



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEDAVİSİZ GERİLEYEN PREMATÜRE RETİNOPATİLİ OLGULARLA
PREMATÜRE RETİNOPATİSİ GELİŞMEYEN PREMATÜRE OLGULARIN
GÖZ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zişan ONARAN ÜNER

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEDAVİSİZ GERİLEYEN PREMATÜRE RETİNOPATİLİ OLGULARLA
PREMATÜRE RETİNOPATİSİ GELİŞMEYEN PREMATÜRE OLGULARIN
GÖZ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zişan ONARAN ÜNER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Meral YILDIZ

BURSA-2019

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	13
Bulgular.....	19
Tartışma ve Sonuç.....	27
Ekler.....	37
EK-1: Tablolar ve Şekiller Dizini.....	37
EK-2: Kısaltmalar.....	38
Kaynaklar.....	39
Teşekkür.....	47
Özgeçmiş.....	48

ÖZET

Amaç: Tedavisiz gerileyen prematüre retinopatili (PR) olgularla, PR gelişmeyen prematüre olguların geç dönem refraktif kusurlarının, göz ön ve arka segment bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2009 ile Aralık 2014 arasında prematüre doğum öyküsü olan ve PR takipleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılan, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun, 5-10 yaş arasında 56 olgunun 112 gözünün bulguları dosyalarından geriye dönük tarandı. Her iki gözü de ortalama 45 hafta ve üzerinde tedavisiz gerileyen PR'li olgular grup 1, PR gelişmeyen olgular grup 2 olarak iki gruba ayrıldı. Tüm olguların refraksiyon, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EDGK), göz içi basıncı (GİB), aksiyel uzunluğu (AU), maküla, peripapiller retina sinir lifi (RSLT) ve koroid kalınlıkları incelendi. Biyomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri ve şaşılık durumları kayıt edildi.

Bulgular: Tedavisiz gerileyen PR'li olguların tamamı hafif PR (evre 1 veya "artı" hastalığın eşlik etmediği evre 2) idi. Gruplar istatistiksel olarak doğum haftası (DH), doğum ağırlığı (DA), son muayene yaşı ve olgu sayısı bakımından benzerdi. Tedavisiz gerileyen PR'li olgular ile PR gelişmeyen olguların sferik ekivalan (SE), miyopik, hipermetropik ve astigmatik refraksiyon değeri, ametropi, ambliyopi oranı, GİB ve AU'ları da istatistiksel olarak benzer tespit edildi. Grupların ortalama EDGK'ları benzer olup grup 1'de $0,98 \pm 0,07$, grup 2'de $0,98 \pm 0,05$ idi ($p=0,716$). Şaşılık oranı grup 1'de %10,3, grup 2'de %14,8 idi. Bu değerler arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,70$) ve ezotropyya dominant tipti. Grup 1 ve grup 2'deki olguların merkezi fovea ($246,09 \pm 26,45$; $231,19 \pm 17,84$) ve santral maküla kalınlıkları ($281,43 \pm 19,28$; $274,63 \pm 15,25$) arasında istatistiksel anlamlı fark olup, grup 1'deki olguların merkezi fovea ve santral makülaları daha kalındı ($p=0,001$; $p=0,042$). Doğum haftası ve doğum ağırlığı ile merkezi fovea ve santral maküla kalınlığı arasında negatif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi. Grup 1'deki olguların nazal RSLT kalınlıklarının grup 2 'deki olgulara

göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ince ($p=0,006$), temporal RSLT kalınlıklarının ise istatistiksel olarak anlamlı derecede kalın olduğu izlendi ($p=0,001$). Grup 1'deki olguların grup 2'deki olgulara göre ortalama subfoveal ve nazal koroid kalınlıkları istatistiksel anlamlı derecede inceydi ($p=0,019$; $p=0,017$). Doğum haftası ve doğum ağırlığı ile RSLT ve koroid kalınlıkları arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Maküla, RSLT ve koroid kalınlıkları ile EDGK arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Tartışma ve Sonuç: Tedavisiz gerileyen PR'li ve PR gelişmeyen prematüre olgularda ciddi görsel bozukluk yoktu. Tedavisiz gerileyen PR'li olguların OKT ile değerlendirilen maküla, RSLT ve koroid parametrelerinde kalıcı etkiler görüldü. Ancak görme keskinliği ile ilişki tespit edilmedi. Yapısal değişikliklerin klinik önemini ve görme keskinliği ile ilişkisini daha iyi anlamak için geniş hasta sayıları ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prematürite, prematüre retinopatisi, refraktif durum, optik koherens tomografi, maküla, retina sinir lifi kalınlığı, koroid kalınlığı

SUMMARY

Purpose: Retrospective evaluation of long term refractive outcome, anterior and posterior segment findings of preterm infants with spontaneous regression retinopathy of prematurity and without retinopathy of prematurity (ROP).

Materials and Methods: The data of 112 eyes of 56 patients between the ages of 5-10 years who had a premature birth between August 2009 and December 2014 and who were followed up at the Department of Ophthalmology of Uludağ University Medical Faculty were examined retrospectively. Patients were divided into two groups with ROP who spontaneously regressed on average 45 weeks or more were as group 1 and group 2 without ROP. Refraction, best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), axial length (AL), macular, peripapillary retinal nerve fiber thickness (RNFL) and choroidal thickness were evaluated in all cases. Biomicroscopic anterior and posterior segment examinations and strabismus were recorded.

Results: All of the cases with spontaneous regression were mild PR (stage 1 or stage 2 without "plus" disease). The groups were statistically similar in terms of birth week (DH), birth weight (DA), final examination age and number of cases. Spherical equivalent (SE), myopic, hypermetropic and astigmatic refractive error, ametropia, amblyopia ratio, IOP and AL were also found to be statistically similar in patients with spontaneously regressed ROP and those without ROP. The mean BCVA of the groups was similar and was 0.98 ± 0.07 in group 1 and 0.98 ± 0.05 in group 2 ($p = 0.716$). Strabismus rates were 10.3% in group 1 and 14.8% in group 2. There was no statistical difference between these values ($p = 0.70$) and esotropia was the dominant type. There was no statistically significant difference between central foveal ($246,09 \pm 26,45$; $231,19 \pm 17,84$) and central macular thickness ($281,43 \pm 19,28$; $274,63 \pm 15,25$) in group 1 and group 2. Central fovea and central macules were thicker in group 1 ($p = 0.001$; $p = 0.042$). A statistically significant negative correlation was found between gestational age and birth weight and

central foveal and central macular thickness. The nasal RNFL thickness of the patients in group 1 was found to be statistically significantly thinner ($p = 0.006$) than those in group 2, whereas the temporal RNFL thicknesses were statistically significantly thicker ($p = 0.001$). The mean subfoveal and nasal choroidal thickness of the patients in group 1 was found to be statistically slim ($p = 0.019$; $p = 0.017$). No significant relationship was found between RNFL and choroidal thickness at birth week and birth weight. There was no statistically significant relationship between macular, RNFL and choroidal thickness and BCVA.

Discussion and Conclusion: There was no significant visual impairment in the premature cases with and without PR who with spontaneous regression retinopathy of prematurity. Permanent effects on macular, RNFL and choroidal parameters evaluated by OCT were observed in patients with spontaneous regression retinopathy of prematurity. However, there was no correlation with visual acuity. Prospective studies with large numbers of patients are needed to better understand the clinical significance of structural changes and their relationship with visual acuity.

Keywords: Prematurity, retinopathy of prematurity, refractive state, optical coherence tomography, macula, retinal nerve fiber thickness, choroidal thickness

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR), erken doğan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen proliferatif bir retina damar hastalığıdır. Prematüre retinopatisi tüm dünyada yenidoğan ve çocukluk döneminde potansiyel olarak önlenabilir körlüğün önde gelen nedenidir (1). Artan prematüre doğum sıklığı ve yeni doğan bakımındaki gelişmeler ile daha küçük bebeklerin yaşatılabilirliği, PR insidansının, başlangıç zamanının ve progresyon oranının değişmesine neden olmuştur. Prematüre retinopatisi nedenli körlüklerin engellenmesinde en önemli basamak uygun tarama stratejisi ile tedavi ihtiyacı olan bebeklerin tespit edilmesidir. Prematüre retinopatisi gelişen bebeklerin büyük kısmında hastalık alevlenmeden seyreder ve genellikle herhangi bir görsel sekel bırakmadan kendiliğinden tedavisiz gerileme gösterir. Fakat bazı bebeklerde ileri PR gelişerek bilateral retina dekolmanı (RD) ve total körlük gibi ciddi sonuçlara neden olabilir (2-5). Yapılan çalışmalarda gerek tedavi olmuş gerekse tedavi olmaksızın kendiliğinden gerilemiş olguların geç dönemde şaşılık, katarakt, glokom, vitreoretinal değişiklikler, vitreus traksiyonları, retinal yırtıklar, RD gibi göz bozukluklarına daha fazla yatkın oldukları gösterilmiştir (3-9). Tanımlanan bu patolojilerin tedavilerinin çoğunlukla mümkün olması ise erken tanının önemini artırmaktadır.

Prematüre bebeklerde, özellikle PR gelişenlerde göz gelişimi ve daha sonraki emetropizasyon süreci etkilenebilir ve genellikle miyopi ile sonuçlanır (10,11). Emetropize olmamak sadece miyopiye değil, hipermetropi, astigmatizma ve anizometropi gibi refraktif hatalara da neden olabilir (12). Önceki çalışmalar prematüritenin sadece hastaların ön segmentini etkilemediğini aynı zamanda retina, optik sinir ve görsel korteksi de etkilediğini göstermiştir (13-15).

Prematüre çocuklarda foveal gelişimde olan değişiklikler normal retina gelişimi ve fonksiyonunun bozulmasına yol açabilir (16). Prematüre retinopatisi gelişen olgularda foveal kalınlığının arttığı ancak bunun aksine

santral koroid kalınlığında belirgin incelme olduğu bildirilmiştir (17). Birçok çalışmada prematüre çocukların term çocuklara göre daha ince ortalama RSLT kalınlığına sahip olduğu da gösterilmiştir (18-20). Ancak literatürde çok az alışma Spektral Domain-Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) kullanarak benzer doğum haftası (DH) ve yaşa sahip tedavisiz gerileyen PR'li olgularla, PR gelişmeyen olguların maküla, retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve koroid kalınlığını incelemiştir. Biz bu çalışmada prematüre olguların SD-OKT ile maküla, RSLT ve koroid kalınlıklarını değerlendirdik. Elde ettiğimiz bilgileri literatür verileri ışığında yorumlayıp, PR'nin tedavisiz gerilemesinin refraktif duruma, görsel fonksiyonlara, arka segmente etkisini ve bunların ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi, retina damarlanması henüz tamamlanmamış immatür retina yapısına sahip prematüre bebeklerde ortaya çıkan bir hastalıktır. İlk kez Terry tarafından 1942 yılında lens arkasında fibroblastik bir kitlenin varlığı nedeniyle retrolental fibroplazi olarak tanımlanmıştır (21). Daha sonraki yıllarda gelişmemiş retinadaki proliferasyonun neovaskülarizasyon ve buna ikincil gelişen vasküler retinopati olduğu gösterilmiştir (22). Günümüzde tüm dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan ve çocukluk döneminde önlenebilir körlüğün en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (23).

Epidemiyoloji

Prematüre retinopatisi erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hastalığıdır. Doğum haftası ve doğum ağırlığının (DA) azalması ile ters orantılı olarak insidansı artar. Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin özelliklerine göre sıklığı değişkenlik gösterir. Dünya genelinde PR nedenli körlük insidansı 1:820, prevalansı yılda 50.000 dir (24). Son zamanlarda artan çoğul gebelikler ve neonatolojideki teknolojik gelişmeler nedeni ile yaşam şansının 24 haftaya inmesi, prematüre bebeklerin hayatta kalma oranlarının artması nedeniyle PR günümüzde halen ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde PR riskinin olmadığı, 28 haftadan büyük birçok bebekte hafif PR geliştiği ve tedaviye ihtiyaç duyulmadığı bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde daha matür bebeklerde ciddi PR gelişebilmektedir ve bu ülkelerde ciddi PR gelişen bebeklerin ortalama DA 1500 gram iken gelişmiş ülkelerde ciddi PR gelişen bebeklerin ortama DA 750 gramdır (25, 26). Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli

bir çalışmada ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve DH daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gereken ileri evre PR geliştiği bildirilmiştir (27).

Risk Faktörleri

Prematüre retinopatisi multifaktöriyel bir hastalık olup gelişiminde düşük DA, düşük DH ve oksijen disregülasyonu en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (28). Cryoterapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) çalışmasında da (29) düşük DA, düşük DH, beyaz ırk, çoğul doğum, hastane dışı doğum gibi faktörler eşik hastalık gelişimi için artmış risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Bu risk faktörleri dışında oksijen tedavisi, kan transfüzyonu, ışık maruziyeti, sepsis, intrakraniyal kanama gibi faktörler de PR gelişiminde suçlanmaktadır (30). Doğumdan sonraki haftalarda bebeğin düşük ağırlık kazanımı ile ciddi PR gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir (31).

Prematüre Retinopatisinde Patogenez ve Sınıflandırma

Retina gestasyonun 4. ayına kadar damar içermeyen tek dokudur. Bu aydan sonra optik diskten başlayıp perifere doğru hyaloid damarlar ilerler. Retinanın nazal bölgesi 36. haftada, temporal bölgesi ise 40. gestasyonel haftada tamamen vaskülerize olur (32). Prematüre retinopatisinin patogenezi tam bilinmemekle beraber iki aşamalı süreçte geliştiği düşünülmektedir. Prematüre bebekte intrauterin ortamda başlayan retinal vaskülarizasyon herhangi bir hasarlandırıcı nedenle duraklar. Uzamış hiperoksi, asfiksi, asidoz, hipotermi ve E vitamini eksikliği gibi etkenler ilk hasarlanmanın olası nedenleridir. Prematüre retinopatisinin erken döneminde (Faz I) hiperoksi nedeniyle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve eritropoetinin baskılanması, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) yokluğu, doğum sonrası büyümenin iyi olmaması normal vasküler gelişimi inhibe eder. Ancak retina gelişimi devam eder, fakat vaskülarizasyonu bozulduğu için ihtiyacı olan oksijen karşılanamaz ve hipoksik hale gelir. Karşılaşılan hipoksi 2. fazı

başlatır (Faz II). Hipoksinin etkisiyle VEGF, IGF-I ve eritropoetin gibi maddelerin düzeylerinde artış olur ve neovaskülarizasyon başlar, vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Neovaskülarizasyon, sızıntı, ödem oluşumuna ve görme kaybına yol açan retina dekolmanına neden olabilir (33).

Prematüre retinopatisinin sınıflandırılması takip, tedavi standardizasyonu ve gerekli durumlarda müdahale için gereklidir. Sınıflandırma International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)'a göre yapılmıştır (34).

ICROP Sınıflaması'na göre hastalığın şiddetini 4 etken belirler;

a) Retina tutulumunun lokalizasyonu zonlarla ifade edilir.

b) Retina tutulumunun yaygınlığı saat kadranı ile ifade edilir.

c) Retinopatinin ciddiyeti evre olarak ifade edilir.

d) Retina arka kutup damarlarında tortuosite ve dilatasyon varlığı "Plus Hastalık" olarak ifade edilir.

Lokalizasyon

Zon 1: En içteki zondur, daire şeklindedir. Merkezi optik disk ve çapı optik disk makula mesafesinin 2 katı kadardır.

Zon 2: Zon 1 sınırından nazalde ora serrataya, temporalde ekvatora uzanır. Daire şeklindedir.

Zon 3: Zon 2'nin dışında uzanan rezidüel hilal şeklindeki retinal alandır. Temporalde ora serratada sonlanır.

Evreleme

Evre 1: Demarkasyon Hattı: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran ince fakat kesin bir hattır. Demarkasyon hattı retina düzleminindedir.

Evre 2: Ridge: Evre 1'deki demarkasyon hattı büyür, yükseklik ve genişlik kazanır. Ridge retina planından yüksektedir.

Evre 3: Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon: Neovaskülarizasyon ridgeden vitre içine yayılır. Evre 2'ye göre ridge daha düzensizdir.

Evre 4: Kısmi retina dekolmanı: Bu evre retina dekolmanı ile karakterizedir. Foveayı kapsayıp kapsamamasına göre ikiye ayrılır.

-Evre 4A: Ekstrafoveal: Santral makulayı tutmadan periferde oluşan konkav, traksiyonel tipte bir dekolmandır.

-Evre 4B: Foveal: Foveayı tutan subtotal retina dekolmanıdır. Fovea tutulduğunda görsel prognoz kötüdür.

Evre 5: Total retina dekolmanı: Retina dekolmanı traksiyoneldir ve genellikle huni şeklindedir.

Tutulum Miktarı

Hastalığın yayıldığı alan saat 1-12 arasında saat kadranı veya 30 derecelik meridyenler (saat kadranı) olarak ifade edilir. Yayılım devamlı veya kesintili olabilir.

Artı (Plus) Hastalık

Arka kutuptaki venlerde dilatasyon artışı ve arterlerde tortuosite artışı, vitreus hemorajisi ve bulanıklığı, iris damarlarında genişleme, pupiller dilatasyonun zayıf olması (rijid pupil) "Plus Hastalık" olarak ifade edilir. Evrenin yanına "+" sembolü eklenerek hastalık varlığı gösterilir. Prematüre retinopatisi şiddetinin en önemli göstergesidir.

Artı öncesi (Preplus) Hastalık

Arka kutup damarlarda plus hastalık olarak tariflemeye yetersiz fakat anormal dilatasyon ve tortuosite olmasıdır.

Belirli bir standart içerisinde tanımlanan PR'nin tedavi süreci de belirli bir standart çerçeve içerisinde yapılmaktadır. Bu çerçeve içerisinde yer alan tedavi kriterleri;

-İlk kullanılan PR'de kriyoterapinin etkinliğini değerlendirmek için yapılan CRYO-ROP çalışmasında (29) tanımlanmış olan "Eşik Hastalık (Threshold Disease)" kriterleridir.

-Daha sonra ise eşik hastalık kriterlerine göre daha erken dönemde yapılan tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ET-ROP) çalışmasında (35) tanımlanmış olan "Eşik Öncesi Hastalık (Prethreshold Disease)" kriterleridir.

Eşik (Threshold) Hastalık: Zon 1 ya da zon 2'de evre 3 ve "artı" hastalık varlığında, 5 ardışık saat kadranı ya da ardışık olmayan 8 saat kadranında tutulum olarak tanımlanır. Eşik hastalık tespit edilen bebekler 72 saat içinde periferik ablatif tedaviye alınmalıdırlar.

Eşik öncesi (Prethreshold) Hastalık: Günümüzde kullanılmakta olan tedavi kriterleri olup kendi içinde "Yüksek Riskli Eşik Öncesi Hastalık" veya "Tip 1 Hastalık" ile "Düşük Riskli Eşik Öncesi Hastalık" veya "Tip 2 Hastalık" olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Tip 1 hastalık tespit edildiğinde 48 saat içinde tedavi önerilirken, Tip 2 hastalık tespit edildiğinde ise yakın takip önerilmektedir (35).

Tip-1 Hastalık;

-Zon 1' de Plus Hastalıkla birlikte herhangi bir evre PR veya

-Zon 1' de Plus Hastalık olmadan Evre 3 PR veya

-Zon 2' de Plus Hastalık ile birlikte Evre 2 veya Evre 3 PR

Tip-2 Hastalık;

-Zon 1' de Plus Hastalık olmadan Evre 1 PR veya Evre 2 PR veya

-Zon 2' de Plus Hastalık olmadan Evre 3 PR

Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi (APROP)

Nadir görülen, hızlı progresyon gösteren, ciddi bir PR formudur. Genelde arka kutupta ven ve arterlerin tortuosite ve dilatasyonu mevcuttur.

Vasküler ve avasküler retina sınırında hemorajiler izlenir. Önemli bir özelliği de Evre 1'den Evre 5'e doğru klasik evreleri izlememesidir.

Klinik Seyir

Prematüre retinopatisinin seyri postnatal (PN) yaştan ziyade postmenstrüel (PM) yaş ve hastalığın lokalizasyonu ile ilişkilidir. Prematüre retinopatisi PM 30-32. haftada başlayabileceği gibi tipik olarak 34. haftada başlar, 40-45. gebelik haftalarına kadar düzensiz ilerler, çoğunlukla kendiliğinden düzelir. Doğum ağırlığı ≤ 1250 gram olan bebeklerin üçte ikisinde PR gelişirken, bunların %6'sında ciddi hastalık nedeniyle tedavi gerekir (36). Evre 1 ve 2 hafif PR olarak tanımlanır ve bu iki evre evre 3'e ilerleme göstermezse görmede sekel bırakmadan düzelir. Evre 3, 4 ve 5'te görme kaybı ve/veya körlük riski yüksektir. Gerileme sonrası posterior polde veya retina periferinde retinal ve vasküler anomaliler oluşabilir, maküla distorsiyonu, maküler heterotopi, vasküler düzleşme gibi görme işlevi kaybına neden olabilecek bulgular görülebilir (37).

Tarama-Takip

Ülkemizde gebelik yaşı 32 hafta ve altında (≤ 32 hafta) veya DA 1500 gram ve altında (≤ 1500 gram) doğan tüm bebekler ile DH 32 hafta üstünde (> 32 hafta) veya DA 1500 gram üstünde (> 1500 gram) olup "kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış" veya "bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü" prematüre bebeklerin taranması uygundur (27).

Prematüre retinopatisine bağlı çocukluk çağı körlüklerini azaltmanın en önemli parçası iyi bir PR tarama programıdır. Tarama tedaviye ihtiyacı olan ve takip gerektiren bebeklerin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Retinadaki muayene bulgularına göre takip muayeneleri belirlenir.

Tarama muayenelerinin sonlandırılabilceği durumlar;

-Tam retinal vaskülarizasyon (Bu kriter özellikle anti-VEGF ajan alan hastalarda daha da önemlidir.)

-Daha önceki tarama muayenelerinde zon 1 veya 2'de PR saptanmamış ve retinal vaskülarizasyonun zon 3'e ulaşmış olması (eğer oftalmolog zon konusunda şüpheliyse veya bebek PM 35 haftadan küçük ise tekrar muayeneleri önerilir.)

-Daha önceki tarama muayenelerinde eşik öncesi veya daha kötü bir PR saptanmamış ve PM 45 haftaya ulaşmış bebekler

-Regrese olan PR; reaktivasyon veya progresyon gösterme riski taşıyabilecek anormal vasküler doku olmamasıdır (38).

Prematüre retinopatisinin gerilemesi tipik olarak 38-39. haftalarda başlar ve evrenin gerilemesi ve/veya retina damarlarının daha periferik bölgelere ilerlemesi ile karakterizedir (39). İlerleyici aktif hastalık varlığında hastalık ciddiyetinde artış olmadığında, demarkasyon hattında pembeden beyaza renk değişimi olduğunda, damarlar demarkasyon hattını aştığında ve aktif PR'nin yerini skar dokusu aldığında ve bunlar en az iki muayenede tespit edildiğinde takip kesilebilir (40).

Tedavi olsun veya olmasın PR gelişen tüm bebeklerin olası oftalmolojik problemler açısından taburculuktan sonra 6 ay-1 yıl içinde tekrar değerlendirilmesi, ciddi PR gelişmiş veya tedavi uygulanmış hastaların en az 5 yaşına kadar takibi önerilmektedir (41).

Tedavi

Prematüre retinopatisi tedavisinde minimal komplikasyon ve maksimum nöronal koruma ile yeni damarların hızlı rezolüsyonu sağlanmalıdır.

1) Lazer fotokoagülasyon: Tedavide periferik avasküler retinanın ablasyonuna dayanan kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyon yapılır. Retinal ablasyon "eşik hastalık" ve "yüksek riskli eşik öncesi" hastalıkta endikedir.

Periferik retinanın ablasyonu iskemik retinanın ortadan kalkmasını sağlayarak vazoproliferatif maddelerin salınımını azaltır ve hastalık geriler. Lazer tedavisi görsel ve anatomik sonuçlarının daha iyi olması nedeniyle kriyoterapiye tercih edilmektedir (35).

2) İntravitreal anti-VEGF tedavi: İntravitreal anti-VEGF ajanlar PR tedavisinde umut verici alternatif bir tedavi yöntemidir. Amerikan Pediatri Akademisi (38) Bevacizumab'ın zon 1 evre 3 PR + "artı" hastalıkta düşünülebileceğini ancak dozu, optimal zamanlaması, güvenliği ve etkinliği konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır. Agresif posterior prematüre retinopatisi, immatür maküla, yetersiz pupil dilatasyonu (rijid pupilla), hemorajik veya bulanık vitreus mevcutsa veya hastanın klinik durumu genel anestezi için uygun değilse tedavide intravitreal Anti-VEGF uygun olduğu tespit edilmiştir (27). Enjeksiyon sonrası antianjiyotik ilaçların serum VEGF düzeylerini azalttığı gösterilmiş ve vücudun diğer bölgelerinde gelişmekte olan vasküler yapılar üzerine etkileri ile ilgili kaygılar olduğu bildirilmiştir (42).

3) Lens koruyucu pars plana vitrektomi: Makülanın etkilenmediği traksiyonel RD'de (evre 4A) uygulanabilir. Başarılı cerrahiye rağmen evre 4B ve evre 5'de görsel sonuçlar kötüdür.

Prognoz

Hastalığın seyri değişken olup; zon 1 başlangıçlı, hızlı seyirli hastalık, "artı" hastalık ve RD kötü prognoz belirtileridir. Zon 2 başlangıçlı ve yavaş seyirli hastalık genellikle tam iyileşme veya parsiyel retinal skar ile sonuçlanır. Bu süreç 1 yıl kadar sürebilir. Zon 3 başlangıçlı olanlar en iyi prognozu gösterir ve tam iyileşme görülür (43). 766 hastanın takip edildiği bir çalışmada, hastaların %90'ında PR gerilemesinin PM 38-44. haftalarda olduğu saptanmış, zon 2'den zon 3'e gerileyen hastaların %99'unda prognozun çok iyi olduğu ve zon 3'e sınırlı durumlarda parsiyel veya total RD'nin olmadığı bildirilmiştir (36).

Komplikasyonlar

Prematüre retinopatisi çoğunlukla kendiliğinden geriler. Ancak gerileme sonrası anatomik ve görsel sekel gelişebilir. Normal popülasyona oranla daha sık ve erken izlenen katarakt, glokom, yüksek miyopi, retinal yırtık ve RD gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (4, 5, 8, 44, 45). Uluslararası ROP Sınıflandırma Komitesi (46) tarafından gerileme sonrası rezidüel değişiklikler periferik retinayı ve arka kutbu etkileyenler olarak gruplandırılmıştır. Her iki bölgedeki değişiklikler de damarsal ve retinal değişiklikler olarak iki alt bölümde sınıflandırılmıştır.

Periferik vasküler değişiklikler: Periferik vaskülarizasyonda yetersizlik, retina damarlarında anormal bölünme, birbirleriyle bağlantılı ve telenjektazik değişiklikler.

Periferik retina değişiklikleri: Periferik retinada kırışıklıklar ve pigmenter değişiklikler, retinada incelme ve katlantılar, vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri, vitre içi membranlar, lattice benzeri lezyonlar, retinal yırtıklar, traksiyonel veya regmatojen retina dekolmanı.

Arka segment vasküler değişiklikleri: Damar kıvrımlarında artış, temporal damar arklarında düzleşme ve insersiyon yerindeki açının daralması.

Arka segment retinal değişiklikler: Pigmenter değişiklikler, makülada distorsiyon ve ektopi, makülanın perifere doğru çekilmesi ve katlantı oluşumu, optik diske doğru retinal çekinti.

Refraktif Değişiklikler: Prematüre bebeklerde PR'den bağımsız olarak miyopi, astigmatizma, anizometri görülebilmektedir. Prematürite ve PR'nin şiddeti arttıkça refraktif bozukluk oranları artar (47). Miyopi prematüre bebeklerde bildirilen en sık refraktif bozukluktur (10).

Şaşılık ve Ambliyopi: Prematüre retinopatisi gelişen olgularda normal popülasyona göre şaşılık, nistagmus, ambliyopi sıklığı artar (9, 44, 48). Şaşılık oranı ileri evre ve posterior yerleşimli olanlarda daha sıktır. Olgularda en sık ezotropeya ile karşılaşılmaktadır. Maküladaki ektopik lokalizasyon yalancı şaşılığa yol açabilir (49).

Katarakt-Glokom: Prematüre retinopatisi öyküsü olan olgularda daha erken dönemde ve daha sık katarakt gelişir (3). Bu olgularda katarakt primer olarak gelişebilir çünkü bu bireylerde normal fizyoloji bozulmuştur. Prematüre retinopatisi olgularda glokom patogenezinde klasik bilinen mekanizma RD'ye sekonder açı kapanması glokomudur. Çalışmalarda açık açılı ve diğer glokom tiplerinin de olabileceği bildirilmiştir (4, 35). Erişkin dönemde pupilla ve silyer blok, neovaskülarizasyon gibi sebeplerle de glokom görülebilmektedir (50).

Geç Başlangıçlı Retina Dekolmanı: Çocukluk ve ergenlik döneminde RD gerilemiş PR'nin bir komplikasyonudur (7). Anormal periferik vasküler değişiklikler, periferik retinada avasküler alanlar bulunması, temporal damar arklarında düzleşme, damarlarda kıvrım artışı, retina pigment epitel değişiklikleri bulunan gözler geç başlangıçlı RD için risk taşıyan gözlerdir (38). Retina dekolmanı gelişimi mevcut retinal patolojilerin yanı sıra anormal vitreoretinal yüzeyle ilişkili olabilmektedir (3). Yaşla birlikte vitreus lifefaksiyonunun etkisini de düşünecek olursak bu hastaların ileri yaşlarda takiplerinin devam etmesi önemlidir.

Oftalmoskopik bulguların yanı sıra PR'li olgularda OKT'de anormal bulgular izlenmektedir. Elipzoid zon anormallikleri, iç retinal tabakalarda kalınlaşma, foveal çukurluğun kaybı, koryoretinal atrofi, retinoskizis, epiretinal membran benzeri yoğun hyaloid oluşumlar ile vitreoretinal ara yüzey bozuklukları karşımıza çıkabilir (51).

Prematüre retinopatisi ne kadar ağır geçerse gerileyeme ait değişiklikler de o kadar ağır olur. Uzun dönem sekelleri hem yapısal hem fonksiyonel olabilir. Prematüre retinopatisine bağlı körlük ve ciddi görme bozukluğunun sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Prematüre retinopatisi kompleks bir hastalık olup ülkemize ait tarama programı oluşturularak muayeneler, evrelendirilme doğru yapılmalı ve bunlara özgü tedaviler planlanmalıdır. Prematüre retinopatisinin hayat boyu sürececek bir hastalık olduğu unutulmamalı ve komplikasyonları ile mücadele hayat boyunca devam etmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ağustos 2009-Aralık 2014 arasında prematüre doğum öyküsü olan ve takipleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Oftalmoloji biriminde yapılan 5-10 yaşına gelmiş 56 olgunun dosyaları geriye dönük olarak tarandı.

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25 Aralık 2018 tarihinde ve 2018-22/20 no'lu karar ile uygun görüldü ve tüm çalışma boyunca Helsinki Deklerasyonu Bildirgesi'ne sadık kalındı.

Olguların kayıtlarından oküler ve sistemik hikayeleri, doğum tarihleri, cinsiyet, DH, DA, son muayene yaşları, PR gelişen olguların PR evresi, zonu, plus/preplus durumu, gerileme haftası ve vizit sayısı kaydedildi. Ayrıntılı oftalmolojik muayenesi yapılan olguların refraksiyon değerleri, anizometri, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EDGK), ambliyopi, şaşılık durumları, göz içi basıncı (GİB) ve aksiyel uzunlukları (AU) gözden geçirildi. Optik koherens tomografi bulgularından maküla, peripapiller RSLT, koroid kalınlıkları kaydedildi ve retrospektif olarak değerlendirildi.

Olgu Seçimi, Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza $DH \leq 34$ hafta prematüre doğum hikayesi olan, PR takipleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Oftalmoloji biriminde yapılmış, 5-10 yaş arasında, gelişimsel oküler hastalığı ve oküler travma öyküsü olmayan, muayeneye engel motor mental gelişim geriliği olmayan, çalışmamız için gerekli tetkikleri yapılmış olan olgular dahil edildi. Tedavisiz gerileyen PR'li olgular her iki gözde de 45 hafta ve üstünde PR gerilemiş olan olgulardan seçildi. Bu kriterleri karşılayan tedavisiz gerileyen PR'li olgular grup 1, PR gelişmeyen olgular grup 2 olacak şekilde gruplandırıldı. Her iki gruptaki olgular benzer DH ve yaşta olacak şekilde seçildi. Bu kriterleri karşılayan 56 olgunun her iki gözü de çalışmaya dahil edildi.

Prematüre retinopatisi dışında oküler hastalığı, oküler cerrahi ve travma geçmişi olan, kooperasyon kurulamayan, muayene aletlerine uyum sağlayamayan, ailede bilinen dejeneratif miyopi öyküsü olan ve verileri eksik olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Oftalmolojik muayene

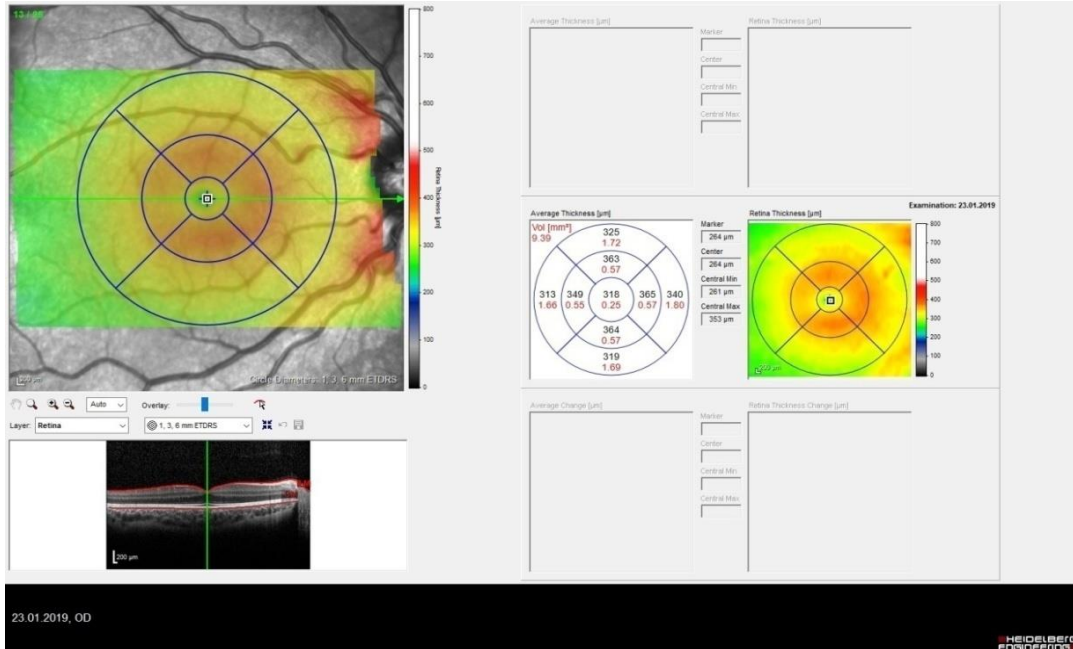
Olguların refraksiyon değerleri otorefraktometre (Nidek ARK-1, Gamagori, Japan) ile ölçüldü. Sferik, silindirik, silindirik aksları ve sferik ekivalan (SE) değerleri kaydedildi. Refraksiyon kusurları sferik ekivalana (SE) dönüştürülerek değerlendirildi. $SE \leq -0,50$ D ise miyopi, $SE -0,50$ ile $+1,0$ D arasında ise emetropi, $SE \geq 1,0$ D ise hipermetropi olarak tanımlandı. Silindirik değer $\geq 1,0$ D ise astigmat olarak tanımlandı. Olguların iki gözü arasında SE farkı ≥ 1 D ise anizometri olarak değerlendirildi. Snellen eşeli kullanılarak EDGK bakıldı. Göz içi basıncı ölçümü için non-kontakt pnömetre (TX-20 P Full Auto Tonometer, Canon, Amstelveen, Netherlands) kullanıldı. Lensstar LS 900 (Hagg Streit AG, Switzerland) ile AU ölçümü yapıldı. Biyomikroskop ile ön segment muayeneleri non dilate ve dilate şekilde değerlendirildi. Uzak ve yakında Hirshberg ve açma-kapama testleri ile şaşılık durumları, dokuz kardinal bakış pozisyonunda oküler motor hareketleri değerlendirildi. Dilatasyon için 5 dakika ara %1'lik siklopentolat uygulandı ve 45 dakika sonra pupil dilate iken arka segment muayenesi biyomikroskopta nonkontakt +90 D lens ile yapıldı.

Optik Koherens Tomografi (OKT)

Spektral-Domain (Fourier-Domain) OKT (SD-OKT) (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) cihazı ile maküla kalınlığı, peripapiller RSLT kalınlığı ve koroid kalınlığı ölçümleri yapıldı. Ölçümler alınırken bireylerin rahat pozisyon alması ve alınının cihaz alınlığına denk gelmesi sağlandı. Olguların başlarının dik ve aynı pozisyonda olmasına özen gösterildi.

Maküla Kalınlık Parametreleri

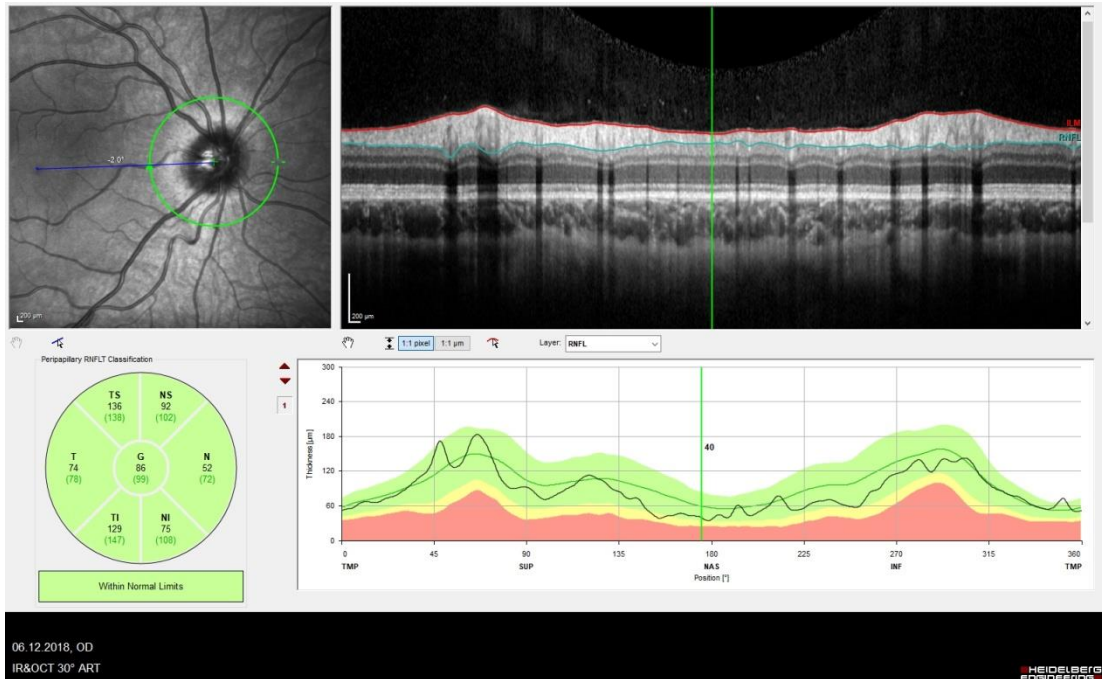
Maküla ölçümleri için ise “Fast Macular Thickness Map” seçeneği kullanıldı. Kaydedilen veriler analiz edilirken “Retinal Thickness/Volume Analysis” analiz seçeneği kullanıldı. Ortalama maküler kalınlık ve hacimlerinin otomatik olarak ölçülmesi Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) kadrantlarına göre 9 ayrı alanda yapıldı. Makülanın topografik kalınlık haritası 1 mm çaplı fovea alanı, 3 mm çaplı parafoveal alan (temporal, süperior, nazal, inferior kadrantlar), 6 mm çaplı perifoveal alan (temporal, süperior, nazal, inferior kadrantlar) şeklinde ETDRS'nin tanımladığı 9 zon haritası ile gösterilmekteydi (Şekil-1). Çalışmaya 1mm'lik alan içinde santral fovea kalınlığı, santral maküla kalınlığı (ortalama fovea kalınlığı) dahil edildi. Foveanın merkezi merkezi fovea kalınlığı, 1 mm çaplı alandaki ortalama fovea kalınlığı ise santral maküla kalınlığı olarak kabul edildi. Grup 1 ve grup 2'deki olguların bu parametreleri kaydedilip iki grup arasında değerlendirildi. Ayrıca tüm prematüre olguların maküla parametrelerinin DH, DA ve EDGK ile korelasyonu incelendi.



Şekil-1: Bir olgunun 1 mm, 3 mm ve 6 mm ETDRS dairelerini kullanan maküler kalınlık haritası (sağ göz)

Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

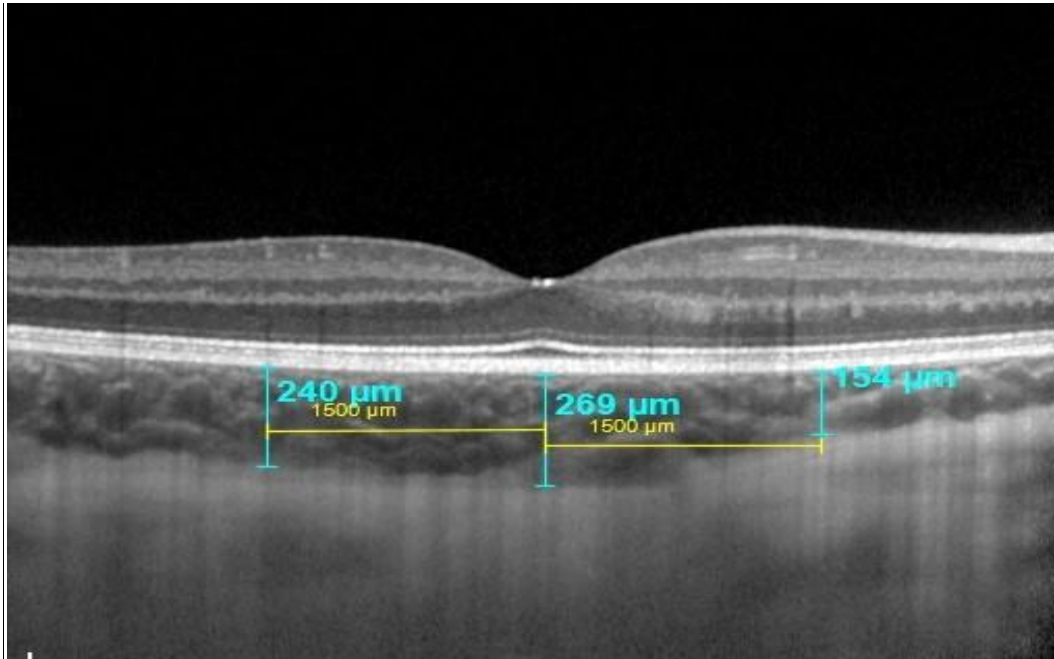
Optik koherens tomografi ölçümlerinde optik sinir analizi için “Fast Optic Disc” ve “Fast RNFL Thickness (3.4)” kullanıldı. Ölçümlerin kolay alınabilmesi, kısa sürmesi ve anlamlı olabilmesi için ölçümü yapılan bireylere cihazın yeşil renkteki hedef ışığına bakmaları söylendi. Retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçülürken kullanılan “Fast RNFL Thickness (3.4)” seçeneğinde, bireyin hedef noktaya fiksasyonu sonrası 3,4 mm çaplı tarama halkası optik disk santralde olacak şekilde manuel olarak yerleştirildi ve ölçümler alındı. Kaydedilen veriler analiz edilirken “RNFL Thickness Avarage” analiz seçeneği kullanıldı. İinferior kadran (İ), süperior kadran (S), nazal kadran (N), temporal kadran (T) ve ortalama (global) (Ort) RSLT kalınlık değerleri kaydedildi (Şekil-2). Grup 1 ve grup 2’deki olguların ortalama ve 4 kadran RSLT kalınları iki grup arasında değerlendirildi. Ayrıca tüm prematüre olguların RSLT kalınlıklarınının DH, DA ve EDGK ile korelasyonu incelendi.



Şekil-2: Retina sinir lifi tabakası kalınlığının ölçüm örneği (sağ göz)

Koroid Kalınlığı

Spektal-Domain Optik Koherens Tomografi'de artırılmış derinlik görüntülemesi (enhanced depth imaging) (EDI) modu koroidin noninvazif ve daha iyi incelenmesini sağlar. Bu şekilde koroid kalınlığının belirlenmesi zaman alıcı bir işlemdir ve otomatik olarak ölüm işlemi gerçekleştirilemez. Bu nedenle her ölümde bir miktar değişiklik olabilir. Ölümlerle ilgili olası n yargıları dışlamak için koroidal kalınlık iki gözlemci tarafından bağımsız bir şekilde lld ve sonuçların ortalaması alındı. Retina pigment epitelinin arka sınırı ile koroid-sklera kesişimi arasındaki mesafe lld. Koroid kalınlığı ölümleri sabah 9'dan öğlen 2'ye kadar gerçekleştirildi. Daha nceki çalışmalara göre koroid kalınlığında günlük değişimler olmasına rağmen bu dönemde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (52). Koroid kalınlıkları horizontal kesitte fovea santralinden, fovea santralinden 1500 μm temporal ile 1500 μm nazal bölgelerden manuel olarak gerçekleştirilip kaydedildi (şekil-3). Grup 1 ve grup 2'deki olguların koroid ölümleri iki grup arasında değerlendirildi. Ayrıca tüm prematüre olguların koroid kalınlıklarının DH, DA ve EDGK ile korelasyonu incelendi.



şekil-3: Bir olgunun EDI-OKT ile subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlığının manuel ölümü (sağ göz)

İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılımın sağlanması durumunda bağımsız örnekler t testi ile istatistiksel test yapıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak, verilerin normal dağılmaması durumunda Mann-Whitney U testi ile test yapıldı ve tanımlayıcı istatistikler median (min-max) olarak verildi. Kategorik verilerin analizi Ki-kare testi ile yapıldı ve kategorik veriler n ve % olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı. Maküla, retina sinir lifi tabakası ve koroid parametrelerinin DH, DA ve EDGK ile korelasyonu, Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde SPSS V22 kullanıldı.

BULGULAR

Demografik özellikler

Çalışmaya her iki gözü de dahil edilme kriterlerini karşılayan 56 olgunun 112 gözü dahil edildi. Tedavisiz gerileyen PR'li olgular grup 1, PR gelişmeyen olgular grup 2 olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Grup 1'de 29 olgu 58 göz (%51,8), grup 2'de 27 olgu 54 göz (%48,2) mevcuttu. Grupların DH, DA ve son muayene yaşları benzerdi (Tablo-1). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p=0,042$) (Tablo-1). Her iki gruptaki olguların ortalama DH'sı < 32 hafta olup ileri derecede prematüre idi, ortalama DA'ları ise < 1500 gram olup çok düşük doğum ağırlığına sahiplerdi.

Tablo-1: Grup 1 ve grup 2'deki olguların demografik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	p^*
DH (hafta)	29 (25-34)	30 (26-31)	0,072
DA (gram)	1212 (695-2170)	1312 (850-1900)	0,093
Son muayene yaşı (yıl)	7,2±1,9	7,5±1,9	0,490
Cinsiyet (E/K)	17/12	8/19	0,042

DH: Doğum haftası, DA: Doğum ağırlığı, E: Erkek, K: Kadın

* Mann-Whitney U, t testi, Ki kare testi

Grup 1'deki olguların PR özellikleri;

Prematüre retinopatisi saptanan 58 gözün 36'sında evre 2, 22'sinde evre 1 PR mevcuttu (Tablo-2). Evre 2 olan 9 göze preplus eşlik ediyordu, preplus olan hiçbir göz plus'a ilerlemedi. Prematüre retinopatisi gelişen gözlerin ortalama tedavisiz gerileme zamanı $46,9\pm 2,6$ hafta idi ve ortalama $7,1\pm 3,0$ vizitte gerileme gözlendi. Tedavisiz gerileyen olguların hepsi hafif PR (evre 1 veya "artı" hastalığın eşlik etmediği evre 2) idi.

Prematüre retinopatisi saptanan gözlerdeki retinopatinin lokalizasyonu ve evre ilişkisi Tablo-2'de gösterildi. Birinci sıklıkta zon 2 evre 2 (33 göz), ikinci sıklıkta zon 2 evre 1 (15 göz) PR saptandı.

Tablo-2: Prematüre retinopatili olguların retinopati lokalizasyonu ve evresi

Lokalizasyon	Zon 1	Zon 2	Zon 3	Toplam
Evre 1	0	15	7	22
Evre 2	0	33	3	36
Evre 3	0	0	0	0
Toplam	0	48	10	58

Görme Keskinliği, Refraktif Durum

Tedavisiz gerileyen PR'li olgular ile PR gelişmeyen olgular arasında EDGK açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,776$).

Tablo-3: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği değerleri (Snellen sırası)

	Ortalama	SS	Median	Minimum	Maksimum	p^*
Grup 1	0,98	0,07	1,0	0,7	1,0	0,716
Grup 2	0,98	0,05	1,0	0,8	1,0	

SS: Standart sapma, * Mann-Whitney U testi

Grup 1'de 2 (%6,9), grup 2'de 2 (%7,4) olguda anizometri vardı.

Grup 1'de 2 (%6,9) ve grup 2'de 2 (%7,4) olguda ambliyopi tespit edildi. Grup 1'deki 2 ambliyopik olguda da ezotropyya mevcuttu. Grup 2'de ise 1 ambliyopik olguda ezotropyya diğer olguda anizometri görüldü. İki grup arasında anizometri, ambliyopi oranları istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,941$; $p=0,941$).

Prematüre 112 gözün % 17,9'unda (20 göz) miyopi, %16,9'unda (19 göz) hipermetropi, %65,2'sinde (73 göz) emetropi, %21,5 (24 göz) astigmatizma tespit edildi.

Grup 1 ve grup 2'deki olguların refraktif durum dağılımı Tablo-4'de verildi. Gruplar arasında miyopi, hipermetropi, emetropi, ametropi ve astigmatizma görülme oranları istatistiksel olarak benzer saptandı (Tablo-4).

Tablo-4: Grup 1 ve grup 2'deki olguların refraktif durum dağılımı

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p*
Miyopi	9 (%15,5)	11 (%20,4)	0,503
Hipermetropi	11 (%19,0)	8 (%14,8)	0,559
Emetropi	38 (%65,5)	35 (%64,8)	0,938
Ametropi	20 (%34,5)	19 (%35,2)	0,938
Astigmatizma	13 (%22,4)	8 (%14,8)	0,484

n: Göz sayısı, %: Yüzde, * Ki-kare testi

Grup 1 ve grup 2'deki gözlerin ortalama SE değerleri istatistiksel olarak benzer olup ($p=0,902$) miyopik, hipermetropik, astigmatik refraksiyon değeri açısından da iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo-5). Grupların AU ve GİB'leri de istatistiksel olarak benzer tespit edildi (Tablo-5).

Tablo-5: Olguların refraksiyon değerleri, göz içi basıncı ve aksiyel uzunlukları

	Grup 1 Ort. \pm SS (D)	Grup 2 Ort. \pm SS (D)	p*
SE	0,35 \pm 0,89	0,33 \pm 1,47	0,902
Miyopi	-1,07 \pm 1,00	-0,69 \pm 0,15	0,286
Hipermetropi	1,48 \pm 0,28	2,95 \pm 2,43	0,340
Astigmatizma	-1,30 \pm 0,41	-1,28 \pm 0,44	0,634
GİB	15,30 \pm 3,27	16,06 \pm 2,38	0,223
AU	22,29 \pm 1,01	22,08 \pm 1,03	0,277

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, D: Diyoptri, SE: Sferik ekivalan, GİB: Göz içi basıncı, AU: Aksiyel uzunluk, * t testi

Doğum haftası ve doğum ağırlığı ile EDGK ve SE arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo-6). Doğum haftası ile AU arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı ($r=0,223$, $p=0,023$).

Doğum ağırlığı ile AU arasında pozitif yönlü, orta düzeyde istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı ($r=0,380$, $p=0,001$). Doğum haftası ve doğum ağırlığı arttıkça AU artmaktaydı (Tablo-6).

Tablo-6: Prematüre olgularda doğum ağırlığı ve doğum haftası ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, sferik ekivalan, aksiyel uzunluk ilişkisi

		DH	DA
EDGK	<i>r</i>	0,098	0,123
	<i>p</i>	0,306	0,197
SE	<i>r</i>	-0,132	-0,018
	<i>p</i>	0,166	0,847
AU	<i>r</i>	0,223	0,380
	<i>p</i>	0,023*	0,001*

DH: Doğum haftası, DA: Doğum ağırlığı, EDGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, SE: Sferik ekivalan, AU: Aksiyel uzunluk, *r*: Pearson korelasyon analizi, * İstatistiksel anlamlı sonuç

Biyomikroskopik Muayene, Okuler Motilite, Şaşılık Durumu

Biyomikroskopik muayenede tüm gözlerin kornea ve lensleri saydamdı. Fundoskopik bakıda optik disk, maküla, vasküler yapılar ve periferik retinada belirgin patoloji saptanmadı.

Tüm olguların göz hareketleri 9 kardinal bakış pozisyonunda serbestti. Grup 1'de 3 olguda (%10,3) ezotropeya, grup 2'de 3 olguda (%11,1) ezotropeya, 1 olguda ekzotropeya (%3,7) tespit edildi. Prematüre 56 olgunun 7'sinde (%12,5) şaşılık tespit edildi. Şaşılık tespit edilen 7 olgunun 6'sında (%85,7) ezotropeya, 1'inde (%14,3) ekzotropeya görüldü. Grup 1 ve grup 2'deki olguların şaşılık oranları benzer ($p=0,700$) olup dominant tip ezotropeyaydı. Grup 1'deki ezotropeyalı olgular akomodatif ezotropeya olup 2 olguda ambliyopi vardı. Grup 2'de ezotropeya gelişen olgularda da akomodatif ezotropeya mevcuttu ve 1 olguda ambliyopi tespit edildi. Grup 2'de ekzotropeya görülen olgu ise konjenital ekzotropeya idi.

Optik Koherens Tomografi Bulguları

Maküler Kalınlık Bulguları

Çalışmamızda değerlendirilen maküla parametreleri; merkezi fovea ve santral maküla (ortalama fovea) kalınlığı idi.

-Merkezi fovea ve santral maküla kalınlığının tedavisiz gerileyen PR'li grupta PR gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kalın olduğu gözlemlendi (Tablo-7).

Tablo-7: Grup 1 ve grup 2'deki olguların maküla kalınlıkları

	Grup 1 Ortalama ± SS	Grup 2 Ortalama ± SS	p*
Merkezi fovea kalınlığı (µm)	246,09 ± 26,45	231,19 ± 17,84	0,01
Santral maküla kalınlığı (µm)	281,43 ± 19,28	274,63 ± 15,25	0,042

SS: Standart sapma, * t testi

Prematürite (DA ve DH) ile maküla parametreleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve sonuçlar Tablo-8'de verildi. Prematüre olgularda DH ile merkezi fovea kalınlığı ve santral maküla kalınlığı arasında negatif yönlü orta düzeyde istatistiksel anlamlı bir ilişki mevcuttu ($r=-0,393$, $p=0,000$). Doğum ağırlığı ile merkezi fovea kalınlığı ve santral maküla kalınlığı arasında negatif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel anlamlı ilişki vardı ($r=0,278$, $p=0,042$). Doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça ki özellikle DH azaldıkça merkezi fovea kalınlığı ve santral maküla kalınlığı artmaktaydı. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ile merkezi fovea ve santral maküla kalınlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo-8).

Tablo-8: Prematüre olgularda doğum ağırlığı ve doğum haftası ile maküla parametrelerinin ilişkisi

		DH	DA	EDGK
Merkezi fovea kalınlığı (μm)	r	-0,393	-0,278	-0,185
	p	0,000*	0,042*	0,055
Santral maküla kalınlığı (μm)	r	-0,435	-0,300	-0,056
	p	0,000*	0,024*	0,256

DH: Doğum haftası, DA: Doğum ağırlığı, EDGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, r: Pearson korelasyon analizi

Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı Bulguları

Grup 1 ve grup 2'deki gözlerin ortalama ve 4 kadran RSLT kalınlıkları Tablo-9'da verildi. Ortalama, inferior, süperior RSLT kalınlıkları iki grup arasında istatistiksel olarak benzerdi (Tablo-9). Tedavisiz gerileyen PR'li olguların nazal kadranları istatistiksel anlamlı derecede ince ($p=0,006$), temporal kadranları istatistiksel anlamlı derecede kalındı ($p=0,001$). Ortalama RSLT kalınlığı temel alındığında iki grupta da süperior ve inferior kadranlardan alınan ölçümlerin daha kalın, nazal ve temporal kadranlardan alınan ölçümlerin daha ince olduğu saptandı. En ince ölçümlerin her iki grupta da nazal kadranda olduğu gözlemlendi.

Tablo-9: Grup 1 ve grup 2'deki gözlerin RSLT kalınlıkları

	Grup 1	Grup 2	p^*
RSLT İnförör (μm)	124,0 (75-159)	125,0 (34-214)	0,513
RSLT Süperör (μm)	119,0 (70-168)	126,0 (41-169)	0,085
RSLT Nazal (μm)	59,5 (32-96)	64,5 (45-101)	0,006
RSLT Temporal (μm)	75,5 (52-126)	68,15 (25-101)	0,001
RSLT Ortalama (μm)	95,15 (74-111)	99,0 (39-117)	0,282

RSLT: Retina sinir lifi tabakası, *Mann-Whitney U testi

Prematürite (DA ve DH) ile RSLT kalınlıkları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi ve sonuçları Tablo-10'da

verildi. Çalışmamıza dahil edilen prematüre olguların DH ve DA ile RSLT kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ile süperior RSLT kalınlığı arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi ($r=0,270$, $p=0,005$). İnferior, nazal, temporal ve ortalama RSLT kalınlıkları ile EDGK arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Tablo-10: Prematüre olgularda doğum ağırlığı, doğum haftası, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ile RSLT kalınlıklarının ilişkisi

		DH	DA	EDGK
RSLT İnferior (μm)	r	-0,175	-0,234	0,060
	p	0,795	0,095	0,548
RSLT Süperior (μm)	r	-0,175	0,040	0,270
	p	0,061	0,776	0,005*
RSLT Nazal (μm)	r	0,013	-0,165	0,036
	p	0,896	0,242	0,720
RSLT Temporal (μm)	r	0,020	0,122	0,118
	p	0,844	0,390	0,230
RSLT Ortalama (μm)	r	0,023	-0,089	0,202
	p	0,816	0,052	0,055

DH: Doğum haftası, DA; Doğum ağırlığı, EDGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, r: Spearman korelasyon analizi, * İstatistiksel anlamlı sonuç

Koroid Kalınlıkları

Grup 1 ve grup 2'deki olguların subfoveal, 1500 μm temporal, 1500 μm nazal koroid kalınlıkları Tablo-11'de verildi. Tedavisiz gerileyen PR'li olguların, PR gelişmeyen olgulara göre subfoveal, temporal ve nazal koroid kalınlıklarının daha ince olduğu tespit edildi. Subfoveal ve nazal koroid kalınlıkları ise istatistiksel anlamlı olarak inceydi (Tablo-11). Her iki grupta da en kalın koroid kalınlığı subfoveal bölgede iken, en ince nazal bölgede tespit edildi.

Tablo-11: Grup 1 ve grup 2'deki olguların ortalama koroid kalınlıkları

Koroid Kalınlığı (µm)		Ortalama±SS	p*
Subfoveal	Grup 1	278,62 ± 54,47	0,019
	Grup 2	307,62 ± 69,40	
Temporal	Grup 1	255,49 ± 53,62	0,076
	Grup 2	277,20 ± 69,51	
Nazal	Grup 1	200,73 ± 46,91	0,017
	Grup 2	228,69 ± 69,13	

SS: Standart sapma, * t testi

Prematürite (DA ve DH) ve EDGK ile koroid kalınlıkları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve sonuçlar Tablo-12'de verildi. Çalışmamıza dahil edilen prematüre olguların DH ve DA ile koroid kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ile koroid kalınlıkları arasında da istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Tablo-12: Prematüre olguların doğum haftası, doğum ağırlığı ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ile koroid kalınlıklarının ilişkisi

Koroid Kalınlığı		DH	DA	EDGK
Subfoveal	r	-0,132	-0,137	0,082
	p	0,179	0,163	0,406
Temporal	r	-0,093	-0,122	0,070
	p	0,349	0,217	0,479
Nazal	r	-0,072	-0,100	0,056
	p	0,465	0,314	0,571

DH: Doğum Haftası, DA; Doğum ağırlığı, EDGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, r: Spearman korelasyon analizi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gelişen teknoloji ve yoğun bakım şartlarının iyileştirilmesi ile daha düşük DA ve DH'ye sahip prematüre bebekler yaşatılabilmektedir. Ancak bu çocuklarda daha sonraki yaşamlarında sıklıkla oküler problemler gelişmektedir. Erken doğan bebeklerde en sık görülen oküler problemler refraktif kusurlar, anizometri, ambliyopi, şaşılık ve nistagmustur (9, 47, 48). Normal popülasyona oranla daha sık katarakt, glokom, yüksek miyopi, retinal yırtık ve RD gibi komplikasyonlar da izlenmektedir (3, 8, 45, 53). Prematürtenin ileri yaşlarda görmede azalma riskini arttırdığı bilinmektedir (54). Hafif PR gelişen, retinada skar dokusu olmayan prematüre bebeklerde bile miyopi, nistagmus, şaşılık ve ambliyopinin matür bebeklere kıyasla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (55). Prematüre çocuklarda PR olmasa bile, ileriki dönemlerde periferik retinada hafif değişiklikler, küçük çekintiler, optik sinirde erken iskemi ve renk değişiklikleri görülebilmektedir (56).

Yapılan çalışmalarda PR ve nöro gelişimsel patoloji yokluğunda prematüre doğan çocuklar erken okul çağında değerlendirildiğinde görme keskinliği komplikasyonlarının görülme sıklığının term doğanlardan farklı olmadığı bildirilmiştir (57). Ancak Yassin ve ark. (58) term çocuklara göre prematüre çocukların EDGK'da azalma riskinin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. O'Connor ve ark. (59) hafif PR'li ve PR gelişmeyen olguların geç dönemde EDGK'da önemli bir etkilenme olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde PR gelişmeyen ve tedavisiz gerileyen PR'li olguların görme keskinliklerinde anlamlı azalma görülmedi. Her iki grupta da EDGK 0,98 seviyesinde tespit edildi.

Prematüre bebeklerde, özellikle PR gelişenlerde göz gelişimi ve daha sonraki emetropizasyon süreci prematüre olma nedeniyle etkilenabilir. Bu da en fazla miyopi olmak üzere refraktif hatalar ile sonuçlanır (16). Emetropize olmamak sadece miyopiye değil, Tupperainenm ve ark. (60), Holmstromark ve ark. (61) tarafından gösterildiği gibi hipermetropi, astigmatizma ve anizometri gibi refraktif hatalara da neden olabilir. Ancak Saw ve ark. (53)

prematüre retinopatisi gelişmeyen bebeklerin görsel sistemlerinin term bebekleri geç de olsa yakalayıp emetropizasyon işleminin erken doğumla ilişkili anormal refraktif hataları düzeltildiğini bildirmişlerdir. Chen ve ark. (62) ise evre 1 PR'li ve PR gelişmeyen çocukların benzer miyopi, emetropi ve hipermetropi prevalansına sahip olduklarını ve prematüre doğum öyküsü olanların termlere göre daha yüksek ametropi oranına sahip olduklarını tespit etmişlerdir. Bu çalışmayı destekler şekilde başka bir çalışmada da 6 yaşına gelmiş hafif PR öyküsü olan çocukların refraktif durumlarının PR gelişmeyen yaşlılarına benzer ancak term çocuklardan farklı olduğunu tespit etmişlerdir (63). Bizim çalışmamızda da tedavisiz gerileyen PR'li olgularla PR gelişmeyen olgular benzer ametropi oranına sahipti. Zhu ve ark. (64) hafif PR'li ve PR gelişmeyen çocukların miyopi ve astigmatizma gelişme ihtimalinin termlere göre daha yüksek olduğunu ve düşük DA, DH ve PR'nin aynı anda optik kompozisyonların gelişimini etkileyerek miyopi ve astigmatizmaya yol açabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda tedavisiz gerileyen PR'li ve PR gelişmeyen iki grup arasında miyopi, astigmatizma ve hipermetropi görülme oranı ve refraktif değeri açısından fark görülmedi. Çalışmamıza benzer şekilde Darlow ve ark. (65) ile Larsson ve ark. (66) prematüre gruplar arasında hipermetropi sıklığı açısından fark olmadığını göstermişlerdir. Küçükercilioğlu ve ark. (67) da hipermetropik eğilimin prematüre çocuklarda hafif PR gelişen ve PR gelişmeyen grup arasında benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Bazı çalışmalarda prematüre retinopatili olguların normal popülasyona göre anizometropi miktarının arttığı rapor edilmiştir (63, 68). O'Connor ve ark. (59) tedavi edilmiş olguların da içinde bulunduğu regrese PR'li olgularda, PR gelişmeyenlere göre anizometropinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Prematüre retinopatisinin şiddeti ile anizometropi oranının arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (59, 63, 69). Gürsoy ve ark. (70) ise hafif PR'li ve PR gelişmeyen olguların benzer anizometropi oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda tedavisiz gerileyen PR'li ve PR gelişmeyen olguların anizometropi oranlarının benzer olduğunu tespit ettik.

Yassin ve ark. (58) tarafından yapılan bir çalışmada 6-10 yaş arasında ileri derecede prematüre doğum öyküsü olan hafif PR'li ve PR gelişmeyen olguların ambliyopi oranı %10 iken aynı yaştaki term olguların ise %3,3 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tedavisiz gerileyen PR'li olguların %6,9'unda, PR gelişmeyen olguların %7,4'ünde ve tüm prematüre olguların ise %7,1'inde ambliyopi görüldü. Prematüre doğumun anizometri, refraktif kusur, strabismus gibi ambliyojenik faktörlerin riskini artırdığı bilinmektedir (71). Çalışmamızda 4 ambliyopik olgunun 3'ünde ezotropeya, 1'inde anizometri mevcuttu ve tedavisiz gerileyen PR'li olgularla PR gelişmeyen olgular arasında ambliyopi gelişimi açısından fark tespit edilmedi.

Yapılan bir çalışmada tedavi alan PR'li olguların PR evresinden bağımsız olarak benzer şaşılık oranları gösterdikleri, ancak PR tedavisi almayan prematüre olgulara göre anlamlı derecede yüksek şaşılık oranına sahip oldukları tespit edilmiştir (70). Küçükercilioğlu ve ark. (67) ise hafif PR'li ve PR gelişmeyen 3 yaşındaki olguların şaşılık oranlarını (%15,3; %19,4) iki grup arasında benzer tespit etmiş, dominant tipin ise ezotropeya olduğunu göstermişlerdir. Holmström ve ark. (72) da prematüre şaşılık olgularında ezotropeyanın dominant tip (%77) olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki tüm prematüre olguların şaşılık oranı %12,5 ve dominant tip ezotropeya (%85,7) idi. Tedavisiz gerileyen PR'li ve PR gelişmeyen iki grup arasında şaşılık oranları (%10,3; %14,8) benzer tespit edildi.

Chen ve ark. (52) prematürite ve PR'nin AU üzerinde etkisi olduğunu bildirmişler, Ecsedy ve ark. (73) da 7-14 yaşlarında PR gelişen ve gelişmeyen prematüre çocukların AU'larını term çocuklara göre daha kısa bulmuşlardır. Zhu ve ark. (64) ise 6 yaşında hafif PR'li olgular ile PR gelişmeyen olguların AU'ları arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Yapılan çalışmalarda DA ve DH ile AU arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiş, DA ve DH arttıkça AU'nun arttığı gösterilmiştir (74-77). Bizim çalışmamızda tedavisiz gerileyen PR'li ve PR gelişmeyen olgular arasında AU açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi, DH ve DA arttıkça aksiyel uzunluğun arttığı tespit edildi.

Prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda OKT ile yapılan çalışmalarda merkezi fovea ve santral makülanın (ortalama fovea) term çocuklara göre daha kalın olduğu tespit edilmiştir (78-84). Prematüre çocuklarda da PR gelişenlerin, PR gelişmeyenlere göre daha kalın santral makülaya sahip olduğu, PR' nin fovea gelişimini etkilediği bildirilmiştir (80, 81, 83). Pueyo ve ark. (85) 4-14 yaş arasında PR gelişmeyen prematüre olgularla term olguların santral maküla kalınlıklarında fark gözlemlememişlerdir. Yapılan çalışmalarda DH ve DA ile maküla parametreleri arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir (74, 78, 80). Fieß ve ark. (86) da PR yanında prematürite derecesinin anormal fovea gelişiminde önemli risk faktörü olduğu, retina matürasyonunu bozduğu ve belki sonraki yıllarda bu çocuklarda oküler problemler gelişmesine neden olabileceğini bildirmişlerdir. Birçok çalışmada foveal kalınlık ile refraksiyon veya EDGK arasında bir ilişki bulunamamış olup foveal morfolojinin EDGK'de bir azalma ile ilişkili olmadığını, foveal kalınlık artışının sadece önceki prematüriteyi yansıtabileceği ve fonksiyonel önemi olmadığı sonucuna varılmıştır (80-83). Fieß ve ark. (86) ise artan retinal kalınlık ile azalan görme keskinliği arasında bağlantı olduğunu, prematüritenin retina ve koroid gelişimini bozup görsel fonksiyonları etkilediğini bildirmişlerdir. Ancak genel görüş PR, DH, DA'nın foveal morfolojiyi etkilediği ancak fonksiyon kaybı ile bağlantılı olmadığıdır. Santral retina perifer retinadan daha sonra maturasyonunu tamamladığı için prematüre doğan çocuklarda santral maküla çevresel etkenlere daha hassastır (87). Foveal gelişim 22. gestasyonel haftada başlar, 24 ile 28. haftalar arasında ganglion hücreleri ile iç retinal nöronların merkezden perifere göçü ve koni hücre nükleuslarının ise merkeze doğru göçü foveal çukurluk oluşumunu sağlar (88, 89). Bu dönem fovea gelişiminde kritik bir dönemdir. Erken doğum göçün başarısızlıkla sonuçlanmasına ve foveal kalınlığının artmasına neden olmaktadır (13). Ecsedy ve ark. (84) da PR'de foveal kalınlık artışını maküler harekete atfedip, PR'li bebeklerde maküler gelişimdeki gecikme ile uyumlu olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki tedavisiz gerileyen PR'li olguların PR gelişmeyen olgulara göre merkezi fovea ve santral makülaları anlamlı derecede kalındı. Önceki çalışmalarla

uyumlu şekilde DH ve DA düştükçe merkezi fovea ve santral maküla kalınlığının anlamlı şekilde arttığı görüldü. Sonuç olarak OKT kullanılarak yapılan çalışmamızda PR, düşük DH ve DA'na sahip olgular daha kalın merkezi fovea ve santral makülaya sahipti. Bunun foveanın normal gelişimi sırasında hücrelerin yanal göçündeki bir duraksama nedeniyle olabileceğine inanıyoruz. Çalışmamızda PR'li bebeklerin foveal olgunlaşmada PR gelişmeyenlere göre daha fazla gecikmeye eğilimli olduğu, bununla birlikte prematürite derecesinin de anormal foveal gelişim için önemli bir risk faktörü olduğu tespit edildi. Ancak bu morfolojik değişiklikler ile görme keskinliği arasında ilişki saptanmadı.

Prematürite nöronal ve oküler gelişimi etkileyerek RSLT hasarına neden olabilir (86). Prematüre doğum öyküsü olan çocuklar term çocuklara göre daha ince ortalama RSLT kalınlığına sahiptir (19, 79, 90). Retina sinir lifi tabakası kalınlığı PR evresi ile koreledir ve ileri evre PR'lerdeki RSLT incelmesinin lazer fotokoagülasyona bağlı ganglion hücre hasarı nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (18). Yapılan çalışmalarda tedavi ile gerileyen PR'li olguların da içinde bulunduğu PR öyküsü olan olguların term olgulara göre RSLT'de temporal kadranslarında kalınlaşma, nazal kadranslarında inceme olduğu bildirilmiştir (19, 20, 79, 85). Park ve ark. (20) da ileri evre PR'li olgularda nazal kadrandaki incelmenin PR evresi ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Akerblom ve ark (18) ise hafif PR'li ve PR gelişmeyen olguların RSLT kalınlıklarında hem iki grup arasında hem de term olgulara kıyasla anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Temporal kadrans papillomaküler demet aksonlarından oluştuğundan Pueyo ve ark. (85) ileri evre PR öyküsü olan çocuklarda daha kalın bir temporal RSLT'nin maküla fonksiyonunu korumak için ganglion hücrelerinin reorganizasyon gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Birçok çalışmada prematüreldeki düzensiz maküler gelişimin RSLT kalınlığındaki anormal değişikliklere neden olabileceği, olgunlaşmamış ve tamamen göçmemiş retina katmanlarının temporal kadrandaki RSLT kalınlığına doğrudan katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (15, 16, 91). İleri evre olgularda RSLT incelmesinde lazerin etkisi çalışmalarla gösterilmiş olsa da retina sinir lifi kalınlığındaki incelmenin tek nedenin lazer

olamayacağı RSLT'nin bu karakteristik görüntüsünde başka patolojik mekanizmaların da etkili olabileceği bildirilmiştir (18). Ancak PR'nin RSLT kalınlığına direk etkisi ve özellikle nazal sektördeki incelmeye ile ilişkisi net değildir. Retinal ganglion hücreleri peripapiller RSLT ve optik siniri şekillendirmeye 8. gestasyonel haftada başlar. 8-18. haftalar arasında retinal ganglion hücre sayısı artar ve son trimesterde aksonların sayısı apoptozis ile azalır. Gestasyonel 33. haftada yetişkin düzeye gelir. Üçüncü trimesterdeki olaylar ve erken doğum bu normal gelişimi etkileyebilir (92). Oküler kan akımı otoregülasyonunda bozukluk, potansiyel toksik oksijen ve karbondioksit basıncındaki değişiklikler retinal ve koroidal kan akımını bozarak PR gelişimine neden olduğu gibi optik diskin normal gelişimine de müdahale edebilmektedir (20, 79, 93). Ayrıca RSLT kalınlık profili temporal, süperior ve inferior kan damarlarının yeri ile koreledir (92). Erken doğan çocuklarda nörovasküler gelişimdeki bozukluk anormal peripapiller RSLT profili ile sonuçlanabilir (19). Bazı çalışmalarda ise prematüre doğumun subklinik optik disk hipoplazisi ile bağlantılı olduğu ve RSLT'deki incelmeye bununla da ilişkili olabileceği bildirilmiştir (17, 19, 20). Bu sebepler düşünüldüğünde PR'deki RSLT'nin karakteristik özelliklerinin gelişiminde sistemik bazı rollerin de olduğunu varsayılabilir. Rothman ve ark. (90) ise term olgulara göre ileri derecede prematüre olgulardaki RSLT incelmesinin beyin yapıları ve nörogelişimdeki değişikliklerle bağlantılı olabileceğini bildirmişlerdir. Prematüre olgular intraventriküler hemoraji, periventriküler beyaz cevher hasarı gibi durumlara yatkındır. Çalışmalarda beyinde manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi ile gösterilemeyen mikrodeğişikliklerin olabildiği, beyin hasarının prematüre çocuklarda optik sinir ve retinadaki ganglion hücreleri transsinaptik retrograd yolla etkileyebileceği öne sürülmüştür (90, 93-95). Park ve ark. (20) temporal kadran dışındaki alanlarda incelmeye başka bir nedeninin ise damar artefaktı olabileceğini düşünmüşlerdir. Prematüre çocuklar daha ince arteriollere sahiptir, arteriol kalibrasyonu ile RSLT ve makula kalınlığı koreledir (96, 97). Optik koherens tomografide daha ince RSLT ölçümünün bu damar artefaktı nedeni ile olabileceği ancak bu yorumun histolojik çalışmalarla netleşebileceği ifade edilmiştir (20). Literatürde

genellikle term olgularla tedavi alan olguların da içinde bulunduğu PR'li olguların RSLT bulguları kıyaslanmış olup tedavisiz gerileyen PR'li ve PR gelişmeyen olguların değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde hafif PR'li ve PR gelişmeyen olguların RSLT kalınlığının değerlendirildiği Akerblom ve ark. (18) çalışmasında ise iki gruptaki olguların ortalama ve 4 kadran RSLT kalınlıklarında anlamlı farklılık tespit edilmemiş, term gruba kıyasla da anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak çalışmamızda tedavisiz gerileyen PR'li olguların nazal kadranın PR gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede ince, temporal kadranın ise anlamlı derecede kalın olduğu tespit edildi. Bu bulgumuz literatürde tedavi gören PR'li olguların RSLT kalınlık profiline benzerdi. Bu durum olgularımızın ileri derece prematüre ve çok düşük DA'na sahip olmasına bağlı olabilir. Prematüre retinopatisinde RSLT profilini tedavi ve PR evresi yanında PR gelişimine neden olan sistemik faktörlerin de etkilediği düşüncesini desteklemektedir. Normal RSLT profilinde en ince kadran temporal kadran olmasına rağmen (98) çalışmamızda PR gelişsin ya da gelişmesin tüm prematüre olgularda en ince kadranının nazal kadran olduğu dikkati çekti. Çalışmamızda ortalama RSLT kalınlığı tedavisiz gerileyen PR'li grupta daha ince olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Peripapiller RSLT kalınlığının PR varlığı yanında DH ve DA'dan da etkilendiğini bildiren çalışmalar vardır (19, 91, 87, 99). Bunun yanında Park ve ark. (20) ise DH ve DA ile RSLT kalınlığı arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Fieß ve ark. (99) özellikle 28 hafta altında doğum öyküsünün RSLT kalınlığı ile ilişkisini bildirirken, bazı çalışmalarda RSLT kalınlığının DH'dan bağımsız olarak DA ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18, 19). Tariq ve ark. (87) 2500 gram altında doğan çocukların ortalama RSLT kalınlığını term çocuklara göre daha ince saptamışlar ve DA ile RSLT kalınlığı arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarda retinal ganglion hücrelerinin düşük DA'dan etkilenebileceği yorumu yapılmıştır (18, 100, 101). Biz ise çalışmamızda DH ve DA ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı ilişki tespit etmedik. Çalışmamızdaki prematüre olgular ileri derecede prematüre olup

çok düşük DA'ya sahipti. Çalışma popülasyonumuzun DH ve DA bakımından homojen olmasının da sonuçları etkilediğini düşünüyoruz. Çalışmamıza benzer bir çalışmada da hafif PR ile PR gelişmeyen prematüre olgular arasında DH ve DA ile RSLT kalınlığı arasında ilişki tespit edilmemiştir (18).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar santral maküla kalınlığının prematüre çocuklarda EDGK ile ilişkili olmadığını göstermesine rağmen RSLT kalınlığının prematüre olgularda görsel fonksiyonun morfolojik bir belirteci olup olmadığı açık değildir. Yapılan bir çalışmada term olgularda RSLT kalınlık artışı ile EDGK arasında korelasyon tespit edilmiştir (102). Fieß ve ark. (99) ise prematüre olgularda tüm kadrantlardaki RSLT kalınlığı ile EDGK arasında korelasyon saptarken, Wang ve ark. (19) tedavi alan PR'li olguların da içinde bulunduğu prematüre olgularda temporal kadrantdaki peripapiller RSLT kalınlığının EDGK ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ancak ortalama RSLT kalınlığı ile EDGK arasında ilişki tespit etmemişlerdir. Park ve ark. (20) ise prematüre infantların termlere göre daha düşük EDGK'ya sahip olduklarını ancak EDGK ile RSLT arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Biz ise çalışmamızda süperior RSLT ile EDGK arasında zayıf düzeyde pozitif yönde korelasyon tespit ettik. Diğer kadrantlarla EDGK arasında ilişki saptamadık. Ancak olgularımızın ortalama EDGK'ları 0,98 olup RSLT'deki değişikliklerin görsel fonksiyona engel olup olmadığını söylemek zordur. Peripapiller RSLT merkezi sinir sisteminin bir parçasıdır. Beyindeki değişiklikler ve gözdeki komorbiditeler görme keskinliğinde azalmaya yol açabilir.

Yapılan çalışmalarda koroid kalınlığı prematüre çocuklarda term çocuklara göre daha ince tespit edilmiştir (103-105). Koroid kalınlığının prematüre bebeklerde doğumdan sonra arttığı fakat aynı yaştaki term bebeklerin koroid kalınlığına ulaşamadığı gösterilmiştir (104). Ancak Fieß ve ark. (86) PR gelişen ve gelişmeyen prematüre olguların da olduğu prematüre grup ve term grup arasında koroid kalınlığı bakımından fark olmadığını bildirmişlerdir. Yine de genel görüş koroid kalınlığının prematüre çocuklarda daha ince olduğudur (13). Çalışmalarda prematüre ve term olguların koroid ölçümlerinde subfoveal bölge en kalın iken nazal bölge en ince tespit

edilmiştir (105-189). Retinaya taşınan oksijenin %90'dan fazlası metabolik olarak çok aktif olan fotoreseptörler tarafından kullanılmaktadır. Subfoveal alanda koni hücrelerinin metabolik ihtiyacının fazla olması sebebi ile koroidin en kalın subfoveal alanda olduğu söylenebilir (109). Literatürde çok az çalışma SD-OKT kullanarak PR olan ve olmayan çocuklarda koroid kalınlığını karşılaştırırsa da Moreno ve ark. (104) koroid kalınlığının prematüre retinopatili bebeklerde term bebeklere göre anlamlı derecede ince olduğunu, oksidatif stresin damar endotelinde hasara ve hatta endotel kaybına neden olması nedeniyle PR'de koroidin incelmesinin oksidatif stres ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Koroid vaskülarizasyonunda azalma dış segment retinaya oksijen ve nutrisyonel faktörlerin iletimini azaltır. Bu da fotoreseptörlerde sinyal oluşumunu etkiler. Bunun yanında fotoreseptör kaybına da neden olabilir (82). Bir çalışmada PR gelişen olgularda koroid kalınlığının EDGK ile bağlantılı olabileceği ve koroid kalınlığının EDGK'yı ön görebileceği bildirilmiştir (13). Ancak prematüre doğum öyküsü olan çocuklar için maküler bölgedeki koroid kalınlığının EDGK'yı ön gören bir değer olup olmadığı tartışmalı ve hala net değildir (86). Çalışmamızda koroid kalınlıkları iki grupta da literatürle uyumlu şekilde en kalın subfoveal bölgede iken en ince nazal bölgede idi. Tedavisiz gerileyen PR'li olguların koroid kalınlıklarının PR gelişmeyen olgulara göre daha ince, subfoveal ve nazal koroid kalınlıklarının ise istatistiksel anlamlı derecede ince olduğu saptandı. Prematüre ve özellikle PR öyküsü olan çocukların koroidlerinin daha ince olmasının sebebi yetersiz vaskülarite olabilir. Bu durum intrauterin büyüme geriliği ve olumsuz doğum parametrelerinin çocukluk çağında koroid gelişimi üzerinde kalıcı bir etkisinin varlığını düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda koroid kalınlığı ile EDGK arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları, çalışmanın geriye dönük oluşu, verilerin dosya tarama yöntemi ile elde edilmiş olması, term kontrol grubunun olmaması ve olgu sayısının sınırlı oluşudur. Ayrıca koroid ölçümlerinin manuel olarak yapılması ve koroid kalınlığının diurnal değişiklik gösterebileceğinden hata oranının artmasıdır. Çalışmamızın güçlü yanları ise literatürde benzer doğum haftaları ve yaşa sahip, tedavisiz gerileyen PR'li

olgularla PR gelişmeyen prematüre olguların OKT bulgularını ve bunların görme fonksiyonu ile ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma olmasındır. Bu sebeple çalışmamızın özgün bir çalışma olduğu kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, tedavisiz gerileyen PR'li olguların PR gelişmeyen olgularla benzer refraktif durum, görme keskinliği ve şaşılık oranlarına sahip olduklarını saptadık. Tedavisiz gerileyen PR'nin maküla, peripapiller retina sinir lifi ve koroidde kalıcı etkileri olduğu ancak bu değişikliklerin görme keskinliği ile ilişkisi olmadığını tespit ettik. Ancak daha geniş hasta sayıları ile daha uzun takip süreleri ile yapılacak prospektif çalışmalar bu konuda bize daha yararlı bilgiler sağlayacaktır.

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo-1: Grup 1 ve grup 2'deki olguların demografik özellikleri.....	19
Tablo-2: Prematüre retinopatili olguların retinopati lokalizasyonu ve evresi	20
Tablo-3: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği değerleri (Snellen sırası).....	20
Tablo-4: Grup 1 ve grup 2'deki olguların refraktif durum dağılımı.....	21
Tablo-5: Grup 1 ve grup 2 deki olguların refraksiyon değerleri, göz içi basıncı ve aksiyel uzunlukları.....	21
Tablo-6: Prematüre olgularda doğum ağırlığı ve doğum haftası ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, sferik ekivalan, aksiyel uzunluk ilişkisi.....	22
Tablo-7: Grup 1 ve grup 2'deki olguların maküla kalınlıkları.....	23
Tablo-8: Prematüre olgularda doğum ağırlığı ve doğum haftası ile maküla parametrelerinin ilişkisi.....	24
Tablo-9: Grup 1 ve grup 2'deki gözlerin RSLT kalınlıkları.....	24
Tablo-10: Prematüre olgularda doğum ağırlığı, doğum haftası, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ile RSLT kalınlıklarının ilişkisi.....	25
Tablo-11: Grup 1 ve grup 2'deki olguların ortalama koroid kalınlıkları.....	26
Tablo 12: Prematüre olguların doğum haftası, doğum ağırlığı ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ile koroid kalınlıklarının ilişkisi.....	26
Şekil-1: Bir olgunun 1 mm, 3 mm ve 6 mm ETDRS dairelerini kullanan maküler kalınlık haritası.....	15
Şekil-2: Retina sinir lifi tabakası kalınlığının ölçümü (sağ göz).....	16
Şekil-3: Bir olgunun EDI-OKT ile subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlığının manuel ölçümü.....	17

KISALTMALAR

PR: Prematüre Retinopatisi

EDGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği

GİB: Göz içi basıncı

AU: Aksiyel uzunluk

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

DH: Doğum haftası

DA: Doğum ağırlığı

OKT: Optik Koherens Tomografi

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer

SE: Sferik ekivalan:

RD: Retina dekolmanı

CRYO-ROP: Cryotherapy for Retinopathy of prematurity

VEGF: Vasculer Endothelial Growth Factor

IGF-1: İnsulin like Growth Factor–1

ICROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity

ET-ROP: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

PN: Posnatal

PM: Postmenstrüel

ETDRS: Erken Tedavi Diabetik Retinopati Çalışması (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

μ: Mikron

μm: Mikrometre

mm³: Milimetreküp

EDI: Enhanced depth imaging

D: Diyoptri

KAYNAKLAR

- 1) Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013;74:35–49.
- 2) Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, et al. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009;116:332–9.
- 3) Kaiser RS, Fenton GL, Tasman W, Trese MT. Adult retinopathy of prematurity: retinal complications from cataract surgery. *Am J Ophthamol.* 2008;145:729–735.
- 4) Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of prematurity. late complications in the baby boomer generation (1946-1964). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:225–236
- 5) Sneed SR, Pulido JS, Blodi CF, et al. Surgical management of late-onset retinal detachments associated with regressed retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1990;97:179–183.
- 6) Wu WC, Lin RI, Shih CP, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2012;119:1907–1916.
- 7) Janderc C, Kellner U, Foerster MH. Late retinal complications in former preterm Infants with regressed ROP. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2004;221:96–100.
- 8) Hartnett ME, Gilbert MM, Hirose T, et al. Glaucoma as a cause of poor vision in severe retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993;231:433–438.
- 9) Vijayalakshmi P, Kara T, Gilbert C. Ocular morbidity associated with retinopathy of prematurity in treated and untreated eyes: A Review of the literature and data from a tertiary Eye-care Center in Southern India. *Indian Pediatr.* 2016;53:137-142.
- 10) Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74:297–300.
- 11) Saunders KJ, McCulloch DL, Shepherd AJ, Wilkinson AG. Emmetropisation following preterm birth. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:1035–40.
- 12) Ozdemir O, Tunay ZO, Acar DE, Acar U. Refractive errors and refractive development in premature infants. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38:934–40.
- 13) Wu WC, Shih CP, Wang NK, et al. Choroidal thickness in patients with a history of retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:145–8.
- 14) Robinson R, O'Keefe M. Follow-up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:91-4.

- 15) Hou C, Norcia AM, Madan A, et al. Visual cortical function in very low birth weight infants without retinal or cerebral pathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:9091–9098.
- 16) Springer AD. New role for the primate fovea: a retinal excavation determines photoreceptor deployment and shape. *Vis Neurosci.* 1999;16:629–636.
- 17) Wang XY, Huynh SC, Rochtchina E, Mitchell P. Influence of birth parameters on peripapillary nerve fiber layer and macular thickness in six-year-old children. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:505–507.
- 18) Akerblom H, Holmstrom G, Eriksson U, Larsson E. Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:956–960.
- 19) Wang J, Spencer R, Leffler JN, Brich EE. Characteristics of peripapillary retinal nerve fiber layer in preterm children. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:850–855.
- 20) Park KA, Oh SY. Retinal nerve fiber layer thickness in prematurity is correlated with stage of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2015;29:1594–602.
- 21) Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203–4.
- 22) Madan A, Good WV. Disorders of the eye. I: HW Taeussch, and RA Ballard (eds). *Avery's diseases of the newborn.* 8th edition. Philadelphia: El sevier Saunder; 2005. 1539–55.
- 23) Niranjana HS, Benakappa N, Reddy KR, Nanda S, Kamath MV. Retinopathy of prematurity—promising newer modalities of treatment. *Indian Pediatrics.* 2012;49:139–43.
- 24) Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008;84:77–82.
- 25) World Health Organization. Preventing blindness in children: Report of WHO/IAPB Scientific Meeting. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000. 11-12.
- 26) Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ.* 2001;79:227–32.
- 27) Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:1311–4.
- 28) Reyes ZS, Al-Mulaabed SW, Bataclan F, et al. Retinopathy of prematurity: Revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. *Oman J Ophthalmol.* 2017;10:26–32.
- 29) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:471–9.
- 30) Hellström A, Smith LE, Damman O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382:1445–57.

- 31) Anuk-İnce D, Gülcan H, Hanta D, Ecevit A, et al. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2013; 55: 304–308.
- 32) Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:1217–28.
- 33) Koç E, Yağmur Baş A, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği Prematüre retinopatisi uzlaşma rehberi. *Türk Pediatri Ars*. 2018;53:151–160.
- 34) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:991–9.
- 35) Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684–94.
- 36) Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:645–649.
- 37) Cats BP, Tan KEWP. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: Comparison of long term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1989;26:271–275.
- 38) Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;117:572–576.
- 39) Quinn GE, Ying GS, Daniel E, et al. Validity of a telemedicine system for retinopathy of prematurity examination. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1195–119.
- 40) UK Retinopathy of Prematurity Guideline, Royal Collage of Paediatrics and Child Health; Royal Collage of Ophthalmologists; British Association of Perinatal Medicine and BLISS, 2008. 20-22.
- 41) Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131:189–195.
- 42) Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I. Screening for threshold disease. *Eye*. 2003;17:183–8.
- 43) Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993;100:230–7.
- 44) Ünal MH, Çakır A. Erişkin ROP: Prematüre retinopatisinin geç komplikasyonları. *Güncel Retina* 2018;2:78–80.

- 45) Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:138–143.
- 46) The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:906–13.
- 47) Kaya M, Berk AT, Yaman A. Long-term evaluation of refractive changes in eyes of preterm children: a 6-year follow-up study. *Int Ophthalmol*. 2018;38:1681–1688.
- 48) Küçükcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SÜ. Ocular morbidities of premature children with mild or no retinopathy of prematurity. *Turk J Pediatr*. 2015 ;57:129–35.
- 49) VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J AAPOS*. 2011;15:536–40.
- 50) Kwitko ML. Secondary glaucoma in infancy and childhood. *AAreview. Can J Ophthalmol* 1969;4:231.
- 51) Thanos A, Yonekawa Y, Todorich B, et al. Spectral-Domain optical coherence tomography in older patients with history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47:1086-1094.
- 52) Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:261–266.
- 53) Saw SM, Chew SJ. Myopia in children born premature or with low birth weight. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:548–50.
- 54) Cats BP, Tan KEWP. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: Comparison of long term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989;26:271–275.
- 55) Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993;100:230–237.
- 56) Lok JYC, Yip WWK, Luk ASW, et al. Visual outcome and refractive status in first 3 years of age in preterm infants suffered from laser-treated Type 1 retinopathy of prematurity (ROP): a 6-year retrospective review in a tertiary centre in Hong Kong. *Int Ophthalmol*. 2018;38(1):163–169.
- 57) Bonotto LB, Moreira AT, Chuffi S, Sckudlarek SM. Comparative study of visual functions in premature pre-school children with and without retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*. 2014;77:34–9.

- 58) Yassin SA, Al-Dawood AJ, Al-Zamil WM, Al-Ghamdi MA, Al-Khudairy ZN. Comparative study of visual dysfunctions in 6-10-year-old very preterm- and full-term-born children. *Int Ophthalmol*. 2019;39:1437-43.
- 59) O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2002;109:12–18.
- 60) Tupperainen K, Herrgård E, Martikainen A, et al. Ocular findings in prematurely born children at 5 years of age. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993;231:261.
- 61) Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological long term follow up of preterm infants: a population based, prospective study of the refraction and its development. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1265–71.
- 62) Chen TC, Tsai TH, Shih YF, et al. Long-term evaluation of refractive status and optical components in eyes of children born prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:6140–8.
- 63) Kaya M, Berk AT, Yaman A. Long-term evaluation of refractive changes in eyes of preterm children: a 6-year follow-up study. *Int Ophthalmol*. 2018;38:1681–1688.
- 64) Zhu X, Zhao R, Wang Y; et al. Refractive state and optical compositions of preterm children with and without retinopathy of prematurity in the first 6 years of life. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:8565.
- 65) Darlow BA, Clemett RS, Horwood LJ, Mogridge N. Prospective study of New Zealand infants with birth weight less than 1500 g and screened for retinopathy of prematurity: visual outcome at age 7–8 years. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:935–40.
- 66) Larsson EK, Rydberg AC, Holmstrom GE. A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:430–36.
- 67) Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SÜ. Ocular morbidities of premature children with mild or no retinopathy of prematurity. *Turk J Pediatr*. 2015 ;57:129–35.
- 68) Abrahamsson M, Fabian G, Sjöstrand J. A longitudinal study of a population based sample of astigmatic children, II: the changeability of anisometropia. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1990;68:435–40.
- 69) Larsson EK, Holmström GE. Development of astigmatism and anisometropia in preterm children during the first 10 years of life: a population-based study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1608–14.
- 70) Gursoy H, Basmak H, Bilgin B, Erol N, Colak E. The effects of mild-to-severe retinopathy of prematurity on the development of refractive errors and strabismus. *Strabismus*. 2014;22:68–73.
- 71) Hennein L, Koo E, Robbins J, de Alba Campomanes AG. Amblyopia Risk Factors in Premature Children in the First 3 Years of Life. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;56:88–94.
- 72) Holmström G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:143–50.

- 73) Ecsedy M, Kovacs I, Mihaltz K, et al. Scheimpflug imaging for long-term evaluation of optical components in Hungarian children with a history of preterm birth. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;51:235–41.
- 74) Yeter V, Arıtürk N. Doğum parametrelerinin retina sinir lifi tabakası, makula ve optik disk üzerindeki etkisi. *Turk J Ophthalmol*. 2012;42:443–449.
- 75) Zha Y, Zhu G, Zhuang J, et al. Axial length and ocular development of premature infants without ROP. *J Ophthalmol*. 2017;2017:6823965.
- 76) Fieß A, Kölb-Keer R, Knuf M, et al. Axial length and anterior segment alterations in former preterm infants and full-term neonates analyzed with Scheimpflug imaging. *Cornea*. 2017;36:821–827.
- 77) Modrzejewska M, Grzesiak W, Karczewicz D, Zaborski D. Refractive status and ocular axial length in preterm infants without retinopathy of prematurity with regard to birth weight and gestational age. *Journal of Perinatal Medicine*. 2010;38:327–331.
- 78) Hammer DX, Iftimia NV, Ferguson RD, et al. Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2061–70.
- 79) Lee YS, Chang SHL, Wu SC, et al. The inner retinal structures of the eyes of children with a history of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2018;32:104–112.
- 80) Akerblom H, Larsson E, Eriksson U, Holmstrom G. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:799–803.
- 81) Bowl W, Stieger K, Bokun M, et al. OCT-based macular structure-function correlation in dependence on birth weight and gestational age-the Giessen long-term ROP study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:235–241.
- 82) Park KA, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography in preterm children: retinal layer thickness and choroidal thickness profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:7201–7207.
- 83) Recchia FM, Recchia CC. Foveal dysplasia evident by optical coherence tomography in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Retina*. 2007;27:1221–1226.
- 84) Ecsedy M, Szamosi A, Karko C, et al. A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:5207–11.
- 85) Pueyo V, Gonzalez I, Altemir I, et al. Microstructural changes in the retina related to prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:797–802.
- 86) Fieß A, Janz J, Schuster AK, et al. Macular morphology in former preterm and full-term infants aged 4 to 10 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1433.
- 87) Tariq YM, Pai A, Li H, et al. Association of birth parameters with OCT measured macular and retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1709–1715.

- 88) Yuodelis C, Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vis Res.* 1986;26:847–855.
- 89) Springer AD. New role for the primate fovea: a retinal excavation determines photoreceptor deployment and shape. *Vis Neurosci.* 1999;16:629–636.
- 90) Rothman AL, Sevilla MB, Mangalesh S, et al. Thinner retinal nerve fiber layer in very preterm versus term infants and relationship to brain anatomy and neurodevelopment. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:1296–308.
- 91) Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina.* 2012;32:330–339.
- 92) Resch H, Brela B, Resch-Wolfslehner C, Vass C. Position of retinal blood vessels correlates with retinal nerve fibre layer thickness profiles as measured with GDx VCC and ECC. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:680–4.
- 93) McLoone E, O'Keefe M, Donoghue V, et al. RetCam image analysis of optic disc morphology in premature infants and its relation to ischaemic brain injury. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:465–471.
- 94) Jacobson L, Hard E-L, Svensson E, et al. Optic disc morphology may reveal timing of insult in children with periventricular leucomalacia and/or periventricular haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1345e9.
- 95) Ghate D, Vedanarayanan V, Kamour A, Corbett JJ, Kedar S. Optic nerve morphology as marker for disease severity in cerebral palsy of perinatal origin. *J Neurol Sci.* 2016;368:25–31.
- 96) Mitchell P, Liew G, Rochtchina E, et al. Evidence of arteriolar narrowing in low-birth-weight children. *Circulation.* 2008;118:518–524.
- 97) Lim LS, Saw SM, Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Relationship of retinal vascular caliber with optic disc and macular structure. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:368–375.
- 98) Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:688–710.
- 99) Fieß A, Christian L, Janz J, et al. Prematurity Eye Study Group. Functional analysis and associated factors of the peripapillary retinal nerve fibre layer in former preterm and full-term infants. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:1405–1411.
- 100) Wikstrand MH, Hard AL, Niklasson A, Hellström A. Birth weight deviation and early postnatal growth are related to optic nerve morphology at school age in children born preterm. *Pediatr Res.* 2010;67:325–9.
- 101) Kivanç SA, Olcaysü OO, Akova Budak B, Olcaysü E, Yıldız M. Comparison of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Terms of Birth Weight in Prematurely Born Children. *Seminars in Ophthalmology.* 2017;32:265–269.
- 102) Avery RA, Liu GT, Fisher MJ, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in children with optic pathway gliomas. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:542–9.

- 103) Chrzanowska B, Szumiński M, Oziebło-Kupczyk M, Bakunowicz-Lazarczyk A. Macular morphology and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with regressed retinopathy of prematurity. *Klin Oczna*. 2013;115:280–4.
- 104) Moreno TA, O'Connell RV, Chiu SJ, et al. Choroid development and feasibility of choroidal imaging in the preterm and term infants utilizing SD-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:4140–4147.
- 105) Anderson MF, Ramasamy B, Lythgoe DT, Clark D. Choroidal thickness in regressed retinopathy of prematurity. *Eye*. 2014;28:1461–1468.
- 106) Maldonado RS, O'Connell RV, Sarin N, et al. Dynamics of human foveal development after premature birth. *Ophthalmology*. 2011;118:2315–2325.
- 107) Tan CS, Cheong KX, Lim LW, Li KZ. Topographic variation of choroidal and retinal thicknesses at the macula in healthy adults. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:339–344.
- 108) Coskun E, Okumus S, Gurler B, et al. Choroidal thickness in healthy Turkish subjects. *Turk J Med Sci*. 2014;44:56–61.
- 109) Shao Z, Dorfman AL, Seshadri S, et al. Choroidal involution is a key component of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:6238–6248.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve öğrenim sürecimde kıymetli bilgi, tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Meral Yıldız'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini özveri ile aktaran sayın hocalarım Prof. Dr. Mehmet Baykara, Prof. Dr. Ahmet Tuncer Özmen, Prof. Dr. Ahmet Âli Yücel, Prof. Dr. Bülent Yazıcı, Prof. Dr. Berkant Kaderli, Prof. Dr. Selim Doğanay, Doç Dr. Özgür Yalçınbayır, Doç. Dr. Berna Akova Budak, Doç. Dr. Sertaç Argun Kıvanç, Doç. Dr. Esin Söğütlü Sarı ve Uzm. Dr. Gamze Uçan Gündüz'e şükran ve minnetlerimi sunarım. Ayrıca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve ameliyathanedeki hemşire, teknisyen, sekreter, personel olmak üzere tüm Uludağ Göz Ailesi'ne ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bana maddi ve manevi her türlü desteği veren sevgili anneme, babama, eşime ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

20/08/1989 tarihinde Niğde'de doğdum. İlköğretimimi İnönü İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Niğde Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'ni kazanarak tıp eğitimime başladım ve 2014 yılında dönem üçüncüsü olarak mezun oldum. Adıyaman Gerger Devlet Hastanesi'nde 3 ay mecburi hizmet görevimi yaptım. Eylül 2014 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ihtisasını kazandım. 16/01/2015 tarihinden bu yana Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.