mm ²)	0.28±0.09	0.27±0.142	0.795
FAZ FD (%)	56.42±3.81	56.68±3.36	0.689
Dış Retina Akım Alanı (mm ²)	0.60±0.31	0.72±0.31	0.047
Koryokapillaris Akım Alanı (mm ²)	2.24±0.88	2.22±0.10	0.133
OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, FAZ: foveal avasküler bölge çevresinde 300 µm genişliğinde alan, SS: standart sapma, FAZFD: FAZ foveal yoğunluğu *: student’s t testi			

RSLT kalınlığı alt, üst ve nazal kadrantlarda benzerken temporal kadranda astım grubunda anlamlı düşük görüldü ($p = 0.015$). Ayrıca astım grubunda optik disk RPK iç disk yoğunlukları kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.001$) (Tablo3). Kontrol grubundan ve astım grubundan birer 14 yaş kız olgunun OKTA görüntü örnekleri şekil 10-13’de gösterilmiştir.

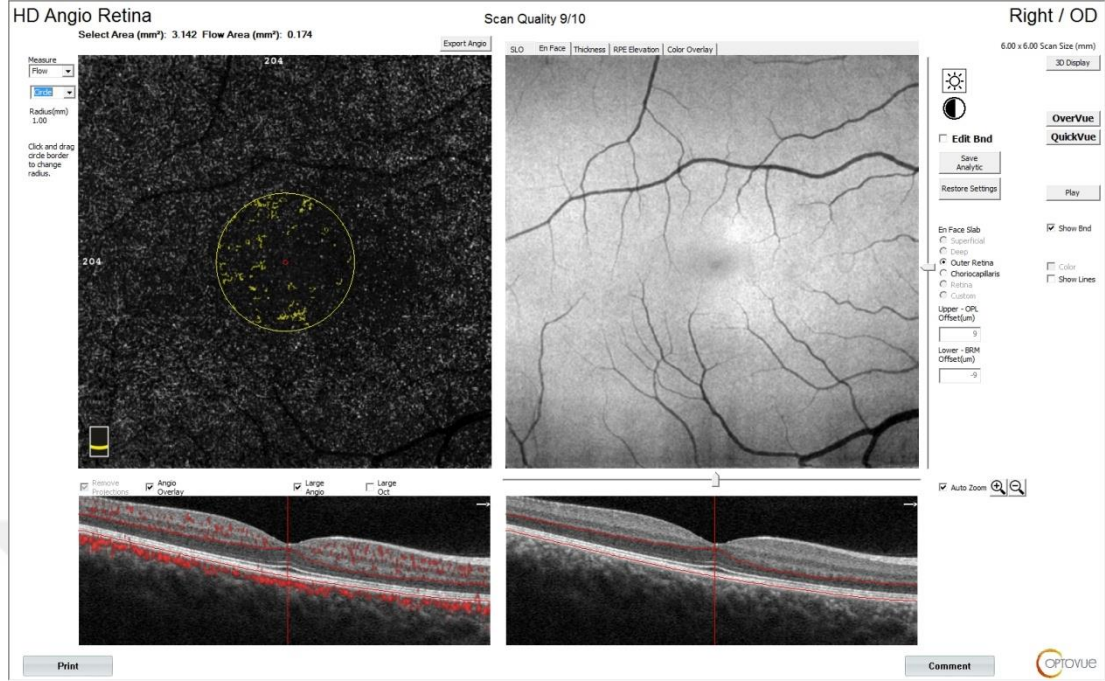
Tablo 3.Optik disk parametrelerinin OKTA sonuçları

	Astım Grubu (n= 60 göz)	KontrolGrubu (n= 60 göz)	P değeri*
RSLT Kalınlığı (µm) (Ortalama ± SS)	110.96 ± 25.81	117.80 ± 26.59	0.192
Alt Kadran (µm)	146.85 ± 21.77	145.52 ± 35.78	0.817
Üst Kadran (µm)	137.01 ± 22.17	146.15 ± 32.23	0.094
Temporal Kadran (µm)	72.58 ± 10.99	77.73 ± 9.73	0.015
Nazal Kadran(µm)	104.82 ± 21.95	105.95 ± 33.71	0.838
RPK Yoğunluğu (%) (Ortalama± SS)			
Tüm görüntü	49.76±1.91	49.03±2.72	0.111
İç disk	55.16±3.71	52.08±3.79	<0.001
Peripapiller	50.90±2.70	50.37±3.10	0.359

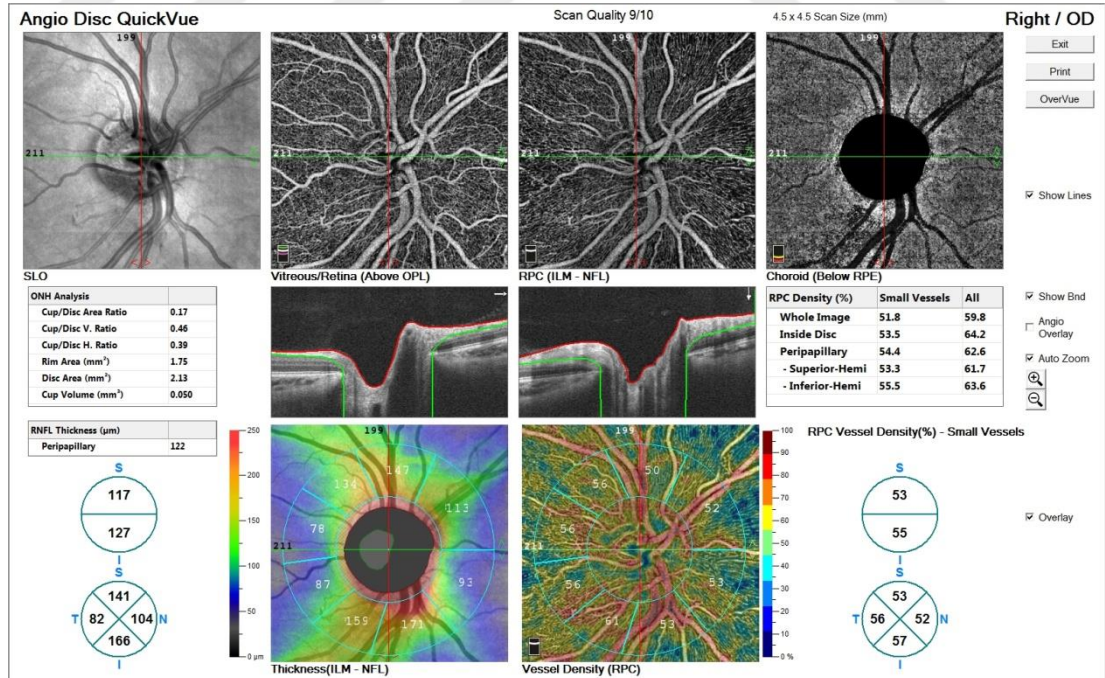
OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, RSLT: retina sinir lifi tabakası, RPK: radyal peripapiller kapiller, SS: standart sapma, *: student's t testi



Şekil 10:14 yaş kızkontrol gurubu OKTA retina akım alanı görüntüsü (Optovue RTVue XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA)



Şekil 11: 14 yaş kızhasta gurubu OKTA retina akım alanı görüntüsü (Optovue RTVue XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA)



Şekil 12: 14 yaş kızkontrol gurubu OKTA optik disk görüntüsü (Optovue RTVue XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA)

Tablo 4. Steroid kullanımının varlığına göre astım alt grupları arasında klinik ve laboratuvar parametreleri ve OKTA sonuçları

	Astım Alt grup Steroid (+) (n=34 göz)	Astım Alt grup Steroid (-) (n=26 göz)	p
MKK (µm) (Ortalama ± SS)	555.08 ± 25.06	575.23 ± 20.58	0.002*
GİB (mmHg) (Ortalama ± SS)	16.46 ± 1.94	17.30 ± 2.75	0.171*
Fovea Kalınlığı (µm) (Ortalama± SS)	240.11 ± 12.47	241.62 ± 18.04	0.708*
RSLT Kalınlığı (µm) (Ortalama ± SS)	109.67 ± 31.06	112.95 ± 14.92	0.647*
Alt Kadran (µm)	149.91 ± 23.98	142.13 ± 17.30	0.195*
Üst Kadran (µm)	136.67 ± 24.59	137.54 ± 18.35	0.888*
Temporal Kadran (µm)	74.50 ± 12.66	69.63 ± 7.02	0.106*
Nasal Kadran (µm)	104.64 ± 19.45	105.09 ± 25.84	0.942*
C-Reactif Protein (mg/L) Medyan Değer(çeyreklerarası aralık)	3.11 (3.02-3.30)	3.30 (3.14-11.60)	0.070**
Immunoglobulin E Medyan Değer(çeyreklerarası aralık)	207.00 (32.40-1050.00)	258.00 (113.00-611.00)	0.806**
Hemoglobin (g/dL)	13.24± 0.95	13.90± 1.40	0.165**
Eosinophil count (%) Medyan Değer(çeyreklerarası aralık)	3.20 (1.10-7.90)	3.20 (2.50-5.80)	0.979**
RSLT: retina sinir lifi tabakası, SS:standart Sapma, GİB: göz için basınç, MKK: merkezi kornea kalınlığı *: student's t testi ** : mann whitney u testi			

Steroid kullanımının varlığına göre astım alt grupları arasında YKP damar yoğunluğu, DKP damar yoğunluğu, FAZ alanı, FAZ FD, dış retina akım alanı, koryokapillaris akım alanı ve radyal peripapiller kapiller yoğunluk değerleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi (Tablo 5).

Tablo5. Steroid kullanımının varlığına göre astım alt grupları arasında makula ve optik disk parametrelerinin OKTA sonuçları

	Astım Alt Grup Steroid (+) (n=34 göz)	Astım Alt Grup Steroid (-) (n=26 göz)	P değeri*
YKP Damar Yoğunluğu (%)			
Tüm görüntü	51.62±2.54	50.85±2.22	0.238
Fovea	22.47±6.07	21.49±6.59	0.559
Parafovea	54.63±3.64	54.54±2.46	0.914
Perifovea	52.12±2.55	51.38±2.27	0.263
DKP Damar Yoğunluğu (%)			
Tüm görüntü	56.67±5.58	56.85±4.28	0.898
Fovea	38.88±5.93	39.53±7.67	0.718
Parafovea	59.83±3.81	59.85±2.94	0.986
Perifovea	58.06±6.16	58.50±4.56	0.772
FAZ Alanı (mm ²)	0.27±0.07	0.28±0.11	0.863
FAZ FD (%)	56.22±3.93	56.70±3.70	0.643
DışRetina Akım Alanı (mm ²)	0.63±0.37	0.56±0.20	0.439
Koryokapillaris Akım Alanı (mm ²)	2.23±0.12	2.28±0.07	0.061
RPK Yoğunluğu (%) (Ortalama± SS)			
Tüm görüntü	50.02±1.73	49.38±2.13	0.255
Inside disc	54.94±4.19	55.51±2.87	0.580
Peripapillary	51.31±2.23	50.28±3.27	0.167
OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, FAZ: foveal avasküler bölge, RSLT: retina sinir lifi tabakası, RPK: radyal peripapillar kapiller, SS: standart sapma, YKP: yüzeyel kapiller pleksus, DKP: derin kapiller pleksus, FAZ FD: FAZ foveal yoğunluğu, *: student's t testi			

Steroid kullanımına göre astım alt grupları ve kontrol grubunun klinik parametreleri ve optik disk ve retina OKTA sonuçları Tablo 6 ve 7’de gösterildi. MKK steroid(-) astım alt grubunda steroid(+) astım alt grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p=0.006 ve p=0.024). Temporal kadran RSLT kalınlığı da astım alt grupları arasında benzer iken steroid (-) astım alt grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı (p<0.01) (Tablo 6).

Tablo 6.Gruplar arası klinik ve OKTA parametrelerinin sonuçları

	Astım Alt grubu Steroid (+) (n=34 göz)	Astım Alt grubu Steroid (-) (n=26 göz)	Kontrol grubu (n=60 göz)	P değeri*
Merkezi kornea kalınlığı (μm) (Ortalama $\pm$ SS)	555.08 $\pm$ 25.06 [■]	575.23 $\pm$ 20.58 ^{▲■}	559.84 $\pm$ 25.39 [▲]	0.006
GİB (mmHg) (Ortalama $\pm$ SS)	16.46 $\pm$ 1.94	17.30 $\pm$ 2.75	17.78 $\pm$ 3.22	0.098
Fovea Kalınlığı (μm) (Ortalama $\pm$ SS)	240.11 $\pm$ 12.47	241.62 $\pm$ 18.04	242.91 $\pm$ 16.67	0.713
RSLT Kalınlığı (μm) (Ortalama $\pm$ SS)	109.67 $\pm$ 31.06	112.95 $\pm$ 14.92	117.80 $\pm$ 26.59	0.387
Alt Kadran (μm)	149.91 $\pm$ 23.98	142.13 $\pm$ 17.30	145.52 $\pm$ 35.78	0.603
Üst Kadran (μm)	136.67 $\pm$ 24.59	137.54 $\pm$ 18.35	146.15 $\pm$ 32.23	0.247
Temporal Kadran (μm)	74.50 $\pm$ 12.66	69.63 $\pm$ 7.02 [▲]	77.73 $\pm$ 9.73 [▲]	0.012
Nazal Kadran (μm)	104.64 $\pm$ 19.45	105.09 $\pm$ 25.84	105.95 $\pm$ 33.71	0.973
RSLT: retina sinir lifi tabakası, SS:standart sapma, GİB: göz içi basınç, *: tek yönlü anova testi [■] p= 0.06, [▲] p= 0.024, [▲] p= 0.01				

Gruplar arasında YKP damar yoğunluğu, DKP damar yoğunluğu, FAZ alanı, FAZ FD oranı ve dış retina akım alanı sonuçları benzer bulundu. Koryokapillaris akım alanı astım alt grupları arasında benzer iken steroid (-) astım grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p=0.037). Optik disk RPK iç disk yoğunluğu her iki astım alt grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (p=0.002 ve p=0.003) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arası makuler ve optik disk OKTA parametrelerinin sonuçları

	Astım Alt grup Steroid (+) (n=34 göz)	Astım Alt grup Steroid (-) (n=26 göz)	Kontrol grubu (n=60 göz)	P değeri*
YKP Damar yoğunluğu (%)				
Tüm görüntü	51.62±2.54	50.85±2.22	51.74±2.33	0.294
Fovea	22.47±6.07	21.49±6.59	22.81±6.96	0.711
Parafovea	54.63±3.64	54.54±2.46	54.97±2.37	0.766
Perifovea	52.12±2.55	51.38±2.27	52.21±2.28	0.337
DKP Damar yoğunluğu (%)				
Tüm görüntü	56.67±5.58	56.85±4.28	55.80±4.59	0.565
Fovea	38.88±5.93	39.53±7.67	39.33±8.60	0.945
Parafovea	59.83±3.81	59.85±2.94	59.28±3.19	0.662
Perifovea	58.06±6.16	58.50±4.56	57.36±4.83	0.626
FAZ Alanı(mm ²)	0.27±0.07	0.28±0.11	0.27±0.142	0.957
FAZ FD (%)	56.22±3.93	56.70±3.70	56.68±3.36	0.816
Dış Retina Akım Alanı (mm ²)	0.63±0.37	0.56±0.20	0.72±0.31	0.104
Koryokapillaris Akım Alanı (mm ²)	2.23±0.12	2.28±0.07 [•]	2.22±0.10 [•]	0.036
RPK Yoğunluğu (%) (ortalama ± SS)				
Tüm görüntü	50.02±1.73	49.38±2.13	49.03±2.72	0.171
Inside disc	54.94±4.19 [▲]	55.51±2.87 [■]	52.08±3.79 [▲] [■]	<0.001
Peripapillary	51.31±2.23	50.28±3.27	50.37±3.10	0.283
OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, FRK: foveal retina kalınlığı, FAZ: foveal avasküler bölge etrafında 300 µm genişliğinde alan, RSLT: retina sinir lifi tabakası, RPK: radyal peripapillar kapiller, SS: standart sapma, YKP: yüzeyel kapiller pleksus, DKP: derin kapiller pleksus, FAZ FD: FAZ foveal yoğunluğu, *: tek yönlü anova testi, [•] p= 0.037, [■] p=0.002, [▲] p= 0.003				

5. TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma çocuk popülasyonunda astımın retina ve optik disk mikrovasküler değişiklikleriyle ilişkisini OKTA ile değerlendiren ilk çalışmadır. Kontrollerle karşılaştırıldığında astımlı çocuklarda temporal kadran RSLT kalınlığı ve dış retina akım alanı değerleri daha düşük, optik disk RPK iç disk yoğunluğu seviyeleri daha yüksek bulundu.

Oküler kan akışındaki anormallikler (örn. direnç artışı), sistemik inflamasyon, endotelin benzeri sistemik vazokonstriktör seviyelerinde artış ve aksonlar üzerinde nöronal hasarla sonuçlanan gece hipoksisi, progresif RSLT kaybının bilinen mekanizmalarıdır. Bu sitokin salınımı ve bozulmuş oksidan / antioksidan dengesi tarafından tetiklenen kronik hipoksi ve sistemik inflamasyonun olası bir sonucu olabilir. Çalışmamızda astım grubunda kontrol grubuna göre temporal kadran RSLT ve dış retina akım alanı anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bununla birlikte, çalışmamızda astımlı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek optik disk RPK iç disk yoğunluğu değerleri görüldü. İnflamasyon ve yetersiz oksijenasyon meydana geldiğinde, kan damarları kendi kendine genişler (70). Bu nedenle, retinal-vasküler değişiklikler gelişebilir.

Sağlıklı pediatrik bireylerin maküler mikrovasküler ölçümleri daha önce bildirilmiştir (71). Daha önceki çalışmalar yaş, cinsiyet ve ambliyopi gibi çeşitli değişkenlerin retina ve koroidal kapiller pleksusların yoğunluğunu etkileyebileceğini göstermiştir (71,72). Bunun yanında diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik çocuklarda, OCTA ile FAZ alanının genişlemiş olduğu bildirilmiştir (73). Başka bir çalışmada, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, tip 1 diyabetli çocuklarda OKTA bulguları açısından anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (73,74). Veronese ve arkadaşları (75), pediatrik popülasyonda koroidal neovaskülarizasyonun ve bunlarla ilişkili vasküler paternlerin OKTA ile değerlendirebildiğini ve karakterize edilebildiğini belirtti. OKTA, çocuklarda retinal arter tıkanıklığı gibi akut olaylarda da ilerleyici retinal vasküler perfüzyon bozukluğunun net bir şekilde

görselleştirilmesini sağlar ve standart floresan anjiyografiye bir alternatif olabilir (76).

Etiyolojide inflamasyonun rol oynadığı koroidal neovaskülarizasyon, diyabet, prematüre retinopatisi gibi pek çok oküler ve sistemik hastalıkta retina ve optik disk damar yapısında değişiklikler olabileceği bilinmektedir (75,77,78,79). Diyabetik (75) ve prematüre retinopatisi (80) olan çocuklarda retinal mikrovasküler paternlerde azalma olduğu bildirilmiştir. Farmakolojik tedavi ve astım yönetim standart kılavuzlarındaki son gelişmelere rağmen astım, çocuklarda önemli morbiditeye neden olmaya devam etmektedir. Astımlı hastalarda göz bulguları ile ilgili çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır (79-85). Çoğu astımlı çocuklarda intranazal veya inhale kortikosteroid kullanımı hakkındadır ve sonuçları tartışmalıdır. Bir çalışmada, steroid kullanımı olan hastalarda RSLT kalınlığı daha düşük bulunurken bu çalışmanın aksine Dereci ve arkadaşları (79) yaptıkları çalışmada inhale flutikazon propiyonat kullanan astımlı çocukların, kontrol grubuyla benzer peripapiller RSLT ölçümlerine sahip olduğunu bildirmiştir. Johnson ve arkadaşları (82) yaptıkları çalışmada astımlı çocuklarda kısa süreli (6-24 ay) normal dozda inhale flutikazon kullanımının MKK ve GİB üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını gösterdi. Çalışmamızda astımlı çocuklarda inhale steroid kullanmayanlarda steroid kullanan astımlı çocuklara ve kontrollere göre temporal kadran RSLT değerleri anlamlı olarak daha düşük, MKK değerleri ise anlamlı yüksek saptandı. Bununla birlikte, gruplar arasında GİB değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu RSLT değişikliğinin steroid kaynaklı GİB yükselmesine bağlı olmadığı, ancak astım patofizyolojisinde önemli rol oynayan inflamasyona (14) bağlı olabileceği düşünüldü.

Arjamaa ve arkadaşları (86) hipoksiye bağlı RPE hücrelerinden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve İL-1, İL-6 gibi diğer inflamatuvar mediyatör üretiminin arttığını gösterdiler. Astım patofizyolojisinde de inflamasyonun önemli rol aldığı ve VEGF ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin artmış olduğu bilinmektedir (87-89). Çalışmamızda steroid (-) astım alt grupta koryopakillaris akım alanının ve optik disk RPK iç disk yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu görüldü. Bu artışın direkt astımda rol oynayan inflamasyon kaynaklı üretilen VEGF gibi vazodilatasyon ve permeablite artışı yapan mediyatörler aracılığıyla olabileceği gibi kornik hipoksiye bağlı RPE'den salınan VEGF'e de bağlı olabileceği düşünüldü.

Steroid (+) astım alt grubunda ise koryokapillaris akım alanının kontrol grubuyla benzer görülmesi steroidlerin inflamasyonu baskılama ve inflamatuvar mediyatör salınımını azaltma etkilerine (90) bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda şu kısıtlılıkları mevcuttur: Birincisi, hasta sayısı göreceli olarak azdır. İkincisi, sonuçları etkileyebilecek bir parametre olan gözün aksiyal uzunlukları, çocuk popülasyonunun çeşitli oftalmik cihazlarla göz muayenelerinin zorluğundan dolayı ölçülemedi. Son olarak, astım grubunda kırma kusuru olan göz sayıları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi. Bu kırılma kusurları $\leq \pm 1.75$ Dioptrydi. Bu nedenle sonuçların etkilenmeyeceği düşünüldü.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, OKTA ile astımlı çocuklarda daha düşük temporal kadran RSLT değerleri ve dış retina akım alanı ve daha yüksek RPK iç disk yoğunluğu seviyeleri görülebilir. Bu sonuçlar, astımın retina mikrovasküler sistemini nasıl etkileyebileceğinin anlaşılmasına ışık tutabilir.

Astım patogeneğinde rol oynayan hava yolu inflamasyonu, tıkanıklık ve hipoksinin, retina OKTA parametrelerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Takiplerde akılda tutulmalıdır ki makula ve optik sinir başındaki damar yoğunluklarının azalması, bu çocuklarda görme derecelerini etkileyebilir. Görme fonksiyonlarını korumak için bu hastaların izlenmesini sağlamak ve uygun tedaviyi reçete etmek gerekir. Bu nedenle çocuk kliniklerinde astım tanısı konulan çocukların sistemik inflamasyon ve hipoksemi sonucu ortaya çıkan ciddi retinal mikrovasküler değişiklikler gelişmeden önce göz muayenesi yaptırmalarını önermekteyiz. Astım takibinde, dekompanzasyon gelişmeden hastanın erken dönemde tespiti açısından OKTA faydalı bir belirteç olabilir. Sonuçlarımızın desteklenmesi için randomize, geniş hasta serisi içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Locksley RM. 2010. Asthma and allergic inflammation. Cell 140(6):777-783
2. Stekine JW, Woodard CR Borish L. Role of Hypoxia in Inflammatory Upper Airway Disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8(1):16-20.
3. Maselli R, Paciocco G. Asthma Pathophysiology of the Bronchial Obstruction. Allergy. 2000;55 Suppl 61:49-51.
4. Abadoğlu Ö, Başıyigit İ, Bayek S, Bayındır Ü, Bayram H, Bulut İ, Ceyhan B, Çımrın A, Çokuğraş H, Dağlı E, Dursun B. A, Ediger D, Erdinç M, Erkan F, Gemicioğlu B, Güler N, Kalyoncu F, Karadağ B, Karakaya G, Karakoç G, Kurt E, Mısırlıgil Z, Oğuzülgen K.İ, Saçkesen C, Songür N, Şekerel E.B, Tanaç R, Tuncer A, Türkteş H, Türkteş İ, Yıldız F, Yorgancıoğlu A, Yüksel H. 2010. Türk Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavi Rehberi.
5. Stanga PE, Papayannis A, Tsamis E, Chwiejczak K, Stringa F, et al. Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography of Pediatric Macular Diseases. Dev Ophthalmol 2016;56:166-173
6. Lonngi M, Velez FG, Tsui I, Davila JP, Rahimi M, et al. Spectral-domain Optical Coherence Tomographic Angiography in Children With Amblyopia. JAMA Ophthalmol. 2017;135:1086-91.
7. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, İntepe YS, Muhafız E, Gürdal C. Evaluation of the macular choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Clin Exp Ophthalmol. 2016; 44(1):74.
8. Xin C, Wang J, Zhang W, Wang L, Peng X. Retinal and choroidal thickness evaluation by SD-OCT in Adults with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAS). Eye (Lond). 2014;28(4):415-421
9. Ogan N, Ozer PA, Kocamaz MF, Akpınar EE, Baha A, Gulensoy ES. Short-term Variations of Optic Coherence Tomography Findings in Mild and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eye (Lond). 2020;34(5):923-933.
10. Adžić-Zečević A, Miloško B, Janićijević-Petrović MA. Vascular Changes in the Retina in Patients With Chronic Respiratory Insufficiency. Vojnosanit Pregl. 2014;71(12):1132-1137.

- 11.Ozcimen M, Sakarya Y, Kurtipek E, Bekci TT, Goktas S, Sakarya R, at al. Peripapillary choroidal thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016;35(1):26-30.
- 12.Expert Panel Report 3:Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl):S94-138.
13. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5 Suppl 1:S2-6.
- 14.Parker MJ. Asthma.*Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):667-684.
15. Lommatzsch M, Virchow JC. Asthma-Diagnostik: Aktuelle Konzepte und Algorithmen. *Allergologie* 2012;35:454–467.
16. Brigham EP, West NE Diagnosis of Asthma: diagnostic testing. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5Suppl 1:S27-30.
- 17.Tutluoğlu, B . Astım Tanı, Takip ve Tedavisi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği* 8 2016; 24-30
18. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention revised 2006. Medical Communications Resources, NIH publication. (2006)
19. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008; 63:1–121.
- 20.Gross K. M, PonteC. M.New strategies in the medical management of asthma. *Am Fam Physician*. 1998;58(1):89-100, 109-112.
21. Rowe B. H, Keller J. L, Oxman A. D. Effectiveness of Steroid Therapy in Acute Exacerbations of Asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 1992;10:301–310.
- 22.Kamada A. K, Szeffler S. J, Martin R. J, Boushey H. A, Chinchilli V. M, Drazen J. M, et al. Issues in the Use of inhaled Glucocorticoids. Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1739–1748.
23. Szeffler S. J, Phillips B. R, Martinez F. D, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233-242.
24. Simons F. E, Villa J. R, Lee B. W, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694-698.

25. Nelson H. S, Weiss S. T, Bleecker E. R, Yancey S. W, Dorinsky P. M. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
26. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985;15:79-85.
27. Williams S. J, Winner S. J, Clark T. J. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981;36:629-632
28. Fuhrmann S. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *Curr Top Dev Biol.* 2010;93:61-84
29. Joel B. M, Nadean L. B. Eye organogenesis: A hierarchical view of ocular development. *Curr Top Dev Biol.* 2019;132:351-393.
30. Mrinali P. G, Alexandra A. H, Theodor S, Chi-Chao C. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol.* Basel, Karger, 2016, vol 55, pp 7–17
31. İsmail M. Layers of the Bulbus Oculi: An Anatomic and Histological Review. *Eurasian J Med* 2006;38:124-129
32. Ao J, John Wood P.M, Chidlow G, Gillies M.C, Casson R. J. Retinal pigment epithelium in the pathogenesis of age-related macular degeneration and photobiomodulation as a potential therapy? *Clin Exp Ophthal:mol.* 2018;46(6):670-686.
33. Kawamura S, et al. Rod and cone photoreceptors: molecular basis of the difference in their physiology. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2008. PMID: 18514002 Review.
34. R A Bone, J T Landrum, L Fernandez, S L Tarsis. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis S.* 1988;29(6):843-849.
35. Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.p:14-15
36. Quinn N, Csincsik L, Flynn E, Curcio A. C, Kiss S, Sadda S. R, Hogg R, Peto T, Lengyel I. The clinical relevance of visualising the peripheral retina *Prog Retin Eye Res.* 2019;68:83-109
37. Michalinos A, et al. Anatomy of the Ophthalmic Artery: A Review concerning Its Modern Surgical and Clinical Applications. *Anat Res Int.* 2015. PMID: 26635976
38. Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal Vasculatur Development in Health and Disesease. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Mar;63:1-19.

39. Hayreh S. S. Orbital vascular Anatomy . Eye (Lond). 2006;20(10):1130-1144.
40. Hayreh S. S. The Ophthalmic Artery. Brit. J. Ophthal. 1962;46:212.
41. Bilgin A.B. Retinanın vasküler anatomisi. Retina-Vitreus, 2012;20, 1-5.
42. Pericytes in the Retina. Trost A, Bruckner D, Rivera FJ, Reitsamer HA. Adv Exp Med Biol. 2019;1122:1-26.
43. Blood-retinal barrier. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Eur J Ophthalmol. 2011;21 Suppl 6:S3-9.
44. Sadun AA, Rubin MR. Neuro-ophthalmology. In: Yanoff M, Duker SJ. Ophthalmology. Mosby international ltd. 11.2.1-4, 1999.
45. Mutlu F.M. Görme yollarının anatomisi ve optik sinirin topografik organizasyonu. TOD Ankara Subesi 25. Ulusal Oftalmoloji Kursu Kitabı. Nörooftalmoloji. Ankara: Onur Matbaacılık, 1-8, 2005.
46. Borrelli E, Sarraf D, et al. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. Prog Retin Eye Res. 2018;67:30-55.
47. Sellheyer K. Development of the choroid and related structures. Eye (Lond). 1990. PMID: 2199235 Review.
48. Debora L, Wallman N. The Multifunctional Choroid. Prog Retin Eye Res. 2010 March; 29(2): 144–168.
49. Summers A. J. The Choroid as a Sclera Growth Regulator. Exp Eye Res. 2013 September;114: 120–127.
50. Recep Ö. F, 2016. Göz Anatomisi. Ankara : Dünya Tıp Kitapevi, 137-144.
51. Snell R. S, Lemp M. A, 1998. Clinical Anatomy of the Eye. Blackwell Science Inc, Second Edition, 157-160.
52. Albert D. M, Miller J. W, 2008. Albert & Yacobi's Principles and Practice of Ophthalmology [Kitap]. - Philadelphia : Elsevier Inc, Third Edition : s. 1658-1660.
53. Guyer D. R, Schachat A. P, Green W. R, 1989. The choroid: structural considerations. Retina, 17-31.
54. Schrödl F, De Stefano M, Reese S, Brehmer A, Neuhuber W. Comparative anatomy of nitrenergic

intrinsic choroidal neurons (ICN) in various avian species. *Exp. Eye Res* 2004;78:187–196.

55. Uddman R. J, Alumets B, Ehinger R, Hakanson I, Loren I, Sundler F. Vasoactive intestinal peptidenerve in ocular and orbital structures of the cat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1980;19:878–885.

56. Stone RA. Vasoactive intestinal polypeptide and the ocular innervation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1986;27:951–957.

57. Bill A. Some aspects of the ocular circulation. (Friedenwald Lecture). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1985;26:410–424.

58. Borrelli E, et al. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2018. PMID: 30059755 Review.

59. Tasman W., Jaeger EA.. *Duane's Ophthalmology*, Volume 1. 2007 Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. Chapter 22.

60. Choroidal biomarkers. Pichi F, Aggarwal K, Neri P, Salvetti P, Lembo A, Nucci P, Gemmy Cheung CM, Gupta V. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(12):1716-1726.

61. Krebs, W.; Krebs, I. *Primate Retina and Choroid: Atlas of Fine Structure in Man and Monkey*. Springer-Verlag; New York: 1991.

62. Hogan, M.J., Alvarado, J.A., Wedell, J.E., 1971. *Histology of the Human Eye*, Philadelphia, WB Saunders.

63. Bhutto, I., Luty, G., 2012. Understanding age-related macular degeneration(AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol. Aspects Med*. 33,295–317.

64. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis) *Am J Ophthalmol*. 2009;148:266–271.

65. Hagag AM, Gao SS, Jia Y, Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol*. 2017;7:115-29

66. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A Review of Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015;1:5.

67. Chalam KV, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016. PMID: 27195091

68. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:1-55.
69. Koustenis Jr A, Harris A. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(1):16-20.
70. Adžić-Zečević A, Miloško B, Jančićević-Petrović MA. Vascular changes in the retina in patients with chronic respiratory insufficiency. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(12):1132-1137.
71. Borrelli E, Lonngi M, Balasubramanian S, Tepelus TC, Baghdasaryan E, et al. Macular microvascular networks in healthy pediatric subjects. *Retina* 2018;39:1216-1224.
72. Chen W, Lou J, Thorn F, Wang Y, Mao J, et al. Retinal Microvasculature in Amblyopic Children and the Quantitative Relationship Between Retinal Perfusion and Thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:1185-1191.
73. Niestrata-Ortiz M, Fichna P, Stankiewicz W, Stopa M. Enlargement of the foveal avascular zone detected by optical coherence tomography angiography in diabetic children without diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:689-697.
74. Gołębiewska J, Olechowski A, Wysocka-Mincewicz M, Odrobina D, Baszyńska-Wilk M, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One* 2017;12:e0186479.
75. Veronese C, Maiolo C, Huang D, Jia Y, Armstrong GW, et al. Optical coherence tomography angiography in pediatric choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2016;2:37-40.
76. Hautz W, Gołębiewska J, Czeszyk-Piotrowicz A. Optical Coherence Tomography-Based Angiography in Retinal Artery Occlusion in Children. *Ophthalmic Res* 2018;59:177-181.
77. Bowl W, Bowl M, Schweinfurth S, Holve K, Knobloch R, et al. OCT Angiography in Young Children with a History of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmol Retina* 2018;2:972-978.
78. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, Albers F, Yancey S, Ortega H, Forshag M, Lin X, Dalal AA. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1488-1495.

- 79.** Dereci S, Pirgon O, Akcam M, Turkyilmaz K, Dunder B. Effect of inhaled fluticasone propionate on retinal nerve fiber layer thickness in asthmatic children. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25(6):535-538.
- 80.** Ratner P, Van Bavel J, Mohar D, Jacobs RL, Hampel F, Howland W, Karwal R. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(2):141-147.
- 81.** Gunay M, Dogru M, Celik G, Gunay BO. Swept-source optical coherence tomography analysis in asthmatic children under inhaled corticosteroid therapy. *CutanOculToxicol.* 2019;38(2):131-135.
- 82.** Johnson LN, Soni CR, Johnson MA, Madsen RW. Short-term use of inhaled and intranasal corticosteroids is not associated with glaucoma progression on optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(5):695-700.
- 83.** Alsaadi MM, Osuagwu UL, Almubrad TM. Effects of inhaled fluticasone on intraocular pressure and central corneal thickness in asthmatic children without a family history of glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19(3):314-319.
- 84.** Baan EJ, van den Akker ELT, Engelkes M, de Rijke YB, de Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KM, Janssens HM. Hair cortisol and inhaled corticosteroid use in asthmatic children. *PediatrPulmonol.* 2020;55(2):316-321.
- 85.** Bindewald-Wittich A, Milojcic C, Pfau M, Holz FG. Bilaterale multifocale Pigment epithel abhebungen in Assoziation mit inhalativen Kortikosteroiden [Bilateral multifocal pigment epithelial detachments associated with inhaled corticosteroids]. *Ophthalmologe.* 2019 ;116(9):887-892.
- 86.** Arjamaa O, Aaltonen V, Piippo N. Et al. Hypoxia and inflammation in the release of VEGF and interleukins from human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(9):1757-1762.
- 87.** Harkness LM, Ashton AW, Burgess JK. Asthma is not only an airway disease, but also a vascular disease. *Pharmacol Ther.* 2015. PMID: 25460035.
- 88.** Wilson JW, Hii S. The importance of the airway microvasculature in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6(1):51-5.
- 89.** Meyer N, Akdis CA. Vascular endothelial growth factor as a key inducer of angiogenesis in the asthmatic airways. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):1-9.
- 90.** Barnes PJ. Glucocorticosteroids. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;237:93-115.

8.EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Formu

HATAY MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Astımlı çocuklarda optik disk ve retinal mikrovasküler değişikliklerin optik koherens tomografi anjiyografi ile değerlendirilmesi		
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2020/23		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY		
	TELEFON	0326 245 51 14		
	FAKS	0326 245 51 14		
	E-POSTA	tipetik@gmail.com		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Bengi Ece KURTUL		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları Anabilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Diş Hekimliği Fakültesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Astımlı çocuklarda optik disk ve retinal mikrovasküler değişikliklerin optik koherens tomografi anjiyografi ile değerlendirilmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/23

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05/02/2020-24	1
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
		☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12	Tarih: 06/02/2020		
	KARAR 12- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Bengi Ece KURTUL'un "Astımlı çocuklarda optik disk ve retinal mikrovasküler değişikliklerin optik koherens tomografi anjiyografi ile değerlendirilmesi" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım
Prof.Dr.Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi			H ☒

9. ÖZGEÇMİŞ

doğdum. İlköğrenimimi Saraççeşme İlköğretim Okulunda, lise öğrenimimi Siirt Türk Telekom Fen Lisesinde tamamladım. 2010 yılında kazandığım Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini 2016 yılında tamamladım. Mardin Kızıltepe Toplum Sağlığı Merkezinde 7 ay mecburi hizmet kapsamında görev yaptım. 2017 yılı nisan ayında Eylül-2016 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile yerleştiğim Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. Halen görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.