

T.C.  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**ÜÇÜNCÜ TRİMESTER GEBELERDE OPTİK KOHERENS  
TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ İLE RETİNAL VASKÜLER  
YOĞUNLUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdülmatalip YILDIRIM

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Emin KURT

Manisa, 2020

# ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, asistanlığım boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Emin Kurt'a

Tez hastalarımın temin edilmesinde ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, Manisa Celal Bayar Üniveristesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yıldız Uyar'a;

İhtisasım süresince tıbbi ve sosyal açıdan donanımlı bir göz hastalıkları hekimi olarak yetişmemde emeği geçen, tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Süleyman Sami İlker'e, Prof. Dr. Özcan R. Kayıkçıoğlu'na, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Mayalı'ya, Dr. Öğr. Görevlisi Muhammed Altınışik'a

Tezimin değerlendirme aşamasında katkı ve desteklerini esirgemeyen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Filiz Afrashi'ye

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok güzel anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitimini tamamlamış ve hala araştırma görevlisi olarak görev yapan tüm arkadaşlarıma,

Ameliyathane, poliklinik, servis ve birimlerde birlikte çalıştığımız, tüm hemşire, biyolog, tekniker ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatta ve mesleğimde ulaştığım bu noktaya gelmemi sağlayan, zorlu geçen eğitim sürecinde bana olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakarlık ve özveriyi gösteren, hayatımın her anında yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşime ve biricik oğluma tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER TABLOSU

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER TABLOSU.....	II
KISALTMALAR.....	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. RETİNA.....	3
2.1.1. Retina Embriyolojisi .....	3
2.1.2. Retina Anatomisi.....	4
2.1.3. Retina Histolojisi .....	5
2.1.4. Retinal Dolaşım .....	6
2.2. KOROID.....	8
2.2.1. Koroid Anatomisi.....	8
2.2.2. Koroid Histolojisi ve Fizyolojisi .....	8
2.3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ .....	10
2.4. GEBELİĞİN GÖZ ÜZERİNE ETKİLERİ .....	14
2.4.1. Gebelikteki Fizyolojik Değişiklikler.....	14
2.4.1.1. Göz Kapakları.....	14
2.4.1.2. Göz Yaşı .....	14
2.4.1.3. Kornea .....	15
2.4.1.4. Lens .....	15
2.4.1.5. Göz İçi Basıncı .....	15
2.4.1.6. Bağışıklık.....	16
2.4.1.7. Görme Alanı .....	16
2.4.2. Gebelikteki Patolojik Değişiklikler.....	16
2.4.2.1. Gebelikte Ortaya Çıkan Patolojik Değişiklikler .....	16

2.4.2.1.1. Pre-eklampsi ve Eklampsi.....	16
2.4.2.1.2. Santral Seröz Koryoretinopati .....	17
2.4.2.1.3. Vasküler Oklüzif Hastalıklar .....	17
2.4.2.2. Gebeliğin Önceden Var Olan Hastalıklara Etkisi.....	18
2.4.2.2.1. Diyabetik Retinopati .....	18
2.4.2.2.2. Hipofiz Adenomu.....	19
2.4.2.2.3. Graves Hastalığı .....	20
2.4.2.2.4. İdyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon.....	20
2.4.2.2.5. Üveit .....	20
3. MATERYAL VE METOD.....	21
3.1. Demografik Yapı .....	21
3.2. Gebelerde Dahil Edilme Kriterleri .....	21
3.3. Kontrol Grubunda Dahil Edilme Kriterleri.....	22
3.4. Hastaların Değerlendirilmesi .....	22
3.5. OKTA ölçüm parametreleri.....	23
3.5.1. Vasküler Yoğunluk .....	23
3.5.2. FAZ ve Foveal Dansite Ölçümü .....	24
3.5.3. Santral Makula Kalınlığı Ölçümü .....	25
3.5.4. Koroid Kalınlığı Ölçümü.....	25
3.6. İstatistiksel Analiz .....	26
4. BULGULAR .....	27
5. TARTIŞMA .....	31
6. ÖZET .....	38
7. İNGİLİZCE ÖZET.....	40
8. KAYNAKLAR .....	42

# KISALTMALAR

**SKK:** Santral Kornea Kalınlığı

**GİB:** Göz İçi Basıncı

**VY:** Vasküler Yoğunluk

**FAZ:** Foveal Avasküler Zon

**FD:** Foveal Dansite

**OKTA:** Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

**İSYA:** İndosiyanın Yeşil Anjiyografi

**FA:** Flöresein Anjiyografi

**RPE:** Retina Pigment Epiteli

**İLM:** İnternal Limitan Membran

**NFL:** Sinir Lifi Tabakası

**GCL:** Ganglion Hücre Tabakası

**İPL:** İç Pleksiform Tabaka

**İNL:** İç Nükleer Tabaka

**OPL:** Dış Pleksiform Tabaka

**ONL:** Dış Nükleer Tabaka

**ELM:** Eksternal Limitan Membran

**IS/OS:** Fotreseptör Tabakanın İç ve Dış bölgesi

**SRA:** Santral Retinal Arter

**SRV:** Santral Retinal Ven

**BM:** Bruch Membranı

**NO:** Nitrik Oksit

**VIP:** Vazoaktif İntestinal Peptid

**OKT:** Optik Koherens Tomografi

**RPKP:** Radial Peripapiller Kapiller Pleksus

**İİH:** İdyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon

**APS:** Anti-fosfolipid Antikor Sendromu

**DIC:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon

**SSR:** Santral Seröz Koryoretinopati

**TTP:** Trombotik Trombositopenik Purpura

**DRP:** Diyabetik Retinopati

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**NPDRP:** Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

**DMÖ:** Diyabetik Maküler Ödem

**EİDGK:** En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

**SMK:** Santral Makula Kalınlığı

**SSADA:** Split-Spektrum Amplitude Decorrelation Anjiografi

**µm:** Mikrometre

**mm:** Milimetre

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik, bir kadının vücudunda birçok değişikliğin meydana geldiği fizyolojik bir durumdur, temel amacı fetüsün gelişimi için uygun koşulların sağlanmasıdır. Bu nedenle vücutta metabolik, hematolojik, vasküler, hormonal ve immünolojik değişikliklerle birlikte anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açar [1], [2].

Hamilelik sırasında meydana gelen fizyolojik değişiklikler, gözü de etkiler [1], [3]. Yapılan çalışmalarda, santral korneal kalınlıkta (SKK) artma, kornea eğriliğinde değişiklik, kornea duyarlılığında azalma veya göz içi basıncında (GİB) azalma gibi çeşitli fizyolojik ve geçici göz değişiklikleri oluşmaktadır [1], [3]. Gözdeki adaptasyonların çoğundan hormonal değişiklikler sorumlu olsa da, koagülatif ve hemodinamik değişimlerin de buna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [4].

Gebeliğin başlangıcından itibaren, hamile bayanlarda özellikle kardiyovasküler sistemde önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Hamilelikte, kalp debisi ve kalp hızı artar. Gebeliğin ilk üç aylık döneminde, renin anjiyotensin-aldosteron sistemindeki artışa bağlı olarak kan hacminde artış meydana gelir. Hormonal değişiklikler kan damarlarının dilatasyonuna ve sistemik vasküler dirençte azalmaya neden olur ki bu duruma vasküler kapasitede bir artış eşlik eder. Birçok organda olduğu gibi gözde de kan akışında artış meydana gelir [1].

Koroid kan akımının doku hacmine oranla en yüksek kan akışının olduğu vasküler dokulardan biridir, oküler dokuların beslenmesi, hacim ve ısı kontrolünde görev alır [5]. Gebelikte meydana gelen hemodinamik ve hormonal değişikliklerin koroidde de kalınlık değişikliğine neden olması muhtemeldir [6], [7].

Oküler kan akımındaki değişiklikler bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir [7], [8]. Bu çalışmalarda, oküler kan akımını değerlendirmek için oküler kan akımı Pnömotometresi ya da Laser Speckle Akış Grafisi gibi farklı

yöntemler kullanılmıştır. Bu çalışmalarda oküler kan akımı değerlendirilmiştir, fakat retina ya da optik diskin mikrovasküleritesindeki değişiklikler daha önceden saptanamamıştır.

Gebelikteki tüm bu değişimlerin retinal vasküler yağunlukta (VY), foveal avasküler zonda (FAZ) değişiklik yapıp yapmadığı henüz bilinmemektedir. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) nispeten yeni bir teknoloji olup kontrast madde enjeksiyonu gerektirmeden, Split-Spektrum Amplitude Decorrelation Anjiyografi algoritması sayesinde retina ve koroid damarları hakkında yapısal bilgi vermektedir [9].

Retina ve koroid dolaşımının İn-vivo şartlarda indosiyanın yeşil (İSYA) ve floresein anjiyografi (FA) ile görüntülenmesi mümkündür [10]. Fakat niteliksel ve üç boyutlu bir görüntü sağlayamazlar, aynı zamanda bu ilaçların çeşitli yan etkileri de mevcuttur [11]. Aynı zamanda İSYA ve FA ile çekim yapmak için pupil dilatasyonu gerekmektedir. Pupil dilatasyonu sağlayacak ilaçların da gebelik kategorisinin C seviyesinde (ilaçların hayvanlarda embriyosit ve teratojenik etkileri gösterilmiştir, ancak hamile kadınlarda klinik deneyim yetersizdir) olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gebelerde retinal ve koroidal dolaşımı görüntülemek yan etkilerinden dolayı İSYA ve FA ile mümkün değildir. OKTA'da kontrast madde kullanılmadığı için herhangi bir yan etki olmadığı ve pupil dilatasyonu gerektirmediğinden dolayı gebelerde rahatlıkla kullanılabilir.

OKTA, retinal mikrovasküler yapının ve FAZ'un hem niteliksel hem de niceliksel olarak değerlendirilmesini mümkün kılması sayesinde bazı yenilikler getirme potansiyeli mevcuttur [12]. Gebelerde OKTA ile retinal VY'u ve FAZ'ı değerlendiren ve kıyaslayan çok az çalışma vardır.

Bu tez çalışmasında, üçüncü trimester gebelerde OKTA ile retinal VY, FAZ ve koroid kalınlığını gebe olmayan kadınlarla karşılaştırarak incelemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. RETİNA

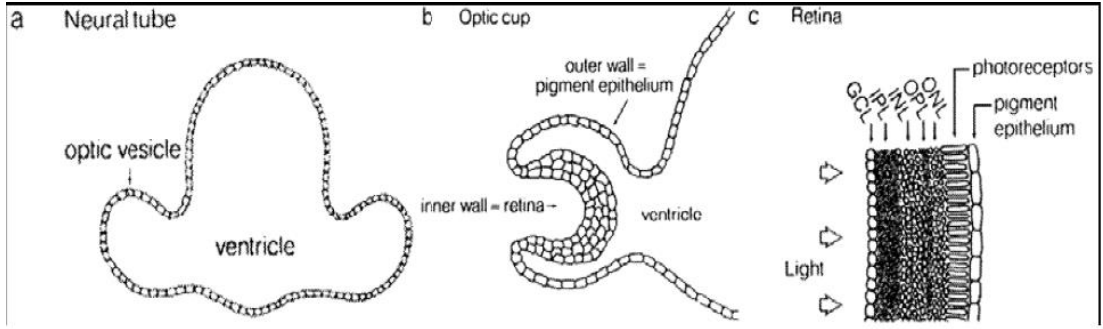
#### 2.1.1. Retina Embriyolojisi

İnsan gözünün embriyonal gelişimi, fetal hayatın 22. gününde nöroektodermal diensefalonun her iki tarafından tomurcuklanan optik primordiumların gelişimiyle başlar. Ardından 3mm'lik gelişim fazında nöral tüpün her iki yanında optik veziküller (Resim 1, a) oluşur. Fetal hayatın 4. haftasında optik veziküller invajinasyon yoluyla optik çukurluklara (Resim 1, b) dönüşürler. Optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermin invajinasyonu ile retina gelişmektedir [13].

Optik çukurlukların iç yüzeyindeki hücreler çok katlı olacak şekilde çoğalarak 6. hafta itibariyle nöroepiteli oluştururlar. Yine bu dönemde primitif retina diyebileceğimiz bu katmanların en iç yüzeyinde primitif Müller hücreleri oluşmaya başlar ve İnternal Limitan Membran(ILM)'ı meydana getirirler. 8. haftadan sonra nöroblastik katmanlar içten dışa doğru olmak üzere differansiye olarak retinal tabakaları (Resim 1, c) oluştururlar [14].

Optik çukurluğun dış yüzeyindeki tek sıralı hücre tabakası ise özelleşerek retina pigment epiteline (RPE) dönüşür. RPE tek katlı, altıgen şekilli kuboidal hücre tabakasıdır [15].

Retinal diferansiyasyon optik diskten perifere doğrudur. Fakat makula gelişimi postnatal 4. aya kadar özelleşmeye devam eder. Fetal hayatın 4. ayında retinal damarlar gelişmeye başlar. Retinal hücreler prenatal 8. aya kadar çoğalmaya ve retinayı geliştirmeye devam ederler [16].



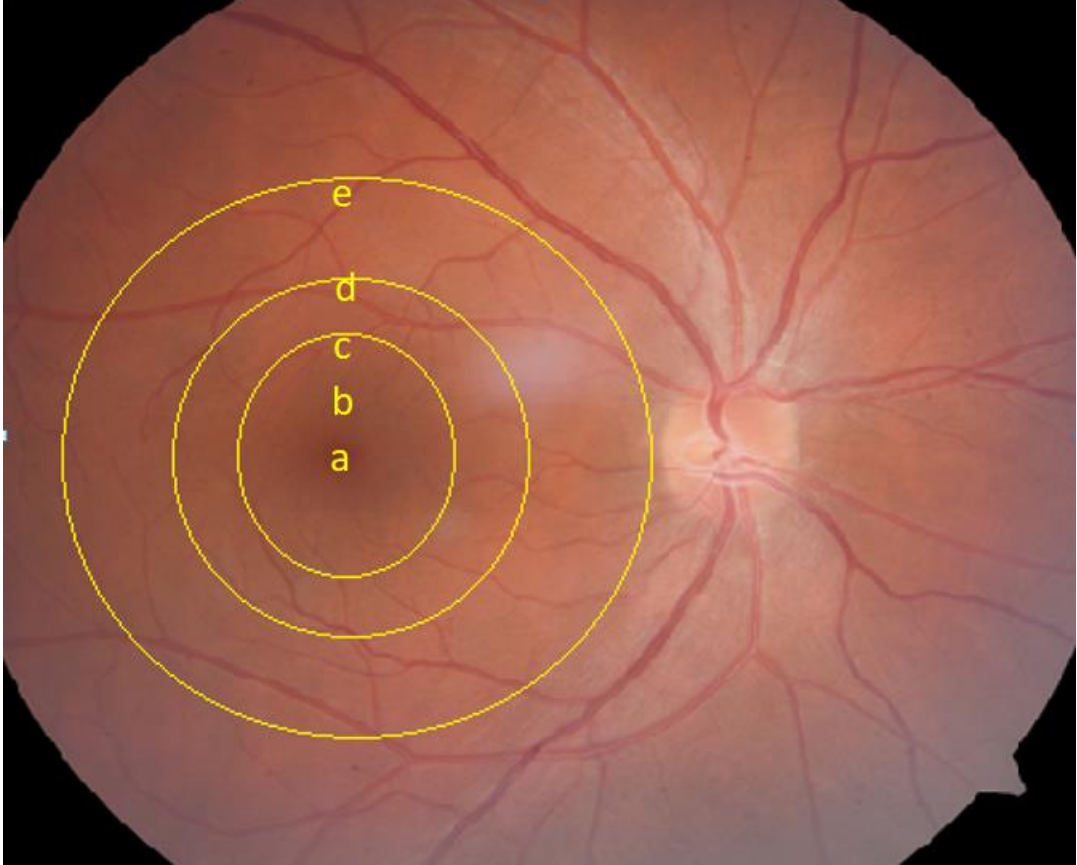
**Resim 1:** Optik vezikülden optik çukurluğa ve çok katlı retinal yapıya geçiş gösterilmektedir (a: Nöral tüpün her iki yanındaki optik vezikül oluşumu, b: Optik veziküllerin optik çukurlara dönüşümü c: Retina tabakalarının oluşumu). Optik çukurluğun, iç tabakası retinanın nörosensöryel tabakasını, dış tabakası da retinanın pigment epitelini (RPE) oluşturur.

### 2.1.2. Retina Anatomisi

Retina, görmenin duyuşal nöronlarını içeren gözün ince ve ışığa duyarlı dokusudur [17], [18]. Retina arkada optik diske önde ise ora serratayla sınırlanmıştır. Merkezde bulunan optik disk, ganglion hücrelerinin aksonlarının uzantısıdır [17]. Optik disk 1500-2000  $\mu\text{m}$  yarıçapında yuvarlak veya oval şekillidir. Optik sinirden retinanın büyük damarları girer ya da çıkarlar [17], [19].

Görsel uyarıların gerçekleştiği merkezdeki kırmızımsı nokta, diskin 17 derece temporalindedir ve fovea olarak adlandırılır [20]. Foveada sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabaka yoktur. Foveanın merkezinde bulunan dairesel çukur foveola olarak adlandırılır ve 200  $\mu\text{m}$  yarıçapındadır [20]. Retinal damarların bulunmadığı fovea bölgesi, FAZ olarak bilinir. FAZ'ın geometrik merkezi makulanın merkezi yani fiksasyon noktası olarak bilinir. FAZ 250-600  $\mu\text{m}$  genişliğindedir. Foveola merkezine umbo ismi verilmektedir. Umbo Kon hücrelerinin en yoğun olarak bulunduğu alandır. Parafovea, foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. Perifovea, parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir kuşaktır.

Foveolanın etrafındaki 5,5-6 mm çapında ki dairesel alan merkezi retina (makula) olarak tanımlanırken, geriye kalan retina periferik retina olarak adlandırılır. Periferik retina, foveadan yaklaşık 21.000 µm uzaklıkta bulunan ora serratada son bulur [17].



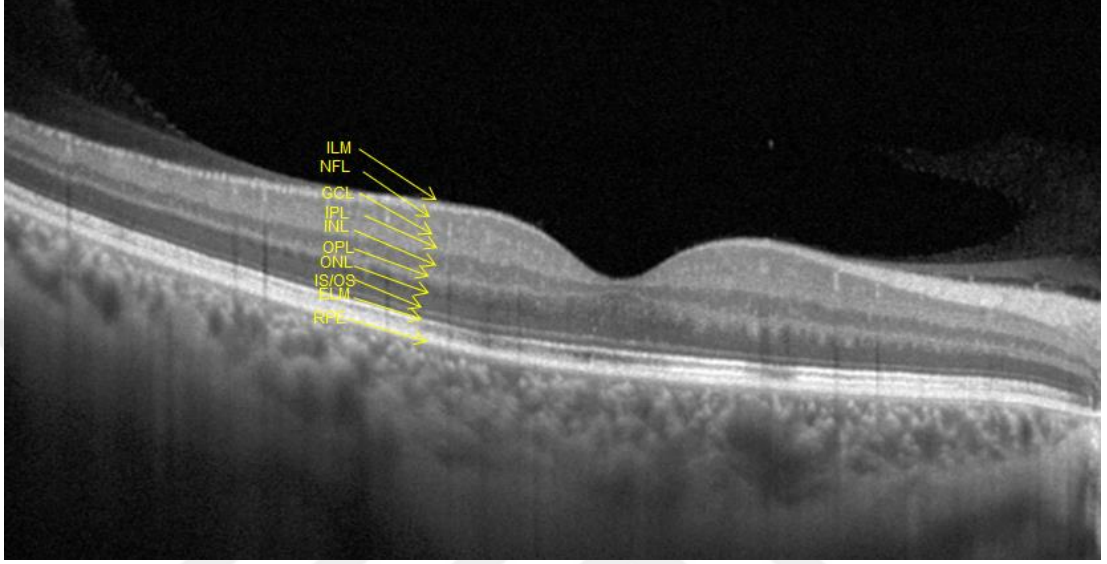
**Resim 2:** Makula anatomisi

(a: umbo, b: foveola, c: fovea, c-d: parafovea, d-e: perifovea, e: makula)

### 2.1.3. Retina Histolojisi

Retina, dışta RPE tabakası, içte nörosensoryal tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. Retinanın nörosensoryal tabakası; içten dışa doğru, iç limitan membran (ILM), sinir lifi tabakası (NFL), ganglion hücre tabakası (GCL), iç pleksiform tabaka (IPL), iç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform

tabaka (OPL), dış nükleer tabaka (ONL), dış limitan membran (ELM) ve fotoreseptör hücrelerin iç ve dış tabakalarından (IS/OS) oluşur [17], [18].



**Resim 3:** Retinanın mikroskopik anatomisi

Görme yolunda önemli bir rolü olan fotoreseptör tabaka, RPE hücreleri ile yakın ilişki içerisinde [17]. RPE, fotoreseptör hücrelerin beslenmesinde ve atıkların uzaklaştırılmasına yardımcı olan bir hücre tabakasıdır [17], [20]. RPE'deki hücreler küp şeklindedir ve RPE tabakasının pigmentli görünümünden sorumlu olan büyük miktarda melanozom içerirler [17]. RPE, Bruch Membran'ının (BM) iç katmanı olan bazal membranın üzerindedir.

Retinanın göz küresi içerisinde kalınlığı sabit değildir; yaklaşık 400 µm kalınlık ile en kalın olduğu yer optik disk çevresidir, en ince olduğu yer ise 140 µm kalınlık ile ora serrata çevresidir [17].

#### **2.1.4. Retinal Dolaşım**

Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşan optik sinir, aynı zamanda retinanın kan damarlarını da taşır. Santral Retinal Arter (SRA), internal carotid arterin ilk dalı olan oftalmik arterin bir dalıdır. Retina, SRA ve / veya

siliyoretinal arter ve koroiddeki kan damarlarından difüzyon yolu ile beslenir [19]. Retinal dolaşımın yaklaşık 1/3 dış kısmı koroid sirkülasyonu ile, kalan 2/3'lük iç kısmı ise SRA ve / veya siliyoretinal arter tarafından sağlanır [19].

Oftalmik arterin gözü besleyen diğer dalları kısa arka siliyer arterler (6-8 adet) ve uzun arka siliyer arterlerdir (2 adet). Arka siliyer arterler optik sinirin yanından skleraya girerler ve tüm üveal dokuyu (iris, siliyer cisim, koroid), sklerayı, limbusu ve konjonktivayı beslerler [16]. SRA optik diskten göze girdikten sonra önce üst ve alt dallara daha sonra temporal ve nazal dallara ayrılır. Retina içinde arteriol ve kapillerleri oluşturur. Venler arterlere eşlik eder. Üst yarıdan ve alt yarıdan gelen venler santral retinal veni (SRV) oluşturur. SRV, oftalmik vene oradan da kavernöz sinüse dökülür [21].

SRA dalları ve venler retina sinir lifi tabakasında seyreder. Retina kapillerleri, retina içinde 2 kapiller pleksus oluştururlar; yüzeysel kapiller pleksus ve derin kapiller pleksus

Yüzeysel Kapiller Pleksus: Retinanın ganglion hücre tabakasında bulunur.

Derin Kapiller Pleksus: İç nükleer ve dış pleksiform tabakaları arasında yerleşmiştir. Derin kapiller pleksus, yüzeysel kapillerlerden köken alır ve yüzeysel kapillere vertikal kapiller ile bağlantılıdır [22].

Retina dalaşımı ILM ile OPL arasında yerleşikken, Koroidal dolaşım Bruch membranının altındadır. Vitreus (ILM'den önceki) ve dış retina( OPL ile Bruch membranı arası) normal gözlerde avaskülerdir.

## **2.2. KOROID**

### **2.2.1. Koroid Anatomisi**

Koroid, göz küresinin orta tabakası olan üveal dokunun, retina ve skleral tabakaları arasındaki bir parçasıdır [9]. Üvea, mezenşimden gelişir. Bu nedenle koroid, nöral ektodermden köken alan retina ve RPE'den farklı hücre yapılarına sahiptir. Koroid, kan damarları, melanositler, fibroblastlar, immünsistem hücreler ve destekleyici kollajen ve elastik bağ dokusundan oluşur [23]. Koroidin en kalın olduğu yer arka kutup iken (220 µm), öne doğru incelerek devam eder [24].

### **2.2.2. Koroid Histolojisi ve Fizyolojisi**

Koroid, optik sinirin kenarlarından pars planaya kadar uzanır, buradan anterior olarak devam eder ve siliyer cisim haline gelir. Histolojik olarak koroid 5 katman olarak tanımlanmıştır; içten dışa doğru Bruch Membranı, koryokapillaris, iki vasküler katman (Haller ve Sattler) ve subkoroidal boşluktur [15].

Bruch Membran'ı 5 ana kısımdan oluşur; içten dışa doğru RPE'nin bazal membranı, iç kollojen tabaka, elastik tabaka, dış kollojen tabaka ve koryokapillarisin bazal membran tabakası [17].

Koryokapillaris, Bruch Membranı altında ince bir tabaka oluşturan, yüksek oranda kılcıl damar anastomozlarından oluşan bir damar ağıdır. Kılcıl damarların bazal membranı, Bruch Membranının en dış tabakasını oluşturur. Buradaki kapillerler normal kapillere göre daha geniştir ve fenestrasyonları mevcut olup yönleri retinaya doğrudur. Fenestrasyonlardan geçen moleküller retinanın beslenmesini sağlar. Koryokapillaris, subfoveal bölgede yaklaşık 10 µm kalınlığındadır, perifere doğru gittikçe 7 µm kalınlığına kadar incilir [25]. Subfoveal bölgede kalın olmasının avantajı foveanın daha iyi beslenmesini sağlar.

Koroidin vasküler bölgesi, dışta büyük kan damarları içeren Haller ve içte küçük arter, arteriol ve venlerden oluşan Sattler tabakasından oluşur [6].

Stroma (ekstravasküler doku), kollojen ve elastik lifler, vasküler olmayan düz kas hücreleri, çok sayıda melanosit, mast hücresi, makrofaj ve fibroblastlardan oluşur.

Subrakovoidal boşluk, kollejen lifleri, fibroblastları ve melanositleri içeren koroid ve sklera arasında ince bant şeklinde dallanma gösteren bir geçiş bölgesidir. Bu bölgede arka siliyer arterler ve sinirler bulunur [6].

Özel bir vasküler doku olan koroid, retinanın beslenmesinden başka bazı fonksiyonlara sahiptir; ısının düzenlenmesi, retinanın pozisyonu, göz içi basıncı düzenleme ve büyüme faktörlerinin salınmasını sağlar [6]. Retinadaki kan damarlarına rağmen, retinanın glukoz ve oksijen gereksiniminin yaklaşık %79'u koroid tarafından sağlanır.

Koroiddeki damar duvarlarında bulunan düz kaslar otonom sinir sistemi ile innerve edilir. Parasempatik sistem, pterygopalatin ganglionundan gelir ve koroiddeki damarlarda vazodilatasyon yapan Nitrik Oksit (NO), Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) gibi mediatörleri salgılatır [26]. Sempatik sistem ise süperior servikal gangliyondan gelip, noradrenalin aracılığıyla koroiddeki damarlara vazokontrüksiyon yaptırır [26].

## 2.3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ

Optik Koherens Tomografi (OKT), 1991'deki keşfinden beri oftalmolojideki en önemli görüntüleme yöntemlerinden biri haline gelmiştir [27]. OKT, düşük tutarlılıktaki interferometriye dayanan invazif olmayan bir görüntüleme teknolojisidir. Retinadan yayılan ışıktan yüksek çözünürlüklü, enine kesit görüntüleri üreterek, klinisyenlerin farklı retina hastalıklarındaki yapısal değişiklikleri değerlendirmelerini sağlar [27]. OKT'nin ilk kullanıma girdiği yıllarda kullanılan teknik, time-domain (TD-OKT) yöntemiydi. Bu tekniğin görüntü çözünürlüğü ve yetersiz alan ölçümü gibi önemli dezavantajları vardı. Spektral-Domaiin OKT'lerin (SD-OKT) kullanıma girmesiyle görüntü kalitesinde önemli gelişmeler sağlandı [28]. Bununla birlikte, yapısal OKT, kılcal damarlar ve retina dokusu arasındaki düşük kontrast nedeniyle vasküler değişiklikleri değerlendirmek için kullanılamaz.

Birçok oküler hastalığın vasküler anormallikler ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, gözdeki kan akışını görselleştirme ve ölçme yeteneği, genel oftalmolog topluluğu için çok önemlidir. Geleneksel olarak, Fluoresein Anjiyografi (FA) ve İndosiyanın Yeşili Anjiyografi (ISYA), sırasıyla retinal ve koroid dolaşımlarının kalitatif klinik değerlendirmesinde kullanılır. Fakat her iki yöntemde, zaman alıcı, potansiyel olarak ciddi yan etkileri olabilen kontrast maddelerin intravenöz enjeksiyonunu gerektirir [29], [30].

Son birkaç on yılda oküler dolaşımı görselleştirmek ve ölçmek için invaziv olmayan multiple görüntüleme teknolojileri kullanılmıştır. Ultrasound Renkli Doppler ve Fonksiyonel Manyetik Rezonans görüntüleme daha önce araştırma amacıyla kullanılmıştır [31], [32]. İyi doku penetrasyonu sağlayabilseler de, düşük çözünürlük ve ölçüm tekrarlanabilirliği nedeniyle oftalmolojide çok fazla klinik ilgi görmediler.

Başlangıçta kan akışının görselleştirilmesi ve ölçümü için Doppler OKT anjiyografi yöntemleri araştırıldı. Doppler OKT, yalnızca OKT prob ışınına paralel harekete duyarlı olduğu için, ağırlıklı olarak OKT ışınına dik olan retina ve koroid dolaşımlarını görüntüleyebilme kabiliyeti sınırlıdır [33].

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) daha yeni bir gelişmedir. OKTA ilk olarak 2006 yılında Makita ve ark. tarafından 18.7 kHz Spektral



Domain-OKT sistemi kullanılarak tanımlandı [34]. OKTA, retina ve koroidin vasküler ağlarının yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu anjiyogramlarını üretme kabiliyetine sahiptir [35]. OKTA, kan damarlarını yakalamak için içsel sinyaller kullanarak eritrosit hareketini tespit eder ve bunları işleyerek retina ve koroidin kapiller ağlarını kontrast madde kullanmadan görüntülenmesini sağlar. Çalışmalar ayrıca, elde edilen OKTA sinyalinin, akan kırmızı kan hücrelerinin hızı ile ilgili olduğunu göstermiştir [35].

FA ve İSYA'da çekim yapmak için intravenöz kontrast maddelere ihtiyaç vardır ve bu maddelere bağlı bulantı, kusma, anafoksi gibi çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Oysa OKTA çekimi, herhangi bir invaziv girişim gerektirmeden, hızlı olarak yapılabildiğinden, gün içinde ya da her vizitte kolayca tekrarlanabildiğinden, hastalığın seyri ve tedavisinin takibinde kolayca kullanılabilir [36].

2012 yılında Jia ve ark. tarafından Split-Spektrum Amplitude Decorrelation Anjiografi (SSADA) adı verilen retina ve koroid mikrovasküler görüntüsünü görselleştirmek için yoğunluğa dayalı yeni bir OKTA tekniğini tanıttılar [37]. SSADA algoritması, OKT spektrumunu daha dar bantlara böler ve daha sonra her bantta tespit edilen yoğunluğun ortalamasını alır. Retina ve koroid damarlarının optimal değerlendirilmesi için yapısal görüntünün doğru segmentasyonu esastır [38].

Yaygın olarak kullanılan segmentasyon sınırları; ILM, NFL'nin dış sınırı, IPL'nin dış sınırı, INL'nin dış sınırı, OPL'nin dış sınırı, RPE ve Bruch membranından geçen sınırdır.

OKTA'nın tanımlanmasıyla retina ve koroid dolaşımı içindeki farklı vasküler yataklardan kan akışı ayrı ayrı yansıtılabilir [35]. İnsan retinasının OKT anjiyografilerinde iki vasküler pleksus tanımlanmıştır; Yüzeysel Kapiller Pleksus (YKP) ve Derin Kapiller Pleksus (DKP) [39].

YKP, ganglion hücre katmanındaki yüzeysel kapiller pleksustan ve retinal NFL'de (RNFL) radyal peripapiller kapiller pleksustan (RPKP) oluşur [39]. YKP hem makro hem de mikro damarları içerir.

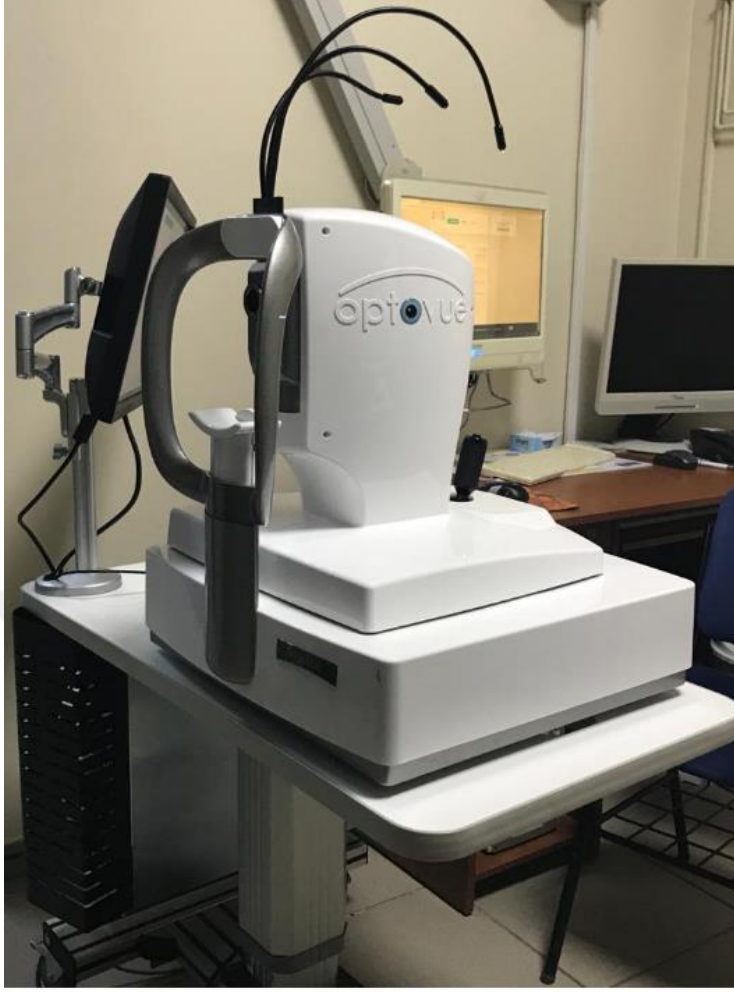
DKP, INL üzerindeki orta kılcal pleksustan (ICP) ve INL altındaki derin kılcal pleksustan oluşur [39].

Koroid dolaşımının OKTA ile görüntülenmesi doğal olarak retinal dolaşımdan daha zordur. Koryokapillaris'in yüksek kaliteli OKT anjiyogramları, i koroidin ince bir diliminin (10 um) Bruch zarının altına bölünmesiyle elde edilebilir. Daha büyük ve daha derin koroidal damarların SSADA bazlı OKT anjiyografi ile görselleştirilmesi daha zordur. Çünkü koryokapillaris akışı daha derin katmanlarda akış projeksiyon artefaktına neden olur. Diğer bir neden daha büyük koroid damarlarındaki yüksek akışın OKTA sinyalini düşürmesidir [40].

Vasküler dansite, damarların kapladığı alanın, toplam ölçülen alana oranı olarak hesaplanır. OKTA ile ölçülen en yaygın niceliksel parametrelerden biridir. YKP ve DKP'deki vasküler dansite ölçümü göz hastalıkları için yeni objektif belirteçler sağlamaktadır [39].

OKTA'da perifoveal bölgedeki mikrovasküler dolaşım tespit edilebilir, FAZ'ın alanı, çevresi ve foveal dansite (FD) değişiklikleri saptanabilir [12]. Foveal dansite, FAZ çevresinde 300 mikron uzaklıkta bir daire ile çevrelenmiş olan alandan damarsal yoğunluk olarak tanımlanır [41].

Güncel 3 eşit OKTA cihazı mevcuttur; AnjioVue (OptoVue, Fremont, California, ABD), Triton Swept Source OKT (Topcon, Japonya) ve AnjioPlex (Carl Zeiss, Duplin, CA, ABD) . AnjioVue, SSADA teklonojisini kullanarak ölçüm yapan cihazdır [42].



**Resim 4:** AnjoVue (OptoVue, Fremont, California, ABD) cihazı

OKTA'nın çeşitli göz hastalıklarında kullanımı yaygınlaşmıştır. Koroidal neovaskülarizasyon, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu, Diyabetik Retinopati, Maküler Telenjektazi, Santral Seröz Koryoretinopati, Polipoidal Koroidal vaskülopati, Vasküler oklüzyon (ven ya da arter), Glokom ve Optik Nöropati gibi sık gözüken göz hastalıklarında kullanımı bildirilmiştir [36].

Sızıntıya karşı duyarsızlığına ve nispeten küçük görüş alanına rağmen, OKTA'nın gelişimi göz fizyolojisi ve patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizi geliştirme potansiyeline sahiptir.

## **2.4. GEBELİĞİN GÖZ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Gebelik, vücudun tüm sistemlerinde büyük değişikliklere neden olur. Fizyolojik değişiklikler fetüsü korur, gelişimini destekler ve ayrıca anneyi doğum için hazırlar. Bu değişiklikler kardiyovasküler, renal, pulmoner, endokrin, metabolik, hematolojik ve görsel sistemleri etkiler [43].

Gebelikteki oküler değişiklikler fizyolojik veya patolojik olarak sınıflandırılır. Gebeliğe bağlı patolojik değişiklikler; yeni gelişmiş olabilir, mevcut oküler patolojide değişiklik yapmış olabilir ya da sistemik hastalıkların oküler komplikasyonları olarak ortaya çıkabilir [44], [45]. Bunlar, Preeklampsi / Eklampsi Sendromu ve Sheehan sendromu gibi hamileliğe özgü hastalıklar veya İdiyopatik İntrakranial Hipertansiyon (IIH), Graves hastalığı, Antifosfolipid Sendromu (APS) ve Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) gibi hamilelikte daha sık görülen hastalıklardır [46].

Her ne kadar gebelikteki oküler komplikasyonlar, hafif, geçici ve tedavi gerektirmese de, bazen ciddi, kalıcı ve acil oftalmik durumlar gerektirebilir. Ek olarak, hamilelik sırasında meydana gelen bazı oküler komplikasyonlar birçok sistemik hastalığın patofizyolojisi hakkında doğrudan bir fikir verebilir.

### **2.4.1. Gebelikteki Fizyolojik Değişiklikler**

#### **2.4.1.1. Göz Kapakları**

Gebeliğe bağlı en sık görülen fizyolojik değişim, göz çevresindeki artan pigmentasyonları içerir [47]. Melazma ve ya kloazma olarak bilinen bu pigmentasyonlar geri dönüşümlüdür ve hamilelikten sonra yavaş yavaş kaybolur. Gebeliğin hormonal varyasyonlarının, hem melanogenez hem de melanositozdaki artış sonucunda melanini arttırdığı tahmin edilmektedir [47].

#### **2.4.1.2. Göz Yaşı**

Gebelik, kuru göz sendromuna yol açan gözyaşı filminin fizyolojisini etkiler. Bu, lakrimal kanal hücrelerinde artan bağışıklık reaksiyonu ve

prolaktin ile asiner hücrelerin doğrudan imha edilmesi ve duktal hücrelerde epidermal büyüme faktörünün immün reaktivitesi ile ilişkilendirilebilir [48].

#### **2.4.1.3. Kornea**

Kornea, duyarlılık, kalınlık veya eğrilikte değişiklikler gösterebilir. Kornea duyarlılığı düşme eğilimindedir, çoğu değişiklik, gebeliğin geç dönemlerinde meydana gelir [49]. Gebelikte ödem nedeniyle kornea kalınlığında ölçülebilir bir artış olduğu bildirilmiştir [50]. Park ve ark. doğumdan sonra tamamen düzelen ikinci ve üçüncü trimesterlerde kornea eğrisinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir [51].

Kornea kalınlığında ve kırılma indeksinde ödemle ilgili değişiklikler meydana gelebilir, bu da kırılmayı etkiler ve gözde refraksiyon kusurları gelişebilir. Tüm bu değişiklikler gebelerde kontakt lens intoleransına neden olabilir [52].

Krukenberg içcikleri ilk iki trimesterde görünebilir. Hormonal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar. Son üç aylık dönemde ve doğum sonrası artan dışa akımın etkisi ile Krukenberg içcikleri küçülür ve kaybolur [53].

#### **2.4.1.4. Lens**

Gebelik ve emzirme döneminde geçici akomodasyon kaybı bildirilmiştir [46]. Lens eğrisindeki artış, miyopik kaymaya neden olabilir. Bu nedenle gebelik sırasında yeni gözlük camları ve kontakt lens reçetelerinden kaçınılmalı ve doğumdan birkaç ay sonraya ertelenmelidir. Refraktif cerrahi gebelik varlığında kontrendikedir [45].

#### **2.4.1.5. Göz İçi Basıncı**

Gebelik sırasında göz içi basıncı (GİB) azalır. Normal GİB'li bireylerde %19.6, oküler hipertansiyon hastalarında % 24.4 azalma bildirilmiştir [54]. Gebelikle ilgili GİB düşüşünü açıklamak için, aköz hümörün dışa akımında

artma, azalan sistemik vasküler direnç nedeniyle düşük episkleral venöz basınç gibi çeşitli mekanizmalar bildirilmiştir [55]. Mevcut glokom tipik olarak gebelikte iyileşir, ancak GİB'in düzenlenmesinin zor olduğu vakalara dair raporlar da vardır [56].

#### **2.4.1.6. Bağışıklık**

Gebelikte, embriyonun implantasyonu için bağışıklık sistemi baskılanmaktadır [57]. Gebelerde, non-enfeksiyöz üveitlerde flare oranı gebe olmayan kadınlara göre daha düşüktür. Gebeliğin, Vogt-Koyanagi-Harada, Behçet hastalığı ve idyopatik üveitler de faydalı etkisi vardır [58].

#### **2.4.1.7. Görme Alanı**

Görme alanında değişiklikler olabilir. Hipofiz bezi hamilelik sırasında fizyolojik olarak büyür; bu durum hipofiz bezi ile optik kiazma arasında anormal bir anatomik ilişki olması durumunda, bitemporal hemianopsi gibi görsel alan değişikliklerine yol açabilir [59].

### **2.4.2. Gebelikteki Patolojik Değişiklikler**

#### **2.4.2.1. Gebelikte Ortaya Çıkan Patolojik Değişiklikler**

##### **2.4.2.1.1. Pre-eklampsi ve Eklampsi**

Gebelik öncesi normotansif olan bir gebede 20. hafta sonrası proteinüri ile birlikte hipertansiyon mevcut ise bu duruma pre-eklampsi denir. Eklampsi ise pre-eklampsili bir gebede aynı zamanda konvülziyonun olduğu durumdur. İleri anne yaşı, parite, multifetal gebelik ve eşzamanlı diabetes mellitus, kronik hipertansiyon ve böbrek hastalığı, bağımsız risk faktörleridir. Pre-eklampsi yaklaşık olarak %5 oranında görülür ve bu kadınların üçte birinde oküler hasar geliştiği bildirilmiştir [60]. Bu hastalarda en sık görülen şikayet görme azlığı olsa da, diplopi, fotopsi ve skotomdan da yakınırırlar. Pre-eklampsinin şiddeti ile retinopati arasında pozitif bir ilişki vardır.

Preeklampsinin retina değişiklikleri, çok daha kısa bir sürede ortaya çıkmaları dışında, hipertansif retinopatininkiyle aynıdır. En erken görülen değişiklikler, pre-eklampitik hastaların% 50-100'ünde ortaya çıkabilen fokal arteriyolar spazmlardır. Eğer hastalık şiddeti zamanla ilerlerse arteriyolar spazmlar tüm retinada görülebilir. Bu değişiklikler geri dönüşümlüdür. Bu değişiklikleri, retina kanamaları, yumuşak eksudalar, ağır vakalarda retina ödemi, neovaskülarizasyona sekonder intravitreal kanama ve papilödemin görülmesi izler [61].

Eksüdatif retina dekolmanı pre-eklampsisi ya da eklamsi vakalarında görülebilir. Pre-eklampsili gebelerin %1'inde, eklampsili gebelerin %10'unda görülür [61]. Retina dekolmanı genellikle bilateral, büllöz bazen kiste benzer ve lokalizedir. Koroiddeki damar değişiklikleri nedeniyle oluşur. FA, fokal koroidal non-perfüzyon ve floresein sızıntısı alanlarını gösterir [60].

Pre-eklampsisi ile ilişkisi gösterilmiş diğer göz hastalıkları arasında, RPE yırtığı, serebral vazospazma bağlı kortikal körlük ve iskemik optik nöropati bildirilmiştir [62], [63].

#### **2.4.2.1.2. Santral Seröz Koryoretinopati**

Gebelik, Santral seröz Koryoretinopati (SSR) için bir risk faktörüdür. Genellikle 3. trimesterde ortaya çıkar. Özellikle sistemik steroid tedavisi alan gebe bir kadında, görme azalması, santral skotom ve metamorfopsi şikayeti mevcutsa SSR'den şüphelenilmelidir [61]. Gebelikte SSR'nin gelişimi, hemodinamik ve hormonal değişiklikler, damar geçirgenliğinin artması, hiperkoagülasyon, kolloidal ozmotik basıncın azalması ve prostaglandin seviyesi gibi birçok faktöre bağlıdır. OKT ile kolayca tanı konulabilir [64]. Gebeliğin sonuna doğru ya da doğum sonrası kendiliğinden geriler.

#### **2.4.2.1.3. Vasküler Oklüzif Hastalıklar**

Gebelik boyunca fibrinolitik aktivitede azalma, koagülasyon faktörlerinde artma, fibrinojen düzeyinde artma sonucu koagülasyona yatkınlık oluşur. Vasküler Oklüzif Hastalık grubunda, retinal ven ve arter

tıkanıklığı, Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC), Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP), Anti-Fosfolipid Antikor Sendromu (APS) ve Amnion Sıvı Embolisi bulunur [65]. Gebelikte retinal ven ve arter tıkanıklığı hiperkoagülasyona bağlı olarak oluşur. Retinal ven tıkanıklığı, arter tıkanıklığına göre daha az görülür [65].

DIC, ablasyo plasenta ve pre-eklampsi gibi gebelikte ortaya çıkan komplikasyonlar varlığında oluşur. DIC, küçük damarlarda tromboz, kanama ve doku nekrozu ile giden ciddi bir durumdur [66]. Gözde en fazla koroid tabakası etkilenir; koryokapiller damarlarda tromboza neden olur, bunun sonucu olarak RPE'de atrofi ve eksüdatif retina dekolmanı gelişebilir [67].

TTP hastalarının %10'unda oküler değişiklikler oluşabilir. Eksüdatif retina dekolmanı, arteriyel daralma, retinal kanama ve eksüdalar fundusda görülebilir. Optik siniri besleyen damarların tutulumu sonucu optik atrofi gelişebilir [68].

APS trombofilik bir durumdur. Hastalar tekrarlayan arteriyel ve / veya venöz trombozlara eğilimlidir. Oküler bulgular arasında, retinanın vasküler trombozu, koroid, optik sinir ve görme alanı hasarı şeklinde ortaya çıkabilir [69].

Amnion Sıvı Embolisi, çok nadir olsa da ölümcül komplikasyonlarla giden, %85 mortalite ile sonuçlanan, ciddi bir durumdur. Siyanoz, konvülsiyon, titreme ve şokla kendini gösterir. Santral Retinal Arter tıkanmasına neden olabilir [70].

## **2.4.2.2. Gebeliğin Önceden Var Olan Hastalıklara Etkisi**

### **2.4.2.2.1. Diyabetik Retinopati**

Retinal vasküler hastalıklar arasında en sık görülen hastalık Diyabetik Retinopatidir (DRP). Gestasyonel diyabet, DRP için bir risk faktörü değildir, bu nedenle gebelikte ortaya çıkan diyabette oftalmolojik muayene gerekli değildir. Gebelik, DRP'nin gelişimi ve ilerlemesi için majör ve bağımsız bir risk faktörüdür [71]. Hastalığın şiddetlenmesi, gebeliğin başlangıcındaki



retinopati derecesi, hastanın diyabetik olma süresi, glisemik kontrol, hipertansiyon gibi komorbid hastalıkların varlığına bağlıdır [72].

Gebelikte gelişen DRP, doğumdan sonra yüksek oranda spontan gerileme gösterebilir. Başlangıçta DRP'si olmayan ve gebelik sırasında hafif non-proliferatif DRP'e (NPDRP) gelişen hastalarla yapılan bir çalışmada olguların %50'sine tam gerileme gelişirken, %30'unda kısmi bir gerileme bildirilmiştir [4].

Gebelikte DRP'nin ilerlemesi için ileri sürülen patogeneze tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, gebelik sırasında diyabetik hastaların retinal ven çapında ve volumetrik kan akımında bir düşüş olduğunu ve bunun retinal iskemiye ve hipoksiye daha da arttırabileceği iddia edilmiştir [73], [74]. Diğer yandan, bazı çalışmalar, gebelik sırasında diyabetik hastaların retinal kan akımında artış olduğunu ve meydana gelen hiperperfüzyonun DRP'nin ilerlemesine yol açtığını ve zaten zarar görmüş retinal dolaşıma ilave bir strese neden olduğunu ileri sürmüşlerdir [75]. Gebelik sırasında, çeşitli anjiyoetik faktörlerin salınımı da artar. Progesteron ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün (VEGF) arttığı saptanmıştır [76].

Proliferatif DRP olan hastalarda, gebelikte retinopati bulguları %50 progresyon gösterebilir. Bu bulgular genellikle doğum sonrası geriler. Şiddetli non-proliferatif DRP'si olan gebelerde, %5-10 ihtimalle proliferatif DRP gelişebilir. Bu nedenle şiddetli NPDRP'de ve proliferatif DRP'de gebelik öncesi lazer tedavisi önerilmektedir [72].

Diyabetik maküler ödem (DMÖ) gebelikte gelişebilir. DMÖ, genellikle nefropati ve hipertansiyonu olan gebelerde görülür. DMÖ'nün tedavisi için lazer tedavisi önerilmektedir [72].

#### **2.4.2.2.2. Hipofiz Adenomu**

Gebelikte hipofiz bezi, prolaktin salgılayan hücrelerde artışa bağlı olarak, gebelik öncesi seviyelere göre yaklaşık %30 artar. Benzer şekilde, önceden var olan bir hipofiz adenomu, hamilelik sırasında semptomatik hale gelme boyutunda artabilir [77].

Adenoma bağlı baş ağrısı, görme bozuklukları, bitemporal hemianopsi, ve diplopi gelişebilir. Görme alanında defekt artmadıka ve görme keskinliğinde bozulma olmadıkça takip yeterlidir. Hipofiz adenomunda kabul gören tedavi şekli cerrahi ve bromokriptindir [77].

#### **2.4.2.2.3. Graves Hastalığı**

Gebelik ağındaki kadınlarda troid hastalığı yaygındır. Hipertiroidi 2/1000 gebelikte görülür, en sık nedeni (% 85) Graves hastalığıdır [78]. Graves hastalarında anormal göz bulguları yaygındır. Bunlar arasında, göz hareketlerinde kısıtlılık, göz kapağı retraksiyonu, ekzoftalmus ve ekstraoküler kaslarda paralizi en sık görülenlerdir [78]. Graves hastalığının ilk trimesterde şiddetlendiği ve gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde düzeldiği bilinmektedir [78].

#### **2.4.2.2.4. İdyopatik İnrakraniyal Hipertansiyon**

İdyopatik İnrakraniyal Hipertansiyon (İİH), etyolojisi bilinmeyen, kafa içi basınç artışı ile giden bir hastalıktır. İİH, genellikle ocuk doğurma çağındaki obez kadınları etkiler, bu nedenle gebelikte sıkça görülür [79]. İİH'nun oküler semptomları arasında görmede bulanıklaşma, fotopsi, skotomlar, diplopi ve retrobulber ağrı yer alır [79]. İİH'da görülen objektif bulgu papildemdir. Papilödem genellikle bilateral olup bazen tek taraflı ya da asimetric tutulum olabilir. İİH'un tedavisinin ana hedefleri semptomların hafifletilmesi ve görsel fonksiyonların korunmasından ibarettir [79].

#### **2.4.2.2.5. Üveit**

Gebelikte artmış endojen steroidlerin non-enfeksiyöz üveitlerde oküler semptomları ve atak sıklığını azalttığı bilinmektedir. Gebelikteki bu durum kronik üveiti olan gebelerde avantaj olabilir. Sarkoidoz, Spondiloartropati ve Romatoid Artritin hem oküler hem de sistemik bulgularında bir iyileşme vardır. Doğum sonrası nüks ya da alevlenmeler göze çarpmaktadır [80].

## 3.MATERYAL VE METOD

### 3.1. Demografik Yapı

Bu tez çalışması prospektif olarak tasarlandı. Çalışma için etik kurul izni 27.03.2019 tarihinde 20.478.486 kayıt numaralı olarak Manisa Celal Bayar Üniversitesi (MCBÜ) Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Çalışma boyunca Helsinki Bildirgesindeki ilkelere uyuldu. Mayıs 2019-Eylül 2019 tarihleri arasında MCBÜ Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın gebe polikliniğine başvuran üçüncü trimester gebeler çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak MCBÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran gebeler ile aynı yaş grubundaki sağlıklı kadın bireyler çalışmaya alındı. Gebeler grubunda 40 hastanın 40 gözü (sadece sağ göz), kontrol grubunda da 40 hastanın 40 gözü (sadece sağ göz) olmak üzere toplam 80 hasta/80 göz çalışmaya dahil edildi.

### 3.2. Gebelerde Dahil Edilme Kriterleri

- Üçüncü trimesterdeki gebe kadınlar
- Gebeliğe bağlı herhangi bir sistemik hastalığı olmayanlar (Diyabet, pre-eklampsi/eklampsi, böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık gibi)
- Tek bir fetüsü olanlar (ikiz, üçüz hariç)
- Gebelik öncesi herhangi bir sistemik hastalığı olmayanlar
- Sferik ekivalan (sferik değer + ½ silindirik değer) değeri -1,5 ile +1,5 Diyoptri arasında refraksiyona sahip olanlar
- Daha önceden geçirilmiş bir oküler cerrahi ve herhangi bir oküler patolojisi olmayanlar (katarakt, glokom, üveit, retina patolojisi olmayan)
- OKTA görüntüsü iyi olan gebeler
- Görüntü almak için uyumlu olan gebeler

### 3.3. Kontrol Grubunda Dahil Edilme Kriterleri

- Herhangi bir sistemik hastalığı olmayanlar
- Gebeler ile benzer yaş, cinsiyet ve benzer sferik ekivalan değeri refraksiyona sahip olanlar
- Daha önceden geçirilmiş bir oküler cerrahi ve herhangi bir oküler patolojisi olmayanlar
- OKTA görüntüsü iyi olanlar
- Görüntü almak için uyumlu olanlar

### 3.4. Hastaların Değerlendirilmesi

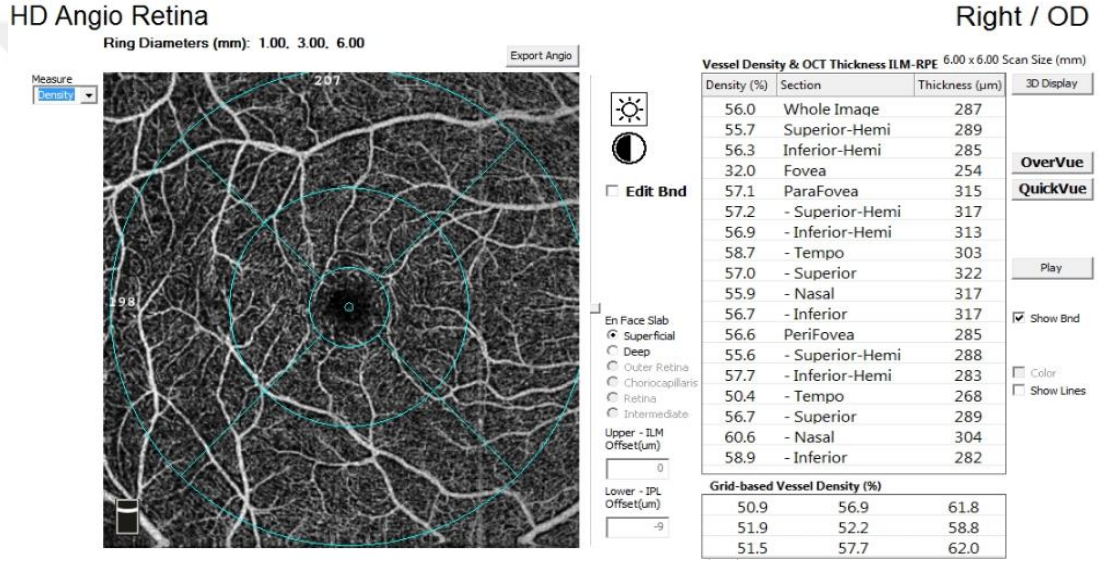
Tüm hastalardan ayrıntılı anemnez alındı ve tam oftalmolojik muayane yapıldı. Otofrefraktometre (Canon RK-F1, Tokyo, Japonya) ile ölçüm yapıldıktan sonra Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) bakıldı. Biyomikroskopla ön segment bakışı ve 90 Diyoptrilik lens ile non-dilate fundus muayaneleri yapıldı. Görme keskinliği 20/20 olan, biyomikroskopik muayenesi doğal olan, fundus bakısında optik disk ve makulası doğal olan hastalar çalışmaya alındı.

Yapısal ve vasküler ölçümleri birlikte sağlayabilen bir OKTA sistemi olan AngioVue (RTVue-XR, Fremont, California, ABD) cihazı ile ölçümler yapıldı. Pupil dilatasyonu yapmadan tüm hastalara aynı doktor tarafından günün aynı saatinde (09.00-12.00) OKTA ölçümleri yapıldı. Böylelikle gün içindeki değişikliklerden ve koroid kalınlığındaki diüurnal ritimden kaynaklanan durumdan dolayı ölçüm hataları en aza indirildi [81]. Tüm hastalara AngioVue cihazının fovea merkezli HD angio retina 6x6 mm ve angio retina 3x3 mm modülü kullanılarak anjiyografi görüntüleri alındı. Aynı cihazın Enhanced HD line modülü ile retina ve koroid görüntüleri de elde edildi. Görüntü kalitesi sinyal gücü 7/10'dan düşük olan hastalar, göz kırpmaya bağlı görüntüde artefaktı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## 3.5. OKTA ölçüm parametreleri

### 3.5.1. Vasküler Yoğunluk

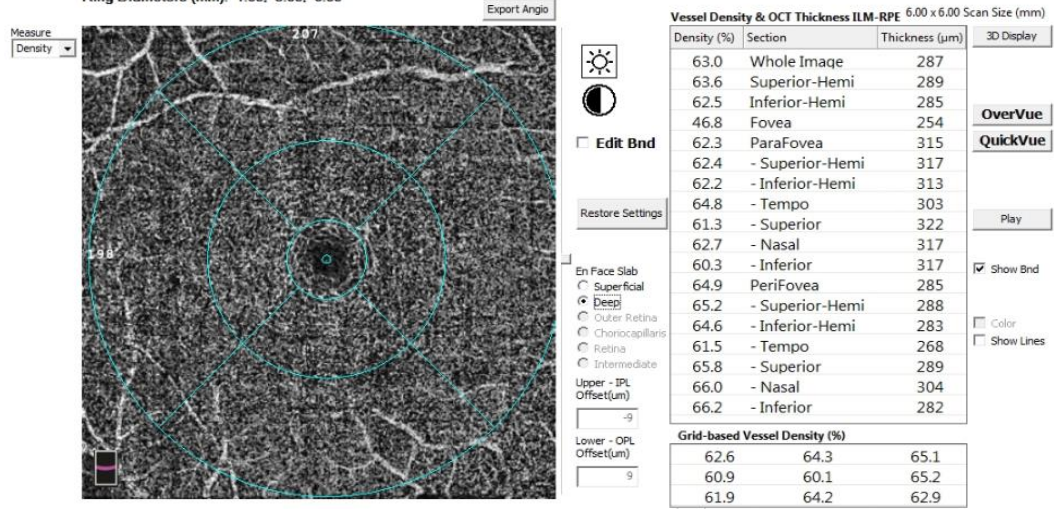
Vasküler yoğunluk (VY) değerlendirilmesi için OKTA cihazının HD angio retina 6x6 mm tarama yöntemiyle oluşturulan görüntüleri kullanıldı. OKTA cihazında " density " ölçümü seçilerek cihazın yüzeyel ve derin kapiller pleksustaki otomatik olarak ölçtüğü değerler alındı. Vasküler yoğunluk için YKP ve DKP'daki merkezi FAZ olan parafovea, perifovea ve tüm alan (whole image) değerleri (%) ölçülmüştür.



Resim 5: YKP'daki vasküler yoğunluk

## HD Angio Retina

Ring Diameters (mm): 1.00, 3.00, 6.00



Resim 6: DKP'daki vasküler yoğunluk

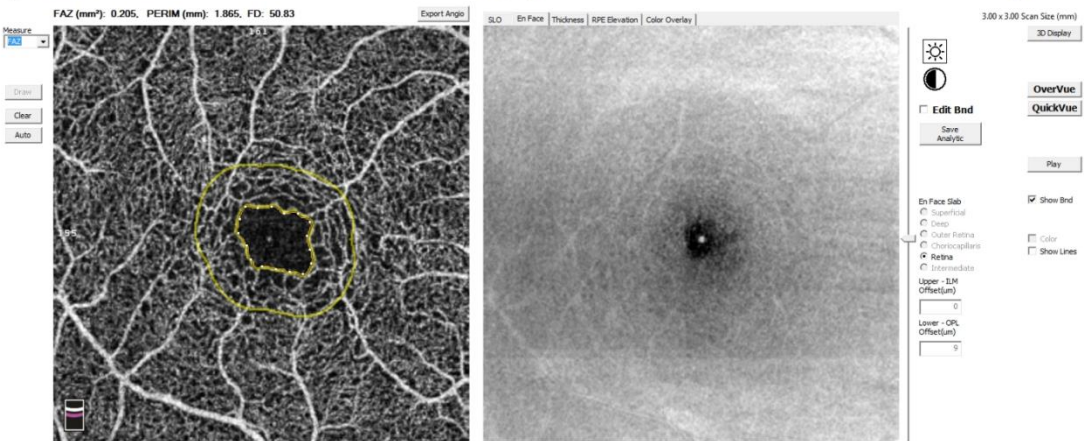
### 3.5.2. FAZ ve Foveal Dansite Ölçümü

OKTA cihazının HD angio retina 3x3 mm tarama modülü ile alınan görüntüler üzerinden "FAZ" ölçümü seçilerek cihazın otomatik olarak verdiği değerler alındı. FAZ alanı (mm<sup>2</sup>), FAZ çevresi (mm), ve Foveal Dansite (FD) cihaz yazılımı ile otomatik ölçüldü.

## Angio Retina

Scan Quality 9/10

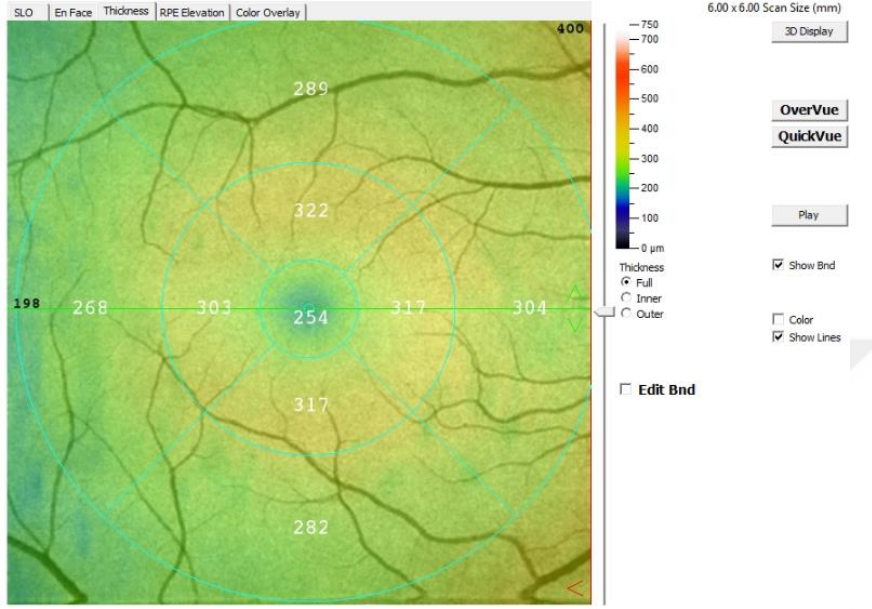
FAZ (mm<sup>2</sup>): 0.205, PERIM (mm): 1.865, FD: 50.83



Resim 7: FAZ alanı, FAZ çevresi, Foveal Dansite

### 3.5.3. Santral Makula Kalınlığı Ölçümü

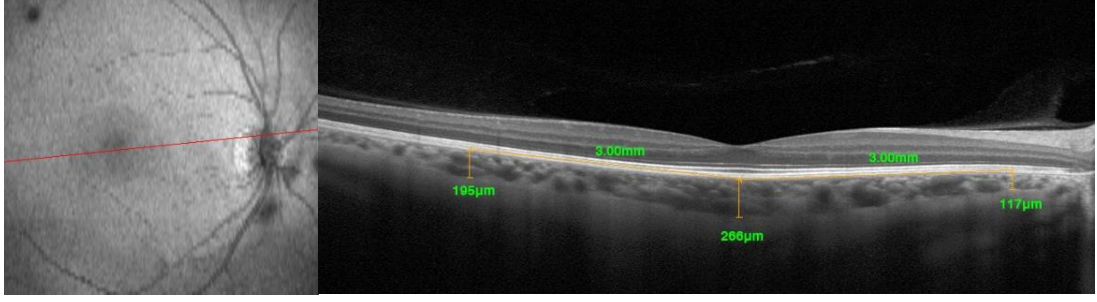
Santral Makula Kalınlığı (SMK), OKTA cihazının 6x6 mm görüntüleri üzerinden thickness modülü seçilerek ILM ve RPE arasındaki mesafe cihaz tarafından otomatik olarak ölçtüğü değerler alındı.



Resim 8: OKTA cihazının thickness modülü

### 3.5.4. Koroid Kalınlığı Ölçümü

OKTA cihazının "Enhanced HD Line" modülü seçilerek retina ve koroid görüntüleri alındı. Bu görüntülerden cihazın yazılımı kullanılarak koroid kalınlığı manuel olarak ölçüldü. Koroid kalınlığı, subfoveal bölgeden, foveadan (santral foveoladan) 3000  $\mu\text{m}$  uzaklıktaki temporal bölgeden ve foveadan (santral foveoladan) 3000  $\mu\text{m}$  uzaklıktaki nazal bölgeden olmak üzere üç ayrı bölgeden ölçüldü. Koroid kalınlık ölçümü, RPE'deki hiperreflektif hattın dış sınırından koryoskleral birleşim bölgesindeki hatta kadar olan yerde vertikal olarak ölçüldü. Ölçümler aynı hekim tarafından iki kez yapıldı ve ortalamaları alındı.



**Resim 9:** Koroid kalınlığı ölçümü

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma ve kontrol grubu için elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistik analiz için SPSS 24 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov Smirnov" testi ile değerlendirildi. Normal dağılımı olan bağımsız gruplar için "Independent Sample T" testi, bağımlı gruplar için "Paired Sample T" testi, normal dağılıma uymayan gruplar ise sırası ile "Mann Whitney U" ve "Wilcoxon Sing Rank" testi ile analiz yapıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4.BULGULAR

Çalışmaya üçüncü trimesterdeki gebeler dahil edildi. Gebelerin, gebelik haftası ortalaması 34,02 hf. (28-41 hf.) idi. Gebe grubunun yaş ortalaması 28,80±5,27 (20-38) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 29,23±5,39 (20-38) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,732$ ).

SMK, gebelerde 256,75±10,86  $\mu\text{m}$  iken, kontrol grubunda 258,83±13,34  $\mu\text{m}$  olarak bulundu ve istatistiksel olarak farklılık göstermedi ( $p=0,448$ ).

Gebelerde YKP'daki vasküler yoğunluk sırasıyla parafoveada %55,59±2,99, perifoveada %53,44±2,69, tüm alanda %52,80±2,60 olarak bulunurken, kontrol grubunda parafovea %54,96±3,63, perifovea %52,59±3,46, tüm alanda ise %52,03±3,31 olarak bulundu. YKP'daki vasküler yoğunluk kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gebelerde her üç bölgede de daha yüksekti fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

DKP'daki vasküler yoğunluk parafoveada; gebelerde %60,36±4,36, kontrol grubunda %58,66±4,19, perifoveada; gebelerde %59,18±6,50, kontrol grubunda %58,15±5,60, tüm alanda; gebelerde %57,73±6,12, kontrol grubunda %56,54±5,44 olarak bulundu. Gebelerde, DKP'daki vasküler yoğunluk kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç bölgede de daha yüksek bulundu fakat sadece parafovea bölgesindeki vasküler yoğunluk istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0,015$ ). Vasküler yoğunluk değerleri tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** Gebe ve Kontrol Grubundaki YKP ve DKP'daki vasküler yoğunluk değerleri

	<b>yPara</b>	<b>yPeri</b>	<b>yTA</b>	<b>dPara</b>	<b>dPeri</b>	<b>dTA</b>
	<b>±Sd</b>	<b>±Sd</b>	<b>±Sd</b>	<b>±Sd</b>	<b>±Sd</b>	<b>±Sd</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
Gebeler	55,59	53,4	52,8	60,36	59,18	57,73
	±2,99	±2,69	±2,60	±4,36	±6,50	±6,12
Kontrol Grubu	54,96	52,5	52,0	58,66	58,15	56,54
	±3,63	±3,46	±3,31	±4,19	±5,60	±5,44
p değeri	0,651	0,166	0,172	0,015	0,266	0,204

yPara: Yüzeyel kapiller pleksus parafovea

yPeri: Yüzeyel kapiller pleksus perifovea

yTA: Yüzeyel kapiller pleksus tüm alan

dPara: Derin kapiller pleksus parafovea

dPeri: Derin kapiller pleksus perifovea

dTA: Derin kapiller pleksus tüm alan

Sd: Standart deviasyon

FAZ değerlerinde bakıldığında, FAZ alanı gebelerde  $0,33\pm0,10$  mm<sup>2</sup> iken, kontrol grubunda  $0,28\pm0,10$  mm<sup>2</sup> olarak bulundu. FAZ alanı gebelerde daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,044$ ). FAZ çevresi gebelerde  $2,29\pm0,37$  mm iken, kontrol grubunda  $2,14\pm0,45$  mm olarak bulundu. FAZ çevresi gebelerde daha yüksekti fakat istatistiksel olarak

anlamli değildi ( $p>0,05$ ). Foveal Dansite, gebelerde  $53,52\pm3,32$  iken, kontrol grubunda  $51,08\pm3,58$  olarak bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Foveal Dansite gebelerde daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamli saptandı ( $p=0,002$ ).

**Tablo-2:** alışmadaki hastaların FAZ değerleri

	<b>FAZ Alanı</b> <b><math>\pm</math>Sd (<math>mm^2</math>)</b>	<b>FAZ evresi</b> <b><math>\pm</math>Sd (mm)</b>	<b>FD</b> <b><math>\pm</math>Sd (%)</b>
Gebeler	0,33 $\pm$ 0,10	2,29 $\pm$ 0,37	53,52 $\pm$ 3,32
Kontrol Grubu	0,28 $\pm$ 0,10	2,14 $\pm$ 0,45	51,08 $\pm$ 3,58
p değeri	0,044	0,114	0,002

FAZ: Foveal Avasküler Zon  
FD: Foveal Dansite  
Sd: Standart deviasyon

Koroid kalınlığı üç ayrı bölgeden ölçüldü. Foveadan 3000  $\mu$ m uzaklıktaki temporal bölgeden ölçülen değerlere bakıldığında, gebelerde 279,13 $\pm$ 71,89  $\mu$ m olarak bulunurken, kontrol grubunda 272,95 $\pm$ 70,83  $\mu$ m olarak bulundu. Subfoveal koroid kalınlığı, gebelerde 358,13 $\pm$ 84,89  $\mu$ m, kontrol grubunda 335,98 $\pm$ 77,12  $\mu$ m olarak bulundu. Foveadan 3000  $\mu$ m uzaklıktaki nazal bölgeden ölçülen koroid kalınlığı değerlerine bakıldığında, gebelerde 235,98 $\pm$ 57,74  $\mu$ m, kontrol grubunda ise 223,80 $\pm$ 78,38  $\mu$ m olarak bulundu. Koroid kalınlığı her üç bölgede de gebelerde daha yüksekti, fakat aradaki fark her üç bölgede de istatistiksel olarak anlamli değildi ( $p>0,05$ ).

**Tablo-3:** Hastaların Koroid Kalınlık Değerleri

	<b><i>T3000</i></b>	<b><i>SF</i></b>	<b><i>N3000</i></b>
	<b><math>\pm</math>Sd (<math>\mu</math>m)</b>	<b><math>\pm</math>Sd (<math>\mu</math>m)</b>	<b><math>\pm</math>Sd (<math>\mu</math>m)</b>
Gebeler	279,13 $\pm$ 71,89	358,13 $\pm$ 84,89	235,98 $\pm$ 57,74
Kontrol Grubu	272,95 $\pm$ 70,83	335,98 $\pm$ 77,12	223,80 $\pm$ 78,38
p değeri	0,726	0,472	0,521

T3000: Foveadan 3000  $\mu$ m temporal  
SF: Subfoveal  
N3000: Foveadan 3000  $\mu$ m nazal  
Sd: Standart deviasyon

## 5.TARTIŞMA

Gelişmekte olan fetüse göz damlaları ve floresein boya enjeksiyonunun potansiyel riskleri nedeniyle normal gebelikte retinal ve koroidal vasküler değişiklikler hakkında nispeten az bilgi vardır. Bu çalışmada OKTA ile gebelerdeki retinal vasküler yoğunluğu kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirdik. Gebeliğin seyri sırasında gelişen fizyolojik değişiklikler, retinada vasküler yoğunluğun artmasına neden olabilir.

Gebelik sırasında oküler vasküler yapıları etkileyen mekanizmalardan biri hormonal değişikliklerdir. Oküler doku, cinsiyet hormonlarının fizyolojik ve patolojik değişiklik yaptığı dokulardan biridir ve cinsiyet hormonlarının birkaç oküler hastalıkta rol oynayabileceği düşünülmüştür [82], [83].

Kornea, lakrimal doku, koryoretinal doku cinsiyet hormonları reseptörlerine sahiptir [84]. Östrojen ve Progesteron hormonlarının gebelik esnasında arttığı bilinmektedir [85]. Bu hormonların gözde ve vasküler dokularda çeşitli etkileri vardır. Östrojen, endotel bağımlı ve bağımsız bir şekilde vazodilatasyon ile oküler kan akımını düzenler [86]. Gebelikte meydana gelen yüksek Östrojen seviyesi, Nitrik Oksit sentezini artırır ve Endotelin-1 sentezini azaltır. NO artması ve Endotelin-1 seviyesinin azalması vazodilatasyon yapar, aynı zamanda bu durumun vasküler direnci de azalttığı bilinmektedir [87]. Progesteron da Östrojen gibi vazodilatasyon yapar fakat sadece Östrojen'in vasküler dolaşım üzerindeki etkileri tespit edilmiştir [87].

Centofanti ve ark. gebelerde oküler dokuda kan akımının arttığını bulmuştur [7]. Kan akımının artmasından sorumlu olan mekanizmanın da muhtemelen Östrojenin yaptığı endotel bağımlı vazodilatasyon olduğunu iddia etmişlerdir. Sato ve ark. da gebelerde retinal vasküler direncin azaldığını ifade etmişlerdir [8]. Bu çalışmalar gebelik hormonları ve oküler vasküler değişiklikler arasında olası bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Gebelik sırasında meydana gelen, oküler vasküler yapıyı etkileyebilecek bir diğer fizyolojik değişiklik kardiyovasküler sistemdir. Kan hacmi gebelik sırasında önemli ölçüde artar. Artış yaklaşık 6 hafta sonra başlar ve 32. haftada maksimum 4700-5200 ml hacme ulaşır [88]. Östrojen, renin üretimini artırır. Renin ise toplam vücut suyunu arttıran aldosteron salgılanmasını uyarır [89].

Kalp atım hızı gebeliğin 5.hf'sından başlayarak dakikada 15-20 atım fazla olacak şekilde artabilir [90]. Kardiyak output, kalp atım hızı ve strok volümün çarpılmasıyla hesaplanır. Gebelikte kardiyak outputun %50'ye kadar arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [91], [92]. Kardiyak output ilk trimesterden itibaren artmaya başlar, 35.hafta da pik noktasına ulaşır [92]. Kan Basıncı, gebelikte erken dönemde azalır, daha sonra artmaya başlar ve doğum öncesi normal seviyelere geriler [90].

Sistemik vasküler direnç, gebelik sırasında belirgin olarak azalır. Bu değişiklik, Östrojen, Progesteron ve Prostaglandin'lerin vazodilatatör etkilerinin yanı sıra uteroplazental ünitenin düşük dirençli akışının katkısını içeren çeşitli faktörlerden de kaynaklanabilir [93]. Tüm bu kardiyovasküler değişiklikler uterus, beyin, böbrek gibi çeşitli organlarda kan akışını artırır [94]. Oküler kan akışının da bu durumdan etkilenmesi mümkündür.

Gebelik sırasında meydana gelen sistemik adaptasyon mekanizmaları ve hormonal değişiklikler gözdeki vasküler durumu da etkileyebilir. OKTA ile retinal mikrovasküler dolaşım hakkında bilgi sahibi olabilmekteyiz. Bu konuda yapılmış çok az çalışma mevcuttur.

Kızıltunç P. ve ark. [95] yakın zamanda yaptığı bir çalışmada, her üç trimesterden gebeler ve kontrol grubu üzerinden bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada tüm hastalara 6x6 mm makula ve 4,5x4,5 mm optik disk OKTA çekimleri yapılmıştır. Gebelerde, YKP'daki tüm alan, parafovea ve perifoveadaki VY kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş, foveal VY ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. DKP'da ise gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, tüm alan, parafovea ve perifovea alanlarında VY yüksek bulunmuş, fakat sadece tüm alandaki VY istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Trimesterleri kendi aralarında

karşılaştırdıklarında, VY parametrelerinde anlamlı fark saptamamışlardır. Ayrıca Optik Disk'teki VY, gebelerde anlamlı yüksek bulunmuştur [95].

Başka bir çalışma da, Chanwimol K. ve ark. [96] üçüncü trimester gebeleri kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmiştir. Hastalardan 3x3 mm OKTA görüntüleri elde edilmiş fakat sadece 10 gebe hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma da, FAZ parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmada VY ölçülmemiş, perfüzyon yoğunluğu hesaplanmıştır.

Bizim çalışmamızda gebelerde, YKP'daki VY, tüm alan, perifovea ve parafovea da kontrol grubuna göre yüksek bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. DKP'daki VY, tüm alan, perifovea ve parafovea bölgelerinde gebelerde daha yüksekti, fakat sadece parafoveadaki VY anlamlı olarak yüksek saptandı. FAZ alanı ve foveal dansite, gebelerde anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızdaki bulgular, Kızıltunç ve ark.[95] bulduğu sonuçlara benzerdir. YKP ve DKP'daki VY, her iki çalışmada da gebelerde daha yüksek bulunmuştur. Fakat bizim çalışmamızda, YKP'daki VY istatistiksel olarak anlamlı değildi, DKP ise Kızıltunç ve arkadaşları tüm alan bölgesindeki VY'ğu anlamlı saptadılar [95].

Daha önceki çalışmalar, diyabetik vasküler hasara bağlı kapiller kapanmanın FAZ genişlemesine neden olduğu ve FAZ alanının Diyabetik retinopatili gözlerde görme keskinliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [97], [98]. Sugimoto ve ark. karbonhidrat metabolizma bozukluğu olan gebe hastalar ile ilgili çalışma yapmışlardır [99]. Bu çalışmada hastalar, gebelik öncesi diyabet olanlar, gestasyonel diyabeti olanlar ve kontrol grubu olarak üç gruba ayrılmıştır. Her üç grupta da FAZ alanı ölçülmüş ve değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre her üç grup arasında FAZ alanında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Fakat gestasyonel diyabeti ve gebelik öncesi diyabeti olan hastalarda YKP'daki FAZ alanı ile gebelik haftası arasında anlamlı orta seviyede korelasyon saptanmıştır. Gebelerdeki glisemik kontrol iyi olduğundan dolayı (HbA1c seviyesi %8'nin altında hesaplanmıştır) retinadaki mikrovasküler değişikliğin sınırlı olduğu sonucuna varmışlardır.

FAZ parametrelerindeki sonuçlarımız literatür ile çelişkilidir. Chanwimol K. ve ark. [96] yaptığı çalışmada az sayıda hasta dahil edildiği için FAZ sonuçlarını etkileyebilir. Sugimoto ve ark. [99] ise diyabeti olan gebeleri kontrol grubu ile karşılaştırmış, normal gebeliği olan hastaları çalışmaya dahil etmemiştir. Çalışmamızda FAZ alanı ve Foveal Dansite gebelerde anlamlı yüksek bulundu. Bu yüzden gebelerdeki diyabet takiplerinde bunun göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Koroid, basınç regülasyonu, sıcaklık kontrolü ve oküler beslenmede önemli rol oynayan vasküler bir bölmedir [40]. Retinanın dış katmanlarına kan perfüzyonunu sağlar ve RPE tabakasına metabolik destek kaynağıdır [100]. Koroid yapı ve fonksiyonundaki anormalliklerin, Santral Seröz Koryoretinopati (SSR) veya yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi retinayı etkileyen birçok hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunması muhtemeldir [101]. Koroidin temel işlevleri bilinmesine rağmen, göz küresindeki koroid kalınlığı ve kan akımı arasındaki ilişki tam olarak bilinmemiştir ve büyük ilgi uyandırmaktadır. Östrojen prevalansının vasküler yatağın genişlemesine ve koroid boyunca kan akışında bir artışa yol açtığı ileri sürüldü [7].

Gebelikte aynı zamanda koroidde de değişiklikler meydana gelebilir. Kan volümünün artması, kan akımının artması, sistemik vasküler direncin düşmesi ve hormonal değişiklikler koroid gibi yüksek bir vasküler dokuda da değişiklikler yapabilir. Özellikle üçüncü trimesterde, SSR'nin prevalansının arttığı saptanmıştır [102], [103]. Çalışmalarda ayrıca SSR'de koroid tabakasının kalınlaştığı tespit edilmiştir [104]. Koroid vazodilatasyonu ve vasküler permeabilite artışı koroidde hidrostatik basıncın artmasına ve kalınlık artışına neden olabilir. Gebelikte artmış Kortizol seviyeside SSR gelişimine neden olmuş olabilir. Hepsi düşünüldüğünde, gebeliğin kendisinin koroid yapısını ve kalınlığını değiştirip değiştirmediğini sorgulamak daha önemlidir.

Çalışmamızda ayrıca koroid kalınlığı da hesaplandı. Gebelerde koroid kalınlığı subfoveal, temporal ve nazal bölgelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, her üç bölgede de daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bu konuda literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur.



Kara ve ark. [105], Ataş ve ark. [106], Sayın ve ark. [107], farklı gestasyonel yaşlardaki sağlıklı gebe kadınların, sağlıklı gebe olmayan kadınlarda koroid kalınlığını karşılaştıran çalışma yapmışlardır. Yazarlar, subfoveal koroid kalınlığının gebe kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Fakat bazı çalışmalarda koroid kalınlığında anlamlı fark saptanmamıştır. Takahashi ve ark. [108], Kim ve ark. [109], üçüncü trimesterdeki gebe kadınlarla gebe olmayan kadınları karşılaştırdıklarında, koroid kalınlığının anlamlı derecede farklı olmadığını göstermişlerdir.

Göktas ve ark. [110] 30'u her gebelik trimesterinde olmak üzere toplam 90 sağlıklı gebe ve 30 gebe olmayan kadınlar ile bir çalışma yapmışlardır. Koroid kalınlığı, ikinci trimester gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlara göre anlamlı olarak daha kalındı, birinci ve üçüncü trimesterde ise kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı fark saptanmamıştır. Dadaci ve ark. [111] ise 25 sağlıklı gebe kadının 50 gözü ile 27 sağlıklı gebe kadının 54 gözünün koroid kalınlık ölçümlerini karşılaştırmışlardır. Gebe kadınlara, biri ilk trimesterde diğeri üçüncü trimesterde olmak üzere iki OKT taraması yapılmıştır. Koroid kalınlığı, üçüncü trimesterde ölçülen tüm noktalarda birinci trimesterle karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşüktü. Ulusoy ve ark. [112] üçüncü trimester gebe kadınlarda ve doğumdan 3 ay sonra koroid kalınlığını analiz etmek için prospektif bir çalışma yürüttüler. Subfoveal koroid kalınlığı doğumdan sonra istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığını ifade etmektedirler.

Kan hacmi giderek artarken, tipik olarak hamileliğin ortasına kadar hızlı bir artış görülür ve daha sonra daha yavaş bir artış olur. Ek olarak, hamilelik sırasında, hormonal değişiklik nedeniyle gebeliğin beşinci haftasından itibaren vasküler direnç azalır [113], [114]. Vasküler direnç azaldıkça vasküler uyum artar [115]. Vasküler direncin azalması, özellikle hamileliğin ortasında kan basıncının düşmesine neden olur. Daha sonra sistemik basınç tekrar artmaya başlar ve sonuçta gebelik öncesi seviyeye ulaşır veya bu seviyeyi aşar [116]. Özellikle hamileliğin ortasında görülen kan basıncının ve sistemik vasküler direncin azalması, ikinci trimesterde koroid kalınlığındaki artışı açıklayabilir.

Çalışmamız, sağlıklı gebelerdeki koroid kalınlığı ile ilgili diğer çalışmaların sonuçlarına göre çelişkilidir ve bulgularımız Takahashi ve Kim'in yaptığı çalışmalara benzerdir [108], [109]. Literatürdeki sonuçların farklı olması bir çok faktöre bağlı olabilir. Çalışmalarda, incelenen hasta sayısı, etnisite, hastaların yaşı, muayenenin yapıldığı gestasyonel yaş ve kadınların çalışmaya dahil edildiği refraksiyon aralığı ile ilgili farklılıklar olabilir. Bu faktörlerin elde edilen sonuçları etkilemesi muhtemeldir. Aynı zamanda koroid kalınlığını ölçmek için kullanılan cihazların farklı olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Iwase ve ark. subfoveal koroid kalınlığının önemli günlük değişimlere maruz kaldığını bulmuştur [117]. Gün içerisinde subfoveal koroid kalınlığının azaldığı ve koroid kalınlığının en düşük değerlerinin öğleden sonra saat 3'de kaydedildiği, geceleri ise koroid kalınlığında bir artış gözleendiği ifade edilmiştir. Koroid kalınlığındaki günlük dalgalanmalar nedeniyle, incelemenin yapıldığı zaman da önemlidir, bu da tüm çalışmalarda aynı olmalıdır, bazı çalışmalarda bu faktörün dikkate alındığına dair bilgi yoktur.

Gebelik sırasında meydana gelen sistemik ve hormonal değişiklikler birbirleriyle yakından ilişkilidir. Bu nedenle gebeliğin doğal seyri sırasında oluşan fizyolojik adaptasyonlar gözde ki vasküler yapıları da etkiler. Çalışmamızda, OKTA ile gebelerdeki VY ve FAZ parametrelerini ve OKT ile koroid kalınlığını inceledik ve gebelerde yukarıda bahsettiğimiz değişiklikleri bulduk. Hem hormonal değişiklikler hem de kardiyovasküler değişiklikler buna neden olmuş olabilir. Fakat OKTA değişikliklerinden sorumlu olan mekanizmanın ne olduğunu ifade edemesek de, gebelerde vasküler sistemin çeşitli değişikliklere uğradığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi, sadece üçüncü trimester olan gebeler çalışmaya dahil edilmiş olması, birinci ve ikinci trimesterde olan gebeler çalışmaya dahil edilmemiş olmasıdır. Bu yüzden trimesterler arası farklılıkları bilememekteyiz. İkincisi, Gebelerdeki Östrojen ve Progesteron seviyeleri ölçülmedi, dolayısıyla hormonal değişiklik ile retinada ki vasküler değişiklikler arasında korelasyon olup olmadığıyla ilgili verilerimiz yoktur. Bu yüzden, VY ile hormon seviyeleri arasında kesin bir

ilişki olduğu sonucuna varılamamaktadır. Üçüncüsü ise, VY değiştirebilecek sistemik kan basıncı gebelerde ölçülmedi. Bu nedenle kardiyovasküler sistemin de retinadaki vasküler değişikliğe yol açıp açmadığı da bilinmemektedir. Tüm bu kısıtlamalara rağmen, çalışmamız da gebelerde retinal vasküler yapılarda değişiklik olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamız gebe kadınlarda OKTA ile retinal vasküler yoğunluğu inceleyen birkaç çalışmadan biridir. Bu bulgular gebelik esnasında gelişen fizyolojik değişikliklerin kornea, lens, göz yaşı, göz kapakları ve koroid ile sınırlı olmadığını aynı zamanda retinal vasküler yapılarda da değişiklik yaptığını göstermektedir. Ayrıca, çalışmamız sağlıklı üçüncü trimester gebe kadınlar ile sağlıklı gebe olmayan kadınlar arasındaki koroid kalınlığında istatistiksel olarak fark olmadığını güçlendirmektedir.

## 6.ÖZET

**Amaç:** Üçüncü trimester gebelerde Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OKTA) ile retinal vasküler yoğunluk (VY), foveal avasküler zon (FAZ) ve koroid kalınlığını gebe olmayan kadınlarla karşılaştırarak incelemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Üçüncü trimesterde olan 40 sağlıklı gebe kadın ile, 40 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hastaların sadece tek gözü (sağ göz) çalışmaya alındı. Hastalara günün aynı saatinde (saat 09:00-12:00 arası) OKTA çekimi yapıldı. OKTA cihazının HD angio retina 6x6 mm ve HD angio retina 3x3 mm tarama yöntemi kullanılarak ölçümler yapıldı. Vasküler yoğunluk, Yüzeysel Kapiller Pleksus (YKP) ve Derin kapiller Pleksus'ta (DKP) parafovea, perifovea ve tüm alan makulada ölçüldü. FAZ alanı (mm<sup>2</sup>), FAZ çevresi (mm), ve Foveal Dansite (FD) cihaz yazılımı ile otomatik olarak ölçüldü. OKTA cihazının enhanced HD line modülü ile koroid görüntüleri alındı. Tüm parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Gebelerin, gebelik haftası ortalaması 34,02 hf. (28-41 hf) idi. Gebe grubunun yaş ortalaması 28,80±5,27 (20-38) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 29,23±5,39 (20-38) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,732). Gebelerde YKP'daki VY sırasıyla parafoveada %55,59±2,99, perifoveada %53,44±2,69, tüm alanda %52,80±2,60 olarak bulunurken, kontrol grubunda parafovea %54,96±3,63, perifovea %52,59±3,46, tüm alanda ise %52,03±3,31 olarak bulundu. YKP'daki VY hiçbir bölgede istatistik olarak anlamlı değildi (p>0,05). DKP'daki VY parafoveada; gebelerde %60,36±4,36, kontrol grubunda %58,66±4,19, perifoveada; gebelerde %59,18±6,50, kontrol grubunda %58,15±5,60, tüm alanda; gebelerde %57,73±6,12, kontrol grubunda %56,54±5,44 olarak saptandı. DKP'daki VY sadece parafovea bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,015). FAZ alanı gebelerde

0,33±0,10 mm<sup>2</sup> iken, kontrol grubunda 0,28±0,10 mm<sup>2</sup>, FAZ çevresi gebelerde 2,29±0,37 mm iken, kontrol grubunda 2,14±0,45 mm, Foveal Dansite, gebelerde %53,52±3,32 iken, kontrol grubunda %51,08±3,58 olarak tespit edildi. FAZ alanı ve Foveal Dansite gebelerde istatistik olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,05). Subfoveal koroid kalınlığı, gebelerde 358,13±84,89 µm, kontrol grubunda 335,98±77,12 µm olarak bulundu. Koroid kalınlığı subfoveal bölgede gebelerde daha yüksekti, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

**Sonuç:** Gebelik sırasında meydana gelen fizyolojik değişiklikler, retinal vasküler yapılarda değişiklik yapmış olabilir. Gebelerde DKP'da parafovea bölgesindeki VY ve FAZ alanı ve Foveal dansite, gebelerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** optik koherens tomografi anjiyografi, gebelik, vasküler yoğunluk, foveal dansite, koroid kalınlığı

## 7.İNGİLİZCE ÖZET

Evaluation Of Retinal Vascular Density In Third Trimester Pregnancies By Optic Coherens Tomography Angiography

**Purpose:** We aimed to investigate retinal vascular density, foveal avascular zone (FAZ) and choroidal thickness in third trimester pregnant women compared with non-pregnant women.

**Material-Method:** 40 healthy pregnant women in the third trimester and 40 healthy control groups were included in the study. Only the right eye of the patients was included in the study. Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) were performed at the same time of day (09: 00-12: 00) HD angio retina 6x6 mm and HD angio retina 3x3 mm scanning methods were used. Vascular density (VD) was measured in the parafovea, perifovea and the whole area of the macula in the superficial capillary plexus (SCP) and Deep Capillary Plexus (DCP). FAZ area (mm<sup>2</sup>), FAZ circumference (mm) and Foveal Density (FD) were measured automatically with the instrument software. Choroidal images were obtained with the enhanced HD line module of the OCTA device. All parameters were compared statistically and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** The mean gestational age of the pregnant women was 34.02 week. (28-41 week). The mean age of the pregnant group was  $28.80 \pm 5.27$  (20-38) years and the mean age of the control group was  $29.23 \pm 5.39$  (20-38) years and the difference was not statistically significant ( $p = 0.732$ ). In the pregnant group, the VD in the SCP was  $55.59 \pm 2.99\%$  in parafovea,  $53.44 \pm 2.69\%$  in perifovea and  $52.80 \pm 2.60\%$  in whole area. In the control group, the VD in the SCP was  $54.96 \pm 3.63\%$  in parafovea,  $52.59 \pm 3.46\%$  in perifovea and  $52.03 \pm 3.31\%$  in whole area. VD in SCP was not statistically significant in any region ( $p > 0.05$ ). In DCP measurements; VD in the pregnant and control group was  $60.36 \pm 4.36\%$  and  $58.66 \pm 4.19\%$  in parafovea,  $59.18 \pm 6.50\%$  and  $58.15 \pm 5.60\%$  in perifovea,  $57.73 \pm 6.12\%$  and  $56.54 \pm 5.44\%$  in whole

area, respectively. VD in DCP was found statistically significant only in the parafovea region ( $p = 0.015$ ). FAZ area was  $0.33 \pm 0.10 \text{ mm}^2$  in pregnant group and  $0.28 \pm 0.10 \text{ mm}^2$  in control group, FAZ circumference  $2.29 \pm 0.37 \text{ mm}$  in pregnant women and  $2.14 \pm 0.45 \text{ mm}$  in control group. Foveal Density was  $53.52 \pm 3.32\%$  in pregnant women and  $51.08 \pm 3.58\%$  in the control group. FAZ area and Foveal Density were statistically significantly higher in pregnant women ( $p < 0.05$ ). Subfoveal choroidal thickness was  $358.13 \pm 84.89 \text{ }\mu\text{m}$  in pregnant women and  $335.98 \pm 77.12 \text{ }\mu\text{m}$  in the control group. Choroid thickness was higher in pregnant women in subfoveal, but the difference was not statistically significant in subfoveal regions ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Physiological changes during pregnancy may alter the retinal vascular structures. VD in DCP was significantly higher in parafoveal area and FAZ area and foveal density also were significantly higher in pregnant women.

**Key Words:** optical coherence tomography angiography, pregnancy, vascular density, foveal density, choroidal thickness

## 8.KAYNAKLAR

- [1] J. G. Ouzounian and U. Elkayam, "Physiologic changes during normal pregnancy and delivery.," *Cardiol. Clin.*, vol. 30, no. 3, pp. 317–29, Aug. 2012.
- [2] A. Kubicka-Trzaska, I. Karska-Basta, J. Kobylarz, and B. Romanowska-Dixon, "[Pregnancy and the eye].," *Klin. Oczna*, vol. 110, no. 10–12, pp. 401–4, 2008.
- [3] F. Mackensen, W. E. Paulus, R. Max, and T. Ness, "Ocular changes during pregnancy," *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 111, no. 33–34, pp. 567–576, 2014.
- [4] L. S. Schocket, J. E. Grunwald, A. F. Tsang, and J. Dupont, "The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 128, no. 4, pp. 477–484, Oct. 1999.
- [5] L. A. Branchini *et al.*, "Analysis of choroidal morphologic features and vasculature in healthy eyes using spectral-domain optical coherence tomography," *Ophthalmology*, vol. 120, no. 9, pp. 1901–1908, 2013.
- [6] D. L. Nickla and J. Wallman, "The multifunctional choroid.," *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 29, no. 2, pp. 144–68, Mar. 2010.
- [7] M. Centofanti *et al.*, "Pulsatile ocular blood flow during pregnancy," *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 12, no. 4, pp. 276–280, Jul. 2002.
- [8] T. Sato *et al.*, "Longitudinal changes of ocular blood flow using laser speckle flowgraphy during normal pregnancy," *PLoS One*, vol. 12, no. 3, p. e0173127, Mar. 2017.
- [9] D. Ferrara, N. K. Waheed, and J. S. Duker, "Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies.," *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 52, pp. 130–55, 2016.



- [10] R. F. Spaide, L. A. Yannuzzi, J. S. Slakter, J. Sorenson, and D. A. Orlich, "Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy," *Retina*, vol. 15, no. 2, pp. 100–110, 1995.
- [11] L. A. Yannuzzi *et al.*, "Fluorescein Angiography Complication Survey," *Ophthalmology*, vol. 93, no. 5, pp. 611–617, 1986.
- [12] A. M. Hagag, S. S. Gao, Y. Jia, and D. Huang, "Optical coherence tomography angiography," Hagag, A. M., Gao, S. S., Jia, Y., & Huang, D. (2017, July 1). Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, Vol. 7, pp. , " *Taiwan Journal of Ophthalmology*, vol. 7, no. 3. Medknow Publications, pp. 115–129, 01-Jul-2017.
- [13] F. W. Newell, "Ophthalmology: Principles And Concepts," 6 th ed., St.Louis: Mosby, 1986, pp. 23–104.
- [14] K. Moore, T. V. N. Persaud, and M. Torchia, "The Developing Human 10th Edition," Philadelphia: W. B. Saunders, 1993, pp. 28–97.
- [15] M. J. Hogan, J. A. Alvarado, and J. Weddell, "Histology Of The Human Eye," Philadelphia: Saunders, 1971, pp. 687–727.
- [16] R. S. Snell and M. Lemp, "Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels," 2nd Editio., Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998, pp. 277–89.
- [17] M. P. Gupta, A. A. Herzlich, T. Sauer, and C. C. Chan, "Retinal anatomy and pathology," *Dev. Ophthalmol.*, vol. 55, pp. 7–17, 2015.
- [18] R. H. Masland, "The Neuronal Organization of the Retina," *Neuron*, vol. 76, no. 2. pp. 266–280, 18-Oct-2012.
- [19] H. Kolb, E. Fernandez, and R. Nelson, "Simple Anatomy of the Retina:The Organization of the Retina and Visual System:," in *Webvision*, Salt Lake City: University of Utah Health Sciences Center, 1995, pp. 65–102.
- [20] M. Hoon, H. Okawa, L. Della Santina, and R. O. L. Wong, "Functional architecture of the retina: Development and disease," *Progress in*

*Retinal and Eye Research*, vol. 42. Elsevier Ltd, pp. 44–84, 2014.

- [21] M. . Turaçlı and Y. Bardak, “Glokom ve renkli Doppler görüntüleme,” *T. Klin. Oftalmol.*, vol. 4, no. 2, pp. 167–175, 1995.
- [22] H. Özdemir, S. Arf, and M. Karaçorlu, “Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi,” Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2015, pp. 7–11.
- [23] A. Alm and S. F. E. Nilsson, “Uveoscleral outflow - A review,” *Experimental Eye Research*, vol. 88, no. 4. pp. 760–768, 30-Apr-2009.
- [24] R. Ramrattan, T. Van Der Schaft, C. Mooy, and W. Bruijn, “Morphometric analysis of Bruch’s membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging,” *Ophthalmol. Vis. Sci*, vol. 35, pp. 2857–2864, 1994.
- [25] A. Bill, G. Sperber, and K. Ujiie, “Physiology of the choroidal vascular bed,” *Int. Ophthalmol.*, vol. 6, no. 2, pp. 101–107, Feb. 1983.
- [26] A. Bill, “Effects of some neuropeptides on the uvea,” *Exp. Eye Res.*, vol. 53, no. 1, pp. 3–11, 1991.
- [27] D. Huang *et al.*, “Optical coherence tomography,” *Science (80-. )*, vol. 254, no. 5035, pp. 1178–1181, 1991.
- [28] R. A. Katkar, S. A. Tadinada, B. T. Amaechi, and D. Fried, “Optical Coherence Tomography,” *Dental Clinics of North America*, vol. 62, no. 3. W.B. Saunders, pp. 421–434, 01-Jul-2018.
- [29] M. Hope-Ross *et al.*, “Adverse Reactions due to Indocyanine Green,” *Ophthalmology*, vol. 101, no. 3, pp. 529–533, 1994.
- [30] M. P. López-Sáez *et al.*, “Fluorescein-induced allergic reaction,” *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 81, no. 5 I, pp. 428–430, 1998.
- [31] T. H. Williamson and A. Harris, “Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit,” *Surv. Ophthalmol.*, vol. 40, no. 4, pp. 255–267, Jan. 1996.
- [32] N. Maleki, W. Dai, and D. C. Alsop, “Blood flow quantification of the human retina with MRI,” *NMR Biomed.*, vol. 24, no. 1, pp. 104–111, Jan. 2011.

- [33] B. Braaf, K. A. Vermeer, K. V. Vienola, and J. F. de Boer, "Angiography of the retina and the choroid with phase-resolved OCT using interval-optimized backstitched B-scans," *Opt. Express*, vol. 20, no. 18, p. 20516, Aug. 2012.
- [34] S. Makita, Y. Hong, M. Yamanari, T. Yatagai, and Y. Yasuno, "Optical coherence angiography," *Opt. Express*, vol. 14, no. 17, p. 7821, Aug. 2006.
- [35] Y. Jiaa *et al.*, "Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 112, no. 18, pp. E2395–E2402, May 2015.
- [36] B. Turgut, "Optical Coherence Tomography Angiography – A General View," *Eur. Ophthalmic Rev.*, vol. 10, no. 01, p. 39, 2016.
- [37] Y. Jia, O. Tan, J. Tokayer, B. Potsaid, Y. Wang, and L. JJ, "Split- spectrum amplitude- decorrelation angiography with optical coherence tomography," *Opt. Express*, vol. 20, p. 4710- 25, 2012.
- [38] M. Zhang *et al.*, "Advanced image processing for optical coherence tomographic angiography of macular diseases," *Biomed. Opt. Express*, vol. 6, no. 12, p. 4661, Dec. 2015.
- [39] A. M. Hagag, S. S. Gao, Y. Jia, and D. Huang, "Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology," 2017.
- [40] S. Mrejen and R. F. Spaide, "Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond," *Survey of Ophthalmology*, vol. 58, no. 5, pp. 387–429, Sep-2013.
- [41] R. F. Spaide, J. M. Klanchnik, and M. J. Cooney, "Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography.," *JAMA Ophthalmol.*, vol. 133, no. 1, pp. 45–50, Jan. 2015.
- [42] J. C. Mwanza and D. L. Budenz, "New developments in optical coherence tomography imaging for glaucoma," *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 29, no. 2, Lippincott Williams and Wilkins, pp.

121–129, 01-Mar-2018.

- [43] A. Carlin, Z. Alfirevic, and F.-M. Medicine, “Physiological changes of pregnancy and monitoring.”
- [44] K. Samra, “The eye and visual system in pregnancy, what to expect? An in-depth review,” *Oman J. Ophthalmol.*, vol. 6, no. 2, p. 87, 2013.
- [45] S. Chawla, T. Chaudhary, S. Aggarwal, G. D. Maiti, K. Jaiswal, and J. Yadav, “Ophthalmic considerations in pregnancy,” *Medical Journal Armed Forces India*, vol. 69, no. 3. *Medical Journal Armed Forces India*, pp. 278–284, 2013.
- [46] M. Naderan, “Ocular changes during pregnancy,” *Journal of Current Ophthalmology*, vol. 30, no. 3. Iranian Society of Ophthalmology, pp. 202–210, 01-Sep-2018.
- [47] Y. T. Jadotte and R. A. Schwartz, “Melasma: insights and perspectives.,” *Acta Dermatovenerol. Croat.*, vol. 18, no. 2, pp. 124–9, 2010.
- [48] J. E. Schechter, M. Pidgeon, D. Chang, Y.-C. Fong, M. D. Trousdale, and N. Chang, “Potential Role of Disrupted Lacrimal Acinar Cells in Dry Eye during Pregnancy,” 2002, pp. 153–157.
- [49] B. Riss and P. Riss, “Corneal sensitivity in pregnancy,” *Ophthalmologica*, vol. 183, no. 2, pp. 57–62, 1981.
- [50] R. N. Weinreb, A. Lu, and C. Beeson, “Maternal corneal thickness during pregnancy,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 105, no. 3, pp. 258–260, Mar. 1988.
- [51] S. B. Park, K. J. Lindahl, G. O. Temnycky, and J. V. Aquavella, “The effect of pregnancy on corneal curvature,” *CLAO J.*, vol. 18, no. 4, pp. 256–259, 1992.
- [52] I. Fatt and M. G. Harris, “Refractive index of the cornea as a function of its thickness,” *Optom. Vis. Sci.*, vol. 50, no. 5, pp. 383–386, 1973.
- [53] A. E. Omoti, J. M. Waziri-Erameh, and V. W. Okeigbemen, “A review of the changes in the ophthalmic and visual system in pregnancy.,”

*African journal of reproductive health*, vol. 12, no. 3. pp. 185–196, 2008.

- [54] Y. Akara, I. Yucela, M. E. Akarb, G. Zorlub, and E. S. Arib, “Effect of pregnancy on intraobserver and intertechnique agreement in intraocular pressure measurements,” *Ophthalmologica*, vol. 219, no. 1, pp. 36–42, 2005.
- [55] I. Hørven and H. Gjønnæss, “Corneal Indentation Pulse and Intraocular Pressure in Pregnancy,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 91, no. 2, pp. 92–98, 1974.
- [56] S. M. Johnson, M. Martinez, and S. Freedman, “Management of glaucoma in pregnancy and lactation,” *Surv. Ophthalmol.*, vol. 45, no. 5, pp. 449–454, 2001.
- [57] G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, and S. Guller, “Inflammation and pregnancy: The role of the immune system at the implantation site,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1221, no. 1, pp. 80–87, 2011.
- [58] C. Taguchi, E. Ikeda, N. Hikita, and M. Mochizuki, “[A report of two cases suggesting positive influence of pregnancy on uveitis activity].,” *Nihon. Ganka Gakkai Zasshi*, vol. 103, no. 1, pp. 66–71, Jan. 1999.
- [59] T. E. Brewington, C. C. Clark, N. Amin, and H. P. Venable, “The effect of pregnancy on the peripheral visual field.,” *J. Natl. Med. Assoc.*, vol. 66, no. 4, pp. 330–1, Jul. 1974.
- [60] R. B. Dinn, A. Harris, and P. S. Marcus, “Ocular Changes in Pregnancy,” *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 58, no. 2, pp. 137–144, Feb. 2003.
- [61] S. L. Perkins, J. E. Kim, J. S. Pollack, and P. T. Merrill, “Clinical characteristics of central serous chorioretinopathy in women.,” *Ophthalmology*, vol. 109, no. 2, pp. 262–6, Feb. 2002.
- [62] R. W. Beck, J. W. Gamel, R. J. Willcourt, and G. Berman, “Acute ischemic optic neuropathy in severe preeclampsia.,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 90, no. 3, pp. 342–6, Sep. 1980.

- [63] U. Menchini, P. Lanzetta, G. Virgili, and E. Ferrari, "Retinal pigment epithelium tear following toxemia of pregnancy," *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 5, no. 2, pp. 139–141, 1995.
- [64] K. A. Rezai and D. Elliott, "Optical coherence tomographic findings in pregnancy-associated central serous chorioretinopathy," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 242, no. 12, pp. 1014–1016, Dec. 2004.
- [65] J. C. Brown and J. S. Sunness, "Pregnancy and Retinal Disease," in *Retina: Fourth Edition*, vol. 2–3, Elsevier Inc., 2005, pp. 1355–1366.
- [66] M. Montagnana, M. Franchi, E. Danese, F. Gotsch, and G. C. Guidi, "Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders," *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 36, no. 4. Thieme Medical Publishers, Inc., pp. 404–418, 2010.
- [67] R. B. Patchett, W. B. Wilson, and P. P. Ellis, "Ophthalmic complications with disseminated intravascular coagulation," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 72, no. 5, pp. 377–379, 1988.
- [68] S. P. Percival, "Ocular findings in thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschcowitz's disease).," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 54, no. 2, pp. 73–78, 1970.
- [69] O. M. Durrani, C. Gordon, and P. I. Murray, "Primary anti-phospholipid antibody syndrome (APS): current concepts," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 47, no. 3, pp. 215–38.
- [70] M. Chang and W. N. Herbert, "Retinal arteriolar occlusions following amniotic fluid embolism.," *Ophthalmology*, vol. 91, no. 12, pp. 1634–7, Dec. 1984.
- [71] S. Ali and A. Dornhorst, "Diabetes in pregnancy: Health risks and management," *Postgraduate Medical Journal*, vol. 87, no. 1028. pp. 417–427, Jun-2011.
- [72] B. P. Sheth, "Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy?: An update," *Current Diabetes Reports*, vol. 8, no. 4. pp. 270–273, Aug-2008.

- [73] H. C. Chen, R. S. Newsom, V. Patel, J. Cassar, H. Mather, and E. M. Kohner, "Retinal blood flow changes during pregnancy in women with diabetes.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 35, no. 8, pp. 3199–208, Jul. 1994.
- [74] E. Y. Chew *et al.*, "Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study.," *Diabetes Care*, vol. 18, no. 5, pp. 631–7, May 1995.
- [75] "Four Risk Factors for Severe Visual Loss in Diabetic Retinopathy: The Third Report From the Diabetic Retinopathy Study," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 97, no. 4, pp. 654–655, 1979.
- [76] M. Swiatek-De Lange *et al.*, "Membrane-initiated effects of progesterone on calcium dependent signaling and activation of VEGF gene expression in retinal glial cells," *Glia*, vol. 55, no. 10, pp. 1061–1073, Aug. 2007.
- [77] D. M. Magyar and J. R. Marshall, "Pituitary tumors and pregnancy," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 132, no. 7, pp. 739–751, 1978.
- [78] J. H. Lazarus, "Thyroid function in pregnancy," *Br. Med. Bull.*, vol. 97, no. 1, pp. 137–148, Mar. 2011.
- [79] K. G. Kapoor, "More than meets the eye redefining idiopathic intracranial hypertension," *International Journal of Neuroscience*, vol. 120, no. 7. pp. 471–482, May-2010.
- [80] N. P. Y. Chiam and L. L. P. Lim, "Uveitis and gender: The course of uveitis in pregnancy," *Journal of Ophthalmology*, vol. 2014. 2014.
- [81] C. S. Tan, Y. Ouyang, H. Ruiz, and S. R. Sadda, "Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 53, no. 1, pp. 261–266, Jan. 2012.
- [82] A. Eisner, "Sex, eyes, and vision: Male/female distinctions in ophthalmic disorders," *Current Eye Research*, vol. 40, no. 2. Informa Healthcare, pp. 96–101, 01-Feb-2015.

- [83] R. Nuzzi, S. Scalabrin, A. Becco, and G. Panzica, "Sex hormones and optic nerve disorders: A review," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13, no. FEB. Frontiers Media S.A., 2019.
- [84] P. D. Gupta, K. Johar, K. Nagpal, and A. R. Vasavada, "Sex hormone receptors in the human eye," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 50, no. 3, pp. 274–284, 2005.
- [85] O. P. Soldin, T. Guo, E. Weiderpass, R. E. Tractenberg, L. Hilakivi-Clarke, and S. J. Soldin, "Steroid hormone levels in pregnancy and 1 year postpartum using isotope dilution tandem mass spectrometry," *Fertil. Steril.*, vol. 84, no. 3, pp. 701–710, Sep. 2005.
- [86] E. Toker, O. Yenice, I. Akpınar, E. Aribal, and H. Kazokoglu, "The influence of sex hormones on ocular blood flow in women," *Acta Ophthalmol. Scand.*, vol. 81, no. 6, pp. 617–624, Dec. 2003.
- [87] T. Mikkola, L. Viinikka, and O. Ylikorkala, "Estrogen and postmenopausal estrogen/progestin therapy: effect on endothelium-dependent prostacyclin, nitric oxide and endothelin-1 production.," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 79, no. 1, pp. 75–82, Jul. 1998.
- [88] M. A. Brown and E. D. M. Gallery, "4 Volume homeostasis in normal pregnancy and pre-eclampsia: physiology and clinical implications," *Baillieres. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 8, no. 2, pp. 287–310, 1994.
- [89] J. Seitchik, "Total body water and total body density of pregnant women.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 29, no. 2, pp. 155–66, Feb. 1967.
- [90] W. C. Mabie, T. G. DiSessa, L. G. Crocker, B. M. Sibai, and K. L. Arheart, "A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 170, no. 3, pp. 849–852, 1994.
- [91] L. C. Chesley and G. M. Duffus, "Posture and apparent plasma volume in late pregnancy.," *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, vol. 78, no. 5, pp. 406–12, May 1971.
- [92] T. R. Easterling, T. J. Benedetti, B. C. Schmucker, and S. P. Millard, "Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: A



- longitudinal study,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 76, no. 6, pp. 1061–1069, 1990.
- [93] L. Carbillon, M. Uzan, and S. Uzan, “Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: A crucial adaptation,” *Obstetrical and Gynecological Survey*, vol. 55, no. 9, pp. 574–581, 2000.
- [94] K. Flo, T. Wilsgaard, Å. Vårtun, and G. Acharya, “A longitudinal study of the relationship between maternal cardiac output measured by impedance cardiography and uterine artery blood flow in the second half of pregnancy,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 117, no. 7, pp. 837–844, Jun. 2010.
- [95] P. B. Kızıltunç, B. Varlı, T. Ç. Büyüktepe, and H. Atilla, “Ocular vascular changes during pregnancy: an optical coherence tomography angiography study,” *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2019.
- [96] K. Chanwimol *et al.*, “Retinal vascular changes during pregnancy detected with optical coherence tomography angiography,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 60, no. 7, pp. 2726–2732, Jun. 2019.
- [97] O. Arend *et al.*, “Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: Dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 75, no. 9, pp. 514–518, 1991.
- [98] G. H. Bresnick, R. Condit, S. Syrjala, M. Palta, A. Groo, and K. Korth, “Abnormalities of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 102, no. 9, pp. 1286–1293, 1984.
- [99] M. Sugimoto *et al.*, “Relationship between Size of the Foveal Avascular Zone and Carbohydrate Metabolic Disorders during Pregnancy,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2019, 2019.
- [100] G. Barteselli *et al.*, “Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis,” *Ophthalmology*, vol. 119, no. 12, pp. 2572–8, Dec. 2012.
- [101] J. Noori, M. Riazi Esfahani, F. Hajizadeh, and M.-M. Zaferani, “Choroidal mapping; a novel approach for evaluating choroidal thickness and volume,” *J. Ophthalmic Vis. Res.*, vol. 7, no. 2, pp. 180–

5, Apr. 2012.

- [102] R. Haimovici, S. Koh, D. R. Gagnon, T. Lehrfeld, and S. Wellik, "Risk factors for central serous chorioretinopathy: A case-control study," *Ophthalmology*, vol. 111, no. 2, pp. 244–249, 2004.
- [103] I. Chatziralli, S. A. Kabanarou, E. Parikakis, A. Chatzirallis, T. Xirou, and P. Mitropoulos, "Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: Multivariate Approach in a Case-Control Study," *Curr. Eye Res.*, vol. 42, no. 7, pp. 1069–1073, Jul. 2017.
- [104] Y. Imamura, T. Fujiwara, R. Margolis, and R. F. Spaide, "Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy," *Retina*, vol. 29, no. 10, pp. 1469–1473, Nov. 2009.
- [105] N. Kara *et al.*, "Evaluation of subfoveal choroidal thickness in pregnant women using enhanced depth imaging optical coherence tomography," *Curr. Eye Res.*, vol. 39, no. 6, pp. 642–647, 2014.
- [106] M. Ataş *et al.*, "Evaluation of the macula, retinal nerve fiber layer and choroid in preeclampsia, healthy pregnant and healthy non-pregnant women using spectral-domain optical coherence tomography," *Hypertens. Pregnancy*, vol. 33, no. 3, pp. 299–310, 2014.
- [107] N. Sayin *et al.*, "Subfoveal choroidal thickness in preeclampsia: Comparison with normal pregnant and nonpregnant women," *Semin. Ophthalmol.*, vol. 29, no. 1, pp. 11–17, Jan. 2014.
- [108] J. Takahashi, M. Kado, K. Mizumoto, S. Igarashi, and T. Kojo, "Choroidal thickness in pregnant women measured by enhanced depth imaging optical coherence tomography," *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 57, no. 5, pp. 435–439, 2013.
- [109] J. W. Kim, M. H. Park, Y. J. Kim, and Y. T. Kim, "Comparison of subfoveal choroidal thickness in healthy pregnancy and preeclampsia," *Eye*, vol. 30, no. 3, pp. 349–354, Mar. 2016.
- [110] S. Goktas *et al.*, "Measurement of choroid thickness in pregnant women using enhanced depth imaging optical coherence

tomography.," *Arq. Bras. Oftalmol.*, vol. 77, no. 3, pp. 148–51.

- [111] Z. Dadaci, H. Alptekin, N. O. Acir, and M. Borazan, "Changes in choroidal thickness during pregnancy detected by enhanced depth imaging optical coherence tomography," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 99, no. 9, pp. 1255–1259, Sep. 2015.
- [112] D. M. Ulusoy, N. Duru, M. Ataş, H. Altinkaynak, Z. Duru, and G. A Ç Maz, "Measurement of choroidal thickness and macular thickness during and after pregnancy," *Int. J. Ophthalmol.*, vol. 8, no. 2, pp. 321–325, Apr. 2015.
- [113] J. J. Duvekot and L. L. H. Peeters, "Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy," *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 49, no. 12, pp. S1–S14, 1994.
- [114] R. Gaillard, R. Bakker, S. P. Willemsen, A. Hofman, E. A. P. Steegers, and V. W. V. Jaddoe, "Blood pressure tracking during pregnancy and the risk of gestational hypertensive disorders: The Generation R Study," *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 24, pp. 3088–3097, Dec. 2011.
- [115] M. E. Spaanderman, C. Willekes, A. P. Hoeks, T. H. Ekhart, and L. L. Peeters, "The effect of pregnancy on the compliance of large arteries and veins in healthy parous control subjects and women with a history of preeclampsia.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 183, no. 5, pp. 1278–86, Nov. 2000.
- [116] J. J. Duvekot, E. C. Cheriex, F. A. A. Pieters, P. P. C. A. Menheere, and L. L. H. Peeters, "Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 169, no. 6, pp. 1382–1392, 1993.
- [117] T. Iwase, K. Yamamoto, E. Ra, K. Murotani, S. Matsui, and H. Terasaki, "Diurnal variations in blood flow at optic nerve head and choroid in healthy eyes : Diurnal variations in blood flow," *Med. (United States)*, vol. 94, no. 6, Feb. 2015.

