

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

AMBLİYOPİ TEDAVİSİNDE MAKULER FLİKER
FÜZYON STİMULASYON YÖNTEMİNİN DEĞERİ VE YERİ

DR.ERMAN KUTAN

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. ACUN GEZER
(TEZ DANIŞMANI)

İSTANBUL 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini ve deneyimlerini paylaşan, desteğini esirgemeyen başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Acun Gezer olmak üzere İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim dalındaki tüm hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlarım Sayın Op. Dr. Barış Yeniad ve Sayın Doç. Dr Samuray Tuncer'e;

Asistanlık eğitim süresince birçok anıyı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Kliniğimiz hemşire ve personeline;

İstatistiksel analizlerde benden yardımını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Hakan Çamlıca'ya;

Tezim üzerindeki çalışmalarda bana her türlü yardımda bulunan Sayın Yasemin Bahçeci'ye

Bana her konuda destek olan aileme ve yakın dostlarıma;

Varolma sebebim olan sevgili anne ve babama;

Sonsuz teşekkür ederim....

Temmuz 2010

Dr. Erman KUTAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO VE ŞEKİLLER	iv
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
BULGULAR	33
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR	65

TABLO VE ŞEKİLLER

- **Tablo 1:** Hastaların genel demografik özellikleri
- **Tablo 2:** Hastaların etyolojilerine ve tedavi gruplarına göre dağılımı

- **Şekil 1:** Hastaların cinsiyete göre dağılımı
- **Şekil 2:** Ambliyopinin lateralite dağılımı
- **Şekil 3:** Hastaların etiyolojilerine göre dağılımı
- **Şekil 4:** Hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı
- **Şekil 5:** Kayması olan hastaların şaşılık tipleri
- **Şekil 6:** Sadece maküler fliker stimülasyon tedavisi alan grubun takip dönemindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine göre dağılımı
- **Şekil 7:** Kapama sonrası maküler fliker stimülasyon tedavisi alan grubun takip dönemindeki vizyon değişimi
- **Şekil 8:** CAM sonrası maküler fliker stimülasyon tedavisi alan grubun takip dönemindeki vizyon değişimi
- **Şekil 9:** Kapama tedavisi alan grubun takip dönemindeki vizyon değişimi
- **Şekil 10:** CAM tedavisi almış olan grubun takiplerindeki vizyon değişimi
- **Şekil 11:** Tüm tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası dönemlerdeki ortalama vizyon değişimi
- **Şekil 12:** Tedavi gruplarındaki ortalama vizyon artışının tedavi sonrası dönemlerdeki değişimi
- **Şekil 13:** Sadece maküler fliker stimülasyon tedavisi alan hastaların tedavi sonrası dönemlerdeki başarı yüzdesinin değişimi
- **Şekil 14:** Kapama sonrası maküler fliker stimülasyon tedavisi alan hastaların tedavi sonrası dönemlerdeki başarı yüzdesinin değişimi
- **Şekil 15:** CAM sonrası maküler fliker stimülasyon tedavisi alan hastaların tedavi sonrası dönemlerdeki başarı yüzdesinin değişimi
- **Şekil 16:** Kapama tedavisi alan hastaların tedavi sonrası dönemlerdeki başarı yüzdesinin değişimi

- **Şekil 17:** CAM tedavisi alan hastaların tedavi sonrası dönemlerdeki başarı yüzdesinin değişim
- **Şekil 18:** Tedavi başarı yüzdelerinin grublara göre takip dönemindeki değişimi
- **Şekil 19:** Tedavi yöntemlerinin başarı yüzdelerinin takip dönemindeki değişimi

ÖZET

AMAÇ; Ambliyopi tedavisinde makuler fliker stimulasyonun uzun dönemdeki etkinliği ve değerini araştırmak

GEREÇ VE YÖNTEMLER; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilimdalı Şaşılık ve Ortoptik Bölümden takipli hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Yaşları 4 ile 13 arasında değişen toplam 504 hastanın 567 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar verilmiş olan tedavi yöntemlerine göre Makuler fliker stimulasyon tedavisi grubu, kapama sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi grubu, CAM sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi grubu, kapama tedavisi grubu ve CAM tedavisi grubu olarak 5 ayrı grupta incelendi. Oluşturulan bu grublardaki tedavi sonrası 3.ay, 1.yıl, 3.yıldaki görme keskinliklerindeki değişiklikler birbirleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Her tedavi yöntemi için snellen eşelinde 2 veya daha fazla görme keskinliği artışı başarı sayıldı. Her tedavi grubu birbirleri ile tedavi sonrası dönemlerdeki başarı oranı yönünden karşılaştırıldı.

SONUÇLAR; Çalışmaya aldığımız hastaların 175'i anizometropik ambliyopi (%34,7), 110'u strabismik ambliyopi (%21,8), 129'u strabismik+anizometropik (mikst grup) ambliyopi (%25,6) ve 90'ı izoametropik ambliyopi (%17,9) tanısı almıştı. Hastalar verilen tedavilere göre incelendiğinde: 25 hasta makuler fliker stimulasyon tedavisi grubu (%5), 99 hasta kapama sonrasında Makuler fliker stimulasyon tedavisi grubu (%19,6), 15 hasta CAM sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi grubu (%2,8), 330 hasta kapama tedavisi grubu(%65,7) , 35 hasta CAM tedavisi (%7) grubu olarak dağıldı. Makuler fliker stimulasyon tedavisi alan grub ile kapama tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasada uzun dönemde görme keskinliği artışının daha stabil seyrettiği görüldü. Tedavi başarı yüzdeleri açısından da makuler fliker stimulasyon yöntemi diğer yöntemlere göre biraz daha üstün görünmektedir.

TARTIŞMA; Ambliyopi tedavisinde en önemli prognostik faktörlerin başında tedaviye uyum gelmektedir. Günümüzde tedavide en etkin yöntem olarak gözükten kapama tedavisinde bu nedenle bazı hastalarda istenilen sonuçlar elde

edilememektedir. Makuler fliker stimulasyon tedavisi hasta ve yakınları tarafından kolaylıkla benimsenebilecek ve uygulanabilecek bir yöntem olmakla birlikte diğer tedavi yöntemlerine kıyasla uzun dönemde hastalarda görme keskinliğinde daha kalıcı artışlar sağlayabilmektedir. Makuler fliker stimulasyon tedavisi özellikle uyum problemi olma ihtimali yüksek olan hastalarda ve diğer tedavi yöntemleri ile istenilen düzeyde iyileşme sağlanamayan olgularda iyi bir seçenek olmaya adaydır.

SUMMARY

BACKGROUND; To evaluate long-term effectiveness and value of the macular flicker stimulation in the treatment of amblyopia.

METHODS AND MATERIALS; Patients followed orthoptics and strabismic section of department of ophthalmology, İstanbul Medical Faculty, İstanbul University retrospectively evaluated. 567 eyes of 504 patients ages ranging between 4 and 13 were included in this study. We separated Patients 5 different group according to given treatment; macular flicker stimulation group, macular flicker stimulation after occlusion treatment, macular flicker stimulation after CAM (Cambridge Visual Stimulator) treatment occlusion treatment group and CAM treatment group. We compared in visual change at 3.month after treatment,1.year after treatment, 3.year after treatment in each group.

RESULTS; We studied 175 patients had anisometropic amblyopia (%34,7), 110 patients had strabismic amblyopia(%21,8), 129 patients had mixed type amblyopia(%25,6) and 90 patients had izoametropik amblyopia(%17,9). Patients analyzed based on given treatment; 25 patients with macular flicker stimulation treatment group (%5),99 patients with macular stimulation after occlusion therapy group (%19,6), 15 patients with macular flicker stimulation after CAM group(%2,8), 330 patients with occlusion therapy group (%65,7), 35 patients with CAM therapy despite fact that there is no significance difference, macular flicker stimulation therapy and occlusion therapy more stable than other treatments for long term vision stabilization. Macular flicker stimulation has slightly high succes ratio therefore method superior to other treatment methods.

CONCLUSION: One of the most prognostic factor in the treatment of the amblyopia is compliance. Occlusion treatment though most effective therapy of the amblyopia today, some patient receiving occlusion treatment is not achieved expected vision level due to the low compliance. Macular flicker stimulation therapy compared the other methods can be easily adopted and implemented by patients and families on the other hand it supply long term visual improvement and stabilization. Macular flicker stimulation is poised to become good option for patients likely to

adjustment problems and other treatment methods that can not be improved with desired level.

GİRİŞ VE AMAÇ

Bugün göz polikliniklerinde en çok rastlanılan klinik durumlardan biri olan ambliyopinin erken tespit edilmesi ve tedavisinin erken başlanması ambliyop gözün normal gelişim sürecine döndürülmesi açısından oldukça önemlidir. Ambliyopi, tek veya iki taraflı olarak, patern görsel deprivasyon ya da muayenede nedeni saptanamayan anormal binoküler etkileşim sonucu ortaya çıkan görme azalmasını ifade eder ve tedavi ile geri dönüşümlü olabilen bir durumdur.[1]

Ambliyopi, ortam opasitesi, oklüzyon, strabismus, anizometropi, düzeltilmemiş yüksek refraktif kusur gibi çok farklı nedenlere bağlı gelişebilir. Ambliyopi, yalnızca bir göz problemi değildir, aynı zamanda görsel gelişimin duyarlı periyodu boyunca anormal görsel uyarılar sonucu oluşan bir beyin hasarı şeklinde değerlendirilebilir. Hayvan deneyleri, erken görsel gelişim sırasında retinal patern distorsiyonun ve strabismusun, lateral genikulat nukleusta ve striat kortekste yapısal ve fonksiyonel hasara neden olabileceğini göstermiştir .[2-6]

Omurgalı hayvanlarda ve insanlarda sinirsel iletimden sorumlu 3 çeşit gangliyon hücre tipi mevcuttur. Bunlar on, off ve on-off lifleridir. On lifleri stimülasyonun başında, off lifleri stimülasyonun sonunda ve on-off lifleri her iki durumda cevap oluşturmaktadır.[7-10] Bu liflerin lateral genikulat cismin hücreleri ile sinapsları mevcuttur[10] ve bu lifler fliker stimülasyona farklı frekanslarda farklı yanıt oluşturmaktadır. Bu lifler ve sinapsları ambliyopi patogeneğinde önemli role sahiptir.[7, 8]

Yaptığımız çalışmada amacımız; ambliyopi tanısı almış hastalarda maküler fliker füzyon stimülasyon yönteminin tedavideki uzun dönemdeki etkinliği ve değerini, diğer tedavi yöntemleri ile mukayese ederek araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Ambliyopi geleneksel olarak şekilli görme yoksunluğu sebepli görme keskinliğinin azalması ya da gözün fiziksel muayenesiyle sebebi anlaşılamayan ve uygun durumlarda terapötik yaklaşımlarla geri dönüşümlü olan anormal binoküler etkileşim olarak tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda bu tedavi kaynaklı geri dönüşümün kanıtlanmasının, teşhisin doğrulanması için gerekli olduğu bildirilmiştir. [11, 12] Yalnız, son çalışmalar durumun taksonomik olarak daha karmaşık olduğunu göstermektedir.[13, 14]

Ambliyopi terimi Yunanca “donuk görme” anlamına gelen “amblys” ve “göz” anlamındaki “ops” sözcüklerinden oluşmaktadır. Albrecht Von Graefe “klinisyen hiçbir şey görmez ve hasta çok az görür” şeklinde ambliyopiyi tanımlamıştır.[15] Pratikte ambliyopinin tanımı iki göz arasında snellen eşeline göre en az iki sıra fark olması olarak tanımlanır ancak gerçek anlamda ambliyopi 20/20 sırasından birkaç harf görememekten el hareketi düzeyine kadar değişebilmektedir.

Ambliyopinin çocukların %1-4’üne etki ettiği düşünülmektedir, [12, 16-22] güncel populasyon çalışmalarında bu oran % 1,6 – 3,6 aralığına denk gelmiştir. [12, 16-18, 22, 23] Bu oran tıbbi olarak yetersiz hizmet görmüş populasyonlarda daha da artmaktadır. Çeşitli çalışmalarla ambliyopinin, çeşitli yaş dağılımlarındaki görme bozukluklarının nedenleri arasında ilk üçte yerini aldığı gösterilmiştir. [24-26]

Burian tarafından yapılan bir çalışmada ambliyopinin sol gözde daha fazla görüldüğü öne sürülmüştür. Genel olarak toplumda vücudun sağ tarafının dominant oluşu gerçektir. Bu da dominant olmayan taraftaki gözün baskılanmasına neden olarak ambliyopi gelişimine zemin hazırlayacaktır. Sol gözde ambliyopinin sağa göre daha sık görülmesi istatistiksel olarak da doğrulanmıştır.[27]

Ambliyopide kontralateral gözün ambliyobik göze göre küçük ama ölçülebilir kusurlara sahip olduğunu gösteren çeşitli kanıtlar da vardır. Bu sebeple kontralateral gözden “normal”, “ambliyop olmayan” ya da “sound” göz olarak bahsedilmemesi gerektiği belirtilir. Bunun yerine “dominant” göz terimi önerilir. Yalnız, bu terimin normal görüşteki dominant gözle karıştırılması ihtimali vardır. Bu yüzden bunun yerine “iyi” göz terimi kullanılması önerilmiştir.[28]

Ambliyopinin spesifik nörofizyolojik mekanizması; interoküler görüntü uyumsuzluğunun, interoküler inhibisyonun ilerleyişi sırasında interoküler sumasyonu azaltması ve bunun sonucu olarak da uyarıcı sinirsel bağlantıların, kortekste inhibitör bağlantıların korunmasına bağlı olarak etkisinin azalması olarak yorumlanabilir.[29]

Ambliyopi ortam opasitesi, oklüzyon, strabismus, anizometropi, düzeltilmemiş yüksek refraktif kusur gibi çok farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Frenkhauser ve Röhler, retinokortikal yolağın herhangi bir seviyesinde gelişme geriliği ile sonuçlanan farklı anomalilerin ambliyopi kapsamına girmesini önermişlerdir.[30] Bununla birlikte klinik ve hayvan modellerindeki çalışmaların sentezi sonucu; ambliyopinin nedenlerinin benzer olduğu ve anormal binoküler etkileşimin ve foveal patern görsel deprivasyonun veya her iki faktörün kombinasyonu sonucu ortaya çıktığı ifade edilmiştir.[1] Altta yatan nedene bakılmaksızın, çocuklarda ambliyopinin gelişme periyodu benzerdir. İlk 2-3 yaş, çocukların ambliyopiye en duyarlı oldukları yaştır ve duyarlılık çocuk 6-7 yaşına ulaşana kadar yani görsel gelişim tamamlanıp, retinokortikal yolların ve görsel merkezlerin anormal görsel girdilere dirençli olduğu döneme kadar azalarak devam eder. [31] Bu periyoddan sonra bile travmatik katarakta olduğu gibi deprivasyona bağlı olarak hafif düzeyde ambliyopi oluşabilir ve genellikle oklüzyon tedavisi ile görme keskinliği hızla geri döndürülebilir.

Supresyon ve anormal retinal korespondans gibi diğer duysal adaptasyonlar da ambliyopi ile aynı yaşlarda ortaya çıkar. Binoküler tek görmesi olan hastalarda bir gözde kaymanın ortaya çıkması kliniğe konfüzyon ve diplopi

olarak yansır. Konfüzyon klinikte nadir görülür; iki ayrı cisme ait görüntünün retinada aynı korespondan noktalara gelmesi sonucu gelişir; iki farklı görüntü üst üste binmiş olarak görünür. Diplopi ise aynı cisme ait görüntünün farklı korespondan retina noktalarına gelmesi sonucu ortaya çıkar. Böyle durumda adaptasyon mekanizmaları ile supresyon ve anormal korespondans gelişir.[32]

Ambliyopide binoküler görme, füzyon ve stereopsis gibi görsel fonksiyonları gerçekleştiren primer korteksin binoküler nöronları tutulur.[33] Temel ambliyojenik mekanizmalar benzer olmasına rağmen, strabismik ambliyopi, anizometropik ambliyopi ve görsel deprivasyon ambliyopisi arasında şiddet, geri dönüşüm ve psiko-fiziksel özellikler açısından klinik farklılıklar ortaya çıkar.

Ambliyop gözdeki görme azalmasının organik nedenlerle açıklanamaması, görsel fonksiyonların psikofiziksel ve elektrofizyolojik yöntemlerle araştırılmasını gündeme getirmiştir. Psikofiziksel yöntemler, bazı spesifik testlere ambliyop görsel sistemlerin verdiği yanıtlar ile normal görsel sistemlerin verdiği yanıtları kıyaslayan subjektif yöntemlerdir. Elektrofizyolojik yöntemler, genellikle fotopik uyarılara karşı normal ve ambliyop görsel sistemlerin değişik bölümlerinin verdiği elektriksel yanıtları kaydeden objektif yöntemlerdir. Psikofiziksel bulgular sonucunda görsel sistemin tamamının verdiği genel yanıt değerlendirilebilir. Fakat sistemin hangi aşamasında sorun olduğu lokalize edilemez. Bununla birlikte; elektrofizyolojik yöntemlerde retina ve santral sinir sisteminin ışıklı uyarana verdiği yanıtlar kaydedilir. Elektrofizyolojik yöntemler, psiko-fiziksel yöntemlerle kıyaslandığında retinal ve kortikal anomalilerin ayırıcı tanısında faydalıdır. Ambliyopide foveanın fizyolojik üstünlüğü kaybolur. Bu üstünlük fotopik fazın özelliğidir. Ambliyop göz fotopik koşullarda kötü fonksiyon gösterir ve karanlığa adapte olmuş normal bir göz gibi davranır. Klinikte; görme keskinliğindeki azalma, ambliyopinin etyolojisinden bağımsız olarak elle tutulur muayene bulgusu olmasına rağmen duysal ve motor fonksiyonlardaki büyük değişikliklerden sadece birisidir. Aferent görsel sistem retina ile striat korteks arasındaki herhangi bir noktada az kullanıma bağlı olarak etkilenebilmesine karşın

anormal binoküler etkileşimin anatomik olarak mümkün olabildiği tek yer striat kortektir.

AMBLİYOPİNİN SINIFLANDIRILMASI

Ambliyopi; geri dönüşümlü (fonksiyonel) ve geri dönüşümsüz (organik) olarak iki ana gruba ayrılır. Duysal girdilerden bağımsız olarak gelişen, anoksik oksipital beyin hasarı veya makuler skar, optik atrofi gibi göz veya beyne ait yapısal anomalilerden kaynaklanan organik ambliyopi mutlaka fonksiyonel ambliyopiden ayırt edilmelidir.[34]

Fonksiyonel ambliyopi erken çocukluk döneminde uygun görsel uyarıyla tedavi edildiğinde geri dönüşümlü olmasına rağmen organik ambliyopi görsel stimulasyon ile değişmez. Geri dönüşüm, anormal görsel uyarının başladığı andaki görsel bağlantıların gelişim evresine, deprivasyon süresine ve tedavinin başlama yaşına bağlıdır. Fonksiyonel ambliyopi çocuklardaki görme azlığının en sık nedenidir ve genel populasyonda %2-3 insidanda görülür.[35, 36] Anizometropik, strabismik ve deprivasyon ambliyopisi fonksiyonel ambliyopinin alt gruplarıdır.

FONKSİYONEL AMBLİYOPİ

Strabismik ambliyopi

Gözlerdeki paralelliğin bozulması nedeni ile fonksiyon dışı kalan gözün foveasından gelen girdilerin retinokortikal yolda aktif inhibisyonu nedeni ile oluşur ve her zaman tek taraflıdır. Strabismik ambliyopi ve supresyonun etyolojisi aynıdır. Ancak supresyonda monoküler görme keskinliği normal olup strabismik ambliyopide görme keskinliği monoküler ve binoküler koşullarda azalmıştır.

Şaşılığı olan bebeklerde çapraz fiksasyon varlığında bir görüşe göre ambliyopi gelişmeyeceği düşünülmüştür, fakat Dickey ve arkadaşları çapraz fiksasyonda % 50 oranında ambliyopi oluştuğunu göstermişlerdir.[37]

Strabismik ambliyopi ekzotropanyalılara kıyasla ezotropanyalı hastalarda daha sık görülür çünkü ekzotropanya sıklıkla intermitant özelliktedir. Ezotropanyalılarda ambliyopinin daha sık görülme nedenlerinden biri de retinokortikal yansımalarındaki nazotemporal asimetridir. Ezotropanyada kayan gözün foveası diğer gözün güçlü temporal yarısı ile rekabete girer. Ekzotropanyada ise kayan gözün foveası diğer gözün zayıf nazal yarısı ile rekabete girer.[38] Vertikal strabismuslu olgularda hastalar anormal baş pozisyonları geliştirerek füzyon yapabildiklerinden dolayı nadiren ambliyopi gelişir. Frandsen, yaptığı bir çalışmada küçük açılı kaymaları olan ezotroplarda ambliyopinin daha hafif olduğunu göstermiştir.[39] Ancak von Noorden ve Frank bu şekilde bir korelasyonu doğrulamamışlardır.[2]

Costenbader ve arkadaşları yaptıkları çalışmada şaşılığın süresi ile ambliyopi derinliği arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir.[40] Erken yaşta başlayan içe kaymalarda görme keskinliği daha düşük bulunmuştur. Strabismik ambliyopi hafif veya şiddetli olabilir ve bazı vakalarda ekzantrik fiksasyon ve 0,1'in altında görme keskinliği ile sonuçlanabilir.

Anizometropik ambliyopi

Anizometropi, ambliyopi gelişiminde tek başına bir risk faktörüdür. Ambliyopinin en sık nedenidir.[41] Asimetrik görüntü bulanıklığına yol açan refraksiyon kusurları arasındaki fark sonucu ortaya çıkar. Belirgin kaymanın eşlik etmediği anizometropik olgularda görme keskinliğinde azalma dışında herhangi bir ipucu göze çarpmaz. Aynı şekilde çoğu hasta göreceli olarak iyi stereopsise (70 ile 3000 second arc arasında) sahiptir.

Miyopik anizometropi, refraksiyon farkı 5 dioptriden fazla olmadığı sürece genellikle belirgin ambliyopiye neden olmaz. Ancak hipermetropik anizometropi sıklıkla şiddetli ambliyopi ile ilişkilidir. 1,5 D gibi küçük hipermetropi farkları belirgin ambliyopiye neden olabilirken, 3 D gibi anizometropi görme keskinliğini 0,1 düzeyine düşürebilen şiddetli ambliyopi ile sonuçlanabilir. Miyopik anizometropik ambliyopi, genellikle hafiftir ve geç çocukluk döneminde bile tedaviye cevap verebilir. Ancak hipermetropik ambliyopiyi 4-5 yaşlarından sonra tedavi etmek sıklıkla zordur. Bu farkın muhtemelen iki nedeni vardır. Birincisi, miyopi genellikle görsel gelişime izin verecek şekilde kritik periyottan sonra ortaya çıkar. İkinci neden, miyopik anizometropide daha fazla miyopik olan göz yakın görme, daha az miyopik olan göz uzak görme için kullanılır. Hipermetropik anizometropolar her zaman daha az akomodatif güç gerektirdiği için daha az hipermetrop olan gözlerini kullanırlar ve daha fazla hipermetrop olan gözlerini belirgin şekilde suprese ederler.[42]

Anizometropik hastalarda şaşılığın sık olmasından dolayı aralarındaki ilişki incelenmiş ve anizometropinin binokülerite gelişiminde bariyer olduğu, sonuçta şaşılığa neden olduğu belirtilmiştir. Bnooks ve arkadaşları [42] yapmış oldukları çalışmada, ambliyopi ve binoküleriteyi değerlendirilmiş ve 1,00 D anizometropinin dahi binokülerite kaybına neden olduğunu ve anizometropi değeri arttıkça binoküler fonksiyonlarda da kaybın arttığını vurgulamışlardır. Bu çalışmayı destekleyen çeşitli çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.[43,44] Ingram ve arkadaşları [45] ise anizometropinin ambliyopi ile ilişkili olduğunu belirterek, çocukta kayma olmasının ambliyopi insidansını etkilemediğini, ancak ambliyopi derinliğini arttırdığını vurgulamışlardır.

Anizometropinin düzeltilme zamanıyla ambliyopi gelişme riski arasında doğru orantı görülmektedir. Hipermetropik anizometropisi olan çocuk hem uzak hem yakına bakışta daha emetrop olan gözüne göre akomodasyonunu ayarlar ve hipermetropisi yüksek olan gözü bulanık bırakır. Miyopik anizometropide ise çocuk uzak için daha emetrop olan gözünü, yakın için miyop gözünü kullanarak her iki gözünüde fonksiyonel durumda tutmaktadır. Bu yüzden hipermetropik

anizometropisi olan çocuklar ambliyopi açısından daha fazla risk altındadırlar. Kutschke ve arkadaşlarının [46] çalışması; hipermetropik grubun refraksiyon düzeyinin miyopik gruptan daha düşük olduğu göstererek, hipermetropinin miyopiden daha ambliyojenik olduğunu vurgulamaktadır.

Anizometropik ambliyopisi olan her çocuğa refraksiyon tashihi yapılmalıdır [47]. Anizometropik tashihin yapılması gereken durumlar [22]:

Hipermetropi: +1.50- 2.00 D ve üzeri

Miyopi: -3.00- 4.00 D ve üzeri

Astigmatizma: 1.50 D ve üzeri

Ambliyopinin en sık nedeni olan anizometri ve refraktif kusurlar açısından özellikle çocukluk çağlarında uygun düzeltmeler yapılması ambliyopi gelişimini engelleyecektir.

ÇOCUKLARDA GÖRSEL GELİŞİM VE REFRAKSİYON:

EMETROPİZASYON

Aksial uzunluğun uzun veya kısa oluşunun meydana getirdiği etkinin, gözün refraktif elemanlarındaki değişikliklerle kompanse edilme eğilimine emetropizasyon denir. Yeni doğanın aksial uzunluğu ortalama 16,8 mm, korneanın kırıcı gücü ortalama 51,2 D, lensin kırıcı gücü 34,4 D' dir.[43, 44] Bazı gözlerde aksial uzunlukta beklenen artışta orantısız değişiklikler olur ve bu değişiklikleri, lens ve kornea kompanse edemezse göz miyopiye veya hipermetropiye kayar. Bu gelişimin poligenik, multifaktöriyel olduğu ve ailesel kalıtımla geçtiği kabul edilmektedir.[43, 45] Postnatal dönemde emetropizasyon gelişiminde kortikal veya oküler mekanizmaların varlığı gösterilmiştir. Kortikal etkiyi araştırmak için yapılan bir çalışmada; tavuklara intravitreal olarak retinal ganglion hücrelerin aksiyon

potansiyelini bloke eden tetradoksin verilmiştir. İzlemde ön segment ve lens gelişiminin bloke olduğu, fakat deprivasyonun tetiklediği vitreus kavitesi elongasyonunun ve miyopinin önlenemediği görülmüştür. Çalışmanın ileri dönemlerinde miyopik gözlerde retinal blokaja rağmen emetropizasyonun izlendiği, dolayısı ile emetropizasyon kontrolünde kortikal etkiden ziyade oküler faktörlerin rol oynadığı belirtilmiştir.[43, 46]

Oküler faktörler, fiziksel güçlere (kapak veya orbita hemanjiyomları, konjenital glokom) veya görsel deprivasyonlara (ptozis, lens kesafeti, korneal opasite) bağlı gelişebilir.[47] Aksiyel miyopi ile konjenital katarakt arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda bu iki etkenin birbirleriyle korele olduğu görülmektedir.[48] Bu görüşün aksine juvenil katarakt olgularını içeren bir çalışmada ise katarakt ameliyatı sonrası diğer gözle ameliyat olan gözün aksiyel uzunluğu karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir [48]. Von Alphen [49] yaptığı bir çalışmada; tavukların optik sinirleri kesilmiş ve izlemde kesi yapılan gözlerin var olan miyopi veya hipermetropiyi düzeltmek için büyümeye devam ettikleri görülmüştür. Stone ve arkadaşları görsel deprivasyonun retinadaki dopamin konsantrasyonunun azalmasına neden olduğunu göstermişlerdir.[50] Dopamin agonisti olan apomorfinin verilmesiyle hem miyopinin hemde aksiyel uzamanın sınırlandığı belirtilmiştir. Sonuç olarak yapılan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde; emetropizasyonun kontrolünde oküler faktörlerin daha etkili olduğu görülmektedir.

Hipermetropi

Hipermetropi kornea ve lensin kırıcılık güçlerinin az olduğu, rölatif olarak aksial uzunluğun kısa olduğu durumdur. Latent ve manifest olarak iki tipi vardır. Manifest hipermetropi ise fakültatif ve absölü olarak ikiye ayrılmaktadır. Hopkisson ve arkadaşlarının [51] 100 bebek üzerinde yaptıkları bir çalışmada; doğumdan sonra, 1. günde, 6. haftada, 3. ayda, 6. ayda ve 12. ayda siklopentolatla retinoskopi yapılmış. Doğumda bebeklerin %80'inde 2D'nin üzerinde hipermetropi, bunların %25'inde 4D'nin üzerinde hipermetropi görülmüştür. Hipermetropinin, bir yaşında

%5'e düştüğü gösterilmiştir. Doğumda bebeklerin %42'sinde 1 D'nin üzerinde görülen astigmatizmanın ise bir yaşında %15'e düştüğü gösterilmiştir. 5-12 aylık 426 bebek üzerinde yapılan başka bir çalışmada; bebeklerin %92'sinde 2 D'nin altında hipermetropinin, %3,4'ünde 2 D'nin üzerinde hipermetropinin, %4,6'sında miyopinin, %8,5'inde ise 1,5 D'nin altında astigmatizmanın olduğu gösterilmiştir [52]. şahin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise yenidoğan 206 bebeğin %60,7'sinde hipermetropi görölmüştür [53].

Karşılaştırmalı çalışmalarda doğumdan 7 yaşına kadar olan dönemde hipermetropinin arttığı, sonrasında miyopiye geçiş olduğu gösterilmiştir[54]. Kabul edilen bu görüşün aksine; Chan ve arkadaşları [55] hipermetropinin birinci, altıncı ve onuncu yaşlarda azaldığını belirtmişlerdir. Ingram ve arkadaşlarının [56] yaptıkları bir çalışmada kayma ve ambliyopi açısından bir yaşından sonra bilateral 2,5 D'nin üzerindeki değerlerin önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları topluca değerlendirildiğinde 12 aylık çocuklarda 3 D ve üzeri hipermetropinin düzeltilmediği taktirde ambliyopi ve kayma için risk oluşturduğu söylenebilir.

Çocuklarda hipermetropik tashihin yapılması gereken durumlar (kayma yoksa)[45] :

0- 1 yaş > +4.00 D

1- 2 yaş > +3.50 D

2- 6 yaş > +2.00 D

Miyopi

Kornea ve lensin kırma gücünün arttığı, aksial uzunluğun rölatif olarak uzun olduğu durumdur. Bebeklerde miyopi, hipermetropiye göre daha nadir görülür. Bu gruba prematür bebekler dahil değildir; prematür retinopatisi gelişmişse miyopi daha sık görülür ve erken çocuklukta kaybolması beklenmektedir. Nissenkorn ve arkadaşlarının [57] yaptıkları bir çalışmada; 42'sinde prematür retinopatisi olan 155

çocuk değerlendirilmiş, prematür retinopatisi olan çocuklarda miyopi riski olduğu vurgulanmıştır. Prematür retinopatisinde görülen miyopinin korneal, lentiküler veya aksiel olabileceği belirtilerek, bu konunun hala netlik kazanmadığı belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada miyopi prematürlerde %6,3 oranında görülürken, zamanında doğan bebeklerde %1,8 oranında görülmüştür [58]. Bu çalışmalara karşıt olarak Shapiro ve arkadaşları [59] 198 prematür bebeği 6 aylıktan 3,5 yaşına kadar takip ederek, değişen refraksiyonlarının zamanında doğan bebeklerle korele gittiğini göstermişlerdir. Sonuç olarak prematür bebeklerin refraksiyon açısından izlenmeleri gerekmektedir.

Miyopi otozomal dominant veya otozomal resesif geçebilir. Otozomal dominant geçen tipi geç çocukluk döneminde görülür ve yüksek diyoptrilere ulaşmaz. Otozomal resesif geçen tipi ise erken yaşta başlar, progresiftir, komplikasyonlar görülür ve gözün diğer konjenital hastalıkları ile beraberliği sıktır. Miyopi ile beraber görülen oküler hastalıklar; retinal ve koroidal distrofiler, ektopia lentis, prematür retinopatisi, albinizm ve miyelinli sinir lifi olarak sayılabilir. Miyopi ile beraber görülen sistemik hastalıklar ise homosistinüri, Ehler-Danlos, Weill-Marchesani, Stickler, Piere-Robin, Down ve Marfan sendromlarıdır.

Bir yaş altındaki çocukların dış dünyaları dar bir alanı kapsadığı için bu çocuklar 5 D'ye kadar olan miyopiyi tolere edebilmektedirler. Bir yaş üzerinde ise artık dış çevreleri genişlemeye başlamıştır. Bu çocuklara 3 D'nin üzeri verilmelidir. 3D'nin altı ise okul çağına kadar tolere edilebilmektedirler. [54] Yapılan bir çalışmada 4 yaş altında, bilateral 3D veya üzerinde miyopisi olan 45 çocuk 2 ayla, 7 yıl arasında değişen sürelerde takip edilmişler, bu dönemde çocukların %42'sinde kayma, %22'sinde ise ambliyopi izlenmiştir. [45] Okul çağındaki çocuklarda 1 D'nin üzerindeki numaralar verilmelidir. Ayrıca 7 yaşın üzerindeki çocuklarda 1 D'nin altındaki numaralarda çocuk uzağı görmede zorlanıyorsa yine refraksiyon tashihi yapılmalıdır [54].

Çocuklarda miyopik tashihin yapılması gereken durumlar (kayma yoksa) [45]:

< 1 yaşı: -6.00 D ve üzeri

1-6 yaşı: -3.00 D ve üzeri

> 6 yaşı: -1.00 D ve üzeri

Astigmatizma

Astigmatizma herhangi bir oküler refraktif elemana bağlı meydana gelebileceği gibi %90 olguda korneayla ilişkili bir nedenle oluşur. Doğumda yaşla beraber azalan bir astigmatizma görülmektedir. Yenidoğanda görülen bu astigmatizma kurala aykırıyken yaşla beraber aksında görülen değişikliklerle kurala uygun hale gelir. 0-1 yaş arasında astigmatizma izlenmeyen bebeklerde sonrasında astigmatizma gelişimi beklenmemektedir. 0-2 yaş arasında astigmatizma 2,5 D'ye kadar sıktır ve 2 yaşlarında kaybolma eğilimindedir.[45] Bu azalma görülüyorsa veya artan bir astigmatizma varsa ambliyojenik faktör oluşturmaktadır. Bu durumda astigmatizmanın tam tashihi yapılmalıdır. Okul çağındaki çocuklarda ise 1,5-2D'lik astigmatizma düzeltilmelidir.[45] Abrahamsson ve arkadaşlarının [60] yaptıkları bir çalışmada; bir yaşında 1D ve üzerinde astigmatı olan çocuklar 4 yıl izlenmiş ve sonuçta %7'sinde ambliyopi gelişimi gözlenmiştir. Fulton ve arkadaşlarının [61] yaptıkları çalışmada ise bir yaşında 1,5D'nin üzerinde astigmatizma görülme oranı %13 -%17 bulunmuş ve bu oranın 3,5 yaşında %7'ye düştüğü gösterilmiştir. 3 yaşa kadar kurala aykırı astigmatizma görülürken, 4 yaşa doğru azaldığı belirtilmektedir. Diğer bir çalışmada; astigmatizmanın bir yaş içinde 2,5- 4 D arasında olduğu, iki yaşından sonra 2 D'nin altına indiği gözlenmiştir.[62] 12 aylık çocuklarda 1D veya üzerinde olan 4 yaşa kadar devam eden özellikle oblik astigmatizma tashih edilmediği takdirde ambliyopi için risk oluşturmaktadır.[63]

Deprivasyon ambliyopisi

Küçük yaşlarda tek gözün herhangi bir nedenle kapalı kalmasıyla ortaya çıkar. Deprivasyonun oluşmasına, konjenital ve travmatik kataraktlar, yaygın kornea lekeleri, üveit, vitritis, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gibi optik saydamlığı bozan durumlar neden olur. Ayrıca dört yaş altı çocuklarda fiksasyon yapan gözde kapama sonrası hızla ambliyopi gelişebilir ve bu klinikte deprivasyon ambliyopisinin bir çeşiti sayılan "oklüzyon ambliyopisi " olarak tanımlanır.

ORGANİK AMBLİYOPİ

Herhangi bir göz patolojisi nedeni ile ambliyopinin ortaya çıktığı durumları ifade eder. Gözdeki ve görme yollarındaki patolojilere bağlı olarak ortaya çıkar ve tedavi şansı düşüktür. Organik ambliyopiyi deprivasyon ambliyopisinden ayırmak güçtür, aslında organik ambliyopide bir çeşit deprivasyon ambliyopisidir. Tüm ambliyopların % 10'unu teşkil eder; nistagmus, renkli görme bozuklukları ve ERG anomalileri eşlik eder. Özellikle çocuklarda fonksiyonel ve organik ambliyopinin birlikte bulunabileceği hatırd tutulmalıdır. Kushner 1981 ve 1984 yıllarında yaptığı çalışmalarda, optik sinir hipoplazisi ve optik sinir kısmi kolobomu olan hastalarda kapama tedavisi ile bir miktar görsel düzelme sağlandığını, bazı organik patolojilerin yalnız olmadıklarını ve tedavi edilmeleri gerektiğini ifade etmişlerdir.[64, 65]

AMBLİYOPİNİN PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Ambliyopi, yalnızca bir göz problemi değil, aynı zamanda görsel gelişimin duyarlı periyodu boyunca anormal görsel uyarılar sonucu oluşan bir beyin hasarı şeklinde değerlendirilebilir. Deneysel hayvan modellerinde değişik şekillerdeki ambliyopide lateral genikulat nukleus (LGN) ve striat kortekste yapısal ve

nörofizyolojik anomalilerin etyolojiden bağımsız olarak benzer olduğu ve foveal veya periferel retinal uyarının patern distorsiyonu, anormal binoküler etkileşim veya bu iki faktörün kombinasyonu olduğu sonucuna varılmıştır.[3-6, 66]

Ikeda, hayvan modelinde anormal görsel uyarının beyin gelişimi üzerindeki patolojik etkisini göstermiştir.[4] Von Noorden, anizometropik ve strabismik ambliyopi bulunan insanlarda benzer nöroanatomik değişiklikleri göstererek insan ve hayvan modelleri arasındaki köprüyü kurmuştur.[67, 68]

Ambliyopide kritik periyod

Kritik periyod ambliyopinin ortaya çıkacağı süre olarak kabaca tarif edilebilir. Bu kavram sayesinde ambliyopinin en erken ve en geç hangi yaşlarda başlayacağını izah etmek mümkün olacaktır. Bu periyod öncesi ortaya çıkan ambliyopilerde tedavi oldukça zordur. Ambliyopi kritik periyotdan ne kadar sonra ortaya çıkarsa tedavi şansı o kadar yüksektir. [69]

Von Noorden yaptığı bir başka çalışmada monoküler deprivasyonun yaklaşık 6 yaşa kadar meydana gelebileceğini ifade etmiştir. Eğer deprivasyon 30 aylıktan sonra meydana gelmişse tedaviye yanıt daha iyidir. Doğum ve bebeklikte başlayan deprivasyonda tedavi 2,5 yaşından sonra yapılacak olursa cevap zor alınır.[70]

Epelbaum tarafından yapılan bir diğer çalışmada şaşılığı olan ambliyop hastalarda kritik periyodun 3 yaşa kadar kuvvetli olduğu ve 8-12 yaşına kadar da devam ettiği belirtilmiştir.[71] Bunun yanında 3-10 yaşlarında ambliyopinin başladığı hastalarda hastalar kritik periyotta olmadıkları için tedaviye cevap daha iyi olacaktır.[72]

Ambliyopideki kortikal aktivitedeki azalma VEP testinde amplitüdde azalma olarak karşımıza çıkar. Normalde iki göz arasında %10'luk bir fark normal kabul edilir. Arden ve arkadaşları ambliyopide VEP ile tanı koymanın mümkün olduğunu ifade etmişlerdir.[73] Ambliyoplarda santral skotom ne kadar büyükse amplitüd o

kadar küçük olacaktır. Ayrıca görme artışı açısından değerlendirmede rutinde kullanılsa da VEP daha objektif bilgi verecektir.

Kontrast duyarlılık kaybı ambliyopide görme keskinliğinden bağımsız olarak ortaya çıkar. Büyük bir çalışmada kontrast duyarlılığın görme keskinliğinden bağımsız olduğu bulunmuştur.[74] Kontrast kaybı değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Strabismik ve bazı anizometropik ambliyoplarda sinus-dalgası-grating-temelli, kontrast duyarlılık fonksiyonu (CSF) normal olabilir veya sadece yüksek uzaysal frekansta bir tür hassaslık kaybı ya da bütün uzaysal frekanslarda bir hassaslık kaybı ortaya çıkabilir.[75] Tedavi ile strabismik ambliyoplar opto-tip görsel keskinlik değişikliği olmadan, kontrast hassaslığında iyileşme gösterebilir. Tedavi sonrası ölçümlerde görsel keskinlikte bozulma görülebilirken, kontrast duyarlılığında görülmez.

Kontur bütünleşmesi kaybı, görsel keskinlik ya da kontrast hassaslığı kaybıyla yeterli olarak açıklanamaz.[76] Kontur bütünleşmesi oklüzyona görme keskinliğine göre daha çabuk ve tam olarak cevap verir, görme keskinliğine göre daha fazla kayıp gösterebilir ve olağan durumlarda görme keskinliğine göre daha uzun (14 yaşa kadar) süre gelişir.[77]

Şaşılığa bağlı ambliyopide çok eskiden beri fiksasyonun ekzantrik olduğu bilinmektedir. Çeşitli araştırmalarda bu oran %25-75 arasında değişmektedir.

Bangerter fiksasyonları 3 gruba ayırmıştır:

- Santral fiksasyon; foveolar fiksasyondur.
- Ekzantrik fiksasyon; hayalin fovea alanı dışında olmasıdır.
- Sabit olmayan fiksasyon; belirli bölgede hayalin teşekkül etmemesidir.

Ekzantrik fiksasyon kendi içinde parafoveolar, paramakuler, periferik ekzantrik fiksasyon olarak alt gruplara ayrılmıştır. Ekzantrik fiksasyon ortaya çıktığı zaman genellikle ezodeviasyonda nazal, ekzodeviasyonda temporalde yer alır.[78] Fiksasyon ile görme keskinliği arasında bir ilişki mevcuttur. Fakat

ekzantrisine miktarı ile görme keskinliğinin orantılı olduğu söylenemez. Yani hasta foveolar fiksasyon ile tam da, 0,1 de görebilir. Srebro yaptığı bir çalışmada ambliyopide ekzantrik fiksasyonun tahmin edilenden daha fazla olduğunu göstermişlerdir.[79]

Binokülarite gelişimi öncesinde geçici unilateral ezodeviasyonun, alternasyonun ve konverjansın varlığı[80] ve binokülarite gelişimi ile birlikte “verjans” kazanımı, gözlerin birbirinden bağımsız olarak yaşama başladığını gösterir.[81, 82] Görsel gelişimin erken döneminde birincil görsel kortekste, sinaptik boşluk için olan interoküler sinirsel çekişme, monoküler baskın yerleşim durumuna sebep olabilecek bir hassaslığın varlığına işaret eder.[82] Bu hassaslığın göstergeleri şunlardır:

a) Normal bebeklerde değişken interoküler görme keskinliği farkları, stereo-keskinlik ile negatif korelasyon gösterir.[83]

b) Bilateral eşit form yoksunluğuyla yetiştirilmiş 5 maymundan 4’ü, yoksunluk sonrası kontrast duyarlılık açısından bir gözün diğerine üstünlüğünü göstermiştir.[84]

c) İnsanlarda ambliyopi, bilateral astigmatizmaya, özellikle de ayna görüntüsü (mirror-image) oblik astigmatizmaya cevap olarak gelişir.[85]

Gangliyon Hücre Tabakası

İnsan retinası anatomik olarak 10 tabakadan oluşmuştur.[86] Gangliyon hücreleri 8. tabakada bulunup, görme yollarının üçüncü nöronunu oluştururlar. İnsan gözünde 700.000 ile 2 milyon arasında gangliyon hücresi bulunur. Gangliyon hücre tabakası perifoveal bölgede 4 ile 6 hücre kalınlığında iken, perifere gidildikçe 2 hücre kalınlıkta olacak şekilde inceler. Ekvatorun periferinde ise inkomplet yapıda bir gangliyon hücre tabakası vardır.[86, 87] Gangliyon

hücreleri gözden beyne uzanan yegane retina hücreleridir. Gangliyon hücre aksonları talamusta bulunan lateral genikulat nukleusta sonlanırlar. Lateral genikulat nukleustaki retinal girdileri alan postsinaptik nöronlar primer görsel kortekse uzanırlar. Fetal hayatta gestasyonun son dönemlerine doğru retinal gangliyon hücre tabakasındaki hücrelerin sayısında hızlı bir düşüş yaşanır. On sekiz ve otuzuncu haftalarda gangliyon hücrelerinin sayısı 2,2 - 2,5 milyondur ve en yüksek düzeydedir. Bu dönemden sonra hücre sayısı hızla 1,5 - 1,7 milyona geriler.[88] Gestasyon sürecince optik disk akson sayıları da azalır. [89] On altı ile on yedinci haftalarda akson sayısı 3,7 milyon iken, erişkin optik sinirinde bu sayı 1,1 milyondur. Sıçan retinasında santral görsel nukleuslara ulaşan retinal gangliyon hücre sayısı postnatal 2. haftaya kadar en az %35 oranında azalır. [90]

Magno ve Parvo Hücreleri

Nörofizyolojik hayvan çalışmaları sonucu görsel bilgi iletimi için iki spesifik yolak ortaya çıkarılmıştır.[68, 91] Bu iki yolak farklı gangliyon hücrelerinden oluşmaktadır. Retinal bir görüntüden kaynaklanan gangliyon hücre uyarısı bu iki farklı yolakta eşzamanlı ve paralel olarak ilerler. Lateral genikulat nukleus, parvo hücreleri (P veya küçük) ve magno hücreleri (M veya büyük) tabakaları olarak ikiye ayrılır. Striat kortekste magno ve parvo hücre alıcıları farklı lameller ile ayrılmıştır ancak bağlantıyı sağlayan yolaklar vardır. Striat kortekste M hücrelerden gelen bilgi baskın olarak parieto-oksipital alanlara giderken, P hücrelerden gelen bilgi temporo-oksipital alanlara ulaşır. Magnoselüler tabaka (1-2. tabakalar) daha büyük hücreleri içerir; M ganglion hücrelerinden retinal input alır. Parvosellüler tabaka (3-6. tabakalar) P ganglion hücrelerinden yanıt alır. Parvo hücreleri renk, yüksek uzaysal frekans, ince iki nokta ayrımı ve stereopsise daha duyarlıdır ve santral görme alanı ve foveayı yansıtır. Magno hücreleri yön, hareket, hız, titreşim, kaba binoküler ayırım ve kaba stereopsise duyarlıdır. M hücreler parafoveal ve daha periferik retinayı yansıtır. M hücreler ‘nerede’ sorusuna açıklık kazandırırken; P hücreler durağan nesneleri tanımlar ve ‘ne’ sorusuna yanıt verirler. İki farklı yolak olmasına rağmen bu iki

sistem görsel bilgiyi oluşturmak için birlikte çalışırlar. İki nokta ayırımındaki bozuklukla seyreden patern deprivasyon ambliyopisi muhtemelen baskın olarak P hücre gelişiminin bozukluğu ile ilişkilidir. M hücre gelişimi de özellikle retinal görüntü farklılığı biraz daha fazla ise etkilenmiştir. M hücre gelişim bozukluğu da strabismus ve şiddetli monooküler görüntü bulanıklığında ortaya çıkar. M hücre gelişim bozukluğu, vertikal deviasyon, latent nistagmus gibi binoküler disosiyasyonun ortaya çıktığı durumlardaki motor anomalileri açıklayabilir. Bu motor fenomen, konjenital ezotrophia veya tek taraflı konjenital katarakt gibi erken binoküler görsel gelişimin etkilendiği klinik durumlarda görülür.

Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücrelerinin aksonlarından, nöroglial ve astrositik hücrelerden Oluşan bir tabakadır. Gangliyon hücrelerinin aksonları optik diskte toplanarak optik siniri meydana getirirler. Optik sinir ortalama 1-1,5 milyon aksondan meydana gelmiştir. Lamina kribrozadan geçene kadar lifler myelinsizdir.

Sinir lifleri retinada belirli bir düzen içinde dağılmışlardır. Maküladan gelen lifler optik diske düz olarak girerler ve makülopapüller demeti oluştururlar. Retinanın temporal yarısından gelen lifler üstten ve alttan makülopapüller demetin etrafını dolaşarak ark şeklini alırlar, nazal retina yarımından gelen lifler ise optik sinir başına direkt olarak ulaşırlar. Periferik retinada bulunan gangliyon hücrelerinin aksonları sinir lifi tabakasının derin katlarında bulunurken, optik diske yakın gangliyon hücrelerinin aksonları ise tabakanın yüzeyel katlarındadır. Sinir lifi tabakası peripapiller bölgede kalın iken, perifere gidildikçe incelikir .[86, 87, 92, 93]

Lateral Genikulat Nukleus

Lateral genikulat nukleus görme korteksi girdisi için temel sonlanmadır. Retinal aksonların %90'ı görsel bilgiyi striat kortekse taşıyan temel bir yapı olan

lateral genikulat nukleusta sonlanır. Bu yoldaki harabiyet sonucunda sınırlı uyarılar dışında görme algısı kaybolur.

Retinal ganglion hücreleri lateral genikulat nukleusa belli bir sırayla projekte olur. Her bir lateral genikulat nukleusta kontralateral görme alanının görüntüsü vardır. Somatik sistemde olduğu gibi her alan eşit temsil edilmez, fovea ve çevresi retina periferinden çok daha geniş temsil edilir. Fovea ve yakınındaki retinal ganglion hücreleri, merkezin küçük olmasını kompanse edecek şekilde daha yoğundur ve lateral genikulat nukleus ve görme korteksinde daha geniş bir alana yayılır. Lateral genikulat nukleus; hücre gövdeleri, akson ve dentritleri aracılığıyla ventralden dorsale doğru 6 ayrı tabakaya ayrılır. Her bir tabaka bir gözden girdi alır. Birinci, dördüncü ve altıncı tabakalar kontralateral nazal retinadan; ikinci, üçüncü ve beşinci tabakalar ipsilateral temporal retinadan girdi alır. Lateral genikulat nukleus görme bilgisinin işlenmesinde temel subkortikal tabakadır. Her bir lateral genikulat nukleus kontralateral görme alanının tam bir bilgisini taşır. Bu alanların tümü primer görme korteksine (17. alan) projekte olur.

Primer Görme Korteksi

Primer görme korteksi (Broadman 17.alanı), striat (çizgili) korteks adını alır. Posterior kutupta ve medial yüzde bulunur. Spesifik alanlar numaralandırılmış, retinanın üst kısmı kalkarin fissür altında, retina alt kısmı kalkarin fissür üstünde haritalanmıştır. Nöral demetin yaklaşık yarısı görme keskinliğinin en yoğun olduğu fovea ve çevresinin temsil edilmesiyle ilgilidir. Her bir yarım görme alanı karşı primer görme korteksinde temsil edilir.

Primer görme korteksi insanda yaklaşık 2 mm kalınlığında ve pial yüzey ile beyaz madde arasında altı tabakadan oluşur. Lateral genikulat nukleustan gelen lifler temel olarak 4. tabakada sonlanır, bu tabaka da 4 alt tabakaya bölünmüştür. Diğer lifler farklı tabakalarda sonlanmaktadır. M hücre aksonları temel olarak 4C α da, P hücre aksonları 4C β da sonlanır.

Korteks; geniş uzun dentritlere sahip, aksonları başka bölgelere projekte olan piramidal hücreler ve küçük, düz veya dikensi dentritlere sahip nonpiramidal hücreler olmak üzere 2 farklı tipte hücre bulundurur. Bilgi akışı, lateral genikulat nukleustan kortekse gelir, 4. tabakadaki dikensi hücrelerden piramidal hücrelere ve aşağı- yukarı yönde tabakalara yayılır.

Ambliyop hastalarda ambliyojenik etkenin aktive olduğu dönem (kritik periyotdan önce), bu aşamadaki görme yollarının maturasyonu, ambliyojenik etkenin aktif olduğu süre ve tedaviye başlama zamanı binoküler görmenin gelişmesi için en önemli faktörlerdir. Görme keskinliği ile bire bir olmasa da ilişkilidir[94]. Görsel uyarıların santral retinadaki kon hücrelerini yeteri kadar uyaramaması sonucu bu hücreleri görme merkezine bağlayan gangliyon hücreleri ile onların uzantısı olan parvoselüler X hücrelerinde hipoplaziye neden olmaktadır[95]. Genellikle ambliyop hastalarda görme yolları ve lateral genikulat nukleusta mevcut olan inhibisyon ve korteks tarafından uyarılan santral skotoma bağlı olarak derinlik hissi azalmıştır[96]. Deneysel olarak ambliyopi oluşturulan hayvan modellerinde 3 hafta içinde binoküler nöronların yarısında azalma olduğu, kortikal hücrelerde binoküler fonksiyonun bozulduğu, kontrast duyarlılığının azaldığı tespit edilmiştir[97].

Ambliyopi her ne kadar kortikal ve lateral genikulat temele sahip olsa da [98, 99], oküler anatomik bir yerleşime de sahip olup olmadığı uzun süre tartışılmıştır [100, 101]. Elektoretinogram bilgileri bu konuda fikir sahibi olmak için yetersiz kalmaktadır [100]. Yapay olarak anizometropik hale getirilmiş maymun gözünde yapılmış bir histolojik çalışmada [102], floresein angiografisinde, Stiles-Crawford etkisi ve görsel pigment üzerinde yapılan psikofizyolojik çalışmada [103] ve insan ambliyopilerinde foveanın klinik incelemesinde bulunamadığı gibi, [104] retinal bir anormallik bulunamamıştır. Ancak retinanın hassas olduğu dopaminerjik mekanizmalardan kaynaklanan, fizyolojik seviyede bir anormalliğin olabileceği öne sürülmüştür.[105]

İki güncel buluş dizisi olası oküler patolojiyi ortaya çıkarmak için gündeme gelmiştir. Birinci grup retinal sinir lifi tabakasına ait bulgulardır (RNFL). Lazer polarimetri tarama kullanan birçok çalışma ambliyop hastaların ambliyopik ve iyi durumdaki gözlerinin RNFL kalınlıkları arasında bir fark bulamamıştır.[101] Ancak, optik koherens tomografi (OCT) değerlendirmesi ile yapılan bir çalışma RNFL'nin anizometropik gözde iyi göze göre daha kalın olduğunu bulmuştur.[106] Bu buluşlar zıt öngörülerdir, çünkü insanlarda ambliyopide, lateral genikulat nukleusta hücre büzüşmesi olduğunu gösteren kanıtlar vardır[107, 108]. Bu da RNFL'nin daha kalın olmak yerine daha ince olmasını gerektirir. Ek olarak, RNFL kalınlık farkı strabismik ambliyoplarda gözlemlenmemiştir. [106] RNFL kalınlık farkını gösteren ambliyopik gözler, bu kalınlık ile görme keskinliği arasında belirgin bir bağlantı göstermemiştir.[106]

İkinci grupta optik diskte, normalin altında disk alanı ve aksiyel uzunluk olduğunu kanıtlayan sonuçlar bulunmuş, normalin altında miktarda hedef nukleusa bağlanan optik sinir lifi miktarı olduğunu öngörülerek ve artmış eksen uzunluğu/disk alanı oranını gösterilmiştir.[12, 109, 110] Bu yayınlar bir kaç faktör yüzünden karışıklığa yol açmıştır. Çalışmalardan biri normal kontrol grubu olmadan yapılmıştır. [111] Başka bir çalışma ise kontrol grubunda glokomatöz ve miyopik hastaları bulundurmıştır.[109] Daha esas olarak aynı çalışmada istatistiksel olarak optik disk boyutu ve sinir lifi sayısı arasında belirgin bir ilişki olmasına rağmen, bu ilişki 0,37, 0,47 ve 0,497 gibi hatırı sayılır çeşitlilik içeren küçük miktarlardadır. Bu çalışmaların en az birinde eksen uzunluğu ve disk alanı arasında lineer olmayan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Aslında, ilişkinin lineer olmayan olarak tanımlanması diskin π^2 olan alanını içermesindendir. Diğer bir deyişle, eksen uzunluğu ve disk yarıçapı arasında varsayımsal lineer bir ilişki vardır. Disk alanı hem yarıçapın hem de eksen uzunluğunun karesiyle artar. Bu önemli bir noktadır çünkü kare ile orantılı artış interoküler farkların daha fazla artmasını sağlar.

Başka iki çalışmada eksen uzunluğu /disk alanı oranını kullanmıştır. Ancak, bir taraftan bu anomalilerin non-ambliyopik anizometroplarda ve ezotroplarda, anizometropik ve ezotropik ambliyopların iyi gözlerinde meydana geldiği bulunmuş,

diğer taraftan da ambliyopların yarısı ya da daha azında olduğu gözlemlenmiştir. Ek olarak, ezotropik ambliyopların %26'sı normal hipermetroplarla aynı eksen uzunluğu /disk alanı oranına sahiptir ve anizotropik ambliyoplardan bir grubun oranı da standart sapma içerisinde. Diğer bir deyişle, bu disk bağlantılı anomaliler, burada bildirilmiş görsel açıklıklarının ambliyopların kendisinden ziyade ambliyopi risk faktörleriyle birleşmiş olup olmadığının sorgulanması gerekmektedir.[12]

AMBLİYOPİDE TEDAVİ

Ambliyopi tedavisinde amaç; ambliyopik gözün görme keskinliğini normal düzeyine getirmek, bu mümkün olamıyorsa ulaşılabilen en yüksek seviyeye getirerek görme keskinliğinin bu düzeyde kalmasını sağlamaktır. Ancak ambliyopi tedavisine başlamadan önce bu gözde ambliyopiye neden olacak organik patoloji varsa bunun giderilmesi (optik ortam opasiteleri, vitre içi hemorajiler gibi) gerekir. Sonrasında refraksiyon kusuru düzeltilmeli ve hasta yeniden değerlendirilmelidir. Ambliyopi tanısı kondu ise tedavi hemen başlamalıdır.

Ambliyopi, tanındığı yıllardan itibaren tedavisi üzerinde çalışılmış ve çeşitli metodlar denenmiş bir klinik tablodur. Tedavide en eski ve en sık kullanılan yöntem kapama yöntemidir. Fiksasyon yapan gözün kapatılması fikri 1743 yılında Buffon tarafından ileri sürülmüş ve kaymanın da ambliyopiye bağlı olarak ortaya çıktığını belirtilmiştir. Sattler ambliyopi tedavisinin her hastada faydalı olmadığını, hele ileri yaşlarda hiç etkili olmadığını öne sürmüştür. Bu arada çeşitli kimyasal ve elektriksel metodlarla tedavi prensipleri ortaya konulmuş ve Bangertler tarafından ambliyopi egzersizleri tarif edilmiştir.[8]

PLEOPTİK TEDAVİ

1940 yılında Bangerter tarafından ekzanterik fiksasyonlu ambliyopların tedavisi için geliştirilmiştir. Teknik olarak fovea korunarak, parlak bir ışıkla maküla uyarılır. Bu işlem için pleoptofor denilen bir oftalmaskop kullanılır. Sonrasında ışık çakmaları ile makülanın uyarılmasına devam edilir. Bu yöntem ile fiksasyonun santrale gelmesi hedeflenir. Tedaviye füzyon genişliğinin artırılması egzersizleri ile devam edilir.

Cüppers ise, makulayı ötiskop denilen alet ile uyarmıştır. Böylelikle elde ettiği ard hayalin yeri foveaya uyar. Ard hayalin devamı için ışık çakmalarından yararlanılır. Bu şekilde foveanın üstünlük sağlamasına çalışılmış olunur. Bu tedavi “Haidinger fırçaları” ile tamamlanır. Tedavi seansları arasında ambliyop göz kapatılır ve tedavi ile fiksasyon santral olduğu zaman kapama ambliyop olmayan göze yapılır.

Pleoptik ve kapama tedavilerini karşılaştıran bir çalışmada, pleoptik tedavinin kapama tedavisi ile aynı derecede başarılı olduğu belirtilmektedir.[112] Supresyonlu hastalarda, pleoptik ve kapama tedavilerini karşılaştıran diğer bir çalışmada 20/30’ luk görme keskinliği elde edilmesinde tedaviler arasında fark [112] bulunmamıştır. Yalnız pleoptik tedavide tedavi süresi daha kısadır denilmektedir. [113]

KAPAMA TEDAVİSİ

Hastanın fiksasyon yapan gözünün kapanarak ambliyop gözün fiksasyona zorlanması esasına dayanır. Kapama gözlük üzerinden olabileceği gibi cilt üzerindende olabilir. Aynı şekilde, Bangerter ve Steidele çocuğun gözlüğüne yapıştırılan ve ışığı az geçiren membranlar kullanılarak fiksasyon yapan gözde görüntünün azaltılmasına çalışmışlar.

Yapılacak kapama tedavisinde ilk bir yaşta, çocuklarda fiksasyon yapan gözde ambliyopinin ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle Von Noorden küçük çocuklarda ambliyopide 3 gün normal göze, 1 gün ambliyop göze kapamay önermektedir.[114]

Von Noorden ile Mackensen ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda ambliyop göze kapama yapıp, fiksasyonun silinmesi metodunun, doğrudan doğruya normal gözün kapatılması metoduna üstünlük taşımadığını göstermişlerdir. [115, 116] Fakat Burian çocukların alışması için ambliyop göze birkaç gün kapama önermektedir. [27] Tedavi süresi ile ilgili kesin bir fikir birliği yoktur. Genellikle iki göz eşitleninceye kadar ya da en az 3 aylık bir süre içinde ambliyop gözde görme artırılamayana kadar kapama tedavisine devam edilir. Ezotropyalı ambliyop hastalarda ambliyopinin tedavisi için ameliyatın ertelenmesinin gereksiz olduğu görüşü mevcuttur. Ameliyat sonrası tedavinin devam edilmesi ile motor ve duyu fonksiyonunda bir değişikliğin olmayacağı ileri sürülmüştür. Öncelik tedavinin ambliyopiye yoğunlaştırılması ve böylelikle supresyon skotomunun küçültülmesinin sağlanması ile bir miktar kaymada azalma olabilmektedir. Cerrahi ile kaymanın hemen düzeltilmesi aileleri ambliyopi tedavisinin ciddiyetinden uzaklaştırabilmektedir.

Kutschke anizometropik ambliyop hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %82'sinde görme keskinliği 0,5 ve üzerine çıkarılmıştır. Hastaların %18'inde görme tama çıkarılmıştır. Eğer hastalarda kompoze miyopik astigmatizma veya mikst astigmatizma mevcutsa, kapama tedavisine cevabın iyi olmadığı belirtilmiştir. Eğer hastalarda kapama tedavisi ile görme 0,5 düzeyine veya daha üstüne çıkarılırsa tedavi bırakıldıktan sonra görmede azalma olmayacağı belirtilmiştir. [42]

Oster'in yaptığı çalışmada, ambliyopi tedavisine en az üç yaşa kadar devam edilmesi gerektiği ifade edilmektedir. Bu dönem çocuklarda görmenin en fazla arttığı ve görme merkezinin gelişmeye devam ettiği dönem olarak ifade

edilmektedir. Kapama tedavisine daha ileri yaşlara kadar devam edilmesini önermektedirler.[117]

Tek taraflı yüksek miyoplarda tedavide önce refraksiyonun tam düzeltilmesi ve normal göze erken dönemde kapama önerilmektedir. Fakat bu tip hastalarda 0,5 ve üzeri görmeye %25 oranında ulaşabilirler.

KISA SÜRELİ KAPAMA

Kapama tedavisi ile birlikte, küçük şekillerin içlerinin boyanmasını ileri süren bir takım yöntemler geliştirilmiştir. Böylece, bu görme egzersizleri ile birlikte günlük kapama tedavisin süresinin kısaltılması da sağlanır. Bu şekilde günde 20-30 dakikalık kapama ve görme egzersizleri ile bazı hastalar ambliyopi tedavisinde uzun dönemli kapamaya benzer başarı elde edilmiştir. [118]

PENALİZASYON

Atropin penalizasyonu

Kapama tedavisinin zorlukları nedeni ile ilaçla tedavi fikri ortaya çıkmıştır. Fiksasyon yapan göze atropin önerilmektedir. Bazı klinisyenler bu uygulamanın kapama uygulayamayan hipermetropisi olan çocuklarda daha uygun olduğunu düşünmektedirler. Böylelikle hastaların ambliyop göz ile yakını ve uzağı, ambliyop olmayan gözle de uzağı görmeleri sağlanmış olur. Bu şekilde ambliyop göz görmeye zorlanmaktadır. Fakat atropinli gözün sikloplejiye rağmen akomodasyon yaptığı anlaşılmıştır. Bu yüzden 0,2 ve üzerindeki görme düzeyleri tedavi başarısı için gereklidir. Hastada belli bir düzen sağlandıktan sonra intermitant düzeye geçilebilir. Dilate olan gözün gözlük yardımı ile UV ışınlardan korunmasına özen gösterilmelidir. Atropin ile penalizasyon, optik penalizasyon ve veya kapama tedavisi ile kombine edilebilir.

Optik Penalizasyon

Farmakojik penalizasyona benzer sonuçlar elde edilen bir yöntemdir. Kapama tedavisine uyum sağlayamayan çocuklarda denenebilir. Genellikle 0,2 ve üzerinde görmesi olan hastalarda daha başarılıdır. Penalizasyon miktarına doğru karar verilebilmesi için uzak stereopsisin değerlendirilebildiği eşeller gereklidir. Hasta vektografik eşelde ambliyop gözünde refraktif düzeltmesi ile 0,5 görebileceği bir uzaklıkta oturduktan sonra gözlüğünün üzerine poloroid camlar takılır. Uzak görmenin ambliyop gözde daha iyi olduğu düzeye kadar sağlam gözün önüne konveks camlar +0,25 aralıklarla artırılarak yerleştirilir. Elde edilen değer hastanın sağlam gözünün uzak tashihini oluşturur.

CAM TEDAVİSİ

Bu tedavi metodunda amaç, görme sisteminde fonksiyonlarını kaybeden hücrelere tekrar fonksiyonlarını kazandırmaktır. Bu da en iyi yüksek kontrasttaki çizgiler ile mümkündür.

Birçok çalışmada CAM tedavisinin her türlü şaşılık türünde etkili olduğu bildirilmiştir. Watson ve arkadaşları en az 0,5'lik görme artışını başarı kabul ettikleri çalışmalarında %82 oranında başarı saptamışlar. Bu tedavide hastaların kliniğe bir gün gelmeleri yeterlidir. [119] Bu esnada hasta, CAM aletinin yüksek kontrasttaki 7 adet siyah beyaz çizgiden oluşan disklerine sırası ile bakar. Bu diskler dakikada bir tur atacak şekilde düzenlenmiştir. Tedavi sırasında normal göz kapatılarak ambliyop göz uyarılır.

Watson Sanaç ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, tam gün kapama, minimal kapama ve CAM tedavisini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada her yöntemin ilk tedavi olarak yapılması durumunda eşit etkide oldukları gözlenmiştir. Seçilen tedavinin başarılı olmadığı durumda diğer tedavi ile devam etmenin yararlı olacağı belirtilmiştir. Bu araştırmada %33 hastada hangi tedavi yapılırsa

yapılsın başarılı olmadığı görülmüş. Ambliyop hastaların tedavilerine ara verilmemesi gerektiği, diğer bir tedaviye ilk tedaviden yanıt alınamaması durumunda geçilmesi gerektiği belirtilmiştir.[118]

İLAÇLA TEDAVİ

Levodopa-Cardidopa

Ambliyopiye denenen diğer bir tedavi yöntemidir. Leguire (1993) yaptığı çalışmada ortama 0,48 /0,12 mg /kg levodopa /cardidopa ve kısmi kapama tedavisi alan hastalarda sadece kısmi kapama tedavisi alan hastalara göre 1,1 sıralık görme artışı saptamışlar. Bu tedavi yönteminde hastaların ilacı düzenli kullanmamaları ciddi bir problem olmuştur. İlacın etkisi geçicidir. Bu gibi nedenlerle diğer yöntemlerin yanında çok kabul görmüş bir yöntem değildir

VIDEO-GÖRÜNTÜ TEMELLİ TEDAVİ

Yaşlı ambliyoplarda oklüzyon tedavisinin etkisi arttırabilecek ya da onun yerini alabilecek bir uyarı bulmak için çeşitli girişimler olmuştur.[120] Video görüntüleri özellikle bazı oklüzyon çalışmalarında olmak üzere bu amaçla kullanılmıştır[120, 121]. Ayrıca ambliyopi fiksasyonunu ortalamak veya sabitleştirmek için bazı bio-feedback teknikleri de kullanılmıştır. Çift elektro-kod EEG analizine dayanan, video görüntüleri ve bio-feedbackini kombine eden bilgisayar temelli bir tedavi yönteminin varlığı rapor edilmiştir. [121, 122] Sistem, görüntüyü sadece EEG'nin sinyal spektrumlarından birkaçının özel algoritmayla eşleşmesi durumunda açar. Sekiz ile yirmisekiz yaş aralığında hastaların çift-maskeli, rastgele karıştırılmış, placebo kontrollü protokol kullandığı (n=10) bir başlangıç çalışmasında, 6 haftaya yaydırılmış 24 seanslık tedaviden sonra, tedavi grubunda

0.25 logMAR, placebo grubundaysa 0.05 logMAR gelişme bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir[123].

MAKULER FLİKER STİMULASYON TEDAVİSİ

Fliker Füzyon ve Kritik Fliker Füzyon Eşiği

Fliker füzyon eşiği görmenin fizyofiziği olarak kabul edilir. Aralıklı gelen ışık uyarılarının gözlemci tarafından tek bir uyarıymış gibi algılandığı andaki frekans değeri olarak tanımlanır. Her gün titreşen aydınlatma koşullarında binlerce kişi çalışırken, binlerce kişi de televizyonda ve sinemada bu belli frekansda titreşen görüntüler ile iç içedir. Aslında bu titreşen stimuluslar inceleme zamanının bir bölümünde fark edilebilseler de çoğu kez tek ve sürekli bir görüntü olarak algılanır. Çünkü bizler fliker füzyon dediğimiz kavram sayesinde ardışık uyarıları bütünleştirerek sabit ve sürekli bir stimulus olarak görürüz.

Vizüel sistem içinde her noktanın farklı kritik fliker füzyon eşiği vardır bu değer fotoreseptörlerde düşükken bazı retinal gangliyon hücrelerinde 250 Hz seviyesine kadar çıkar.

Ambliyopi patogenenezinde on, off, on-off gangliyon hücreler, postsinaptik hücreler, striat korteksteeki bağlantılı hücreler ve makülada dahil olmak üzere korteksteeki hücelere kadar bir çok farklı hücre grubu etkilenir.[7] Omurgalı hayvanlarda ve insanlarda 3 çeşit gangliyon hücre tipi vardır: on, off, on-off. On lifleri stimulus başında, off lifleri stimülasyonun sonunda ve on-off lifleri stimulusun hem başında hem sonunda cevap oluşturabiliyor.[7, 124] Bu liflerin her birinin dış genikulat cismin nöronları ile sinapsları vardır [9, 10]. Bu lifler fliker stimülasyona farklı bir şekilde cevap vermektedirler; alçak frekanslarda her bir stimülasyon önce “on” elemanlarında ve en son “off” elemanlarında cevap oluşturuyor. Daha yüksek frekansta ise “on-off” elemanlarından cevap alınıyor. Fliker frekansın artırılması ile füzyon frekansından

önce, önce “off” elemanları sonra “on-off” elemanları ve en son olarak da “on” elemanları cevap vermeyi kesiyor ve nihayet füzyon meydana geliyor. Füzyon mekanizması, stimulus öncesi “off” elemanları ve stimulus sonrası “on” elemanlarının inhibisyon fenomenlerinin varlığı ile oluşmaktadır. [7, 9, 10] [124] Ambliyopide santral kritik füzyon frekansının azaldığı gözlenmiştir.[125] Merkezi füzyon frekansından biraz düşük bir frekansa fliker stimülasyon kullanılması her üç çeşit gangliyon hücresinde ve liflerinde, genikulat cisimdeki postsinaptik hücrelerde bir cevap oluşturabiliyor.[7] Fliker stimülasyon ile açıklanan görsel potansiyel farklı bir kortikal projeksiyon belirtmektedir. Yüksek frekans (15-20 hz den fazla) primer görsel alanda bulunurken, orta frekans ikincil görme merkezi olan Broadmann 18. ve 19. alanlarındadır.[126-128] Bu bilgilerin ışığı altında ambliyopinin kortikal arızasının bulunduğu 17. alanı uyarmak için füzyonun biraz altında yüksek frekanslı fliker stimülasyon gerekliliği görülmektedir. Bu şekilde ambliyop gözün sensoryel girdisi artırılarak patolojik mekanizmaya dahil olan hücrelerin tam sensoryel bombardımanı oluşturulur.(on, on-off, off hücreleri, post-sinaptik hücreler; 17.alanın nöronları)

Polikromatik ışıkla yapılan bu stimülasyon, ektrafoveolar veya foveolar bölgeyi içerebilir ve ambliyopik bir merkezi skotomun varlığı ile bu etki eksik veya zararlı olabilir. Bu durumdan kaçınmak için 620-720 nm arasında monokromatik kırmızı ışık kullanılması ile elektif bir makula stimülasyonu sağlanacaktır.(makula, bu dalga boyuna hassastır)[129, 130] .

Bu hücrelerin uyarılarak normal fonksiyonlarına döndürülmesi düşüncesi ile fliker stimulatör kullanımını ortaya atılmıştır. Kliniğimizde aynı prensiple çalışan ambliyomat olarak isimlendirilmiş bir bilgisayar programı ile çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Tıp fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Şaşılık ve Ortoptik bölümüne başvurmuş olan ve klinik değerlendirmeler sonucu ambliyopi tanısı almış hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalar arasında başvuru anında veya tanı konulduğu zaman güvenilir vizyon ifadesi olan, takiplerine istenen aralıklarla devam etmiş ve yeterli takip süresine sahip, tedavi uyumu istenilen düzeyde olanlar çalışmaya dahil edildi.

Başvuru anında vizyon ifadesi olmayıp ambliyopi tedavisine başlanan veya vizyon ifadesi güvenilir olmayan, yeterli ve düzenli takipleri olmayan, tedavi uyumu düşük, başvuru yaşı 4'ten küçük, 13'ten büyük hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar; verilen tedavi yöntemleri ve öncesinde verilmiş olan tedavi yöntemleri dikkate alınarak; makuler fliker stimulasyon tedavisi alanlar, kapama tedavisi sonrasında makuler fliker stimulasyon tedavisi alanlar ve CAM tedavisi sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alanlar, kapama tedavisi alanlar ve CAM tedavisi alanlar olarak 5 ayrı tedavi gruba ayrıldı.

Tüm hastalar başvuru anından başlayarak son takiplerine kadar rutin oftalmolojik muayenelerinde görüldü. Her muayenede hastaların Snellen eşelinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), Hirschberg testi, açma, kapama ve alternan kapama-açma testleri ile manifest kayma varlığı, dominant göz varlığı, alternan fiksasyon varlığı ve fiksasyon durumu değerlendirildi. Gözlerinde kayması olan hastaların uzakta ve yakında prizma örtme testi ile kayma dereceleri incelendi. Hastaların binoküler görmelerini değerlendirmek için sinoptofor ölçümünden, Worth 4 nokta testinden ve Randot testlerinden yararlanıldı. Biomikroskobik muayene ile her hastanın ön segment muayenesi ve indirekt oftalmoskopi ile arka segment değerlendirilmeleri yapıldı. Refraktif ölçümler sikloplejik damla kullanılarak alınabilen hastalarda otorefraktometre ile

alınamayan, koperasyonu zayıf ya da yaşı küçük hastalarda skiaskopi cetvelleri yardımı ile alındı. Refraktif kusuru olan tüm hastalara şaşılık durumlarına uygun, ortooptik kurallar çerçevesinde gözlük numaraları reçete edildi.

Kapama tedavisi uygulaması part-time olarak uygulandı. Hastaların kapama esnasında ambliyop gözlerini fiksasyona teşvik etmek için ailelere yapmaları gereken işlemler anlatıldı. (ders çalışmak, oyun oynamak, kitap okumak, televizyon izlemek, boncuk dizmek gibi) Hastalara kapama tedavisi önerilirken günlük kapama süresi hastaların yaşları ve ambliyopinin derinliğine göre belirlendi. (yaş artıkça ve ambliyopi derinliği arttıkça günlük kapama süresi artırıldı). Kapama tedavileri ambliyop gözün görme keskinliğinin iyi olan göze eşitlenmesi, gözlerde alternans varlığının yerleşmesi ve birbirini takip eden 4-5 kontrol muayenesinde tedaviye uyum olduğu halde görme keskinliğinde artış olmaması durumunda sonlandırıldı. Kapama tedavisine uyum sorunu olduğu düşünülen olgularda kapama tedavisi süresi uzatıldı ve aile tedaviye uyumun önemi açısından tekrar bilgilendirildi.

Makuler fliker stimülasyon tedavisi yapılan hastalar her tedavi programı için 10 seans kliniğimize çağırıldı. Seanslar toplam 15 dakika sürecek şekilde hastanın ambliyop olmayan gözü kapatılarak ambliyop gözü ile (refraktif kusuru varsa gözlüğü veya lensi ile) bilgisayar ekranı önünde uygulandı. Çalışma için geliştirilen bilgisayar programı monitör üzerinde frekansı önceden saptanıp ayarlanabilen 3,3 mm çaplı kırmızı uyarıcı kontrol ediyordu. Hastalardan 50 cm mesafeden maküler kritik füzyon frekansına (7 Hz) yakın frekansta yanıp sönen kırmızı simülasyon uyarıcısını fiks etmeleri istendi. Özellikle dikkat problemi olanlar ve küçük yaştaki hasta grupları konsantrasyon açısından takip edilerek seans tamamlatıldı. Seansını tamamlayan hastalar tedavi programına gün aşırı seans alacak şekilde devam ettirildi.

CAM tedavisinde ise hastanın diğer gözü kapatılarak ambliyop göze haftada 1 kez toplamda 6 hafta tedavi uygulandı. Her seansta 14 dakika boyunca değişik uzaysal frekansta, yüksek kontrastta siyah beyaz şeritler bulunan 7 ayrı

disk her biri dakikada bir turluk hız ile iki dakika döndürülerek hastaya saydam levhada çizim ve boyama yaptırıldı. Tedavi esnasında ve sonrasında hastaların ambliyop olmayan gözlerine haftada 2 gün yarımşar saat kapama önerildi.

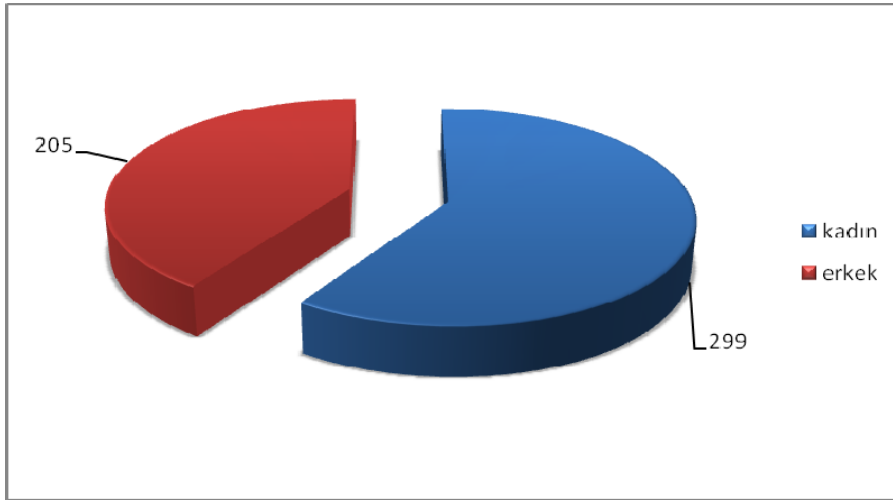
Makuler fliker stimulasyon tedavisi öncesinde kapama tedavisi veya CAM tedavisi uygulanmış olmasına rağmen görme keskinliğinde beklenen düzeyde gelişme sağlanamayan veya görme keskinliğindeki artış sağlanmasına rağmen gerileme gösteren hastalar kapama sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alanlar ve CAM sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alanlar grubu olarak değerlendirmeye alındı.

Hastalarımızın tedavi sonrası dönemlerdeki görme keskinliği artışının snellen eşelinde 2 sıra veya daha fazla olması halinde tedavi yöntemi başarılı kabul edilirken, 2 sıra altındaki kalan görme keskinliği artışları durumunda tedavi yöntemi başarısız kabul edildi. Tüm tedavi gruplarında hastaların tedavi sonrasındaki 3.ayda, 1.yılda ve 3.yılda görme keskinliklerinin durumu değerlendirilerek ambliyopide makuler fliker stimulasyon tedavisinin yeri ve görme keskinliği artışı üzerindeki kalıcı etkisi incelendi.

İstatistiksel analiz SPSS for Windows 17.0 (Statistical Product and Service Solutions, Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı ile gerçekleştirildi.Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov – Smirnov dağılım testi kullanıldı.Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılması Independent Samples T testi ve eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkların testi Paired- Samples T testi ile yapıldı. Sonuçlar %95 güvenlik aralığında anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

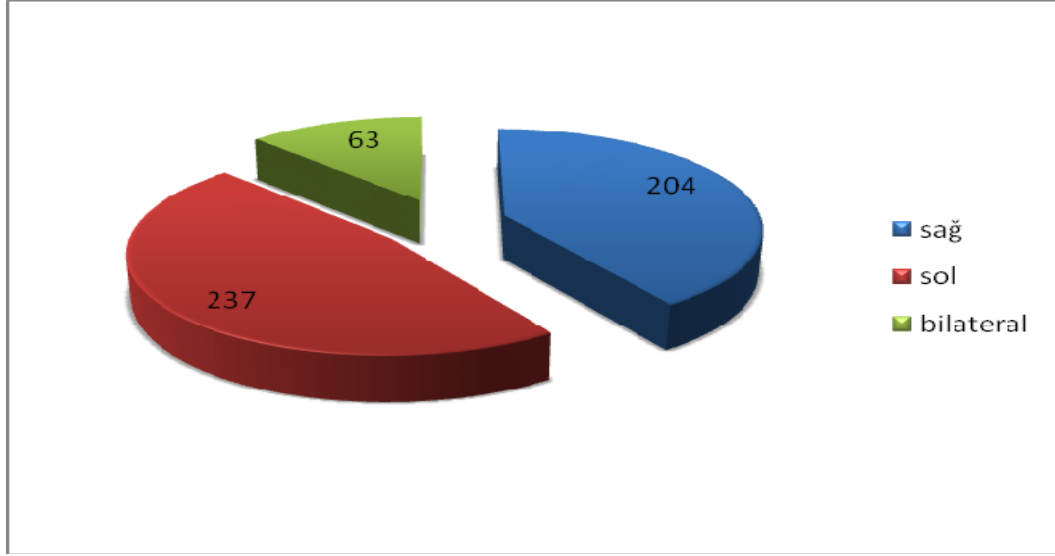
BULGULAR

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi şaşılık ve ortoptik departmanı tarafından takip edilen 205 erkek (%40,7), 299 kadın (%59,7), toplam 504 hastanın 567 gözü alındı. **Şekil 1**'de hastaların cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 1: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Çalışmamızda ambliyopi 237 hastada sol gözde, 204 hastada sağ gözde saptandı. 63 hastada bilateral ambliyopi saptanmıştır. **Şekil 2**'de ambliyopinin lateralite dağılımı verilmiştir.



Şekil 2: Ambliyopinin Lateralite Dağılımı

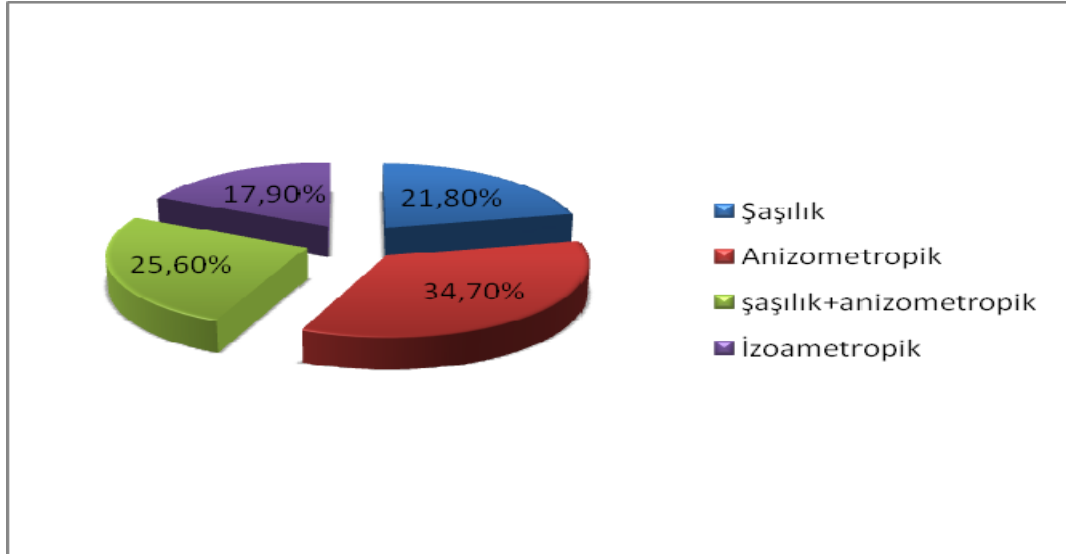
Genel demografik özelliklere baktığımızda hastaların en küçüğü 4, en büyüğü 13 yaşında olmak üzere ortalama yaşları $5,76 \pm 2,25$ yılıdır. Hastaların ortalama refraktif kusuru $3,96 \pm 3,05$ D değerindeydi. Hastaların takip süresi 4 ile 22 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama takip süresi $9,75 \pm 5,27$ yılıdır.

Hastaların ortalama EİDGK ilk muayenelerinde $0,43 \pm 0,21$, tedavi öncesinde $0,44 \pm 0,21$ düzeyinde bulundu. Tedavi sonrası dönemlerde ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 3.ayda $0,7 \pm 0,27$, 1.yılda $0,66 \pm 0,29$ ve 3.yılda $0,64 \pm 0,29$ düzeyinde saptandı. Hastaların genel demografik özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Çalışmaya aldığımız hastaların 175'i anizometropik ambliyopi (%34,7), 110'u strabismik ambliyopi (%21,8), 129'u strabismik+anizometropik (mikst grup) ambliyopi (%25,6) ve 90'ı izometropik ambliyopi (%17,9) tanısı almıştı. Hastaların etyolojiye göre dağılımı **Şekil 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların Genel Demografik özellikleri

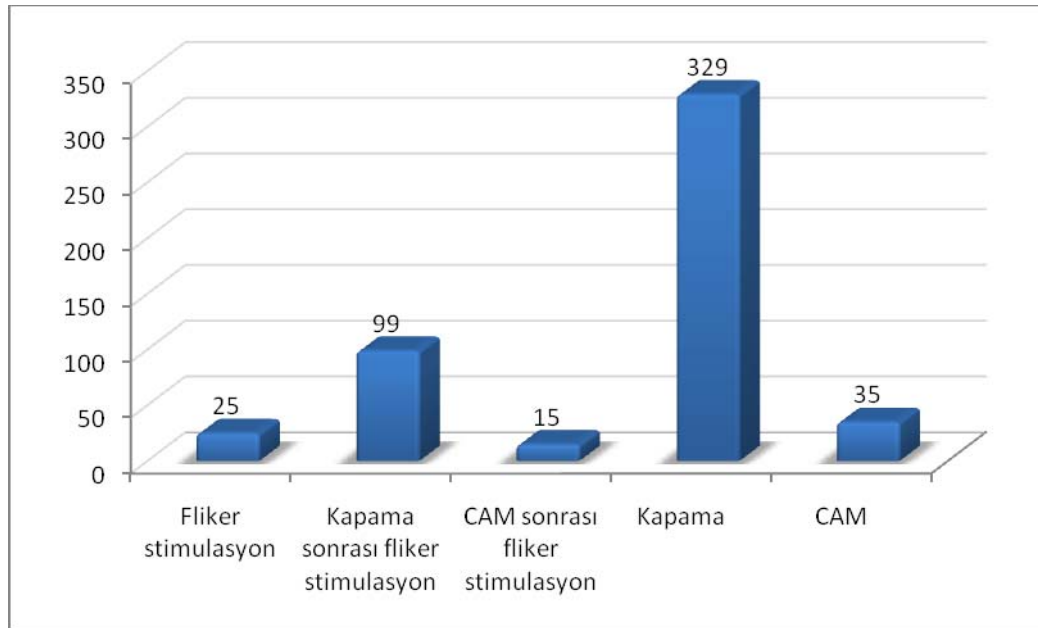
	Ortalama	Standard sapma($\pm$)
Yaş	5,76	2,25
Sferik ekivalan	3,96	3,05
Tedavi öncesi EİDGK	0,44	0,21
Tedavi sonrası 3.ayda EİDGK	0,70	0,27
Tedavi sonrası 1.yılda EİDGK	0,66	0,29
Tedavi sonrası 3.yılda EİDGK	0,64	0,29



Şekil 3: Hastaların Etiyolojiye Göre Dağılımı

Çalışmamızda 25 (%5) hastaya makuler fliker stimulasyon tedavisi , 99 hastaya (%19,6) kapama sonrasında Makuler fliker stimulasyon tedavisi, 15 hastaya (%2,8) CAM sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi, 330 hastaya (%65,7) kapama tedavisi, 35 hastaya (%7) CAM tedavisi uygulanmıştır. Hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı **Şekil 4**'te verilmiştir. **Tablo 2**' de ise hastaların etyolojilerine ve tedavi gruplarına göre dağılımı gösterilmiştir.

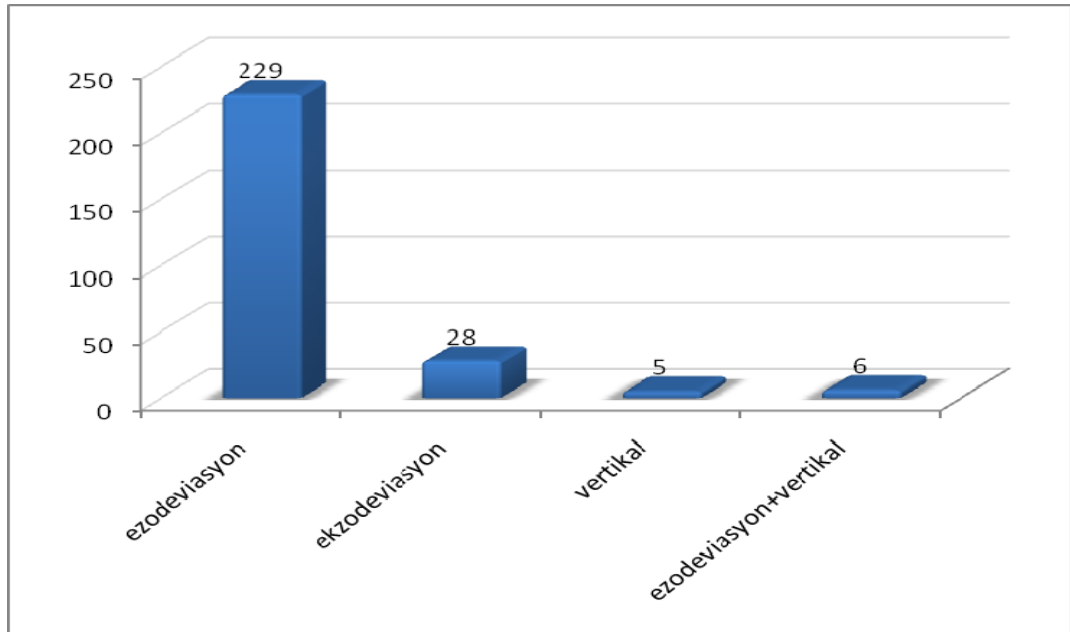
Çalışmaya aldığımız hastalarımızdan 268'inde şaşılık saptanmıştır. Bunların 229'unda (%85,45) ezodeviasyon, 28'inde (%10,45) ekzodeviasyon, 5'inde (%1,9) vertikal kayma ve 6'sında (%2,2) mikst tip kayma saptadık. **Şekil 5**'te kayması olan hastaların şaşılık tiplerine göre dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 4: Hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı

Tablo 2: Hastaların Etiyolojilerine ve Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı

	Etiyoloji				Total
	Şaşılık	Anizometropik	Şaşılık + anizometropik	İzoametropik	
Makuler fliker stimulasyon	6	7	3	9	25
Kapama sonrası Makuler fliker stimulasyon	21	44	18	15	99
CAM sonrası Makuler fliker stimulasyon	2	6	4	2	15
Kapama	75	105	92	57	330
CAM	6	12	12	5	35
Total	110	174	129	88	504

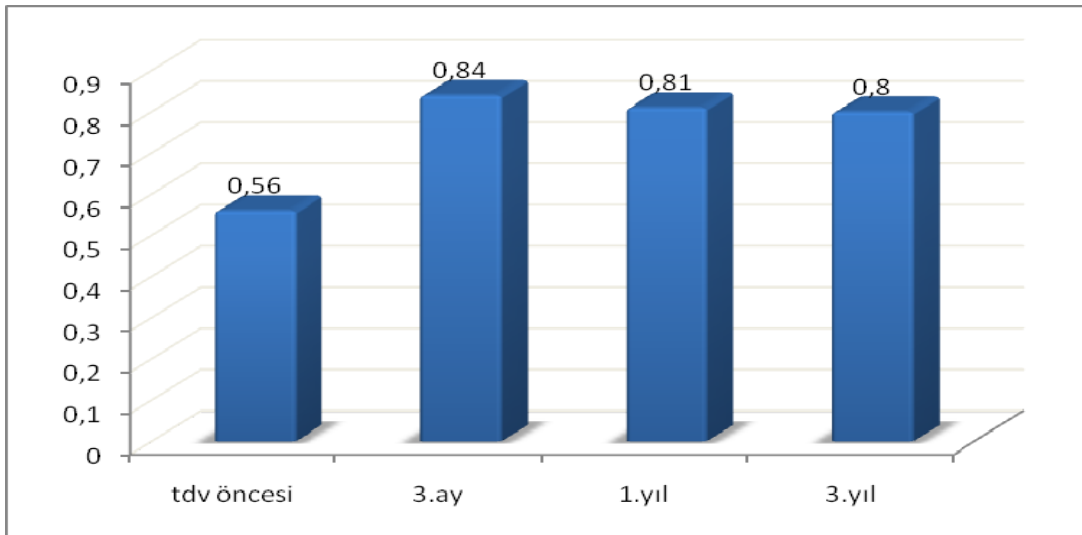


Şekil 5: Kayması Olan Hastaların Şaşılık Tiplerine Göre Dağılımı

Çalışmamızda makuler fliker stimulasyon tedavisi uygulanmış olan hastalarda ortalama makuler fliker stimulasyon uygulama yaşı $7,14 \pm 2,21$, CAM tedavisi almış olan hastalarda ortalama CAM uygulanma yaşı $6,46 \pm 1,88$, şaşılılığı nedeni ile opere olmuş hastalarda ortalama cerrahi yaşı $6,27 \pm 3,16$ olarak saptandı. Kayması olan hastalarda ortalama kayma miktarı yakında $27,67 \pm 16,82$ prizma dioptri (PD) ve uzakta $26,72 \pm 17,52$ prizma dioptri (PD) düzeyinde bulundu.

Sadece Makuler Fliker Stimulasyon Tedavisi Alan Hastalar;

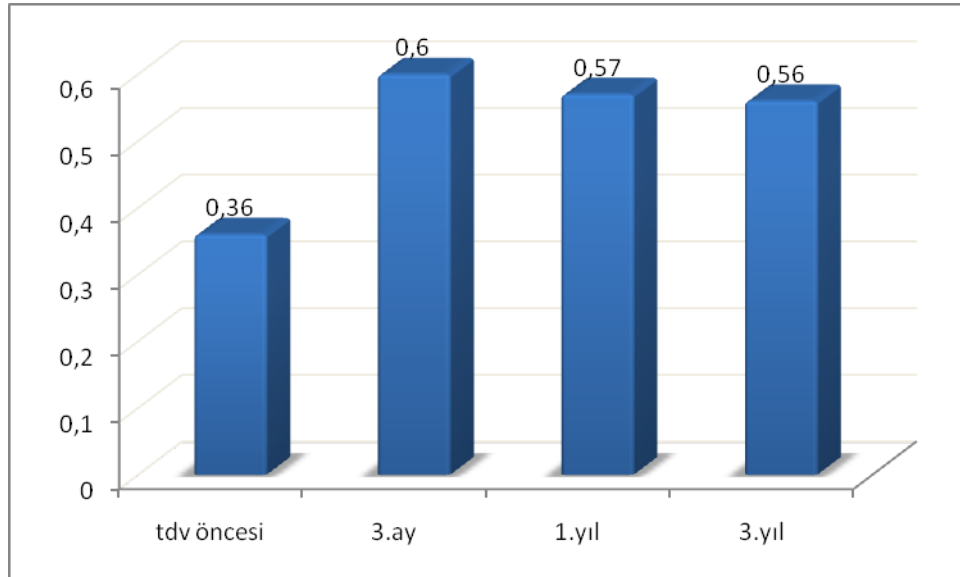
Sadece Makuler fliker stimulasyon tedavisi alan grupta; tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 1.yıl, 3.yılda istatistiksel olarak anlamlı vizyon artışı saptandı ($p < 0,05$). Tedavi sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte görme keskinliğinde bir miktar azalma (EİDGK:3 ay>1.yıl>3.yıl) ($p > 0,05$) saptandı. **Şekil 6**'da sadece makuler fliker stimulasyon tedavisi alan grubun takip dönemindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi gösterilmiştir.



Şekil 6: Sadece Makuler Fliker Stimulasyon Tedavisi Alan Grubun Takip Dönemindeki En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği Değişimi

Kapama Sonrası Makuler Fliker Stimulasyon Tedavisi Alan Hastalar;

Çalışmamızda kapama sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alan grupta; tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 1.yıl, 3.yılda istatistiksel olarak anlamlı vizyon artışı saptandı ($p<0,05$). Tedavi sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte görme keskinliğinde bir miktar azalma (EİDGK:3 ay>1.yıl> 3.yıl) saptandı($p>0,05$). **Şekil 7**'de kapama sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alan grubun takip dönemindeki vizyon değişimi gösterilmiştir.

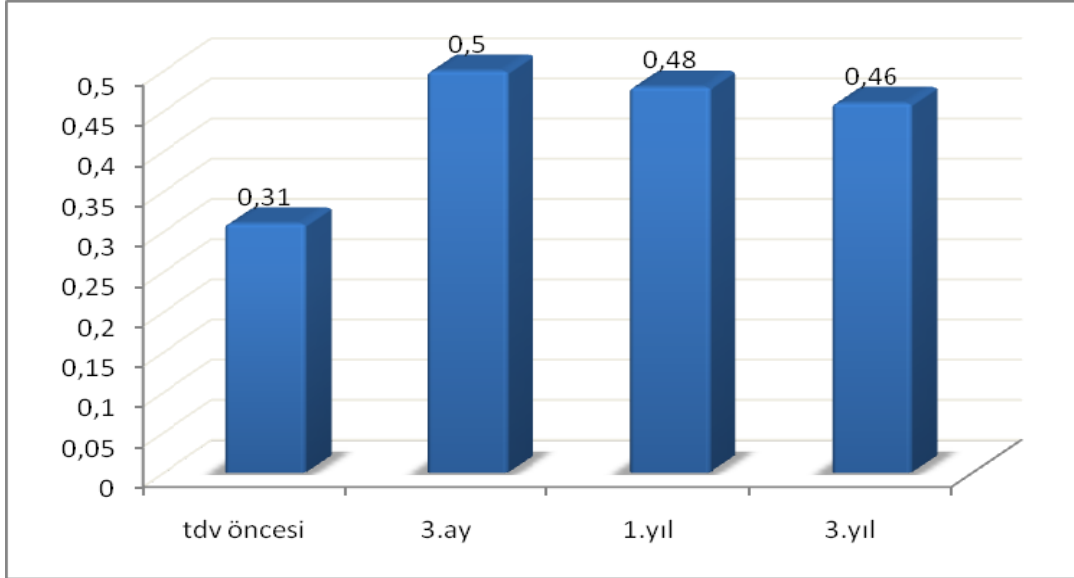


Şekil 7: Kapama Sonrası Makuler Fliker Stimulasyon Tedavisi Alan Grubun Takip Dönemindeki Vizyon Değişimi

CAM Tedavisi Sonrası Makuler Fliker Stimulasyon Alan Hastalar;

Çalışmamızda CAM sonrası Makuler fliker stimulasyon tedavisi alan grupta; tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 1.yıl, 3.yılda istatistiksel olarak anlamlı görme keskinliği artışı saptanmıştır ($p<0,05$). Tedavi sonrası dönemler arasında istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte görme keskinliğinde azalma (EİDGK:3 ay>1.yıl>

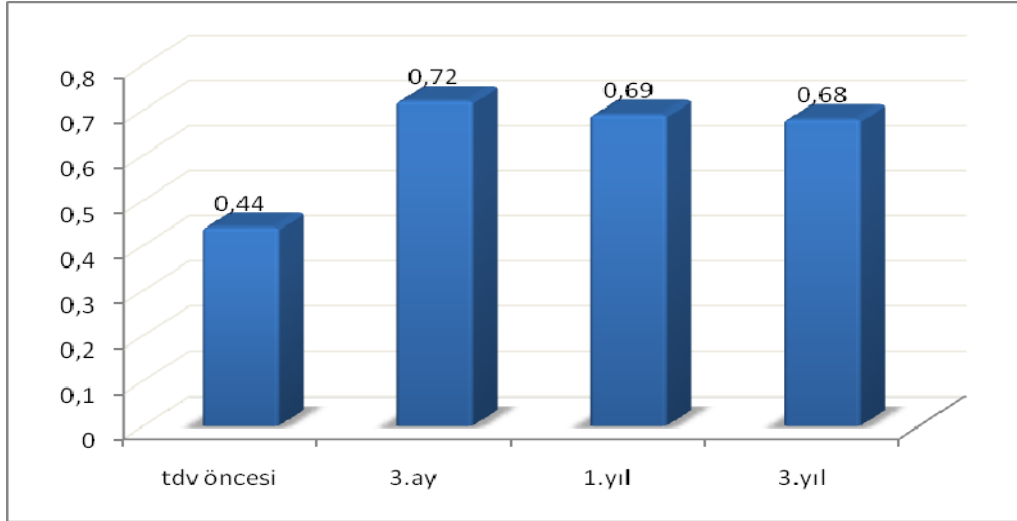
3.yıl) saptanmıştır ($P>0,05$). **Şekil 8**'de CAM sonrası maküler fliker stimülasyon tedavisi alan grubun takip dönemindeki vizyon değişimi gösterilmiştir.



Şekil 8: CAM Sonrası Maküler Fliker Stimülasyon Tedavisi Alan Grubun Takip Dönemindeki Vizyon Değişimi

Kapama Tedavisi Alan Hastalar;

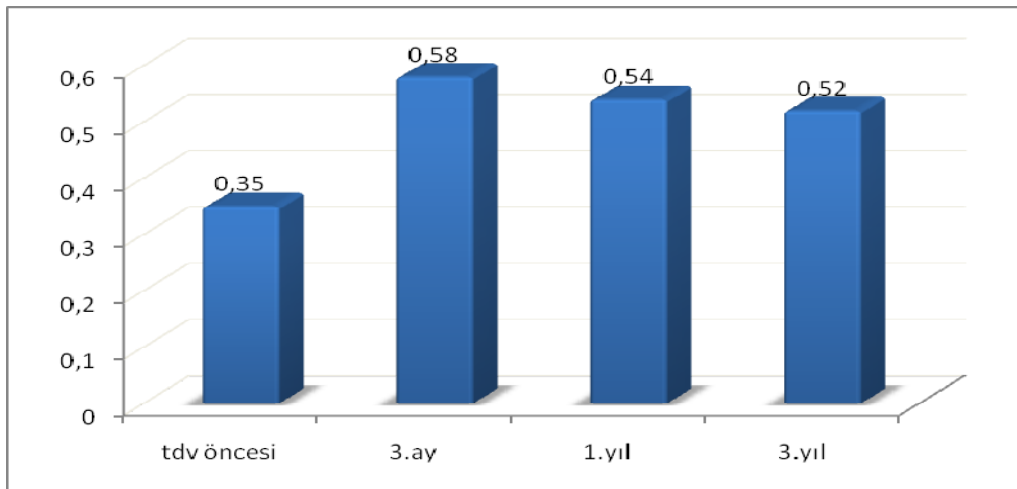
Kapama tedavisi alan grupta; tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay, 1.yıl, 3.yılda istatistiksel olarak anlamlı vizyon artışı ($p<0,05$) saptandı ve tedavi sonrası dönemler arasında istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte görme keskinliğinde azalma (EİDGK:3 ay>1.yıl> 3.yıl) saptandı ($p>0,05$). **Şekil 9**'da kapama tedavisi alan grubun takip dönemindeki vizyon değişimi gösterilmiştir.



Şekil 9: Kapama Tedavisi Alan Grubun Takip Dönemindeki Vizyon Değişimi

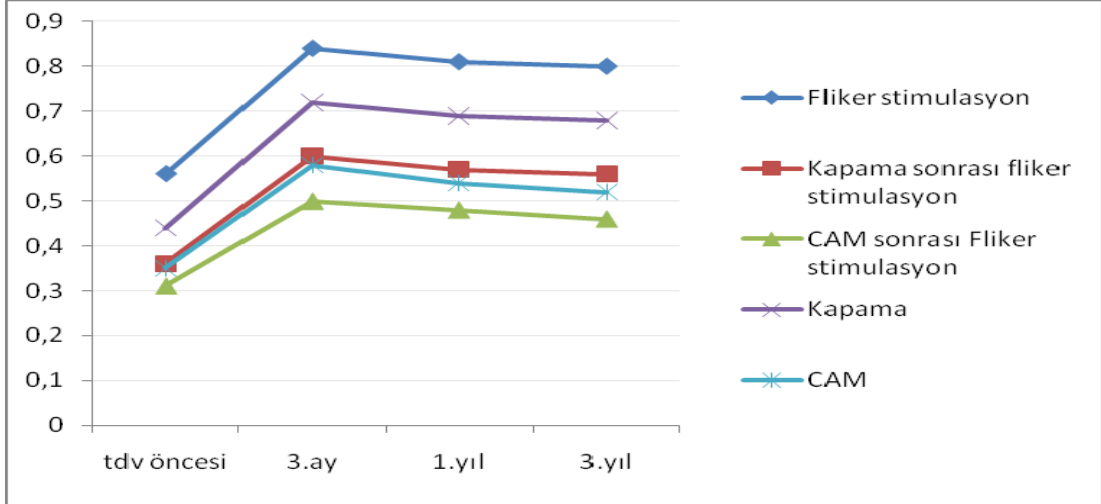
CAM Tedavisi Alan Hastalar;

CAM tedavisi alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3.ay, 1.yıl, 3.yılda görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,05$). Tedavi sonrası dönemlerden 3.ay ile 1.yıl, 3.ay ile 3.yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,05$) saptanırken tedavi sonrası 1.yıl ile 3.yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). **Şekil 10**'da CAM tedavisi almış olan grubun takiplerindeki vizyon değişimi gösterilmiştir.

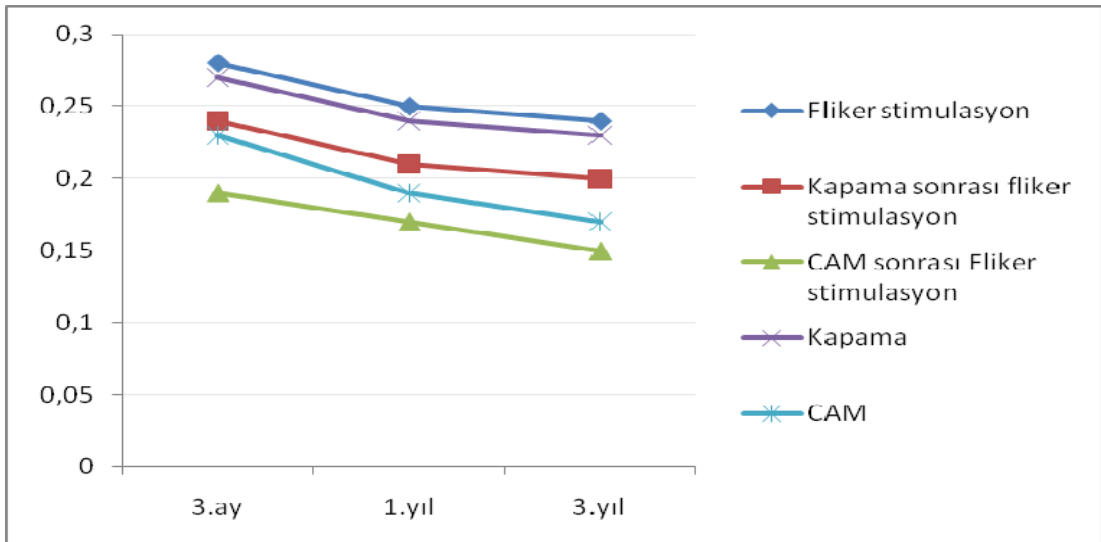


Şekil 10: CAM Tedavisi Almış Olan Grubun Takiplerindeki Vizyon Değişimi

Tüm tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası dönemlerdeki ortalama görme keskinliği değişimi **Şekil 11**'de, tedavi gruplarındaki ortalama vizyon artışının tedavi sonrası dönemlerdeki değişimi ise **Şekil 12**'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Tüm Tedavi Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemlerdeki Ortalama Vizyon Değişimi



Şekil 12: Tedavi Gruplarındaki Ortalama Vizyon Artışının Tedavi Sonrası Dönemlerdeki Değişimi

Çalışmamızda oluşturduğumuz tedavi gruplarının birbirlerine üstünlüğünü değerlendirmek amacı ile tedavi gruplarını ikili gruplar halinde birbirleri ile karşılaştırdık.

Sadece makuler fliker stimulasyon alan ve kapama sonrası Makuler fliker stimulasyon alan hastalar karşılaştırıldığında; iki grup arasında 0-3 ay, 0-12 ay, 3-12 ay, 3-36 ay ve 12-36 ay dönemlerinde vizyon artışı açısından anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), 0-36 ay arasındaki vizyon artışı makuler fliker stimulasyon grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Yalnızca makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalarla CAM sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alan alan hastalar arasında 0-3 ay, 0-12 ay, 3-12 ay, 3-36 ay 12-36 ay dönemlerinde vizyon artışı açısından anlamlı fark yok iken ($p>0,05$), 0-36 ay arasındaki vizyon artışı yalnızca makuler fliker stimulasyon grubu lehine daha yüksek olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Yalnızca makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalarla kapama tedavisi alan hastalar arasında 3-12 ay döneminde makuler fliker stimulasyon lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken($p<0,05$), diğer tüm tedavi sonrası dönemlerde vizyon artışı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Yalnızca makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalarla CAM tedavisi alan hastalar arasında tüm tedavi sonrası dönemlerinde vizyon artışı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kapama sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalarla CAM sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalar arasında tüm tedavi sonrası dönemlerinde vizyon artışı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kapama sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalar ile kapama tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında 0-3 ay, 0-12 ay ve 0-36 ay dönemlerinde vizyon artışı bakımından kapama yapılan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,05$) saptanırken; 3-12 ay, 3-36 ay, 12-36 ay dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kapama sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alanlar ile CAM tedavisi alan grup arasında tüm tedavi dönemlerinde vizyon artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

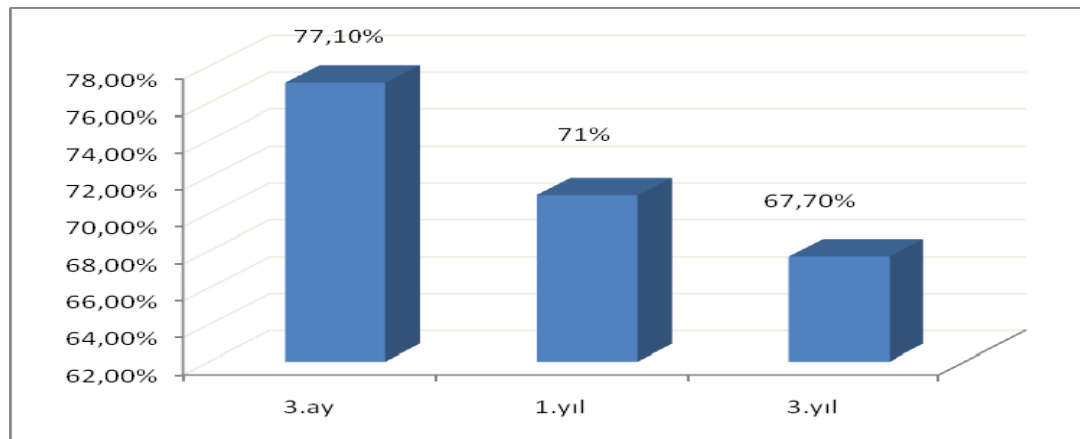
CAM sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alanlar ile kapama alanlar arasında 0-3 ay döneminde istatistiksel olarak kapama tedavisi lehine hafif bir fark ($p<0,05$) göze çarparken, diğer dönemler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi($p>0,05$).

CAM sonrası makuler fliker stimulasyon alan hastalarla CAM tedavisi alan hastalar arasında hiçbir dönemde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kapama tedavisi alanlar ile CAM tedavisi alanlar arasında hiçbir dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

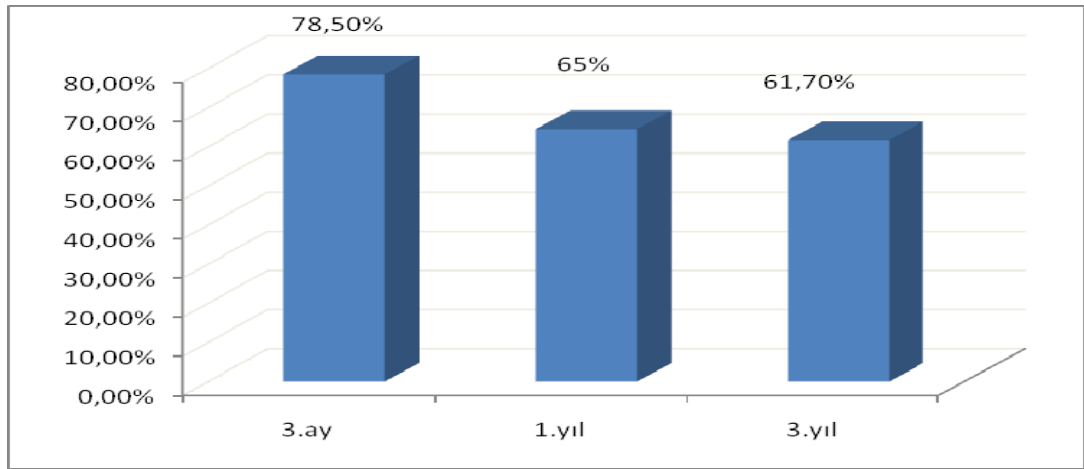
Çalışmamıza katılan hastalar tedavi başarısı açısından değerlendirildiğinde tüm hastaların tedavi başarısı tedavi sonrası 3.ayda %77,1, tedavi sonrası 1.yılda %66,5 ve tedavi sonrası 3.yılda %64,2 düzeyinde bulundu.

Sadece makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalarımızda tedavi sonrası 3.ayda başarı oranı %77,1, 1.yılda %71 ve 3.yılda %67,7 olarak saptandı. **Şekil 13**'te sadece makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastaların tedavi sonrası dönemlerdeki başarı yüzdesinin değişimi gösterilmiştir.

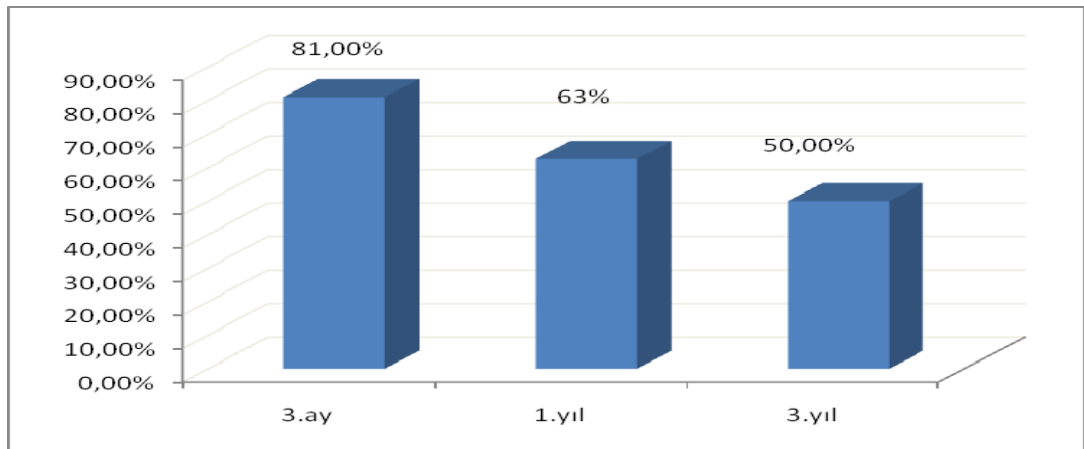


Şekil 13: Sadece Makuler Fliker Stimulasyon Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Sonrası Dönemlerdeki Başarı Yüzdesinin Değişimi

Kapama tedavisi sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisinin başarısı 3.ayda %78,5, 1.yılda %64,5 ve 3.yılda %61,7 düzeyinde bulundu. CAM sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisinin başarısı ise 3.ayda %81,5, 1.ayda %62,5, 3.yılda %50 olarak hesaplandı. **Şekil 14**'te kapama sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastaların tedavi sonrası dönemlerdeki başarı yüzdeleri **Şekil 15**'te ise CAM sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastaların tedavi sonrası dönemlerdeki başarı yüzdeleri gösterilmiştir.

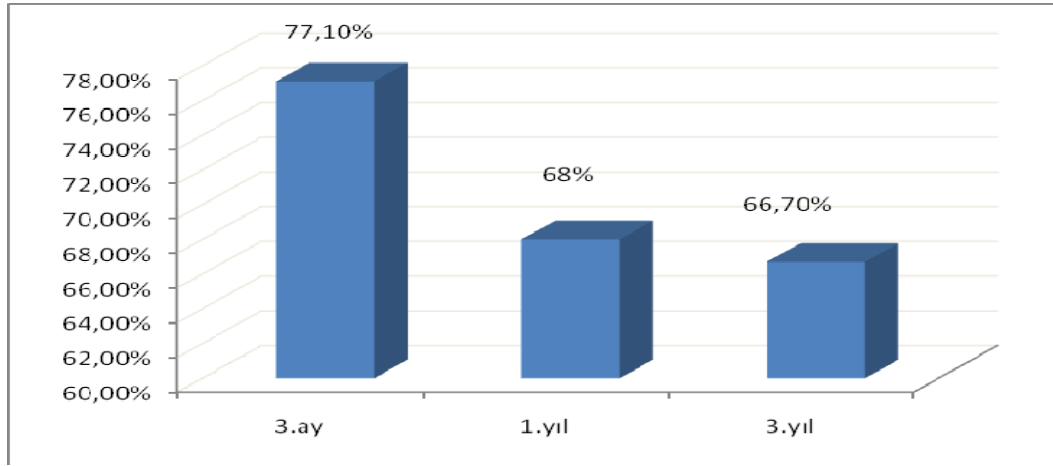


Şekil 14: Kapama Sonrası Makuler Fliker Stimulasyon Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Sonrası Dönemlerdeki Başarı Yüzdesinin Değişimi;

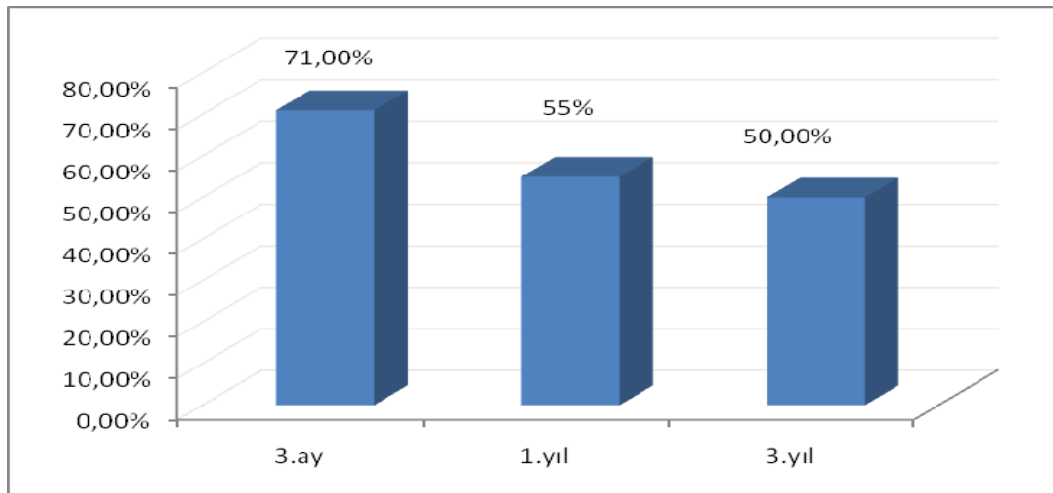


Şekil 15: CAM Sonrası Makuler Fliker Stimulasyon Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Sonrası Dönemlerdeki Başarı Yüzdesinin Değişimi

Kapama tedavisinin başarısı 3.ayda %77,1, 1.yılda %68, 3.yılda %66,7 düzeyinde bulundu. CAM tedavisinin ise 3.aydaki başarı yüzdesi %71,1 düzeyindeyken, başarının 1.yılda %55,3'e, 3.yılda %50 düzeyine düştüğü gözlemlendi. **Şekil 16**'da kapama tedavisi alan hastaların tedavi sonrası dönemlerdeki başarı yüzdeleri **Şekil 17**'de ise CAM tedavisi alan hastaların tedavi sonrası dönemlerdeki başarı yüzdeleri gösterilmiştir.

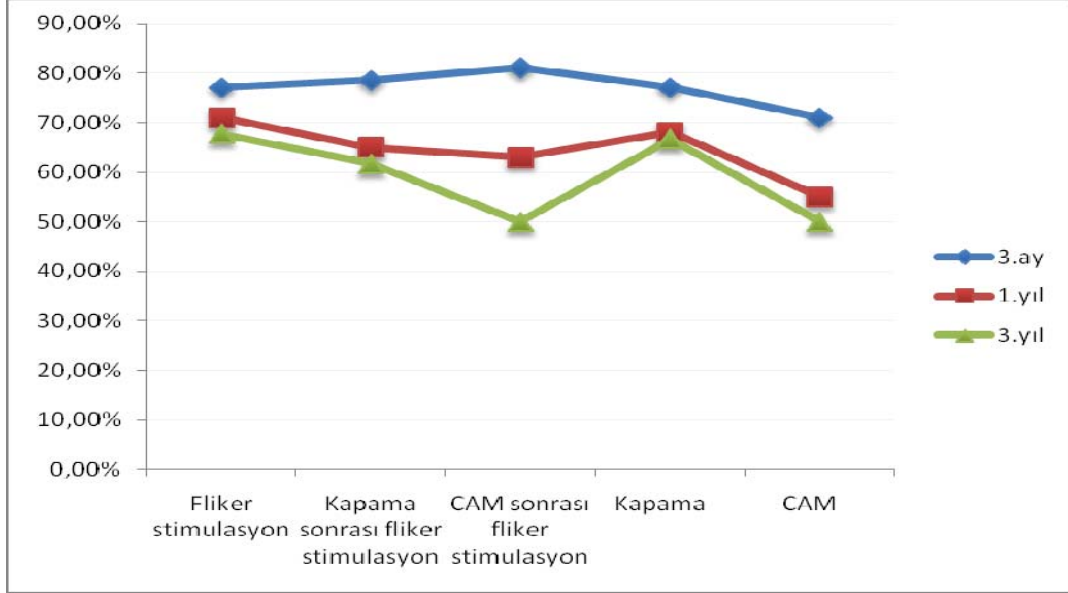


Şekil 16: Kapama Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Sonrası Dönemlerdeki Başarı Yüzdesinin Değişimi

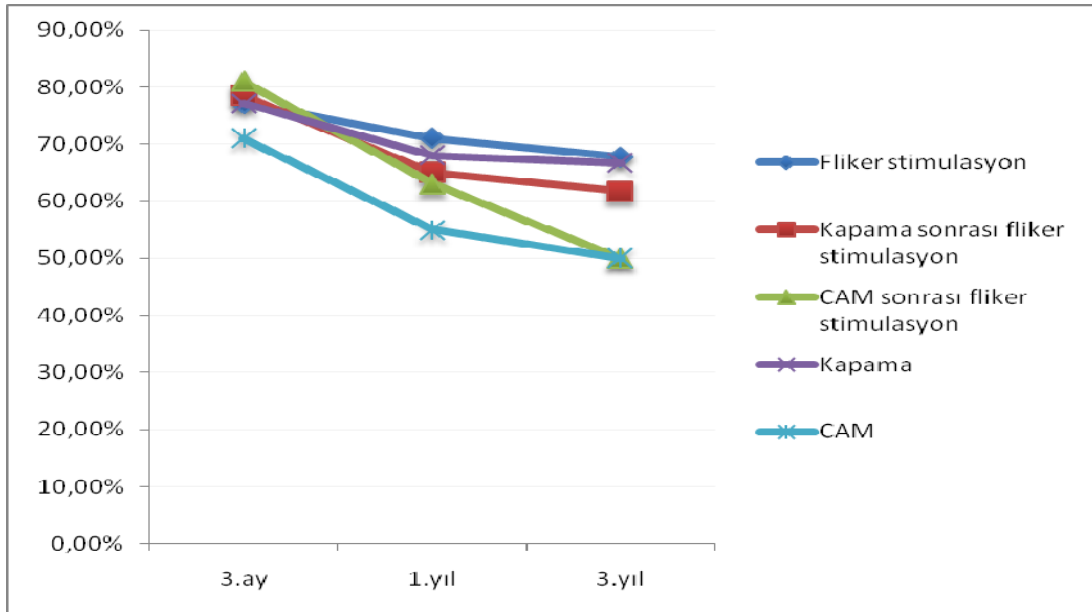


Şekil 17: CAM Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Sonrası Dönemlerdeki Başarı Yüzdesinin Değişimi

Tedavi başarı yüzdelerinin grublara göre takip dönemindeki değişim **Şekil 18'**de tedavi yöntemlerinin başarı yüzdelerinin takip dönemindeki değişimi ise **Şekil 19'**da gösterilmiştir.



Şekil 18: Tedavi Başarı Yüzdelerinin Grublara Göre Takip Dönemindeki Değişimi



Şekil 19: Tedavi Yöntemlerinin Başarı Yüzdelerinin Takip Dönemindeki Değişimi

Tedavi grupları içerisinde tedavi başarısı açısından tüm tedavi dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Tedavi stabilizasyonu açısından istatistiklere yansımada CAM sonrası makuler fliker stimulasyon ve CAM grubu en zayıf grup görünürken, makuler fliker stimulasyon ve kapama grubu vizyonu en stabil kalmış tedavi grupları olarak gözlenmektedir. Tüm tedavi grupları içerisinde takip dönemi içerisinde görme keskinliği azalma daha çok 3.ay ile 1.yıl arası dönemde gözlenmektedir.

TARTIŞMA

Ambliyopi geleneksel olarak şekilli görme yoksunluğu sebepli görme keskinliğinin azalması ya da gözün fiziksel muayenesiyle sebebi anlaşılamayan ve uygun durumlarda tedavi yaklaşımları ile geri dönüşümlü olabilen anormal binoküler etkileşim olarak tanımlanmıştır. [11, 12]

Pratikte ambliyopinin tanımı iki gözün görme keskinlikleri arasında, Snellen eşeline göre iki sıra fark olması olarak tanımlanır ancak gerçek anlamda ambliyopi 20/20 sırasından birkaç harf görememekten el hareketi düzeyine kadar değişebilir.

Ambliyopinin çocukların %1-4'üne etki ettiği düşünülmektedir, [12, 16-22] güncel populasyon çalışmalarında bu oran % 1.6-3.6 aralığına denk gelmiştir. [12, 16-18, 22, 23] Bu oran tıbbi olarak yetersiz hizmet görmüş populasyonlarda daha da artmaktadır. Çeşitli çalışmalarla ambliyopinin çeşitli yaş dağılımlarındaki görme bozukluklarının nedenleri arasında ilk sıralarda yerini almakta olduğu gösterilmiştir. [24-26] Ülkemizde ilkokul çağındaki çocuklara yapılan bir taramada ise oran %2,11 olarak saptanmıştır.[131] Bu oran göz önüne alındığında ülkemizde 1 milyonun üzerinde ambliyop hasta olduğu tahmin edilmektedir, bu da ambliyopi tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Frenkhauser ve Röhler, retinokortikal yolağın herhangi bir seviyesinde gelişme geriliği ile sonuçlanan farklı anomalilerin ambliyopi kapsamına girmesi gerektiğini önermişlerdir.[30] Bununla birlikte klinik ve hayvan modellerindeki çalışmaların sentezi sonucu; ambliyopinin nedenlerinin benzer olduğu ve anormal binoküler etkileşimin ve foveal patern görsel deprivasyonun veya her iki faktörün kombinasyonu sonucu ortaya çıktığı ifade edilmiştir.[1] Altta yatan nedene bakılmaksızın, çocuklarda ambliyopinin gelişme periyodu benzerdir. İlk 2-3 yaş, çocukların ambliyopiye en duyarlı oldukları yaştır ve duyarlılık çocuk 6-7 yaşına ulaşana kadar, görsel gelişim tamamlanıp, retinokortikal yolların ve görsel merkezlerin anormal görsel girdilere dirençli olduğu döneme kadar azalarak devam eder. [31] Bu periyottan sonra dahi, travmatik katarakta olduğu gibi deprivasyona bağlı olarak hafif düzeyde ambliyopi oluşabilir ve genellikle kapama tedavisi ile görme keskinliği hızla geri döndürülebilir.

Ambliyop hastalarda; ambliyojenik etkenin aktive olduğu dönem (kritik periyottan önce), bu aşamadaki görme yollarının maturasyonu, ambliyojenik etkenin aktif olduğu süre ve tedaviye başlama zamanı binoküler görmenin gelişmesi için en önemli faktörlerdir ve görme keskinliği ile bire bir olmasa da ilişkilidir[94]. Görsel uyarıların santral retinadaki koni hücrelerini yeteri kadar uyaramaması sonucu bu hücreleri görme merkezine bağlayan gangliyon hücreleri ile onların lateral genikulat nukleusdaki uzantısı olan parvoselüler X hücrelerinde hipoplazi meydana gelmektedir.[95]. Genellikle ambliyop hastalarda görme yolları ve lateral genikulat nukleusda mevcut olan inhibisyona ve korteks tarafından uyarılan santral skotoma bağlı olarak derinlik hissi azalmıştır[96]. Deneysel olarak ambliyopi oluşturulan hayvan modellerinde 3 hafta içinde binoküler nöronların yarısında azalma olduğu, kortikal hücrelerde binoküler fonksiyonun bozulduğu, kontrast duyarlılığının azaldığı tespit edilmiştir.[97]

Ambliyopi binoküler görme ve stereopsisi bozduğundan dolayı kişilerin bazı meslekleri uygulamasına engel olmaktadır. Hastaların ekonomik ve sosyal açıdan, meslek seçimini ve sportif faaliyetleri de kısıtlamaktadır. İyi gören gözde görme kaybı gelişmedikçe ambliyop göz küçük bir dezavantaj gibi görülebilir. [132] Fakat yapılan bir çalışmada ambliyopinin sağlıklı gözde özellikle travma nedeni ile körlük riskini artırdığı ifade edilmiştir.[133] Attebo ve arkadaşları ise iyi gözdeki görme kaybının daha çok yaşa bağlı gelişen hastalıklara bağlı olduğunu saptamışlardır.[134]

Ambliyopi tedavisinde amaç; ambliyopik gözün görme keskinliğini normal düzeye getirmek, bu mümkün olamıyorsa ulaşılabilen en yüksek seviyeye getirerek bu düzeyde kalmasını sağlamaktır. Ancak ambliyopi tedavisine başlamadan önce bu gözde ambliyopiye neden olacak organik patoloji varsa bunun giderilmesi (optik ortam opasiteleri, vitre içi hemorajiler gibi) gerekir. Sonrasında refraksiyon kusuru düzeltilmeli ve hasta yeniden değerlendirilmelidir. Ambliyopi tanısı kondu ise tedavi ara verilmeden başlamalıdır. Ambliyopi tedavisinde çocuk, aile ve seçilen yöntem bir üçgen teşkil eder ve bunlar arasında ancak iyi bir iletişim kurulduğu zaman tedavide başarı şansı yükselir. İletişim ise seçilen yöntemin aile ve çocuk tarafından benimsenmesi ile başlayacaktır. Klinisyenin seçilen yöntemin uygulanmasının

önemi, etkinliği ve özellikleri ile ilgili aileyi aydınlatması, tedavi uyumunu ve dolayısı ile sonuç etkinliğini artıracaktır.

Ambliyopi tedavisinde uygulanabilecek farklı tedavi yöntemleri mevcuttur. Ambliyopi tedavisinde kapama tedavisi bilinen en eski ve en etkili yöntemdir.[135] Ancak bu yöntemin bir çocuğa uzun süreli uygulatabilmesi ve tedavinin etkinliğinin artırılabilmesi bazen mümkün olamamakta ve tedavi yarım bırakılabilmektedir. Özellikle küçük yaştaki çocuklarda bu problem daha sık karşımıza çıkmaktadır. Böyle durumlar için alternatif tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkan pleoptik tedavide hastanın kooperasyonu gerekmektedir. Penalizasyon yönteminde de tedavi etkinliği değişkenlik göstermekte ve her olguda başarılı olamamaktadır.[136]

Hayvan ve insandaki nörofizyolojik çalışmalarda görme korteksindeki nöronların tümünün birden uyarılmasının değişik oryantasyonlardaki farklı uzaysal frekansa sahip çizgisel paternler ile mümkün olabileceği gösterilmiştir[137] Bu görme korteksindeki çeşitli hücre gruplarının her birinin belli bir oryantasyondaki dörtgen şekilli uyarılara cevap vermesinden kaynaklanmaktadır. Buradan hareketle ilk kez 1978 yılında Banks ve Campell CAM vizüel stimulator tedavisini alternatif bir tedavi olarak literatüre katmışlardır.[138] CAM vizüel stimulator yönteminde başarılı sonuçlar elde edilmekle birlikte tedavinin etkisinin kalıcılığı ile ilgili değişken sonuçlar mevcuttur. Şaşılık ya da anizometri nedeniyle retinada bulanık bir hayal oluşmakta ve parvosellüler X ve magnusellüler Y hücreleri yeterince uyarılamadığı için fonksiyonlarını kaybetmektedir.[139] CAM tedavisi ile görsel korteksteki nöronların aktivasyonu değişik uzaysal frekanstaki disklerin kullanılması ile mümkün olabilmektedir. Yüksek ve orta frekanstaki disklere retina ve lateral genikulat nükleustaki X hücreleri, düşük uzaysal frekanstaki uyarılara ise Y hücreleri iyi cevap vermektedir.[139]

Makuler fliker stimülasyon tedavisi ilk kez 1984 yılında Parrozzani ve arkadaşları tarafından ambliyopide yeni bir tedavi yöntemi olarak sunulmuştur. Aralıklı yanıp sönen bir ışıklı uyarının titreşimli veya sürekli olarak algılanabilmesi yanıp sönme frekansına bağlıdır. Işık sürekli olarak görünebildiği frekans kritik fliker (titreşim) frekansı olarak bilinir. Bu frekans retinal duyarlılığın bir göstergesi olup, görsel fonksiyon ile paralellik gösterir.[140]

Ambliyopide her iki gözden kaynaklanan sensöryel girdinin eşitsizliği nedeni ile lateral genikulat nukleusta nöron düzeyinde binoküler denge eksikliği söz konusudur. Burada sinirsel iletiden sorumlu 3 tip gangliyon hücre lifi tariflenmiştir. Bunlar ON, OFF, ON-OFF lifleridir. ON tipi lifler uyarının başına, OFF tipi lifler uyarının bitişine reaksiyon vermektedir. ON-OFF lifleri ise her iki durumda da cevap vermektedir. Aralıklı bir uyaranda frekans kritik fliker frekansa yaklaştıkça önce OFF ve ON-OFF lifleri yanıtı kesmekte, en son olarakta füzyon öncesi ON lifleri susmaktadır. Ambliyopide inhibisyon, preeksitasyon ve posteksitasyon fenomenlerinin uzadığı belirtilmiştir. (7)

Maküler fliker stimülasyon tedavisinde amaç makulanın 620-700 nm dalga boyunda kırmızı ışıkla kritik fliker füzyon frekansına yakın frekansla uyarılarak ambliyopi patogeneğinde rol oynayan ON, OFF, ON-OFF hücrelerin, postsinaptik hücrelerin ve 17' nolu alan hücrelerinin uyarılmasıdır.

Parozzani ve arkadaşları toplam 35 hastalık serileri ile maküler fliker stimülasyonun tedavi sonuçlarını değerlendirmişlerdir. (7) Sezen ve arkadaşlarının maküler fliker stimülasyon tedavisi ile ilgili çalışmasında 69 hastanın 82 gözü değerlendirilmiş.[140] Bizim çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilimdalı Şaşılık ve Ortoptik departmanından takipli 205 erkek (%40,7), 299 bayan (%59,7), toplam 504 hastanın 567 gözü değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmamızda yaş aralığı 4 ile 13 arasında tutulurken maküler fliker stimülasyonla ilgili Parozzani'nin serisinde hastalar 5 ile 40 yaşları arasında dağılmışlardır.(7) Sezen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaş aralığı 5 ile 63 arasında verilmiştir.[140]

Çalışmamızda hastalarımızın ortalama yaşını $5,76 \pm 2,25$ olarak saptadık. CAM tedavisinin kalıcılığı ile ilgili Gezer ve arkadaşlarının yaptıkları 69 olguluk çalışmada hastalar yaş ortalaması $7,92 \pm 2,31$ olan (n=32) ve $7,88 \pm 1,58$ olan(37) iki gruba ayrılmıştır.[141] CAM tedavisinin kalıcılığı ile ilgili Sezen ve arkadaşların 186 gözün değerlendirildiği daha geniş serilerinde hastaların (4-13) ortalama yaşı

7,48±2,1 olarak verilmiş.[142] Kapama tedavisinin etkinliği ve tedavi sonucunu etkileyen risk faktörleri ile ilgili Arıkan ve arkadaşlarının yaptıkları 128 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 5,69±2,01(3-12) olarak verilmiştir.[143] Kurt ve arkadaşları CAM tedavisinin etkinliğini 7 yaş altı ve üstü için değerlendirmişler. 7 yaşın altındaki 36, 7 yaşın üzerindeki 39 hasta çalışmaya alınmış. Bu hastaların %53,3'ünü kadın, %46,7'sini erkek hastalar oluşturmuş. 1. grubun yaş ortalaması 5,36±0,25, 2.grubun yaş ortalaması 9,12±0,31 olarak saptanmıştır.[144] Tuğcu ve arkadaşlarının yaptıkları ambliyop olguların klinik özellikleri ile ilgili 254 olgulu çalışmada ortalama yaş 10,2±3,4 (4-12) olarak verilmiştir.

Tuğcu ve arkadaşlarının serisinde kadın yüzdesi %58,6, erkek yüzdesi %41,4 olarak verilmiş. [132] Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %59,2'si bayan, %40,8'i erkekti. Sezen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise seri %56,3 erkek, %43,7 kız hastadan oluşturulmuştu.

Burian tarafından yapılan bir çalışmada ambliyopinin sol gözde daha fazla görüldüğü düşünülmüştür.[27] Tuğcu ve arkadaşlarının çalışmasında sol gözde % 54,9 sağ gözde % 45,1 ambliyopi bildirilmiştir. [132] Bizim çalışmamızda da ambliyopi sağ gözde %46,5, solda %53,5 oranında saptandı ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Genel olarak toplumda vücudun sağ tarafının dominant oluşu göz önüne alınınca bu durum çok şaşırtıcı değildir. Dominant olmayan sol gözün ambliyojenik etkenlere biraz daha duyarlı olduğu varsayılabilir.

Ambliyopi etiyolojik olarak değerlendirildiğinde ambliyopinin en sık nedeni anizometropidir.[145] Parrozzani ve arkadaşlarının serisinde 22 (%62,9) anizometropik ambliyop göz, 13(% 37,1) strabismik ambliyop göz, Sezen ve arkadaşlarının serisinde %60 anizometropik ambliyopik, %40 strabismik ambliyop göz saptanmıştır. Tuğcu ve arkadaşları da 0-7 yaş ve 7-12 yaş gruplarının her ikisinde de en sık ambliyopi nedeni olarak anizometropiyi göstermişlerdir. Çalışmamızda anizometropik olgu yüzdesi %52,6 düzeyinde iken %21,8 strabismik ,%25,6 mikst tip ambliyopi olgusu mevcuttu ve bu oranlar literatür ile uyumlu görüldü. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ambliyop olgularda anizometropinin

normal popölasyona göre daha sık görüldüğü ve anizometropi miktarının ambliyopik grupta daha fazla olduğı bildirilmiştir.[134]

Litaratürde strabismik ambliyopide en sık neden olarak ezodeviasyonlar gözükmeaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ambliyopili strabismik ve mikst grupta hastaların %85,4'ü ezodeviasyon, %11,2'si ekzodeviasyon, %3,4'ü vertikal deviasyona sahipti. Tuğcu ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların % 61,5'inde ezodeviasyon, %29,6'sında ekzodeviasyon ve %8,9'unda mikrotropya rapor edilmiştir. Ezotroplarda ambliyopinin daha sık görülme nedeni olarak retinokortikal yansımalarındaki nazotemporal asimetriye bağılı olarak ezotropyada kayan gözün foveasının diğere gözün güçlü temporal yarısı ile rekabete girmesi gösterilebilir. Ekzotropyada ise kayan gözün foveası diğere gözün zayıf nazal yarısı ile rekabete girer .[38]

Çalışmamızda strabismik ambliyopi olgularında ortalama yaş $5,61 \pm 2,12$, anizometropik olgularda $6,15 \pm 2,48$ ve mikst grupta $5,56 \pm 2,56$ yaş olarak saptandı. Burada anizometropili olguların çoğunun bir gözünün az gördüğünü okul çağına yakın dönemlere kadar fark etmemeleri, tedavi için reçete edilen yüksek numaralı gözlükleri gerek yol açtıkları anizokoni, gerekse sosyal nedenlerden dolayı kullanmayı reddetmeleri, ambliyopi tedavisinin bu grupta daha ileri yaşlarda başlamasını açıklayabilir. Strabismik ve mikst grupta eşlik eden kaymanın varlığı aileyi daha erken zamanda uyarmakta ve tanı yaşını aşağıya çekmektedir. Tuğcu ve arkadaşlarının çalışmasında tanı yaşı ortalaması strabismik ambliyoplarda 6,7, anizometropik ambliyoplarda 8,5 yaş olarak bildirilmiştir.[132] Wooruff ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benzer şekilde mikst ve strabismik grupta tanı yaşının anizometropik olgulara göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. [146]

Çalışmamızdaki hastaları etiyolojilerine göre ayrı ayrı değerlendirdiğimizde strabismik ambliyopi olgularımızda tedavi öncesi 0,43 düzeyinde olan görme keskinliği ortalaması, tedavi sonrası 3.ayda en yüksek değeri olan 0,70 düzeyinde görülürken, 1.yılda 0,67, 3.yılda 0,65 düzeyine gerilemiş. Hastalarımızın bu gruptaki ortalama takip süresi $9,39 \pm 5,04$ yıl olarak hesaplandı.

Anizometropik grubumuzda ise tedavi öncesi 0,39 olan görme keskinliği, tedavi sonrası 3.ayda 0,67, 1.yılda 0,63 ve 3.yılda 0,62 düzeyinde saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların ortalama takip süresi $9,38 \pm 5,26$ yıl olarak saptandı.

Mikst grupta tedavi öncesi 0,38 olan görme keskinliği ortalaması, tedavi sonrası 3.ayda 0,60, 1.yılda 0,56, 3.yılda 0,53 düzeyinde saptandı ve bu hastaların ortalama takip süreleri $10,8 \pm 5,54$ olarak hesaplandı.

İzoametropik gruba baktığımızda tedavi öncesi 0,55 olan görme keskinliği ortalaması 3.ayda 0,8, 1.yılda 0,80, 3.yılda 0,79 düzeyinde saptanmış olup ortalama takip süresi $9,44 \pm 5,01$ olarak hesaplandı.

Çalışmamız sonuçlarına göre ambliyopi tipleri arasında sonuç görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiş olmakla birlikte literatüre uygun şekilde prognozun sıralaması iyiden kötüye doğru anizometropik, şaşılık, mikst tip şeklinde olduğu görülmektedir. Birçok çalışmada prognoz sıralaması anizometropik, şaşılık ve mikst grup şeklindedir. [12] mikst grupta prognoz daha zayıf kalması iki ambliyojenik etkenin varlığına bağlanabilir. Çalışmamızda bu ambliyopi tiplerinin uzun dönem prognozunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı da gözlenmiştir.

Parrozzani'nin ve Sezen'in makuler fliker stimülasyon çalışmaları uzun dönemi içermediği için tedavinin etkisinin ne kadar kalıcı olduğu hakkında bir fikir vermemektedir. Bu konuda yapılmış uzun dönemli bir çalışmanın olmaması bizi tedavinin uzun dönemdeki etkinliğini ve kalıcılığını sorgulamaya yönlendirdi. Çalışmaya aldığımız hastaları tedavi sonrası 3.yıllarına kadar değerlendirmeye aldık. Parrozzoni'nin çalışmaya aldığı hastaların tümü, Sezen'in çalışmaya aldığı hastaların bir kısmı, bizim çalışmamıza benzer şekilde daha önce diğer ambliyopi tedavileri ile başarı sağlanamamış olan hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmamızda makuler fliker stimülasyon tedavisi uygulanmış olan hastaları kendi içinde 3 ayrı gruba böldük. Daha önce ambliyopi tedavisi almamış 25 hastadan, öncesinde kapama tedavisi almış fakat yarar sağlamamış 99 hastadan ve CAM tedavisi ile başarılı olunamamış 15 hastadan oluşan bu üç grup tedavi sonrası 3.yıla kadar görme keskinliklerinin değişimi açısından değerlendirildi. Sadece

makuler fliker stimulasyon tedavisi verilen hasta grubunda tedavi öncesi 0,56 olan görme keskinliği 3.ayda 0,84, 1.yılda 0,81 ve 3.yılda 0,8 düzeyinde saptandı, kapama sonrası sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi almış olan 99 hastada tedavi öncesi 0,37 olan görme keskinliği ortalaması 3.ayda 0,59, 1.yılda 0,57 ve 3.yılda 0,56 düzeyinde bulundu. CAM tedavisi sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alan 15 hastanın oluşturduğu grupta tedavi öncesi 0,32 olan vizyon ortalaması 3.ayda 0,50, 1.yılda 0,48, 3.yılda 0,46 düzeyinde bulundu. Sezen ve arkadaşlarının makuler fliker stimulasyon çalışmalarında 63 hastada snellen eşeline göre ortalama 2,2 sıra vizyon artışı saptanmıştır. Parrozzani'nin yaptığı çalışmada 35 hastada tedavi ile ortalama 1,68 sıra görme artışı bildirilmişti. Çalışmamızda sadece makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalarda 3.ayda 2,8, 1.yılda 2,6 ve 3.yılda 2,5 sıra düzeyinde vizyon artışı bulduk. Kapama sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalarımızda 3. ayda 2,2, 1.yılda 2,0 ve 3.yılda 1,9 sıra düzeyinde artış bulduk. CAM sonrası makuler fliker stimulasyon almış olan hastalarda ise 3.ayda 1,8, 1.yılda 1,6 ve 3. Yılda 1,4 sıra vizyon artışı saptadık. Çalışmamızdaki bu üç grubu birlikte değerlendirdiğimizde makuler fliker stimulasyon tedavisi uyguladığımız hastalarımızda snellen eşeline göre 3.ayda 2,26 sıra olan vizyon artışımız 1.yılda 2,06 ve 3.yılda 1,95 sıra düzeyinde bulundu. Her üç grupta da elde ettiğimiz sonuçlar Sezen ve arkadaşlarının erken dönem için buldukları değere yakın olup ayrıca uzun dönem için tedavinin etkisinin kalıcılığına işaret etmektedir. Parrozzani'nin yaptığı çalışmadaki ortalama vizyon artışı daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların yaş aralığını 5-40 olarak belirtilmesine rağmen yaş dağılımı ile ilgili bilgi verilmemiştir. Toplam 35 hastanın oluşturduğu bu seride hasta yoğunluğunun daha ileri yaşta olması ihtimali ortalama görme keskinliği artışının daha sınırlı kalmasını açıklayabilir. Çünkü Sezen ve arkadaşlarının çalışmasında 10 yaş altı grupta ortalama 2,3 olan vizyon artışı 10 yaş ve üstünde 1,4 düzeyinde saptanmıştır.

Litaratürde makuler fliker stimulasyon tedavisinin etkinliğini diğer tedavi yöntemlerini karşılaştıran herhangi bir çalışma yoktur. Çalışmamız sonuçlarına göre hastalara uygulanan tüm tedavi yöntemleri istatistiksel olarak anlamlı vizyon artışı sağlamaktadır. Bu sonuçlar hastalarımızı ayırdığımız tedavi grupları içerisinde birbirleri ile ikili gruplar halinde kıyasladığımızda CAM tedavisi grubu ile sadece makuler fliker stimulasyon, CAM sonrası makuler fliker stimulasyon, kapama,

kapama sonrası makuler fliker stimulasyon grupları arasında tüm tedavi dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

Makuler fliker stimulasyon grubu ile kapama sonrası makuler fliker stimulasyon ve CAM sonrası makuler fliker stimulasyon grupları arasında 0-36 ay döneminde istatistiksel olarak makuler fliker stimulasyon lehine anlamlı vizyon artışı saptanırken, diğer dönemler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu sonuçtan makuler fliker stimulasyon tedavisinin primer tedavi olarak uygulanması durumunda uzun dönemde tedavinin daha etkili olacağı fikri çıkarılabilir.

Yalnızca makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalarla kapama tedavisi grubu arasında 3-12 ay döneminde makuler fliker stimulasyon lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, diğer tüm tedavi sonrası dönemlerde vizyon artışı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Primer tedavi olarak verildiğinde makuler fliker stimulasyon tedavisinin ilk bir yıl içinde kapama tedavisine hafif bir üstünlüğünü gözükmektedir. Fakat uzun dönemdeki etkilerin benzer olduğu gözlenmiştir.

Kapama sonrası makuler fliker stimulasyon grubu ile kapama tedavisi grubu arasında 0-3 ay, 0-12 ay ve 0-36 ay dönemlerinde vizyon artışı bakımından kapama tedavisi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken; 3-12 ay, 3-36 ay, 12-36 ay dönemleri için anlamlı fark saptanmadı.

Kapama sonrası makuler fliker stimulasyon almış grupta kapama tedavisi grubuna göre tedaviye cevap daha zayıf görünürken (vizyon artışı daha düşük) vizyon kalıcılığı arasında bir fark gözlenmemiştir.

CAM sonrası makuler fliker stimulasyon grubu ile kapama grubu arasında 0-3 ay döneminde istatistiksel olarak kapama lehine hafif bir fark göze çarparken, diğer dönemler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

Burada da kapama tedavisine verilen erken dönemdeki cevabın CAM sonrası makuler fliker stimulasyon alan gruba göre üstünlüğü görülmektedir.

Ambliyopi tedavisi ile ilgili literatürlerin çoğunda problem uzun süreli takip sonuçları olan sadece birkaç yayın bulunmasıdır. Başlangıçta tedaviye katılmış ve görme keskinliğinde düzelme olmuş hastaların %50'sinden fazlası takiplerini aksatmış veya takiplerine gitmemiştir. Gerileme gösteren hastalar tekrar tedavi almaya başladıklarında ilk tedavi ile elde edilen görme keskinliği ile kıyaslandığında kısmen veya tamamen görme keskinliğinde düzelme gözlenmiştir. [147-149] Ayrıca uzun süreli takip sonuçları diye iddaa edilen sonuçların gerçekte tedavi süreci devam eden sözde uzun takip sonuçları olmaları da bir diğer sorundur.[147, 150] Uzun süreli takip sonuçları diyebileceğimiz birkaç çalışma mevcuttur ve sonuçları benzerdir.[150-152] Bu çalışmalarda takip süresi 6-22 yıl arasında değişmektedir. Görme keskinliği aynı kalan ve artan hastaların oranı %63-83 arasında değişmektedir. 1-2 yılda elde edilen The Amblyopia Treatment Study(ATS) verilerinde bu oran %76-81 olarak saptanmış olup bu rakam tedavi etkinliğinin üst sınırı olarak kabul edilebilir.[12, 153]

Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızı tedavi başarısı açısından değerlendirdiğimizde tüm hastaların genelinde verilen tedavilerin başarısı 3.ayda %77,1, tedavi sonrası 1.yılda %66,5 ve tedavi sonrası 3.yılda %64,2 düzeyinde hesaplandı. Bu oranlar ATS çalışmasının erken dönem sonuçları ile uyumlu gözükmektedir.

Sadece makuler fliker stimulasyon tedavisi alan hastalarımızda tedavi sonrası 3.ayda başarı oranı %77, 1.yılda %71 ve 3.yılda %67,7 olarak saptandı. Kapama sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisinin başarısı 3.ayda %78,5, 1.yılda %64,5 ve 3.yılda %61,7 düzeyinde bulundu. CAM sonrası makuler fliker stimulasyon tedavisinin başarısı 3.ayda %81,5, 1.ayda %62,5, 3.yılda %50 olarak hesaplandı. kapama tedavisinin başarısı 3.ayda %77,1, 1.yılda %68, 3.yılda %66,7 düzeyinde bulundu. CAM tedavisinin 3.aydaki başarı yüzdesi %71,1 düzeyindeyken, başarının 1.yılda %55,3'e, 3.yılda %50 düzeyine düştüğü gözlemlendi.

Tüm fliker stimulasyon tedavisi almış gruplar içerisinde makuler fliker stimulasyonun primer tedavi olarak verilmesi durumunda tedavi sonrası dönemlerde

vizyonun daha stabil olduğu görüldü. Kapama sonrası makuler fliker stimulasyon grubunun da CAM sonrası makuler fliker stimulasyon grubuna kıyasla tedavi sonrası vizyon açısından daha stabil olduğu saptandı.

Çalışmamızda tüm tedavi grupları değerlendirildiğinde uzun dönem vizyon stabilizasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir. İstatistiklere yansımada da yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre vizyon kalıcılığı açısından tedavi grupları; makuler fliker stimulasyon > kapama > kapama sonrası makuler fliker stimulasyon > CAM sonrası makuler fliker stimulasyon > CAM şeklinde sıralanmaktadır.

Sonuçlarımıza göre tedavi etkinliği ve stabilizasyonu açısından en üstün yöntem olarak makuler fliker stimulasyon tedavisinin çıkması; ambliyopi patogenezinin sorumlu hücrelerin tedavi ile tümünün uyarılabilmesine bağlanabilir. Ayrıca makuler fliker stimulasyon tedavisinde ambliyopi hastalarının genel problemi olan tedaviye uyumun yüksek oluşu belki de bunun en önemli sebebidir. Çünkü ambliyopi tedavisinin merkezinde tedavinin hasta ve ailesi tarafından benimsenmesi ve hastanın tedaviye uyumu vardır. Tedavi uyumu tedavi sonucunu etkileyen en önemli kriter olarak kabul edilmiştir. Bazı çalışmalarda bu gözler önüne serilmiş olup aile veya bakıcılarına tedavi uyumunun etkinlik açısından ne kadar önemli olduğu ve uyumun yüksek olması durumunda tedavi başarısının ne kadar artacağı anlatılmalı, hasta ve ailesi tedavi için motive edilmelidir.[154] Makuler fliker stimulasyon tedavisinde hastanın konsantrasyonu her zaman istenilen seviyede olamasa da kırmızı renkli uyarının her yanıp sönmesi hastanın uyarıyı tekrar tekrar fikse etmesine yardımcı bir unsurdur ve tedavi etkinliğini artırıcıdır. Ayrıca makuler fliker stimulasyon tedavisi kapama gibi konvansiyonel yöntemlerin hastaları rahatsız edebilecek özelliklerine de sahip değildir. Kapama tedavisinin özellikle derin ambliyopisi olan hastalarda uygulanmasında, hastanın iyi gözünün kapatılması ve belli bir süre az gören gözü ile televizyon izlemesi, resim yapması, oyun oynaması, boyama yapması, boncuk sayması, zaten tedavi uyumu problemlili olmaya aday hastayı psikolojik olarak tedavi yönteminin benimsenmesinden uzaklaştırabilecek ve hastanın toplum içerisinde de kendini farklı hissetmesine sebep olabilecektir. Kapama sonrası makuler fliker stimulasyon almış grupta öncesinde uygulanan kapama tedavisinin başarısız kalması;

kapamanın erken bırakılmasına ya da tedavi uyumu ile ilgili problemlere bağılı olarak ambliyop gözün istenilen görme düzeyine getirelemeyişine bağlanabilir. Ayrıca çalışmamız sonuçlarına göre CAM tedavisinin vizyon stabilizasyonu açısından nispeten zayıf olmasını hastalarımıza beraberinde önerdiğimiz kısa süreli kapamanın istenilen seviyede uygulanmayıp bırakılması açıklayabilir. Litaratürde de CAM tedavisinin kalıcılığı konusunda fikir birliği yoktur. Willshaw ve arkadaşları CAM tedavisi verdikleri hastalarda ilk ayda vakaların %31,9’unda vizyonun tedavi öncesine gerilediğı ifade etmiştir.[155] Öрге ve arkadaşları ise 6.ayda vizyon açısından anlamlı bir değışiklik saptanmadığını ifade etmişlerdir.[156]

Litaratürde CAM başarısı ile ilgili çalışmalarda Erda ve arkadaşları %54 [157], Sezen ve arkadaşları %63,8 [142], Nyman ve arkadaşları %80 [154], Pekel ve arkadaşları %80,8 [158], Kurt ve arkadaşları 7 yaş altı için %80,6, 7 yaş üstü için %56,4 [144]ve Gezer ve arkadaşları %62,9 [141] başarı oranı bildirmişlerdir. Fakat bu çalışmalardan sadece Sezen ve Gezer ait olanlar uzun dönemi kapsıyordu. Bizim çalışmamızda tedavi sonrası 3.ayda %71,1, 1.yılda %55,3 ve 3.yılda %50 oranında tedavi başarısı saptadık. Sezen ve ark’ının %62,9 başlangıç tedavi başarıları tedavi sonrası 1. yılda %42’ düşmüştür. Gezer ve ark’ının %63,8 olan başarı oranı 3.ayda %56,6’ya, 1.yılda % 50,7 düzeyine düşmüştür. Çalışmamızın sonuçları litaratür ile uyumlu gözükmetedir. Farklı çalışmalarda farklı başarı oranları bildirilmesi başarıyı etkileyen parametrelerin değışkenliğine bağlanabilir. Bu etkenler arasında tedaviye başlama yaşı, önceden tedavi uygulanıp uygulanmadığı, tedavi sonrası kapama yapılıp yapılmadığı ve ambliyopi tipi sayılabilir.

Çalışmamızda CAM tedavisinde elde ettiğimiz 3.ayda %71,1, 1.yılda %55,3 ve 3.yılda %50 başarı düzeyi, Gezer ve arkadaşlarının uzun dönem çalışması ile benzerdir. Karakaş ve arkadaşları, Lennerstrand ve arkadaşları vizyon düzelmesinin kalıcılığı için tedavi sonrası dönemlerde kısa süreli kapamanın devamını önermektedirler.[159, 160] Bizim çalışmamızda CAM grubu hastalarımıza CAM sonrası minimal oklüzyona 6.aya kadar devam etmeleri istenmiştir. Yine de CAM tedavi grubu diğere tedavi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalıcılığın en zayıf olduğı grubu oluşturmuşlardır.

Keith ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir grubu çizgili disklerle diğer grubu düz gri renkte disklerle çalıştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadıklarını bildirmişler.[161] Mitchell ve arkadaşları da benzer yöntemle gruplar arasında streopsis yönünden anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir.[162] Bu araştırmacılar yöntemin etkinliğini tedavi esnasındaki yoğun el-göz koordinasyonu ve kısa süreli kapama esnasında ambliyop gözün yoğun vizüel konsantrasyonu gibi faktörlere bağlamışlar ve CAM ile kısa süreli kapama tedavisinin aynı olduğu fikrini ortaya atmışlardır.

Sanaç ve arkadaşları kısa süreli kapama, kapama ve CAM'in ilk tedavi yöntemi olarak etkinliğini karşılaştırmışlar ve aralarında tedavi etkinliği açısından bir fark olmadığını, bir metodla başarılı olunmazsa diğer yöntemlerin denenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.[163]

Gezer ve arkadaşları da bir gruba yalnızca CAM tedavisi uygularken, diğer gruba haftada 2 gün yarımşar saat kapama tedavisi vermişlerdir. Tedavi sonrası 3.aya kadar olan kapama grubu lehine oluşan fark 1.yıl takiplerinde ortadan kalkmıştır.[141]

Ambliyopi hastalarında uygulanabilecek farklı yöntemler olmakla birlikte bunların tedavi sonrası erken dönemdeki etkinlikleri benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlara göre literatürde hakkında yeterince yayın bulunmayan makuler fliker stimulasyon tedavisi diğer ambliyopi tedavileri kadar etkili görünmekle beraber uzun dönem kalıcılığı açısından da diğer yöntemlere kıyasla daha iyi sonuçlar verebilmektedir. Özellikle tedaviye uyumun tedavi sonuçlarını etkileyen en önemli parametre olduğu göz önünde tutulursa ambliyomat tedavisinin yüksek hasta uyumu sağlaması da ayrıca bir avantajıdır.

Yöntemin ayrıca diğer yöntemlere ilave üstünlükleri de bulunmaktadır. Bunların başında bir diskte sığabilecek bir yazılımdan ibaret oluşu ve günümüzde her evde olan bilgisayarlara kolayca aktarılacak evde egzersiz yapma imkanı verebilecek olmasıdır. Kapama tedavisindeki hastanın uyumunu azaltacak cilt irritasyonu, sosyal problemleri elimine etmesi ve aile ile hasta tarafından kolayca kabul edilebilmesi kayda değer özellikleri olarak göze çarpmaktadır.

Ambliyopi bugün için göz polikliniklerinde sık karşılaşılan ve oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. Erken dönemde yapılan uygun tedavi ile görülme sıklığında belirgin azalma sağlanabilir. Bu yüzden erken tarama yöntemleri ile hastaların saptanması ve tedaviye erken başlanması bu hastaları mümkün olan en iyi görsel düzeyde tutacaktır. Seçilen tedavi yöntemine uyum tedavi sonrası görme keskinliği için en önemli prognostik faktördür. Bu yüzden ailenin ve mümkünse çocuğun bu konuda bilgilendirilmesi ve tedavinin benimsenmesi tedavi başarısını artıracaktır. Ambliyop hastalarda oluşabilecek olası gerileme ihtimali göz önünde tutularak aileler uzun takip periyodlarına uyulması konusunda da teşvik edilmelidir. Farklı tedavi yöntemleri ihtilaflı sonuçlar elde edilmiş olsa da bizim çalışmamızda gösterildiği gibi tedavi yöntemlerinin etkinliği hemen hemen birbirine yakındır. Sonuç olarak ambliyop olgu sayısının tarama yöntemlerinin yaygınlaştırılması ile erken tespiti ve sıklığının azaltılması, tanı almış hastalara uygun tedavilerin verilmesi ilk hedef olmalıdır. Makuler fliker stimulasyon tedavisi de özellikle uyum problemi olma ihtimali yüksek hastalarda ve diğer tedavi yöntemleri ile istenilen düzeyde iyileşme sağlanamayan olgularda iyi bir seçenek olmaya adaydır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Şaşılık ve Ortoptik departmanından takipli 205 erkek (%40,7), 299 bayan (%59,7), toplam 504 hastanın 567 gözü alındı.
2. Çalışmaya aldığımız hastaların 175'i anizometropik ambliyopi (%34,7), 110'u strabismik ambliyopi (%21,8), 129'u mikst ambliyopi (%25,6) ve 90'ı izoametropik ambliyopi (%17,9) tanısı almıştı.
3. Hastalar verilen tedavilere göre incelendiğinde; 25 hasta makuler fliker stimülasyon tedavisi grubu (%5), 99 hasta kapama sonrasında makuler fliker stimülasyon tedavisi grubu (%19,6), 15 hasta CAM sonrası makuler fliker stimülasyon tedavisi grubu (%2,8), 330 hasta kapama tedavisi grubu (%65,7) , 35 hasta CAM tedavisi (%7) grubu olarak dağıldı.
4. Çalışmaya aldığımız 229 (%85,4) hastada ezodeviyasyon, 28 (%10,4) hastada ekzodeviyasyon, 5(%1,9) hastada vertikal kayma ve 6(%2,2) hastada mikst tip kayma saptadık.
5. CAM tedavisi grubu ile sadece makuler fliker stimülasyon, CAM sonrası makuler fliker stimülasyon, kapama, kapama sonrası makuler fliker stimülasyon grupları arasında tüm tedavi dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.($p>0,05$)
6. Makuler fliker stimülasyon grubu ile kapama sonrası makuler fliker stimülasyon ve CAM sonrası makuler fliker stimülasyon grupları arasında 0-36 ay döneminde istatistiksel olarak makuler fliker stimülasyon lehine anlamlı vizyon artışı saptanırken ($0,05>p$), diğer dönemler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. ($p>0,05$)
7. Yalnızca makuler fliker stimülasyon tedavisi alan hastalarla kapama tedavisi grubu arasında 3-12 ay döneminde makuler fliker stimülasyon lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($0,05>p$), diğer tüm tedavi sonrası dönemlerde vizyon artışı açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)
8. Kapama sonrası makuler fliker stimülasyon grubu ile kapama tedavisi grubu arasında 0-3 ay, 0-12 ay ve 0-36 ay dönemlerinde vizyon artışı bakımından

kapama tedavisi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($0,05 > p$); 3-12 ay, 3-36 ay, 12-36 ay dönemleri için anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$)

9. CAM sonrası makuler fliker stimülasyon grubu ile kapama grubu arasında 0-3 ay döneminde istatistiksel olarak kapama lehine hafif bir fark göze çarparken ($0,05 > p$), diğer dönemler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. ($p > 0,05$)
10. Sadece makuler fliker stimülasyon tedavisi alan hastalarımızda tedavi sonrası 3.ayda başarı oranı %77, 1.yılda %71 ve 3.yılda %67,7 olarak saptandı. Kapama sonrası makuler fliker stimülasyon tedavisinin başarısı 3.ayda %78,5, 1.yılda %64,5 ve 3.yılda %61,7 düzeyinde bulundu. CAM sonrası makuler fliker stimülasyon tedavisinin başarısı 3.ayda %81,5, 1.ayda %62,5, 3.yılda %50 olarak hesaplandı. kapama tedavisinin başarısı 3.ayda %77,1, 1.yılda %68, 3.yılda %66,7 düzeyinde bulundu. CAM tedavisinin 3.aydaki başarı yüzdesi %71,1 düzeyindeyken, başarının 1.yılda %55,3'e, 3.yılda %50 düzeyine düştüğü gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Noorden GK. Mechanisms of amblyopia. *Doc Ophthalmol*. 34:93.1977.
2. Hendrickson AE, Movshon JA, Eggers HM, et al. Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system, II: anatomical observations. *J Neurosci* 7:1327-1339, 1987. h.
3. KH and Wiesel TN. Receptive field, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* 160:106-154, 1962.
4. Ikeda H and Tremain K. Amblyopia and cortical binocularity. *Trans Ophthalmol Soc UK* 100:452, 1980. Noorden GK von, Crawford MLJ
5. von Noorden GK and Crawford MLJ. The effects of total unilateral occlusion vs. lid suture on the visual system of infant monkeys. *Invest*
6. von Noorden GK and Crawford MLJ. Form vision deprivation without light deprivation produces the visual deprivation syndrome in *Macaca mulatta*. *Brain Res* 129:37-44, 1977.
7. Parrozzani A, Fedriga P, Ferrari E, Vincentiis D. A new hypothesis for the treatment of amblyopia: the flicker stimulator. *J Fr opthal*. 1984;7(3):233-6.
8. Bangerter A.(1953) *Amblyopiebehandlung*, Basel,ed.2 S Karger AG
9. Dawson HD. The physiology of eye. Churchill livingstone , London, third edition,1982.
10. Saraux H, Biais B. *Physiologie oculaire*. Masson, Paris , 1973.
11. von Noorden GK. *Binocular Vision and Ocular Motility*. St. Louis, Mosby, 1996, pp 132, 136, 143, 216, 218-20, 225, 242-3, 249-54, 503, 511, 514-9
12. Simons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis. *Surv Ophthalmol*, 2005. **50**(2): p. 123-66.
13. Abrahamsson M, Fabian G, Sjöstrand J: Refraction changes in children developing convergent or divergent strabismus. *Br J Ophthalmol* 76:723-7, 1992.
14. Abrahamsson M, Fabian G, Sjöstrand J: A longitudinal study of a population-based sample of astigmatic children. II. The changeability of anisometropia. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 68:435-40, 1990.

15. Revell MJ. Strabismus. A history of ortoptic techniques. London. 1971. Barrie&Jenkins Ltd., p.164.
16. Kvarnström G, Jakobsson P, Lennerstrand G. Visual screening of Swedish children: an ophthalmological evaluation. *Acta Ophthalmol Scand* 79:240-4, 2001.
17. Eibschitz- Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, et al. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS* 4:194-9, 2000.
18. Kvarnström S, Jakobsson P, Lennerstrand G, et al. Screening for visual and ocular disorders in children, evaluation of the system in Sweden. *Acta Pediatr* 87:1173-9, 1998.
19. Lennerstrand G, Jakobsson P, Kvarnström G. Screening for ocular dysfunction in children: approaching a common program. *Acta Ophthalmol Scand (Suppl 214)*:26-38; discussion 39-40, 1995.
20. Leske MC, Hawkins B. Screening: Relationship to diagnosis and therapy, in Duane TD, Jaeger EA (eds): *Clinical Ophthalmology*, Vol. 5. Philadelphia: Harper & Row, chap 54; 1994.
21. Simons K. Preschool vision screening: rationale, methodology and outcome. *Surv Ophthalmol* 41:3-30, 1996.
22. Williams C, Harrad RA, Harvey I, et al. Screening for amblyopia in preschool children: results of a population-based, randomised controlled trial. ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Ophthalmic Epidemiol* 8:279-95, 2001.
23. Lanttau K, Juttmann RE, on behalf of RAMSES. Vision screening in the Netherlands-Up to date, in deFaber J-T (ed): *Progress in Ophthalmology*. 9th Meeting of the International Strabismological Association, Sydney, Australia, 17-20 April 2002. Lisse, Swets & Zeitlinger, 2002, pp 27-33.
24. Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 103:357-64, 1996.
25. Klein R, Wang Q, Klein BE, et al. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:182-91, 1995.

26. National Eye Institute Office of Biometry and Epidemiology. Report on the National Eye Institutes Visual Acuity Impairment Survey Pilot Study. Washington, DC: Department of Health and Human Services, 1984.
27. Burian HM.(1971)Symposium on Strabismus .st Louis ,CV Mosby Co,336.
28. Ruben JB. It's time to doctor our approach to vision screening. *Binocul Vis Strabismus Q* 14:11-2, 1999.
29. Kumagami T, Zhang B, Smith EL, et al. Effect of onset age of strabismus on the binocular responses of neurons in the monkey visual cortex. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:948- 54, 2000.
30. Frankhauser F, Röhler R. The physical stimulus, the quality of retinal imageand foveal brightness discrimination in one amblyopic and two normal eyes. *Doc. Ophthalmol.* 23:149, 1967.
31. Noorden GK von. New clinical aspects of stimulus deprivation amblyopia. *Am . J. Ophthalmol.* 92:416. 1981.
32. Sanaç AŞ, Şener EC. Şaşılık ve tedavisi 2.baskı: ambliyopi ve tedavisi; 88-89.
33. Barlow HB, Blakemore C, Pettigrew J. The neural mechanism of binocular Depth discrimination. *J Physiol.* 1967;193:327-342.
34. Burian HM. Pathophysiologic basis of amblyopia and of its treatment. *Am J Ophthalmol*, 1969. **67**(1): p. 1-12.
35. Fahle M. Naso-temporal asymmetry of binocular inhibition. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:1016, 1987.
36. Von Noorden GK. Ambliyopia: A multidisciplinary approach. The Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26:1704-1716.
37. Dickey CF, Motz HS, Stewart SA, Cott WE. 1991 the diagnosis of ambliyopia in crossfixation. *J Pediatric Ophthalmol strabismus* 28:171.
38. Frandsen AD. Occurance of squint. Disertation, University of Copenhagen,1960.
39. Noorden GK von, Khodadoust A. Retinal hemorrhage in newborns and organic amblyopia. *Arch Ophthalmol* 89:91, 1973.
40. Costenbader F, Bair D, Mc PA. Vision in strabismus; a preliminary report. *Arch Ophthal*, 1948. **40**(4): p. 438-53.

41. Vital-Durant F, Ayzac L. (1996) Tackling amblyopia in human infants. *Eye* 10:239.
42. Kutschke BJ, Scott WE, Keech RV. (1991) Anisometropic amblyopia. *ophthalmol* 98:258.
43. Nilüfer K, Tülin BA. Visual development and refraksiyon in children T *Klin Oftalmoloji* 1999, 8:147-152.
44. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:785-9.
45. Spencer JB, Mets MB. Refractive abnormalities in childhood. *Ophthalmol Clin of North Am* 1990; 3: 265-79.
46. McBrien NA, Moghaddom HO, Cottriall CL, Leech EM, Cornel LM. The effects of blockade of retinal cell action potentials on ocular growth, emmetropization and form deprivation myopia in young chicks. *Vision Res* 1995 ; 35: 1141- 52.
47. Lambert S, Hoyt C. Postnatal growth of the eye. In: Taylor D, ed. *Pediatric ophthalmology*. London, Blackwell Scientific, 1990: 28- 31.
48. Klcmen UM, Leifher J, Neiderreiter P. Ultrasound biometry in childhood. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1987; 191: 355-7.
49. Von Alphen GW. Emmetropization in the primate eye. *Ciba Found Symp*. 1990; 155: 115-20; discussion 120- 5.
50. Stone RA, Lin T, Iuvane PM, Laties AM. Postnatal control of ocular growth: dopaminergic mechanism. *Ciba Found Symp* 1990;155: 45-57; discussion 57- 62.
51. Hopkisson B, Arnold P, Billingham B, McGarrigle M, Shribman S. Can retinoscopy be used to screen infants for amblyopia? A longitudinal study of refraction in the first year of life. *Eye* 1992; 6: 607- 9.
52. Althaus K, Bischoff P. Video refraction measurement in the first year of life. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994; 205: 1133-7.
53. Şahin Z, Kayabaşı U, Meretoğlu Ö, Doğan ÖK. Yenidoğanda Refraksiyon. Andaç K, Menteş J, Yağcı A, Haznedaroğlu G (cd). XXVII. Türk Oft Kong Bül Marmaris 1993; 1: 220-2.

54. lö.Repka X.M. Refraction in Infants and Children. In: Nelson L B , Calhoun JH, Harley RD, cds. Pediatric ophthalmology. 3rd cd. Philadelphia, WB Saunders, 1990: 94-106.
55. Chan OY, Edwards M. Refractive errors in Hong Kong Chinese pre-school children. *Optom Vis Sci* 1993; 70: 501-5.
56. Ingram RM, Trayner MJ, Walker C, Wilson JM. Screening for refractive errors at age 1 year: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 243-50.
57. Nissenkorn I, Yassur Y, Mashkowsky D, Shcrf I, Bensira I. Myopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 170-3.
58. Galio JE, Lanncrstand G. A population based study of ocular abnormalities in premature children aged 5 to 10 years. *Am j Ophthalmol* 1991; 111: 539-47.
59. Shapiro A, Yanko L, Nawratzki I, Merin S. Refractive power of premature children at infancy and early childhood. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 234-8,.
60. Sjastrand J, Abrahamsson M. Risk factors in amblyopia. *Eye* 1990; 4: 787-93.
61. Fulton AB, Dobson V, Salem D, Mor C, Peterson RA. Cycloplegic refractions in infants and young children. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 239.
62. Mohindra I, Held R, Gwiazda J, Brill S, Astigmatism in infants. *Science* 1978; 202: 329.
63. Haasc W. Refraction in childhood as a risk factor for the development of amblyopia and/ or strabismus. *Klin Monatsbl Augenhcilkd* 1994; 204:48-54.
64. Kushner BJ. Functional amblyopia associated with organic ocular disease. *Am J Ophthalmol*, 1981. **91**(1): p. 39-45.
65. Kushner BJ. Functional amblyopia associated with abnormalities of the optic nerve. *Arch Ophthalmol*, 1984. **102**(5): p. 683-5.
66. Noorden GK von, Crawford MLJ. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2729- 2732, 1992.
67. Noorden GK von, Crawford MLJ, Levacy RA. The lateral geniculate nucleus in human anisometropic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:788, 1983.
68. Tychen L and Lisberger SG. Maldevelopment of visual motion procession in humans who had strabismus with onset in infancy. *J Neurosci* 6:2495-2508, 1986.

69. von Noorden GK and Crawford ML. The sensitive period. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 1979. **99**(3): p. 442-6.
70. von Noorden GK. New clinical aspects of stimulus deprivation amblyopia. *Am J Ophthalmol*, 1981. **92**(3): p. 416-21.
71. Epelbaum M et al. The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. *Ophthalmology*, 1993. **100**(3): p. 323-7.
72. Regan D and Beverley KI. Visually guided locomotion: psychophysical evidence for a neural mechanism sensitive to flow patterns. *Science*, 1979. **205**(4403): p. 311-3.
73. Arden GB, Barnard WM, Mushin AS. Visually evoked responses in amblyopia. *Br J Ophthalmol*, 1974. **58**(3): p. 183-92.
74. McKee SP, Levi DM, Movshon JA. The pattern of visual deficits in amblyopia. *J Vis* 3:380-405, 2003.
75. Sjöstrand J. Contrast sensitivity in children with strabismic and anisometropic amblyopia. A study of the effect of treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 59:25-34, 1981.
76. Hess RF, McIlhagga W, Field DJ. Contour integration in strabismic amblyopia: the sufficiency of an explanation based on positional uncertainty. *Vision Res* 37:3145-61, 1997.
77. Kovács I, Kozma P, Fehérr A, et al. Late maturation of visual spatial integration in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:12204-9, 1999.
78. Bangerter A. [Amblyopia therapy.]. *Bibl Ophthalmol*, 1953. **112**(37): p. 1-96.
79. Srebro R. Measurements of eccentricity of fixation in normals and in amblyopes by evoked potentials. *Vision Res*, 1983. **23**(12): p. 1527-32.
80. Slater AM, Findlay JM. Binocular fixation in the newborn baby. *J Exp Child Psychol* 20:248-73, 1975.
81. Riddell PM, Horwood AM, Houston SM, et al. The response to prism deviations in human infants. *Curr Biol* 9:1050-2, 1999.
82. Daw N. *Visual Development*. New York, Plenum, 1995, pp 139-52.

83. Birch E. Stereopsis in infants and its developmental relation to visual acuity, in Simons K (ed): Early Visual Development, Normal and Abnormal. New York, Oxford, 1993, pp 224-36.
84. Harwerth RS, Smith EL, Paul AD, et al. Functional effects of bilateral form deprivation in monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 32:2311-27, 1991.
85. Abrahamsson M, Sjöstrand J. Astigmatic axis and amblyopia in childhood. Acta Ophthalmol Scand 81:33-7, 2003.
86. Apaydın C. Anatomi. In: Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş kitabevi, 2001; 15-25.
87. Vrabec F. The temporal raphe of the human retina. Am J Ophthalmol 1966; 62: 926-38.
88. Provis JM, van Driel D, Billson FA, Russel P. Development of the human Provis JM, van Driel D, Billson FA, Russel P. Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer. J Comp Neurol. 1985;233:429-451.
89. Provis JM, van Driel D, Billson FA, Russel P. Human fetal optic nerve: overproduction and elimination of retinal axons during development. J Comp Neurol. 1965;238:92-100.
90. Potts RA, Dreher B, Bennett MR. The loss of ganglion cells in the Developing retina of the rat. Brain Res. 1982;255:481-486.
91. van Essen DC and Maunsell JHR. Hierarchical organisation and functional streams in the visual cortex. Trends Neurosci 6:370-395, 1983.
92. Yalvaç I. Primer açık açılı glokom tanısı. T Klin J Ophthalmol 2003; 13(S): 16-28.
93. Tamçelik N. Görme fonksiyonu. In: Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç IS. Glokom. Ankara: SFN yayınevi, 2003; 41-55.
94. The Pediatric Eye Disease Investigator Group. A Comparison of Atropine and Patching Treatments for Moderate Amblyopia by Patient Age, Cause of Amblyopia, Depth of Amblyopia, and Other Factors. Am Acad Ophthalmol 2003;110: 1632-8.
95. Ikade H. Is amblyopia a peripheral defect? Trans Ophthalmol Soc UK 1979;99: 347-51.

96. Crawford MLJ, Smith III E, Harwerth RS, Von Noorden GK. Stereoblind monkeys have few binocular neurons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25: 779-81.
97. Ikeda H, Tremain KE. Amblyopia occurs in retinal ganglion cells in cats reared with convergent squint without alternating fixation. *Exp Brain Res* 1979;35: 559-82.
98. von Noorden G, Burian HM. An electro-ophthalmologic study of the behavior of the fixation of amblyopic eyes in light- and dark-adapted state: a preliminary report. *Am J Ophthalmol* 46:68-77, 1958.
99. von Noorden GK. *Binocular Vision and Ocular Motility*. St. Louis, Mosby, 1996, pp 132, 136, 143, 216, 218-20, 225, 242-3, 249-54, 503, 511, 514-9.
100. Dahlke C, Dodt E. [Amblyopic eyes produce an abnormal electroretinogram in pattern presentation with the on-off technique]. *Ophthalmologe* 91:176-80, 1994100Colen TP, de Faber JT, Lemij HG: Retinal nerve fiber layer.
101. Colen TP, de Faber JT, Lemij HG. Retinal nerve fiber layer thickness in human strabismic amblyopia. *Binocul Vis Strabismus Q* 15:141-6, 2000.
102. Hendrickson AE, Movshon JA, Eggers HM, et al. Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. II. Anatomical observations. *J Neurosci* 7:1327-39, 1987.
103. Delint PJ, Weissenbruch C, Berendschot TT, et al. Photoreceptor function in unilateral amblyopia. *Vision Res* 38:613- 7, 1998.
104. Helveston EM, Von Noorden GK. The appearance of the fovea in strabismic amblyopia. *Am J Ophthalmol* 64:687- 8, 1967.
105. Williams C, Papakostopoulos D. Electro-oculographic abnormalities in amblyopia. *Br J Ophthalmol* 79:218-24, 1995.
106. Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:2224-30, 2004.
107. von Noorden GK, Crawford ML. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33:2729-32, 1992.
108. von Noorden GK, Crawford ML, Levacy RA. The lateral geniculate nucleus in human anisometropic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:788-90, 1983.

109. Lempert P. Optic nerve hypoplasia and small eyes in presumed amblyopia. J AAPOS 4:258-66, 2000.
110. Lempert P. The axial length/disc area ratio in anisometric hyperopic amblyopia: a hypothesis for decreased unilateral vision associated with hyperopic anisometropia. Ophthalmology 111:304-8, 2004.
111. Lempert P, Porter L. Dysversion of the optic disc and axial length measurements in a presumed amblyopic population. J AAPOS 2:207-13, 1998.
112. Fletcher MFletcher MC, Abbott W, Girard LJ, Guber D, Silverman SJ, Tomlinson E, Boyd J. (1969) Biostatistical studies of the management of suppression ambliopia by intensive hospital pleoptics versus conventional patching, Am Ortopt J 19:8.
113. Fletcher MC, Silverman SJ, Boyd J, Gallaway M. (1969) Biostatistical studies of the management of suppression ambliopia by conventional patching,intensive hospital pleoptics ,and intermitant Office pleoptics . Am Ortopt J 19: 40
114. Noorden GK. 1978 Ambliopia bas ic concept and current treatment .in;Noorden GK Symposium on strabismus ;Transaction of the new orleans Acad Ophthalmol.st Louis ,The CV Mosby Co.
115. Noorden GK. 1965 Occlusion therapy in ambliopia with eccentric fixation.Arch Ophthalmol. 73;776.
116. 47 Mackensen G, Kröner B.(1967) Untersuchungen zum problem der exzentrischhen fiaxation. Doc ophthalmol.23;228.
117. Oster JG, Simon JW, Jenkins P.(1990) when is it safe to stop patching? Br J ophthalmol 74:709.
118. Watson PG, Sanaç AŞ, Pickering MS. A comparison of various methods of treatment of ambliopia. Trans Ophthalmol. Soc UK 104;319.
119. Watson PG, Banks RW, Campbell FW, Hess RF. (1978) A clinical assesment of a new treatment for ambliopia.in;Reinecke R,Stratton G .strabismus,Proceeding of the third Meeting of the int strabismological Ass ,Kyoto Japan,133.

120. Garzia R. Efficacy of vision therapy in amblyopia: A literature review. *Am J Optom Physiol Opt* 64:399-404, 1987.
121. Fricker SJ, Kuperwaser MC, Stromberg AE, et al. Stripe therapy for amblyopia with a modified television game. *Arch Ophthalmol* 99:1596-9, 1981.
122. Halperin E, Yolton RL. Ophthalmic applications of biofeedback. *Am J Optom Physiol Opt* 63:985-98, 1986.
123. Sridharasundaram P. The efficacy of video biofeedback treatment in amblyopia. Ph.D. Thesis. Optometry and Ophthalmic Dispensing. Norwich, UK, Anglia Polytechnic University, 2001, p 363.
124. Leo M.Chaluba, John S.Werner. *The Visual Neuroscience 2004-Londra* 260-275.
125. Alpern M, Flitman D, Joseph RH. Centrally Fixed Flicker Threshold in ambliopia *Am .J.Ophthalmol.*,1960,49,1194.
126. Lauricellam. Anastasi m: - Analisi dei potenziali visivi evocati in risposta a stimoli e ripetuti (Studio su soggetti normali). *Boll.oculistica* , 1981, 60 , 543-553.
127. Reiths D. Cortical potentials i n man evoked by noise modulated light. Thesis Universita di Utrecht , 1975.
128. Spekreijse H, Estevez O, Reiths D. Visual evoked potentials and and physiological analysis of visual processes in man.In *Visual evoked potentials in man.New developments*(Ed.J.E. Desmedt.) Clarendon Press , Oxford , 1977, 16-47.
129. Brinker WR, Katz SL. New and practical treatment of eccentric fixasyon . *Am j. Ophthalmol.*, 1963, .
130. Malik SRK, Gupta AK, Choudhry S. The red fitler treatment of eccentric fixation. *Am J.Ophthalmol.*, 1969 ,67,586.
131. Ozan N, Ökten Z, Erda S. İlkokul çocuklarında ambliyopi sıklığı ve nedenleri. *Türk oftalmoloji derneği xx. ulusal kongre bülteni* , Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa 1989, 323-326
132. Tuğcu B, Gürez C, Helvacioğlu F, Ağaçhan A. Ambliyop Olguların Klinik Özellikleri *Bakırköy Tıp dergisi Cilt 4, sayı 1,2008: 20-23*

133. Tommila V, Tarkkanen A. Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. Br J Ophthalmol, 1981. **65**(8): p. 575-7.
134. Attebo K et al. Prevalence and causes of amblyopia in an adult population. Ophthalmology, 1998. **105**(1): p. 154-9.
135. Duane TD. Clinical Ophtalmology .Treatment of the sensorial adaptatiaons and ambliopia.vol.1 Ch.11, Harper&Row Publishers,Inc 1976
136. Mein J, Harcourt B. Ambliopia, Diagnosis and Management of Oculer Motility Disorders, s181-193 Blacwell Scientific Publications, 1986
137. Cambell FW, Hess RF, Watson PG, Banks R. Preliminary results of physiology based treatment of ambliopia ; Br J ophtalmol. 62,748-755 :1978
138. Banks R, Cambell FW, Hess RF, Watson PG. A new treatment for ambliopia ; Br J ophtalmol.1978 35-39
139. Campbell FW, Hess RF, Watson PG, Banks R. Preliminary results of a physiologically based treatment of ambliopia. Br J Ophtalmol.1978;62:748-55.
140. Sezen F, Gezer A, Yasemin S. Ambliyopi Tedavisinde Makuler stimulasyon 27. Ulusal Kongre Bülteni ekim 1993 marmaris s.78-83
141. Gezer A, Sezen F, Sansoy N, Elçioğlu M. Ambliyopi tedavisinde Visual Stimulasyon ile elde edilen sonuçların kalıcılığı; Türk Oftalmoloji Dergisi
142. Sezen F, Karadeniz Ş, Gezer A. Ambliyopide CAM tedavisinin uzun süreli sonuçları; T.of. Gaz. 1993 23, 220-224
143. Arıkan G, Yaman A, Berk T, Boyacıoğlu H. Ambliyopide Kapama Tedavisinin etkinliği ve tedavi sonucuna etkili risk faktörleri; Türkiye Klinikleri J Ophthalmology 2004;13:150-158
144. Kurt E, Gündüz A, Akçam N, Pekel H. Ambliyopi tedavisinde CAM Vision Stimülotörün Rolü; Türkiye Klinikleri J. Ophtalmology 1997, 6:162-164
145. Vital-Durant F, Ayzac L. Tackling amblyopia in human infants. Eye 1996;10:239-243
146. Woodruff G, Hiscox F, Thompson JR, Smith LK. The presentation of children with amblyopia. Eye 1994;8:623-626
147. Özdemir Y. Ambliyopide güncel yaklaşımlar;S.D.Ü. Tıp Fak. Dergisi 2007;14(2) 43-50.

148. Bowman RJ, Williamson TH, Andrews RG et al. An inner city preschool visual screening programme: long term visual results. Br J Ophthalmol 1998; 82:543-8.
149. Ching FC, Parks MM, Friendly DS. Practical management of amblyopia. J. pediatr Ophthalmol. strabismus 1986;23:12-6.
150. Levartovsky S, Oliver M, Gottesman N et al. Factors affecting long term results of successfully treated amblyopia: initial visual acuity and type of amblyopia. Br J Ophthalmol. 1995;79:225-8.
151. Kutschke PJ, Scott WE, Keech RV. Anisometropic amblyopia. Ophthalmology 1991;98:258-63
152. Lithander J, Sjostrand J. Anisometropic and strabismic amblyopia in the age group 2 and above: a prospective study of the results of treatment. Br J. Ophthalmol. 1991;75:111-6.
153. Kushner B. Discussion by. Ophthalmol. 2003;110:1637-8.
154. Nyman, KG et al. Controlled study comparing CAM treatment with occlusion therapy. Br J Ophthalmol, 1983. 67(3): p. 178-80.
155. Willshaw HE et al. Experience with the CAM vision stimulator: preliminary report. Br J Ophthalmol, 1980. 64(5): p. 339-41.
156. Örgüç Y, Taşındı E. Ambliyopi tedavisinde CAM visual stimulator ile aldığımız sonuçlar. Türk oftalmoloji Derneği XX. Ulusal kongresi Bülteni. Uludağ Üniv. Basımevi-Bursa 1989, 323-326.
157. Erda N, Mutlukan E, Aydın J. ambliyopi tedavisinde CAM vizyon stimulatorün yeri. Doğan ÖK, Okutan S cd XXII. ulus oft. kong. bült. Konya 1988:527-32.
158. Pekel H, Gündüz K, Okutan S. Ambliyopide CAM tedavisinin etkinliğinin VER ile izlenmesi. Doğan ÖK, Pekel H cd, T Oft derneği XII. kış sempozyumu. Konya, 1990:64-6
159. Lennerstrand G, Samuelsson B. Amblyopia in 4-year-old children treated with grating stimulation and full-time occlusion; a comparative study. Br J Ophthalmol, 1983. 67(3): p. 181-90.

160. Karakaşlar O, Gücükoğlu A, Özkır T. CAM vizyon stimulatorün ambliyopi tedavisindeki etkisi. Türk oftalmolojiderneği XXII. kış sempozyumu Konya. 1990, 47-50.
161. Keith CG et al. Clinical trial of the use of rotating grating patterns in the treatment of amblyopia. Br J Ophthalmol, 1980. **64**(8): p. 597-606.
162. Mitchell DE, Howell ER, Keith CG. The effect of minimal occlusion therapy on binocular visual functions in amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983. **24**(6): p. 778-81.
163. Sanaç AŞ. Çeşitli ambliyopi tedavilerinin karşılaştırılması: Kısa süreli kapama- kapama-CAM, türk oftalmoloji derneği XX. ulusal kongre bülteni. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa , 1989, 337-347.