



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PEDİATRİK TALASEMİ OLGULARINDA RETİNAL ve
KOROİDAL MİKROVASKÜLER YAPININ OPTİK KOHERENS
TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ YARDIMI ile İNCELENMESİ**

Dr. Umay Güvenç İbas

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**PEDİATRİK TALASEMİ OLGULARINDA RETİNAL ve
KOROİDAL MİKROVASKÜLER YAPININ OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ ANJİOĞRAFİ YARDIMI İle İNCELENMESİ**

Dr. Umay Güvenç İbas

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurten Ünlü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyimlerini ve bilgi birikimini hiç yorulmadan ve bıkmadan, sabırla paylaşan; daha iyi bir hekim olabilmem için desteğini hep arkamda hissettiğim Klinik Eğitim Sorumlusu hocam sayın **Prof. Dr. Ayşe Burcu** 'ya,*

*Beni her konuda cesaretlendiren, iyi bir cerrah olabilmem için desteğini hiç esirgemeyen, tez sürecimde her zaman yanımda olan tez danışmanım ve Klinik İdari Sorumlusu hocam sayın **Prof.Dr. Nurten Ünlü** ' ye,*

*Eğitim sürecim boyunca bizi her zaman koruyup kollayan, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen değerli hocam, önceki Klinik İdari ve Eğitim Sorumlumuz sayın **Doç. Dr. Firdevs Örnek** 'e,*

*Asistanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım, **Prof. Dr. Deniz Somer** 'e, **Prof. Dr. Mehmet Akif Acar** 'a, **Prof.Dr. Fatma Akbaş Kocaoğlu** 'na, **Prof.Dr. Züleyha Yalnız Akkaya** 'ya, **Prof.Dr. Dicle Hazırolan** 'a ,**Doç.Dr. Güner Üney** 'e, **Doç. Dr. Gülizar Demirok** 'a, **Doç. Dr. Evin Şingar** 'a, **Doç.Dr. Gülten Sungur** 'a, **Doç.Dr. Yasemin Katırcıoğlu** 'na, **Doç.Dr. Dilek Yüksel** 'e, **Doç. Dr. Tuba Çelik** 'e **Uzm. Dr. Gül Yılmaz Çınar** 'a, **Uzm. Dr. Selma Uzman** 'a, **Uzm. Dr. Gözde Orman** 'a, **Uzm. Dr. Özlem Candan** 'a, **Uzm. Dr. Dudu Deniz Başman** 'a, **Uzm. Dr. Yasemin Topalak** 'a*

*Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum **asistan arkadaşlarıma**, uzmanlık eğitim sürem boyunca her zaman yardımcı olan **ameliyathane, servis hemşire ve personelimize**,*

*Bugünlere gelmemde her zaman maddi ve manevi her türlü desteği veren canım babam **Hasan Güvenç** 'e, annem **Funda Güvenç** 'e, kardeşim **İlay Güvenç** 'e ve eşim **Mustafa İbas** 'a,*

*Tezimin yürütüldüğü dönemde ortaya çıkan COVID-19 pandemisinde canla başla çalışan **bütün sağlık çalışanlarına**, teşekkürlerimi sunarım.*

Umay GÜVENÇ İBAS
Ankara – 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RETİNA VE KOROİD ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ	3
2.1.1. Retina Anatomisi	3
2.1.2. Koroid Anatomisi.....	5
2.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ(OKT).....	5
2.2.1. Optik Koherens tomografi ile Normal Retinal Histolojik Yapının Görüntülenmesi.....	7
2.2.2. Optik Koherens Tomografi (OKT) ile Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı (RSLTK) Haritası	8
2.2.3. Fundus Otofloresans Görüntüleme (FOF).....	9
2.3. RETİNAL VE KOROİDAL KAN DOLAŞIMI VE GÖRÜNTÜLENMESİ	9
2.3.1 Retinal Kan Dolaşımı.....	9
2.3.2 Koroidal Dolaşım.....	10
2.4. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ (OKTA)	11
2.4.1. Retinal Mikrovasküler Yapının Optik Koherens Tomografi Anjiografi ile İncelenmesi	13
2.5. TALASEMİLER.....	15
2.5.1. Patofizyoloji.....	16
2.5.2. Alfa Talasemiler.....	16
2.5.3. Beta Talasemiler	16

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. BETA TALASEMİ GRUBUNUN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	25
3.2. KONTROL GRUBU KRİTELERİ	25
3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ	26
3.4. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN İNCELENMESİ.....	26
3.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ ÖLÇÜM PARAMETRELERİ.....	28
3.5.1. OKTA ile Parafoveal Damar Dansitelerinin Ölçümü	28
3.5.2. OKTA ile OSB Analizi.....	31
3.5.3. OKTA ile Optik Sinir Damar Dansitelerinin Ölçümü.....	31
3.5.4. OKTA ile RSLTK Analizi	32
3.5.5. OKTA ile Koroid Kalınlığı Ölçümü	33
3.6. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ	33
3.7. İSTATİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR	35
4.1. TALASEMİ MAJÖR GRUBU İLE TALASEMİ MİNÖR ve KONTROL GRUBU KARŞILAŞTIRMASI	35
4.2. TALASEMİ MAJÖR GRUBU	41
4.3. TALASEMİ MAJÖR GRUBUNUN KORELASYON ANALİZİ SONUÇLARI	47
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKLAR	68
EKLER.....	76
EK-1. SBÜ, GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI AKADEMİK KURULU'NDAN TEZ KONUSU ONAYI.....	76
EK-2. SBÜ, ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ETİK KURUL ONAYI	77

KISALTMALAR

AI	: Asirkülerite indeksi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BMA	: Bruch membran açıklığı
C/D	: Cup/Disk oranı
DA	: Disk alanı
Dbil	: Direkt billuribin
DD	: Damar dansitesi
DEA	: Demir eksikliği anemisi
di-ppDD	: Disk içi peripapiller damar dansitesi
DKP	: Derin kapiller pleksus
DM	: Diyabetes mellitus
EDI-OKT	: Enhanced depth imaging optik koherens tomografi
İİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
EKO	: Ekokardiyografi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
ELM	: Eksternal limitan membran
FAZ	: Foveal avasküler zon
FD	: Foveal dansite
FK	: Foveal kalınlık
FOF	: Fundus otofloresans
Hb	: Hemoglobin (g/dL)
Htc	: Hematokrit sayısı
IH	: Inferior hemisfer
İLM	: İnternal limitan membran
k-FA	: Koryopakillaris foveal akım alanı
KK-t,f,n	: Koroid kalınlığı (temporal, subfoveal, nazal)
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini (pikogram)
MCHC	: Ortalam eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (pg/hücre)
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi (fL)
MDDD	: Makula derin damar dansitesi

MDDD-F	: Makula derin damar dansitesi, fovea
MDDD-PF	: Makula derin damar dansitesi, parafovea
MDDD-PFt	: Makula derin damar dansitesi, temporal parafovea
MDDD-PFs	: Makula derin damar dansitesi, superior parafovea
MDDD-PFn	: Makula derin damar dansitesi, nazal parafovea
MDDD-PFi	: Makula derin damar dansitesi, inferior parafovea
MDDD-Pe	: Makula derin damar dansitesi, perifovea
MK	: Makula kalınlığı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MYDD	: Makula yüzeyel damar dansitesi
MYDD-F	: Makula yüzeyel damar dansitesi, fovea
MYDD-PF	: Makula yüzeyel damar dansitesi, parafovea
MYDD-PFt	: Makula yüzeyel damar dansitesi, temporal parafovea
MYDD-PFs	: Makula yüzeyel damar dansitesi, superior parafovea
MYDD-PFn	: Makula yüzeyel damar dansitesi, nazal parafovea
MYDD-PFi	: Makula yüzeyel damar dansitesi, inferior parafovea
MYDD-Pe	: Makula yüzeyel damar dansitesi, perifovea
OD/h	: Optik disk horizontal çapı
OD/v	: Optik disk vertikal çağı
OKT	: Optik koherens tomografi
OKTA	: Optik koherens tomografi anjiyografi
OSB	: Optik sinir başı
PeK	: Perifoveal retinal kalınlık
PERIM	: Foveal avasküler zon çevresi
pfDD	: Parafoveal damar dansitesi
PK	: Parafoveal retinal kalınlık
PK-t,s,n,i	: Temporal, superior, nazal ve inferior parafoveal retinal kalınlık
PKE	: Psödoksantoma elastikum
Plt	: Platelet sayısı
PPA	: Peripapiller atrofi
ppDD	: Peripapiller damar dansitesi
ppDDSH	: Superior hemisfer peripapiller damar dansitesi

ppDDIH	: Inferior hemisfer peripapiller damar dansitesi
ppDDt,s,n,i	: Peripapiller damar dansitesi temporal, superior, nazal, inferior kadran
RA	: Rim alanı
r-FA	: Retinal foveal akım alanı
RPK	: Radyal peripapiller kapiller
RSLT	: Retinal sinir lifi tabakası
RSLTK	: Retinal sinir lifi tabakası kalınlığı
RVT	: Retinal venöz tortuozite
SD-OKT	: Spektral domain optik koherens tomografi
SH	: Superior hemisfer
SKP	: Süperfisial kapiller pleksus
SSADA	: Split spektrum amplitud dekorelasyon anjiyografi
sT₄	: Serbest T ₄ tiroid hormonu
SVK	: Süperfisial vasküler kompleks
Tbil	: Total billuribin
TD-OKT	: Time domain optik koherens tomografi
Tİ-MDDD	: Tüm imaj makula derin damar dansitesi
Tİ-MYDD	: Tüm imaj makula yüzeysel damar dansitesi
Tİ-ppDD	: Tüm imaj peripapiller damar dansitesi
TMA	: Beta talasemi majör
TMI	: Beta talasemi minör
TÖ	: Transfüzyon öncesi
TS	: Transfüzyon sonrası
TSH	: Tiroid stimüle edici hormor
VKI	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1.1. Talasemi grupları ile kontrol grubunun demografik özellikler, görme keskinliği ve göz içi basınçları açısından karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.1.2. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu makula yüzeyel damar dansitesi ölçümleri karşılaştırması.....	36
Tablo 4.1.3. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu MDDD ölçümleri karşılaştırması.....	37
Tablo 4.1.4. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu makula kalınlık ölçümleri karşılaştırması	38
Tablo 4.1.5. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı karşılaştırması.....	38
Tablo 4.1.6. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu optik sinir başı analiz sonuçları karşılaştırması.....	39
Tablo 4.1.7. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu peripapiller damar dansiteleri.....	40
Tablo 4.1.8. Talasemi major, talasemi minor ve kontrol grubunun koroid kalınlığı değerleri.....	40
Tablo 4.2.1. Transfüzyon öncesi ve sonrası değerlendirilen talasemi majörlü olguların demografik verileri ile kullanılan şelatör ve splenektomi ile ilgili bilgiler	41
Tablo 4.2.2. Transfüzyon öncesi ve sonrası değerlendirilen talasemi majörlü olguların organ tutulum parametreleri	42
Tablo 4.2.3. Talasemi major hastalarında kan parametreleri.....	43
Tablo 4.2.4. Talasemi majör hastalarında göz muayene bulguları	44
Tablo 4.2.5. Talasemi majör hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası MYDD ölçümleri, FAZ ve FAZ ilişkili parametreler.....	44
Tablo 4.2.6. Talasemi major hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası MDDD ölçümleri	45
Tablo 4.2.7. Talasemi majör hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası makula kalınlıkları.....	45
Tablo 4.2.8. Talasemi majör hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası ppRSLTK ölçümleri	46

Tablo 4.2.9. Talasemi majör hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası pp damar dansiteleri.....	46
Tablo 4.2.10. Transfüzyon öncesi ve sonrası talasemi major hastalarının koroid kalınlıkları.....	47
Tablo 4.3.1. Talasemi majör grubu yaş ve VKİ ile OKTA parametreleri korelasyon analizi	48
Tablo 4.3.2. TMA grubu yaş ve VKİ ile OSB, MK, RSLTK, KK parametreleri korelasyon analizi	49
Tablo 4.3.3. TMA grubu şelatör dozu ve splenektomi süresi ile OKTA parametreleri korelasyon analizi.....	49
Tablo 4.3.4. Talasemi majör grubu şelatör dozu ve splenektomi süresi ile OSB, MK, RSLTK, KK parametreleri korelasyon analizi sonuçları	50
Tablo 4.3.5. TMA grubu laboratuvar değerleri ile OKTA parametreleri korelasyon analizi sonuçları	51
Tablo 4.3.6. TMA grubu laboratuvar sonuçları ile OSB, MK, RSLTK, KK parametreleri korelasyon analizi.....	52
Tablo 4.3.7. Talasemi majör grubu MRG sonucuna göre kalpte demir birikimi düzeyi durumlarına göre OKTA parametreleri,OSB analiz sonuçları, MK ve ppRSLTK sonuçları karşılaştırılması	52
Tablo 4.3.8. Talasemi majör grubu MRG sonucuna göre karaciğerde demir birikimi düzeyi durumlarına göre OKTA parametreleri,OSB analiz sonuçları, MK ve ppRSLTK sonuçları karşılaştırılması	53
Tablo 4.3.9. Talasemi majör grubu kullanılan şelatör türüne göre OKTA parametrelerinin karşılaştırma sonuçları.....	54
Tablo 4.3.10. Talasemi majör grubu kullanılan şelatör türüne göre OSB analiz sonuçları, MK ve ppRSLTK parametrelerinin karşılaştırma sonuçları.....	54
Tablo 4.3.11. Talasemi majör grubun damarlarda kıvrımlanma artışı durumuna göre Hb, Hct, Ferritin ve Plt değerleri karşılaştırması	55
Tablo 4.3.12. Talasemi majör grubun sıkışık disk durumuna göre Hb, Hct, Ferritin ve Plt değerleri karşılaştırması.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

- Şekil 2.1.1.** Makulanın topografik olarak bölümleri; (a) umbo, (b) foveola (0.35 mm), (c) (1.5 mm) fovea, (c-d) 0.5 mm genişliğinde annüler zon olan parafovea, (d-e) 1.5 mm genişliğinde annüler zon yapısı ile perifovea ve tüm bu alanları kapsayan (e) makula bulunmaktadır..... 5
- Şekil 2.4.1.** En-face optik koherens tomografi anjiografi görüntülerinde peripapiller ve foveal vasküler ağlar 14
- Şekil 2.4.2.** En-face optik koherens tomografi anjiografi görüntülerinde foveal vasküler pleksus görünüşleri..... 15
- Şekil 3.5.1.** Beta talasemi majör hastasının sağ gözünün 6x6 mm makula optik koherens tomografi anjiografi(OKTA) taraması görüntüsü 29
- Şekil 3.5.2.** Yüzeyel kapiller ağ en face ve B-tarama görüntüleri ile damar yoğunluk ölçümleri ve ilgili kadran retina kalınlıkları..... 29
- Şekil 3.5.3.** Derin kapiller ağ en face ve B-tarama görüntüleri ile damar yoğunluk ölçümleri ve ilgili kadran retina kalınlıkları..... 30
- Şekil 3.5.4.** Optik koherens tomografi anjiografi(OKTA) AngioVue yazılımında sağlıklı kontrol grubu akımsız alan(mm²) 30
- Şekil 3.5.5.** Sağlıklı kontrol grubunun 6x6 mm makula optik koherens tomografi anjiografi(OKTA) taramasında FAZ ve ilgili parametreler 31
- Şekil 3.5.6.** Sağlıklı kontrol grubundan sağ göz 4.5 x 4.5 mm disk taraması görüntüsü 32
- Şekil 3.5.7.** Sağlıklı kontrol grubunun sağ göz OKTA Enhanced hd line modülü ile elde edilen görüntüsünden foveal, temporal ve nazal koroid kalınlıkları analizi..... 33
- Şekil 4.1.1.** Beta talasemi majör grubu sağ göz vertikal ve horizontal disk çapları analizi ile kontrol grubu vertikal ve horizontal disk çapları analizi 39
- Şekil 4.3.1.** TMA grubu sağ göz ile kontrol grubu sağ göz FOF görüntüleri..... 56

ÖZET

PEDİATRİK TALASEMİ OLGULARINDA RETİNAL ve KOROİDAL MİKROVASKÜLER YAPININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ YARDIMI ile İNCELENMESİ

AMAÇ: Talasemi hastalarının Optik Koherens Tomografi Anjiografi(OKTA) ile retinokoroidal mikrovasküler yapısının incelenmesi; bulguların demografik özellikler, laboratuvar parametreleri, kan transfüzyonları, demir birikimi ile ilişkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çok merkezli, prospektif, kesitsel nitelikte olup 56 beta talasemi majör(TMA), 14 beta talasemi minör(TMI) ve 63 kontrol olmak üzere toplam 133 göz incelendi. Talasemi grupları, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji takibinde olup, TMA grubu kan tranfüzyonundan önce(TÖ) ve sonra(TS) olmak üzere 2 defa görüldü. Kontrol grubu, Ankara SUAM Göz polikliniğine başvuran pediatrik popülasyondan seçildi. Muayeneler, Aralık 2020-Mayıs 2021 arasında Ankara Şehir Hastanesi Göz Kliniği ve Ankara SUAM Göz kliniğinde tamamlandı. Katılımcıların SD-OKT ile makula ve peripapiller retina sinir lifi kalınlıkları (ppRSLTK) ve FOF görüntüleri elde edildi. OKTA ile makula 6x6 mm retinal anjiyografi ve 4.5x4.5 mm disk anjiyografisi çekildi. Optik sinir başı(OSB) analizi, makula yüzeysel ve derin damar dansitesi(DD), peripapiller DD(ppDD), retinal ve koroidal kalınlık değerleri karşılaştırıldı. TMA grubunun TÖ ve TS değerleri karşılaştırılarak, kan değerleri ve demir birikimiyle korelasyonlar yapıldı. İstatistiksel analiz SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR: TMA grubunda foveal kalınlık (FK) TMI ve kontrollerden istatistiksel olarak düşük idi. TMA ve TMI grubunun KK değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu. TMI grubunun Ti-MYDD, MYDD-Pe, retinal foveal akım alanı anlamlı derecede düşük bulundu. ppDD'nin TMA grubunda en yüksek, TMI grubunda en düşük olduğu gözlemlendi. TS, TÖ'ne göre FK'da artış, ppRSLTK ve ppDD değerlerinde azalma olduğu gözlemlendi. FAZ (foveal avasküler zon) açısından anlamlı fark görülmemesine rağmen, FAZ alan genişliği en fazla olan grup TMA idi. TMA grubunda Hb ve Htc ile ppDD arasında negatif ilişki tespit edildi, diğer parametreler

ile benzer ilişki gösterilemedi.

SONUÇ: Talasemili çocuklarda OKTA yardımı ile anatomik ve fonksiyonel değişiklikler saptanmış olup hiçbir katılımcıda EİDGK'de azalma ve dilate fundus muayenesinde belirgin makulopati görülmemiştir. OKTA, hem TMA hem TMI grubunda erken dönem değişiklikleri tanımda değerlidir.

Anahtar Kelimeler: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi, Damar Dansitesi, Koroid Kalınlığı, Talasemi major, Talasemi minor.



ABSTRACT

EVALUATION OF THE RETINAL AND CHOROIDAL MICROVASCULAR STRUCTURE IN PEDIATRIC THASSEMIA PATIENTS WITH OPTICAL COHERENS TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY

PURPOSE: It was aimed to document the retinal and choroidal microvascular structure of pediatric thalassemia patients by Optical Coherence Tomography Angiography(OCTA); and to show the relationship of these findings with demographic characteristics, laboratory parameters, effect of blood transfusion and iron accumulation.

MATERIALS-METHODS: In this multicentered, prospective, cross-sectional study, a total of 133 eyes, including 56 from beta thalassemia major(TMA), 14 from beta thalassemia minor(TMI) and 63 from control group. Thalassemias were selected from patients who were followed by Ankara Şehir Hastanesi, Pediatric Hematology Clinic, and they were seen twice, before(BT) and after(AT) blood transfusion. The control group was selected from children who applied to Ankara SUAM Ophtalmology clinic. Examinations were completed in Ankara Şehir Hastanesi Ophtalmology Department and Ankara SUAM Ophtalmology Department between December 2020 and May 2021. Macular and peripapillary retinal nerve fiber thicknesses(RNFLT) and FAF images were obtained by SD-OCT. 6x6 mm retinal angiography of the macula and 4.5x4.5 mm disc angiography were performed by OCTA. RNFL, optic nerve head(ONH) analysis, macula superficial and deep vessel density(VD), peripapillary vessel density(ppVD), retinal and choroidal thickness values were compared. The BT and AT values of the TMA group were compared, and correlations were made with blood values and iron accumulation. Statistical analysis was performed using the SPSS 22.0 program. All statistical calculations were evaluated at the 95% confidence interval, at the $p<0.05$ significance level.

RESULTS: The foveal thickness(FT) value of TMA group was significantly higher than the TMI and control groups. The choroidal thickness values of the TMA and TMI groups were found to be significantly lower than the control group. The whole image macula superficial VD, perifovea superficial VD and retinal foveal flow area values of the TMI group were significantly lower than both the control group and the TMA

group. ppVD was highest in the TMA group and lowest in the TMI group. In TMA group, there was an increase in FT and a decrease in ppRSLTK and ppDD values after transfusion. Although there was no statistically significant difference between the groups in terms of FAZ area, FAZ area width was the largest in the TMA group. In the TMA group, a negative statistically significant relationship was found between both Hb and Htc and ppVD and but no similar relationship was shown with the other parameters.

CONCLUSION: Anatomical and functional changes were detected both in TMA and TMI group, and no decrease in BCVA and significant maculopathy in dilated fundus examination were observed in any participant. OCTA is valuable in recognizing early changes in both the TMA and TMI groups.

Key Words: Choroidal Thickness, Optical Coherence Tomography Angiography, Thalassemia major, Thalassemia minor, Vascular Density.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Talasemi, dünya genelinde en sık görülen tek gen mutasyonuna bağlı hemoglobinopatidir.¹ Tüm dünya genelinde yıllık semptomatik beta talasemi majörlü birey görülme insidansı 100.000’de 1 olarak tahmin edilmekte olup yıllık 42.000’den fazla beta talasemili yenidoğan dünyaya gelmektedir.^{2,3} Türkiye’de ise beta talasemi majörlü bireylerin oranı ortalama %4.3 olup bölgelere göre değişiklik göstermektedir.⁴ Talasemi taşıyıcısı olarak bilinen beta talasemi minör ise tüm dünya popülasyonunun %1.5’ünü teşkil etmekte olup dünya genelinde herediter geçişli en sık hemoglobinopatidir.⁵

Beta talasemi majör; sıklıkla otozomal resesif kalıtılan ve 11. kromozom beta globin geninde nokta mutasyon, daha nadir olarak da delesyon sonucu hemogloblin beta zincirinin defektif sentezine bağlı hemoliz ve inefektif eritropoezin eşlik ettiği sistemik bir hastalıktır.⁶ Beta talasemi majörlü bireyler yaşamın ilk yıllarından itibaren düzenli kan transfüzyonu gereksinimi olan ciddi anemi ve gelişimsel bozukluklar ile mücadele ederler. Beta talasemi minör ise sıklıkla asemptomatik olan veya hafif düzey anemi ile seyredebilen diğer gruptur. ^{6,7}

Beta talasemi majör hastalarında hem inefektif eritropoez ve periferel dolaşımda meydana gelen hemoliz sonucu hem de periyodik olarak yapılan kan transfüzyonları sonucu dokularda yüksek miktarda demir birikimi ve buna bağlı birçok organ sistem tutulumu olduğu bilinmektedir.⁸Demir yükünün yanı sıra kullanılan şelatör toksisitesine bağlı ciddi oküler toksisiteler görülebilir.^{9,10} Talasemi majör hastalarında retinanın yanı sıra koroidin de hipoksi ve reperfüzyon epizodları nedeni ile etkilendiği gösterilmiştir.¹¹

Beta talasemi minör hastalarında oküler tutulum oranının çok daha düşük olduğu bilinmekle birlikte normal popülasyon ile kıyaslandığında koroid kalınlığının daha düşük olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.¹² Dünya genelinde en sık görülen hemoglobinopati olan beta talasemi minör hastalarında da semptomatik veya asemptomatik anemi varlığına bağlı olarak retina ve koroid kan akımının nasıl etkilendiği gösterilmelidir.

Retinal vasküler yapı, direkt olarak görülebilmesi ve sistemik vasküler yapı hakkında fikir verebilmesi açısından çok değerlidir. Hipertansiyon, obezite, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği ve serebral hipoksi gibi birçok durumda retinal vasküler yapı incelenerek sistemik mikrovasküler hasar öngörülmekte ve gerekli önlemler alınabilmektedir.¹³⁻¹⁵ Gerek demir yüküne bağlı oksidatif stres gerekse şelatör toksisitesi nedeniyle oküler ve sistemik komplikasyonların sık görüldüğü talasemi majör hastaları ile düşük düzeyli oksidatif strese devamlı maruz kalan kronik anemik talasemi minör hastaları için retinal ve koroidal vasküler yapının ortaya konulabilmesi sadece oküler vasküler yapılar hakkında değil tüm vücut vasküler yapısı hakkında fikir verebilir.

Optik koherens tomografi anjiyografi, retinal ve koroidal mikrodolaşımın detaylı görüntülenmesine imkan sağlayan yeni ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. OKTA, incelenen bölgedeki neovasküler yapıların ve damar içi kan akımının kantitatif ölçümüne imkan sağlar. Geleneksel yöntem olan fundus floressein anjiyografiden farklı olarak kontrast madde kullanılmadığı için pediatric yaş grubu için risksiz bir tanı yöntemidir.^{16,17} Güvenilir ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan OKTA, mikrovasküler sistemik hasarın ve oküler komplikasyonların kanıtlanmış olduğu bu hasta grubunda erken dönemde yol gösterici olabilir.

Bu çalışmada pediatric talasemi major hastalarının kan transfüzyonu öncesi ve sonrası retinal ve koroidal mikrovasküler yapısının OKTA yardımı ile incelenmesi ve bulguların laboratuvar parametreleri, transfüzyon süresi, şelatör kullanımı gibi faktörler ile korelasyonu amaçlanmıştır. Aynı zamanda talasemi major, talasemi minor ve sağlıklı kontrol grubunun birbirleriyle karşılaştırılarak talasemili popülasyonda erken dönem mikrovasküler değişikliklerin OKTA ile ortaya konulabilme görüşü incelenmiştir. Transfüzyon öncesi ve sonrası değerlendirmenin bu kadar geniş parametreler ile anjiyografik olarak incelendiği ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA VE KOROİD ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Retina Anatomisi

Retina, içte nöral retina ve dışta pigment epiteli olmak üzere iki bölümden oluşan ve optik sinirden ora serrataya kadar uzanarak vitreus boşluğunun arka kısmını çevreleyen nöroektodermal kökenli şeffaf dokudur. Optik sinirden ora serrataya kadar uzanan retinanın kalınlığı, optik disk kenarında 0.56 mm, ora serratada ve fovea merkezinde 0.1 mm, makula periferinde 0.23 mm dir.¹⁸

Retina pigment epitelinin üzerinde kalan nöral retina histolojik olarak dışardan içeriye doğru 9 ayrı kat şeklinde incelenmektedir.¹⁹

1. Fotoreseptörler
2. Dış limitan membran (fotoreseptörler arası zonula adherensler ve Müller hücrelerinin radyal çıkıntıları)
3. Dış nükleer tabaka (fotoreseptör çekirdekleri)
4. Dış pleksiform tabaka (fotoreseptör, bipolar, horizontal hücreleri sinaptik bağlantıları)
5. İç nükleer tabaka (bipolar, horizontal, amakrin ve Müller hücre çekirdekleri)
6. İç pleksiform tabaka (bipolar, amakrin, ganglion hücreleri sinaptik bağlantıları)
7. Ganglion hücre tabakası (ganglion hücre çekirdekleri)

8. Sinir lifi tabakası (ganglion hücre aksonları)

9.İç limitan membran (Müller Hücreleri terminal uzantıları ve bazal membran)

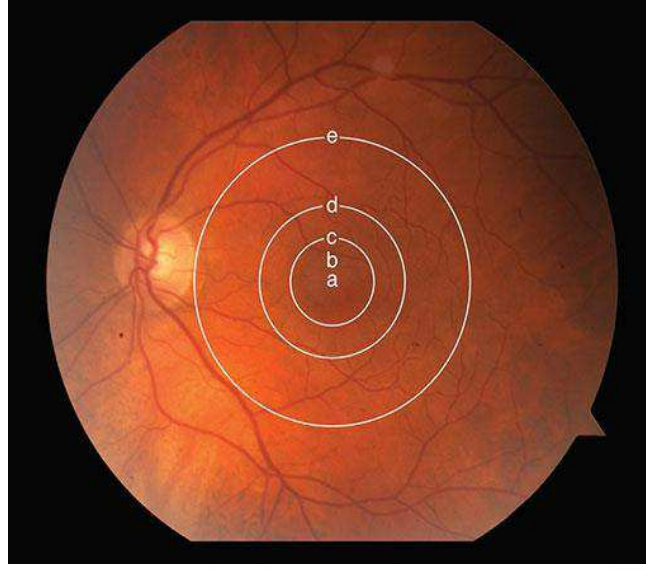
Retina pigment epiteli(RPE) tek katlı hegzagonal hücrelerden oluşan bir tabaka olup ön tarafta siliyer epitelin pigmentli katı olarak devam eder. Hücrelerin pigmente görünümünden melanozomlar sorumludur. Hücrelerin tepe kısımları hem zonula okludens hem de zonula adherenslerle birbirlerine sıkıca bağlıdır ve dış kan-retina bariyerinin oluşumuna katkıda bulunur. Gövde kısımlarında lipofusin granülleri vardır ve özellikle bu granüller fundus floresein anjiyografide koroid floresansını engellerler. RPE hücrelerinin A vitamini metabolizması, fotoreseptör dış segment fagositozu, ışık absorpsiyonu, ısı değişimi, sıvı ve matabolitlerin transportu ve dış segmentleri saran glikozaminoglikanların üretimi gibi hayati görevleri vardır.²⁰

Retina bölgeleri topografik olarak 3 bölümde incelenebilir:^{21,22}

1. Ora serrata: Retinanın ön ucudur. Limbusa yaklaşık olarak 6-8 mm mesafede yerleşmiştir. Nazal tarafta temporalden 1 mm daha yakındır. Burada duyuşal retinanın çok katlı yapısı aniden pigmentsiz siliyer epitele dönüşür.

2. Periferik retina: Fotoreseptörler esas olarak basil hücreleridir. Koniler santral retinadakilerden daha kalın ve ganglion hücreleri de daha geniş ve tek kat olarak düzenlenmiştir.

3. Santral retina (Makula): Retinanın 5,5-6 mm çapta, temporal vasküler arkadlar arasında kalan merkezi bölümüdür. Bu bölümde dış nükleer kattan itibaren iç katlarda sarı karotenoid bir pigment olan ksantofil (makula lutea) bulunur. Ayrıca ganglion hücreleri de birden fazla kat oluşturur. Makula santralindeki 1,5 mm çaplı çukur alana fovea santralis adı verilir. Optik diskin 4 mm temporal ve 0,8 mm inferiorunda yer alır. Santral 500 µm çaplı alan “**foveal avasküler zon(FAZ)**” olarak adlandırılır ve kapiller yapı içermez bu nedenle bu bölge sadece koriokapillaristen beslenir. Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki annüler zona **parafovea**, parafoveanın dışındaki 1,5 mm genişliğindeki annüler zona da **perifovea** ismi verilir.



Şekil. 2.1.1. Makulanın topografik olarak bölümleri; (a) umbo, (b) foveola (0.35 mm), (c) (1.5 mm) fovea, (c-d) 0.5 mm genişliğinde annüler zon olan parafovea, (d-e) 1.5 mm genişliğinde annüler zon yapısı ile perifovea ve tüm bu alanları kapsayan (e) makula bulunmaktadır.

2.1.2. Koroid Anatomisi

Koroid, oftalmik arterin dalları tarafından beslenen, total göz kan volumunun %85'ini sağlayan, yoğun pigmente vasküler bir yapıdır. Optik sinir çevresinde 0.25 mm kalınlıkta olan koroid siliyer cisme yakın ön bölümde 0.1 mm'dir. Optik sinir çevresinde ve vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgede skleraya sıkı yapışıklık gösterir.²³ Koroidin retinal oksijen ihtiyacının %90'a yakınına sağladığı ve kan akışının en fazla olduğu doku olduğu düşünülmektedir.

2.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ(OKT)

Optik Koherens Tomografi (OKT), Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanarak tanıtılmıştır. Optik koherens tomografi, oküler yapılardan kesitsel ve yüksek çözünürlükte görüntü alınmasını sağlayan noninvaziv görüntüleme yöntemidir.²⁴ OKT sayesinde oküler yapıların adeta histolojik görüntüleri sanal ortamda analiz edilme ve saklanma imkanı bulunmuştur.²⁵

Optik koherens tomografiyi ses yerine ışık kullanan bir ultrasonografi (USG) gibi düşünmek mümkündür. Ultrasonografide ses dalgaları ile dokunun akustik geri yansıma özelliği kullanılırken OKT'de ışık dalgaları ile dokunun optik geri yansıma özelliği kullanılmaktadır. Işık, sestten farklı olarak hava-doku ara yüzeyini geçerken probun temasına veya immersiyon sıvısına gereksinim duyulmaz. Diod laser kaynağından elde edilen 800-840 nm dalga boyundaki kızılötesine yakın ışık retinaya ulaştırılır. Sistemde ışık ayırıcı ile ikiye ayrılan ışığın yarısı bilinen değişken bir mesafedeki referans aynasına, diğer yarısı da oküler ortama gönderilir. Göze giren ışık demeti gözde ilerlerken geçtiği dokuların yapısına bağlı olarak farklı şiddet ve gecikme zamanlarında dalgalara ayrılarak geri döner ve alıcı sistem tarafından algılanır. Bu değerler referans aynasından gelen değerlerle karşılaştırılarak USG'nin A dalgasına benzeyen bir dalga elde edilir. A-tarama görüntüler birleştirilerek B-tarama USG görüntüsüne benzeyen bir görüntü elde edilir. Referans aynanın yer değiştirmesi ile farklı derinliklerdeki yapıların analizi mümkün olur.^{26,27}

2002 yılında klinik kullanıma giren Time Domain-OKT'lerde (TD-OKT) zaman değişkenine göre işlem yapılmakta olup saniyede 400 kesit ve 10 mikronluk rezolüsyon sağlanmıştır. 2004 yılı itibariyle Spectral domain-OKT'ler (SD-OKT) klinik pratiğimize girmiş ve bu sayede daha kısa sürede daha yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmiştir.²⁵Buna ek olarak, arttırılmış derinlik görüntüleme (Enhanced Depth Imaging- EDI-OCT) modu, SD-OKT'den elde edilen ters görüntünün, artmış alan derinliği ile görüntüleme avantajını kullanarak koroid anatomisinin yüksek çözünürlüklü değerlendirilmesine imkan sağlamaktadır.²⁸ 2010 yılında ise Swept source OKT'ler kullanıma başlanmıştır. Swept Source OKT, 1050 nm dalga boyuna sahiptir ve saniyede 100 000 A-tarama hızı daha yoğun örnekleme ve daha iyi kayıt imkanı sağlamaktadır.²⁹

Optik koherens tomografi görüntüleri, geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre beyazdan siyaha doğru değişen gri skala ile görüntü oluşturulmaktadır. Vitreus ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah olarak görülürken; retina sinir lifi ve retina pigment epiteli gibi yüksek yansıtıcılığı olan yapılar beyaz renkte kaydedilir. RPE'deki yüksek melanin pigment seviyesi ve koriokapillarisdeki hemoglobin düzeyinden ötürü bu yapıların da optik yansıtıcılığı yüksektir.³⁰ Görüntü kalitesi;

görüntüyü alan kişiye, hastanın uyumuna, göz hareketlerine, ortam kesafetine, ve santral fiksasyonun olup olmamasına bağlı olarak değişiklik gösterir.²⁷

Optik koherens tomografi; günümüzde retina, koroid ve optik sinir başını etkileyen hastalıkların tanı ve takibinde en sık başvurulanan görüntüleme yöntemi olarak önemini korumaktadır.

2.2.1. Optik Koherens tomografi ile Normal Retinal Histolojik Yapının Görüntülenmesi

Optik koherens tomografide normal retinanın histolojik yapısını hiporeflektif ve hiperreflektif sınırlar şeklinde görmek mümkündür.³¹

- Internal limitan membran(ILM)
- Retina sinir lifi tabakası(RSLT): en içteki hiperreflektif bant olup gangliyon hücre aksonlarını temsil eder.
- Gangliyon hücre tabakası: Hiporeflektiftir. Umboda gangliyon hücre tabakasının olmaması, foveadan 1.25 mm uzakta 5-6 tabaka kadar olması ve foveadan uzaklaştıkça tek sıralı hale gelmesi OKT’de bu hiporeflektif bandın farklı lokasyonlarda farklı kalınlıkta görülmesinin sebebidir.
- İç pleksiform tabaka: Gangliyon hücre, amakrin hücre ve bipolar hücre bağlantılarından oluşan hiperreflektif tabakadır. Sinaptik yapılarda çok miktarda mevcut olan yüksek dansiteli moleküller ve mitokondriler, hiperreflektif görünümün sebebi olarak düşünülmektedir.
- İç nükleer tabaka: Amakrin, bipolar, horizontal, müller ve yer değiştirmiş gangliyon hücre nükleuslarından oluşan hiporeflektif tabakadır.
- Dış pleksiform tabaka: Horizontal, bipolar ve fotoreseptör hücreleri arasındaki sinaptik bağlantılardan oluşan 6-8 μ kalınlığındaki hiperreflektif tabakadır.

- Henle lif tabakası: Bu tabaka OKT çekiminde gelen ışığın açısına bağlı olarak hiperreflektif veya hiporeflektif görülebilir. Hiperreflektif olması durumunda dış pleksiform tabakaya dahil görülerek DPT'nin olduğundan kalın saptanmasına; benzer şekilde hiporeflektif olduğunda dış nükleer tabakanın daha kalın saptanmasına neden olabilir.

- Dış nükleer tabaka: Fotoresptör hücre nükleuslarını içeren hipreflektif banttır.

- Dış limitan membran(DLM)

- Fotoresptör segmentleri

- Retina pigment epiteli (RPE)

2.2.2. Optik Koherens Tomografi (OKT) ile Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı (RSLTK) Haritası

Bu analizde optik sinir başı etrafında dairesel taramalarla kesitsel görüntü elde edilir ve optik sinir başından geçen parçalı 3 boyutlu görüntüler, retina sinir lifi tabakası kalınlığı belirlenir.³²

Retina sinir lifi tabakası; internal limitan membran (İLM) ile RSLT dış sınırı arasındaki kalınlığı içerir. Yaş ve aksiyel uzunluk RSLTK'yi etkileyen parametrelerdir.³³ OKT tetkikine eklenen programla RSLT kalınlığı yaşa göre oluşturulmuş bir normogram içinde gösterilerek kolayca değerlendirilebilir. RSLT'nin anatomik yapısı çift hörgüç dağılımı göstermekte olup kalınlığı sırasıyla inferior, süperior, nazal ve temporal olarak azalmaktadır. Glokom, iskemik optik nöropati ve demiyelinizan optik sinir hastalıkları gibi birçok patolojide hastalığın tanı ve tedavisi için RSLT takipleri büyük önem arz etmektedir.^{34,35} Hipoksi, anemi veya oksidatif stresin artmış olduğu birçok durumda da gangliyon hücre apoptozu indüklenerek RSLT'de azalma olabileceği gösterilmiştir.^{36,37}

2.2.3. Fundus Otofloresans Görüntüleme (FOF)

Fundus otofloresans görüntüleme, RPE fonksiyonunu değerlendiren hızlı ve non-invaziv görüntüleme yöntemidir. RPE hücreleri fotoreseptör dış segmentlerini fagosite eder ve lipofusin pigmenti üretir. Otofloresan, tarayıcı lazer oftalmoskop kullanılarak 480 nm dalga boyunda mavi ışıklı uyarılan lipofusin granülleri tarafından yayılan içsel floresandır ve FOF lipofusin granüllerinin bu prensibi ile çalışır.³⁸

Normal makula santrali, lutein ve zeaksantin pigmentlerinin blokajına bağlı olarak azalmış otofloresans verir. Makulanın diğer bölümleri ise diffüz ve homojen bir sinyal oluştururken vasküler yapılar ve optik disk otofloresan materyal içermediğinden siyah renkli görünür. RPE hasarının veya yokluğunun olduğu durumlarda, lipofuskin içeren RPE kaybına bağlı olarak azalmış otofloresans beklenirken, Best vitelliform distrofi gibi lipofuskin birikiminin arttığı hastalıklarda hiperotofloresans görülür. FOF, RPE fonksiyonunu göstermede ve hastalık takibinde kolay uygulanabilir, zararsız ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir.³⁸⁻⁴⁰

2.3. RETİNAL VE KOROİDAL KAN DOLAŞIMI VE GÖRÜNTÜLENMESİ

2.3.1 Retinal Kan Dolaşımı

Retina, insan vücudundaki metabolik aktivitesi en yüksek dokulardan biri olması dolayısıyla yüksek oranda vasküler desteğe ihtiyaç duyar. Bu vasküler yapılar, retinanın iç 2/3ünü yani iç nükleer tabakanın dışına kadar olan bölümü besleyen intraretinal vasküler yapılar ve fotoreseptörlerin bulunduğu dış 1/3ü besleyen koroidal vasküler yapılar olarak ikiye ayrılır. İntraretinal vasküler yapılar, santral retinal arterden köken alır. Vasküler yapılardan yoksun olan 2 retina bölgesi ise en periferdeki 1-15mm alan ve FAZ(foveal avasküler zon)'dır.^{23,41}

Retina kan damarlarının otonom sinir sistemi innervasyonu yoktur. Özellikle CO₂ gibi metabolik ürün birikimi, pH değişiklikleri ve O₂ ihtiyacı retinal vasküler yapıyı etkileyebilir. Retina arterleri anatomik olarak uç-arter olup arteriovenöz

anastomoz göstermemektedirler. Retina kapillerleri laminer ağ biçiminde düzenlenirler. Laminer ağ kalınlığı retina kalınlığı ile bağlantılı olarak arka kutupta üç tabakadan periferde bir tabakaya kadar değişir.

İnsan retinasında dört retinal vasküler ağ bulunmaktadır. Süperfisyal kapiller pleksus (SKP), santral retinal arterden beslenir ve arter, arteriol, ven ve venüllerden oluşup temel olarak ganglion hücre tabakasında yer almaktadır. Radyal peripapiller kapiller pleksus ise RSLT içinde aksonlara paralel seyir göstererek özel bir morfolojiye sahip olan ve en yüzeyelde yer alan vasküler ağıdır. RPK, Süperfisyal vasküler kompleksteki (SVK) prekapiller arteriyol segmentlerden köken alır ve yine SVK içindeki postkapiller venöz segmentlere drene olur. RPK pleksus, optik disk kenarında en yoğundur. RSLTK azaldıkça RPK pleksus yoğunluğu azalır. RPK pleksusun peripapiller bölgedeki RSLT içindeki aksonları beslediğinden fonksiyonel olarak önemli bir tabaka olduğu düşünülmektedir. SKP ve RPK pleksus Süperfisyal Vasküler Kompleksi oluşturur. SKP içindeki arter ve venler küçük kapillerlere ayrılır ve bu kapillerlerden bazıları aynı planda seyrederken bazıları oblik veya vertikal seyrederken diğer vasküler tabakalarla ilişki kurar.^{42,43} Dolayısıyla SKP, derin pleksusların tek planlı görünümünden farklı olarak 3 boyutlu bir yapı gibidir.⁴⁴ İç nükleer tabakanın üstünde ara kapiller pleksus ve altında derin kapiller pleksus bulunmaktadır. Bu iki kapiller pleksus Derin Vasküler Kompleksi oluşturur. Ara kapiller pleksus bipolar hücre ve derin kapiller pleksusu horizontal hücrelerin arasında yer aldığından bu hücrelerin lokal metabolik ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Retina venleri de esas olarak arterlerin dağılımını izler. Arterlerin çaprazladığı bölgelerde aynı adventisyayı paylaşırlar. Santral retinal ven de arterin girdiği yerden optik siniri terk eder.⁴⁵

2.3.2 Koroidal Dolaşım

Oftalmik arterden köken alan kısa arka silier arterler koroidin posterior bölümünü beslerken, uzun arka silier arterler ise koroidin ön bölümünü, siliyer cismi ve irisi besler. Koroidal vasküler yapı, birbiri ile ilişki içerisinde 3 farklı katmandan oluşmaktadır: en içteki kapillerlerden oluşan koryokapillaris, ortada orta büyüklükte damarlardan oluşan Sattler's tabakası ve en dışta büyük damarlardan oluşan Haller's tabakası.

Koriokapillaris pencereleli bir endotel yapısına sahiptir. Bu pencereler 700-800 nm çapındadır ve Fundus floressein anjiyografisindeki sızıntılardan sorumludur. Koroidal dolaşımın besleyici fonksiyonunun yanı sıra ısı regülasyonunda da görev aldığı bilinmektedir.⁴⁶

2.4. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ (OKTA)

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), 2006 yılında Makita ve arkadaşları tarafından tasarlanmış ve 2014 yılında piyasaya sürülmüş güncel bir görüntüleme tekniğidir.⁴⁷ OKTA'dan önce kullanılan geleneksel görüntüleme yöntemleri olan Fundus floressein anjiyografi(FFA) ve İndosyanin yeşili anjiyografi(ISYA) teknikleri intravenöz kontrast madde kullanımı gerektiren, invaziv ve tetkik süresi uzun olan yöntemlerken OKTA kolay uygulanabilir ve invaziv olmayan bir teknik olduğundan özellikle yaşlı ve çocuk popülasyonda kullanım kolaylığı sağlamaktadır.⁴⁸

Fundus floressein anjiyografi, sadece vasküler yapı hakkında bilgi verirken OKTA'da kan akımı da monitorize edilebilmekte ve böylece hem yapısal hem de fonksiyonel bilgi sağlanmaktadır. FFA, temelde retinal vasküler yapının; ISYA ise koroidal vasküler yapının değerlendirilmesini sağlarken OKTA sayesinde hem retinal hem koroidal vasküler yapı beraber değerlendirilebilme imkanı sağlanmış hem de ilk defa retinal kapiller ağlar ayrı ayrı net bir biçimde görüntülenebilmiştir.¹⁷

2012 yılında geliştirilen split spektrum amplitüd dekolasyon anjiyografi (SSADA) algoritmi sayesinde ardışık 2 B-tarama arasındaki dekolasyonu ölçülebilmekte, böylelikle de radial papiller ağ, yüzeysel, derin ve ara kapiller pleksuslar ile koriokapillaris ile ilgili detaylı ve devamlı akım imajları oluşturulabilmektedir.⁴⁹

Optik koherens tomografi anjiyografi görüntülerinin elde edilmesi için, ortalama saniyelik 68.000-70.000 A mod tarama ve yaklaşık 3-4 saniye tarama süresi gerekmektedir. OKTA'nın çalışma prensibini hareket artefaktı yani, ard arda çekilen görüntülerde sabit objelerin görünmezken hareketli objelerin görünür hale gelmesi

oluşturur.⁵⁰ Eritrositlerin hareket kontrastını tespit edip, önce retinada aynı pozisyonda ardışık çok sayıda B tarama saptaması sonrası bu taramalardan kümeler oluşturulur. Her tarama kümesinden bir kan akımı taraması belirlenmesi sonrası retina ve koroid içinde kanla dolmuş damarlar kullanılarak yeniden damarlanma haritası elde edilir. OKT anjiyogram ve B-taramalar birlikte kaydedilmesiyle hem yapısal hem de vasküler bilgiler aynı zamanda saptanır ve aynı noktalar denk gelecek şekilde aynı platformda yorumlanarak daha doğru bilgiler elde edilir. Bu görüntülerin yorumlanması için farklı tabakaların segmentasyonu gerekir. Bu segmentasyon için OKTA'da kullanılan referans hatlar, internal limitan membran (İLM), iç pleksiform tabakanın dış sınırı, dış pleksiform tabakanın dış sınırı ve Bruch membranıdır (BM).⁵¹ AngioVue (Optovue, Inc., Fremont, CA) tarafından retina değerlendirilmesinde kullanıcılar için tanımlanmış tabakalar; yüzeysel retinal kapiller pleksus, derin retinal kapiller pleksus, dış retina, koroid kapillerleri tabakalarıdır. Optik sinir için ise vitreus, optik sinir başı, radyal peripapiller kapiller, koroid tabakalarıdır.

Optik koherens tomografi anjiyografi ile koroidal dolaşımın değerlendirilmesi, retina katmanları boyunca ve özellikle de yüksek oranda yansıtıcı olan RPE nedeniyle koryokapillaris ve büyük koroidal damarlara ulaşan ışık miktarı az olduğundan görece zordur. Ancak, yüksek dalga boyu ile çalışan OKTA sistemleri daha derine penetre olabilmek ve daha iyi koroidal görüntü sağlayabilme avantajı sağlamaktadır.⁵²

En sık kullanılan OKTA cihazları spectral domain(SD) ve swept source(SS) OKTA'dır. Bu cihazlar kullandıkları ışığın dalga boyu ve ışık detektörleri bakımından farklıdır. SD-OKTA 840 nm dalga boyunda kızılötesine yakın ışık kullanırken SS-OKTA 1050 nm daha yüksek dalga boylu ışık kullanarak daha derine penetre olma ve koroidal dolaşımı daha iyi gösterme avantajı sağlar.⁴⁷

Optik koherens tomografi anjiyografinin bilinen en büyük kısıtlılığı ise görüntü alanının küçük olmasıdır. Bu nedenle periferal retinayı değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Ancak yeni geliştirilen OKTA teknolojilerinde 15x9mm veya 12x12mm kadar büyüklükte görüntü alanı sağlamak mümkün olabilmektedir.⁵⁰ Bununla birlikte hasta uyumu gerektirmesi, hareket artefaktlarının görüntü kalitesini bozması diğer dezavantajları arasında sayılabilir.¹⁶

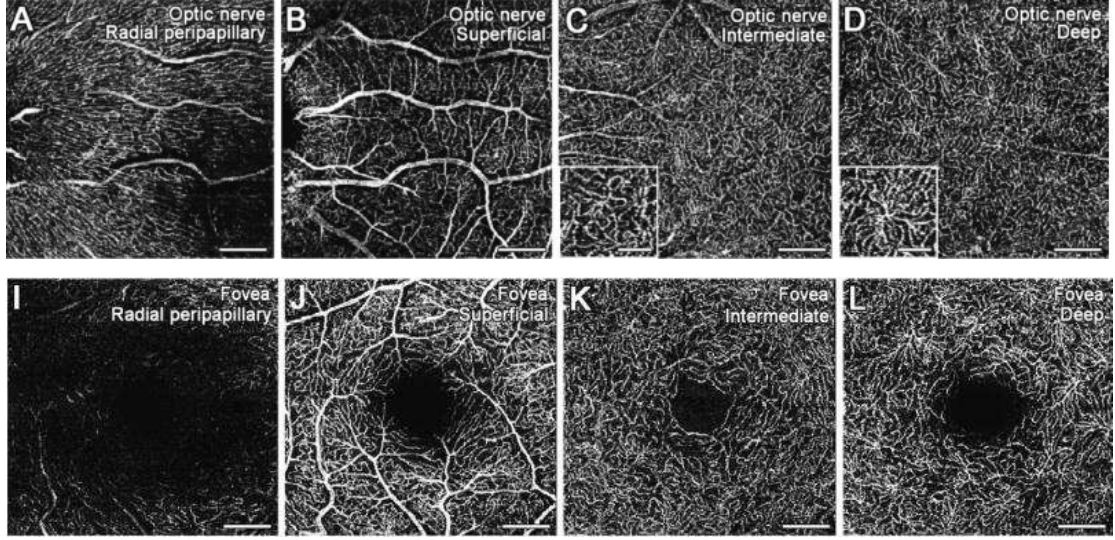
Literatürde OKTA'nın yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, arter ve ven tıkanıklıkları gibi hastalıkların değerlendirilmesinde etkinliğini gösteren yayınlar mevcuttur. Retinal vasküler yapının ayrıntılı bir şekilde gösterilmesi koroid neovaskülarizasyonunu göstermede, foveal avasküler zonun değerlendirilmesinde ve mikrovasküler anormallikleri saptamada yarar sağlar.¹⁷

Damar dansitesi (DD) OKTA ile ölçülebilen en yaygın niceliksel ölçüm parametrelerinden olup damarların kapladığı alanın toplam ölçülen alana oranı olarak tanımlanır. Teşhis, takip ve tedaviyi kolaylaştırma potansiyeline sahip olan bu niceliksel parametreler, göz hastalıkları için yeni objektif belirteçler sağlamaktadır.⁵¹

2.4.1. Retinal Mikrovasküler Yapının Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile İncelenmesi

a. Peripapiller alan:

Gangliyon hücre tabakasının iç kısmında bulunan SKP'deki vasküler yapıların çapları optik sinir yakınlarında daha büyüktür. Ara kapiller pleksus, iç nükleer tabakanın iç kısmında amakrin hücrelerin arasında; DKP ise iç nükleer tabakanın dış sınırında horizontal hücrelerin arasında yer alır. Bu iki pleksustaki kapillerler küçük çaplı ve yoğun yerleşimlidirler ve tek planlı laminar bir yapı olarak izlenebilirler.⁵³ En-face OKTA görüntüleri, bahsi geçen vasküler yapıları histolojik özelliklerine benzer şekilde değerlendirmemize imkan sağlamaktadır.

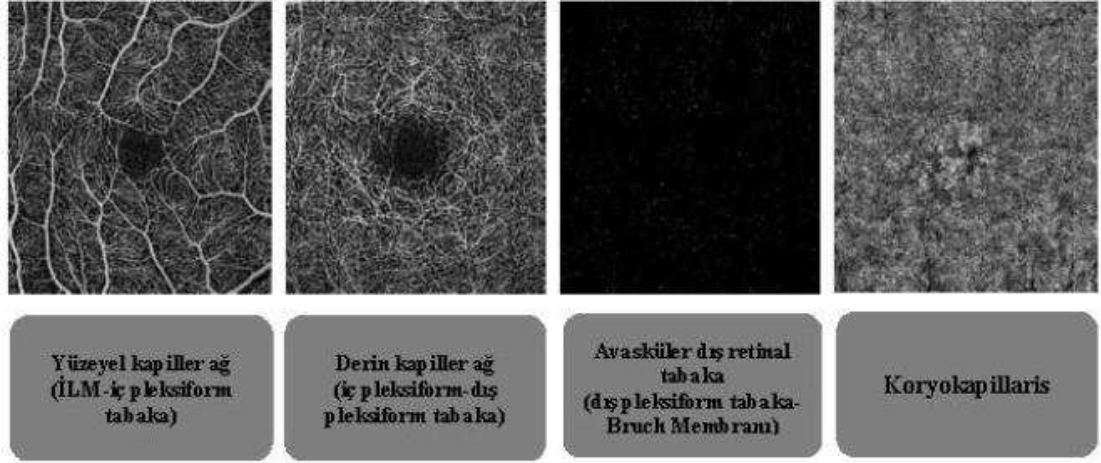


Şekil 2.4.1. En-face optik koherens tomografi anjiografi görüntülerinde peripapiller ve foveal vasküler ağlar³¹

b. Santral retina ve fovea:

Fovea yakınlarında, optik sinirden uzak bölgelerde 3 adet vasküler pleksus görülebilir. Bu bölgede RSLT bir tabaka olarak tanımlanmadığı için gangliyon hücre tabakasında yer alan SKP en yüzeysel vasküler tabakadır. Santral retinada gangliyon hücre tabakasının kalınlığı diğer bölgelerden fazla olduğu için bu bölgedeki SKP belirgin üç boyutlu bir yapı şeklinde görülebilir. Ara kapiller pleksus ve DKP ise yoğunluğunu ve özelliklerini korumaktadır. Santral retinadaki vasküler yapıların dağılımı için özellikle istisnai bölge ise FAZ'dır. 3 santral pleksus FAZ çevresinde sonlanıp birleşerek perifoveal kapiller halkayı meydana getirir. Perifoveal kapiller halka, ara kapiller pleksus ile aynı planda yer almaktadır.^{45,47}

Optik koherens tomografi anjiografi yardımı ile FAZ ve çevresinde kapiller pleksusları histolojik yapılarına benzer şekilde gözlemlemek mümkün olmuştur. Ara kapiller pleksusu bu bölgede ilmek benzeri yapılar şeklinde, derin vasküler pleksusu da örümcek benzeri yapılar şeklinde görmekteyiz.^{47,53}



Şekil 2.4.2. En-face optik koherens tomografi anjiografi görüntülerinde foveal vasküler plexus görünümleri⁴⁷

c. Periferal retina:

Periferal retina daha ince ve daha az metabolik ihtiyaca sahip olduğu için bu bölgede yalnızca yüzeysel ve derin vasküler plexusu ayırt etmek mümkündür.⁴⁵

Periferal retina ince olduğu için bu bölgedeki SKP, dış retinaya doğru yönelim yapar ve OKTA görüntülerinde yanlışlıkla DKP olarak değerlendirilebilir. Ayrıca bu bölgede DKP tipik örümcek benzeri yapısını kaybeder ve ilmik benzeri morfolojide gözlenir. Daha perifer gidildikçe DKP kaybolur ve yalnızca SKP görülebilir. SKP'un sonlandığı bölgede ise 1-15mm'lik avasküler retinal doku olduğu bilinmektedir.⁵⁴

Dolayısıyla günümüz OKTA cihazları ile optik sinir çevresi ve foveal retinal vasküler yapı gerçeğe çok yakın şekilde değerlendirilebilse de bu denli periferal retinanın vasküler yapısının doğru değerlendirilmesi mümkün değildir.³¹

2.5. TALASEMİLER

Talasemi, ilk defa 1925 yılında Thomas Cooley tarafından İtalyan ve Yunan kökenli 4 çocukta tanımlanmış olup dünya genelinde en sık görülen tek gen mutasyonuna bağlı hemoglobinopatidir. Yunanca “deniz” anlamına gelen “thalassa” ve “kan” anlamına gelen “haima” kelimelerinden köken alarak adlandırılmıştır.^{1,54}

2.5.1. Patofizyoloji

Hemoglobin(Hb), merkezinde demir içeren hem halkası ve 4 adet globin zincirinden oluşan ve oksijen taşınmasında görevli olan hayati bir moleküldür. Hemoglobin, globin zincirlerine göre isimlendirir. Talasemiler, defektif globin zincirine göre temelde alfa ve beta talasemiler olarak 2 grupta incelenir.¹¹

2.5.2. Alfa Talasemiler

Alfa talasemi, alfa globin zincirinin defektif veya eksik sentezi ve artmış beta globin zincir üretimi ile karakterize talasemi tablosudur. Alfa globin zincir üreimi 16. kromozomdaki 2 gen bölgesi tarafından kontrol edilir ve hastalık sıklıkla bu genlerde delesyon sonucu meydana gelir.⁵⁵

2.5.3. Beta Talasemiler

Beta talasemiler; 11. Kromozom beta globin geninde sıklıkla nokta mutasyon daha nadir olarak da delesyon sonucu gelişen ve hemogloblin beta zincirinin defektif sentezine neden olan ve sıklıkla otozomal resesif olarak kalıtılan bir grup hastalıktır.¹Beta talasemiler beta zincir defektinin ciddiyetine göre majör, intermedia ve minör olarak 3 gruba ayrılır.

Beta talasemi majör(TMA), hemoliz ve inefektif eritropoezin eşlik ettiği ciddi anemi ve demir yükü ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Beta talasemi intermedia ise daha geç yaşta ortaya çıkan ve transfüzyon gerektirmeyen orta düzey anemi ile prezente olabilir. Bu hasta grubunda da medüller ve ekstramedüller hematopoeze bağlı komplikasyonlar görülebilir. Beta talasemi minör(TMI) ise sıklıkla asemptomatik olan veya hafif düzey anemi ile seyredebilen diğer gruptur.^{6,7}

Dünya genelinde en sık Kıbrıs(%14), Sardinya(%12) Hindistan ve Güney Doğu Asya'da görülmektedir.^{3,56} Türkiye'de ise beta talasemi majörlü bireylerin oranı ortalama %4.3 olup bölgelere göre değişiklik göstermektedir.⁴Talasemi taşıyıcısı

olarak bilinen beta talasemi minör ise tüm dünya popülasyonunun %1.5'unu teşkil etmekte olup dünya genelinde herediter geçişli en sık hemoglobinopatidir.⁵

Tedavisiz bırakılan beta talasemi majör hastalığının yaşamın ilk 3 yılında ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Düzenli transfüzyon yapılan beta talasemi majörlü bireylerin ortalama 4-5.dekada kadar yaşayabilmektedir ve ölüm nedeni de %71 oranında kardiyak komplikasyonlar olarak bilinmektedir.⁵⁷

1. Beta talasemi majörde tanı:

a. Klinik Şüphe:

Beta talasemi majör, sıklıkla 2 yaş altında ciddi mikrositik anemi, hafif sarılık, gelişme geriliği veya solukluk şikayetleri ile hastane başvurusu yaptıkları sırada tanı alırlar. Bu dönemde çocuklarda beslenme problemleri, diyare, irritabilite, rekürren ateş ve hepatosplenomegaliye bağlı abdomende progresif genişleme görülebilir. ⁷

b. Hematolojik testler:

TMA'da beklenen hemogram parametreleri:⁵⁸

- Mikrositik anemi tablosu
- Hb düzeyi <7g/dl
- Ortalama korpuskuler volüm(MCV) >50 <70 fl
- Ortalama korpuskuler Hemoglobin (MCH) >12 <20pg

TMI'da beklenen hemogram parametreleri:

- Hafif mikrositik anemi
- Azalmış MCV ve ortalama MCH

- Artmış HbA2 düzeyi

c. Periferik yayma:

Etkilenen bireylerde periferik yaymada eritrositlerde mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz gibi morfolojik değişiklikler ile nükleuslu eritrositler(eritroblast) görülür. Eritroblast sayısı aneminin ciddiyeti ile ilişkili olup splenektomi sonrası artış gösterir. TMI grubunda ise eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler majör grubundaki kadar beklenen bir bulgu değildir.⁷

d. Kalitatif ve kantitatif hemoglobin(hb) analizi:

Sellüloz asetat elektroforezi veya mikrokromatografi yardımı ile Hb miktarı ve tipi hakkında bilgi edinmek mümkündür. Beta globin üretiminin tamamen defektif olduğu hasta grubunda HbA'nın hiç olmadığı ve HbF'in total Hb'in %92-95'ini oluşturduğu görülürken, daha hafif formlarında Hb türleri arasında oransal farklılık olabilir ve elektroforez ile dökümente edilebilir.⁷

e. Moleküler analiz:

Etkilenen popülasyonlarda sınırlı sayıda mutasyonun yaygın olması ve diğer popülasyonlardan farklılık göstermesi, moleküler genetik testleri büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Beta globin gen mutasyonları polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) temelli testler ile saptanabilmektedir.⁵⁹En yaygın kullanılan yöntemler ise; etkilenen bireyin kaynaklandığı popülasyondaki yaygın mutasyonları tarayan hedefe yönelik ters dot blot analizi veya primere özgü amplifikasyon yöntemleridir. Hedefe yönelik mutasyon analizi sonucu mutasyon tespit edilemez ise beta globin gen dizi analizi kullanılabilir.⁷

2. Beta talasemi majörde tedavi:

Talasemi hastaları için tek kesin tedavi yöntemi ise kemik iliği transplantasyonudur. Transfüzyon öncesi hepatomegalisi ve karaciğer fibrozisi

olmayan ve düzenli şelasyon tedavisi alarak demir birikiminin önüne geçilmiş bireylerde yapılan HLA uyumlu kardeşten kök hücre trasnplantasyonunun başarısı %90'dır. Ancak hastaların çoğu için HLA uyumlu donör kardeş bulmak mümkün olmamakla birlikte yalnızca %25-30'unun bu şansı olduğu gösterilmiştir.⁶⁰ Dolayısıyla talasemi majör hastalarının büyük bir çoğunluğu periyodik kan transfüzyonlarına ve şelasyon tedavisine bağımlı halde yaşamaktadır.

3. Beta talasemi majör hastalarında görülen komplikasyonlar:

1. Beta talasemi hastalarında oküler komplikasyonlar:

Beta talasemi majör hastaları yaşam boyu kan transfüzyonu ihtiyacı olan ve hastalığın seyrine, demir yüküne veya kullanılan şelatörlerin toksisitesine bağlı olarak oküler komplikasyonların sık görüldüğü bir gruptur. Bunlardan bazıları renkli görme defektleri, görme keskinliğinde azalma, görme alanı değişiklikleri, gece körlüğü, katarakt, optik nöropati, retina pigment epitel değişiklikleri, serbest demir birikimine bağlı pigmenter retinopati, anjioid çizgilenmeler, retinal venöz tortuoze ve vitreoretinal hemorajiler olarak sıralanabilir. ^{9,10} Önceki çalışmalarda TMA hastalarında %19.4 ila %45 oranında oküler değişiklik görülebildiği dökümente edilmiştir. ⁶¹

Hastalığa bağlı retinal anormallikler PKE benzeri değişiklikler ve PKE benzeri olmayan değişiklikler olarak 2 gruba ayrılabilir.⁵⁶ PKE, elastinin kalsiyum mineralizasyonu sonucu gelişen bir klinik tablo olup, TMA'lı bireylerde hipoksi ve oksidatif stres etkisiyle elastinin benzer dejenerasyona uğrayabildiği gösterilmiştir.⁶² Aynı zamanda PKE'de defektif olan ABCC6(ATP-bağlayıcı kaset C6) molekülü, TMA'lı bireylerde baskılanmakta ve bu durumun elastin dejenerasyonuna katkıda bulunmaktadır.⁶³ PKE benzeri lezyonlar arasında anjioid çizgilenmeler, peau d'orange fundus (portakal kabuğu benzeri turuncu fundus) ve optik disk drusenleri sayılabilir. Peau d'orange fundus, retina pigment epiteli seviyesinde küçük, sınırları belirsiz koyu sarımsı lezyonlarla karakterizedir ve sıklıkla anjioid çizgilenmelerden önce görülür. Bruch membran kalsifikasyonu ise öncelikle arka kutupta başlar ve sentrifugal olarak yayılır.⁶² Anjioid çizgilenme ise bruch membranındaki düzensiz çatlaklar ve

üzerindeki RPE'nin atrofik dejenerasyonu ile karakterize olup psödoksantoma elastikum, paget hastalığı, akromegali, Ehlers-Danlos sendromu, diabetes mellitus, orak hücreli anemi ve beta talasemi hastalarında görülmektedir.⁵⁶ Minimal travma ile bruch membran rüptürü ve koroidal neovaskülarizasyon gelişebilen bu lezyonlar sıklıkla asemptomatik olup rutin muayene sırasında tespit edilmeleri komplikasyonların önlenmesi için önem taşımaktadır.⁶⁴ Retinal venöz tortuozite(RVT) ise TMA hastalarında görülen PKE benzeri olmayan primer klinik durum olup kronik hipoksi ile ilişkilendirilmiştir.⁶² Artmış RVT'nin yaşla beraber artan bir durum olup hematokrit sayısı ile ters korelasyon gösterdiği bilinmektedir.⁶⁵ Her ne kadar retinal venöz tortuozite bu hastalarda iyi tanımlanmış bir antite olsa da mikrovasküler anomaliler net olarak dökümente edilmiş değildir.

Beta talasemi minör hastalarında oküler tutulum oranının çok daha düşük olduğu bilinmekle birlikte normal popülasyon ile kıyaslandığında koroid kalınlığının daha düşük olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.¹² TMI hastalarında görülen anemi, tıpkı demir eksikliği anemisindeki gibi kronik hipoksi yaratarak koroidal kan akımının yanı sıra retinal kan akımını ve retina sinir lifi tabakasının canlılığını da etkileyebilir.^{37,66,67}

2. Demir birikimine bağlı sistemik ve oküler komplikasyonlar ve demir birikiminin takibi:

Demir, insan metabolizmasında hemoglobinin hem molekülünün merkezinde yer alan ve hücelere oksijen transportunda ve ATP sentezinde rol oynayan çok önemli bir moleküldür.⁶⁸ Ayrıca DNA sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta ve santral sinir sistemi için gerekli hemen hemen bütün nörotransmitterlerin sentezinde görev alır.⁶⁹ Bu denli hayati önem taşıyan demirin fazlalığında ise serbest radikal üretimini ve buna bağlı oksidatif stresi arttırdığı bilinmektedir.^{8,70}

Normal şartlar altında diyet ile alınan demir miktarının günlük 1-2 mg'ı geçmediği bilinirken düzenli kan transfüzyonu yapılan bireylerde diyet ile alınan demir miktarı hariç tutulduğunda günlük 8-16 mg demir alımı olduğu bilinmektedir.⁵⁶ Demir yükü ile ilişkili olarak büyüme geriliği; cinsiyet gelişim bozuklukları;

paratiroid, tiroid, pitüiter ve adrenal bez ile ilgili endokrinolojik komplikasyonlar ile; dilate kardiyomiopati; karaciğer fibrozisi ve siroz görülebilmektedir. Hipersplenizim, venöz tromboz ve osteoporoz, talasemi majör hastalarında görülebilecek diğer komplikasyonlardır. Bunların dışında hepatit B ve C enfeksiyonlarının sıklığı bu hasta grubunda artmakta ve viral hepatite sekonder hepatosellüler karsinom insidansı da bu hastalarda artmaktadır.⁷¹⁻⁷²

Gözde özellikle retina ve RPE'nin artmış demir yükü ve oksidatif strese karşı hassas olduğu bilinmektedir. Retina pigment epiteli ve katkıda bulunduğu dış kan retina bariyeri, nöral retina ve fotoreseptör tabakayı demir yükünden korumaktadır.⁷³ Demir birikimi ile indüklenen retinal dejenerasyonun temel olarak retina pigment epitelini etkilediği ve pigmentasyon değişiklikleri, drusen veya drusenoid birikimler olarak görülebildiği gösterilmiştir.⁷⁴

Oküler hastalıkların patogeneğinde demirin rolü önceki çalışmalarla araştırılmış ve normal şartlarda aköz hümeör ve vitreustaki demir oranının oldukça düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak inflamasyon varlığında kan göz bariyerindeki hasar sonucunu intraokuler dokularda demir birikimi olduğu ve demir ilişkili proteinlerin optik nörit, iskemik optik nöropati ve glokom gibi optik sinir hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir.⁷⁵⁻⁷⁷ Normal retinal fonksiyonunun devamı için hayati önem taşıyan demir, fazlalığında gangliyon hücre apoptozunu indükleyerek RSLT kaybı yaratabilir.³⁶

Serum ferritin düzeyi, vücut demir depolarını yansıtan ve kolay ulaşılabilir bir parametredir. Fakat akut faz reaktanı olarak infalamatuar diğer durumlar, karaciğer hastalıkları ve malignitelerde de yüksek değerler görülebildiği için tek başına yeterli güvenilirliği yoktur. Ancak yine de tekrarlayan serum ferritin ölçümleri, demir depolarını ve şelasyon etkinliğini göstermede en kolay yöntem olarak yerini korumaktadır.⁷⁸

Karaciğer, vücutta demir deposu olarak görev yapan organ olup vücut demirinin yaklaşık %70'ini içerir. Bu nedenle demir birikimini göstermede altın standart yöntem karaciğer biyopsisi olup sonuçlar vücut demir depoları ile yüksek

korelasyon göstermektedir. ⁷⁹ Buna karşın invaziv bir yöntem olup komplikasyonlara açık olması ve özellikle hepatik fibrozis ve karaciğerde heterojen demir birikimi olan bireylerde yanlış negatif sonuçlara neden olması dezavantajıdır.

Son yıllarda karaciğer ve kalp demir birikiminin non-invaziv olarak dökümente edilmesi için nükleer manyetik rezonans görüntüleme(MRG) teknikleri kullanılmaktadır. Ferritin ve hemosiderinin H₂O molekülündeki hidrojen çekirdekleriyle etkileşimi; T1, T2 ve T2* relaksasyon sürelerini kısaltarak hipointensite yaratır.⁸⁰ T2*; hızlı, güvenilir ve karaciğer demir birikimini göstermede oldukça hassastır. Kardiyak T2 parametresi ise tekrarlanabilir, farklı ölçümlere aktarılabilir ve kardiyak fonksiyon ile korele bir parametre olup doku demir konsantrasyonunu göstermektedir.

Tekrarlayan ferritin ölçümlerinin tek seferlik karaciğer biyopsisine göre demir yüküne bağlı komplikasyonları ön görmede daha etkin olduğu ve karaciğer MRG T2 ile korele sonuçlar verdiği gösterilmiştir. ⁸¹⁻⁸²

3. Şelasyon tedavisi ve komplikasyonları:

Demir yükünün azaltılarak komplikasyonların önlenmesi için bu hastalarda şelasyon tedavisi elzemdir. Serum ferritin düzeyinin 1000 ng/mL'den yüksek olması ciddi demir yükü ile korele kabul edilmekle birlikte demir yükünün en iyi göstergesi olan karaciğer demir yükü 3 mg Fe/g kuru ağırlık olduğu değerinde şelasyon tedavisi başlanmalıdır.⁷

Kullanımda olan en eski şelatör ajan olan desferoksamin, oral emilimi olmadığı için subkutan olarak 8-12 saat gece infüzyonu şeklinde haftada 5-7 gün kullanılır.⁷ Desferoksamine bağlı en sık komplikasyonlar infüzyon yerinde ağrı, kızarıklık, endurasyon, döküntü gibi lokal reaksiyonlar olmakla birlikte yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybı, oküler toksisite ve iskelet gelişim anomalileri görülebilir.⁸³ Bu nedenle desferoksamin ile şelasyon tedavisi yapılan çocuklar için periyodik işitme ve göz muayeneleri büyük önem taşımaktadır.

Desferoksamin retinopatisi, ilacın direkt olarak retina pigment epitelinde yarattığı toksisitenin yanında bakır, çinko, kobalt ve nikel gibi retina fonksiyonunun korunması için esansiyel metallerin kaybını arttırması ile de ilişkilidir ve klinikte boğa gözü makulopati şeklinde görülebilir.⁷ Desferoksamin, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi anjiogenik faktörlerin ekspresyonunu arttırarak kapiller genişlemeyi indüklemektedir.^{56,84} Dolayısıyla oksidatif stres ile indüklenen kapiller hasarı takiben desferoksamin ile indüklenen kapiller deformiteyi göstermekte günümüzde en kolay ve etkin teknik OKTA'dır ve talasemi majör hastalarında önerilen rutin göz muayenesinde yer alması büyük avantajlar sağlayacaktır.

Diğer bir şelatör olan ve oral olarak kullanım avantajı olan deferasiroksun da patogenezi tam bilinmemekle birlikte kümülatif olarak retinopati ve lens opasitelerine yol açtığı gösterilmiştir.^{65,85} Deferoxiroksun en sık görülen sistemik yan etkileri gastrointestinal sistem rahatsızlıkları ve döküntüdür. Hastaların bir kısmında sıklıkla geçici olan kreatinin yüksekliği gözlenebilir.⁸⁶

Deferipron ise oral olarak kullanılabilen görece yeni bir şelatör ajan olup demir eliminasyonunda desferoksamin kadar etkili; miyokardiyal sideorizin önlenmesinde ise desferoksaminden daha etkili bulunmuştur.⁸⁷ Agranülositoz %1 oranında görülmekle birlikte deferiprona bağlı en ciddi yan etki olup daha sık görülen yan etkiler arasında gastrointestinal sistem yan etkileri, artralji, çinko eksikliği, karaciğer enzim yükseklikleri sayılabilir.^{88,89}

4. Kan transfüzyonlarına bağlı oküler komplikasyonlar:

Demir birikimine bağlı toksik etkilerin haricinde uzun dönem kan transfüzyonlarının tek başına retina ve koroidal vasküler yapı üzerinde olumsuz etkileri vardır. Özellikle bekletilmiş kan ürünlerinin proinflamatuvar özellik taşıdığı ve mikrovasküler endotelyal fonksiyonu bozarak hasara katkıda bulunduğu bilinmektedir.⁶⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; çok merkezli, prospektif kesitsel nitelikte olup TMA tanısı genetik olarak kanıtlanmış hasta grubu, TMI tanısı genetik olarak kanıtlanmış taşıyıcı grubu ve normal sağlıklı kontrol grup olmak üzere üç grup dahil edildi. TMA ve TMI grubu, SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği tarafından takibi yapılan hasta grubu olup, TMA grubu detaylı göz muayenesi için kan tranfüzyonundan önce ve sonra olmak üzere iki defa görüldü ve transfüzyon tarihleri ile göz muayeneleri arasında en fazla 1 hafta aralık bırakıldı. Ölçümler, SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Göz Kliniği OKT ve OKTA cihazlarında, günün aynı saatlerinde, aynı kişi tarafından yapıldı. Kontrol grubunu oluşturan popülasyon, rutin göz muayenesi amacıyla SBÜ Ankara SUAM Göz polikliniğine başvuruda bulunmuş pediatrik yaş grubundan seçildi. Muayene ve ölçümler, Aralık 2020-Mayıs 2021 arasında tamamlandı. Çalışma için SBÜ, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan tez konusu onayı (Ek 1) ve SBÜ, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 05.11.2020 tarihli 93471371-514.10 sayılı kararı (Ek 2) ile onay alındı.

Genetik olarak tanıli ve rutin kan transfüzyonu yapılan 56 TMA hastasının 56 gözü, herhangi bir oküler veya sistemik hastalığı olmayan 63 sağlıklı kontrol grubunun 63 gözü ile genetik olarak tanıli 14 TMI hastasının 14 gözü olmak üzere toplam 133 göz çalışmaya dahil edildi. TMA grubundan 50 kişinin transfüzyon öncesi ve sonrası olmak üzere 2 defa göz muayene ve ölçümleri yapıldı, diğer katılımcılar 1 defa görüldü. Bütün katılımcılara refraksiyon ve görme keskinliği muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümleri, detaylı biyomikroskopik ve dilate fundus muayenesi yapıldıktan sonra OKT ve OKTA cihazları kullanılarak retina ve koroidin detaylı incelemesi yapıldı. Çekimler, günün aynı saatinde ve aynı kişi tarafından yapıldı. Bütün katılımcılar 18 yaş altında olup hem kendilerinden hem de vasilerinden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

3.1. BETA TALASEMİ GRUBUNUN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 6-18 yaş arası S.B.Ü Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde takibi olan TMA ve TMI hastaları

2. Glokom, üveit, retina dekolmanı gibi göz içi patolojisi olmayan ve herhangi bir göz içi cerrahi geçirmemiş olanlar

3. Görüntüleme sırasında sinyal gücü zayıflamasına sebebiyet verebilecek düzeyde katarakt, vitreus opasitesi, korneal bulanıklığın olmayanlar

4. OKTA ölçümüne uyum sağlamak adına görme keskinliğinin $\geq 0,8$ düzeyinde olanlar ve refraktif kusurun ± 2.00 dioptriden küçük olanlar

5. Hem kendisi hem yasal vasisi tarafından çalışmaya dahil edilmeyi gönüllülük esasınca kabul etmiş olanlar

3.2. KONTROL GRUBU KRİTELERİ

1. 6-18 yaş aralığında rutin göz muayenesi için SBÜ Ankara SUAM Göz polikliniğine başvuruda bulunmuş sağlıklı çocuklar

2. Göz içi veya sistemik herhangi bir hastalığı olmayanlar

3. Herhangi bir göz içi cerrahi geçirmemiş olanlar

4. OKTA ölçümüne uyum sağlamak adına görme keskinliğinin $\geq 0,8$ düzeyinde olanlar ve refraktif kusurun ± 2.00 dioptriden küçük olanlar

5. Hem kendisi hem vasisi tarafından çalışmaya dahil edilmeyi gönüllülük esasınca kabul etmiş olanlar

3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ

1. Glokom, keratokonus, üveit, şaşılık, ambliyopi, diyabetik retinopati, kontakt lens kullanımı, oküler travma, oküler cerrahi, talasemi harici kronik bir hastalık veya kronik ilaç kullanımı olanlar

2. OKT ve OKTA çekimlerine uyum sağlayamayacak mental durumda olanlar

3. OKTA çekim kalitesi 7'nin altında olanlar

4. 2 Dioptriden fazla sferik ve silindirik kırma kusuru olanlar

5. Herhangi bir sebeple çalışmaya katılmayı kendisi veya vasisi kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

3.4. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN İNCELENMESİ

Çalışmada bireylerin;

1. Objektif refraksiyon ölçümleri otorefraktometre cihazı Huvitz MRK-3100 (Huvitz, Kore) ile yapıldı. Bireylerin Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü yapıldı. Ölçümler ondalık değer ve karşılığı olan logaritmik değer olarak kaydedildi.

2. Goldmann Aplanasyon Tonometrisi ile GİB ölçümleri yapıldı.

3. Biyomikroskopik ön segment muayenesi yapıldı.

4. Ön segment muayenesi sonrası Tropikamid %0,5 (Tropamid ® %0,5, Bilim İlaç San. Ve Tic. A.Ş.) damlatılarak pupil dilatasyonu sağlandı.

5. Pupiller dilatasyonu takiben detaylı fundus muayenesi yapıldı.

6.15 dakika süren istirahat pozisyonunu takiben tüm hastalara Heidelberg Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile SD-OCT çekimi yapılarak makula ve peripapiller retina sinir lifi kalınlıkları ve FOF görüntüleri elde edildi.

7. Bütün katılımcılara yapısal ve vasküler ölçümleri birlikte sağlayabilen çift modaliteli bir sistem olan OKTA AngioVue (RTVue-XR, Fremont, California, ABD; yazılım versiyonu 2017.1.0.151) cihazı kullanılarak çekimler yapıldı. Hastaların makula OKT 6 x 6 mm retinal anjiyografi ve optik sinir başı ortalanarak 4.5 x 4.5 mm'lik disk anjiyografisi çekildi. Enhanced hd line modülü kullanılarak koroid görüntüleri alındı ve koroid kalınlıkları manüel olarak analiz edildi. Sinyal gücü indeksinin 7/10'dan küçük olduğu ve hareket nedeniyle görüntü artefaktları oluşan görüntüler çalışma dışında tutuldu.

8. TMA grubuna dahil katılımcıların S.B.Ü. Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji kliniğinde mevcut dosya bulguları incelenerek yaş, cinsiyet, boy ve kilo ölçümleri, splenektomi varlığı, kullanılan şelatör dozu ve süresi, transfüzyon sırasında verilen eritrosit miktarı not edildi. Son 3 ay içerisinde çekilmiş olan kardiyak ve karaciğer MRG ile EKO raporları dosya bulgularından bulundu. Hastaların transfüzyon öncesi ve sonrası göz muayenesine tekabül eden son 1 hafta içinde yapılmış kan tetkikleri incelenerek Hb, Htc, rbc, mcv, mch, mchc, plt, en son ve son 3 değerlerin ortalaması olan ortalama ferritin değerleri, bilirubin, ALT, AST, kreatinin, tiroid hormonları, folik asit ve B12 vitamin değerleri dökümente edildi.

9. TMI ve kontrol grubuna dahil edilen katılımcıların yaş, cinsiyet, boy ve kilo ölçümleri muayene esnasında not edildi.

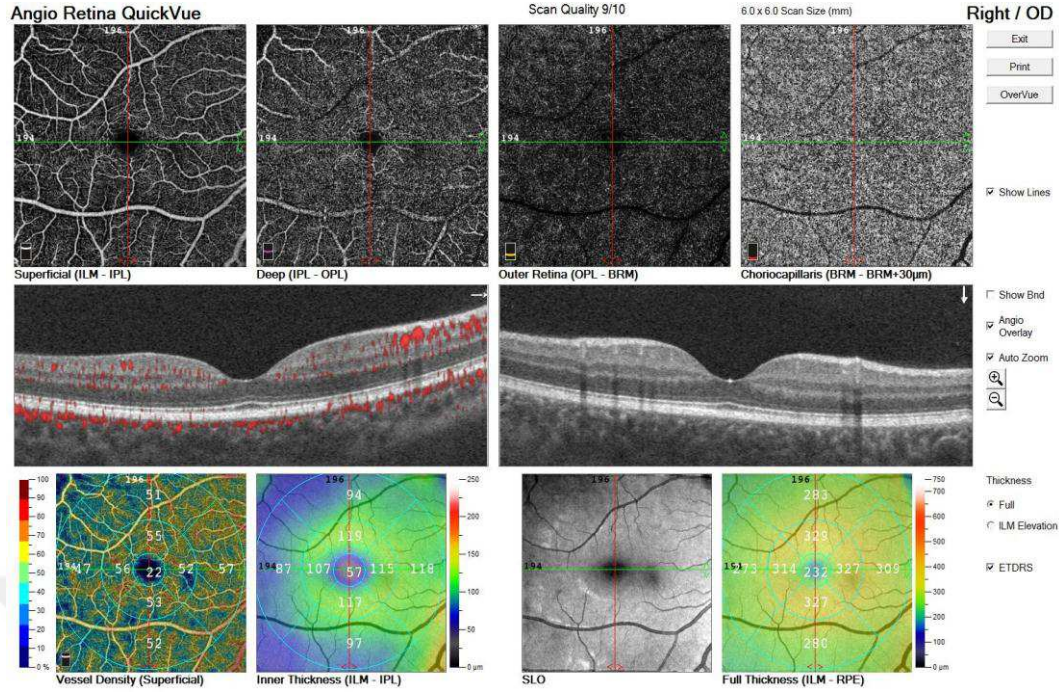
10. Tüm katılımcıların boy ve kilogram persentil ölçümleri ile vücut kitle indeksleri Neyzi persentil eğrileri ile hesaplandı ve parametrelere dahil edildi.⁹⁰

3.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ ÖLÇÜM PARAMETRELERİ

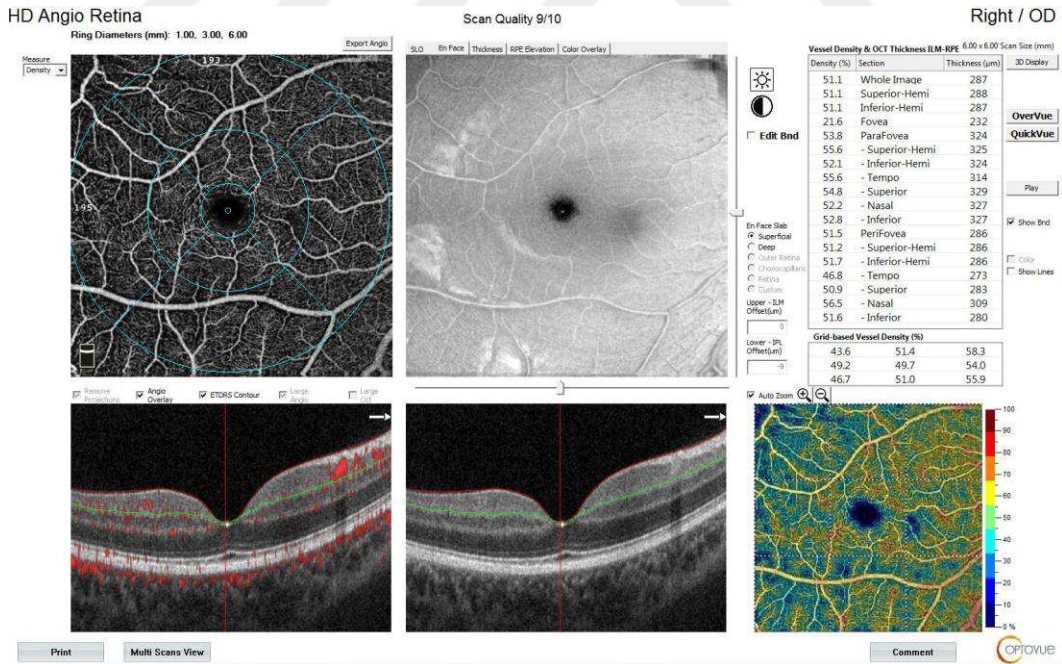
3.5.1. OKTA ile Parafoveal Damar Dansitelerinin Ölçümü

Optik koherens tomografi anjiografi yazılımı ile kantitatif değerler elde edebilme ve daha geniş alanları değerlendirme amacı ile 6 x 6 mm'lik maküla OKTA ölçümleri kullanıldı. Ganglion hücre tabakasının beslenmesinden sorumlu olan yüzeyel pleksusu değerlendirmek için üst sınırı İLM, alt sınırı iç pleksiform tabakanın 10 µm altı olan bir tabaka otomatik olarak oluşturulur. ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 9 zon haritasının otomatik olarak fovea merkezli yerleştirilmesi ile ölçüm yapılacak kadrantlar oluşturulur. İç içe geçmiş 3 halka görünümündeki bu yapıda en iç kısımda bulunan 1 mm çaplı alan foveayı temsil etmektedir. Ortadaki 3 mm çaplı halka ile en iç halka arasındaki alan parafovea, en dışarıdaki 6 mm çaplı halka ile arasındaki alan perifoveayı temsil eder. 6 x 6 mm'lik alandan alınan tüm görüntü ile Tİ-mDD hesaplanır.⁹¹

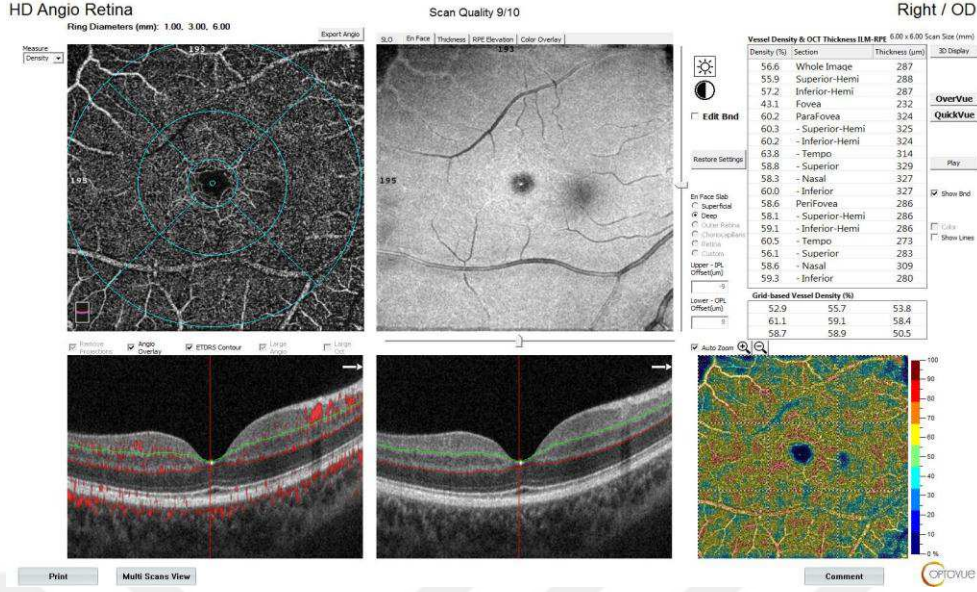
Parametreler yüzeyel ve derin kapiller pleksuslarda Tİ-mDD, foveal DD, parafoveal DD, parafoveal halkanın inferior-nazal-temporal-süperior kadrantları ve ortalama perifoveal DD olarak alındı.



Şekil 3.5.1. Beta talasemi majör hastasının sağ gözünün 6x6 mm makula optik koherens tomografi anjiografi(OKTA) taraması görüntüsü

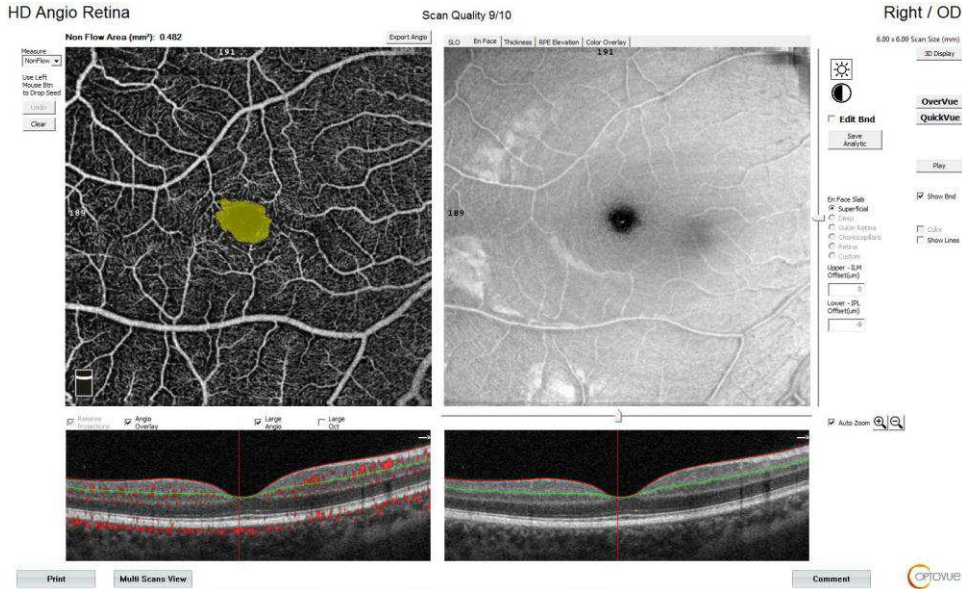


Şekil 3.5.2. Yüzeyel kapiller ağ en face ve B-tarama görüntüleri ile damar yoğunluk ölçümleri ve ilgili kadran retina kalınlıkları

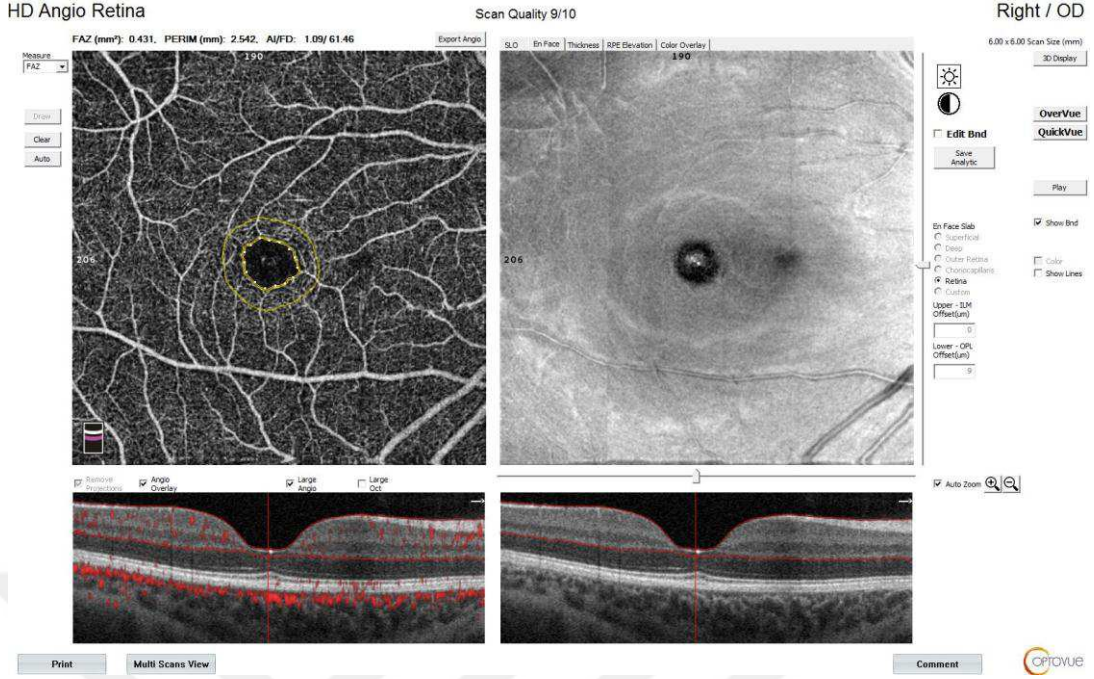


Şekil 3.5.3. Derin kapiller ağ en face ve B-tarama görüntüleri ile damar yoğunluk ölçümleri ve ilgili kadran retina kalınlıkları

Akımsız alan SKP'dan; FAZ, FAZ çevresi asirkülerite indeksi(AI) ve foveal dansite(FD) tüm retinal katmanlardan otomatik olarak hesaplandı. Koryokapillaris akımı alanı için 1 mm yarıçaplı alan (mm^2) baz alındı.



Şekil 3.5.4. Optik koherens tomografi anjiyografi(OKTA) AngioVue yazılımında sağlıklı kontrol grubu akımsız alan(mm^2)



Şekil 3.5.5. Sağlıklı kontrol grubunun 6x6 mm makula optik koherens tomografi anjiografi(OKTA) taramasında FAZ ve ilgili parametreler

3.5.2. OKTA ile OSB Analizi

Optik disk analizi cup/disk oranlarını, alan ve hacim ölçümlerini kapsamaktadır. Optik disk sınırları BMA'ya göre otomatik olarak belirlendi. Optik cup ise BMA düzleminin altından geçen İLM hattı ile tanımlandı. Bu otomatik belirlenmelerden sonra cihaz tarafından otomatize olarak ölçülen C/D oranı, rim alanı (RA) çalışma parametresi olarak alındı.

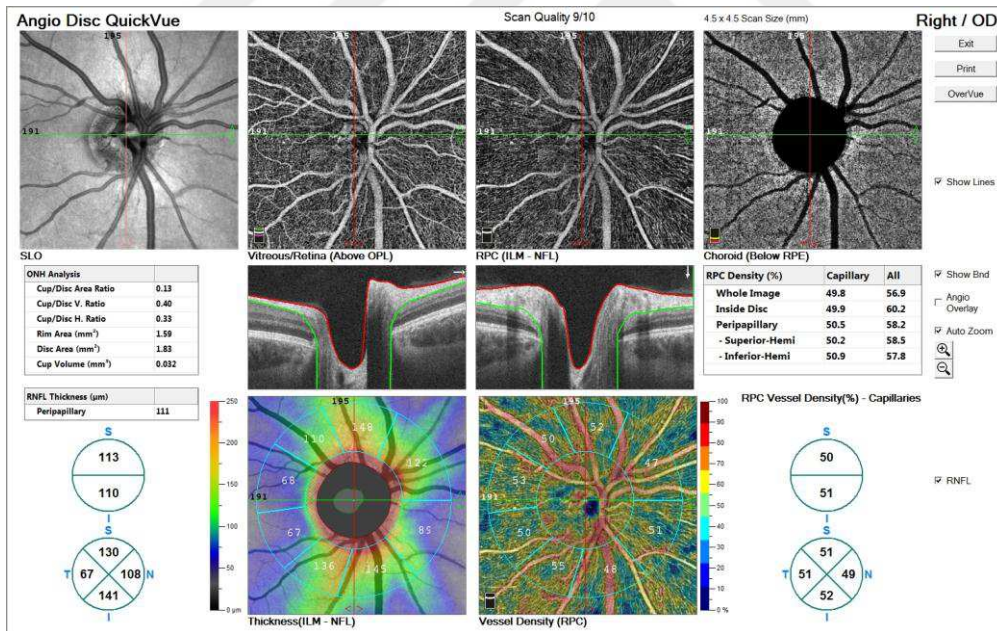
3.5.3. OKTA ile Optik Sinir Damar Dansitelerinin Ölçümü

Kliniğimizde kullanılan OKTA sistemi disk ölçümlerini, disk merkezini esas alan 2 mm ve 4 mm çaptaki iki halka kullanarak gerçekleştirmektedir. Toplam görüntü alanı olarak 4.5 x 4.5 mm'dir. İki mm'lik alanın iç kısmı intrapapiller; 2 mm ve 4 mm'lik halkaların arasındaki alan ise peripapiller alan olarak değerlendirilir. Tüm Alan Peripapiller Damar Dansitesi ölçümleri ise 4,5 x 4,5 mm'lik tüm görüntü alanında değerlendirilir. Dansite değerleri ölçülecek radyal peripapiller kapiller (RPK) ağın tespiti için, yazılım otomatik olarak ölçüm alanını dört tabakaya ayırdı, RPK ölçümleri

ILM ve RSLT alt sınırı arasındaki bölgenin dansite ölçümleri ile belirlendi. Kullanılan yazılım ile hem sadece kapiller ağın vasküler dansitesi ölçülebilmekte, hem de kapiller ağ ve büyük damarların toplam dansite oranları ölçülebilmektedir. Bu çalışmada mikrovasküler yapıyı daha iyi yansıtmaları nedeniyle kapiller damar dansiteleri çalışma parametresi olarak alındı. Kullanılan yazılım sayesinde değerleri ölçülecek tüm imaj peripapiller, peripapiller, intrapapiller, üst yarı peripapiller, alt yarı peripapiller, inferior-nasal-superior-temporal kadran kapiller dansite oranları otomatik olarak elde edildi.⁹²

3.5.4. OKTA ile RSLTK Analizi

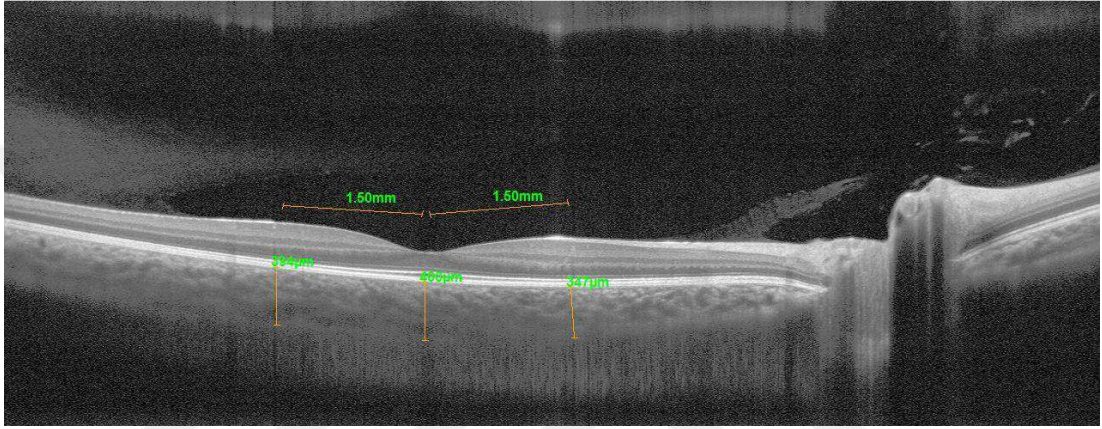
Retina sinir lifi tabakası kalınlığı(RSLTK) ölçüm değerleri μm cinsinden ortalama, süperior ve inferior yarı, inferior -nazal – süperior- temporal kadranlar için ayrı ayrı kaydedildi.



Şekil 3.5.6. Sağlıklı kontrol grubundan sağ göz 4.5 x 4.5 mm disk taraması görüntüsü

3.5.5. OKTA ile Koroid Kalınlığı Ölçümü

Enhanced hd line modülü ile koroid görüntüleri elde edildi. Sinyal kuvveti 60'ın üzerinde olan çekimler kabul edildi. Foveal, foveal merkezden 1500 mm temporal ve 1500 mm nazal 3 ayrı noktadan manuel olarak koroid kalınlıkları ölçüldü. Ölçümler, RPE'nden hiperreflektif skleral duvara kadar olan total koroid kalınlığı baz alınarak yapıldı.



Şekil 3.5.7. Sağlıklı kontrol grubunun sağ göz OKTA Enhanced hd line modülü ile elde edilen görüntüsünden foveal, temporal ve nazal koroid kalınlıkları analizi

3.6. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ

SD-OKT (Heidelberg Spectralis, Heidelberg, Almanya) cihazıyla makula ve kadranik RSLTK değerleri kaydedildi. Optik disk vertikal ve horizontal çapları manüel olarak ölçülüp kaydedildi. SD-OKT BAF modülü ile bütün katılımcıların fundus otofloresans görüntüleri elde edilip anormal hipo veya hiperotofloresans varlığı dökümente edildi.

3.7. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde nitel veriler için frekansları ve yüzdeleri verilmiştir. Nicel veriler için tanımlayıcı istatistiksel methodlardan, aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılımı

tespitinde kolmogrow smirrov ve shapiro wilk testi uygulanmıştır. Talasemi majör, talasemi minör ve kontrol grubundan oluşan üç bağımsız grup karşılaştırmalarında, normal ve dağılım gösteren verilerde varyans analizi testi uygulanırken çoklu karşılaştırma olarak LSD yöntemi seçilmiş olup normal dağılım göstermeyen verilerde one kruskal wallis testi uygulanırken çoklu karşılaştırma olarak conover ıman testi uygulanmıştır. Talasemi majör grubu tranfüzyon öncesi ve tranfüzyon sonrası iki bağımlı grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren verilerde bağımlı örneklem t testi uygulanırken normal dağılım göstermeyen verilerde wilcoxon testi uygulanmıştır. Talasemi major grubunda fundus parametrelerine göre kan değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren nicek veriler için studet t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise mann whitney u testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişki pearson veya spearman korelasyon analizleri ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızın ilk bölümünde talasemi majör, talasemi minör ve kontrol grubundan oluşan gruplar demografik özellikler, göz muayene bulguları, OKT ve OKTA parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın ikinci bölümünde karşılaştırılmıştır transfüzyon öncesi ve sonrası değerlendirilen toplam 50 TMA hastası incelenerek demografik özellikler, organ tutulum parametreleri ile transfüzyon öncesi ve sonrası kan parametreleri, göz muayene bulguları, OKT ve OKTA verileri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın son bölümünde ise TMA hastalarının yaş, VKİ, kullanılan şelatör türü ve dozu, splenektomi zamanı ve laboratuvar parametreleri ile OKT ve OKTA değerlerinin korelasyonu incelenmiştir.

4.1. TALASEMİ MAJÖR GRUBU İLE TALASEMİ MİNÖR ve KONTROL GRUBU KARŞILAŞTIRMASI

Çalışmamızın bu bölümünde toplam 56 TMA hastası ile 14 TMI'li birey ve 63 kişiden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.1.1'de yer alan sonuçlara göre, gruplar arasında yaş, cinsiyet, kilo persentil değeri, VKİ ve GİB açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken talasemi grubu boy persentil değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. (p=0,033)

Tablo 4.1.1. Talasemi grupları ile kontrol grubunun demografik özellikler, görme keskinliği ve göz içi basınçları açısından karşılaştırılması

		Talasemi Majör (n:56)	Talesemi Minör (n:14)	Kontrol Grubu (n:63)	p
Yaş		14,27±3,83	13,86±3,74	14,21±2,89	0,786 ^β
Cinsiyet	Erkek	24 (42,9%)	9 (64,3%)	23 (26,5%)	0,161
	Kadın	32 (57,1%)	5 (35,7%)	40 (62,5%)	
Boy		23,26±12,42	-	53,53±33,65	0,033*
persentil(Neyzi) ⁹¹					
Kilo		41,22±27,02	-	47,34±33,76	0,669*
Persentill(Neyzi) ⁹¹					
VKİ		22,72±2,49	-	20,73±3,73	0,209*
GK (log MAR)		0,99±0,02	1,00±0,00	1,00±0,00	-
GİB (mmHg)		14,32±4,20	15,64±3,91	14,05±2,87	0,257 ^β

Tablo 4.1.2’de TMA, TMI ve kontrol gruplarının MYDD ölçümleri, FAZ ve ilgili parametrelerin karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, TMI grubunun Ti-MYDD, MYDD-Pe, FD ve retinal foveal akım alanı değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. Diğer ölçümler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.1.2. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu makula yüzeyel damar dansitesi ölçümleri karşılaştırması

Makula Yüzeyel Damar Dansitesi Ölçümleri (%), FAZ ve ilgili parametreler	Talasemi Majör	Talesemi Minör	Kontrol Grubu	p
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Ti-MYDD %	50,55±2,90	47,54±2,90	49,76±2,40	0,001 *a,c
MYDD-F %	19,98±6,67	22,15±7,49	21,07±7,69	0,537*
MYDD-PF %	52,21±3,18	50,15±3,65	51,52±3,21	0,100*
MYDD-PFt %	53,40±3,24	51,17±3,57	52,81±3,02	0,066*
MYDD-PFs %	53,51±3,85	51,19±3,94	52,84±3,98	0,139*
MYDD-PFn %	49,24±4,10	47,72±3,65	48,70±3,53	0,388*
MYDD-PFi %	52,70±3,58	50,49±4,67	51,69±4,69	0,174*
MYDD-Pe %	51,18±3,04	47,93±3,07	50,45±2,51	<0,001 *a,c
FAZ (mm ²)	0,29±0,12	0,27±0,10	0,27±0,15	0,789*
PERIM (mm)	2073,69±432,04	1991,07±421,88	1924,48±351,55	0,133*
AI	1,09±0,04	1,10±0,06	1,09±0,03	0,800 ^β
FD	56,45±4,06	53,91±3,45	54,42±4,21	0,015 *a,c
r-FA (mm ²)	1020,39±408,97	521,86±237,36	1091,17±341,03	<0,001 *a,c
k-FA (mm ²)	2164,47±109,35	2148,50±92,17	2192,49±139,81	0,329*
Akımsız Alan (mm ²)	0,52±0,13	0,49±0,14	0,50±0,14	0,637*
Varyans Analizi testi*, Kruskal Wallis testi ^β . Çoklu karşılaştırmalar:				
a: Talasemi majör ile talasemi minör arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.				
b: Talasemi majör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.				
c: Talasemi minör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.				

Tablo 4.1.3’de TMA, TMI ve kontrol gruplarının MDDD karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, TMA grubunun Ti-MDDD, MDDD-PF ve MDDD-Pe değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. TMA grubunun MDDD-PF bütün kadrantlarda TMI ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Fovea açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.1.3. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu MDDD ölçümleri karşılaştırması

Makula Derin DD (%)	Talasemi Majör	Talesemi Minör	Kontrol Grubu	p
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Ti-MDDD %	50,21±4,93	47,88±5,64	46,94 ±4,89	0,003 ^{*b}
MDDD-F %	36,28±7,73	37,76±7,86	38,81 ±7,39	0,207*
MDDD-PF %	55,62±4,17	52,25±3,59	52,09 ±4,81	<0,001 ^{* b}
MDDD-PFt %	57,42±3,71	54,66±3,42	54,10 ±4,19	<0,001 ^{* a,b}
MDDD-PFs %	55,21±4,67	51,98±3,76	51,44 ±6,11	0,001 ^{β a,b}
MDDD-PFn %	54,65±5,07	50,83±4,06	51,62 ±4,90	0,002 ^{* a,b}
MDDD-PFi %	55,19±4,64	51,52±4,10	50,93 ±5,72	<0,001 ^{*a,b}
MDDD-Pe %	51,63±5,30	49,58±6,26	47,90 ±5,34	0,002 ^{*b}
Varyans Analizi testi*, Kruskal Wallis testi ^β . Çoklu karşılaştırmalar:				
a: Talasemi majör ile talasemi minör arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.				
b: Talasemi majör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.				
c: Talasemi minör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.				

Tablo 4.1.4’de TMA, TMI ve kontrol gruplarının makula kalınlık ölçümleri karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, TMA grubunun FK, PK, PK-t, PK-s ve PK-n değerleri TMI ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. TMA grubu MK değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür. Diğer makula kalınlık ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.1.4. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu makula kalınlık ölçümleri karşılaştırması

Makula Kalınlık Ölçümleri (μm)	Talasemi Majör	Talesemi Minör	Kontrol Grubu	P
	$\bar{X} \pm \text{SS}$	$\bar{X} \pm \text{SS}$	$\bar{X} \pm \text{SS}$	
MK	253,36 $\pm$ 19,33	261,71 $\pm$ 18,26	264,78 $\pm$ 22,01	0,013 ^{*b}
FK	233,80 $\pm$ 16,91	245,07 $\pm$ 16,46	244,74 $\pm$ 17,13	0,002 ^{*a,b}
PK	315,22 $\pm$ 14,93	321,93 $\pm$ 8,20	322,56 $\pm$ 12,78	0,012 ^{*a,b}
PK-t	304,46 $\pm$ 14,65	312,36 $\pm$ 9,26	313,51 $\pm$ 12,43	0,001 ^{*a,b}
PK-s	319,74 $\pm$ 15,91	326,50 $\pm$ 9,30	326,51 $\pm$ 12,81	0,027 ^{*a,b}
PK-n	318,13 $\pm$ 14,75	325,21 $\pm$ 7,77	326,02 $\pm$ 13,30	0,007 ^{*a,b}
PK-i	318,57 $\pm$ 15,41	323,64 $\pm$ 8,87	324,18 $\pm$ 14,13	0,099 [*]
PeK	280,96 $\pm$ 15,02	285,14 $\pm$ 11,53	283,41 $\pm$ 13,24	0,491 [*]

Varyans Analizi testi^{*}, Kruskal Wallis testi^β. Çoklu karşılaştırmalar:
a: Talasemi majör ile talasemi minör arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
b: Talasemi majör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
c: Talasemi minör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.1.5’de TMA, TMI ve kontrol gruplarının peripapiller RSLTK karşılaştırması verilmiştir. Sonuçlara göre, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.1.5. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı karşılaştırması

Peripapiller RSLTK	Talasemi Majör	Talesemi Minör	Kontrol Grubu	P
	$\bar{X} \pm \text{SS}$	$\bar{X} \pm \text{SS}$	$\bar{X} \pm \text{SS}$	
ppRSLTK	114,52 $\pm$ 15,14	110,07 $\pm$ 10,80	112,21 $\pm$ 13,11	0,479 [*]
ppRSLTK-SH	113,09 $\pm$ 14,88	109,21 $\pm$ 13,22	112,56 $\pm$ 13,59	0,654
ppRSLTK-IH	116,09 $\pm$ 16,83	111,21 $\pm$ 9,99	111,97 $\pm$ 14,09	0,279
ppRSLTK-s	134,39 $\pm$ 18,71	129,79 $\pm$ 17,89	136,33 $\pm$ 17,99	0,473
ppRSLTK-i	146,57 $\pm$ 22,61	143,07 $\pm$ 14,66	141,03 $\pm$ 20,15	0,366
ppRSLTK-n	107,41 $\pm$ 23,62	100,36 $\pm$ 16,73	102,59 $\pm$ 17,86	0,927 ^β
ppRSLTK-t	73,89 $\pm$ 10,52	70,79 $\pm$ 11,89	72,11 $\pm$ 9,54	0,493

Varyans Analizi testi^{*}, Kruskal Wallis testi^β. Çoklu karşılaştırmalar:
a: Talasemi majör ile talasemi minör arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
b: Talasemi majör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
c: Talasemi minör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.1.6’da TMA, TMI ve kontrol gruplarının OSB analiz sonuçları verilmiştir. TMA grubunun OD/v ve OD/h değerleri TMI ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. Gruplar arasında diğer OSB analiz sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.1.6. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu optik sinir başı analiz sonuçları karşılaştırması

Optik Sinir Başı Analizi	Talasemi Majör $\bar{X}$ $\pm$ SS	Talasemi Minör $\bar{X}$ $\pm$ SS	Kontrol Grubu $\bar{X}$ $\pm$ SS	p
C/D	0,09 $\pm$ 0,10	0,08 $\pm$ 0,09	0,09 $\pm$ 0,09	0,906 ^β
RA (mm ²)	1,72 $\pm$ 0,33	1,77 $\pm$ 0,36	1,77 $\pm$ 0,32	0,852 ^β
OD/v (mm)	1582,60 $\pm$ 175,23	1753,21 $\pm$ 181,86	1720,41 $\pm$ 160,37	<0,001* ^{a,b}
OD/h (mm)	1501,75 $\pm$ 167,51	1623,14 $\pm$ 209,99	1652,46 $\pm$ 161,34	<0,001* ^{a,b}

Varyans Analizi testi*, Kruskal Wallis testi^β. Çoklu karşılaştırmalar:
a: Talasemi majör ile talasemi minör arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
b: Talasemi majör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
c: Talasemi minör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.



Şekil 4.1.1. Beta talasemi majör grubu sağ göz vertikal ve horizontal disk çapları analizi ile kontrol grubu vertikal ve horizontal disk çapları analizi

Tablo 4.1.7’de TMA, TMI ve kontrol gruplarının peripapiller ve intrapapiller DD karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, di-ppDD ve ppDDt hariç bütün peripapiller damar dansite ölçümlerinde TMA grubu en yüksek, TMI grubu en düşük değere sahiptir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.1.7. Talasemi majör ile talasemi minör ve kontrol grubu peripapiller damar dansiteleri

Peripapiller Damar Dansiteleri (%)	Talasemi Majör	Talasemi Minör	Kontrol Grubu	p
	$\bar{X}$ SS	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Ti-ppDD	51,342,56	47,49 $\pm$ 2,00	49,90 $\pm$ 2,03	<0,001 ^{a,b,c}
di-ppDD	49,805,42	49,04 $\pm$ 3,91	49,97 $\pm$ 4,84	0,819
pp-DD	54,332,71	48,85 $\pm$ 2,51	52,11 $\pm$ 2,39	<0,001 ^{a,b,c}
ppDDSH	54,502,85	49,54 $\pm$ 3,96	52,18 $\pm$ 2,35	<0,001 ^{a,b,c}
ppDDIH	54,122,97	48,81 $\pm$ 2,98	52,07 $\pm$ 2,81	<0,001 ^{a,b,c}
ppDDs	55,813,51	48,43 $\pm$ 3,98	52,90 $\pm$ 3,51	<0,001 ^{a,b,c}
ppDDi	56,433,11	49,86 $\pm$ 4,33	53,46 $\pm$ 3,75	<0,001 ^{a,b,c}
ppDDn	51,244,18	45,14 $\pm$ 4,72	48,57 $\pm$ 2,91	<0,001 ^{a,b,c}
ppDDt	55,023,65	52,93 $\pm$ 3,56	54,52 $\pm$ 2,45	0,087

aryans Analizi testi*, Kruskal Wallis testi ^β. Çoklu karşılaştırmalar:
Talasemi majör ile talasemi minör arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
: Talasemi majör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
: Talasemi minör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.1.8’de TMA, TMI ve kontrol gruplarının koroid kalınlığı karşılaştırması sonuçları verilmiştir. TMA ve TMI grubunun KK-t, KK-n ve KK-f değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Tablo 4.1.8. Talasemi major, talasemi minor ve kontrol grubunun koroid kalınlığı değerleri

Koroid kalınlıkları (μm)	Talasemi Majör	Talasemi Minör	Kontrol Grubu	p
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
KK-t	300,83 $\pm$ 47,75	307,93 $\pm$ 52,76	361,97 $\pm$ 48,03	<0,001 ^{*b,c}
KK-f	333,17 $\pm$ 53,18	340,50 $\pm$ 54,63	395,20 $\pm$ 50,85	<0,001 ^{β b,c}
KK-n	281,72 $\pm$ 49,63	283,71 $\pm$ 59,82	327,69 $\pm$ 46,20	<0,001 ^{*b,c}

Varyans Analizi testi*, Kruskal Wallis testi ^β. Çoklu karşılaştırmalar:
a: Talasemi majör ile talasemi minör arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
b: Talasemi majör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.
c: Talasemi minör ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

4.2. TALASEMİ MAJÖR GRUBU

Çalışmanın bu kısmında transfüzyon öncesi (TÖ) ve transfüzyon sonrası (TS) toplam 2 defa değerlendirilen 50 TMA hastası incelenmiştir.

Transfüzyon öncesi ve sonrası değerlendirilen 50 TMA hastasının 21 (42%)'i erkek 29 (58%)'u kadındır. Hastaların yaş ortalaması $13,92 \pm 3,89$ 'dur. Hastaların yaşa göre boy persentil ortalamaları $18,18 \pm 26,01$ iken kilo persentil ortalamaları $19,06 \pm 24,39$ 'dur. Çalışma dahilindeki hastaların vücut kitle indeksleri(VKI) ortalaması $18,63 \pm 3,54$ 'dür. Kullanılan şelatörler değerlendirildiğinde, 33 (66%)'ü deferasiroks, 6 (12%)'sı deferipron ve 8 (16%)'i deferasiroks ve deferipron kombine tedaviyi kullanmaktadır. Kişi başına şelatör sayısı ortalaması $1,17 \pm 0,38$, günlük alınan şelatör dozu ortalaması $1293,62 \pm 695,59$ mg/gün, günlük kilogram başına alınan şelatör dozu ortalaması $32,43 \pm 16,11$ mg/kg, transfüzyon sırasında alınan ortalama eritrosit ünitesi $2,04 \pm 0,72$ Ü, transfüzyon sırasında alınan kilogram başına eritrosit ortalaması $13,47 \pm 2,02$ cc/kg'dir. Tablo 4.2.1'de splenektomi verilerine de yer verilmiştir.

Tablo 4.2.1. Transfüzyon öncesi ve sonrası değerlendirilen talasemi majörlü olguların demografik verileri ile kullanılan şelatör ve splenektomi ile ilgili bilgiler

(n:50)		Talasemi Majör Grubu
Cinsiyet	Erkek	21 (42,0%)
	Kadın	29 (58,0%)
Yaş		$13,92 \pm 3,89$
Boy persentil(Neyzi) ⁹¹		$18,18 \pm 26,01$
Kilo persentil(Neyzi) ⁹¹		$19,06 \pm 24,39$
VKI, kg/m ²		$18,63 \pm 3,54$
Şelatör	Yok	3 (6,0%)
	Deferasiroks	33 (66,0%)
	Deferipron	6 (12,0%)
	Deferasiroks ve deferipron	8 (16,0%)
Şelatör Sayısı		$1,17 \pm 0,38$
Şelatör Doz, Mg/Gün		$1293,62 \pm 695,59$
Şelatör Doz, Mg/Kg		$32,43 \pm 16,11$
Eritrosit Miktarı, Ünite		$2,04 \pm 0,72$
Eritrosit Miktarı, Cc/Kg		$13,47 \pm 2,02$
Splenektomi	Var	13 (27,1%)
	Yok	35 (72,9%)
Splenektomiden bugüne kadar süre(yıl)		$10,08 \pm 4,50$
Sürekli değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ile kategorik değişkenler n (%) ile değerlendirilmiştir.		

Hastaların organ tutulum parametreleri sonuçları tablo 4.2.2’de verilmiştir. TMA hastalarının kalp için çekilen MRG değer ortalaması $31,20 \pm 15,28$ msn’dir. MRG sonucuna göre kalpte demir birikimi düzeyleri değerlendirildiğinde, %76’sının normal, %6’sının orta ve %8’inin ciddi düzeyde olduğu anlaşılmıştır. Karaciğer için çekilen MRG değer ortalaması $5,63 \pm 5,24$ msn’dir. MRG sonucuna göre karaciğerde demir birikimi düzeyleri değerlendirildiğinde, %14’ü normal, %28’i hafif, %32’si orta ve %14’ü ciddi düzeyde olduğu anlaşılmıştır. Talasemi hastalarının ekokardiyografik değerlendirmede ejeksiyon fraksiyon (EKO%EF) ortalaması ise $68,51 \pm 4,22$ ’dir.

Tablo 4.2.2. Transfüzyon öncesi ve sonrası değerlendirilen talasemi majörlü olguların organ tutulum parametreleri

(n:50)		Talasemi Majör Grubu
Kardiyak MRG değeri (msn)		$31,20 \pm 15,28$
	Yok	5 (10,0%)
	Normal	38 (76,0%)
MRG sonucuna göre kalpte demir birikimi düzeyi	Orta	3 (6,0%)
	Ciddi	4 (8,0%)
Karaciğer MRG değeri (msn)		$5,63 \pm 5,24$
	Yok	6 (12,0%)
	Normal	7 (14,0%)
MRG sonucuna göre karaciğerde demir birikimi düzeyi	Hafif	14 (28,0%)
	Orta	16 (32,0%)
	Ciddi	7 (14,0%)
EKO%EF		$68,51 \pm 4,22$
Sürekli değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ile kategorik değişkenler n (%) ile değerlendirilmiştir.		

Tablo 4.2.3’de talasemi hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası kan parametreleri karşılaştırması sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, transfüzyon sonrası transfüzyon öncesine göre RBC, Hb, Htc, MCV ve MCH istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmiştir. Transfüzyon sonrası transfüzyon öncesine göre PLT ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştür. Transfüzyon sonrasında diğer kan parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.2.3. Talasemi major hastalarında kan parametreleri

	Transfüzyon Öncesi		Transfüzyon Sonrası		p
	$\bar{X}$	$\pm$ SS	$\bar{X}$	$\pm$ SS	
Tam Kan Sayımı					
Rbc	3,51	$\pm$ 0,47	4,37	$\pm$ 0,41	<0,001*
Hb (g/dl)	9,46	$\pm$ 1,21	12,09	$\pm$ 1,20	<0,001^β
Hct	27,99	$\pm$ 3,64	35,86	$\pm$ 3,47	<0,001^β
Mcv (fL)	79,69	$\pm$ 4,25	81,01	$\pm$ 4,12	0,001^β
Mch (pikogram)	26,88	$\pm$ 2,07	27,28	$\pm$ 1,75	0,010^β
Mchc (pg/hücre)	33,73	$\pm$ 1,72	33,72	$\pm$ 1,23	0,974*
Plt	382,57	$\pm$ 239,17	324,92	$\pm$ 205,86	<0,001
Biyokimya					
Tbil (mg/dl)	1,66	$\pm$ 0,86	1,65	$\pm$ 0,84	0,713 ^β
Dbil (mg/dl)	0,50	$\pm$ 0,24	0,50	$\pm$ 0,28	0,643 ^β
AST (U/L)	34,31	$\pm$ 30,89	38,46	$\pm$ 40,16	0,074 ^β
ALT (U/L)	43,62	$\pm$ 61,81	51,19	$\pm$ 87,09	0,084 ^β
Kreatinin(mg/dl)	0,48	$\pm$ 0,16	0,50	$\pm$ 0,17	0,311*
Hormon					
Ferritin (son3ort)	2239,23	$\pm$ 1692,56	-	-	-
Ferritin (son)	2148,88	$\pm$ 1659,51	-	-	-
TSH	2,53	$\pm$ 1,28	-	-	-
fT4	1,10	$\pm$ 0,15	-	-	-
Folat	9,80	$\pm$ 5,44	-	-	-
B12	308,03	$\pm$ 102,27	-	-	-
Bağımlı örneklem t testi*, Wilcoxon test ^β					

Tablo 4.2.4’te talasemi hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası göz muayene bulguları karşılaştırması sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, transfüzyon sonrası transfüzyon öncesine göre görme keskinliği ve göz içi basıncı açısından fark yoktur.

Tablo 4.2.4. Talasemi majör hastalarında göz muayene bulguları

(n:50)	Transfüzyon Öncesi	Transfüzyon Sonrası	p
GK (log MAR)	0,00 ± 0,01	0,00 ± 0,01	0,999 ^β
GİB (mmHg)	14,42 ± 3,41	14,30 ± 4,17	0,456 ^β
Ön segment bulguları			
Doğal	49 (98,0%)		-
İris heterokromisi	1 (2,0%)		-
Fundus muayene bulguları			
Doğal	25 (50,0%)		-
Sıkışık Disk	5 (10,0%)		-
PPA	1 (2,0%)		-
RVT	3 (6,0%)		-
Soluk Disk	2 (4,0%)		-
Sıkışık Disk+RVT	7 (14,0%)		-
Periferal Dejenerasyon	1 (2,0%)		-
Anjioid Streaks+PPA	1 (2,0%)		-
Sıkışık Disk+PPA	4 (8,0%)		-
Anjioid Streaks+Sıkışık Disk	1 (2,0%)		-
Wilcoxon test ^β			

Tablo 4.2.5’de TMAhastaları transfüzyon öncesi ve sonrası makula yüzeyel damar dansitesi(MYDD) ölçümleri, FAZ ve FAZ ilişkili parametrelerin karşılaştırması sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, transfüzyon sonrası transfüzyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p>0,05$).

Tablo 4.2.5. Talasemi majör hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası MYDD ölçümleri, FAZ ve FAZ ilişkili parametreler

MYDD, FAZ ve FAZ ilişkili parametreler (n:50)	Transfüzyon Öncesi	Transfüzyon Sonrası	p
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Ti-MYDD %	50,46 ± 2,89	50,17 ± 3,09	0,515*
MYDD-F %	19,60 ± 6,63	19,88 ± 6,34	0,914*
MYDD-PF %	52,18 ± 3,24	52,12 ± 4,29	0,980 ^β
MYDD-PFt %	53,47 ± 3,24	53,25 ± 4,12	0,944 ^β
MYDD-PFs %	53,41 ± 3,95	53,30 ± 4,90	0,720 ^β
MYDD-PFn %	49,21 ± 4,17	49,28 ± 4,79	0,315*
MYDD-PFi %	52,65 ± 3,66	52,58 ± 4,95	0,964 ^β
MYDD-Pe %	51,16 ± 3,09	50,80 ± 3,37	0,265*
FAZ (mm ²)	0,29 ± 0,12	0,29 ± 0,11	0,320*
PERIM(mm)	2073,32 ± 435,49	2003,83 ± 510,76	0,567*
AI	1,09 ± 0,02	1,10 ± 0,03	0,527 ^β
FD	56,53 ± 4,16	56,15 ± 5,05	0,947 ^β
r-FA (mm ²)	1010,24 ± 408,19	965,02 ± 474,85	0,072*
k-FA (mm ²)	2173,84 ± 104,15	2196,20 ± 128,25	0,380*
Akimsız Alan (mm ²)	0,53 ± 0,14	0,52 ± 0,13	0,440*
Bağımlı örneklem t testi*, Wilcoxon test ^β			

Tablo 4.2.6’da TMA hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası makula derin damar dansitesi ölçümleri(MDDD) karşılaştırması sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, transfüzyon sonrası transfüzyon öncesine göre MDDD-PFi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştür. Transfüzyon sonrasında diğer MDDD açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.2.6. Talasemi major hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası MDDD ölçümleri

MDDD (%) (n:50)	Transfüzyon Öncesi	Transfüzyon Sonrası	p
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Ti-MDDD %	50,36 $\pm$ 4,94	49,27 $\pm$ 5,17	0,232*
MDDD-F %	36,19 $\pm$ 7,80	36,07 $\pm$ 7,70	0,951*
MDDD-PF %	55,81 $\pm$ 4,19	54,37 $\pm$ 5,20	0,069 ^β
MDDD-PFt %	57,59 $\pm$ 3,74	56,22 $\pm$ 4,91	0,104 ^β
MDDD-PFs %	55,45 $\pm$ 4,62	54,03 $\pm$ 5,62	0,210 ^β
MDDD-PFn %	54,81 $\pm$ 5,20	53,79 $\pm$ 5,75	0,378 ^β
MDDD-PFi %	55,41 $\pm$ 4,65	53,44 $\pm$ 5,68	0,008^β
MDDD-Pe %	51,74 $\pm$ 5,39	50,51 $\pm$ 5,60	0,131 ^β
Bağımlı örneklem t testi*, Wilcoxon test ^β			

Tablo 4.2.7’de TMA hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası makula kalınlık ölçümleri karşılaştırması sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, transfüzyon sonrası transfüzyon öncesine göre fovea kalınlık(FK) değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmiştir. Transfüzyon sonrasında diğer makula kalınlık ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.2.7. Talasemi majör hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası makula kalınlıkları

Makula Kalınlık Ölçümleri (μm) (n:50)	Transfüzyon Öncesi	Transfüzyon Sonrası	p
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
MK	281,98 $\pm$ 14,11	282,35 $\pm$ 13,91	0,333*
FK	234,08 $\pm$ 16,91	235,06 $\pm$ 16,75	0,011*
PK	315,38 $\pm$ 15,16	316,22 $\pm$ 14,56	0,254*
PK-t	304,70 $\pm$ 14,73	307,65 $\pm$ 19,64	0,135*
PK-s	319,84 $\pm$ 16,11	320,86 $\pm$ 14,90	0,154*
PK-n	318,36 $\pm$ 15,04	319,10 $\pm$ 15,11	0,291*
PK-i	318,60 $\pm$ 15,70	319,22 $\pm$ 15,16	0,596*
PeK	280,72 $\pm$ 15,46	280,73 $\pm$ 15,06	0,921*
Bağımlı örneklem t testi*			

Tablo 4.2.8’de TMA hastalarında transfüzyon öncesi ve retina sinir lifi tabakası kalınlık(RSLTK) karşılaştırması sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, transfüzyon sonrası transfüzyon öncesine göre ppRSLTK, ppRSLTK-IH, ppRSLTK-i istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştür.

Tablo 4.2.8. Talasemi majör hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası ppRSLTK ölçümleri

RSLTK Ölçümleri(μm) (n:50)	Transfüzyon Önce		Transfüzyon Sonrası		p
	$\bar{X}$	$\pm\text{SS}$	$\bar{X}$	$\pm\text{SS}$	
ppRSLTK	114,32	$\pm 15,62$	112,84	$\pm 15,97$	0,016*
ppRSLTK-SH	112,94	$\pm 15,44$	112,06	$\pm 16,13$	0,168*
ppRSLTK-IH	115,80	$\pm 17,23$	113,83	$\pm 17,32$	0,039*
ppRSLTK-s	134,56	$\pm 19,29$	134,14	$\pm 20,63$	0,565*
ppRSLTK-i	146,57	$\pm 23,34$	144,09	$\pm 22,72$	0,046*
ppRSLTK-n	106,92	$\pm 24,27$	103,45	$\pm 21,46$	0,139 ^{β}
ppRSLTK-t	73,64	$\pm 10,80$	73,27	$\pm 10,57$	0,367*
Bağımlı örneklem t testi*, Wilcoxon test ^{β}					

Tablo 4.2.9’da TMA hastalarının transfüzyon öncesi ve sonrası peripapiller ve intrapapiller damar dansitesi ölçümleri verilmiştir. Transfüzyon sonrası transfüzyon öncesine göre Ti-ppDD, ppDD, ppDDIH, ppDDi ve ppDDn değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştür. Transfüzyon sonrasında diğer peripapiller damar dansiteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.2.9. Talasemi majör hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası pp damar dansiteleri

Peripapiller damar)	Transfüzyon Öncesi		Transfüzyon Sonrası		p
	$\bar{X}$	$\pm\text{SS}$	$\bar{X}$	$\pm\text{SS}$	
Ti-ppDD	51,38	$\pm 2,63$	50,72	$\pm 2,38$	0,023*
di-ppDD	49,76	$\pm 5,62$	49,67	$\pm 5,34$	0,901*
ppDD	54,41	$\pm 2,77$	53,61	$\pm 2,67$	0,010*
ppDDSH	54,56	$\pm 2,93$	53,93	$\pm 2,94$	0,056*
ppDDIH	54,22	$\pm 3,03$	53,27	$\pm 3,01$	0,007*
ppDDs	55,92	$\pm 3,60$	55,31	$\pm 3,58$	0,110*
ppDDi	56,59	$\pm 3,12$	55,40	$\pm 3,38$	0,007*
ppDDn	51,28	$\pm 4,32$	50,00	$\pm 3,88$	0,004*
ppDDt	55,06	$\pm 3,67$	55,12	$\pm 3,97$	0,999*
Bağımlı örneklem t testi*, Wilcoxon test ^{β}					

Tablo 4.2.10’da TMA hastalarında transfüzyon öncesi ve sonrası koroid kalınlığı(KK) ölçüm sonuçları karşılaştırması sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre, transfüzyon sonrası transfüzyon öncesine oranla KK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.2.10. Transfüzyon öncesi ve sonrası talasemi major hastalarının koroid kalınlıkları

Koroid kalınlıkları (µm) (n:50)	Transfüzyon Öncesi		Transfüzyon Sonrası		p
	$\bar{X}$	$\pm SS$	$\bar{X}$	$\pm SS$	
KK-t	301,24	$\pm 46,12$	300,08	$\pm 42,77$	0,667*
KK-f	332,16	$\pm 51,76$	330,69	$\pm 50,60$	0,312*
KK-n	282,76	$\pm 48,91$	283,49	$\pm 44,44$	0,217*
Bağımlı örneklem t testi*					

4.3. TALASEMİ MAJÖR GRUBUNUN KORELASYON ANALİZİ SONUÇLARI

Çalışmamızın bu bölümünde TMA grubunun fundus bulguları, OKT ve OKTA değerlerinin demografik özellikler, splenektomi süresi, şelatör dozu, şelatör türü ve laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi yapılmıştır.

TMA grubu yaş ve VKİ ile makula ve peripapiller damar dansite analizi sonuçları tablo 4.3.1’de verilmiştir. Değişkenler arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.3.1. Talasemi majör grubu yaş ve VKİ ile OKTA parametreleri korelasyon analizi

		Yaş	VKİ
MYDD %	r	0,072	0,119
	p	0,606	0,409
MYDD-F %	r	-0,143	0,067
	p	0,301	0,643
MYDD-PF%	r	-0,043	-0,073
	p	0,756	0,613
FAZ (mm ²)	r	0,230	0,023
	p	0,094	0,874
PERIM(mm)	r	0,092	-0,125
	p	0,507	0,385
AI	r	-0,045	-0,160
	p	0,745	0,266
FD	r	0,146	0,124
	p	0,292	0,389
r-FA (mm ²)	r	-0,141	-0,069
	p	0,308	0,635
k-FA (mm ²)	r	0,117	0,082
	p	0,404	0,575
Akımsız alan (mm ²)	r	0,077	-0,046
	p	0,582	0,754
MDDD %	r	0,184	0,170
	p	0,183	0,238
MDDD-F %	r	-0,079	0,101
	p	0,570	0,485
MDDD-PF %	r	0,067	0,091
	p	0,629	0,528
Ti-ppDD %	r	0,092	0,101
	p	0,507	0,487
di-ppDD %	r	-0,177	-0,139
	p	0,201	0,337
r:korelasyon katsayısı			

Beta talasemi majör grubu yaş ve VKİ ile OSB analizi, MK, ortalama ppRSLTK ve subfoveal KK sonuçları tablo 4.3.2’de verilmiştir. Sonuçlara göre, hem yaş ile hem de VKİ ile C/D arasında pozitif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.3.2. TMA grubu yaş ve VKİ ile OSB, MK, RSLTK, KK parametreleri korelasyon analizi

		Yaş	VKİ
C/D	r	0,345	0,349
	p	0,011	0,013
RA (mm ²)	r	-0,075	-0,046
	p	0,591	0,753
MK	r	-0,028	0,020
	p	0,842	0,890
ppRSLTK	r	-0,073	0,023
	p	0,598	0,876
KK-f	r	0,016	0,114
	p	0,909	0,435
r:korelasyon katsayısı			

TMA grubu şelatör dozu ve splenektomi süresi ile OKTA parametreleri korelasyon analizi sonuçları tablo 4.3.3’de verilmiştir. Sonuçlara göre, hem şelatör dozu hem splenektomi süresi ile OKTA parametreleri istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.3.3. TMA grubu şelatör dozu ve splenektomi süresi ile OKTA parametreleri korelasyon analizi

		Şelatör doz (mg/gün)	Spl yıl
MYDD %	r	0,016	0,493
	p	0,917	0,087
MYDD-F %	r	-0,070	-0,017
	p	0,635	0,957
MYDD-PF %	r	0,064	0,302
	p	0,667	0,316
FAZ (mm ²)	r	0,091	-0,058
	p	0,538	0,850
PERIM(mm)	r	0,026	-0,066
	p	0,862	0,829
AI	r	0,088	0,373
	p	0,550	0,210
FD	r	0,021	0,019
	p	0,888	0,950
r-FA (mm ²)	r	-0,025	-0,172
	p	0,865	0,575
k-FA (mm ²)	r	0,124	-0,014
	p	0,405	0,964
Akımsız alan (mm ²)	r	0,132	0,036
	p	0,375	0,907
MDDD %	r	0,167	0,130
	p	0,255	0,672
MDDD-F %	r	0,028	0,003
	p	0,851	0,993
MDDD-PF %	r	0,073	0,164
	p	0,621	0,593
Ti-ppDD %	r	0,495	0,242
	p	-0,276	0,283
di-ppDD %	r	0,057	0,350
	p	-0,079	0,207
	p	0,592	0,498
r:korelasyon katsayısı			

TMA grubu şelatör dozu ve splenektomi süresi ile OSB analizi, MK, ortalama ppRSLTK ve subfoveal KK sonuçları tablo 4.3.4’de verilmiştir. Değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.3.4. Talasemi majör grubu şelatör dozu ve splenektomi süresi ile OSB, MK, RSLTK, KK parametreleri korelasyon analizi sonuçları

		Şelatör doz (mg/gün)	Spl yıl
C/D	r	0,222	-0,190
	p	0,129	0,535
RA (mm ²)	r	-0,101	0,349
	p	0,495	0,242
MK	r	-0,073	-0,066
	p	0,624	0,829
ppRSLTK	r	-0,153	0,540
	p	0,304	0,057
KK-f	r	-0,057	0,175
	p	0,705	0,569
r:korelasyon katsayısı			

TMA grubu hb, hct, ferritin ve plt ile OKTA parametreleri korelasyon analizi sonuçları tablo 4.3.5’de verilmiştir. Sonuçlara göre, hem hb ile hem de hct ile Ti-ppDD ve di-ppDD arasında negatif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.3.5. TMA grubu laboratuvar değerleri ile OKTA parametreleri korelasyon analizi sonuçları

		Hb	Hct	Ferritin	Plt
MYDD %	r	-0,231	-0,180	-0,024	-0,073
	p	0,100	0,201	0,867	0,606
MYDD-F %	r	0,144	0,109	-0,053	-0,060
	p	0,308	0,443	0,708	0,673
MYDD-PF %	r	-0,124	-0,125	0,104	-0,062
	p	0,380	0,378	0,461	0,661
FAZ (mm ²)	r	-0,189	-0,067	-0,038	0,031
	p	0,180	0,637	0,788	0,827
PERIM(mm)	r	-0,153	-0,047	-0,018	0,057
	p	0,280	0,741	0,901	0,689
AI	r	-0,250	-0,152	0,189	0,043
	p	0,074	0,282	0,179	0,763
FD	r	0,048	0,055	-0,089	0,106
	p	0,734	0,698	0,529	0,456
r-FA (mm ²)	r	0,125	0,039	-0,077	0,187
	p	0,377	0,783	0,586	0,184
k-FA (mm ²)	r	0,260	0,236	0,018	0,109
	p	0,065	0,095	0,900	0,446
Akımsız alan (mm ²)	r	-0,138	-0,100	0,059	0,053
	p	0,336	0,486	0,682	0,713
MDDD %	r	-0,079	-0,052	0,170	-0,097
	p	0,580	0,716	0,228	0,495
MDDD-F %	r	0,206	0,095	-0,013	-0,100
	p	0,142	0,505	0,927	0,479
MDDD-PF %	r	-0,079	-0,079	0,205	-0,067
	p	0,579	0,575	0,146	0,638
Ti-ppDD %	r	-0,346	-0,301	0,034	0,000
	p	0,012	0,030	0,809	0,998
di-ppDD %	r	-0,283	-0,304	-0,082	-0,224
	p	0,042	0,028	0,563	0,110
r:korelasyon katsayısı					

TMA grubu hb, hct, ferritin ve plt ile OSB, MK, ppRSLTK ve subfoveal KK korelasyon analizi sonuçları tablo 4.3.6’da verilmiştir. Değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Tablo 4.3.6. TMA grubu laboratuvar sonuçları ile OSB, MK, RSLTK, KK parametreleri korelasyon analizi

		Hb	Hct	Feritin	Plt
C/D	r	0,271	0,269	0,148	0,016
	p	0,052	0,054	0,297	0,911
RA (mm ²)	r	0,042	-0,027	-0,170	0,139
	p	0,768	0,850	0,229	0,324
MK	r	0,174	0,165	-0,109	-0,044
	p	0,223	0,247	0,446	0,758
ppRSLTK	r	-0,124	-0,043	-0,099	0,029
	p	0,382	0,761	0,488	0,839
KK-f	r	-0,118	-0,105	-0,177	0,150
	p	0,409	0,464	0,213	0,293
r:korelasyon katsayısı					

TMA grubu MRG sonucuna göre kalpte demir birikimi düzeyi ile OKTA parametreleri, OSB analiz sonuçları, MK ve ppRSLTK sonuçları karşılaştırılması tablo 4.3.7’de verilmiştir. Orta ve ciddi grubunda az sayıda hasta bulunması sebebiyle orta ve ciddi grupları birleştirilmiştir. Sonuçlara göre, gruplar arasında OKTA parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 4.3.7. Talasemi majör grubu MRG sonucuna göre kalpte demir birikimi düzeyi durumlarına göre OKTA parametreleri, OSB analiz sonuçları, MK ve ppRSLTK sonuçları karşılaştırılması

	MRG sonucuna göre kalpte demir birikimi düzeyi				p
	Normal		Orta ve Ciddi		
	$\bar{X}$	$\pm$ SS	$\bar{X}$	$\pm$ SS	
MYDD %	50,16	$\pm$ 2,89	51,83	$\pm$ 2,86	0,164*
MYDD-F %	19,98	$\pm$ 6,27	17,29	$\pm$ 6,23	0,300*
MYDD-PF%	51,89	$\pm$ 3,18	53,70	$\pm$ 3,72	0,181*
FAZ	,28	$\pm$ 0,12	0,35	$\pm$ 0,09	0,136*
PERIM	2028,20	$\pm$ 448,47	2289,00	$\pm$ 325,56	0,149*
AI	1,09	$\pm$ 0,02	1,09	$\pm$ 0,02	0,626*
FD	56,08	$\pm$ 4,34	57,66	$\pm$ 1,20	0,063*
r-FA	1043,23	$\pm$ 415,37	840,86	$\pm$ 268,05	0,222*
k-FA	2185,03	$\pm$ 107,11	2099,00	$\pm$ 80,35	0,050*
Akımsız alan	0,52	$\pm$ 0,14	0,57	$\pm$ 0,12	0,388*
MDDD	50,38	$\pm$ 4,88	50,96	$\pm$ 6,20	0,781*
MDDD-F	36,89	$\pm$ 7,73	32,73	$\pm$ 6,15	0,184*
MDDD-PF	55,76	$\pm$ 3,99	56,06	$\pm$ 5,33	0,862*
Ti-ppDD	50,96	$\pm$ 2,62	53,10	$\pm$ 2,35	0,050*
di-ppDD	50,11	$\pm$ 5,87	47,10	$\pm$ 4,78	0,208*
C/D	0,09	$\pm$ 0,10	0,16	$\pm$ 0,08	0,133*
RA	1,75	$\pm$ 0,34	1,50	$\pm$ 0,18	0,072*
MK	254,28	$\pm$ 19,08	253,71	$\pm$ 15,18	0,941*
ppRSLTK	104,05	$\pm$ 12,57	107,71	$\pm$ 5,65	*
Independent sample t test*					

TMA grubu MRG sonucuna göre karaciğerde demir birikimi düzeyi ile OKTA parametreleri, OSB analiz sonuçları, MK ve ppRSLTK sonuçları karşılaştırılması tablo 4.3.8’de verilmiştir. Orta ve ciddi grubunda az sayıda hasta bulunması sebebiyle normal ve hafif grup ile orta ve ciddi grupları birleştirilmiştir. Sonuçlara göre, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 4.3.8. Talasemi majör grubu MRG sonucuna göre karaciğerde demir birikimi düzeyi durumlarına göre OKTA parametreleri, OSB analiz sonuçları, MK ve ppRSLTK sonuçları karşılaştırılması

	MRG karaciğer demir birikimi düzeyi		p
	Normal ve hafif	Orta ve Ciddi	
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
MYDD	51,34 $\pm$ 1,96	49,78 $\pm$ 3,66	0,080*
MYDD-F	20,22 $\pm$ 6,22	19,36 $\pm$ 6,80	0,656*
MYDD-PF	52,86 $\pm$ 2,51	51,75 $\pm$ 3,92	0,262*
FAZ	0,29 $\pm$ 0,10	0,28 $\pm$ 0,14	0,806*
PERIM	2053,39 $\pm$ 409,86	2063,87 $\pm$ 475,10	0,937*
AI	1,09 $\pm$ 0,02	1,09 $\pm$ 0,02	0,355*
FD	56,21 $\pm$ 3,08	56,29 $\pm$ 4,86	0,949*
r-FA	1002,04 $\pm$ 376,63	987,09 $\pm$ 424,21	0,900*
k-FA	2165,86 $\pm$ 119,45	2171,43 $\pm$ 98,74	0,865*
Akımsız alan	0,52 $\pm$ 0,13	0,53 $\pm$ 0,15	0,788*
MDDD	51,22 $\pm$ 4,90	49,67 $\pm$ 5,16	0,303*
MDDD-F	36,39 $\pm$ 7,41	35,86 $\pm$ 7,76	0,814*
MDDD-PF	56,13 $\pm$ 3,66	55,32 $\pm$ 4,50	0,503*
Ti-ppDD	51,74 $\pm$ 2,88	51,18 $\pm$ 2,40	0,477*
di-ppDD	51,37 $\pm$ 5,23	48,34 $\pm$ 6,02	0,075*
C/D	0,08 $\pm$ 0,09	0,11 $\pm$ 0,11	0,373*
RA	1,70 $\pm$ 0,38	1,72 $\pm$ 0,29	0,849*
MK	254,18 $\pm$ 16,33	253,48 $\pm$ 21,09	0,901*
ppRSLTK	102,82 $\pm$ 11,73	106,35 $\pm$ 11,93	0,323*
Independent sample t test*			

Talasemi majör grubu kullanılan şelatör türüne göre OKTA parametrelerinin korelasyon analizi tablo 4.3.9’da verilmiştir. Sonuçlara göre, gruplar arasında açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 4.3.9. Talasemi majör grubu kullanılan şelatör türüne göre OKTA parametrelerinin karşılaştırma sonuçları

	Deferasiroks	Deferasiroks, Deferipr	Deferipron	p
	± SS	± SS	± SS	
	$\bar{X}$	$\bar{X}$	$\bar{X}$	
MYDD	51,04 ±2,72	49,51 ±3,50	50,05 ±2,59	0,246*
MYDD-F	20,55 ±6,18	20,28 ±11,01	16,90 ±5,46	0,481*
MYDD-PF	52,64 ±2,83	51,88 ±4,14	51,60 ±4,29	0,573*
FAZ	0,28 ±0,12	0,27 ±0,15	0,32 ±0,10	0,720*
PERIM	2056,11 ±417,91	1952,70 ±575,14	2150,67 ±428,37	0,692*
AI	1,09 ±0,02	1,10 ±0,03	1,09 ±0,03	0,276*
FD	56,88 ±3,66	55,35 ±4,64	56,27 ±5,54	0,579*
r-FA	971,87 ±388,33	951,60 ±440,45	955,33 ±526,93	0,993*
k-FA	2181,24 ±102,08	2201,22 ±48,71	2101,33 ±118,83	0,127*
Akımsız alan	0,51 ±0,11	0,54 ±0,23	0,57 ±0,11	0,432*
MDDD	50,74 ±5,29	51,43 ±3,59	47,68 ±5,14	0,332*
MDDD-F	36,88 ±7,55	38,27 ±11,43	33,90 ±6,53	0,586*
MDDD-PF	55,92 ±4,29	56,82 ±3,24	53,43 ±5,11	0,303*
Ti-ppDD	51,26 ±2,53	50,21 ±2,81	53,10 ±1,85	0,097*
di-ppDD	49,77 5,33	49,88 ±5,93	48,53 ±7,21	0,857*
Varyans analizi *				

TMA grubu kullanılan şelatör türüne göre OSB analiz sonuçları, MK ve ppRSLTK sonuçları karşılaştırılması tablo 4.3.10'da verilmiştir. Sonuçlara göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.3.10. Talasemi majör grubu kullanılan şelatör türüne göre OSB analiz sonuçları, MK ve ppRSLTK parametrelerinin karşılaştırma sonuçları

	Deferasiroks	Deferasiroks, Deferipron	Deferipron	p
	± SS	± SS	± SS	
	$\bar{X}$	$\bar{X}$	$\bar{X}$	
C/D	0,10 ±0,10	0,11 ±0,13	0,11 ±0,11	0,964*
RA	1,74 ±0,34	1,66 ±0,23	1,82 ±0,37	0,656*
MK	254,86 17,95	264,70 ±37,21	251,17 ±17,39	0,433*
ppRSLTK	104,76 12,56	98,90 ±8,72	109,83 ±10,76	0,190*
Varyans analizi *				

Tablo 4.3.11’de TMA grubunda artmış RVT’nin kan parametreleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Karşılaştırmalar açısından anlamlı bir farklılık yoktur.

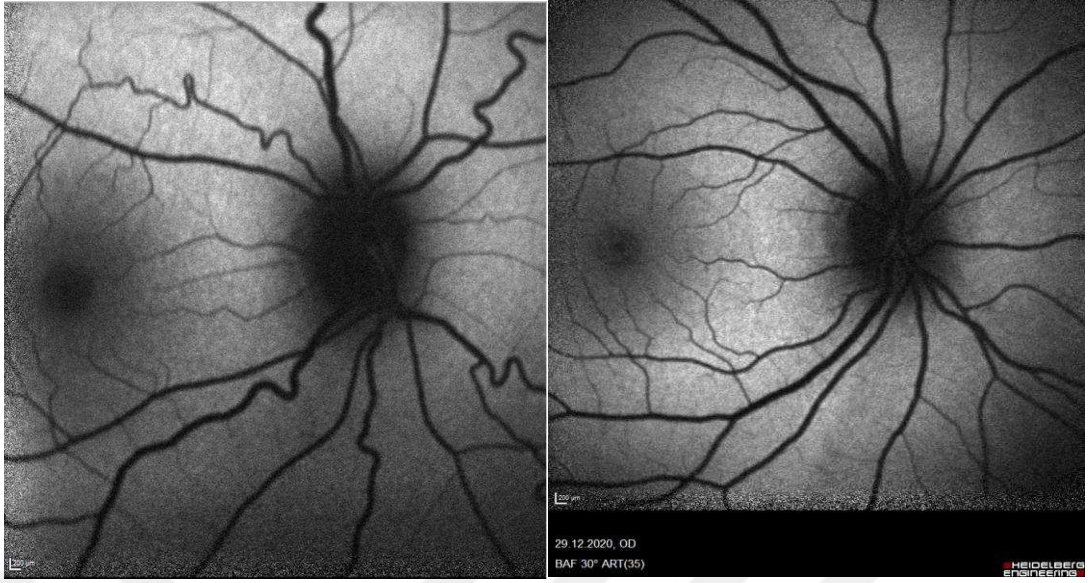
Tablo 4.3.11. Talasemi majör grubun damarlarda kıvrımlanma artışı durumuna göre Hb, Hct, Ferritin ve Plt değerleri karşılaştırması

	Rvt		p
	Var (n:10)	Yok (n:45)	
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
hb	9,02±1,98	9,62±0,97	0,376*
hct	26,86±4,89	1056,53±6740,03	0,191 ^β
ferritin(son)	2603,90±2599,95	1985,29±1350,67	0,781 ^β
plt	303,80±164,47	389,19±244,67	0,220 ^β
Bağımsız örneklem t testi*, Mann Whitney u testi ^β			

Tablo 4.3.11’de TMA grubunda sıkışık disk varlığının kan parametreleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Karşılaştırmalar açısından anlamlı bir farklılık yoktur.

Tablo 4.3.12. Talasemi majör grubun sıkışık disk durumuna göre Hb, Hct, Ferritin ve Plt değerleri karşılaştırması

	Sıkışık disk		p
	Var (n:20)	Yok (35)	
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$ (n:145)	
hb	9,41±1,42	9,56±1,11	0,669*
hct	2238,60±9882,81	28,11±3,37	0,588 ^β
ferritin(son)	1804,16±1992,17	2277,03±1420,74	0,085 ^β
plt	390,65±264,89	362,42±214,61	0,776 ^β



Şekil 4.3.1: TMA grubu sağ göz ile kontrol grubu sağ göz FOF görüntüleri

5. TARTIŞMA

Talasemiler dünya genelinde en sık görülen hemoglobinopati ve aynı zamanda da en sık görülen tek gen mutasyonuna bağlı hastalıktır.¹¹ TMA hastaları, inefektif eritropoez sonucu gerçekleşen hemolize bağlı demir birikiminin yanı sıra yaşam boyu tekrarlayan kan tranfüzyonları ile demir yükü ve buna bağlı oküler ve sistemik komplikasyonlar ile mücadele ederler.^{6,7} Birçok organ sistemi gibi göz için de hayati önem taşıyan demirin, fazlalığında ise serbest radikal üretimini ve buna bağlı oksidatif stresi arttırdığı bilinmektedir.^{8,68,70,74} Demir ile indüklenen hasarın yanı sıra TMA hastaları şelatör ve kan ürünleri ilişkili oküler komplikasyonlara da açıktır.^{85,87,93}

Optik koherens tomografi anjiyografi, retinal ve koroidal kapiller tabakaları ayrı ayrı değerlendirmeye imkan tanıyan ve kontrast madde enjeksiyonuna gerek duyulmayan, bu nedenle ihtiyaç duyulduğu anda tekrarlanabilen yeni bir teknolojidir.⁸⁶

Bu çalışmada yaşamın ilk 24 ayında tanı alarak aylık rutin kan transfüzyonları yapılan beta talasemi majörlü 50 çocuk hastanın transfüzyon öncesi ve sonrası retina ve koroidal mikrovasküler yapısı karşılaştırılmış ve demografik özellikler, şelatör dozu, şelatör cinsi, splenektomi zamanı, ferritin düzeyi ve diğer kan parametreleri ile korelasyonu amaçlanmıştır. Aynı zamanda talasemi majörlü toplam 56 çocuk hastanın detaylı fundus muayene bulguları, OKT ve OKTA yardımıyla dökümente edilen retinal ve koroidal özellikleri 14 talasemi taşıyıcısı ve 63 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış olup talasemi hastalarında oküler tutulumun tespitinde OKTA'nın rolü değerlendirilmiştir.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Literatürde talasemi ile ilgili bir cinsiyet dağılımından bahsedilmemektedir. Gruplar arasında EİDGK ve GİB ölçümleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Taneja ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada TMA'lı bireylerde EİDGK'de azalma olabileceği ancak bunun 10 yaştan sonra başladığı, dolayısıyla da kümülatif oküler toksisite ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.⁹ Şimşek ve arkadaşları da ortalama yaşın 8.4 olduğu bir çalışma grubunda EİDGK arasında fark

görememiş, ve görme keskinliklerinin erken dönemde oküler tutulum hakkında bilgi veremeyeceğini savunmuştur.⁹⁴ Aksoy ve Ulusoy'un TMA'lı çocuklarda yapmış olduğu çalışmalarda da GİB açısından fark görülmemiş olması bizim sonuçlarımız ile uyumludur.^{11,66}

Çalışmamızda TMA'lı gruptan sadece 2 kişide anjioid çizgilenme ve PKE benzeri tablo görülmüştür. Literatürde PKE benzeri tablonun ileri yaş hastalarda sıklığının arttığını gösteren kanıtlar mevcuttur.⁶² TMA'lı bireylerde sık görülen bir bulgu olan artmış RVT'nin, transfüzyonlar arasındaki hafif ve kronik anemi nedeniyle gerçekleyen doku hipoksisinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir.⁹ Kronik anemik olan birçok bireyde artmış RVT ile htc sayısı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir.⁹⁵ Çalışmamızda TMA'lı 2 kişide RPE dejenerasyonu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. TMA'lı grupta artmış RVT oranı %20 olarak bulunmuş olup literatürü destekler niteliktedir.⁹⁶ Literatürde artmış RVT'nin Hb ve ferritin düzeyi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup bizim çalışmamızda RVT varlığının kan parametreleri ile ilişkisi gösterilememiştir.^{9,61,62,96}

SD-OKT'de TMA'lı bireylerde özellikle RPE-Bruch membran-koryopakillaris kompleksinde hiperreflektif depozitlerin görüldüğü, ve bu depozitlerin desferoksamin toksisitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{10,97} Çalışmamızda herhangi bir katılımcıda bu tarz belirgin birikim dökümente edilmemiş olup bu durum katılımcıların çocuk yaş grubunda olup şelatör ilişkili toksisitenin yaş ilerledikçe artması ile ilişkili olabilir. Taneja ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 15 yaş üzerindeki TMA'lı bireylerin bazılarında oküler değişiklikler görülmesine karşın 5 yaşın altındaki hiçbir çocukta oküler değişiklik görülmemiş olup hastalık süresinin oküler bulgular ile ilişkisi desteklenmiştir.⁹ Literatürde RPE beneklenmesinin FOF görüntülemeye hipo-hiperofloresans şeklinde kolaylıkla görülebileceği, desferoksamin retinopatisinin erken dönemde FOF ile tespit edilebileceği bildirilmiştir.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Çalışmamızda FOF görüntülemeye fovea merkezi ve disk değerlendirilmiş olup, hiçbir katılımcıda anormal hipo veya hiperofloresans gözlenmemiştir.

Beta talasemi majörlü bireylerde demir yükünün, demir aracılı oksidatif stresin, kronik şelatör kullanımının ve kan ürünlerinin katkıda bulunduğu ancak tam

mekanizması bilinmeyen optik sinir tutulumu olduğu bilinmektedir.^{1,76} Bunun sonucunda görülebilen katarakt, görme azlığı veya optik nöropati gibi bulgular bizim çalışma grubumuzda saptanmamıştır.

Ekstramedüller hematopoez, yetersiz kemik iliği eritropoezini kompanse etmek amacıyla meydana gelen hematopoetik elementlerin kemik dışında proliferasyonu ile karakterize bir durumdur. Talasemi hastalarında ekstramedüller hematopoez sonucu kraniyofasiyal deformiteler, patolojik fraktürlere ve nörolojik semptomlara yol açan kemik iliği ekspansiyonu olduğu bilinmektedir. Vertebral kanalda meydana gelen ekstramedüller hematopoez sonucu spinal kord kompresyonuna yol açan medikal acil tablolar görülebilir.¹⁰¹⁻¹⁰³ TMA grubunda 17 kişide sıkışık disk 4 kişide soluk disk görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Optik sinir vertikal ve horizontal çaplar karşılaştırıldığında, TMA grubunda TMI ve kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. TMA grubunda hem yaş ile hem de VKİ ile C/D arasında pozitif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızda TMA grubunda anlamlı derecede fazla görülen optik sinir değişikliklerinin sebebi birçok mekanizma ile açıklanabilir. Bunlardan birincisi, klivus ve sfenoid kemiklerden köken alıp optik sinir ve kiazmaya uzanan hematopoetik dokunun direkt basısı olabilir. Bir diğer mekanizma ise, sfenoid kemikte gelişen ekstramedüller ekspansiyon sonucu optik kanalların daralması ve direkt olarak optik sinire baskı uygulamasıdır. Aynı zamanda bu hastalarda benzer mekanizmayla intrakraniyal basınçta artış ile kronik papilödem tablosunu da görmek mümkün olabilir.^{102,103} Literatürde talasemili hastalarda optik kanal darlığına sekonder optik atrofi gelişen vakalar bildirilmiştir.¹⁰⁴ Ancak beta talasemili bireylerde sıkışık optik disk veya papilödem tablosu ve mekanizması hakkında daha geniş klinik araştırmalar gerekmektedir.

Oküler hastalıkların patogenezinde demirin rolü önceki çalışmalarla araştırılmış ve normal şartlarda aköz hüme ve vitreustaki demir oranının oldukça düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak inflamasyon varlığında kan göz bariyerindeki hasar sonucu intraoküler dokularda demir birikimi olduğu ve optik nörit, iskemik optik nöropati ve glokom gibi optik sinir hastalıklarının patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Normal retinal fonksiyonunun devamı için hayati önem taşıyan demir,

fazlalığında gangliyon hücre apoptozunu indükleyerek RSLT kaybı yaratabilir.³⁶Bizim çalışmamızda TMA, TMI ve kontrol grubu arasında RSLTK açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu durum çalışmaya dahil edilen katılımcıların pediatrik yaş grubunda olması ile ve hastalığın kümülatif etkilerinin henüz görülmemesi ile açıklanabilir. Ulusoy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma da bizim çalışmamıza benzer şekilde RSLTK değerleri açısından TMA ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.¹¹

Transfüzyon öncesi ve sonrası TMA grupları karşılaştırıldığında ise TS ppRSLTK, ppRSLTK-IH, ppRSLTK-i değerleri TÖ'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştür. OKTA sonuçlarında ise; TS Ti-ppDD, ppDD, ppDDIH, ppDDi ve ppDDn değerlerinin TÖ'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüş olduğu görülmüştür. DD'lerin düştüğü kadranlar ile RSLTK incelmelerinin paralel olduğu dikkat çekmektedir. Bu durumun akut demir yüküne bağlı toksisite ile ilişkisini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Literatürde talasemi hastalarında ve demir eksikliği anemisinde RSLTK'nın incelendiğini gösteren örnekler mevcuttur.³⁷ Uzun ve arkadaşlarının TMA'lı çocukları incelediği bir çalışmada RSLTK'nın normal popülasyona göre belirgin ince olduğunu göstermiş ve bu durumu demir birikimine bağlı oksidatif stres ve optik sinirde apoptotik hücre ölümü ile açıklamış ancak Hb ile korelasyon saptamamıştır.³⁶ Bizim çalışmamızda da Hb, ferritin ve Htc düzeyleri ile ppRSLTK arasında ilişki görülmemiştir. Aksoy ve arkadaşlarının TMA'lı çocuklarda yaptığı çalışmada, RSLTK'nın, DEA'lı kişilerden ve kontrol grubundan anlamlı olarak ince olduğu gösterilmiştir.⁶⁶

Koroid, dış retinal tabakalara oksijen ve besin sağlanmasında aktif görevi olan vasküler yapılardan zengin bir dokudur.¹⁰⁵ Koroidin bu denli zengin vasküler yapısı nedeniyle subfoveal koroid kalınlığının oküler perfüzyon basıncı ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve sağlıklı popülasyonda korelasyon yapılmıştır.¹⁰⁶ Önceki çalışmalarda TMA hastalarında koroidin hipoksi ve reperfüzyon epizodları nedeni ile etkilendiği gösterilmiştir.^{107,108} Çalışma sonuçlarımıza göre TMA ve TMI grubunun KK değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. TMA grubunun KK

değerleri ise TMI grubundan daha düşük olup, fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Anemi, kardiyak debiyi değiştirip sistemik vazokonstriksiyon yaratan bir durum olup; koroidal kan akımı, aneminin sistemik vasküler yapı üzerindeki etkisi nedeni ile değişikliğe uğruyor olabilir. Koroid, oküler kan akımının yaklaşık %95'ine sahip olan intraoküler doku olması bakımından anemi ve hipoksi periyotlarından en erken dönemde hasar gören doku olabilir.¹¹ TMA'da TMI'deki anemik hipoksinin yanı sıra demir birikimi ile indüklenen oksidatif hasarın ve şelatör toksisitelerinin de koroidal kan akımını değiştirdiği söylenebilir.

Çalışmamızda TS-TMA grubunda FK değeri TÖ'ne göre anlamlı düzeyde yükselmiştir. TMA grubunun FK, PK, PK-t, PK-s ve PK-n değerleri TMI ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük tespit edilmiştir. TMA grubunda MK değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. TMA grubunda retinal ve subfoveal koroid kalınlıkları ile Hb, Htc, Ferritin düzeyleri, MRG demir birikim ciddiyeti açısından anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Arifoğlu ve arkadaşları da yapmış olduğu çalışmada Hb, Htc ve ferritin düzeyi ile KK, MK ve ppRSLTK arasında ilişki gösterememiştir.¹² Literatürde TMA hastalarında hem foveal kalınlığın hem de subfoveal koroidal kalınlığın azaldığını gösteren ve bunu şelatörler ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur.¹⁰⁹ Koroid, RPE ve fotoreseptörlerin bulunduğu dış retinal tabakalara oksijen ve besin sağlar ve dolayısıyla da normal retinal fonksiyonun devamı için hayati öneme sahiptir. Dolayısıyla koroid kanlanmasında bozulma ve kalınlığında azalmayı özellikle dış retinal tabakalarda incelleme takip ediyor olabilir. Ulusoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TMA'lı bireylerin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında KK anlamlı olarak daha düşük bulunmuş iken MK arasında anlamlı fark görülmemiştir.¹¹ Başka bir çalışmada ise TMA'da hem KK'nın hem de FK'nın daha düşük olduğu gösterilmiş olup koroidal ve retinal incelleme, şelatör kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada foveal kalınlığın subfoveal koroid kalınlığı ile yüksek korelasyon gösterdiği görülmüş ve bu durum, koroidin RPE ve fotoreseptör tabakanın oksijenasyonu ve beslenmesinden sorumlu olması ile açıklanmıştır.¹¹⁰

Çalışmamızda TMI grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında KK'nın anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, RSLTK ve MK'ları açısından ise fark olmadığı

görülmüştür. TMI'lı 40 kişinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde 3 noktadan yapılan koroid kalınlık ölçümleri anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. Yine aynı çalışmada MK ve ppRNFLK açısından 2 grup arasında anlamlı fark gösterilememiştir.¹² Yumuşak ve arkadaşlarının DEA'lı erişkin kadın popülasyonu incelediği bir çalışmada FK açısından kontrol grubu ile fark görülmemiş ancak KK'nın anemik grupta belirgin ince olduğu gösterilmiş ve koroidal incelmanın Hb düzeyi ile korele olduğu gösterilmiştir.¹¹¹ Karalezli ve arkadaşları obstruktif uyku apne sendromunda koroidin hipoksi ve reperfüzyon epizotları nedeni ile incelmış olduğunu öne sürmüştür.¹¹² Mathew ve arkadaşları da orak hücreli anemide koroid kalınlığının iskemi ve kan akımında yavaşlama nedeniyle incelendiğini ileri sürmüştür.¹¹³ Benzer hipoksi ve iskemi epizotları nedeni ile koroidin bahsi geçen mekanizmalar ile etkilenmiş olması talasemi majör ve minör hastaları için de olasıdır.

Optik koherens tomografi anjiyografi yardımı ile kantitatif olarak tespit edilebilen FAZ, retinal mikrovasküler değişikliklerden etkilenen ve kapiller azalmanın göstergesi olan bir parametredir.¹¹³ Yapılan çalışmalarda FAZ genişlemesinin görme azlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{114,115} 27 TMA hastasının 23 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada OKTA yardımı ile FAZ alanı ve morfolojisi incelenmiş olup desferoksamin dozajı ile FAZ alanı arasında güçlü bir korelasyon ve karaciğer MRG/T2 değerleri ile FAZ morfolojisi arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu gösterilmiş, DKP ve ferritin düzeyi arasında korelasyon gösterilememiştir.⁶⁵ Cennamo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MYDD ve MDDD değerleri TMA grubunda kontrollere ve TMI grubuna göre azalmış, FAZ alanı da genişlemiş olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada FAZ alanı ile Hb değeri arasında anlamlı korelasyon bulunmuş ve FAZ ölçümlerinin iskemik durum ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{37,116} Bizim çalışmamızda MRG demir birikimi ve ferritin düzeyi ile FAZ alanı arasında herhangi bir korelasyon gösterilememiştir. Bu durum düzenli takiplere giden çocuk yaş grubunda demir birikiminin benzer ciddiyette olması nedeni ile olabilir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında FAZ alanı açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmemesine rağmen, FAZ alan genişliği beta talasemi majör grubunda en fazla olarak bulunmuştur. TMA grubunda TÖ ve TS FAZ ve ilgili parametreler

arasında anlamlı fark görülmemiştir. TMI grubunun Ti-MYDD, MYDD-Pe ve retinal foveal akım alanı değerleri hem kontrol grubundan hem de TMA grubundan düşük bulunmuştur. TMI FD değeri, TMA grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum TMI'li bireylerde hayat boyu devam eden kronik aneminin yarattığı hipoksi ve iskemi ile açıklanabilir.^{69,117} Düzenli takipleri olan TMA'lı bireyler ise Hb düşüşü başladığı anda kan transfüzyonları almakta ve anemik olmamaları amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda TS TMA grubunda MDDD-PFi değerinde TÖ'ye göre anlamlı düşüş görülmüştür. TMA grubunun Ti-MDDD, MDDD-PF ve MDDD-Pe değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. TMA grubunda MDDD-PF bütün kadranlarda hem TMI grubundan hem kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Peripapiller DD karşılaştırmamızda ise TMA grubunda ppDD'nin en yüksek, TMI grubunda ise en düşük olduğu görülmüştür. TMA grubunda MDDD'nin ve ppDD'nin diğer gruplardan daha yüksek olması birkaç şekilde açıklanabilir. Çalışmamızda TMA'lı çocuklarda MDDD'de ve ppDD'de anlamlı fark olması retinal vasküler yapının kronik hipoksiye verdiği cevap nedeni ile olabilir. Kronik hipoksinin ve hipoksi ile indüklenen transkripsiyon faktörlerinin, retinal dejenerasyonun yanı sıra endotelial disfonksiyonu ve anjiogenezi de indüklediği bilinmektedir.¹¹⁸ Bunun yanı sıra ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü), VCAM-1(vasküler hücre adezyon molekülü) ve IL-6 (interlökin-6) gibi proinflatuar moleküllerin de TMA hastalarında arttığı ve vasküler yeniden yapılanma, yeni damar oluşumu gibi birçok endotelial vasküler yanıtı yol açabileceği gösterilmiştir.^{119,120} TMA hastalarında görülen endotelial disfonksiyon sıklıkla tromboembolik olaylarla ilişkilendirilmiş olsa da, retinal venlerde gözle görülür kıvrımlanma artışı olması bütün vasküler yapının yapısal ve fonksiyonel olarak değişikliğe uğrayabileceğini düşündürmektedir. Acer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada TMI'li kişilerde retinal arteriol ve venül çaplarının artmış olduğu gösterilmiş olup, bu durum hipoksiye vasküler bir yanıt olarak değerlendirilmiştir.¹²¹ Pediatrik yaş grubu talasemi hastalarında henüz iskemik hasar gelişmeden retinal vasküler yapıların hipoksiye cevabı nedeniyle derin damar dansitesinde artış görülmüş olabilir. Her ne kadar TMA hastalarında NO aktivitesinin ve VEGF miktarının düştüğü bilirse de şelatörlerin hastalıktan bağımsız olarak VEGF

ekspresyonunu arttırdığını ve kapiller genişlemeyi indüklediğini biliyoruz.^{7,85,122} Bütün bunların haricinde DKP'deki dansite artışı projeksiyon artefaktı nedeni ile yanlış yorumlanmış olabilir. Bilindiği üzere TMA'lı bireylerde özellikle RPE ve dış retinal tabakalarda hasar gelişmektedir.^{73,74} Erişkin sıçanlarla yapılan bir çalışmada demirin göz içinde en çok fotoreseptör iç segmentlerinde, retina pigment epitelinde, koroidde, iç nükleer tabakada ve gangliyon hücre tabakasında biriktiği gösterilmiştir.¹²³ RPE düzeyinde görülen değişiklikler ve beneklenmeler, RPE düzeyinde hiperreflektif depozitler şeklinde karşımıza gelebilir. RPE düzeyindeki değişiklikler ve SKP'daki vasküler yapılar, OKTA'da DKP'da projeksiyon artefaktlarına yol açıyor ve dış retinada yanlış pozitif akım görünümü yaratıyor olabilir.¹²⁴⁻¹²⁶

Çalışmamızda TMA grubunda OKTA ile tespit edilen DD değerleri ile ferritin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Kazancı ve Ulusoy'un beta talasemi majörlü çocukların OKTA yardımı ile karşılaştırıldığı çalışmalarında da oküler değişiklikler ile ferritin düzeyi arasında ilişki gösterilememiştir.^{11,127} Ferritinin her zaman demir birikimi doğru yansıtmadığını ve demir ilişkili komplikasyonları ön görmede yayıf kaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Kesitsel ferritin düzeylerinden ziyade, ferritin trendini takip etmek komplikasyonları ön görmek için daha yol gösterici olabilir.⁸² TMA grubunda hem Hb ile hem de Htc ile Ti-ppDD ve di-ppDD arasında negatif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiş olup demir birikiminin özellikle peripapiller DD'de etkilenmeye yol açıyor olabileceği düşünülmüştür.

Şelatör ilişkili oküler toksisite konusu literatürde detaylı olarak incelenmiştir. Desferoksaminin özellikle RPE'ni ve dış retinal tabakaları etkileyen ciddi oküler toksisiteye neden olduğu ve rutin oftalmolojik muayenelerin önerildiği çalışmalar mevcuttur.¹⁰⁰ Beta talasemi majör hastalarının kullandıkları şelatörlere göre gruplandırıldıkları bir çalışmada RPE dejenerasyonunun, RPE beneklenmesinin ve retinal venöz tortuozite artışının deferipron kullanan grupta daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁹ Bizim çalışmamızda kullanılan şelatör türü ile OKT ve OKTA parametreleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da pediatrik TMA hastaları OKTA ile incelenmiş ve bizim sonuçlarımıza

benzer şekilde şelatör kullanımı ile oküler bulgular arasında ilişki gösterilememiştir.¹²⁷

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında literatürde OKTA ile talasemili çocukları inceleyen çalışmalara göre geniş hasta popülasyonuna sahip olması, fonksiyonel ve anatomik yapıların birlikte incelenmiş olması, transfüzyon öncesi ve sonrası değerlendirme yapılarak akut hipoksi ve demir yükü epizotlarının etkilerini değerlendiren ilk anjiyografik çalışma olması sayılabilir.

Katılımcı sayısının az olması, çalışmanın kesitsel nitelikte olması, kullanılan OKTA ölçümlerinin periferik retinayı değerlendirmede yetersiz olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Talasemili hasta grubunda OKTA'nın rutin muayenede yer alabilmesi için daha geniş gruplar ile longitudinal OKTA çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Beta talasemi majör hastalarında oküler komplikasyonların erken tanınabilmesi ve önlemlerin alınabilmesi için rutin oftalmolojik muayene önerilmektedir. Mikrovasküler hasar, yapısal ve fonksiyonel hasardan daha erken oluşabileceği için OKTA, bu hasta grubunda bize erken tanı imkanı sağlayabilir.

Çalışmamızda TMA grubunda, diğer gruplara göre sıkışık disk ve soluk disk gibi optik disk değişiklikleri anlamlı olarak yüksek, kantitatif optik disk çapları anlamlı olarak düşük bulunmuştur. TMA grubunda hem yaş ile hem de VKİ ile C/D arasında pozitif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Talasemili bireylerde OKTA ile yapılan çalışmalarda kan transfüzyonunun akut etkisi daha önce gösterilmemiş olup çalışmamız bu konuda emsal teşkil etmektedir. Transfüzyon sonrası FK değerinin transfüzyon öncesine göre anlamlı olarak yükselmiş olduğu, ancak TMI ve kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Transfüzyon sonrası TMA grubu ppRSLTK değerlerinde anlamlı düşme, ppDD değerlerinde de yine RSLTK kadrantları ile uyumlu azalma olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda TMA ve TMI grubunun KK değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. TMA grubunun KK değerleri ise TMI grubundan daha düşük olup, fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Gruplar arasında FAZ alanı açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmemesine rağmen, FAZ alan genişliği TMA grubunda en fazla olarak bulunmuştur.

Beta talasemi minör grubunun Ti-MYDD, MYDD-Pe ve retinal foveal akım alanı değerleri hem kontrol grubundan hem de TMA grubundan düşük bulunmuştur. TMI FD değeri, transfüzyon öncesi ve sonrası TMA grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur, dolayısıyla yalnızca TMA hastalarının değil TMI'lı bireylerin de rutin oftalmolojik muayene gereksinimini desteklemektedir.

Beta talasemi majör grubunda parafoveal ve perifoveal DDD’de diğer gruplara göre anlamlı yükseklik olduğu, ppDD’nin TMA grubunda en yüksek TMI grubunda ise en düşük olduğu gözlenmiştir.

Beta talasemi majör grubunda OKTA ile tespit edilen DD değerleri ile ferritin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamış olması ferritinin tek başına demir birikimini ve komplikasyonları takip etmede yetersiz kalabileceğini desteklemektedir. TMA grubunda hem Hb ile hem de Htc ile Ti-ppDD ve di-ppDD arasında negatif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiş olup demir birikiminin özellikle peripapiller DD’de etkilenmeye yol açıyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda OKTA yardımı ile görmüş olduğumuz anatomik ve fonksiyonel değişikliklere rağmen hiçbir katılımcıda EİDGK’de azalma ve dilate fundus muayenesinde belirgin makulopati saptanmamış olması, bu hasta grubunda OKTA’nın erken dönem değişiklikleri tanımadaki önemini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Liaska A, Petrou P, Georgakopoulos CD, et al. β -Thalassemia and ocular implications: A systematic review. *BMC Ophthalmol.* 2016;16(1):1-13.
2. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol 1054. New York Academy of Sciences; 2005:18-24.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86(6):480-487.
4. Kiliç Y. Hemoglobinopathies in Turkey. *Turkish J Hematol.* 2006;23(4):214-216.
5. Rathod DA, Kaur A, Patel V, et al. Usefulness of cell counter-based parameters and formulas in detection of β -thalassemia trait in areas of high prevalence. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(4):585-589.
6. Olivieri O, De Franceschi L, Capellini MD, Girelli D, Corrocher R, Brugnara C. Oxidative damage and erythrocyte membrane transport abnormalities in thalassemias. *Blood.* 1994;84(1):315-320.
7. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1).
8. Ghone RA, Kumbar KM, Suryakar AN, Katkam R V., Joshi NG. Oxidative stress and disturbance in antioxidant balance in beta thalassemia major. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23(4):337-340.
9. Taneja R, Malik P, Sharma M, Agarwal MC. Multiple transfused thalassemia major: Ocular manifestations in a hospital-based population. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58(2):125-130.
10. Arden GB, Wonke B, Kennedy C, Huehns ER. Ocular changes in patients undergoing long-term desferoxamine treatment. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(12):873-877.
11. Ulusoy MO, Türk H, Kıvanç SA. Spectral domain optical coherence tomography findings in Turkish sickle-cell disease and beta thalassemia major patients. *J Curr Ophthalmol.* 2019;31(3):275-280.
12. Arifoglu HB, Kucuk B, Duru N, et al. Assessing posterior ocular structures in β -thalassemia minor. *Int Ophthalmol.* 2018;38(1):119-125.
13. Ikram MK, Ong YT, Cheung CY, Wong TY. Retinal vascular caliber measurements: Clinical significance, current knowledge and future perspectives. *Ophthalmologica.* 2013;229(3):125-136.
14. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal Vascular Caliber: Systemic, Environmental, and Genetic Associations. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):74-95.
15. Wong TY. Is retinal photography useful in the measurement of stroke risk? *Lancet Neurol.* 2004;3(3):179-183.
16. Wylęgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylęgała E. Optical coherence angiography: A review. *Med (United States).* 2016;95(41).
17. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitro.* 2015;1(1):1-15.
18. Federman JL, Gouras P. Retina and Vitreous. Chapter 2. In: Podos SM and Yanoff M eds. *Textbook of Ophthalmology*. Mosby. 1994:9: 21-29.

19. Piccolino M, Strettoi E, Laurenzi E. Santiago Ramón Y Cajal, the retina and the neuron theory. In: *History of Ophthalmology*. Springer Netherlands; 1989:123-141.
20. Fuhrmann S, Zou CJ, Levine EM. Retinal pigment epithelium development, plasticity, and tissue homeostasis. *Exp Eye Res*. 2014;123:141-150.
21. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal anatomy and pathology. *Dev Ophthalmol*. 2015;55:7-17.
22. Tsang SH, Sharma T. Retinal histology and anatomical landmarks. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:3-5.
23. Sun Y, Smith LEH. Retinal Vasculature in Development and Diseases. *Annu Rev Vis Sci*. 2018 Sep 15;4:101-122.
24. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81.
25. Çitirik M, İlhan Ç, Teke MY. Optik Koherens Tomografi Optical Coherence Tomography. *Guncel Retina*. 2017;1(1):58-68.
26. Mumcuoglu T, Durukan H. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz*. 38.2008 38: 168-175
27. Batioğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. *Türkiye Klin Ophthalmol - Spec Top*. 2010;3(1):1-11.
28. Advances in Choroidal Imaging With EDI-OCT - Retina Today. Accessed May 30, 2021.
29. Potsaid B, Baumann B, Huang D, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source / Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 2010;18(19):20029.
30. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *J Microsc*. 2012;247(3):209-219.
31. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. *Prog Retin Eye Res*. 2020;77(January):100828.
32. Duker JS, Waheed NK, Goldman DR. Basic Scan patterns and OCT Output. In *Handbook of Retinal OCT* Eds: Jay S. Duker, Nadia K. Waheed, Darin R. Goldman 2014, ISBN: 978-0-323-18884-5 Elsevier/Saunders. pp: 4-7
33. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*. 2003;110(1):177-189.
34. Xu SC, Kardon RH, Leavitt JA, Flanagan EP, Pittcock SJ, Chen JJ. Optical coherence tomography is highly sensitive in detecting prior optic neuritis. *Neurology*. 2019;92(6):e527-e535.
35. Xiao H, Liu X, Lian P, Liao LL, Zhong YM. Different damage patterns of retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer between early glaucoma and non-glaucomatous optic neuropathy. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(6):893-901.
36. Uzun F, Karaca EE, Yıldız Yerlikaya G, Findik H, Akın M. Retinal nerve fiber layer thickness in children with β -thalassemia major. *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31(4):224-228.

37. Türkyilmaz K, Öner V, Özkasap S, Şekeryapan B, Dereci S, Durmuş M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with iron deficiency anemia. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(2):217-222.
38. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: Review and perspectives. *Retina*. 2008;28(3):385-409.
39. Oishi M, Oishi A, Ogino K, et al. Wide-field fundus autofluorescence abnormalities and visual function in patients with cone and cone-rod dystrophies. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3572-3577.
40. Sparrow JR, Yoon KD, Wu Y, Yamamoto K. Interpretations of fundus autofluorescence from studies of the bisretinoids of the retina. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(9):4351-4357.
41. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(6):799-821.
42. Chan G, Balaratnasingam C, Yu PK, et al. Quantitative morphometry of perifoveal capillary networks in the human retina. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5502-5514.
43. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(5):377-406.
44. Yu PK, Balaratnasingam C, Cringle SJ, Mcallister IL, Provis J, Dao-Yi Y. Microstructure and network organization of the microvasculature in the human macula. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6735-6743.
45. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2017;7(September 2016):1-11.
46. Parver LM, Auken CR, Carpenter DO. The stabilizing effect of the choroidal circulation on the temperature environment of the macula. *Retina*. 1982;2(2):117-120.
47. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018;64:1-55.
48. Johnson R, Fu A, ... HM-RF, 2012 U. Fluorescein angiography: basic principles and interpretation. *ohsu.pure.elsevier.com*. Accessed May 30, 2021.
49. Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710.
50. Greig EC, Duker JS, Waheed NK. A practical guide to optical coherence tomography angiography interpretation. *Int J Retin Vitre*. 2020;6(1):1-17.
51. Hagag AM, Gao SS, Jia Y, Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol*. 2017;7(3):115-129.
52. Bartol-Puyal F de A, Isanta C, Calvo P, Ruiz-Moreno Ó, Pablo L. Relationship between vascular densities of choriocapillaris and the whole choroid using OCTA. *Int Ophthalmol*. 2020;40(11):3135-3143.

53. Spaide RF, Curcio CA. Evaluation of segmentation of the superficial and deep vascular layers of the retina by optical coherence tomography angiography instruments in normal eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(3):259-262.
54. Whipple GH, Bradford WL. Mediterranean disease-thalassemia(Erythroblastic anemia of cooley). Associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. *J Pediatr.* 1936;9(3):279-311.
55. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(2):193-211.
56. Bhoiwala DL, Dunaief JL. Retinal abnormalities in β -thalassemia major. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(1):33-50.
57. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Survival and complications in thalassemia. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* Vol 1054. New York Academy of Sciences; 2005:40-47.
58. Galanello R, Melis MA, Ruggeri R, et al. β deg; thalassemia trait in sardinia. *Hemoglobin.* 1979;3(1):33-46.
59. Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Tzetis M, Malamis G, Kanavakis E. Rapid screening of multiple β -globin gene mutations by real-time PCR on the LightCycler: Application to carrier screening and prenatal diagnosis of thalassemia syndromes. *Clin Chem.* 2003;49(5):769-776.
60. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15(1):24-31.
61. Gaba A, Souza PD, Chandra J, Narayan S, Sen S. Ocular abnormalities in patients with beta thalassemia. *Am J Ophthalmol.* 1998;108:699–703.
62. Barteselli G, Dell'Arti L, Finger RP, et al. The spectrum of ocular alterations in patients with β -thalassemia syndromes suggests a pathology similar to pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology.* 2014;121(3):709-718.
63. Martin L, Douet V, VanWart CM, Heller MB, Le Saux O. A mouse model of β -thalassemia shows a liver-specific down-regulation of Abcc6 expression. *Am J Pathol.* 2011;178(2):774-783.
64. Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(1):81-89.
65. Georgalas I, Makris G, Papaconstantinou D, et al. A pilot optical coherence tomography angiography study on superficial and deep capillary plexus foveal avascular zone in patients with beta-thalassemia major. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(12):3887-3896.
66. Aksoy A, Aslan L, Aslankurt M, et al. Retinal fiber layer thickness in children with thalassemia major and iron deficiency anemia. *Semin Ophthalmol.* 2014;29(1):22-26.
67. Agladioglu K, Pekel G, Citisli V, Yagci R. Choroidal thickness and retinal vascular caliber correlations with internal carotid artery Doppler variables. *J Clin Ultrasound.* 2015;43(9):567-572.
68. Steinbicker AU, Muckenthaler MU. Out of balance-systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients.* 2013;5(8):3034-3061.

69. Song D, Dunaief JL. Retinal iron homeostasis in health and disease. *Front Aging Neurosci.* 2013;5(JUN):1-13.
70. Bazvand F, Shams S, Borji Esfahani M, et al. Total antioxidant status in patients with major beta-thalassemia. *Iran J Pediatr* 2011;21 ():159–65.
71. Borgna-Pignatti C, Galanello R: Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In *Wintrobe's Clinical Hematology Volume 42. 11th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia*; 2004:1319-1365.
72. Borgna-Pignatti C, Garani MC, Forni GL, et al. Hepatocellular carcinoma in thalassaemia: An update of the Italian Registry. *Br J Haematol.* 2014;167(1):121-126.
73. Merchant RH, Punde H, Thacker N, Bhatt D. Ophthalmic Evaluation in Beta-Thalassemia. *Indian J Pediatr.* 2017;84(7):509-514.
74. Wolkow N, Song Y, Wu T Di, Qian J, Guerquin-Kern JL, Dunaief JL. Aceruloplasminemia: Retinal histopathologic manifestations and iron-mediated melanosome degradation. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(11):1466-1474.
75. McGahan MC, Fleisher LN. Inflammation-induced changes in the iron concentration and total iron-binding capacity of the intraocular fluids of rabbits. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988;226(1):27-30.
76. Qi X, Lewin AS, Sun L, Hauswirth WW, Guy J. Suppression of mitochondrial oxidative stress provides long-term neuroprotection in experimental optic neuritis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(2):681-691.
77. Goralska M, Ferrell J, Harned J, et al. Iron metabolism in the eye: A review. *Exp Eye Res.* 2009;88(2):204-215.
78. Kanbour I, Chandra P, Soliman A, et al. Severe liver iron concentrations (LIC) in 24 patients with β -thalassemia major: Correlations with serum ferritin, liver enzymes and endocrine complications. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):2018062.
79. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic Iron Concentration and Total Body Iron Stores in Thalassemia Major. *N Engl J Med.* 2000;343(5):327-331.
80. Christoforidis A, Haritandi A, Tsatra I, Tsitourides I, Karyda S, Athanassiou-Metaxa M. Four-year evaluation of myocardial and liver iron assessed prospectively with serial MRI scans in young patients with beta-thalassaemia major: comparison between different chelation regimens. *Eur J Haematol.* 2007; 78:52–57.
81. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood.* 2009;113(20):4853-4855.
82. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand A V., Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2000;110(4):971-977.
83. Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. In: *NCBI Bookshelf. Thalassaemia International Federation*; 2008:2-7. Accessed May 22, 2021.

84. Di Nicola M, Giulio B, Dell'Arti L, Ratiglia R, Viola F. Functional and structural abnormalities in deferoxamine retinopathy: a review of the literature. *Bio Med Res Int*. 2015;2015:1–12.
85. Ikeda Y, Tajima S, Yoshida S, et al. Deferoxamine promotes angiogenesis via the activation of vascular endothelial cell function. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):339-347.
86. Masera N, Rescaldani C, Azzolini M, et al. Development of lens opacities with peculiar characteristics in patients affected by thalassemia major on chelating treatment with deferasirox (ICL670) at the pediatric clinic in Monza, Italy. *Haematologica*. 2008;93(1).
87. Cappellini MD, Taher A. Long-term experience with deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in the treatment of transfusional iron overload. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(13):2391-2402.
88. Galanello R. Deferiprone in the treatment of transfusion-dependent thalassemia: a review and perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(5):795-805. Accessed May 22, 2021.
89. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, Roughton M, Assomull R, Nair SV, Walker JM, Pennell DJ. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007 Apr 10;115(14):1876-84. d
90. Parviz Y, Hsia C, Alemayehu M, et al. The effect of fresh versus standard blood transfusion on microvascular endothelial function. *Am Heart J*. 2016;181:156-161.
91. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2006;95(12):1635-1641.
92. Huang D, Jia Y, Gao SS, Lumbroso B, Rispoli M. Optical Coherence Tomography Angiography Using the Optovue Device. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:6-12.
93. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med*. 2010 Feb;12(2):61-76.
94. Simsek A, Tekin M, Bilak S, Karadag AS, Konca C, Almis H. Choroidal Thickness in Children with Beta Thalassemia Major. *Optom Vis Sci*. 2016;93(6):600-606.
95. Incorvaia C, Parmeggiani F, Costagliola C, Eye PP-, 2003 undefined. Quantitative evaluation of the retinal venous tortuosity in chronic anaemic patients affected by β -thalassaemia major. *nature.com*. Accessed June 12, 2021.
96. Taher A, Bashshur Z, Shamseddeen WA, et al. Ocular Findings Among Thalassemia Patients. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4):704-705.
97. Georgakopoulos CD, Tsapardoni F, Kostopoulou E V., Makri OE. Pattern dystrophies in patients treated with deferoxamine: Report of two cases and review of the literature. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):1-9.
98. Wu CH, Yang CP, Lai CC, Wu WC, Chen YH. Deferoxamine retinopathy: Spectral domain-optical coherence tomography findings. *BMC Ophthalmol*. 2014;14(1).
99. Van Bol L, Alami A, Benghiat FS, Rasquin F. Spectral domain optical coherence tomography findings in early deferoxamine maculopathy: Report of two cases. *Retin Cases Br Reports*. 2014;8(2):97-102.

100. Viola F, Barteselli G, Dell'Arti L, et al. Abnormal fundus autofluorescence results of patients in long-term treatment with deferoxamine. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1693-1700.
101. Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, PA: Saunders, 2004
102. Sorsdahl OS, Taylor PE, Noyes WD. Extramedullary Hematopoiesis, Mediastinal Masses, and Spinal Cord Compression. *JAMA J Am Med Assoc*. 1964;189(5):343-347.
103. Moncef B, Hafedh J. Management of spinal cord compression caused by extramedullary hematopoiesis in beta-thalassemia. *Intern Med*. 2008;47(12):1125-1128.
104. Pakdel F, Pirmarzashty N, Sanjari MS, Kashkouli MB, Sarhadi H. Optic atrophy in thalassemia intermedia. *J Neuro-Ophthalmology*. 2011;31(3):252-254.
105. Demir MN, Ekşioğlu Ü, Altay M, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in chronic renal failure without diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(6):1034-1038.
106. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144-168.
107. Shiba T, Sato Y, Takahashi M. Relationship between proliferative diabetic retinopathy and sleep-disordered breathing. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2007;111(11):899-904.
108. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):811-815.
109. Falavarjani KG, Scott AW, Wang K, et al. Correlation of multimodal imaging in sickle cell retinopathy. In: *Retina*. Vol 36. Lippincott Williams and Wilkins; 2016:S111-S117.
110. El-Shazly AAEF, Elkitkat RS, Ebeid WM, Deghedy MR. Correlation between subfoveal choroidal thickness and foveal thickness in thalassemic patients. *Retina*. 2016;36(9):1767-1772.
111. Yumusak E, Ciftci A, Yalcin S, Sayan CD, Dikel NH, Ornek K. Changes in the choroidal thickness in reproductive-aged women with iron-deficiency anemia Retina. *BMC Ophthalmol*. 2015;15(1).
112. Karalezli A, Eroglu FC, Kivanc T, Dogan R. Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome: A comparative study. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(6):1030-1034.
113. Mathew R, Bafiq R, Ramu J, et al. Spectral domain optical coherence tomography in patients with sickle cell disease. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(7):967-972.
114. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2017;54(7):695-702.
115. Simonett JM, Scarinci F, Picconi F, et al. Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(8):e751-e755.
116. Akdogan E, Turkyilmaz K, Ayaz T, Tufekci D. Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness in women with iron deficiency anaemia. *J Int Med Res*. 2015;43(1):104-109.
117. Korkmaz MF, Can ME, Kazancı EG. Effects of iron deficiency anemia on peripapillary and macular vessel density determined using optical coherence tomography angiography on children. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(9):2059-2068.

118. Barben M, Bordonhos A, Samardzija M, Grimm C. Hypoxia-Regulated MicroRNAs in the Retina. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 1185. Springer; 2019:413-417.
119. Aggeli C, Antoniadou C, Cosma C, et al. Endothelial dysfunction and inflammatory process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *Int J Cardiol*. 2005;105(1):80-84.
120. Rodríguez-Crespo I, Nishida CR, Knudsen GM, Ortiz De Montellano PR. Mutation of the five conserved histidines in the endothelial nitric- oxide synthase hemoprotein domain. No evidence for a non-heme metal requirement for catalysis. *J Biol Chem*. 1999;274(31):21617-21624.
121. Acer S, Balci YI, Pekel G, et al. Retinal nerve fiber layer thickness and retinal vessel calibers in children with thalassemia minor. *SAGE Open Med*. 2016;4:205031211666168.
122. Chakravarthy U, Stitt AW, McNally J, Bailie JR, Hoey EM, Duprex P. Nitric oxide synthase activity and expression in retinal capillary endothelial cells and pericytes. *Curr Eye Res*. 1995;14(4):285-294.
123. Yefimova MG, Jeanny J, Keller N, et al. with Defective Phagocytosis in Royal College of Surgeons Rats.
124. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45-50.
125. Tang FY, Chan EO, Sun Z, et al. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye Vis*. 2020;7(1):1-11.
126. Hormel TT, Jia Y, Jian Y, et al. Plexus-specific retinal vascular anatomy and pathologies as seen by projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2021;80(May).
127. Güler Kazancı E, Korkmaz MF, Can ME. Optical coherence tomography angiography findings in young β -thalassemia patients. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(3):600-607.

EKLER

EK-1. SBÜ, GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI AKADEMİK KURULU'NDAN TEZ KONUSU ONAYI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Umay Güvenç IBAS
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Göz Hastalıkları
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	Ankara SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Banu AÇIKALIN

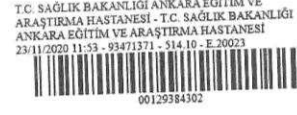
Akademik Kurul Karar Tarihi:	20.05.2020
Karar No:	198
Tez Konusu:	☐ Uygundur. ☒ Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ☐ Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ☐ Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

EK-2. SBÜ, ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : 93471371-514.10
Konu : E.Kurul –E-20 - Etik Kurul Kararları

434 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nden "*Pediyatrik Talasemi Hastalarında Retinal Ve Koroidal Mikrovasküler Yapının Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) Yardımı İle İncelenmesi*" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

05/11/2020

Prof. Dr. Uğur KOÇER
Kurul Başkanı

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Birimi, Hacettepe Mah.
Ulucanlar Cad. No:89 Altındağ / ANKARA
Telefon: Faks No: 0312 363-33 96
e-Posta: arzu.dogan2@saglik.gov.tr İnternet Adresi: arzu.dogan2@saglik.gov.tr
Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 26f78a6e-c264-4d14-812b-637332827e88 kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Arzu DOĞAN
SAĞLIK TEKNİKERİ
Telefon No: (0 312) 595 31 89