

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ HASTALARINDA ŞAŞILIK
GELİŞİMİNDE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER, ŞAŞILIK VE
MAKULA EKTOPİSİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. SELİN ŞAHİN KARAMERT

ANKARA, 2018

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ HASTALARINDA ŞAŞILIK
GELİŞİMİNDE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER, ŞAŞILIK VE
MAKULA EKTOPİSİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. SELİN ŞAHİN KARAMERT

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi HATİCE TUBA ATALAY

ANKARA, 2018

KABUL ve ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Selin Şahin Karamert
Baba Adı	Halil
Doğum Yeri/Tarihi	Antalya / 25.01.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	27.06.2012 / 12-311-140
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay: 6 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Prematüre Retinopatisi Hastalarında Şaşılık Gelişiminde
Predispozan Faktörler ve Şaşılığın Makula Ektopisi ile İlişkisi

JÜRİ KARARI: Tezini başarıyla tamamlamıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

ÜYE

Huba Adile

Prof. Dr. İhsan Gökhan Gürel
Gazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları
Dip. No: 52011131

Dr. Öğr. Üye. Halice W. ATALAY
TC. Gazi Üniversitesi
Göz Hastalıkları
Dip. No: 200448
Dip. No: 3186

BAŞKAN

Prof. Dr. İhsan Gökhan GÜREL
T.C. Gazi Üniversitesi
Göz Hastalıkları Öğrt. Üyesi
Dip. No: 52011131

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, bilimsel düşünmeyi öğreten, değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hatice Tuba Atalay'a; gerek oftalmoloji gerekse hekimlik sanatında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren başta anabilim dalımızın kurucusu sayın Prof. Dr. Berati Hasanreisoglu ve anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Gökhan Gürelik olmak üzere bütün hocalarıma; tez çalışmam süresince üzerimde çok büyük emeği olan, prematüre retinopatisi hastalarının tedavi ve takibini kliniğimizde büyük bir başarı ile yürüttüğü için bu tezin ortaya çıkmasını sağlayan ve tecrübelerini benimle paylaşan, bilim insanlığında bana rol modeli olan sayın Prof. Dr. Şengül Özdek'e, beraber çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, her konuda bana destek olan kliniğimiz hemşirelerine, personellerine ve tezimin istatistik değerlendirmelerinde bana yardımcı olan ve emeğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Asiye Uğraş Dikmen'e içten teşekkür ederim.

Beni her koşulda sonsuz destekleyen annem, babam ve biricik kardeşime ve asistanlık sürecinin zorluklarının üstesinden gelmemde bana büyük desteği olan sevgili eşim Recep Karamert'e teşekkür ederim.

Dr. Selin Şahin Karamert

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tarihçe	2
2.2. ROP ile İlişkili Deneysel Çalışmalar	3
2.3. ROP Patogenezi	3
2.4. Uluslararası Sınıflama.....	4
2.4.1. Eşik hastalık	7
2.4.2 Agresif Posterior PR (AP-ROP)	7
2.5. Tarama ve İzlem	7
2.6. Tedavi	8
2.7. Geç Dönem Komplikasyonlar.....	11
2.7.1. Miyopi.....	11
2.7.2. Diğer Refraktif ve Binoküler Kusurlar	12
2.7.3. Lens ve Korneal Değişiklikler	13
2.7.4. Glokom	13
2.7.5. Şaşılık ve Ambliyopi.....	13
2.7.6. Görme Alanı	14

2.7.7. Akomodasyon ve Konverjans	15
2.7.8. Kontrast Duyarlılık	16
2.7.9. Retinal Fonksiyon ve Morfoloji.....	16
2.7.10. Renkli Görme.....	18
2.7.11. Takip Rutini	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Hasta Seçimi	20
3.2. Hasta Grupları.....	21
3.3. Muayene	21
3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	23
3.5. Etik Kurul	24
3. BULGULAR.....	24
4. TARTIŞMA	34
5. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	69
Görev Yeri.....	69
ETİK KURUL FORMU	71

ÖZET

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ HASTALARINDA ŞAŞILIK GELİŞİMİNDE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER, ŞAŞILIK VE MAKULA EKTOPİSİ İLİŞKİSİ

Prematüre retinopatisi (ROP) hastalarında şaşılık gelişiminde predispozan faktörlerin ve şaşılığın makula ektopisi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Ocak 2002- Mart 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediyatrik Oftalmoloji ve Şaşılık ve Retina biriminde ROP nedeniyle takipli hasta dosyaları retrospektif incelendi. Çalışmaya 206 hasta dahil edildi. Hastalar grup 1 (45 hasta)' de spontan regrese olan, grup 2 (70 hasta)'de lazer tedavisi yapılan ve grup 3 (91 hasta)'te cerrahi tedavi yapılanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastalardan şaşılığı olan ve olmayan hastalar şaşılık gelişiminde predispozan faktörleri araştırmak için gruplandı. Ayrıca hastalardan maküler ektopisi olanlar disk - fovea mesafesi ve şaşılık arasındaki ilişki incelenmek üzere ayrı bir grup oluşturuldu.

İleri evre ROP' u olan ve cerrahi tedavi alan hastaların bulunduğu grup 3'te ROP'un uzun dönem komplikasyonları olan; miyopi, görme azlığı, anizometropi, ambliyopi, afaki, nistagmus, maküler ektopi ve retina patolojileri istatistiksel anlamli olarak daha fazla görüldü.

Şaşılığı olan hastalarda anizometropi, ambliyopi, afaki, nistagmus, maküler ektopi ve retina patolojileri daha sıklıkla görüldü. Bu faktörlerin şaşılık gelişiminde

predispozan olduğu sonucuna varıldı. Şaşılık gelişiminde en etkili faktörler; ambliyopi, makuler ektopi ve retina patolojileri idi.

Disk -fovea mesafesi ile şaşılık miktarı arasında bir korelasyon bulunmadığı sonucuna varıldı ($p=0,364$). Makuler ektopi şaşılık gelişimi için bir risk faktörü olsa da foveanın diskten uzaklığının şaşılığın derecesi ile orantılı olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Premature Retinopatisi, şaşılık, makuler ektopi

ABSTRACT

ASSOCIATED FACTORS OF STRABISMUS IN PATIENTS WITH RETINOPATHY OF PREMATURITY, AND RELATIONSHIP BETWEEN STRABISMUS AND MACULAR ECTOPIA

The aim of this study is to examine associated factors of strabismus in patients with retinopathy of prematurity, and relationship between strabismus and macular ectopia. The study was carried on in Pediatric Ophtalmology and Strabismus, and Retina Clinics of Department of Ophtalmology in Gazi University School of Medicine and medical records of the patients who had been followed up due to rethinopathy of prematurity (ROP) between June 2002 and March 2018 were evaluated retrospectively.

There were 206 patients included in the study. Patients were divided into three groups as; Group 1: patients with spontan regression (n:45), Group 2: patients who received laser treatment (n:70) and Group 3: patients who had undergone surgical treatment (n:91) and the correlation of the treatment modalities with the long term complications of ROP was examined. Associated factors of strabismus and the relationship between disc-fovea distance and strabismus were also evaluated.

Long term complications of ROP (myopia, vision deficit, anisometropia, ambliopia, aphakia, nystagmus, macular ectopia and retinal pathologies) were found to be significantly higher in severe ROP patients. Anisometropia,

ambliopia, aphakia, nystagmus, macular ectopia and retinal pathologies were significantly higher in patients with strabismus compared to orthophoric patients and were considered as predisposing factors for strabismus development in ROP patients. Ambliopia, macular ectopia and retinal pathologies were found to be highly correlated with strabismus in regression analysis. Despite the exact relation between macular ectopy and strabismus, there was no significant correlation found between disc-fovea distance and the severity of strabismus ($p=0,364$).

Key words: rethinopathy of prematurity, strabismus, macular ectopy

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AL : Aksiyel uzunluk

APROP : Aggressive posterior retinopathy of prematurity

CR : Kornea yarıçapı

CRYO-ROP : Cryotherapy for retinopathy of prematurity

D : Diyoptri

DA: Doğum ağırlığı

ET: Early Treatment

ETROP : Early treatment for retinopathy of prematurity

GK: Görme keskinliği

GY: Gestasyonel yaş

ICROP : International classification of retinopathy of prematurity

IOT: Işık obje takibi

KT: Konvansiyonel tedavi

PD: Prism dioptri

ROP : Retinopathy of prematurity

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TR – ROP: Türkiye ROP çalışması

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların gruplara göre doğum haftası, DA ve yaş değerleri.....	25
Tablo 2. Gruplara göre zon 1, zon 2, zon 3 hastalık sayısı ve yüzdeleri	25
Tablo 3. Gruplara göre tanı anında hastaların ROP evreleri	26
Tablo 4. Gruplara göre kırma kusurlarının sferik eşdeğerleri	27
Tablo 5. Gruplara göre hastaların görme keskinliği(logmar)	27
Tablo 6. Görmesi IOT olarak değerlendirilen gözlerin gruplara göre dağılımı.....	28
Tablo 7. Grup 1, 2, 3a, 3b' de ortalama sferik eşdeğer ve görme keskinliği.....	29
Tablo 8. Gruplara göre anizometri, ambliyopi, nistagmus varlığı.....	30
Tablo 9. Gruplara göre maküler ektopi ve görme kaybına neden olan retina patolojileri varlığı	30
Tablo 10. Gruplara göre şaşılık varlığı	31
Tablo 11. Şaşılığı olan ve olmayan hastalarda anizometri, ambliyopi, afaki, nistagmus, maküler ektopi, total görme kaybına neden olan retina patolojisi varlığı.....	32
Tablo 12. Maküler ektopili hastalarda şaşılık tipleri ve oranları	33
Tablo 13. Maküler ektopili hastalarda ortalama disk -fovea uzaklığı ve ortalama şaşılık miktarı	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Geliştirilmiş yenidoğan bakımı, preterm bebeklerin hayatta kalma oranı arttırmıştır, ama bu azaltılmış mortalite uzun süreli tıbbi sekelli olabilecek bebeklerin sayısında artış ile sonuçlanmıştır. ROP preterm doğumun en önemli komplikasyonlarından biridir. ROP vasküler ve avasküler retina sınır bölgesinde anormal damarsal yapılanma ile seyreden ve görme düzeyini tehdit eden bir hastalıktır. Bu durum bazen kendi kendine gerileyerek kaybolurken bazen de tedavi edilmediğinde retina dekolmanına ilerleyebilir.

Birçok çalışmada ROP nedeni ile tedavi uygulanan bebeklerde, tedavi gerektirmeyen veya ROP olmayan prematüre bebeklere göre olumsuz yapısal ve fonksiyonel sonuçlar rapor edilmiştir. ROP hastalarında uzun dönemde; görsel fonksiyonlarda bozukluk, miyopi, anizometropi, şaşılık, nistagmus, katarakt, glokom, makuler ektopi, retina dekolmanı gibi komplikasyonlar görülebilir (1, 2).

Ocak 2002- Mart 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık ve Retina biriminde takipli ROP nedeniyle lazer veya cerrahi tedavi uygulanan ve spontan regrese olan 206 hastanın dosyaları retrospektif incelenecektir. Bu hasta dosyalarından hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı (DA) ROP'un hangi zonda ve evrede olduğu, kırma kusurunun sferik eşdeğeri, anizometropi varlığı, ambliyopi durumu, nistagmus varlığı, görme keskinliği, makulanın lokalizasyonu-ektopik olup olmadığı, total görme kaybı yapan retina patolojisi, şaşılık tipi ve

miktarı kaydedilip değerlendirilecektir. Çalışmanın amacı; gruplar arası karşılaştırma yapmak, şaşılık üzerine en etkili risk faktörünü saptamak ve makula ektopisi ile şaşılık derecesi arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

ROP ilk olarak 1942’de Retrolental Fibroplazi olarak tanımlanmış ve gelişmiş ülkelerde çocukluk çağının en önemli körlük sebeplerinden biri olmuştur.(3) Başlangıçta embriyonik hyaloid sistemin proliferasyonu olarak düşünülmüş fakat daha sonraları hastalığın postnatal dönemde geliştiği ortaya konmuştur.(4) 1950’lerde ROP bebeklere katı bir oksijen azaltma yapılarak ROP görülme oranında dramatik bir düşüş yaşanmış fakat Respiratuar distress sendromuna bağlı ölümlerde ve serebral palsy gibi nörolojik hastalıkların insidansında artış bildirilmiştir.(5) 1970’lerde arter kan gazı analizleri yapılamaya başlanmış oksijen seviyesi yaklaşık %85-89 olarak belirlenerek ROP gelişme sıklığı azalmış fakat ölüm oranları artmıştır.(6) Beş yüz seksen dokuz bebeğin dahil olduğu prospektif bir çalışmada yalnızca oksijen seviyesinin ROP gelişimi ile ilişkili olmadığı, oksijene maruz kalma süresinin de ROP gelişimini etkilediği tespit edilmiştir.(7) Lucey ve Dangman, terapötik oksijenin yanında çok düşük DA’nın da ROP gelişiminde etkili olduğunu tespit etmişlerdir.(8)

2.2. ROP ile İlişkili Deneysel Çalışmalar

Term doğan yavru kedinin gözü, 6 aylık fetüs gözü benzeri olgulaşmamış retinal damarlanmaya sahip olduğundan ROP patogenezi ve oksijen toksisitesi anlaşılmasında kullanılmıştır. Daha sonraları genç fare ve köpek yavruları da oksijen toksisitesine maruz bırakılarak izlenmiştir.(9) Köpek yavrularında oksijen toksisitesinin olgunlaşmamış retinal damarlarda çoğalma ve traksiyonel retinal katlantılara sebep olduğu görülmüştür.(10) Bu oksijen toksisiteli hayvan modelleri sayesinde yalnızca damarlanmayan retina bölgelerinin oksijene duyarlı olduğu anlaşılmıştır. Damarlanan son kısım olan temporal retinanın en fazla duyarlı olduğu ve ROP bulgularının en fazla bu kısımda olduğu gösterilmiştir.(11)

2.3. ROP Patogenezi

Alon hiperoksinin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılanmasını azalttığını ve endotel hücrelerinde ölüme yol açtığını tespit etmiştir. Damarlanmadaki sonlanma ile birlikte retinanın iskemik ve hipoksik bir hal aldığı, VEGF salgılanmasının arttığı ve neovaskülarizasyonun görüldüğünü bildirmiştir.(12)

Flynn ve arkadaşlarının klinik ve histopatolojik gözlemleri insan ROP patogenezinde aşağıdaki olayları sıraya koymalarına yol açmıştır;

1. Endotelial yaralanma, kapiler ağ örgüsünün oluşması sırasında endotelin sadece mezenşimden ayrıldığı yerde meydana gelir. Bu, hiperoksi süresinin yeni farklılaşan vasküler yapılarda kapiller hasarla sonuçlandığı hayvan

çalışmalarını hatırlatmaktadır. Şu anda oksijen dışındaki çevresel faktörlerin de dahil olduğuna inanılmaktadır. Örneğin, Brooks ve arkadaşları nitrik oksidin ROP'un vazokopliteratif evresine katkıda bulunabilirken, Alon ve arkadaşları azalmış VEGF'in, bir hayatta kalma faktörü olarak rolüyle endotelial hücrelerin ölümü ile sonuçlanabileceğini bulmuştur.(12, 13)

2. Vasküler endotele bu hasardan sonra, mezenkimal ve olgun arterler ve damarlar hayatta kalır ve yıkılan veya hasar gören kılcal yatağın yerini alan bir mezenkimal arteriyovenöz şant oluşturmak için kalan birkaç vasküler kanal ile birleşir.
3. Mezenkimal arteriyovenöz şant, avasküler ve vaskülarize retina arasındaki sınırda yer alır. Olgun arterler ve damarlar tarafından beslenen ilkel mezenkimal hücrelerin ve olgunlaşan endotel hücrelerinin yuvalanması ile oluşur. Şant bölgesinde hiçbir kılcal damar bulunmaz. Flynn, bu yapının akut ROP'un patognomonik lezyonunu temsil ettiğini ileri sürmüştür.(14)

Flynn, hücrelerdeki farklılaşma eksikliğinin, onların yıkıcı bir şekilde proliferasyonuna neden olarak, boşluklara ve dokulara ilerleyerek zar oluşumuna yol açtığını ve retina dekolmanına neden olduğunu da belirtmiştir.(14)

2.4. Uluslararası Sınıflama

International classification of ROP (ICROP) retinayı 3 önden arkaya bölgeye ayırmıştır. Bu ayırım sayesinde hastalığın nerede olduğunu tanımlamak mümkün olur. Tüm zonların merkezi optik diskidir. Zon 1 arka kutbu gösterir.

Merkezi optik disk olan yarıçapı, disk ile fovea arası mesafenin 2 katı olan dairesel bölgedir. Zon 2 ise; merkezi optik disk olan yarıçapı nazalde ora serrataya uzanan daireden Zon 1 in çıkarılması ile gösterilir. Zon 3 ise Zon 2 ve 1 in dışında kalan en son vaskülarize olan yarım ay şeklindeki retinayı tanımlar. Hastalığın yaygınlığı ise 30° ' lik alanları temsil eden saat kadranları ile tarif edilir. Örneğin saat 3:00 sağ gözde nazal solda temporal uç noktayı gösterir.

Hastalık anormal periferik değişikliklere göre 3 evreye ayrılır ve ilerleyen aşamalarda retina dekolmanı da gelişebilir. (evre 4–5)(15)

Evre 1 (demarkasyon çizgisi), ROP un görülebilen ilk bulgudur, öndeki avasküler retinayı arkadaki vasküler retinadan ayıran yine retina düzleminde bulunan gri-beyaz bir çizgi şeklinde bir hattır.

Evre 2 (kalkık kenar-ridge), demarkasyon çizgisinin yüksekliği ve genişliği artarak pembe-beyaz bir köprü şeklini alır. Ridge arkasında retina yüzeyindeki damarlardan kaynaklanan ve “pop corn” adı verilen küçük tomurcuklanmalar görülebilir. Bu damar yüzeyden fibrovasküler büyüme göstermediği için evre 3’ten ayrılır.

Evre 3’te ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon görülür. Bu yeni damarlanmalar eski ridge sınırından vitre içine doğru uzanır. Vitreye uzanan damarlar vitreusta traksiyonu başlatan retina dekolmanın öncüsüdür. Evre 3’ün şiddeti, vitreye infiltre olan ekstraretinal fibrovasküler dokunun yaygınlığına bağlı olarak hafif, orta veya ağır olarak ifade edilebilir. Foos histolojik inceleme sonrası

bu proliferasyonları plakoid, polipoid veya pedünküllü olarak tanımlamış ve retina dekolmanının en çok plakoid tip ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. (16)

Evre 4A; tipik olarak konkav merkezi içermeyen periferik retina dekolmanı mevcuttur. Bu retina dekolmanı genellikle evre 3 ROP'ta meydana gelen proliferasyonun vitreoretinal traksiyona yol açması ile gelişir. Makula bölgesi hariç 360° periferde bulunabilir. Arka kutbu etkilemediği için anatomik ve görsel prognoz nisbeten iyidir.

Evre 4B; Evre 4A retina dekolmanı diske uzanan bir katlantı oluşturarak foveayı da dekole ettiği zaman meydana gelir. Arka kutup dekole olduğu için prognoz nisbeten kötüdür.

Evre 5, huni şeklinde total retina dekolmanıdır. Retina önü açık, arkası açık huni; önü açık arkası kapalı huni; önü ve arkası kapalı huni olmak üzere 3 farklı şekilde dekole olabilir. Ultrason dekolmanı tanımlamada yol göstericidir.

Plus, Pre Plus Hastalık; Retinal damarlarda kıvrımlanma artışı ve dilatasyon vardır. İris damarlarında büyüme, pupiller rijidite, vitreusta bulanıklık, ilerleyici vasküler yetmezlik görülür. Plus hastalık varlığı kötü prognoz göstergesidir. 2005 yılında 'pre plus hastalık' anormal arteriolar kıvrımlanma ve venöz dilatasyonun görüldüğü fakat plus hastalık kadar belirgin olmadığı durumlar için tanımlanmıştır.(17)

2.4.1. Eşik hastalık

Plus hastalık varlığında zon1 veya zon 2 de ardışık 5 saat kadranı veya ayrı ayrı 8 saat kadranı boyunca evre 3 ROP varlığı olarak tanımlanmıştır ve tedavi gerektirir.(17)

2.4.2 Agresif Posterior PR (AP-ROP)

2005 yılında hastalığın ciddi ve hızlı ilerleyen bir formu olarak tanımlanmıştır. Zon 1 veya posterior zon 2’de plus hastalıkla birlikte klasik evre sınırlamasını takip etmeyen bulgular görülür. Esasen, periferik hastalık vasküler ve avasküler retina birleşme noktasında düz bir neovaskülarizasyon olarak görülür fakat teşhisi zordur.(17)

2.5. Tarama ve İzlem

DA 1500 g’ın altında veya doğum haftası 28 haftanın altında olan tüm bebekler ile DA 1500-2000 gram arası olup genel durumu iyi olmayan bebekler taranmalıdır.(18) Muayene binoküler indirekt oftalmoskopi ile skleral çökertme yapılarak gerçekleştirilir.

Doğumdan 4-6 hafta sonra ya da düzeltilmiş GY 31-33. hafta olduğunda, geç olan tarih esas alınarak ilk muayene yapılmalıdır.

- 1 hafta veya daha kısa izlem

Zon 2 plus eşlik etmeyen evre 3

Zon 1 plus eşlik etmeyen evre 1 veya 2

- 1-2 hafta aralıklı takip

Zon 2 plus eşlik etmeyen evre 2

Zon 1 immatür retina, ROP yok

Zon 1 regrese ROP

- 2 hafta aralıklı takip

Zon 2 evre 1 plus eşlik etmeyen

Zon 2, regrese ROP

- 2-3-hafta aralıklı takip:

Zon 3, plus eşlik etmeyen evre 1 veya 2

Zon 2 evre 0 ROP

Zon 3, regrese ROP.(19)

2.6. Tedavi

ETROP kriterlerine göre eşik hastalık olduğu düşünülen şu durumlar periferal ablasyon ile tedavi edilmelidir;

- Zon 2 evre 2 veya 3 plus hastalıkla birlikte
- Zon 1 plus hastalık evre 1,2 veya 3
- Zon1 evre 3 plus hastalık yok

CRYO-ROP çalışmasında eşik hastalıkta avasküler retinaya kriyoterapi yapılmasının, makulada çekinti, retina dekolmanı gibi istenmeyen yapısal sonuçların ortaya çıkma riskini %50 düşürdüğü gösterilmiştir.(20)

1990'ların başında lazer ablasyonu kriyoterapiye alternatif olarak kabul görmüştür. Genel olarak, oftalmologlar LIO uygulama sisteminin kriyoterapiden teknik olarak daha kolay olduğunu ve inflamasyon ve ödem gibi durumların daha az görüldüğünü bulmuşlardır. Dahası, zon I ve posterior zon 2'de eşik hastalığının tedavisinin sonuçlarının kriyoterapiden üstün olduğu ve en azından zon 2 hastalık için kriyoterapi sonuçlarına eşdeğer olduğu anlaşılmıştır.(21)

1990 yılında LIO dağıtım sistemleri piyasaya sürüldüğünde, sunulan tek lazer argon fotokoagülatördü (488-532 nm). Ardından, diyot lazer (810 nm) fotokoagülatör tanıtılmıştır. Taşınabilirliği ve daha az postoperatif katarakt oluşumu nedeniyle argon lazerinden daha popüler hale gelmiştir. Her ne kadar hastalar ROP lazer tedavisi için ameliyathaneye hasta götürmeyi gerektirebilirse de, NICU'da, lokal anestezi altında ve bilinçli sedasyonun yardımı ile veya olmaksızın da yapılabilir.

Fotokoagülasyon tedavisinin amacı tüm periferik avasküler retina boyunca yanıklar uygulamaktır. Tedavi genellikle vaskülarize retinanın ön kenarından başlar ve skleral çökertme kullanılarak yapılır. Diyot lazer için başlangıç ayarları 0,2 W ve 0,3–0,4 saniyedir ve retinada sarımsı-gri bir reaksiyon gözlenene kadar ayarlanır. Lazer genellikle tek bir seansta tamamlanır.(22)

Son 15 yılda periferik ablasyon gerektiren gözlerin görünümündeki değişikliklere ek olarak, lazer tedavisinden sonra retina dekolmanı görünümü de değişmiştir. Lazer tedavisinden kriyo tedavisine göre daha az efüzyonla, makülanın ayrılmadığı vasküler sessiz bir göz vardır ve vitröz müdahaleye izin verir (evre 4A). Retina dekolmanı her zaman olduğu gibi ROP'ta da onarımı acil bir işlemdir. CRYO-ROP çalışması 8 kadranda 4A ROP dekolmanı olan bir çocuğun (40 haftalık) cerrahi onarım yapılmadığında total retina dekolmanı riskine sahip olduğunu göstermiştir (evre 5). İki çalışmada evre 4A dekolmana lens koruyucu vitrektomi cerrahisi yapıldığında % 90 veya daha iyi anatomik başarı oranları gösterilmiştir.(23)

4B ROP dekolmanı cerrahisinde anatomik olarak hastaların %76'sında başarı bildirilmiştir. Hastaların %72'si ambulator görme (20/60) ulaşmıştır. Gözlerin %72'sinde ışık hissi yoktur. Evre 5 hastalıkta vitrektomi ile fibrovasküler membranların ve yapışık vitre dokusunun diseke edilmesinin %30 gözde tam veya kısmi yatışıklık sağladığı bildirilmiştir, fakat 5 yılda bu oran %25 olmuştur.(24)

İntravitreal anti-VEGF monoterapi veya konvansiyonel lazer tedavisi veya vitrektomi ile kombinasyon halinde, evre 3 plus, evre 4 veya 5'te uygulanarak VEGF'in olumsuz etkilerinin önüne geçilmesi hedeflenmektedir. Anti-VEGF geç uygulandığında membranların kontraksiyonu, sonuçta retina dekolmanının hızlandığı bildirilmiştir.(25) Anti-VEGF ajanların güvenliği ve etkinliği şimdilerde büyük, prospektif, randomize çalışmalarda değerlendirilmektedir.

Intravitreal anti-VEGF tedavisinin başka bir yöntemi de in vitro enjeksiyon yoluyla uygun geni taşıyan kontrol vektörü yardımıyla gen transferidir. Bu tedavinin hayvan deneylerinde iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir ama henüz insanlarda kullanılmamıştır.(26)

2.7. Geç Dönem Komplikasyonlar

2.7.1. Miyopi

CRYO-ROP çalışmasında, DA <1251 gram olan bebeklerin% 20'sinin yaşamın ilk 2 yılında miyopi geliştirdiği saptanmıştır. DA ne kadar düşükse miyopi riski o kadar fazla bulunmuştur. ROP olan bebeklerde miyopi insidansının arttığı bildirilmiştir. Örneğin zon 2 evre 3 ROP bebeklerde %44-45 oranında miyopi görülürken bu oran aynı DA' ndaki ROP olmayan bebeklerde %13 olarak bildirilmiştir.(27)

ETROP çalışmasında, yüksek riskli eşik hastalık için tedavi edilen bebeklerde % 58 oranında miyopi saptamıştır. Yüksek miyopi sıklığı 6 ay ile 3 yıl arasında düzenli olarak artmıştır. Zon 1 veya zon 2 hastalık arasında veya plus hastalık bulunan ve bulunmayan gözler arasında miyopi prevalansında önemli bir fark saptanmamıştır. Miyopi prevalansı, düzleşmiş temporal damarlar veya maküler heterotopi gibi retinal ROP sekeli olan gözlerde daha yüksek bulunmuştur.(28)

Fletcher ve Brandon, miyopiyi gözün uzamasına, lensin ya da korneal kurvatürün değişmesine ya da bu faktörlerin bir kombinasyonuna bağlı

olabileceğini öne sürmüştür. Miyopinin tam mekanizması açık değildir. Yüksek miyopi hastalarında prematürite öyküsü sorgulanmış ve daha önce pek görülmemiş ROP vakaları saptanmıştır.(29)

ROP öyküsü olan miyopik erişkinlerde miyopinin mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, ortalama kırma kusuru -5.23 diyoptri (D), aksiyel uzunluk(AL) 24.43 mm, korneal yarıçapı(CR) 7.45 mm, ve AL/CR oranı 3.28 olarak bulunmuştur. Burada miyopi derecesine oranla AL'nin normal olduğu, asıl belirleyici faktörün CR kısalığı olduğu tespit edilmiştir.(30)

2.7.2. Diğer Refraktif ve Binoküler Kusurlar

Regresif ROP olan hastalarda astigmatizm ve anizometropi de daha sık bulunmuştur. CRYO-ROP çalışmasında, 1251 g ağırlığında doğan 2518 bebeğin, % 3.3'ünde 12. ayda anizometropi görülmüştür. Aynı çalışmada ROP'u olan 1548 bebeğin % 4.8'inin anizometropisi vardır.(27) ETROP çalışmasında, 401 bebekte tüm gruplarda astigmatizma prevalansında (> 1.00 D olarak tanımlanmıştır) artış görülmüş, 6 ayda astigmatizma % 32 iken 3. Yılda % 42 saptanmıştır.(31)

ROP vakalarının yaklaşık % 20'si tedavi için eşik değerlerine ulaştıkları zaman asimetriktir ve bu asimetri anizometropiye katkıda bulunabilir. ROP'un gerilemesinden sonra ambliyopi, nistagmus ve şaşılık da yaygındır. Bu bulgular şiddetli ROP öyküsü olan bebeklerde göz muayenesinin takibinin önemini vurgulamaktadır.(32)

2.7.3. Lens ve Korneal Değişiklikler

CRYO-ROP çalışmasının 12 aylık sonuçlarında % 0,3'lük bir katarakt insidansı bildirilmiştir. Zon 1 veya zon 2 evre 3 plus ROP öyküsü olan gözlerde katarakt insidansı yaklaşık % 2,5 bulunmuştur.(33) ETROP çalışmasının son 6 yıllık muayenesinde, katarakt veya afaki erken tedavi edilenlerin % 4,9'unda saptanmıştır. Konvansiyonel tedavi edilen 271 bilateral ROP hastasının ise %7,2'sinde katarakt ve afaki görülmüştür. ROP'lu hastalarda ayrıca düzensiz kornea kurvatürü, bant keratopatisi ve akut hidrops gelişmesi riski olduğu bildirilmiştir.(34)

2.7.4. Glokom

İleri evre ROP hastalarında sıg ön kamara bulunması akut ve subakut glokom riskini artırır. CRYO-ROP çalışmasında glokom oranı %16,3 iken, kapalı açılı glokom oranı %7, açık açılı glokom oranı %5,8 ve neovasküler glokom oranı %3,5 olarak bildirilmiştir.(35)

2.7.5. Şaşılık ve Ambliyopi

Regrese ROP hastaları şaşılık ve ambliyopi gelişimi için risk altındadır.

CRYO-ROP çalışmasında, DA<1251 gram olan düzeltilmiş yaşı 3 ay olan 3030 bebeğin 200'ünde (% 6,6) şaşılık tespit edilmiştir. Şaşılık riskinin ROP ne kadar arka kutupta ise o kadar arttığı bildirilmiştir.(36)

ETROP çalışmasında ise şaşılık; düzeltilmiş 6 aylık, yüksek riskli eşik altı bebeklerde %20, düşük riskli eşik altı bebeklerde %10 oranında görülmüştür. Düzeltilmiş yaşı 9 ay olan yüksek riskli eşik altı ROP olan bebeklerin % 30'unda şaşılık gelişmiştir.(32)

Düşük doğum ağırlıklı çocuklarda ezotrophia/ekzotrophia oranı 1:1'dir. Term çocuklarda bu oran 3:1'dir. Nispeten nadir görülen yakın ekzotrophia düşük doğum ağırlıklı popülasyonda şaşılık vakalarının %12'sini oluşturmaktadır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hipermetropi ile ilgili şaşılık sıklığı beklendiği gibi daha yüksek olmakla beraber miyopiyle ilişkili şaşılık da sık görülmektedir. Bu bulgular düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki şaşılıkta farklı etyolojik faktörlerin rol aldığını göstermektedir.(37)

Prematüre bebeklerdeki şaşılık insidansının artışı; ROP gelişimine, görme keskinliğinin düşük olmasına, kırma kusurlarındaki artışa ve nörolojik faktörlere bağlı olabilir.(37)

2.7.6. Görme Alanı

ROP tedavisinde retinanın periferik ablasyonunun görme alanını daralttığı düşünülmektedir. CRYO-ROP çalışmasında tedavi edilmiş ve tedavi edilmemiş eşik ROP hastalarının görme alanları arasında önemli bir fark olmadığı saptanmış, bu durum ciddi ROP'a ve tedavinin kendisine bağlı görme alanında farklılıkların gelişebileceğini düşündürmüştür.(20)

ETROP çalışmasında erken tedavi edilen gözlerle diğer gözler karşılaştırıldığında görme alanında bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.

Larsson ve ark 10 yaşındaki prematüre doğum veya çeşitli evrelerde ROP hastalığı öyküsü olan çocuklarda görme alanı değerlendirmişlerdir. Kriyoterapi gören gözlerde periferik görme alanı hafifçe daralmış olduğu vurgulanmıştır. Hafif ROP olan veya hiç ROP olmayan gözler term doğan çocukların görme alanından farklı bulunmamıştır. Premature gözlerle tedavi alan ROP'lar arasında herhangi bir farklılık olmadan her iki grupta da merkezi 30 derecelik görme alanında duyarlılık azalması tespit edilmiştir.

2.7.7. Akomodasyon ve Konverjans

Akomodasyon ve konverjans ROP'ta sadece birkaç çalışma ile değerlendirilmiştir.(38) Dowdeswell ve ark(38) ve Lindqvist ve ark(39) çalışmalarında preterm doğan çocuklarda akomodasyon ve konverjansta herhangi bir farklılık saptamamışlardır. Ancak bu çalışmalarda çocuklar yenidoğan döneminde ROP için taranmamışlardır.

Larsson ve ark tarafından hem akomodasyon hem de konverjans preterm doğan bebeklerde daha kısıtlı bulunmuş ancak ROP ile bir korelasyon bulunamamıştır.(40)

2.7.8. Kontrast Duyarlılık

Kontrast duyarlılık günlük yaşamda görme fonksiyonun önemli bir parçasıdır. Kontrast duyarlılık prematüre bebeklerde etkilenmiş olduğu düşünülen optik durumlara retinal fonksiyona ve arka görsel yollara bağlıdır. Çeşitli çalışmalarda prematüre doğum ve term doğum öyküsü olan bebeklerde kontrast duyarlılık karşılaştırılmıştır.(39, 41, 42) Uzun dönem takipli toplum temelli çalışmada ROP olmayan ve hafif ROP olan bebeklerde fark bulunamamıştır.(41, 42) Larson ve ark ve CRYO-ROP çalışmasında ROP nedeniyle tedavi alan gözlerde kontrast duyarlılıkta azalma olduğu bildirilmiştir.(20, 42) CRYO-ROP çalışmasında, eşik ROP nedeni ile tedavi almamış gözlerin, tedavi edilen gözlerle göre daha iyi kontrast duyarlılığa sahip olduğu belirtildi.(20) Fazzi ve ark prematurite ve nörolojik anormallik nedeni serebral görme azlığı olan çocuklarda kontrast duyarlılığın daha az olduğunu bildirmişlerdir.(43) Ancak preterm doğum öyküsü olan çocuklarda ROP nedeni ile şiddetli kriyoterapi, nörolojik komplikasyonlardan daha ziyade ana risk faktörü olmuştur.(42)

2.7.9. Retinal Fonksiyon ve Morfoloji

Preterm doğum öyküsü olan çocuklar 10'lu yaşlara kadar izlenerek retinal anatomi, morfoloji ve fonksiyonları ile ilgili sonuçlar çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Pigment değişikliği gibi retinal anormallikler, dejenerasyonlar, maküler sürükleme / heterotopi, retinal kıvrımlar ve dekolmanlar, ROP için tedavi edilen gözlerin yanı sıra tedavi edilmemiş gözlerde de saptanmıştır.(44, 45) CRYO-ROP çalışmasının 10 yıllık sonuçlarında, tedavi edilen gözlerin % 19'unda; makula

ektopisi, parsiyel retina dekolmanı veya makulayı içermeyen retinal katlantı, % 26'sında; kısmi veya total retina dekolmanı olduğu bildirilmiştir.(20) 15 yıllık takipte ise, olumsuz yapısal sonuçta daha fazla bir artış ortaya çıkmıştır, yeni arka kutup anormallikleri ve bazı gözlerde dekolmanlar bildirilmiştir.(46) Hem tedavi edilen hem de tedavi edilmeyen gözlerdeki geç dekolmanları da içeren diğer çalışmalarda görülen çeşitli retinal anormalliklerden dolayı, ROP'un gerçekten de yaşam boyu bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır.(47-49)

Yakın zamanda 2 çalışmada premature doğum hikayesi olan 14-16 yaş çocuklarda optik koherens tomografi ile retina morfolojisi incelenmiştir.(50, 51) Bu çalışmalarda kalınlaşmış makula ve incelmış retina sinir lifi tabakasının en yüksek riskli durumlar olduğu anlaşılmıştır.(50) Akerblom ve ark ROP olmayan preterm bebeklerde de term bebeklere göre makula kalınlığının artmış olduğu ve bu kalınlığın prematüritenin derecesinin artışı ile daha da arttığı sonucuna varmıştır.(50, 52)

Elektroretinografik çalışmalarda prematüre doğan bebeklerle term doğan bebekler arasında karşılaştırma yapılmıştır. ROP'un şiddeti ile artan oranda rod ve kon fotoreseptör fonksiyonlarında anormallik tespit edilmiştir.(53, 54) Sadece uzun vadeli takipli çalışmalar bu hastaların gelecekteki görsel işlevleri hakkında bulguları ortaya çıkaracaktır. Son zamanlarda, Fledelius ve Jensen(47) preterm doğum öyküsü olan kişileri 39 yaşına kadar izlemiş ve 31 gözde sinsi bir seyirle görme kaybı oluştuğunu raporlamışlardır. Bu gözlerden bazıları ROP nedeni ile tedavi almış bazıları almamıştır. Araştırmacılar bunun nedeninin yaşlanmayla kombine retinal anormallik olabileceği görüşünü ortaya atmışlardır. Prematüre

doğum öyküsü olan erişkinlerin gelecekteki uzun takipli çalışmaları net sonuçlar alınmasını sağlayacaktır.

2.7.10. Renkli Görme

CRYO-ROP çalışmasında 5 buçuk yaşındaki ROP'lu çocuklarda genel erişkin popülasyona göre 200 kez daha sık mavi-sarı renk defisiti saptamışlardır. Bu defisitin preterm çocuklarda prevalansı erkeklerde %2,8, kızlarda %2,2'dir, ve pretermelerde en az görülen defisitlerden biridir. Mavi-sarı defisiti en çok düşük görme keskinliği ile ilişkili bulumuştur. Fakat bu defisit normal görme keskinliğine sahip pretermelerde de 100 kat daha sık görüldüğünden düşük görme keskinliği ile genel bir ilişkilendirme yapılamamıştır.(55)

2.7.11. Takip Rutini

Çeşitli oftalmik, görsel bozukluk ve anormallik riski olan, özellikle şiddetli ve tedavi gerektiren ROP ve ciddi serebral sekel öyküsü olan prematüre çocukların sayısı artmıştır. Bununla birlikte, ROP olmayan veya hafif ROP olan prematüre doğan bebekler de artmıştır. Prematüre bebeklerin 10 yaşına ve 12 yaşına kadar uzun vadeli takiplerinde, Stephenson ve ark(56), Holmström ve Larsson(57) çocukların% 50 ve% 25'inde görsel anormallikler olduğunu rapor etmişlerdir. Bazı kusurlar gerçekten önemsiz olabilir fakat nörolojik ve görsel algısal eksiklikler gibi diğer sekellerle birlikte bu çocukların ve yetişkinlerin günlük hayatlarını etkileyebilirler. Birçok çalışmada bu hastaların çeşitli görsel

disfonksiyon ve okul problemleri sahibi olduklarının gösterilmesi bu fikri destekler niteliktedir.(56-59)

ROP hastalarının uzun süreli oftalmik takip rehberleri hazırlanması oldukça zor ama önemli ve kaçınılmaz bir gereklilik gibi görünmektedir. Erken doğan çocukların tümü takip edilmeli mi yoksa belirli risk gruplarına mı odaklanmak gerekir ve bu takipler ne zaman başlamalıdır soruları akla gelmektedir. Bugün kesinlikle tedavi gerektiren ROP ve şiddetli nörolojik problemleri olan çocukların izlenmesi gerektiği konusunda fikir birliği vardır. Ancak, ROP'u olmayan veya hafif ROP'u olan çocuklar için takip zamanları konusunda hala bir fikir birliği yoktur. Ulusal sağlık kaynakları ve organizasyonları bu ikinci grup için bir takım öneriler sunmuşlardır. Amerikan kılavuzları hafif ROP'u olan çocukların taburcu olduktan 4 ila 6 ay sonra(60), diğerlerinin ise 2.5 yaşında ve okula başlamadan muayene olmasını(57, 61) önermiştir. 4-5 yaşta ulusal görme keskinliği bakılması hedefi ile görme problemi olan çocukların tespiti yapılabilir diye de düşünülmüştür.(62, 63)

Takip için rehberlerin ilkelerden bağımsız olarak, sürekli olarak muayene ile çocuğu değerlendirmek ve programı gözün klinik durumuna göre izlem aralığını uygun şekilde değiştirmek gerekebilir. Ayrıca bu çocukların görsel disfonksiyonu için aileye, okula ve toplumda yer aldığı noktalara bilgi vermek gerekmektedir. Son derece erken doğan bu çocuklar bugün, uzun vadeli görsel sonuçları bilinmeden büyümeye devam etmektedirler. Bu nedenle pek çok çalışmada bu preterm doğan bebeklerin sonuçlarını takip etmek ve giderek daha

da olgunlaşmamış olarak doğan bebeklerin hayatta kalmasını desteklemek zorunda olduğumuz konusunda hemfikirdir.(49)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Ocak 2002- Mart 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık ve Retina biriminde takipli ROP nedeniyle ETROP kriterleri baz alınarak lazer veya cerrahi tedavi uygulanan ve spontan regrese olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. İntraventriküler kanama, mental motor retardasyon, kraniyel sinir felci gibi nörolojik sekeli olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların cinsiyet, yaş, GY, DA, ROP hastalığının zon ve evresi, ROP nedeniyle uygulanan tedavi yöntemleri, kırma kusuru tipi, derecesi ve rehabilitasyon yöntemi, heterotrophia tipi ve miktarı, nistagmus varlığı, makuler ektopi varlığı ve miktarı, total görme kaybına sebep olabilecek retina patolojisi olup olmadığı bilgileri hasta dosyalarından kaydedildi.

3.2. Hasta Grupları

Hastalar; birinci grup; her iki gözde de tedavi almadan ROP bulguları gerileyen (spontan regresyon), ikinci grup; herhangi bir gözüne ROP nedeni ile lazer tedavisi uygulanan ve cerrahi tedavi almayan, üçüncü grup; herhangi bir gözüne ROP nedeni ile cerrahi tedavi uygulananlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Grup 3'teki hastalar evre 4A olanlar (grup 3a) ve evre 4B veya 5 olanlar (grup 3b) olarak ikiye ayrıldı.

Hastalardan şaşılığı olan ve olmayan hastalar şaşılık gelişiminde predispozan faktörleri araştırmak için gruplandı.

Ayrıca bu 3 gruptaki hastalardan maküler ektopisi olan ve her iki gözde görme keskinliği en az 3 metreden parmak sayma düzeyinde olanlar disk santrali-fovea mesafesi ve şaşılık arasındaki ilişki incelenmek üzere ayrı bir grup oluşturuldu.

3.3.Muayene

Kliniğimizde görme düzeyi ölçülebilen hastalarımızda E eşeli, Lea figürleri eşeli veya Snellen eşeli ile değerlendirilir. Görme düzeyi ölçülemeyen hastalarımızda 'ışık obje takibi (IOT)' olarak değerlendirilir. Çalışmamızda görme keskinlikleri eşel ile değerlendirilen hastalarda logmar cinsinden görme düzeyi, görme düzeyi ölçülemeyen hastalarda da IOT hasta dosyalarından kaydedilmiştir.

Kliniğimizde heterotropya varlığı, paterni ve miktarı hirschberg testi, krimsky yöntemi ve prizma örtme açma testi yardımı ile tespit edilir.

Çalışmamızda hastaların heterotropya varlığı, paterni ve miktarı bilgileri de kaydedilmiştir.

Kliniğimizde sikloplejik refraksiyon ölçümü 5 dakika ara ile 3 defa tropikamid (Tropamide %1, Bilim, Türkiye) veya sikloplejin (Siklopentolat 1 yaş altında %0,5, 1yaş üstü %0,1 Abdi İbrahim, Türkiye) damlatılarak pupillaların genişletilmesi sonrası skiascope yapılarak ve el otorefraktometresi Retinomax (Nikon Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak alınmaktadır. Hastaların sikloplejik refraksiyon ölçümleri de kaydedilmiştir.

Çalışmamızda iki göz arasında >2.00 D kırma kusuru varlığı anizometri olarak kabul edildi. Kliniğimizde hastalar; görme keskinliği açısından 2 göz arasında 2 sıra fark olması, anizometri, afaki ve bir gözde bakış tercihi bulunması durumunda ambliop olarak değerlendirilir. Ambliopi varlığı da hasta dosyalarından kaydedildi.

Fundus muayenesinde kliniğimizde muayenede uyumlu olabilecek yaştaki çocuklarda topikal anestezi 90 dioptri (D) lens ve biyomikroskop ile veya binoküler indirekt oftalmoskopi ve 20 D lens ile yapılır. Muayenede uyumsuz hastalarda proparakain hidroklorür %0.5 (Alcaine; SA Alcon-Couvreur NV, Puurs, Belgium) ile topikal anestezi sonrası kapak spekulumu (Barraquer spekulumu) takılarak önce ön segment, daha sonra binoküler indirekt oftalmoskopi ile 20 D lens kullanılarak fundus muayenesi yapılır. Fundus muayenesi ile hastaların maküler ektopi durumu ve diğer retina patolojileri kaydedildi.

Kliniğimizde uyum sağlayabilen hastalardan Zeiss (visucam 500), Optos (California) ve Retcam (Natus) cihazları ile fundus fotoğrafları alınır. Maküler ektopisi olan (arkuat damarlarda daralma ve maküler çekintinin klinik olarak gözlemlendiği hastalar) ve her iki gözde görme keskinliği en az 3 metreden parmak sayma düzeyinde olan hastalarda disk santrali-fovea mesafesi ve şaşılık arasındaki ilişki incelendi. Zeiss (visucam 500), Optos (California) ve Retcam (Natus) cihazları ile alınmış olan fundus fotoğraflarından her üç cihazın da kendi ölçüm programı kullanılarak hastaların optik disk ve foveası arasındaki mesafe milimetre olarak ölçüldü.

3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Veriler SPSS-21.0 bilgisayar paket programına girilerek analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, ortanca şeklinde verilmiştir. Nitel verilerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Şaşılık üzerine etki eden faktörlerin analizinde binary lojistik regresyon yapılmış ve sonuç odds ratio (güven aralığı) şeklinde sunulmuştur. Nicel verilerin ilişki durumu pearson korelasyon ile analiz edilmiştir. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Etik Kurul

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'na başvurularak 19.12.2017 tarih ve 10 sayılı toplantısında etik kurul onayı alınmıştır.

3. BULGULAR

Araştırmaya toplam 206 ROP hastası dahil edildi. Bu hastaların 95 (%46)'i kız, 111 (%53)'i erkekti. Hastalar aldıkları tedavilere göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1'e herhangi bir zonda herhangi bir evrede ROP tanısı alıp her iki gözünden herhangi bir tedavi uygulanmadan gerileyen ve periferik retinal damarlanması tamamlanmış olan (spontan regresyon grubu) hastalar, grup 2' ye tek göze veya her iki göze lazer tedavisi uygulanan ve herhangi bir gözüne cerrahi tedavi uygulanmayan hastalar, grup 3'e tek göze ya da iki göze cerrahi uygulanan hastalar dahil edildi. Grup 1' de 45 (%22), grup 2'de 70 (%34), grup 3'te 91 (%44) hasta bulunmaktaydı.

Hastaların ortalama doğum haftası grup 1'de $29,12 \pm 2,53$, grup 2'de $27,88 \pm 2,39$, grup 3'te $28,35 \pm 2,87$ haftaydı ($p=0,063$). Ortalama DA grup 1'de $1.214 \pm 555,5$, grup 2'de 1.161 ± 405 , grup 3'te 1.223 ± 422 gramdı. Ortalama yaş grup 1'de $4,27 \pm 3,6$, grup 2'de $5,25 \pm 2,79$, grup 3'te $4,30 \pm 2,89$ yıldı. Hastaların ortalama doğum haftası, DA ve ortalama yaşı grup 1, grup 2 ve grup 3'te benzer bulundu (sırasıyla $p=0,063$, $p=0,698$, $p=0,110$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların gruplara göre doğum haftası, DA ve yaş değerleri
Ortalama $\pm$ Standart sapma (minimum-maximum)

	Doğum Haftası (hafta)	DA (gram)	Yaş (yıl)
Grup 1 n=45	29,12 $\pm$ 2,53 (24-34)	1.214 $\pm$ 555,5 (660-2.500)	4,27 $\pm$ 3,6 (1-23)
Grup 2 n=70	27,88 $\pm$ 2,39 (22-34)	1.161 $\pm$ 405 (600-2250)	5,25 $\pm$ 2,79 (1-12)
Grup 3 n=91	28,35 $\pm$ 2,87 (23-36)	1.223 $\pm$ 422 (580-2.500)	4,30 $\pm$ 2,89 (1-13)
	p=0,063	p=0,698	p=0,110

Grup 1’de hastaların %10’unda zon 1, %25’inde zon 2, %65’inde zon 3 hastalık, grup 2’de hastaların %20’sinde zon 1, %68,3’ünde zon2, %11,7’sinde zon 3 hastalık, grup 3’te hastaların %76,9’unda zon 1, %21,8’inde zon 2, %1,3’ünde zon 3 hastalık mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara göre zon 1, zon 2, zon 3 hastalık sayısı ve yüzdeleri

	Zon 1(%)	Zon 2(%)	Zon 3(%)
Grup 1	4 (10%)	10 (25%)	26 (65%)
Grup 2	12 (20%)	41 (68,3%)	7 (11,7%)
Grup 3	60 (76,9%)	17 (21,8%)	1 (1,3%)

Grup 1’de hastaların %75,5’inde evre 1, %15,5’inde evre 2, %8,3’ünde evre 3 hastalık, grup 2’de hastaların %2,8’inde evre 1, %8,5’inde evre 2, %84,2’sinde evre 3 hastalık, %2,8’inde evre 4A hastalık, grup 3’te hastaların %5,4’ünde evre 3, %39,5’inde evre 4A hastalık, %30,7’sinde evre 4B hastalık, %20,8’inde evre 5 hastalık mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara göre tanı anında hastaların ROP evreleri

	Evre 1(%)	Evre 2(%)	Evre 3(%)	Evre 4A(%)	Evre 4B(%)	Evre 5(%)
Grup 1	34 (75,5%)	7 (15,5%)	4 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grup 2	2 (2,8%)	6 (8,5%)	59 (84,2%)	2 (2,8%)	1 (1,4%)	0 (0%)
Grup 3	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,4%)	36 (39,5%)	37 (30,7%)	19 (20,8%)

Çalışmamızda grup 1’de hastaların ortalama sferik eşdeğeri $+0,20 \pm 2,90$ D (-9,00 - +8,00 D), grup 2’de hastaların ortalama sferik eşdeğeri $-1,71 \pm 5,13$ D (-2,00 - +12,50 D), grup 3’de hastaların ortalama sferik eşdeğeri $-0,09 \pm 12,72$ D (-18,00 - +32,00 D) idi. Fakat grup 3’teki afak hastaları dışladığımızda bu grubun ortalama sferik eşdeğeri $-6,23 \pm 6,87$ D (-18,00 - -0,25 D) olarak bulundu. Sferik eşdeğerler kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,073$). Afak hastaları dışlayarak yaptığımız gruplar arası karşılaştırmada ise grup 3’te ortalama sferik eşdeğer anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara göre kırma kusurlarının sferik eşdeğerleri

	Sferik Eşdeğer (D) ort±SD (min-max)
Grup 1	+0,20±2,90 D (-9,00 - +8,00 D)
Grup 2	-1,71±5,13 D (-22,00 - +12,50 D)
Grup 3	-0,09±12,72 D (-18,00 - +32,00 D)
Grup 3 (Afak harici)	-6,23±6,87 D (-18,00 - -0,25 D)*
*(p=0,0001).	

Hastaların ortalama görme keskinliği grup 1’de $0,093 \pm 0,254$ (n=31), grup 2’de $0,345 \pm 0,497$ (n=55) grup 3’de $0,799 \pm 0,523$ (n=32) idi (Tablo 5). Grup 3’de hastaların ortalama görme keskinliği diğer gruplara göre düşük bulundu (p=0,0001).

Tablo 5. Gruplara göre hastaların görme keskinliği(logmar)

	Görme Keskinliği (Logmar) (ort±SD)
Grup 1 n=31	$0,093 \pm 0,254$
Grup 2 n=55	$0,345 \pm 0,497$
Grup 3 n=32	$0,799 \pm 0,523$ *

*(p=0,0001)

Görme düzeyi eşelle değerlendirilemeyen hastaların görme düzeyi ‘IOT’ olarak değerlendirildi. Bu şekilde görme değerlendirilen; grup 1’de 27 gözde (%96,42) (n= 28), grup 2’de 28 gözde (%93,33) (n=30) grup 3’te 98 gözde (%83,05) (n=118) IOT vardı (Tablo 6) .

Tablo 6. Görmesi IOT olarak değerlendirilen gözlerin gruplara göre dağılımı

	IOT+ (%)	IOT-
Grup 1 n=28	27 (%96,42)	1 (3,57)
Grup 2 n=30	28 (%93,33)	2 (%6,66)
Grup 3 n=118	98 (%83,05)	20 (%16,94)

Grup 1’de hastaların ortalama sferik eşdeğeri $+0,20 \pm 2,90$ D (-9,00 - +8,00 D), grup 2’de $-1,71 \pm 5,13$ D (-2,00 - +12,50 D), grup 3a’da $-4,37 \pm 4,06$ (-11,00 - +7,50 D), grup 3b’de $-3,62 \pm 3,47$ (-15,00 – +0,50) idi. Hastaların ortalama görme keskinliği grup 1’de $0,093 \pm 0,254$ (n=31), grup 2’de $0,345 \pm 0,497$ (n=55) grup 3a’da $0,55 \pm 0,37$ (n=14), grup 3b’de $0,98 \pm 0,39$ (n=18) idi. Hastaların ortalama sferik eşdeğeri grup 1’de diğer gruplara göre daha emetrop bulundu (p=0,0001). Hastaların ortalama görme keskinliği grup 3b’ de diğer gruplara göre daha düşüktü (p=0,0001) (Tablo 7).

Tablo 7. Grup 1, 2, 3a, 3b’ de ortalama sferik eşdeğer ve görme keskinliği

	Sferik Eşdeğer (D) (ort±SD) (min-max)	Görme keskinliği (Logmar) (ort±SD)
Grup 1	+0,20±2,90 D (-9,00 - +8,00 D)* n=41	0,093 ± 0,254 n=31
Grup 2	-1,71±5,13 D (-22,00 - +12,50 D) n=58	0,345 ± 0,497 n=55
Grup 3a	-4,37 ± 4,06 (-11,00 - +7,50 D) n=27	0,55 ± 0,37 n=14
Grup 3b	-3,62 ± 3,47 (-15,00 – +0,50) n=18	0,98 ± 0,39** n=18
	*=p=0,0001	**=p=0,0001

Grup 1’de hastaların 12 (%26,7)’sinde anizometropi, 13 (%28,9)’ünde ambliyopi ve 2 (%4,7)’sinde nistagmus mevcuttu. Grup 2’de hastaların 20 (%28,6)’sinde anizometropi, 26 (%40,6)’sında ambliyopi ve 4 (%5,7)’ünde nistagmus mevcuttu. Grup 3’de hastaların 68 (%74,7)’sinde anizometropi, 71(%85,5)’inde ambliyopi, 30 (%42,3)’unda nistagmus ve %43,1’inde afaki mevcuttu. Grup 3’te anizometropi, ambliyopi ve nistagmus varlığı diğer gruplara göre daha yüksek bulundu (p=0,0001). (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre anizometropi, ambliyopi, nistagmus varlığı

	Anizometropi(%)	Ambliyopi(%)	Nistagmus(%)	Afaki(%)
Grup 1	12 (26,7%)	13 (28,9%)	2 (4,7%)	0
Grup 2	20 (28,6%)	26 (40,6%)	4 (5,7%)	0
Grup 3	68 (74,7%)*	71 (85,5%)**	30 (42,3%)*	31 (43,1%)
	*=p=0,0001	**=p=0,0001	***=p=0,0001	

Grup 1’de hastaların 5 (%11,4)’inde makuler ektopi, grup 2’de hastaların 20 (%28,6)’sinde makuler ektopi, 3 (%4,3)’ünde total görme kaybına sebep olan (total retina dekolmanı, arka kutupta yaygın skar, optik sinir solukluğu vb.) retina patolojisi, grup 3’de hastaların 64 (%71,9)’ünde makuler ektopi, 49 (%55,7)’unda total görme kaybına sebep olan retina patolojisi bulunuyordu. Grup 3’te makuler ektopi ve körlüğe neden olan retina patolojileri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,0001, p=0,0001) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara göre makuler ektopi ve görme kaybına neden olan retina patolojileri varlığı

	Makuler Ektopi%	Retina Patolojisi%
Grup 1	5 (11,4%)	0
Grup 2	20 (28,6%)	3 (4,3%)
Grup 3	64 (71,9%)*	49 (55,7%)**

*=p=0,0001, **=p=0,0001

Grup 1’de hastaların 9 (%20)’unda ezotropanya, 4 (%8,9)’ünde ekzotropanya, grup 2’de hastaların 15 (%22,4)’inde ezotropanya, 6 (%9)’sında ekzotropanya, grup 3’de hastaların 48 (%55,2)’inde ezotropanya, 12 (%13,8)’sinde ekzotropanya tespit edildi. Grup 3’te şaşılık anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$)(Tablo 10).

Tablo 10. Gruplara göre şaşılık varlığı

	Şaşılık		Toplam
	Ezotropanya	Ekzotropanya	Ezotropanya+Ekzotropanya
Grup 1	9 (20%)	4 (8,9%)	13 (28,9%)
Grup 2	15 (22,4%)	6 (9%)	21 (31,4%)
Grup 3*	48 (55,2%)	12 (13,8%)	60 (69%)

*= $p=0,0001$

Araştırmaya dahil edilen ve şaşılığı olan tüm hastaların($n=94$) %63,8’inde anizometropi, %71,2’sinde ambliyopi, %30,5’inde afaki, %25,3’ünde nistagmus, %62’sinde makuler ektopi, %39,1’inde total görme kaybına neden olan retina patolojisi mevcuttur. Araştırmaya dahil edilen ve şaşılığı olmayan tüm hastaların ($n=112$) %35,6’sında anizometropi, %39,3’ünde ambliyopi, %8,2’sinde afaki, %10,2’sinde nistagmus, %27,6’sında makuler ektopi, %12,4’ünde total görme kaybına neden olan retina patolojisi mevcuttur. Şaşılığı olan hastalarda anizometropi, ambliyopi, afaki, nistagmus, makuler ektopi ve retina patolojilerinin varlığının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 10). Bu patolojiler arasında şaşılığa sebep olan en güçlü risk faktörleri ambliyopi ($p=0,012$), makuler ektopi ($p=0,005$) ve retina patolojileri ($p=0,005$) olarak bulunmuştur.*

Ambliyopisi olan hastalarda şaşılık 2,9 kat daha fazla görülmektedir, (odds ratio=3,108) (güven aralığı=1,4 -6,1). Makuler ektopisi olan hastalarda şaşılık 2,8 kat daha fazla görülmektedir (odds ratio=2,82) (güven aralığı=1,4 - 5,8). Retina patolojileri olan hastalarda şaşılık 2,7 kat daha fazla görülmektedir (odds ratio=2,71 (güven aralığı=1,1 – 6,7) (Tablo 11).

Tablo 11. Şaşılığı olan ve olmayan hastalarda anizometropi, ambliyopi, afaki, nistagmus, makuler ektopi, total görme kaybına neden olan retina patolojisi varlığı

	Anizometropi	Ambliyopi*	Afaki	Nistagmus	Makuler Ektopi*	Retina Patolojisi*
Şaşılık var	60 (63,8%)	67 (71,2%)	25 (30,5%)	20 (25,3%)	57 (62%)	36 (39,1%)
Şaşılık yok	37 (35,6%)	37 (39,3%)	8 (8,2%)	10 (10,2%)	29 (27,6%)	13 (12,4%)
	(p=0,0001)	(p=0,005)	(p=0,0001)	(p=0,009)	(p=0,0001)	(p=0,0001)

Her iki gözünde de >3 metreden parmak sayma düzeyinde görmesi olan ve makuler ektopisi bulunan hastalar değerlendirildiğinde (n=41) hastaların %51,2'sinde ezotropya, %12,2'sinde ekzotropya olduğu ve %36,6'sında şaşılık olmadığı saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Makuler ektopili hastalarda şaşılık tipleri ve oranları

Şaşılık	n=41(%)
Ezotropanya	21 (51,2%)
Ekzotropanya	5 (12,2%)
Ortotropanya	15 (36,6%)

Her iki gözünde de >3 metreden parmak sayma düzeyinde görmesi olan ve makuler ektopisi bulunan hastaların ortalama disk- fovea mesafesi $6,22 \pm 1,67$ (3-13) mm ve ortalama şaşılık miktarı $18,90 \pm 17,23$ (0-50) PD (prism dioptri) bulundu (Tablo 13). Bu hasta grubunda disk -fovea mesafesi ile şaşılık miktarı arasında bir korelasyon bulunmadığı sonucuna varıldı ($p=0,364$).

Tablo 13. Makuler ektopili hastalarda ortalama disk -fovea uzaklığı ve ortalama şaşılık miktarı

Disk-Fovea Uzaklığı (mm)	Şaşılık Miktarı (PD)
$6,22 \pm 1,67$ (3-13)	$18,90 \pm 17,23$ (0-50)

4. TARTIŞMA

ROP gelişimi ve görsel sonuç, alınan yenidoğan bakımı standardından büyük ölçüde etkilenir. Yüksek kaliteli yenidoğan bakımının mevcut olduğu ülkelerde, hiperoksi, hipoksi, hiperkarbi, kan transfüzyonu, hiperglisemi ve sepsis gibi olayların hepsi ROP gelişimine katkıda bulunabilir. Ancak en büyük belirteçler olgunlaşmamışlık göstergeleri olan düşük GY ve düşük DA'dır (64). Yüksek kaliteli yenidoğan bakımı olan ülkelerde, ROP büyük ölçüde DA <1000 g olan bebeklerle sınırlıdır ve DA> 1250 g bebeklerde çok nadirdir. Yenidoğan bakımının kalitesinin daha değişken olduğu ortamlarda, şiddetli ROP gelişen bebeklerin sayısı daha çoktur ve daha olgun bebekler de etkilenmektedir. GY 34 hafta civarı, DA 2500 gr'da fazla bebeklerde de şiddetli ROP bildirilmektedir (64-66). Bu, büyük ölçüde, diğer tüm risk faktörleri üzerinde baskın olan, çoğu zaman harmanlanmamış veya yeterince izlenmeyen ek oksijen desteğinin uzun süreli ve uyuşmayan kullanımı nedeniyle oluşur. Bununla birlikte birçok faktör birleşip ROP gelişimine katkıda bulunabilir. Kötü beslenme ve ağrı yönetiminin yokluğu da sayılabilir.(66)

Bizim çalışmamızda spontan regrese olan hastaların bulunduğu grup 1'de GY $29,12 \pm 2,53$ hafta ve DA 1.214 gr lazer tedavisi alan hastaların bulunduğu grup 2'de $27,88 \pm 2,39$ hafta ve DA 1.161 gr, cerrahi tedavi alan hastaların bulunduğu grup 3'de GY $28,35 \pm 2,87$ hafta ve DA 1.223 gramdır. Gürsoy ve ark. çalışmalarında 23 hastayı içeren tedavi grubundaki hastalarının GY 28 hafta DA 1.141 gramdır (67). Ziylan ve ark. çalışmalarında 56 hastanın dahil olduğu tedavi alan ROP grubunda DA 1181.9 ± 378.4 gr ve GY 28.6 ± 2.1 haftadır.(68) Bu

bilgiler ışığında ülkemiz koşullarında yenidoğan yoğun bakım kalitesinin oldukça iyi olduğu söylenebilir. TR-ROP çalışmasında özel hastanelerde üniversite hastaneleri ve devlet hastanelerine oranla DA ve GY daha yüksek olan bebeklerde ROP geliştiği bildirilmiştir.(69)

Prematüre doğan bebeklerde refraktif kusurlar term doğan bebeklere göre daha sık görülmektedir.(41, 70) Büyüme sırasında refraksiyon sürekli olarak emetropiye doğru değişir.(71) Emetropizasyon refraktif gelişim sürecidir, normalde oküler bileşenler kırılma hatası olmayan bir göz oluşturmak için koordineli bir şekilde büyürler. Fakat bu normal emetropizasyon sürecindeki değişim refraktif hatalarla sonuçlanabilir. Preterm çocuklarda göz büyümesi ve gelişiminde emetropizasyon sürecinin aksadığı bildirilmiştir. Bu rahatsızlık temel olarak ön segmentteki dik kornea eğriliği, sıkı ön kamara, lens kalınlığında artış ve aksiyel uzunluğunun çok kısa veya çok uzun olması gibi değişikliklerden kaynaklanır.(72) Preterm doğan çocukların korneaları daha kavisli ve lensleri daha kalındır, her iki faktör de miyopiye yol açar. Bu miyopi, ROP nedeniyle olmayan prematüre miyopisidir ve daha hafiftir.(41) Wei-Chi Wu ve ark çalışmalarında eşik hastalık nedeni ile ROP tedavisi alan grupta ön kamaranın daha dar lensin daha kalın kornea eğriliğinin anlamlı ölçüde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.(51)

Hafif ROP prematürenin neden olduğu refraktif kusurlara ek olarak refraksiyona katkıda bulunmazken şiddetli ROP refraktif hataların tümünde büyük artışlara yol açabilir ve >5 D yüksek miyopi sadece şiddetli ROP'ta bildirilmiştir. Refraktif kusurların prevalansı çalışmalar arasında karşılaştırma yapıldığında en

fazla EXPRESS çalışmasında; son derece düşük doğum ağırlıklı (DA<1000 gr) ve takip eden şiddetli ROP tanısı olan hastalarda gösterilmiştir (>6D miyopi %37,7 oranında).(73)

Preterm doğan çocuklarda çeşitli kırılma kusurları tanımlanmıştır. Özellikle, yüksek miyopi prevalansı preterm doğum ile ilişkilendirilmiştir bunlar (74); ilk olarak, yaşamın 1. veya 2. yılında ortaya çıkan geçici miyopi (75), ikinci olarak, ROP gelişmeyen prematüre bebeklerdeki miyopi (70, 72), üçüncü olarak, şiddetli ROP'daki miyopidir.(76-78) CRYO-ROP çalışmasında, tedavi edilen ve tedavi edilmemiş eşik hastalıklı gözler karşılaştırılmış ciddi ROP'un kendi başına miyopi prevalansını arttırdığını, tedavinin etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. (76) Daha sonraki çalışmalarda lazer ile tedavi edilen hastalarda miyopinin daha az görüldüğü gösterilmiştir.(79) Lens koruyucu vitrektomi ile tedavi edilenlerde sadece lazerle tedavi edilenlere göre daha az miyopi var olduğunda dair de çalışmalar vardır.(80) Anti-VEGF enjeksiyonlarının kırma kusurları üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. 18 gözün dahil edildiği küçük bir gruptaki çalışmada 5 yaşında miyopi ortaya çıkmıştır fakat bunun ROP'un ileri evre olmasına mı yoksa tedaviye mi bağlı olduğu net olarak açıklanamamıştır.(81) Lazer veya kriyoterapi ile karşılaştırıldığında anti-VEGF tedavi yapıldığında takiplerde daha az miyopi görüldüğü de bildirilmiştir, fakat bu çalışmalar henüz az sayıda hasta grubu ve kısa süreli sonuçlar ile sınırlıdır.(81)

Tedavinin zamanlamasının miyopiye etkisi daha önce Amerika ETROP çalışmasında incelenmiştir. Araştırmacılar erken tedavinin refraktif sonuçlara etkisi olmadığı sonucuna varmıştır.(77)

İsveç'te yapılan toplum temelli 10 yaşındaki prematüre doğan çocuklarda $\leq -1,00$ D myopi, $> +3,00$ D hipermetropi, en az 1 D anizometropi, en az 1 D astigmatizm kırma kusuru olarak kabul edilmiş. Kırma kusuru oranı prematüre doğan çocuklarda %30 oranında, term doğan çocuklarda %8 oranında bildirilmiştir. İleri evre ROP nedeni ile tedavi edilen hastalarda kırma kusurları %64 gibi çok yüksek bir oran çıkmıştır.

ETROP çalışmasında 6. ve 9. aylarda miyopi prevalansının konvansiyonel tedavi (KT) alan gözlerde erken tedavi (ET) alan gözlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p=0,08$, $p=0,009$). Yine 6. ve 9. aylarda yüksek miyopi prevalansı gruplar arası ise benzer bulunmuştur. Miyopi ve yüksek miyopi prevalansı KT ve ET grubundaki gözlerde 2. ve 3. yıllarda benzer bulunmuştur. KT ve ET grubunda özellikle 6-9 aylar arası belirgin olmak üzere miyopi zamanla artmıştır. Aksine, yüksek miyopi prevalansı art arda 3 yıla kadar artmıştır. Eşik hastalığa ulaşan ve eşik hastalığa ulaşmadan periferik ablasyon ile regresyon olan gözlerde miyopi ve yüksek miyopi prevalansı her yaşta daha fazla bulunmuştur(77)

Uzun tartışmalar sonucunda, şiddetli ROP sonrası miyopinin hastalığın kendi süreci ile ilgili olduğu tedavinin bir komplikasyonu olmadığı da savunulmuştur. Şiddetli ROP ilişkili miyopi ilk 6-9 ay boyunca ilerleyip ve bundan sonra daha az ölçüde ilerleyerek 3 yaş civarı nispeten kararlı hale geldiği bildirilmiştir.(28, 77) Bu ilerleyen yaşlarda başlayan ve şiddeti 10'lu yaşlarda artan prematürite ile ilişkili hafif miyopiden oldukça farklıdır.

Bizim çalışmamızda grup 1'de hastaların ortalama sferik değeri $+0,20 \pm 2,90$ D ($-9,00 - +8,00$ D), grup 2'de hastaların ortalama sferik değeri $-1,71 \pm 5,13$

D (-22,00 - +12,50 D), grup 3’de hastaların ortalama sferik değeri $-0,09 \pm 12,72$ D (-18,00 - +32,00 D) idi. Grup 3’teki şiddetli ROP hastalarının ortalama sferik değerinin daha düşük olması beklenirken bu değerlendirmeye grup 3’teki afak hastalar da katıldığından gruplar arası fark bulunamadı. Fakat grup 3’teki afak hastaları dışladığımızda bu grubun ortalama sferik değeri $-6,23 \pm 6,87$ (-18,00 - -0,25 D) olarak bulundu. Afak hastaları dışlayarak yaptığımız gruplar arası karşılaştırmada ise; ileri evre ROP tanısı olan ve bu nedenle cerrahi tedavi yapılan hastaların bulunduğu grup 3’te ortalama sferik değerin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p=0,0001$).

Gürsoy ve ark ortalama 20 ay takip ettikleri hastalarını evre 1 ROP hastalarının olduğu 1. Grup ($n = 21$), evre 2,3 ROP’ların bulunduğu 2. Grup ($n = 22$) ve ROP tedavisi alan hastaların bulunduğu 3. Grup ($n = 23$) olarak ayırmış ve ortalama sferik değerler sağ gözde $+1.17 \pm 1.33$ D, -0.18 ± 3.09 D, ve -1.08 ± 4.05 D, sol gözde 1.23 ± 1.34 D, -0.09 ± 3.24 D, and -1.46 ± 4.02 D olarak bulmuşlardır ve 1. Grup ve 3. Grup arasında her iki göz için bu değerlerin birbirinden farklı olduğunu da bildirmişlerdir ($p = 0.026$ sağ ve $p = 0.008$ sol göz).(67) Ziylan ve ark ROP nedeni ile lazer tedavisi uygulanan ve 56 hasta 109 gözden oluşan grupta 59 gözde (%55,1) miyopi (≤ -0.50 D) (ortalama sferik değer: -5.48 D) olduğunu, tedavi uygulanmayan 101 hasta 202 gözden oluşan kontrol grubunda ise 20 gözde (%9,9) miyopi bulunduğunu bildirmişlerdir.(68)

Biz çalışmamızda ETROP çalışmasıyla eşdeğer olarak, iki göz arasında sferik eşdeğer açısından >2 D farkı anizometropi kabul ettik(82). Grup 1’de hastaların %26,7(12)’sinde, grup 2’de hastaların %28,6(20)’sında, grup 3’de

hastaların %74,7(68)'sinde anizometri mevcuttu. Eva K Larsson ve ark çalışmalarında 10 yaşındaki preterm ve term çocuklar arası anizometri (çalışmada >1 D kabul edilmiş ve median değerler alınmış) sıklığı karşılaştırmasında preterm grupta term gruba göre daha sık olduğunu ve preterm hastalar arasında da en sık kriyoterapi alanlarda görüldüğünü bildirmişlerdir.(70)

Gürsoy ve ark her iki göz arasında ortalama 1D'den fazla sferik değer farkını anizometri olarak kabul etmişler ve evre 1 ROP hastalarının olduğu grup 1'de 21 hastadan 3'ünde, evre 2,3 ROP'ların bulunduğu grup 2'de 22 hastadan 4'ünde, eşik hastalık nedeniyle ROP tedavisi alan hastaların bulunduğu grup 3'de 23 hastadan 11'inde anizometri bildirmişlerdir.(67) Ziylan ve ark ROP bulguları tedavi almadan gerileyen hastaların bulunduğu kontrol grubunda %6,9 (7 hasta), hastaların ROP nedeniyle tedavi alan hastaların bulunduğu grupta %43,1'inde (22 hasta) anizometri olduğunu bildirmişlerdir.(68)

Bizim çalışmamızda cerrahi tedavi alan hastaların bulunduğu grup 3'te anizometri diğer gruplara göre daha sık bulundu. Bu grupta ileri evre olan ve cerrahi geçirmiş ROP hastalarının bulunmasına, afaki ve asimetric hastalığın olmasına bağlandı. ROP hastalığı spontan regrese olan ve lazer tedavisi yapılan diğer 2 gruptaki hastalarda anizometri oranları benzerdi. Bu da lazer tedavisinin anizometri gelişiminde etkili olmadığını düşündürebilir.

Grup 1'de hastaların 13 (%28,9)'ünde grup 2'de hastaların 26 (%40,6)'sında ve grup 3'de hastaların 71(%85,5)'inde ambliyopi mevcuttu. Grup 3'de ambliyopi diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ($p=0,0001$). Bu sonuç

grup 3’de ileri evre ROP’ u anizometropisi, şaşılığı ve afakisi olan hastaların bulunmasına bağlı olabilir.

Aşırı preterm çocuklarda görme azlığı ve körlük, retinal veya serebral anormallikler veya ikisinin bir kombinasyonu da olabilir. C Slidsborg ve ark preterm doğum nedeniyle oluşan beyin hasarının en önemli görme kaybı nedenlerinden biri olduğunu bildirmişlerdir.(83) Yine de Finlandiya(84), Norveç(85), Büyük Britanya’da(86) yapılan çalışmalarda GY çok düşük pretermiler ile diğer pretermiler görme kaybı açısından (%1-2 fark) benzer bulunmuştur. Biz çalışmamızda Gürsoy ve ark (67) ile benzer şekilde intraventriküler kanama, mental motor retardasyon, kraniyel sinir felci gibi nörolojik sekelli olan hastaları çalışma dışı bıraktık. Bu hastalar hem görme keskinliği hem de şaşılık bulguları açısından ek risk faktörü olan hastalar olduğundan sonuçları olumsuz yönde etkileyebileceklerini düşündük.

ROP için tedavi seçenekleri ve kriterlerinin geliştirilmesi görsel sonuçları iyileştirmektedir. CRYO-ROP çalışmasında 10. Yıl sonuçlarında; tanımlanmış bir eşik hastalığı olan ve kriyoterapi alan çocukların % 44’ünün görme engelli ($GK \leq 20/200$) olduğu bildirilmiştir.(20) 1990’larda lazer tedavisi tanıtılmış ve 2002’de Ng ve arkadaşları kriyoterapi ve lazerle tedavi edilen gözlerde görsel sonuçları karşılaştırmış ve lazer tedavisi alan hastalarda görsel sonuçların daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (87). Yeni kriterler tanıtılmış ve 6 yıllık takipte erken tedavinin eşik hastalıkta konvansiyonel tedaviye oranla daha iyi görsel sonuçlar getirdiği anlaşılmıştır.(34)

Beklendiği gibi, ROP'un daha ileri evrelerinde görsel sonuç daha kötüdür. Bu nedenle CRYO-ROP çalışmasında, yüksek oranda (% 94) olumsuz görme keskinliğini ortaya koyulmuştur (20). Ayrıca AP-ROP'ta , gözlerin önemli bir kısmı retina dekolmanı geliştiği ve bu gözlerde tedaviye rağmen çok zayıf bir görme keskinliği kazanımı olduğu bildirilmiştir.(88) Anti-VEGF tedavisi AP-ROP'un görsel ve yapısal sonuçlarını geliştirebilir, ancak sistemik ve oftalmik sonuçları hala tam olarak bilinmemektedir.(89)

Evre 4A ROP için lens koruyucu vitrektomi ile olumlu görsel sonuçlar gösterilmiştir.(23, 34) Hayal kırıklığı yaratan, Evre 4B ve 5'de retina dekolmanı ameliyatı sonrası görsel sonuçların oldukça zayıf olduğunun gösterilmiş olmasıdır.(90)

Çocuklarda azalmış görme keskinlikleri ROP öyküsüne göre çeşitli derecelerde tanımlanmıştır. Daha önce de belirtildiği gibi, ROP'un en şiddetli olduğu gözler en yüksek görme bozukluğu riskini taşırlar. Biraz azalmış veya subnormal görme keskinliği, hafif ROP geçmişi veya ROP olmaksızın minimal serebral hasarı olan hastalarda bildirilmiştir.(83) Dutton G ve arkadaşları yayınlarında belirttiği gibi tanıma, oryantasyon, derinlik algısı, hareket algısı ve eşzamanlı algı gibi görsel algısal problemler de görülmektedir.(91)

Wei-Chi Wu ve ark. çalışmasında hem düzeltilmemiş GK hem de düzeltilmiş GK grup 1 (eşik hastalık nedeni ile kriyo veya lazer tedavisi yapılan hastalar)'de diğer gruplardan (grup 2;spontan regrese, grup 3;ROP olmayan prematüre ve grup 4;term bebekler) daha zayıf bulunmuştur (P 0.005 ve P 0.0001).(51) V Schiarit ve ark. yaptığı çalışmada; evre 3 veya 4 ROP olup lazerle

tedavi edilen, 35 hastanın 29'unun ilk 5 yıllık zaman diliminde ve 59 hastanın 49'unun da ikinci 5 yıllık zaman diliminde GK sonuçları yayınlanmıştır. Tedavi alan hastalardan ilk 5 yılda; 6 hasta ikinci 5 yılda 5 hastanın her iki gözde $GK < 20/60$ düzeyindedir. Her iki dönemde de nörolojik sekelli olan çocuklar ile ilgili ayrıntı verilmemiştir.(1)

Ziylan ve ark tedavi alan ROP grubunda sadece 45 hasta: 90 gözün 53'ü (% 58.9)'da olumlu görsel sonuç alınmıştır (Snellen keskinliği ≥ 0.2), 37 gözde(% 41,1) olumsuz görsel sonuçlar (Snellen keskinliği <0.2) bildirmişlerdir. ROP tedavisi alan grupta görsel sonuçlar daha kötü bulunmuştur ($p < 0.05$). Tedavi almayan hastaların bulunduğu kontrol grubunda ise; veriler 70 hastadan elde edilmiş ve %5 gözde olumsuz görsel sonuç, % 95 gözde olumlu görsel sonuç bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda grup 1'de hastaların ortalama GK $0,093 \pm 0,254$ ($n=31$) logmar, grup 2'de hastaların ortalama GK $0,345 \pm 0,497$ ($n=55$) logmar, grup 3'de hastaların ortalama GK $0,799 \pm 0,523$ ($n=32$) logmar idi. Cerrahi tedavi yapılan hastaların bulunduğu grup 3'te GK diğer gruplara göre daha düşük bulundu ($p=0,0001$). Grup 3'te ileri evre ROP hastalarının bulunması dolayısıyla, diğer yayınlarla benzer şekilde görme keskinliği daha az bulunmuştur. Makulanın decole olduğu evre 4B ve 5 hastaların bulunduğu grup 3b'de GK $0,98 \pm 0,39$ logmar idi. Bu grupta tüm diğer gruplara göre ortalama GK'e göre daha düşük bulundu ($p=0,0001$). Görme düzeyi eşelle değerlendirilemeyen hastaların görme düzeyi IOT olarak değerlendirildi. Bu şekilde görme değerlendirilen; grup 1'de 27 gözde (%96,42) ($n= 28$), grup 2'de 28 gözde (%93,33) ($n=30$) grup 3'te 98 gözde

(%83,05) (n=118) IOT vardı. Yine grup 3'te diğer gruplara oranla daha fazla sayıda IOT olmayan hasta bulundu.

Prematüritenin kendisi şaşılık için önemli bir risk faktörüdür. Hellgren K ve ark, Lindqvist S ve ark. yaptığı prematüre çocuklar ile term doğan kontrol grubundaki çocukları karşılaştıran nüfus tabanlı çalışmalar ergenliğe kadardır. Bu çalışmalarda 10-12 yaş arası takiplerde preterm çocukların %16-20'sinde şaşılık bildirilmiştir, term çocuklarda ise bu oran %3 civarı bildirilmiştir.(58, 59) ROP çeşitli nörolojik anormallikler gibi şaşılık ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, ROP'un artan evreleri ile birlikte şaşılık prevalansının arttığı da bildirilmiştir. Daha önce kriyoterapi yapılan gözlerde %36'sında 10 yaşında şaşılık bulunmuştur. ETROP çalışmasındaki çocukların ise 6 yaşında %44'ünde şaşılık tespit edilmiştir. Şaşılık riskinin artması retinal sekel, refraktif kusurlar, >2D anizometropiden veya bu risk faktörlerinin kombinasyonundan kaynaklanıyor olabilir.

O'Connor ve ark, G Holmström ve ark; ekzotropi oranının preterm doğan bebeklerde daha yüksek olduğu dikkat çekmişler ve bu durumun bu çocuk grubunda nörolojik sorunların yaygınlığına atfetmişlerdir.(37, 92) G Holmström ve ark. prematüre çocukların 10 yaşa kadar izlenmesi ile şaşılığın seyri büyük oranda açıklığa kavuşmuştur. Çocukların üçte birinin şaşılığının 3.5 yıl sonra başladığı ve prematüre çocukların uzun süre takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Prematüre çocuklarda şaşılığın daha sık olmasının stereopsisin de kısıtlı olmasına sebep olduğu da vurgulanmıştır.(92)

ETROP çalışmasının 9 aylık ve 6 yıllık sonuçları yayınlanmış ve şaşılığın 9. aydaki %30'luk prevalansının 6. yılda %42,2'ye yükseldiği bildirilmiştir. Şaşılığın bazı muayenelerde saptanıp bazı muayenelerde kaybolması mümkün olduğundan kümülatif prevalans da %59,4 olarak bildirilmiştir.(82) 9. ay sonuçlarında 341 hastadan 103'ünde şaşılık vardır, 77 (%78) hasta 6. Yılında da şaşılı olup, 21 (%20,4) hasta düzelmiştir. Bu 21 hastadan 5'i şaşılık cerrahisi geçirmiştir. Çalışmada 9. ayda şaşılığı olmayan 235 hastadan 63 (%26,8)'ünde 6. yılda şaşılık saptanmıştır. Ezotropya 9. ayda 110 hastadan 79 (%71,8)'unda, 6. yılda 141 hastadan 79 (%56) bildirilmiştir. Ekzotropya 9. ayda 110 hastadan 29 (%26,4)'unda, 6. yılda 141 hastadan 37 (%26,2)'sinde bildirilmiştir. Birden fazla yönde şaşılık ise 6. ayda 2 hastada, 6. yılda 25 hastada bildirilmiştir.

ETROP çalışmasının 6-9 ay sonuçlarında ise şaşılıkla en çok ilişkili 3 faktör anormal fiksasyon davranışı ($P<0.001$), ambliyopi ($P=.02$), dış merkezden gelmesi veya aynı hastanede doğmuş olması olarak bulunmuştur ($P=.007$).(93) Anormal fiksasyon davranışının şaşılık riskini 15,3 kat, ambliyopi mevcudiyetinin 4,2 kat arttırdığı bildirilmiştir. Bebeğin aynı hastanede doğmuş olmasının koruyucu bir faktör olduğu ve şaşılık riskini %65 engellediği vurgulanmıştır.

ETROP çalışmasında 6. yılda şaşılık gelişimini etkileyebileceği düşünülen faktörlerden; DA, doğum haftası, bebeğin ırkı, cinsiyeti, tek veya çoklu doğum olması, anizometropi(>2 D), anormal fiksasyon davranışı, görme keskinliği, oküler yapı, bebeğin aynı hastanede doğmuş olması veya dış merkezden gelmiş olması, bebekler 2 yaşındayken ölçülen kafa çevresi hidrocefali açısından şant kullanım durumu bakılmış. Anormal fiksasyon davranışının şaşılık riskini 5,28 kat

arttırdığı, gözde olumsuz yapısal sonucun ise şaşılık riskini 4,93 kat arttırdığı bildirilmiş. Şaşılığı daha az etkileyen faktörler ambliyopi ve anizometropi olarak tespit edilmiş. Ambliyopi şaşılık riskini 2,91 kat, anizometropi 0,47 kat arttırmış.

VanderVeen DK ve ark. tarafından şaşılık, yaşamın ilk yılında DA <1251 g olan % 14.7 preterm bebekte bildirilmiştir. ROP'u olan bebeklerde, term yenidoğan bebeklere göre miyop ve şaşılık oranları arttığını da belirtmişlerdir (32). Pennefather PM ve ark ise; ROP şiddeti, küçük GY ve düşük DA'nın risk faktörleri olduğunu şaşılık etiyojisinin ROP'un varlığı, refraksiyon kusurları, anizometropi, DA ve intraventriküler kanamanın şiddeti de dahil olmak üzere nörogelişimsel anomalilerin varlığına bağlanabileceğini söylemişlerdir. Fizyolojik miyopinin, daralmış ön kamara oluşumu ile ve ağır ROP'a bağlı da prematürite miyopisi geliştiği vurgulanmıştır. Kriyoterapi ve lazer sonrası, miyopi insidansının 6 ayda %11'den 36 ayda %28'e çıktığı bildirilmiştir.(94) Choi MY ve ark. skatrisyel ROP'ta ablasyon tedavi uygulansın veya uygulanmasın iki durumda da yüksek miyopi geliştiğini belirtmişlerdir.(95) Sahni ve ark. evre 3 ROP' lu çocuklarda %50 oranında şaşılık geliştiğini ve şaşılığın anizometropi ile güçlü bir ilişkisinin olduğunu tespit etmişlerdir.(96) Çeşitli çalışmalarda ROP'lu çocuklarda ezotropeya ve ekzotropeya bildirilmiştir, ancak Holmström G ve ark. ezotropeyanın daha yaygın görüldüğünü vurgulamışlardır.(97)

Gürsoy ve ark 66 hastadan 23 (%34)'ünde şaşılık tespit etmişler, bunlardan 18'inin ezotropeya ve miktarının ortalama 33.8 ± 15.7 (15–80) PD olduğunu, diğer 5 hastanın ekzotropeya ve miktarının ortalama 28 ± 11.5 (15–45) PD olduğunu bildirmişlerdir. Evre 1 ROP'ların bulunduğu grup 1'de tüm şaşılık

hastalarının hipermetropik olduğu, tedavi almayan evre 2 ve 3 ROP'ların olduğu grup 2'de 3 ezotropyanın hipermetropi ilişkili ve 2 ekzotropyaya ve 1 ezotropyanın miyopi ilişkili olduğu, tedavi alan ROP'ların bulunduğu grup 3'te 2 miyopik ekzotropyaya, 4 miyopik ve 4 hipermetropik ezotropyaya olduğu bildirilmiştir. Şaşılık 10.1 ± 4.7 (3–18), 7.1 ± 3.5 (3–12), ve 11.1 ± 3.5 (6–18) aylarda sırasıyla grup 1; grup 2 ve grup 3'te tanı almıştır. Bu bulgularla şaşılığın tedavi alan ROP hastalarının bulunduğu grupta yaklaşık 2 kat fazla görüldüğünü ve diğer çalışmalarla benzer olarak ezotropyanın daha çok görüldüğünü vurgulamışlardır.(67)

Ziylan ve ark çalışmasında ROP nedeniyle lazer tedavisi alan hastaların bulunduğu grupta %41.1 oranında şaşılık görülmüş ve hastaların %26,8 (15 hasta)'i ezotropyaya, %14,3 (8 hasta)'ü ekzotropyaya olarak bildirilmiştir. Tedavi almayan ROP'ların bulunduğu grupta ise şaşılığın %22,9 oranında olduğu ve hastaların %13,9'unda ezotropyaya, %3'ünde ezoforya, %4'ünde ekzotropyaya saptandığı belirtilmiştir.(68) Bu bulguların da ileri evre ROP'larda şaşılığın daha sık görüldüğü bilgisini desteklediği görülmüştür. Yine bu çalışmada da ekzotropyaya daha sık görülmüştür. Nistagmus tedavi alan grupta %21,4 (12 hasta) tedavi almayan grupta %2 oranında bildirilmiştir. Tedavi alan 97 gözden 5'inde maküler çekinti saptanmış ve 2 göze makulayı da içeren retina dekolmanı nedeni ile cerrahi tedavi yapıldığı belirtilmiştir.(68)

Bizim çalışmamızda Grup 1'de hastaların %28,9'unda (%20'sinde ezotropyaya, %8,9'unda ekzotropyaya), grup 2'de hastaların %31,4'ünde (%22,4'ünde ezotropyaya, %9'unda ekzotropyaya), grup 3'de hastaların %69'unda(%55,2'sinde

ezotropya, %13,8'inde ekzotropya) şaşılık tespit edildi (Tablo 9). Şaşılığın ileri evre ROP hastalarının bulunduğu grup 3'te yaklaşık olarak 2 kat fazla görüldüğü ve diğer çalışmalarla benzer olarak ezotropyanın daha sık görüldüğü sonucuna varıldı.

Araştırmaya dahil edilen ve şaşılığı olan tüm hastaların (n=94) %63,8'inde anizometropi, %71,2'sinde ambliyopi, %30,5'inde afaki, %25,3'ünde nistagmus, %62'sinde makuler ektopi, %39,1'inde total görme kaybına neden olan retina patolojisi mevcuttur. Araştırmaya dahil edilen ve şaşılığı olmayan tüm hastaların (n=112) %35,6'sında anizometropi, %39,3'ünde ambliyopi, %8,2'sinde afaki, %10,2'sinde nistagmus, %27,6'sında makuler ektopi, %12,4'ünde total görme kaybına neden olan retina patolojisi mevcuttur. Şaşılığı olan hastalarda anizometropi, ambliyopi, afaki, nistagmus, makuler ektopi ve retina patolojilerinin varlığının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 10). Bu patolojiler arasında şaşılığa sebep olan en güçlü risk faktörleri ambliyopi ($p=0,012$), makuler ektopi ($p=0,005$) ve retina patolojileri ($p=0,005$) olarak bulunmuştur. Ambliyopisi olan hastalarda şaşılık 2,9 kat daha fazla görülmektedir, (odds ratio=3,108) (güven aralığı=1,4 - 6,1). Makuler ektopisi olan hastalarda şaşılık 2,8 kat daha fazla görülmektedir (odds ratio=2,82) (güven aralığı=1,4 - 5,8). Retina patolojileri olan hastalarda şaşılık 2,7 kat daha fazla görülmektedir (odds ratio=2,71 (güven aralığı=1,1 - 6,7) (Tablo 11).

Bizim çalışmamızda anizometropi, ambliyopi, afaki, nistagmus, makuler ektopi ve retina patolojilerinin şaşılık gelişiminde predispozan faktörler olduğu anlaşılmıştır. Bu sonuç daha önce de belirtilen ROP hastalarının uzun dönem takip

sonuçlarını bildiren pekçok çalışma ile paralel bulunmuştur. Çalışmamızda şaşılık gelişiminde en çok rol oynayan faktörlerden biri ambliyopidir. Ambliyopi şaşılık gelişimini 2,9 kat arttırıyordu, bu sonuç ETROP çalışması 6 aylık sonuçlarında ambliyopinin şaşılık gelişiminde en güçlü faktörlerden biri olması (şaşılık gelişimini 4,2 kat arttırıyordu) ile benzerdir. Çalışmamızda şaşılık gelişiminde en çok rol oynayan faktörlerden diğeri ise maküler ektopidir. Maküler ektopisi olan hastalarda şaşılık 2,8 kat, retina patolojileri olan hastalarda şaşılık 2,7 kat daha fazla görüldü. Bu sonuç da ETROP çalışmasının 6 yıllık sonuçlarında olumsuz yapısal sonucun şaşılık gelişimini 4,93 kat arttırması ile paralel bulunmuştur.

Çalışmamızda farklı olarak; şaşılığı olan ve bilateral maküler ektopi ile birlikte her iki gözünde en az 3 metreden parmak sayma düzeyinde görmesi olan çocuklarda şaşılığın miktarı ile maküler ektopi arasında bir korelasyon olabileceğini düşündük. Her iki gözünde de >3 metreden parmak sayma düzeyinde görmesi olan ve maküler ektopisi bulunan hastalar değerlendirildiğinde (n=41) Hastaların %51,2'sinde ezotropya, %12,2'sinde ekzotropya olduğu ve %36,6'sında şaşılık olmadığı saptandı (Tablo 11). Bu hastaların ortalama disk- fovea mesafesi $6,22 \pm 1,67$ (3-13) mm ve ortalama şaşılık miktarı $18,90 \pm 17,23$ (0-50) PD bulundu.(Tablo 12) Bu hasta grubunda disk -fovea mesafesi ile şaşılık miktarı arasında bir korelasyon bulunmadığı sonucuna varıldı (p=0,364). Maküler ektopi şaşılık gelişimi için bir risk faktörü olsa da foveanın diskten uzaklığının şaşılığın derecesi ile orantılı olmadığı sonucuna varıldı.

5. SONUÇLAR

Ocak 2002- Mart 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Şaşılık ve Pediyatrik Oftalmoloji ve Retina biriminde takipli ROP nedeniyle ETROP kriterleri baz alınarak; spontan regresyon gösteren veya lazer ya da cerrahi tedavi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif incelendi ve 206 hasta çalışmaya dahil edildi.

1. Grup 1’de her iki gözünden herhangi bir tedavi uygulanmamış olan (spontan regresyon) hastalar, grup 2’ ye tek göze veya her iki göz lazer tedavisi alan ve herhangi bir gözüne cerrahi tedavi almayan hastalar, grup 3’e tek göze veya her iki göze cerrahi tedavi alan hastalar dahil edildi. Grup 1’ de 45, grup 2’de 70, grup 3’te 91 hasta bulunmaktaydı.
2. Hastaların ortalama doğum haftası grup 1’de $29,12 \pm 2,53$, grup 2’de $27,88 \pm 2,39$, grup 3’te $28,35 \pm 2,87$ haftaydı. Ortalama DA grup 1’de $1.214 \pm 555,5$, grup 2’de 1.161 ± 405 , grup 3’te 1.223 ± 422 gramdı. Ortalama yaşı grup 1’de $4,27 \pm 3,6$, grup 2’de $5,25 \pm 2,79$, grup 3’te $4,30 \pm 2,89$ yıldır.
3. Grup 1’de hastaların %10’unda zon 1, %25’inde zon2, %65’inde zon3 hastalık, grup 2’de hastaların %20’sinde zon 1, %68,3’ünde zon2, %11,7’sinde zon3 hastalık, grup 3’te hastaların %76,9’unda zon 1, %21,8’inde zon2, %1,3’ünde zon3 hastalık mevcuttu.
4. Bizim çalışmamızda grup 1’de hastaların ortalama sferik değeri $+0,20 \pm 2,90$ D ($-9,00$ - $+8,00$ D), grup 2’de hastaların ortalama sferik

değeri $-1,71 \pm 5,13$ D ($-22,00$ – $+12,50$ D), grup 3’de hastaların ortalama sferik değeri $-0,09 \pm 12,72$ D ($-18,00$ – $+32,00$ D) idi. Fakat grup 3’teki afak hastaları dışladığımızda bu grubun ortalama sferik değeri $-6,23 \pm 6,87$ ($-18,00$ – $-0,25$ D) olarak bulundu. Afak hastaları dışlayarak yaptığımız gruplar arası karşılaştırmada ise; ileri evre ROP tanısı olan ve bu nedenle cerrahi tedavi yapılan hastaların bulunduğu grup 3’te ortalama sferik değer anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p=0,0001$).

5. Görme düzeyi eşelle değerlendirilemeyen hastaların görme düzeyi IOT olarak değerlendirildi. Bu şekilde görme değerlendirilen; grup 1’de 27 gözde (%96,42) ($n=28$), grup 2’de 28 gözde (%93,33) ($n=30$) grup 3’te 98 gözde (%83,05) ($n=118$) IOT vardı (Tablo 6).
6. Grup 1’de hastaların %17,8 ($n=8$)’inde ambliyopi %26,7 ($n=12$)’sinde anizometropi %4,7 ($n=2$)’sinde nistagmus, grup 2’de hastaların %21($n=13$)’inde ambliyopi %28,6 ($n=20$)’sinde anizometropi %5,7 ($n=4$)’sinde nistagmus, grup 3’de hastaların %22,9 ($n=11$)’unda ambliyopi %74,7 ($n=68$)’sinde anizometropi %42,3 ($n=30$)’ünde nistagmus %43,1 ($n=31$)’inde afaki mevcuttu. Ambliyopi açısından gruplar arası fark yoktu ($p=0,82$). Cerrahi tedavi yapılan hastaların bulunduğu grup 3’te anizometropi ve nistagmus diğer gruplara göre daha fazla görüldü ($p=0,0001$).
7. Grup 1’de hastaların ortalama görme keskinliği $0,093 \pm 0,254$ ($n=31$) logmar, grup 2’de hastaların ortalama görme keskinliği

0,345 $\pm$ 0,497 (n=55) logmar, grup 3’de hastaların ortalama görme keskinliği 0,799 $\pm$ 0,523 (n=32) logmar idi. Cerrahi tedavi yapılan hastaların bulunduğu grup 3’te görme keskinliği diğer gruplara göre daha düşük bulundu (p=0,0001). Hastaların ortalama sferik eşdeğeri grup 1’de daha diğer gruplara göre daha emetrop bulundu (p=0,0001). Hastaların ortalama görme keskinliği grup 4’ te diğer gruplara göre daha düşüktü (p=0,0001) (Tablo 7).

8. Grup 1’de hastaların ortalama sferik eşdeğeri +0,20 $\pm$ 2,90 D (- 9,00 - +8,00 D), grup 2’de hastaların ortalama sferik eşdeğeri -1,71 $\pm$ 5,13 D (-2,00 - +12,50 D), grup 3a’da hastaların ortalama sferik eşdeğeri -4,37 $\pm$ 4,06 (-11,00 - +7,50 D), grup 3b’de hastaların ortalama sferik eşdeğeri -3,62 $\pm$ 3,47 (-15,00 – +0,50) idi. Hastaların ortalama görme keskinliği grup 1’de 0,093 $\pm$ 0,254 (n=31), grup 2’de 0,345 $\pm$ 0,497 (n=55) grup 3a’da 0,55 $\pm$ 0,37 (n=14), grup 3b’de 0,98 $\pm$ 0,39 idi. Hastaların ortalama sferik eşdeğeri grup 1’de daha diğer gruplara göre daha emetrop bulundu (p=0,0001). Hastaların ortalama görme keskinliği grup 3b’ de diğer gruplara göre daha düşüktü (p=0,0001) (Tablo 7).

9. Grup 1’de hastaların %11,4 (n=5)’ünde makuler ektopi, grup 2’de hastaların %28,6 (n=20)’sinde makuler ektopi, %4,3 (n=3)’ünde total görme kaybına sebep olan (total retina dekolmanı, arka kutupta yaygın skar, optik sinir solukluğu vb.) retina patolojisi, grup 3’de hastaların %71,9 (n=64)’unda makuler ektopi, %55,7

(n=49)'sinde total görme kaybına sebep olan retina patolojisi bulunuyordu. Grup 3'te hem maküler ektopi hem de total görme kaybına sebep olan retina patolojisi daha sık görüldü (p=0,0001).

10. Grup 1'de hastaların %28,9 (n=13)'unda şaşılık (%20 (n=9)'sinde ezotrophia, %8,9 (n=4)'unda ekzotrophia), grup 2'de hastaların %31,4 (n=21)'ünde şaşılık (%22,4 (n=15)'ünde ezotrophia, %9 (n=6)'unda ekzotrophia), grup 3'de hastaların %69 (n=60)'unda şaşılık (%55,2 (n=48)'sinde ezotrophia, %13,8 (n=12)'inde ekzotrophia) tespit edildi. Grup 3'te şaşılık diğer gruplara göre daha fazla görüldü.

11. Araştırmaya dahil edilen ve şaşılığı olan tüm hastaların(n=94) %63,8 (n=60)'inde anizometri, %31,8 (n=21)'inde ambliyopi, %30,5 (n=25)'inde afaki, %25,3 (n=20)'ünde nistagmus, %62 (n=57)'sinde maküler ektopi, %39,1 (n=36)'inde total görme kaybına neden olan retina patolojisi mevcuttu. Şaşılığı olan hastalarda anizometri, ambliyopi, afaki, nistagmus, maküler ektopi ve retina patolojileri daha fazla görüldü.(p<0,05) Bu patolojiler arasında şaşılığa sebep olan en güçlü risk faktörleri ambliyopi (p=0,012) ve maküler ektopi (p=0,005) olarak bulundu. Ambliyopisi olan hastalarda şaşılık 3,1 kat daha fazla görüldü, (odds ratio=3,108) (güven aralığı=1,3-7,4). Maküler ektopisi olan hastalarda şaşılık 2,8 kat daha fazla görüldü(odds ratio=2,82) (güven aralığı=1,4-5,8).

12. Her iki gözünde de >3 metreden parmak sayma düzeyinde görmesi olan ve makuler ektopisi bulunan hastalar değerlendirildiğinde(n=41) Hastaların %51,2'sinde ezotropya, %12,2'sinde ekzotropya olduğu ve %36,6'sında şaşılık olmadığı saptandı.
13. Her iki gözünde de >3 metreden parmak sayma düzeyinde görmesi olan ve makuler ektopisi bulunan hastaların ortalama disk- fovea santrali mesafesi $6,22 \pm 1,67$ (3-13)mm ve ortalama şaşılık miktarı $18,90 \pm 17,23$ (0-50) PD bulundu. Bu hasta grubunda disk santrali-fovea santrali arasındaki mesafe ile şaşılık miktarı arasında bir korelasyon bulunmadığı sonucuna varıldı. (p=0,364)

KAYNAKLAR

1. Schiariti V, Matsuba C, Houbé J, Synnes A. Severe retinopathy of prematurity and visual outcomes in British Columbia: a 10-year analysis. *Journal of Perinatology*. 2008;28(8):566.
2. Hsieh C-j, Liu J-w, Huang J-s, Lin K-c. Refractive outcome of premature infants with or without retinopathy of prematurity at 2 years of age: a prospective controlled cohort study. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2012;28(4):204-11.
3. Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens*: I. Preliminary Report. *American Journal of Ophthalmology*. 1942;25(2):203-4.
4. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. *American journal of ophthalmology*. 1949;32(1):1-21.
5. Bolton D, Cross K. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *The Lancet*. 1974;303(7855):445-8.
6. Network SSGotEKSNNR. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(21):1959-69.
7. Patz A. Current concepts of the effect of oxygen on the developing retina. *Current eye research*. 1984;3(1):159-64.
8. Lucey JF, Dangman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*. 1984;73(1):82-96.

9. Patz A, Eastham A, Higginbotham DH, Kleh T. Oxygen Studies in Retrolental Fibroplasia*: II. The production of the Microscopic Changes of Retrolental Fibroplasia in Experimental Animals. American journal of ophthalmology. 1953;36(11):1511-22.
10. McLeod DS, D'Anna SA, Luty GA. Clinical and histopathologic features of canine oxygen-induced proliferative retinopathy. Investigative ophthalmology & visual science. 1998;39(10):1918-32.
11. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. The British journal of ophthalmology. 1954;38(7):397.
12. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. Nature medicine. 1995;1(10):1024.
13. Brooks SE, Gu X, Samuel S, Marcus DM, Bartoli M, Huang PL, et al. Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in eNOS-deficient mice. Investigative ophthalmology & visual science. 2001;42(1):222-8.
14. Flynn JT, Cassady J, Essner D, Zeskind J, Merritt J, Flynn R, et al. Fluorescein angiography in retrolental fibroplasia: experience from 1969-1977. Ophthalmology. 1979;86(10):1700-23.
15. Biglan AW, Brown DR, Macpherson TA, editors. Update on retinopathy of prematurity. Seminars in perinatology; 1986: Elsevier.

16. Foos R. Retinopathy of prematurity. Pathologic correlation of clinical stages. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 1987;7(4):260-76.
17. Gole GA, Ells AL, Katz X, Holmstrom G, Fielder AR, Capone Jr A, et al. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *JAMA Ophthalmology*. 2005;123(7):991-9.
18. Pediatrics AAo. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;117(2):572-6.
19. Ophthalmology AAoPSo. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95.
20. Group CfRoPC. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2001;119(8):1110.
21. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98(5):576-80.
22. O'Keefe M, Burke J, Algawi K, Goggin M. Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity. *British journal of ophthalmology*. 1995;79(11):1012-4.
23. Prenner JL, Capone A, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2271-3.

24. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1998;105(6):992-7.
25. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin®) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007;245(11):1727.
26. Pechan P, Rubin H, Lukason M, Ardinger J, DuFresne E, Hauswirth W, et al. Novel anti-VEGF chimeric molecules delivered by AAV vectors for inhibition of retinal neovascularization. *Gene therapy*. 2009;16(1):10.
27. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, et al. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. *Ophthalmology*. 1992;99(3):329-40.
28. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Wallace DK, Hardy RJ, Tung B, et al. Progression of myopia and high myopia in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study: findings at 4 to 6 years of age. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS}*. 2013;17(2):124-8.
29. Fletcher MC, Brandon S. Myopia of prematurity. *American journal of ophthalmology*. 1955;40(4):474-81.
30. Baker PS, Tasman W. Myopia in adults with retinopathy of prematurity. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(6):1090-4.

31. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good WV. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology*. 2009;116(2):332-9.
32. VanderVeen DK, Coats DK, Dobson V, Fredrick D, Gordon RA, Hardy RJ, et al. Prevalence and course of strabismus in the first year of life for infants with prethreshold retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *Archives of Ophthalmology*. 2006;124(6):766-73.
33. Summers G, Phelps DL, Tung B, Palmer EA. Ocular cosmesis in retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 1992;110(8):1092-7.
34. Group ETfRoPC. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Archives of ophthalmology*. 2010;128(6):663.
35. Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of prematurity: late complications in the baby boomer generation (1946–1964). *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2005;103:225.
36. Bremer DL, Palmer EA, Fellows RR, Baker JD, Hardy RJ, Tung B, et al. Strabismus in premature infants in the first year of life. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(3):329-33.
37. O'connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(6):767-73.

38. Dowdeswell HJ, Slater AM, Broomhall J, Tripp J. Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage. *British Journal of Ophthalmology*. 1995;79(5):447-52.
39. Lindqvist S, Vik T, Indredavik MS, Brubakk AM. Visual acuity, contrast sensitivity, peripheral vision and refraction in low birthweight teenagers. *Acta Ophthalmologica*. 2007;85(2):157-64.
40. Larsson E, Rydberg A, Holmström G. Accommodation and convergence in 10-year-old prematurely born and full-term children—a population-based study. *Strabismus*. 2012;20(3):127-32.
41. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2002;109(1):12-8.
42. Larsson E, Rydberg A, Holmström G. Contrast sensitivity in 10 year old preterm and full term children: a population based study. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(1):87-90.
43. Fazzi E, Signorini SG, La Piana R, Bertone C, Misefari W, Galli J, et al. Neuro- ophthalmological disorders in cerebral palsy: ophthalmological, oculomotor, and visual aspects. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2012;54(8):730-6.
44. Patz A. An international classification of retinopathy of prematurity: II. the classification of retinal detachment. *Archives of Ophthalmology*. 1987;105(7):905-.

45. Gallo JE, Holmström G, Kugelberg U, Hedquist B, Lennerstrand G. Regressed retinopathy of prematurity and its sequelae in children aged 5-10 years. *British journal of ophthalmology*. 1991;75(9):527-31.
46. Palmer E, Hardy R, Dobson V, Phelps D, Quinn G, Summers C, et al. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2005;123(3):311-8.
47. Fledelius HC, Jensen H. Late subsequent ocular morbidity in retinopathy of prematurity patients, with emphasis on visual loss caused by insidious 'involutive' pathology: an observational series. *Acta ophthalmologica*. 2011;89(4):316-23.
48. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome1. *Ophthalmology*. 2002;109(5):928-34.
49. Wheeler DT, Dobson V, Chiang MF, Bremer DL, Gewolb IH, Phelps DL, et al. Retinopathy of prematurity in infants weighing less than 500 grams at birth enrolled in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1145-51.
50. Akerblom H, Larsson E, Eriksson U, Holmström G. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. *The British journal of ophthalmology*. 2011;95(6):799-803.

51. Wu W-C, Lin R-I, Shih C-P, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1907-16.
52. Åkerblom H, Holmström G, Eriksson U, Larsson E. Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(7):956-60.
53. Fulton AB, Hansen RM, Petersen RA, Vanderveen DK. The rod photoreceptors in retinopathy of prematurity: an electroretinographic study. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(4):499-505.
54. Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A. The cone electroretinogram in retinopathy of prematurity. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(2):814-9.
55. Dobson V, Quinn GE, Abramov I, Hardy RJ, Tung B, Siatkowski RM, et al. Color vision measured with pseudoisochromatic plates at five-and-a-half years in eyes of children from the CRYO-ROP study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1996;37(12):2467-74.
56. Stephenson T, Wright S, O'connor A, Fielder A, Johnson A, Ratib S, et al. Children born weighing less than 1701 g: visual and cognitive outcomes at 11–14 years. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2007;92(4):F265-F70.

57. Holmström G, Larsson E. Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children—a prospective population-based study up to 10 years of age. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS}*. 2008;12(2):157-62.
58. Hellgren K, Hellström A, Jacobson L, Flodmark O, Wadsby M, Martin L. Visual and cerebral sequelae of very low birth weight in adolescents. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2007;92(4):F259-F64.
59. Lindqvist S, Vik T, Indredavik MS, Skranes J, Brubakk AM. Eye movements and binocular function in low birthweight teenagers. *Acta ophthalmologica*. 2008;86(3):265-74.
60. Fierson WM, Palmer EA, Biglan AW, Flynn JT, Petersen RA, Phelps DL, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1997;100(2):273-4.
61. Schalijs-Delfos NE, de Graaf ME, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *British journal of ophthalmology*. 2000;84(9):963-7.
62. O'connor A, Stewart C, Singh J, Fielder A. Do infants of birth weight less than 1500 g require additional long term ophthalmic follow up? *British journal of ophthalmology*. 2006;90(4):451-5.
63. Hård AL, Hellström A. Ophthalmological follow- up at 2 years of age of all children previously screened for retinopathy of prematurity: is it worthwhile? *Acta Ophthalmologica*. 2006;84(5):631-5.

64. Sjöström ES, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2016;101(2):F108-F113.
65. Wilson CM, Ells AL, Fielder AR. The challenge of screening for retinopathy of prematurity. *Clinics in perinatology*. 2013;40(2):241-59.
66. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005;115(5):e518-e25.
67. Gursöy 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(2):68-73.
68. Ziyilan Ş, Öztürk V, Yabaş-Kızıloğlu Ö, Çiftçi F. Myopia, visual acuity and strabismus in the long term following treatment of retinopathy of prematurity. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2014;56(5).
69. Bas AY, Demirel N, Koc E, Isik DU, Hirfanoglu İM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;bjophthalmol-2017-311789.
70. Larsson EK, Rydberg AC, Holmström GE. A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(10):1430-6.

71. Mayer DL, Hansen RM, Moore BD, Kim S, Fulton AB. Cycloplegic refractions in healthy children aged 1 through 48 months. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(11):1625-8.
72. Fledelius HC. Pre- term delivery and subsequent ocular development. *Acta Ophthalmologica*. 1996;74(3):288-93.
73. Holmström GE, Källen K, Hellström A, Jakobsson PG, Serenius F, Stjernqvist K, et al. Ophthalmologic outcome at 30 months' corrected age of a prospective Swedish cohort of children born before 27 weeks of gestation: the extremely preterm infants in Sweden study. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(2):182-9.
74. Fielder AR, Quinn GE. Myopia of prematurity: nature, nurture, or disease? : BMJ Publishing Group Ltd; 1997.
75. Holmström GE, Larsson EK. Development of spherical equivalent refraction in prematurely born children during the first 10 years of life: a population-based study. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(10):1404-11.
76. Quinn GE, Dobson V, Siatkowski RM, Hardy RJ, Kivlin J, Palmer EA, et al. Does cryotherapy affect refractive error?: Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial1. *Ophthalmology*. 2001;108(2):343-7.
77. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Hardy RJ, Tung B, Pedroza C, et al. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for

- retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology*. 2008;115(6):1058-64. e1.
78. O'connor A, Stephenson T, Johnson A, Tobin M, Ratib S, Fielder A. Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g. *British journal of ophthalmology*. 2006;90(4):456-60.
 79. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology*. 2002;109(5):936-41.
 80. Singh R, Reddy DM, Barkmeier AJ, Holz ER, Ram R, Carvounis PE. Long-term visual outcomes following lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(11):1395-8.
 81. Martínez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernández-Rojas ML, Kon-Jara VA, García-Aguirre G, Guerrero-Naranjo JL, et al. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina*. 2013;33(2):329-38.
 82. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS}*. 2011;15(6):536-40.
 83. Slidsborg C, Bangsgaard R, Fledelius HC, Jensen H, Greisen G, la Cour M. Cerebral damage may be the primary risk factor for visual impairment in

- preschool children born extremely premature. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(11):1410-7.
84. Tommiska V, Heinonen K, Kero P, Pokela M-L, Tammela O, Järvenpää A-L, et al. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996–1997. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2003;88(1):F29-F35.
 85. Leversen KT, Sommerfelt K, Rønnestad A, Kaaresen PI, Farstad T, Skranes J, et al. Prediction of neurodevelopmental and sensory outcome at 5 years in Norwegian children born extremely preterm. *Pediatrics*. 2011:peds. 2010-1001.
 86. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(6):378-84.
 87. Chaudhari S, Patwardhan V, Vaidya U, Kadam S, Kamat A. Retinopathy of prematurity in a tertiary care center--incidence, risk factors and outcome. *Indian pediatrics*. 2009;46(3).
 88. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(1):159-64.e2.
 89. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(7):603-15.

90. Repka MX, Tung B, Good WV, Shapiro M, Capone A, Baker JD, et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). Archives of Ophthalmology. 2006;124(1):24-30.
91. Dutton G, Ballantyne J, Boyd G, Bradnam M, Day R, McCulloch D, et al. Cortical visual dysfunction in children: a clinical study. Eye. 1996;10(3):302.
92. Holmström G, Rydberg A, Larsson E. Prevalence and development of strabismus in 10-year-old premature children: a population-based study. Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus. 2006;43(6).
93. Good WV, Group ETfRoPC. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. Transactions of the American Ophthalmological Society. 2004;102:233.
94. Pennefather PM, Clarke MP, Strong NP, Cottrell DG, Dutton J, Tin W. Risk factors for strabismus in children born before 32 weeks' gestation. British journal of ophthalmology. 1999;83(5):514-8.
95. 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. British journal of ophthalmology. 2000;84(2):138-43.
96. Sahni J, Subhedar N, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a

study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *British journal of ophthalmology*. 2005;89(2):154-9.

97. Holmström G, El Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *British journal of ophthalmology*. 1999;83(2):143-50.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Selin ŞAHİN KARAMERT

Doğum Tarihi / Yeri: 25.01.1989 / Antalya

Uyruğu / Anadili: T.C/ Türkçe

Yabancı Dil / Seviyesi: İngilizce (ÜDS: 81.25)

Medeni durum: Evli

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Hacettepe Üniversitesi	Tıp Fakültesi	2006– 2012

Görevler:

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Dr.	Erzurum Horasan Devlet Hastanesi	13.09.2012- 09.11.2012
Araştırma Görevlisi Dr.	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	14.11.2013- Halen

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

1. Türk Oftalmoloji Derneği

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

1. Minimal İnvaziv Glokom Cerrahisinde Bir Alternatif: Gonioskopi Yardımlı Transluminal Trabekulotomi

S. Şahin Karamert, A.Y. Üçgül, Z. Aktaş

51. Türk Oftalmoloji Derneği Ulusal Kongresi, 24.10.2017-29.10.2017 (Antalya)

2. Prematüre Retinopatisi Tedavisi Sonrası Kırma Kusuru, Görme Düzeyi ve Şaşılık Oranları

S. Şahin Karamert, H.T. Atalay, C. Özsaygılı, M.C. Özmen, Ş. Özdek

50. Türk Oftalmoloji Derneği Ulusal Kongresi, 09.11.2016-13.11.2016 (Antalya)

3. Maküler Ödem Tedavisinde Kullanılan Deksametazon İmplant Uygulamasının Göz İçi Basıncı ve Katarakt Progresyonu Üzerine Etkisi

S. Şahin Karamert, G.D. Gülpınar İkiz, A. Yuvarlak, A.Y. Üçgül, C.M. Hasanreisioğlu, Ş. Özdek, G. Gürelik, İ.F. Hepşen, Z. Aktaş

49. Türk Oftalmoloji Derneği Ulusal Kongresi, 04.11.2015-08.11.2015 (İstanbul)

4. Hidrofobik Yüzeye Sahip Akrilik Yapıdaki Göz İçi Mercekte Opaklaşma Gelişen Bir Olgusu

S. Şahin Karamert, G. Yalçın, A. Hondur, E. Yüksel, İ.F. Hepşen

48. Türk Oftalmoloji Derneği Ulusal Kongresi, 05.11.2014-09.11.2014 (Antalya)

ETİK KURUL FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 21/12/2017-E.181635



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Etik Komisyonu



Sayı : 77082166-302.08.01-
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

Sayın Yrd.Doç.Dr. Hatice Tuba ATALAY
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı **Arş.Gör.Selin ŞAHİN KARAMERT**'in uzmanlık tez çalışması olan **"Prematüre Retinopatisi Hastalarında Şaşılık Gelişiminde Predispozan Faktörler ve Makula Ektopisi İle İlişkisi"** adlı çalışması ile ilgili konu Komisyonumuzun **19.12.2017** tarih ve **10** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Alper CEYLAN
Komisyon Başkanı

Araştırma Kod No: 2017-469

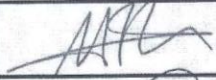
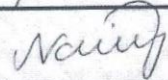
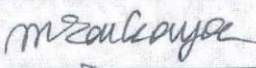
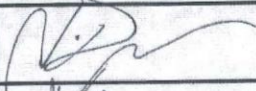
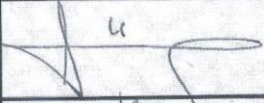
Ek:1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Ayfer Çekmez
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 18 07

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 19/12/2017		TOPLANTI SAYISI : 10	
ADI-SOYADI	İMZA		
Prof.Dr.Alper CEYLAN BAŞKAN			
Prof.Dr.Mustafa N.İLHAN BAŞKAN YRD.	KATILAMADI		
Prof.Dr.Mehmet KÜÇÜKKURT	KATILAMADI		
Prof.Dr.Aymelek GÖNENÇ			
Prof.Dr.Rahmi ÜNAL	KATILAMADI		
Prof.Dr.Mehmet Sayım KARACAN			
Prof.Dr.Naciye YILDIZ			
Prof.Dr.Mustafa SARIKAYA			
Prof.Dr.İbrahim DOĞAN			
Prof.Dr.C. Haluk BODUR			
Prof.Dr.Mustafa İLBAŞ	KATILAMADI		
Prof.Dr.Fusun DEMİREL			
Doç.Dr.Nihan KAFA	