



Orak Hücreli Anemili Hastalarda Retina ve Koroidin Mikrovasküler ve Ultrastrüktürel Değişiklikleri

Microvascular and Ultrastructural Changes of the Retina and Choroid in Patients with Sickle Cell Anemia

Öğuzhan Oruz¹, Süheyl Asma², Aysel Pelit¹, Çiğdem Gereklioğlu², Selçuk Sızmaç³, Astan İbayev¹, Handan Canan¹, Osman Şahin², Mutlu Kasar², Can Boğa², Caner İncekaş⁴

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

³Acıbadem Adana Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Orak hücreli anemi (OHA) hastalarında retina ve koroidin mikrovasküler değişikliklerini saptamak ve orak hücreli retinopati şiddeti ile orak hücreli makülopati (OHM) ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmada hasta grubuna OHA tanılı 39 hastanın 78 gözü ve kontrol grubuna 34 sağlıklı katılımcının 68 gözü dahil edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında swept source optik koherens tomografi (OKT) ve OKT anjiyografi (OKTA) görüntüleme yöntemleri ile foveal avasküler zon (FAZ), retina ve subfoveal koroid kalınlığı (SFCK) ile koroid vaskülerite indeksi (KVI) farkları değerlendirildi. Ayrıca OHM gelişen ve gelişmeyen hastalarda sistemik ve biyolojik parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 10 hastada proliferatif orak hücreli retinopati (POHR) mevcuttu. OHM 8 hastanın 16 gözünde tespit edildi. Lojistik regresyon analizinde POHR, OHM gelişimi için risk faktörü olarak saptandı ($p=0,015$, olasılık oranı: 17,25, %95 güven aralığı: 1,73-172,02). Temporal iç retina katlarının hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince olduğu saptandı. FAZ'daki genişleme hasta grubunda kontrol grubuna göre hem yüzeysel hem derin kapiller pleksusta belirgin olarak yüksekti ($p<0,001$, her ikisi için). KVI kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$). SFCK hasta grubunda anlamlı olarak daha ince saptandı ($p=0,013$). Hem FAZ genişlemesi hem de KVI değerleri açısından OHM olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu. Sistemik ve biyolojik faktörler açısından OHM gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda POHR'nin OHM gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu saptandı. OKT ve OKTA OHA hastalarında retina ve

koroidin mikrovasküler değişiklikleri ile ilgili değerli bilgiler vermektedir. OKTA'nın OHM gelişmeden gösterdiği yapısal değişiklikler hastaların görsel prognozu açısından takip ve tedavi için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Orak hücreli anemi, orak hücre makülopatisi, orak hücre retinopatisi, optik koherens tomografi anjiyografi

Abstract

Objectives: To determine the microvascular changes of the retina and choroid in sickle cell anemia (SCA) patients and to investigate the relationship between the severity of sickle cell retinopathy and sickle cell maculopathy (SCM).

Materials and Methods: In this cross-sectional study, 78 eyes of 39 patients with SCA were included in the patient group and 68 eyes of 34 healthy participants were included in the control group. Differences in foveal avascular zone (FAZ), retinal and subfoveal choroidal thickness (SFCT), and choroidal vascularity index (CVI) between the patient group and the control group were evaluated by swept source optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA) imaging. In addition, systemic and biological parameters were compared in patients with and without SCM.

Results: SCM was detected in 16 eyes of 8 patients. Proliferative sickle cell retinopathy (PSCR) was present in 10 patients. In logistic regression analysis, PSCR was found to be a risk factor for the development of SCM ($p=0.015$, odds ratio: 17.25, 95% confidence interval: 1.73-172.02). The temporal inner retinal layers were significantly thinner in the patient group compared to the control group. The patient group also exhibited significantly greater FAZ enlargement in both the superficial and deep capillary plexus when compared with the control group ($p<0.001$ for both). CVI was higher in the control group than in the patient group ($p<0.001$). SFCT was significantly thinner in the patient group ($p=0.013$). There was no significant difference between patients with and without SCM in terms of FAZ enlargement, CVI values, or systemic and biological factors.

Conclusion: In our study, PSCR was found to be a risk factor for the development of SCM. OCT and OCTA provide valuable information about microvascular changes in the retina and choroid in patients with SCM. Structural changes demonstrated by OCTA before the development of SCM are very important for follow-up and treatment in terms of visual prognosis of patients.

Keywords: Sickle cell anemia, sickle cell maculopathy, sickle cell retinopathy, optical coherence tomography angiography

Cite this article as: Oruz O, Asma S, Pelit A, Gereklioğlu Ç, Sızmaç S, İbayev A, Canan H, Şahin O, Kasar M, Boğa C, İncekaş C. Microvascular and Ultrastructural Changes of the Retina and Choroid in Patients with Sickle Cell Anemia. *Türk J Ophthalmol.* 2025;55:74-81

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğuzhan Oruz, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
E-posta: oguzhanoruz@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-4771-4698
Geliş Tarihi/Received: 24.10.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.01.2025

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2025.97792



Giriş

Orak hücreli anemi (OHA) her yıl yaklaşık 400.000 yenidoğanda rastlanır.¹ Ülkemizin de içinde yer aldığı Akdeniz kuşağı ülkeleri ile Ortadoğu, Hindistan ve Afrika'da daha sık görülür.² Türkiye'de OHA sıklığı %0,3-0,6 iken, en sık Çukurova bölgesinde izlenir ve bazı yörelerde bu oran %44'e kadar çıkmaktadır.^{2,3} Hastalık β -globin zincirinin 6. pozisyonunda yer alan glutamik asidin valin ile yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan hemoglobin S (Hb S) oluşumu ile karakterizedir. Anormal bir Hb tipi olan Hb S hipoksi, hiperozmolarite ve asidoz gibi koşullar altında daha kırılabilir ve sert hale gelerek orak benzeri bir şekil alır ve vasküler staz, tromboz ve iskemiye neden olur.⁴

OHA'da sistemik komplikasyonların yanında oküler komplikasyonlar da meydana gelmektedir. Mikrovasküler tıkanıklıklar sonucu izlenen oftalmolojik komplikasyonlar arasında orak hücre retinopatisi (OHR), orak hücre makülopatisi (OHM), hifema, sekonder glokom, özellikle sfenoid kemiği etkileyen orbita kemik infarktları sayılabilir.⁴ Bu hastalarda görmeyi tehdit eden en önemli komplikasyon proliferatif orak hücre retinopatisidir (POHR).⁵ OHR'de Goldberg⁶ tarafından tanımlanan ve hastalık şiddetini temel alan bir evreleme sistemi kullanılır. Bu sınıflamada retinopati olmaması evre 0, periferik arteriyel oklüzyonlar evre 1, periferik arteriyovenöz anastomozlar evre 2, preretinal neovaskülarizasyonlar evre 3, vitreus hemorajisi evre 4 ve retina dekolmanı evre 5 olarak değerlendirilmektedir.⁶

OHR'de vasküler patolojilerin genellikle arteriyollerin tıkanması sonucu oluşan iskemi nedeni ile temporal perifer retinada görülmesi tipiktir.⁶ Ancak sinir lifi tabakası infarktları, foveal avasküler zonda (FAZ) genişleme, maküler damar yoğunluğunda (DY) azalma, mikroanevrizmalar gibi santral retinal değişiklikler de görülebilmektedir.⁷ Hatta periferik retinopatide ilerleme olmamasına rağmen zamanla FAZ'da genişleme ve maküler DY'de azalma olabileceği de öne sürülmüştür.⁸

OHA hastalarında makülanın optik koherens tomografi (OKT) görüntülerinde temporal kadranda iç retina katlarında incelmeye olduğu saptanmıştır.⁹ Makülada bu incelmeye alanlarının izlendiği yamalı alanlar OHM olarak adlandırılmaktadır.³ Kesin etiyolojisi tanımlanmış olmamakla birlikte perimaküler alandaki prekapiller damar tıkanıklıklarının bu retinal incelmelere neden olduğu öne sürülmüştür.¹⁰

Çalışmamızın amacı OHA nedeniyle takip edilen hastalarda OHM ile periferik retinal vasküler hastalığın ilişkisini incelemek, OHM için risk faktörü olabilecek sistemik ve biyolojik faktörleri ortaya koymaktır. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile OHA grubunda swept source (SS) OKT ve OKT anjiyografi (OKTA) ile koroid ve maküla kesitlerinde retinanın ultrastrüktürel ve mikrovasküler yapılarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

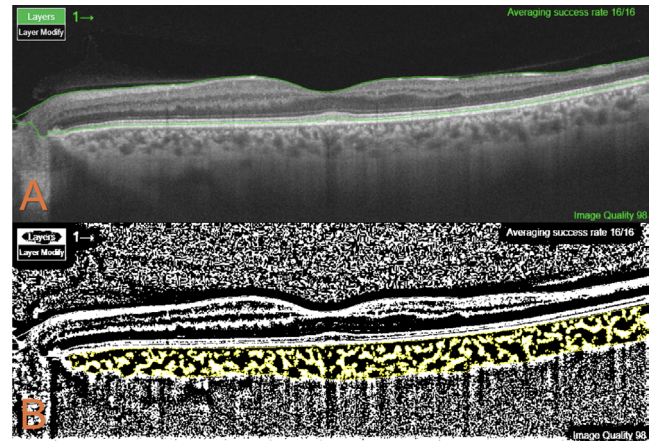
Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Birimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (proje no: KA23/288, karar no: 23/151, tarih: 20/09/2023). Çalışmamızda tüm katılımcılardan

bilgilendirilmiş onam alınmış olup çalışma süresinde Helsinki Bildirgesi İlkeleri'ne bağlı kalmıştır.

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Kliniği'nde OHA nedeniyle takip edilen, Hb elektroforezi ile tanıları doğrulanmış 39 hasta dahil edildi. Hastalara Ocak 2023 ile Mart 2024 arasında tam oftalmolojik muayene uygulandı, Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçüldü, göz içi basınçları değerlendirildi, ön segment ve dilate fundus muayenesi yapıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, OHA genotipi gibi demografik verileri ile birlikte sistemik parametreler (akut göğüs sendromu, ağrılı kriz, kolelitiazis, serebrovasküler olay, kronik transfüzyon, antikoagülan kullanımı ve hidroksiüre tedavisi) ve biyolojik parametreler de (Hb, hematokrit, Hb F, trombosit, nötrofil, lenfosit, ortalama eritrosit hacmi, ferritin, total ve indirekt bilirubin, alanin transaminaz, laktat dehidrogenaz değerleri) kaydedildi. Dışlama kriterleri olarak 18 yaşın altındaki hastalar, diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, retinal vasküler tıkanıklıklar, retina lazer fotokoagülasyon öyküsü, epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon, göz içi cerrahi öyküsü, sferik ekivalan değeri >3 dioptri (D) olan ve aksiyel uzunluğu 22-24 mm dışındaki hastalar ile düşük çözünürlükte OKT görüntüsü kabul edildi. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet uyumlu 34 sağlıklı katılımcı ile oluşturuldu.

Tüm katılımcılara SS-OKT ve SS-OKTA (DRI-OCT Triton Plus; Topcon Corporation, Tokyo, Japonya) ile görüntüleme yapıldı. Orak hücreli makülopati, önceki çalışmalarda tarif edildiği gibi, OKT görüntülerinde retinada yama şeklinde incelmeye alanları ve retina kalınlığını gösteren renkli görüntülerdeki mavi bölgelerin izlenmesi olarak değerlendirildi.^{5,11} Tüm muayeneler diüurnal değişikliklerden etkilenmemek amacıyla sabah 9:00 ile 11:00 arasında yapıldı. Maküler görüntüler santral fovea merkezli doğrusal bir tarama yapılarak, 100 kHz A-taramalı 1050 nm dalga boyunda lazer ışını kullanarak 1 mm (milimetre) aralıklarla nazal ve temporal retinada 3'er bölge olmak üzere toplam 7 bölgede iç ve dış retina kalınlıkları ölçüldü. İç retina kalınlığı iç limitan membran ile iç nükleer tabaka (INT) ve dış



Şekil 1. Binarizasyon öncesi (A) ve sonrası (B) optik koherens tomografi görüntüleri

pleksiform tabaka (DPT) bileşkesi arası, dış retina kalınlığı INT/ DPT bileşkesi ile retina pigment epiteli tabakası arası, koroid kalınlığı ise retina pigment epitelinin dış sınırı ile koroid ile skleral bileşkesi arası olmak üzere cihazda bulunan yazılımın aracılığı ile manuel olarak ölçüldü. Koroid kalınlığı subfoveal olarak ölçüldü.

Elde edilen koroid görüntüleri koroid vaskülarite indeks (KVİ) hesaplamak için binarize edildi (Şekil 1). Binarizasyon işlemi Agrawal ve ark.¹² tarafından tanımlandığı şekilde, açık kaynaklı image J yazılımı (sürüm 1.53a; National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD; <https://imagej.nih.gov/ij/>) kullanılarak uygulandı. İlk olarak, OKT taramaları Image J yazılımı kullanılarak görüntülendi. Görüntüler daha sonra 8 bit tipine dönüştürüldü ve koroid-skleral birleşimi görüntülemek için Niblack otomatik yerel eşikleme yöntemi uygulandı. Poligon aracı kullanılarak retina pigment epiteli ile koroid-skleral bileşke arasındaki bölge tarandı ve bu bölge total koroid alanı (TKA) olarak seçildi. Seçilen bölge ilgi bölgesi ("region of interest", ROI) olarak kaydedildi. Daha sonra, görüntü kırmızı-yeşil-mavi renk tipine dönüştürüldü ve parlaklık ayarlandıktan sonra ROI yöneticisine kaydedildi. ROI yöneticisi tarafından kaydedilen iki alan seçildi ve "AND" aracı kullanılarak birleştirildi. Son olarak, luminal alan (LA) ve TKA ölçüldü ve KVİ, LA'nın TKA'ya bölünmesiyle yüzde olarak hesaplandı.

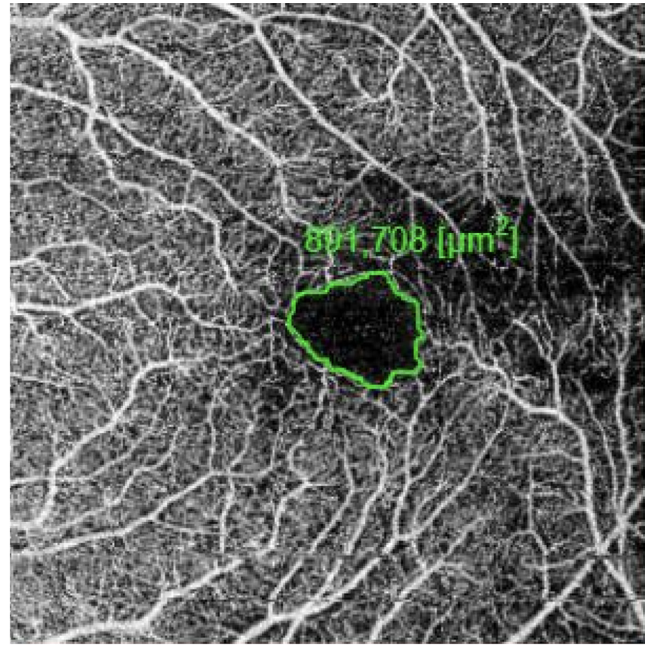
OKTA görüntüleri 6x6 mm boyutunda ölçüldü. Yüzeyel kapiller pleksusun (YKP) OKTA görüntüleri iç limitan membranın 2,6 µm altındaki bir iç sınır ile iç pleksiform tabakanın 15,6 µm altındaki bir dış arasındaki bölge olarak, derin kapiller pleksusun (DKP) OKTA görüntüleri ise iç pleksiform tabakanın altında 15,6 ve 70,2 µm arasında kalan alan manuel olarak ölçüldü. YKP ve DKP'deki FAZ genişliği (mm²) cihazda bulunan alan ölçüm aracı ile manuel olarak ölçüldü (Şekil 2). YKP ve DKP'deki DY cihazda bulunan yazılım aracılığıyla elde edildi.

Hasta grubundan OHR izlenenlere evre saptamak amacıyla floresein anjiyografi (FA) (DRI-OCT Triton Plus; Topcon Corporation, Tokyo, Japonya) uygulandı. OHR evrelemesi Goldberg sınıflamasına göre yapıldı.⁶ Hasta grubu retinopati olmayan (Goldberg evre 0), non-POHR (Goldberg evre 1 ve 2) ve POHR (Goldberg evre 3-5) olmak üzere 3 alt grupta incelendi.

Çalışmadaki tüm görüntü analizleri (OKT, OKTA ve KVİ) iki farklı araştırmacı (O.O., A.İ.) tarafından yapıldı ve iki ölçümün ortalaması kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken bağımsız örneklem t-testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken tek yönlü varyans analizi ve Dunn's Bonferroni post-hoc testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin



Şekil 2. Manuel olarak foveal avasküler zon ölçümü

frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare veya Fisher's exact testi ile incelendi. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon katsayısı r, 0,81 ile 1,0 arasında çok güçlü korelasyon; 0,60 ile 0,79 arasında güçlü korelasyon; 0,40 ile 0,59 arasında orta korelasyon; 0,20 ile 0,39 arasında zayıf korelasyon ve 0 ile 0,19 arasında çok zayıf korelasyon olarak değerlendirildi.¹³ OHM gelişimi için risk faktörü olabilecek parametreler binary lojistik regresyon analizi ile incelendi. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya OHA nedeniyle takipli 39 hasta ve kontrol grubu olarak 34 sağlıklı birey olmak üzere toplam 73 katılımcının 146 gözü dahil edildi. Tablo 1'de hasta grubunun demografik verileri sunuldu. Kontrol grubunda 12 kadın 22 erkek vardı ve yaş ortalamaları 33,44±10,57 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı (p=0,706 ve p=1,000, sırasıyla). Sistemik bulgulardan en sık görülenler kolelitiazis (n=21, %53,9), avasküler nekroz (n=19, %48,7) ve ağırlı vazo-oklüzif kriz (n=15, %38,5) idi (Tablo 2). Sistemik bulgular açısından orak hücre genotipleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Tablo 3'te hasta grubunun biyolojik parametreleri sunuldu. Sistemik ve biyolojik parametreler açısından OHM olan ve olmayan hastalar arasında fark yoktu. Hasta grubunda 21 (%53,9) hasta HbSS, 18 (%46,2) hasta ise HbSβ genotipine sahipti. Hasta grubunda EİDGK 20/25 ile 20/20 arasında iken kontrol grubunun tamamında 20/20 idi.

OHR olan hastalara uygulanan FA tetkikinde Goldberg sınıflandırmasına göre 28 (%35,9) gözde OHR mevcuttu. OHR

izlenen 18 (%23,1) gözde non-POHR, 10 (%12,8) gözde ise POHR izlendi. Non-POHR saptanan 10 (%12,8) göz evre 1, 8 (%10,3) göz evre 2 idi. Retinopati izlenmeyen 50 (%64,1) göz vardı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark

yoktu ($p=0,463$ ve $p=0,533$, sırasıyla). POHR görülen 4 hastada OHA genotipi HbS β , 1 hastada HbSS idi.

OKT görüntüleri değerlendirildiğinde 39 OHA hastasından 8'inde (%20,5) bilateral OHM saptandı. Bu hastalardan

Tablo 1. Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

Parametre		Hasta grubu	Orak hücreli makülopati		p değeri*
			Var	Yok	
Hasta/göz sayısı		39/78	8/16	31/62	
Yaş (yıl), mean $\pm$ SD		32,59 $\pm$ 8,26	31,13 $\pm$ 9,37	32,71 $\pm$ 8,12	0,861
Cinsiyet (erkek/kadın), n		13/26	3/5	10/21	1,000
Retinopati n (%)	Yok	50 (64,1)	4 (25,0)	46 (74,2)	<0,001
	Non-proliferatif	18 (23,1)	6 (37,5)	12 (19,4)	0,124
	Proliferatif	10 (12,8)	6 (37,5)	4 (6,5)	<0,001
Genotip n (%)	HbSS	21 (53,8)	4 (50)	17 (54,9)	1,000
	HbS β	18 (4,2)	4 (50)	14 (45,2)	1,000

*Orak hücreli makülopati var ve yok grupları arasında karşılaştırma yapıldı. SD: Standart deviasyon

Tablo 2. Hasta grubunda sistemik parametrelerin sıklığının karşılaştırılması

Sistemik parametreler	Hasta grubu (n=39)	Orak hücreli makülopati		p değeri*
		Var (n=8)	Yok (n=31)	
Akut göğüs sendromu (son 1 yılda)	4 (10,3)	2 (25,0)	2 (6,5)	0,180
Avasküler nekroz	19 (48,7)	3 (37,5)	16 (51,6)	0,695
Ağrılı kriz (son 1 yılda >2)	14 (38,5)	4 (50,0)	11 (35,5)	0,686
Kolelitiazis	21 (53,9)	3 (37,5)	18 (58,6)	0,432
Serebrovasküler olay	4 (10,3)	2 (25)	2 (6,5)	0,180
Kronik transfüzyon	10 (25,6)	3 (37,5)	7 (22,6)	0,399
Antikoagülan kullanımı	12 (30,8)	3 (37,5)	9 (29,3)	0,682
Hidroksiüre tedavisi	29 (74,4)	7 (87,5)	22 (71,0)	0,653

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. *Orak hücreli makülopati var ve yok grupları arasında karşılaştırma yapıldı

Tablo 3. Hasta grubunun biyolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Biyolojik parametreler	Hasta grubu (n=39)	Orak hücreli makülopati		p değeri*
		Var (n=8)	Yok (n=31)	
Hemoglobin (g/dL)	9,10 $\pm$ 1,36	9,74 $\pm$ 1,62	8,93 $\pm$ 1,26	0,138
Hematokrit (%)	27,87 $\pm$ 4,76	27,73 $\pm$ 4,61	27,90 $\pm$ 4,87	0,926
Hemoglobin F >%15, n (%)	12 (30,8)	1 (12,5)	11 (35,5)	0,394
Trombosit (g/L)	400,09 $\pm$ 192,43	482,48 $\pm$ 167,71	378,84 $\pm$ 195,10	0,178
Nötrofil (g/L)	5,46 $\pm$ 2,51	5,32 $\pm$ 1,65	5,50 $\pm$ 2,70	0,860
Lenfosit (g/L)	3,83 $\pm$ 2,06	4,37 $\pm$ 1,86	3,69 $\pm$ 2,12	0,418
MCV (fL)	92,36 $\pm$ 15,93	93,21 $\pm$ 17,69	92,14 $\pm$ 15,76	0,869
Ferritin (ng/mL)	533,30 $\pm$ 552,26	523,6 $\pm$ 421,57	535,8 $\pm$ 587,21	0,956
Total bilirubin (mmol/L)	2,95 $\pm$ 1,67	3,28 $\pm$ 1,60	2,87 $\pm$ 1,70	0,542
İndirekt bilirubin (mmol/L)	2,24 $\pm$ 1,67	2,47 $\pm$ 1,74	2,18 $\pm$ 1,67	0,673
ALT (IU/L)	29,18 $\pm$ 23,75	26,88 $\pm$ 23,28	29,77 $\pm$ 24,21	0,763
LDH (IU/L)	425,59 $\pm$ 194,53	424,13 $\pm$ 213,96	425,97 $\pm$ 193,00	0,881

Aksi belirtilmediği takdirde veriler ortalama ve standart deviasyon olarak sunuldu. *Orak hücreli makülopati var ve yok grupları arasında karşılaştırma yapıldı. MCV: Mean corpuscular volume, ALT: Alanin transaminaz, LDH: Laktat dehidrogenaz

4'ü HbSS, 4'ü ise HbSβ genotipindeydi. Tam kan sayımı parametreleri ve sistemik bulgular açısından OHM saptanan olgularla saptanmayan olgular arasında fark yoktu. OHM ile OHR ilişkisini incelediğimizde POHR saptanan hastalarda OHM görülme sıklığının arttığını saptadık. OHM saptanan gözlerde %37,5 (6/16) POHR görülürken, OHM izlenmeyen gözlerde POHR görülme oranı %6,5 (4/62) idi ($p<0,001$). Lojistik regresyon analizinde retinopati varlığını OHM gelişimi için risk faktörü olarak saptadık ($p=0,042$). POHR olan hastalarda OHM görülme riski retinopati olmayan hastalara göre 17,25 kat daha yüksekti ($p=0,015$, olasılık oranı: 17,25, %95 güven aralığı: 1,73-172,016).

OHA hastalarda kontrol grubuna göre temporal iç retina tabakalarında foveadan 1, 2 ve 3 mm uzaktan elde edilen OKT görüntülerinde belirgin incelleme saptadık ($p<0,001$, $p=0,006$ ve $p<0,001$ sırasıyla) (Tablo 4). Ancak OHM saptanmayan

hastalarda temporal iç retina tabakalarında ve fovea kalınlığında kontrol grubuna göre farklılık saptanmadı. Retinanın iç nazal ve dış tabakalarında da gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) kontrol grubunda hasta grubuna ve OHM saptanan hastalara göre belirgin olarak daha kalındı ($p=0,013$ ve $p=0,006$ sırasıyla). Kontrol grubu ile OHM saptanmayan hastalar arasında SFKK açısından fark izlenmedi ($p=0,277$). OHM olan ve olmayan hastalar arasında da SFKK açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,139$).

OKTA parametrelerini incelediğimizde hasta grubunda kontrol grubuna göre FAZ alanının hem YKP'de hem de DKP'de belirgin genişlediğini saptadık ($p<0,001$ her ikisi için) (Tablo 5). DY ise YKP ve DKP'de hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0,021$ ve $p=0,042$). OHM saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında FAZ alanı ve DY açısından hem YKP hem de DKP'de fark saptanmadı. Şekil 3'te OHM görülen

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun retina ve koroid kalınlıklarının karşılaştırılması

			Kontrol grubu (n=68 göz)	Hasta grubu (n=78 göz)	Orak hücreli makülopati		p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵
					Var (n=16)	Yok (n=62)					
Subfoveal koroid kalınlığı			316,01±53,59	290,49±83,23	259±54,83	298,61±87,62	0,013	0,014	0,006	0,277	0,139
Retina kalınlığı	Fovea		183,03±15,35	181,85±20,97	181,06±25,76	182,05±19,79	0,142	0,913	1,000	1,000	1,000
	İç nazal	1 mm	132,22±10,49	130,1±10,06	128,19±13,29	130,6±9,11	0,215	0,328	0,479	1,000	1,000
		2 mm	122,51±11,81	123,03±16,24	120,75±21,26	123,61±14,83	0,830	0,760	1,000	1,000	1,000
		3 mm	87,29±8,04	87,45±21,26	88,88±30,79	87,08±18,35	0,953	0,926	1,000	1,000	1,000
	İç temporal	1 mm	126,88±12,35	117,21±18,27	99,63±23,41	121,74±13,59	<0,001	<0,001	<0,001	0,078	0,013
		2 mm	119,71±12,94	112,08±18,96	90,69±24,54	117,6±12,44	0,006	<0,001	<0,001	1,000	<0,001
		3 mm	99,4±9,24	90,41±17,81	67,81±19,84	96,24±11,63	<0,001	<0,001	<0,001	0,172	<0,001
	Dış nazal	1 mm	156,85±11,29	157,24±12,04	153,38±10,44	158,24±12,30	0,841	0,326	0,853	1,000	0,415
		2 mm	143,25±8,86	141,08±10,52	138,06±9,55	141,85±10,69	0,183	0,159	0,503	1,000	0,503
		3 mm	131,19±9,91	128,78±13,66	128,31±12,94	128,9±13,94	0,221	0,481	1,000	0,850	1,000
	Dış temporal	1 mm	157,13±10,17	154,49±11,78	153,06±11,89	154,85±11,83	0,152	0,304	0,566	0,732	1,000
		2 mm	141,96±10,98	142,14±10,60	139,31±9,60	142,87±10,80	0,918	0,498	1,000	1,000	0,721
		3 mm	132,63±8,16	130,9±9,12	131,63±9,30	130,71±9,14	0,230	0,455	1,000	0,632	1,000

p¹: Kontrol-hasta (Student t-test), p²: Kontrol-orak hücreli makülopati (OHM) var-OHM yok (ANOVA), p³: Kontrol-OHM var (Bonferroni post-hoc), p⁴: Kontrol-OHM yok (Bonferroni post-hoc), p⁵: OHM var-OHM yok (Bonferroni post-hoc). Anlamlılık değerleri çoklu testler için Bonferroni düzeltmesi ile ayarlanmıştır

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun optik koherens tomografi anjiyografi parametreleri ve KVİ değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=68 göz)	Hasta grubu (n=78 göz)	Orak hücreli makülopati		p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵
				Var (n=16)	Yok (n=62)					
FAZ YKP (mm ²)		0,26±0,09	0,42±0,19	0,47±0,26	0,40±0,16	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,333
FAZ DKP (mm ²)		0,28±0,09	0,45±0,19	0,49±0,26	0,44±0,17	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,643
YKP-DY (%)		23,46±3,66 23,61 (13,86-29,56)	21,35±6,94 20,35 (8,63-38,17)	21,58±6,47 23,40 (8,63-31,66)	21,29±7,10 19,65 (10,46-38,17)	0,021	0,009	0,794	0,006	1,000
DKP-DY (%)		21,80±3,62 21,52 (15,21-31,13)	19,97±6,82 18,51 (8,01-36,77)	20,43±6,31 21,57 (8,01-30,42)	19,85±6,98 18,32 (9,23-36,77)	0,042	0,023	1,000	0,018	0,979
KVİ (%)		71,02±2,65	68,14±2,20	67,70±2,79	68,25±2,18	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,000

p¹: Kontrol-hasta (Student t-test), p²: Kontrol-orak hücreli makülopati (OHM) var-OHM yok (ANOVA [ortalama ± standart deviasyon] or Kruskal-Wallis test (ortanca [aralık])), p³: Kontrol-OHM var (Bonferroni post-hoc), p⁴: Kontrol-OHM yok (Bonferroni post-hoc), p⁵: OHM var-OHM yok (Bonferroni post-hoc). Anlamlılık değerleri çoklu testler için Bonferroni düzeltmesi ile ayarlanmıştır. KVİ: Koroid vaskülerite indeksi, FAZ: Foveal avasküler zon, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus, DY: Damar yoğunluğu



Şekil 3. Orak hücreli makülopati görülen (A), görülmeyen (B) hastaların ve kontrol grubundan (C) bir katılımcının optik koherens tomografi anjiyografi, optik koherens tomografi, retina kalınlık analizi görüntüleri

ve görülmeyen hastalar ile kontrol grubundan bir hastanın OKTA, OKT ve retina kalınlık haritası görülmektedir. KVI de hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük saptandı ($p < 0,001$). OHM'nin KVI değerine etkisi saptanmadı.

Tartışma

OHA sık görülen bir hemoglobinopati olmasının yanında, neden olduğu maküla hasarı ve retinopati nedeniyle görmeyi tehdit eden bir hastalıktır. Bu çalışmada OHA nedeniyle takipli hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında koroidal ve foveal mikrovasküler ve ultrastrüktürel farklılıkları karşılaştırdık. OHM, OHA hastalarında sık görülen, kalıcı görme hasarına neden olabilen bir klinik durumdur ve bu nedenle olası risk faktörlerini tespit etmek önemlidir.¹⁴ OHA nedeniyle takipli hastalarda OHM gelişimi için POHR'nin risk faktörü olduğunu saptadık. Bu ilişkinin maküla temporalı ile perifer retinanın küçük çaplı terminal arteriyoller tarafından beslenmesi ve bu arteriyollerde vasküler tıkanıklıkların daha sık görülmesi nedeniyle ortaya çıktığı öne sürülmüştür.¹⁵ Fares ve ark.⁵ da POHR'nin OHM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Farklı çalışmalarda POHR saptanan hastalarda saptanmayanlara göre OHA prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹¹ Mathew ve ark.¹⁵ çalışmasında OHM izlenen hastaların %67'sinde POHR görülürken OHM izlenmeyen hastalarda bu oran %48'de kalmıştır. Bizim çalışmamızda da OHM saptanan hastaların %37,5'inde POHR görülürken OHM saptanmayanlarda oran %6,45 idi. Bu bulgular OHM ile POHR'nin ilişkili olduğunu işaret etmektedir.

OHM ile düşük Hb ve hematokrit düzeyi, yüksek retikülosit, HbSS genotipi, pıhtılaşma bozuklukları, yüksek total bilirubin düzeyi gibi biyolojik ve sistemik risk faktörlerinin ilişkili olduğu bazı araştırmalarda bildirilmiştir.^{5,16} Grego ve ark.¹⁶ OHM gelişen hastalarda düşük Hb ve hematokrit düzeyi, yüksek retikülosit ve total bilirubin gibi hemoliz belirteçlerinin olduğunu saptamışlardır. Ancak biyolojik risk faktörlerinin OHM gelişimi üzerine etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁷ Biz de biyolojik faktörler ile OHM arasında ilişki saptamadık. Hastaların hematolojik parametreleri

hastaların kliniğimizde muayene edildiği gün değerlendirildi. Bu parametreler değerlendirildiğinde hastalar OHM gelişmişti, OHM gelişim sürecinde değerlendirilebilseydi belki biyolojik parametreler ile OHM arasında ilişki kurulabilirdi. Bazı yazarlar OHM'nin vasküler tıkanıklıktan çok hemolize bağlı endotel hasarlarının sonucunda oluştuğunu öne sürmüşlerdir.^{18,19}

OHA hastalarında temporal iç retina tabakalarında görülen incelleme daha önce yapılan bir çok çalışmada ve olgu sunumunda vurgulanmıştır.^{9,10,15} İç retina tabakalarında meydana gelen incelleme ve atrofi histopatolojik çalışmalarda da gösterilmiştir.²⁰ Atrofinin temporal bölgede olmasının nedeni olarak temporaldeki arteriyollerin nazaldekilere göre daha küçük çaplı olmaları öne sürülmüş olsa da nedeni ile ilgili henüz kesin bir yargı yoktur.¹⁵ Temporal iç retina tabakalarında OHA hastalarında kontrol grubuna göre belirgin incelleme olduğunu saptadık. Ancak bu fark OHM görülmeyen hastalar ile kontrol grubu arasında yoktu. Temporal dış retina katlarında ve nazal kadranda da belirgin fark saptamadık. Dell'Arti ve ark.¹¹ çalışmalarında retinanın hem iç hem de dış tabakalarında incelleme olduğunu, Hoang ve ark.¹⁴ ise incelenin sadece dış retina tabakalarında olduğunu bildirmişlerdir. Dış retina tabakalarını besleyen koryokapillaris damarları iç retinayı besleyen damarlara göre daha geniş çaplıdır.¹⁴ Bu geniş çaplı damarların tıkanıklıklara karşı daha dirençli olması nedeniyle OHA hastalarında dış retina tabakaları iç retina tabakalarına göre daha korunaklı olabilir. Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak iç retina tabakalarında incelleme görülüp dış retina tabakalarının korunması bu nedenle olabilir.

SFKK hasta grubunda kontrol grubuna göre azalmış olarak saptadık. Mathew ve ark.'nın¹⁵ çalışmasında da koroid kalınlığı hasta grubunda azalmış olarak saptanmıştır. Yılmaz ve ark.²¹ da çocuklarda yaptıkları çalışmalarında hasta grubunda koroid kalınlığının daha azalmış olduğunu bildirmişlerdir. OHA hastalarında koroid kalınlığının azalması koryokapilliste kan akışının yavaşlaması ve oraklaşma nedeniyle beklenen bir bulgudur. Koroid kalınlığının refraksiyon kusuru, diüurnal ritim, yaş gibi değişikliklerden etkilendiği bilinmektedir.²² KVI'nin değerlendirilmesi koroid kalınlığı ölçümünün bu sınırlamalarının

üstesinden gelebilir. Beklenildiği gibi hasta grubunda KVI'nin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptadık. Ancak OHM olan ve olmayan hastalar arasında KVI açısından fark yoktu. Bu durum maküler mikroarteriyolar tıkanıklıkların koroidal dolaşımdaki değişikliklerden etkilenmediği görüşüyle uyumludur.¹⁵

Literatürle uyumlu olarak FAZ alanının hem YKP hem de DKP'de hasta grubunda belirgin olarak genişlediğini saptadık. Minvielle ve ark.²³ ile Fares ve ark.⁵ da OHA hastalarında FAZ alanında anlamlı genişleme saptamışlardır. Ayrıca bu bulgular FA ile yapılan çalışmalarda saptanan FAZ alanında genişleme ile de uyumludur.²⁴ Floresein enjeksiyonun OHA hastalarında ağrılı krizlere neden olduğu öne sürülmüştür.²⁵ Bu nedenle OKTA ile elde edilen veriler oldukça değerlidir. Minvielle ve ark.²³ OHA hastalarında kontrol grubuna göre hem yüzeyel hem DKP'de DY'nin azaldığını saptamışlardır. Biz de Minvielle ve ark.'nın²³ çalışması ile uyumlu olarak hasta grubunda DY'nin azaldığı saptadık. OHM saptanan hastalarda kontrol grubuna göre FAZ alanında belirgin artış olduğunu gördük. OHM olan hastalarda da olmayanlara göre FAZ alanında genişleme mevcuttu ancak bu fark istatistiksel sonuçlara yansımada. Bu bulgunun sebebinin maküler mikrovasküler değişikliklerin OKTA tetkikinde OKT tetkikine göre daha erken saptanabilmesi olabileceğini düşünüyoruz. Bu düşüncemizi destekler nitelikte bir bulgu olarak Fares ve ark.⁵ OHM saptanmamış 85 gözün 36'sında OKTA'da akım saptanmadığını bildirdiler. OKT görüntülerine yansımayan maküler mikrovasküler değişikliklerin OKTA'da tespit edilebilmesi OHA hastalarında OHM takibinde ve önlenmesinde OKTA'nın faydalı bilgiler sağladığını göstermektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız ülkemizde erişkin OHA'lı hastalarda retina ve koroidin mikrovasküler değişikliklerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızda tek ırkın değerlendirilmiş olması çalışmamızın güçlü yönüdür. Bununla birlikte çalışmamızın bazı kısıtlayıcı yönlerinin olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmanın kesitsel olması ve çok değişkenli analizler için kısıtlı hasta sayısı bunlardan bazılarıdır. Literatürde OHM görülme sıklığı %43-60 arasında bildirilmiştir.^{5,26} Ancak bizim çalışmamızda bu oran %20,5'tir. Bunun sebebi, her ne kadar çelişkili sonuçlar bildirilse de, OHA'nın oküler komplikasyonlarının daha sık görüldüğü öne sürülen HbSC genotipinde hastaların olmaması olabilir ve bu durum da bir kısıtlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.^{27,28}

Sonuç

POHR'nin OHM gelişimi için risk faktörü olduğunu saptadık. Ayrıca henüz maküla hasarı gelişmemiş hastalarda hem OKTA görüntülemeye hem KVI değerlerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı farklılık olduğu görüldü. OHR'de kötüleşme olmadan FAZ alanında genişleme ve maküla temporalinde vasküler yoğunlukta azalma olabileceği gösterilmiştir.⁸ OKTA görüntüleme hastalığın seyri ve görsel prognoz açısından oldukça

önemli bilgiler vermektedir. Bu hasarlar meydana gelmeden önce önlem almak ve görsel fonksiyonu korumak adına erken yaşlardan başlayarak yapılacak izlem önemlidir. Hastalık seyrini anlamak açısından daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çok sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu kesitsel çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Birimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (proje no: KA23/288, karar no: 23/151, tarih: 20/09/2023).

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.O., S.A., Ç.G., A.İ., H.C., Konsept: O.O., A.P., Ç.G., S.S., C.B., Dizayn: O.O., A.P., S.A., S.S., Veri Toplama veya İşleme: O.O., A.İ., H.C., O.Ş., C.İ., Analiz veya Yorumlama: O.O., A.P., S.A., S.S., Literatür Arama: O.O., Ç.G., M.K., Yazan: O.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008;86:480-487.
- Piel FB. The present and future global burden of the inherited disorders of hemoglobin. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30:327-341.
- Karacaoğlu P, Boğa C. Orak hücre hastalığı, epidemiyolojik özellikler ve mortalite çalışmaları. İçinde: Özdoğu H, editör. Orak Hücre Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019:1-5.
- Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Al Dhibi H, Schellini S, Malik R, Kozak I, Schatz P. Sickle cell retinopathy. A focused review. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019;257:1353-1364.
- Fares S, Hajjar S, Romana M, Connes P, Acomat M, Zorobabel C, Zuber K, Boulanger-Scemama E, Erienne-Julan M, David T, Beral L. Sickle Cell Maculopathy: Microstructural Analysis Using OCTA and Identification of genetic, systemic, and biological risk factors. Am J Ophthalmol. 2021;224:7-17.
- Goldberg ME. Classification and pathogenesis of proliferative sickle cell retinopathy. Am J Ophthalmol. 1971;71:649-665.
- Mokrane A, Gazeau G, Lévy V, Fajnkuchen F, Giocanti-Aurégan A. Analysis of the foveal microvasculature in sickle cell disease using swept-source optical coherence tomography angiography. Sci Rep. 2020;10:11795.
- Enjalbert A, Giocanti-Auregan A, Fajnkuchen F, Torres-Villaro H. Longitudinal analysis of microvascular changes in sickle cell disease using swept-source optical coherence tomography angiography. Retina. 2024;44:572-580.
- Brasileiro F, Martins TT, Campos SB, Andrade Neto JL, Bravo-Filho VT, Araújo AS, Arantes TE. Macular and peripapillary spectral domain optical coherence tomography changes in sickle cell retinopathy. Retina. 2015;35:257-263.
- Murthy RK, Grover S, Chalam KV. Temporal macular thinning on spectral-domain optical coherence tomography in proliferative sickle cell retinopathy. Arch Ophthalmol. 2011;129:247-249.
- Dell'Arti L, Barteselli G, Riva L, Carini E, Graziadei G, Benatti E, Invernizzi A, Cappellini MD, Viola F. Sickle cell maculopathy: Identification of systemic

- risk factors, and microstructural analysis of individual retinal layers of the macula. *PLoS One*. 2018;13:e0193582.
12. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CM, Wong TY, Cheng CY. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep*. 2016;6:21090.
 13. Evans JD. *Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences*. Pacific Grove, California: Brooks/Cole Publishing; 1995.
 14. Hoang QV, Chau FY, Shahidi M, Lim JI. Central macular splaying and outer retinal thinning in asymptomatic sickle cell patients by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:990-994.
 15. Mathew R, Bafiq R, Ramu J, Pearce E, Richardson M, Drasar E, Thein SL, Sivaprasad S. Spectral domain optical coherence tomography in patients with sickle cell disease. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:967-972.
 16. Grego L, Pignatto S, Alfieri F, Arigliani M, Rizzetto F, Rassu N, Samassa F, Prosperi R, Barbieri F, Dall'Amico R, Cogo P, Lanzetta P. Optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography allow early identification of sickle cell maculopathy in children and correlate it with systemic risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258:2551-2561.
 17. Orssaud C, Flamarion E, Michon A, Ranque B, Arlet JB. Relationship between paramacular thinning, cerebral vasculopathy, and hematological risk factors in sickle cell disease. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1226210.
 18. Han IC, Tadarati M, Scott AW. Macular vascular abnormalities identified by optical coherence tomographic angiography in patients with sickle cell disease. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:1337-1340.
 19. Han IC, Tadarati M, Pacheco KD, Scott AW. Evaluation of Macular Vascular Abnormalities Identified by Optical Coherence Tomography Angiography in Sickle Cell Disease. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:90-99.
 20. Romayana N, Goldberg ME, Green WR. Histopathology of sickle cell retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1973;77:OP652-676.
 21. Yılmaz K, Öncül H, Uzel H, Öncel K, Yılmaz ED, Söker M. Evaluation of retinal nerve fiber layer and choroidal thickness with spectral domain optical coherence tomography in children with sickle cell anemia. *Turk J Pediatr*. 2021;63:875-883.
 22. He G, Zhang X, Zhuang X, Zeng Y, Chen X, Gan Y, Su Y, Zhang Y, Wen F. Diurnal variation in choroidal parameters among healthy subjects using wide-field swept-source optical coherence tomography angiography. *Transl Vis Sci Technol*. 2024;13:16.
 23. Minvielle W, Caillaux V, Cohen SY, Chasset F, Zambrowski O, Miere A, Souied EH. Macular microangiopathy in sickle cell disease using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:137-144.
 24. Sanders RJ, Brown GC, Rosenstein RB, Magargal L. Foveal avascular zone diameter and sickle cell disease. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:812-815.
 25. Acheson R, Serjeant G. Painful crises in sickle cell disease after fluorescein angiography. *Lancet*. 1985;1:1222.
 26. Leitão Guerra RL, Leitão Guerra CL, Bastos MG, de Oliveira AHP, Salles C. Sickle cell retinopathy: what we now understand using optical coherence tomography angiography. A systematic review. *Blood Rev*. 2019;35:32-42.
 27. Orssaud C, Flamarion E, Michon A, Ranque B, Arlet JB. Atypical foveal and parafoveal abnormalities in sickle cell disease. *Retina*. 2024;44:506-514.
 28. Leveziel N, Bastuji-Garin S, Lalloum F, Querques G, Benlian P, Binaghi M, Coscas G, Soubrane G, Bachir D, Galactéros F, Souied EH. Clinical and laboratory factors associated with the severity of proliferative sickle cell retinopathy in patients with sickle cell hemoglobin C (SC) and homozygous sickle cell (SS) disease. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:372-378.