

SİSTEMİK HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ RETİNOPATİLER

Hemoglobinopatiler

Hemoglobinopathies

Nilüfer KOÇAK¹, Süleyman KAYNAK²

ÖZ

Bu derlemede, orak hücre hastalığı olan hastaların göz tutulumu değerlendirildi. Orak hücre hastalığı tüm dünyada en yaygın genetik hastalıklardan birisidir. Hastalığın patofizyolojisi anormal kırmızı kan hücrelerinin ile sınırlı değildir. Endotel aktivasyonu, inflamasyon ve oksidatif stresin orak hücre hastalığı üzerinde etkileri bulunmaktadır. En önemli oküler değişiklikler retinada meydana gelmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit, orak hücre hastalığı, oksidatif stres.

ABSTRACT

This review describes the ocular manifestations of patients with sickle cell disease. Sickle cell disease is one of the most common genetic disease worldwide. The pathophysiology of the disease is not limited to abnormal red blood cells. Endothelial activation, inflammation, and oxidative stress have an effect on the sickle cell disease. The most significant ocular changes occur in the retina.

Key Words: Erythrocyte, sickle cell disease, oxidative stres.

GİRİŞ

Hemoglobinopatilerde klinik yelpaze hemolitik anemi, kronik vaskülopati, ağrılı krizler ve organ yetmezlikleri gibi çok geniş çeşitlilik gösterir. Kliniğin çok çeşitlilik göstermesinin nedeni günümüzde hala tam netlik kazanmamıştır. Hastalığın seyrinde genetik değişiklikler, orak hücre oranı, endotelial hücre aktivasyonu, inflamasyon, oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir. Her eritrositte normal hemoglobin A, iki α ve iki β olmak üzere dört polipeptid zinciri içerir.¹ Hemoglobinopati hastalığında eritrosit içinde, anormal bir hemoglobin türü tanımlanmaktadır ve hastalık otozomal resesif geçiş gösterir.² Hemoglobin -A içindeki β -globin zincirinin oluşumunda rol oynayan gen, kromozom 11p 15.5 üzerinde yer almaktadır. Bu genetik yapı nedeni ile altıncı kodonda nokta mutasyonu ortaya çıkmakta ve bunun sonucunda da bir veya daha fazla anormal β polipeptid zinciri oluşmaktadır.³

Bu anormal β zincirinde altıncı pozisyondaki glutamik asid kalıntısı; hemoglobin C formunda lizinle, hemoglobin S formunda ise valinle yer değiştirmiştir. Böylece oluşan anormal hemoglobin türleri, kendi aralarında biraradalık gösterebildikleri gibi, normal hemoglobin A formu ile de yan yana yer alabilmektedirler. Böylece hemoglobin AS (orak hücre taşıyıcısı), hemoglobin SS (orak hücre hastalığı veya anemisi), hemoglobin SC (orak hücre hemoglobin C hastalığı) veya hemoglobin AC (hemoglobin C taşıyıcısı) gibi hastalık formları oluşmaktadır. Ayrıca α veya β polipeptid (globin) zincirinin yetersiz sentezlenmesi sonucunda talasemi hastalığı görülür. Bu yetersiz sentezlenmeye, orak hemoglobin oluşumu eşlik ederse, ortaya çıkan hastalık, orak hücreli talasemi veya SThal hastalığı olarak adlandırılmaktadır.

1- M.D. Associate Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir/TURKEY
KOÇAK N., nkocak@yahoo.com

2- M.D. Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir/TURKEY
KAYNAK S., retina@retina-gm.com

Geliş Tarihi - Received: 01.06.2012

Kabul Tarihi - Accepted: 04.06.2012

Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:83-88

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Associate Professor,
Nilüfer KOÇAK
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
İzmir/TURKEY

Phone: +90 0505 525 21 43

E-Mail: nkocak@yahoo.com

Orak hücre hastalığı tarihsel olarak her ne kadar kırmızı hücre hastalığı olarak bilinse de patofizyolojisinde eritrosit, endotel, vazoaaktif faktörler ve diğer kan hücreleri arasındaki etkileşimler de rol almaktadır.^{4,5} Retikülositler ve olgunlaşmamış eritrositler orak hücre hastalığında artar ve adezyon moleküllerinin aktive olmasına neden olurlar.

Hastalık aynı zamanda damar tıkanıklığı sürecini de içerir. Lökosit sayısının 15.000 hücre/dl altında olması erken ölüm riski için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir.^{5a} Çocuklarda sadece arteriol ve kapillerler tutulmakta, eritrosit hücre aktivasyonu vardır. Yetişkinlerde hem arter hem venler tutulmaktadır, eritrosit, lökosit ve endotel aktivasyonu olur. Anormal hemoglobin içeren eritrositler, oksijen yetersizliği başta olmak üzere bazı koşullarda orak hücre formuna dönüşüm göstermektedirler.⁶ Hipoksi, asidoz, veya hiperosmolarite durumunda hemoglobin S polimerize olarak, eritrositlerin orak hücreye dönüşmesine yol açar.¹ Sonuçta azalmış hücre esnekliği, hemoliz ve kan viskozitesinde artış; damar tıkanıklıklarının oluşumunu kolaylaştırır. Durağan dönemdeki orak hücre hastalığında da plazmadaki VEGF düzeyi normal bireylerden daha yüksektir.

Her yıl ortalama 250.000 bebek orak hücre hastası olarak doğmakta.⁴ Orak hücreli hemoglobinopatiler sıklıkla orta ve batı Afrika'da saptanmakla birlikte Akdeniz ülkelerinde ve Arabistanda da görülmektedir. Kuzey Amerikada Afrika kökenlilerin %10'nunda hemoglobinopati görülmektedir.^{7,8} Hemoglobin S taşıyıcıları malarial hastalıklardan korunurlar ve bu korunmanın Afrika'da orak hücre hastalık oranını arttırdığı düşünülmektedir.⁴ Hastalığın ortaya çıkış yaşı hastalığın tipine göre değişiklik gösterir. Çocuklarda ilk bulgu olarak büyüme geriliği ve enfeksiyona yatkınlık izlenebilir. Doğumdan sonraki 6. ayda fetal hemoglobin hemoglobin S ile yer değiştirdikten sonra bulgular ortaya çıkmaktadır. Tarama için SC-AS hastalarında 9 yaş, SS ve Sthal hastalarında 13 yaş önerilmektedir.

Proliferatif orak hücre retinopati tarzındaki değişiklikler klinik olarak birinci dekatta başlamakla birlikte, sıklıkla 15-30 yaş arasında görülmektedir.⁹ Yapılan çalışmalarda proliferatif retinopati; SC hastalığında %33, Sthal hastalığında %14, SS hastalığında %3 oranında bildirilmektedir.^{10,11} AS ve AC hemoglobinopatilerde proliferatif retinopati gelişimi bildirilmekle beraber sık görülmemektedir.¹²

Hastalığın en ağır sistemik etkileri SS hastalığında görülmektedir. Bu hastaların mikrovasküler dolaşımalarında damar içi oraklaşma sonucunda hemoliz, artmış eritrosit yapımına rağmen anemi, kemik iliği infarktları sonrasında kemik trabekülasyonu; kafatası, uzun kemikler ve vertebralarda skleroz izlenmektedir.

Ayrıca femur başının aseptik nekrozu, prekapiller arteriollerdeki oraklaşma sonucu ağrılı eklem, kırım ağrıları ve serebrovasküler olaylar görülebilmektedir.¹³ Sistemik bulgular SC, Sthal ve özellikle AS hastalarında daha az görülmektedirler. SC ve Sthal hastaları sadece hafif anemiktirler, sistemik bulguları çok hafif veya yoktur. Buna rağmen bu hastaların hemen hepsinde hastalığın oküler bulguları görülmektedir. AS hastalarında görülen hifema, oküler morbidite yönünde ciddiyet arz etmektedir.^{14,15}

Ön kameradaki oraklaşmış eritrositler trabeküler dışı akımı engelleyerek göziçi basıncını yükseltmekte, ayrıca normal kişilere göre optik disk ve retina kan akımı da etkilenmektedir.¹⁶ Unutulmaması gereken bir diğer nokta ise bu hastalarda asetozolamidin ön kameradaki asidifikasyonu arttırarak oraklaşmayı desteklediğidir.¹⁷

Orak hücreli hemoglobinopati ile anjioid streak birlikliği %1-2 oranında görülmektedir.⁸ Bu oran homozigot SS hastalarında %22'lere kadar çıkmaktadır.¹⁸ Eritrositlerde görülen oraklaşma, gözün herhangi bir mikrovasküler dolaşımında görülebilmektedir.

Oraklaşmış retikülosit ve lökositlerin vasküler endotele yapışması sonucu mikrovasküler staz meydana gelmekte, sonrasında kırmızı hücre geçiş zamanı uzamakta, bunu hemoglobin S polimerizasyonu izlemekte ve böylece damar tıkanıklığı oluşmaktadır.

Ayrıca inflamatuvar sitokinler (tümör nekroz faktör- α , interlökin 1- β), fibrinolitik sistemdeki düzensizlikler ve artmış trombin aktivitesi de vasküler tıkanıklıkların oluşumunda rol oynamaktadırlar.¹⁹

Görülen damar tıkanıklığının yerleşimine göre görme fonksiyonunun etkilenmesi farklı olmaktadır. Konjonktiva damarlarında görülen virgül şeklindeki damar tıkanıklıkları tanı koymada bizlere kolaylık sağlamaktadırlar.^{14,20} Virgül bulgusu en sık SS hastalarında (~%70) görülmektedir.²¹ SC ve Sthal hastalarında daha çok retinal bulgular ön plandadır.

Orbita duvar infarktı, orbital selülit veya orbita kompresyon sendromu olarak iki olayın beraberliği görülebilir.^{22,23} Tekrarlayıcı bilateral lakrimal bez tutulumu eşlik edebilir. Endojen endoftalmi etiolojisinde orak hücre hastalığı düşünülmelidir.

Retinopati patogenezinde oraklaşma oranı, kan viskozitesi ve hematokritin önemi vurgulanmaktadır.²⁴ Orak hücrelerdeki artmış kırılabilirlik etkili bir kan dolaşımının devamının engellemekte ve kan viskozitesinin artmasına neden olmaktadır.

Bu hastalardaki artmış hematokrit değeride viskozitede artışa neden olmaktadır. Retina bulguları proliferatif olan ve olmayan olarak sınıflanmaktadır.

Proliferatif Olmayan Retinal Değişiklikler

Somon rengi lekelenmeler: Oval veya yuvarlak, yaklaşık bir disk çapında preretinal veya yüzeysel intraretinal kanamadır.^{25,26} Oraklaşmış eritrositlerin arteriollerini aniden tıkanması sonucu görülürler. Başlangıçta kan kırmızı renkliken zamanla turuncu veya somon rengine dönmektedir.

İridesent (parıldayan) lekelenmeler: Somon rengi lekelenmeler tarzındaki kanama kalıntıları geri emilirken, retina normal haline dönebileceği gibi hemorajinin intraretinal bölümünün rezorpsiyonu sırasında çok sayıda hemosiderin içeren makrofaj birikimleri, sarı granüller şeklinde küçük retinoskizis boşlukları içinde görünür halde kalmaktadırlar. Bunlar farklı tonlarda küçük inci tanelerini andırır, parıldayan yansımalar verdiklerinden iridesent spot (lekelenmeler) olarak adlandırılmaktadır.^{10,23,26}

Koyu ışınal halkalanmalar: Duyusal retinaya göç eden hiperplastik retina pigment epitel (RPE) hücrelerinin yıldızlı, ışınal görünümüdür.^{26,27} Bu birikim alanlarının üzerindeki duyusal retina sıklıkla incelmıştır. Somon rengi lekelenmeler ve kanama kalıntılarını, koroideadaki lokalize damarsal tıkanıklıkları izleyerek de ortaya çıkabilirler.^{26,27}

Retina damar ağı değişimleri: Arka kutupta ana damarlar genellikle normaldirler. Nadiren santral retinal, dal ve maküler arter tıkanıklıkları bildirilmiştir.²⁸⁻³² Özellikle 40 yaş altında retinal arter tıkanıklıklarında orak hücre hastalığı akıldan tutulmalıdır.²⁸ SS hastalarında %47, SC hastalarında %32 oranında damarsal kıvrımlaşma görülebilmektedir.³³⁻³⁵ Periferik mikrovasküler tıkanıklıklar ise SS hastalarında iki yaş civarında dahi görülebilmektedirler. Orak hücre hastalarında santral ven veya ven dal tıkanıklığı sık değildir.

Maküla değişimleri: Homozigot SS hastalarda maküler arterioller tıkanıklık sıklığı ve sonucunda retina incilmesi ve atrofi görülebilmektedir.³⁶ Bu değişikliklere bağlı olarak ortasında parlak refle olan koyu renkli, oval, konkav bir alan oluşur ve bu bulgu maküler depresyon bulgusu olarak bilinmektedir (37,38). Maküler değişiklikler SS hastalarında %32, SC'de %36 ve SThal hastalarında %20 oranında bildirilmiştir.^{39,40}

Koroidal tıkanıklıklar: Arka silier arter dolaşımındaki perfüzyonun olmaması sonucu gelişmektedir.^{41,42} Koroidal tıkanıklıklar koroid neovaskülarizasyonu ve/veya koyu ışınal lezyonların oluşum mekanizmaları ile birlikte düşünülmektedir.^{41,42} Perfüzyonun olmaması ile birlikte dış retinal atrofi ve RPE hipertrofi de görülebilmektedir.

Optik sinir başı değişimleri: SS hastalarında optik diskte küçük, geçici, kırmızı lekeler tarif edil-

miştir.⁴³ Bu lekeler orak disk bulgusu olarak isimlendirilmektedirler ve disk yüzeyindeki kapiller ve prekapiller arteriollerin orak eritrositlerce tıkanması sonucu oluşmaktadırlar.⁴³ SC ve SS hastalarında disk üzerinde nadirde olsa neovaskülarizasyon bildirilmiştir.⁴⁴

Proliferatif Retinal Değişiklikler

Başlangıç bulgusu periferik retinal arterioller tıkanıklığıdır, sonrasında deniz yelpazesi şekilli neovaskülarizasyon görülmektedir. Bu tomurcuklanmaların vitreus boşluğuna doğru yükselmeleri vitreus kanamasına öncülük etmektedir ve sonuçta vitreusta membran oluşumu ve buna bağlı olarak da traksiyonel ve/veya delikli retina dekolmanı gelişebilmektedir. Orak hücre hastalığında, proliferatif öncesi ve proliferatif evreler tanımlanmıştır. Bugün için kabul edilen klasik sınıflama Goldberg⁴⁵ tarafından beş evreli olarak yapılmıştır.

Goldberg evre I: Periferik arterioller tıkanıklık.

Goldberg evre II: Perfüze olan ve olmayan retina sınırında damarsal şekillenme ve beraberinde periferik arteriovenöz anastomozların oluşması.

Goldberg evre III: Periferik neovaskülarizasyon veya deniz yelpazesi formasyonu.

Buradaki tipik lezyonlardan birisi olan deniz yelpazesi oluşumları, arteriovenöz anastomoz oluşumundan yaklaşık 18 ay sonra görülürler. Yeni oluşan kapillerler başlangıçta ince yelpaze şeklindedirler ve çaplarının küçük olmasından dolayı oftalmoskopide gözden kaçabilirler. En sık üst temporal kadranda ve periferde, daha seyrek olarak da sırası ile alt temporal, üst nazal ve alt nazal kadranda görülmektedirler.¹⁰ Başlangıçta deniz yelpazesi düzdür, iç limitan membran ile arka hyaloid arasındadır ve birer tane besleyici ve boşaltıcı damarı vardır. Zamanla daha fazla sayıda besleyici ve boşaltıcı damarlar oluşur ve sonuçta vitreus içerisine doğru periferik traksiyonel bandlar gelişir. Oluşan traksiyonlar damar ağında kanamalara neden olabilmektedir. Eğer vitreus kanaması deniz yelpazesi lokalizasyonunda kalırsa asemptomatik olabilmekte, aksi takdirde görme keskinliğinde azalmaya neden olabilmektedir.^{10,45} Beraberinde yetersiz kan-retina bariyeri sonucunda erken vitreus dejenerasyonu, kollapsı ve traksiyonu görülebilir.

Goldberg evre IV: Vitreus kanaması. Hemoglobin SC hastalarında daha sık görülürken (~%23), hemoglobin SS'de ~%2-3 oranındadır.⁴⁶ Diğer orak hücreli hemoglobinopatilerde vitreus kanaması çok daha nadirdir.

Goldberg evre V: Traksiyonel ve/veya delikli retina dekolmanı. Proliferatif değişikliklerin en sık görüldüğü heterozigot SC hastalarında daha sıklıktır.⁴⁷ AS ve SS hastalarında çok nadirdir.⁴⁷

Vitreoretinal traksiyonların olmadığı hastalarda dahi retinal iskemi ve atrofi sonucunda retina yırtıkları meydana gelmektedir.

Yapılan çalışmalarda proliferatif retinopati evresindeki hastalarda epiretinal membran⁴⁹ ve maküla deliği⁴⁹ bildirilmiştir. Ayrıca bu hastaların sistematik problemleri sonucunda enfeksiyonlara yatkın oldukları ve endojen endoftalmi olasılığı akılda tutulmalıdır.⁵⁰

Ayrıntı tanı, anamnez, aile öyküsü ve kan tahlilleri (orak hücre taraması, hemoglobin elektroforezi) ile yapılabilir.

Hastaların şikayetleri olmasa dahi yıllık dilatasyonlu fundus muayenelerinin yapılması, patoloji görülen durumlarda floresein anjiografinin çekilmesi olası fundus lezyonlarının tanı, takip ve tedavisinde kolaylık sağlayacaktır.

Deniz yelpazesi lezyonlarının ~%60'ı otoinfarkt yolu ile kapanmakla birlikte, var olan vitreus traksiyonu retina dekolmanına ilerleyebilmektedir.⁵¹ Ayrıca retinada bir bölgedeki deniz yelpazesi lezyonları otoinfarkt olurken diğer alandaki lezyonlar evre V'e ilerleyebilirler. Bu yüzden tedavi endikasyonları çok netlik kazanmamıştır.

Bilateral proliferatif retinopatisi olan, büyük, kabarıklık evre III lezyonu olan, vitreus kanaması olan, diğer gözünü proliferatif retinopati nedeniyle kaybeden hastalar tedavi edilmelidirler. Eğer hastanın tek gözünde küçük bir alanda evre III lezyonu varsa sadece takip edilebilir. Tedavideki temel amaç hastaların evre III aşamasından evre IV ve V aşamasına geçişlerini engellebilmektir.

Kontrollü klinik çalışmalar, besleyici damar fotokoagülasyonu ile deniz yelpazesi lezyonlarının %88 oranında kapandığını göstermişlerdir.⁵² Sonrasında eğer floresein anjiografide hala neovasküler doku izleniyorsa ilave lazer tedavisi yapılabilir.

Lazer fotokoagülasyon tedavisinde dikkat edilmesi gereken nokta, tedavi edilen alanlara tekrar lazer tedavisi yapıldığında, incelmış retinada iatrojenik retina dekolmanı olasılığının yükselmesidir. Ayrıca besleyici damar tedavisi sonrasında koroid neovaskülarizasyonu ve koroid arterlerinde tıkanıklık izlenebilmektedir.^{9,53} Deniz yelpazesi lezyonlarında vitreus kanaması olasılığı açısından, lezyonun etrafına dağıtık lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulamak, besleyici damar tedavisine göre daha emniyetlidir.⁵⁴

Özellikle homozigot SS hastalarında 60'den daha küçük alanda, kabarıklık olmayan deniz yelpazesi lezyonları takip edilebilir, çünkü bu hastalarda lezyonların %86'sı aynı kalır veya kendiliğinden gerileme gösterirler.

Eğer takibimizde olamayacak evre III lezyonları olan hastalar olursa, sadece lezyon bölgesine lazer tedavisi yapmaktansa 360° tedavi yapmak tercih edilebilir.

Çünkü tedaviye rağmen evre III lezyonları retinanın diğer kadrantlarında %34 oranında görülebilmektedirler.⁵⁴ Ayrıca bu hastalara transskleral diod lazer tedavisi de uygulanabilmektedir.⁵⁵ Tek olguluk bir bildiride, evre III-evre IV proliferatif retinopati tedavisinde lazer fotokoagülasyonu öncesinde vitreus içine yapılan bevacizumabın (1.5 mg/0.06 ml) neovasküler dokuda gerilemeye neden olduğu belirtilmiştir.⁵⁶

Ortam opasiteleri (kristal lens kesafeti, vitreus opasiteleri) nedeniyle lezyonların net görülemediği durumlarda, lazer fotokoagülasyonu yerine transkonjonktival krioterapi tercih edilebilir.⁵⁷ Tedavi edilen alanların tekrar tedavisinde retinal yırtık ihtimali bulunmaktadır.

Lazer veya krioterapiye rağmen gerilemeyen veya ilerleyen vitreus kanamalarında, traksiyonel ve/veya yırtıklı retina dekolmanı varlığında pars plana vitrektomi gerekmektedir.⁵⁸

Bu hastaların ameliyatları sırasında normal gözlere oranla ön segment iskemisi, göz içi basıncının (GİB) 25 mmHg civarında olduğu durumlarda dahi optik sinir ve maküla infarktı, genel anestezi sırasında orak hücre krizi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.⁵⁹ Ameliyat sırasında ilave kanamaya yol açmak amacıyla aşırı oksijen verilmesinden kaçınılmalı, rektus kaslarına aşırı traksiyon uygulanmamalı, GİB'nin vasküler perfüzyona yetecek kadar yükseltilmesine dikkat edilmeli, diatermi yerine transskleral krioterapi tercih edilmeli, horizontal meridyene transskleral krioterapi yapılmamasına özen gösterilmeli, çevreyici çökertme uygulandığında GİB'ni düşürmek amacıyla boşaltıcı ponksiyon yapılmalıdır.

Ön segment iskemi riskini azaltmak amacıyla mümkün olduğunca çevreyici çökertme cerrahisinden kaçınılmalıdır. Olası orak hücre krizini önlemek amacıyla vitrektomide kullanılacak sıvıların vücut sıcaklığına yakın olmasına özen gösterilmelidir. Vitreoretinal cerrahide unutulmaması gereken bir diğer nokta atrofik, incelmış retinada basit vitrektomi sırasında dahi kolaylıkla retina yırtığının gelişme riskinin olduğudur.

Ameliyat sonrasında bu hastalarda kan- retina bariyerinin bozuk olması nedeniyle uzamış inflamatuvar süreç için uzun süreli topikal steroid damlası kullanılmalıdır. Hemoglobinopatilerin gelecekteki tedavi protokollerindeki amaç, damar tıkanıklığı sürecinin durdurularak proliferatif retinopati gelişimini önleyebilmektir. Bugün için hayvan çalışmalarında ulaşılmaya çalışılan ufuk, proliferasyonun önlenmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Reynolds AS, Besada E, Winter-Corella C. Retinopathy in patients with sickle cell trait. *Optometry* 2007;78:582-7.
2. Hooper CY, Fraser-Bell S, Farinelli A, et al. Complicated hyphaema: think sickle. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:377-8.
3. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997;337:762-9.
4. Elagouz M, Jyothi S, Gupta B, et al. Sickle Cell Disease and the Eye: Old and New Concepts. *Surv Ophthalmol* 2010;55:359-77.
5. Madigan C, Malik P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part I: sickle cell disease. *Expert Rev Mol Med*. 2006;8(9):1-23. 5a: Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation* 2004;11:129-51.
6. Mehta JS, Whittaker KW, Tsaloumas MD. Latent Proliferative sickle cell retinopathy in sickle cell trait. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:81-2.
7. Myerson RM, Harrison E, Lohmuller HW. Incidence and significance of abnormal haemoglobins. *Am J Med* 1959;26:543.
8. Geeraets WJ, Guerry D. Angoid streaks and sickle cell disease. *Am J Ophthalmol* 1960;49:450-70.
9. Condon PI, Sergeant GR. Behaviour of untreated proliferative sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1980;64:404-11.
10. Goldberg MF. Retinal neovascularization in sickle cell retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977;83:409-31.
11. Goldberg MF. Retinal vaso-occlusion in sickling hemoglobinopathies. *Birth Defects* 1976;12:475-515.
12. Abrahams LS, Goldberg MF. Retinopathy associated with hemoglobin AC. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1410-1.
13. Anthony T.W, Cheung ATW, Miller JW, et al. Comparison of real-time microvascular abnormalities in pediatric and adult sickle cell anemia patients. *Am J Hematol* 2010;85:899-901.
14. TR1 Emerson GG, Luty GA. Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:957-73.
15. Deutsch TA, Weinreb RN, Goldberg MF. Indications for surgical management of hyphema in patients with sickle cell trait. *Arch Ophthalmol* 1984;102:566-9.
16. Goldberg MF. The diagnosis and treatment of secondary glaucoma after hyphema in sickle cell patients. *Am J Ophthalmol* 1979;87:43-9.
17. Walton W, von Hagen S, Grigorian R, et al. Management of traumatic hyphema. *Surv Ophthalmol* 2002;47:297-334.
18. Condon PI, Sejeant GR. Ocular findings in elderly cases of homozygous sickle-cell disease in Jamaica. *Br J Ophthalmol* 1976;60:361-4.
19. Cao J, Mathews MK, McLeod DS, et al. Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1999;83:838-46.
20. TR8 Lima CS, Rocha EM, Silva NM, et al. Risk factors for conjunctival and retinal vessel alterations in sickle cell disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:234-41.
21. Nagpal KC, Asdourian GK, Goldbaum MH, et al. The conjunctival sickling sign, hemoglobin S, and irreversibly sickled erythrocytes. *Arch Ophthalmol* 1977;95:808-11.
22. Ganesh A, Al-Zuhaibi S, Pathare A, et al. Orbital infarction in sickle cell disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:595-601.
23. Procianoy F, Branda'o Filho M, Cruz AA, et al. Subperiosteal hematoma and orbital compression syndrome following minor frontal trauma in sickle cell anemia: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71:262-4.
24. Horne MK III. Sickle-cell anemia as a rheologic disease. *Am J Med* 1981;70:288-98.
25. Gagliano DA, Goldberg MF. The evolution of salmon-patch hemorrhages in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1814-5.
26. Welch RB, Goldberg MF. Sickle-cell hemoglobin and its relation to fundus abnormality. *Arch Ophthalmol* 1966;75:353-62.
27. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FAJ, et al. Sickle cell disease; a general overview. *Neth J Med* 2004;62:364-74.
28. Liem RI, Calamaras DM, Chhabra MS, et al. Sudden-onset blindness in sickle cell disease due to retinal artery occlusion. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:624-7.
29. Stevens TS, Busse B, Lee CB, et al. Sickling hemoglobinopathies; macular and perimacular vascular abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1974;92:455-63.
30. Brown GC, Magargal LE, Shields JA, et al. Retinal arterial obstruction in children and young adults. *Ophthalmology* 1981;88:18-25.
31. Elsharawy MA, Moghazy KM. Peripheral Arterial Lesions in Patient with Sickle Cell Disease. *EJVES* 2007;14:15-8.
32. Brown GC, Reber R. An unusual presentation of branch retinal artery obstruction in association with ocular neovascularization. *Can J Ophthalmol* 1986;21:103.
33. Nagpal KC, Goldberg MF, Rabb MF. Ocular manifestations of sickle hemoglobinopathies. *Surv Ophthalmol* 1977;21:391-411.
34. Welch RB, Goldberg MF. Sickle-cell hemoglobin and its relation to fundus abnormality. *Arch Ophthalmol* 1970;84:485-90.
35. Kabakow B, Van Weimokley SS, Lyons HA. Bilateral central retinal artery occlusion: occurrence in a patient with cortisone-treated systemic lupus erythematosus, sickle cell trait and active pulmonary tuberculosis. *Arch Ophthalmol* 1955;54:670-6.
36. Cusick M, Toma HS, Hwang TS, et al. Binasal visual field defects from simultaneous bilateral retinal infarctions in sickle cell disease. *Am J Ophthalmol* 2007;143:893-6.
37. Shakoor A, Blair NP, Shahidi M. Imaging retinal depression sign in sickle cell anemia using optical coherence tomography and the retinal thickness analyzer. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1278-9.
38. Witkin AJ, Rogers AH, Ko TH, et al. Optical coherence tomography demonstration of macular infarction in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:746-7.
39. Goldbaum MH. Retinal depression sign indicating a small retinal infarct. *Am J Ophthalmol* 1978;86:45-55.
40. Marsh RJ, Ford SM, Rabb MF, et al. Macular vasculature, visual acuity, and irreversibly sickled cells in homozygous sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1982;66:155-60.
41. Condon PI, Serjeant GR, Ikeda H. Unusual chorioretinal degeneration in sickle cell disease: possible sequelae of posterior ciliary vessel occlusion. *Br J Ophthalmol* 1973;57:81-8.
42. Dizon RV, Jampol LM, Goldberg MF, et al. Choroidal occlusive disease in sickle cell hemoglobinopathies. *Surv Ophthalmol* 1979;23:297-306.
43. Van Meurs JC. Ocular findings in sickle cell patients on Curaçao. *Int Ophthalmol* 1991;15:53-9.
44. Condon PI, Serjeant GR. Ocular findings in hemoglobin SC disease in Jamaica. *Am J Ophthalmol* 1972;74:921-31.

45. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1971;71:649-65.
46. Clarkson JG. The ocular manifestations of sickle-cell disease: a prevalence and natural history study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992;90:481-504.
47. Condon PI, Serjeant GR. Ocular findings in homozygous sickle cell anemia in Jamaica. *Am J Ophthalmol* 1972;73:533-43.
48. Carney MD, Jampol LM. Epiretinal membranes in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987;105:214-7.
49. Mason JO III. Surgical closure of macular hole in association with proliferative sickle cell retinopathy. *Retina* 2002;22:501-2.
50. Chang MA, Rizen M, Jun AS. Bilateral endogenous endophthalmitis in a patient with hemoglobin SC disease. *Can J Ophthalmol* 2005;40:768-71.
51. Nagpal KC, Patrianakos D, Asdourian GK, et al. Spontaneous regression (autoinfarction) of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1975;80:885-92.
52. Jacobson MS, Gagliano DA, Cohen SB, et al. A randomized clinical trial of feeder vessel photocoagulation of sickle cell retinopathy: a long-term follow-up. *Ophthalmology* 1991;98:581-5.
53. Condon PI, Jampol LM, Ford SM, et al. Choroidal neovascularisation induced by photocoagulation in sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1981;65:192-7.
54. Farber MD, Jampol LM, Fox P, et al. A randomized clinical trial of scatter photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1991;109:363-7.
55. Seiberth V. Trans-scleral diode laser photocoagulation in proliferative sickle cell retinopathy. *Ophthalmology* 1999;106:1828-9.
56. Siqueira RC, Costa RA, Scott IU, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection associated with regression of retinal neovascularization caused by sickle cell retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:834-5.
57. Goldbaum MH, Fletcher RC, Jampol LM, et al. Cryotherapy of proliferative sickle retinopathy, II: triple freeze-thaw cycle. *Br J Ophthalmol* 1979;63:97-101.
58. Goldbaum MH, Peyman GA, Nagpal KC, et al. Vitrectomy in sickling retinopathy: report of five cases. *Ophthalmic Surg* 1976;7:92-102.
59. Leen JS, Ratnakaram R, Del Priore LV, et al. Anterior segment ischemia after vitrectomy in sickle cell disease. *Retina* 2002;22:216-9.