



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİ TAKİPLİ 8-12 YAŞ ÇOCUKLARDA GÖZ
ÖN VE ARKA SEGMENT DEĞİŞİKLİKLERİ VE REFRAKSİYON
KUSURLARI**

DR.ÇİĞDEM DENİZ GENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2018



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİ TAKİPLİ 8-12 YAŞ
ÇOCUKLARDA GÖZ ÖN VE ARKA SEGMENT
DEĞİŞİKLİKLERİ VE REFRAKSİYON KUSURLARI**

DR.ÇİĞDEM DENİZ GENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Özlem EŞKİ YÜCEL

SAMSUN-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında büyük emeği bulunan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nurşen ARITÜRK'e, Prof. Dr. Yüksel SÜLLÜ'ye, Prof. Dr. Hakkı BİRİNCİ' ye, Prof. Dr. İnci GÜNGÖR' e, Doç. Dr. Ertuğrul CAN' a, Dr. Öğretim Üyesi Leyla NİYAZ' a, Dr. Öğretim Üyesi Hilal Eser ÖZTÜRK' e,

Çalışmamın planlanmasından yürütülmesine ve tamamlanmasına her aşamada emeğini ve yardımlarını esirgemeyen, asistanlığım süresince eğitimime katkıları olan değerli tez danışmanım, sayın hocam Dr. Öğretim Üyesi Özlem EŞKİ YÜCEL' e,

Uzmanlığa giden yolda, beş yıl boyunca sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine,

Destekleriyle bana güç veren canım annem, babam ve kardeşime, sevgili eşim Uzm. Dr. Ahmet Serhat GENÇ' e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Çiğdem DENİZ GENÇ

Ekim, 2018

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Çiğdem Deniz Genç
Ünvanı: Doktor
Görev Yeri: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD
Doğum Tarihi: 03.08.1985
Doğum Yeri: Samsun
Medeni Durumu: Evli, 2 çocuklu
Yabancı Dili: İngilizce

İletişim bilgileri:

Telefon-İş: 0-362-3121919 - 2356
Telefon-Cep: 0-5454759847
E-Posta: cigdemdeniz85@hotmail.com

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans:	Tıp Fakültesi	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	2004-2011
Tıpta Uzmanlık:	Tıp Fakültesi / Göz Hastalıkları AD	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	2012-2019

BEYAN

“Prematüre retinopatisi takipli 8-12 yaş çocuklarda göz ön ve arka segment değişiklikleri ve refraksiyon kusurları” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

AMAÇ: Prematüre retinopatisi (ROP) için takip edilmiş 8-12 yaşına gelmiş çocuklarda göz ön ve arka segment değişikliklerinin, refraksiyon kusurlarının ve bunlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma Mayıs 2017 - Ocak 2018 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde prospektif olarak yürütüldü. Daha önce ROP riski ile takip edilmiş ve 8-12 yaşına gelmiş 55 prematüre doğum hikayeli çocuk ile aynı yaş grubundaki sağlıklı 50 term doğum hikayeli çocuk çalışmaya dahil edildi. Prematüre doğmuş olan çocuklar ROP gelişmeyen (Grup 1), ROP gelişip tedavi ihtiyacı olmayan (Grup 2) ve ROP gelişip tedavi edilmiş olan (Grup 3) şeklinde 3 gruba ayrıldı. Term çocuklar kontrol grubu olarak kabul edildi. Tüm olgularda sikloplejik refraksiyon, santral kornea kalınlığı (SKK), göz içi basıncı (GİB), keratometri ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ölçüldü. Biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi ve şaşılık değerlendirmesi yapıldı. Ultrason biyomikroskobun (UBM) 10 mHz A-scan probu ile ön kamara derinliği (ÖKD), lens kalınlığı (LK), vitreus uzunluğu (VU) ve aksiyel uzunluk (AU) ölçümleri, 50 MHz probu ile ön kamara açısı (ÖKA) ve iris kalınlığı (İK) ölçümleri yapıldı.

BULGULAR: Çalışmada 105 hastanın 210 gözü incelendi. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Prematüre çocuklarda kontrol grubuna kıyasla ÖKD ($p<0,001$), ÖKA ($p<0,001$), İK ($p=0,016$), VU ($p<0,001$) ve AU ($p<0,001$) daha düşük, LK ($p<0,001$) daha fazla bulundu. Görme keskinliği grup 3'te en düşük bulundu ($p<0,001$). Doğum ağırlığı (DA) ve doğum haftası (DH) arttıkça ÖKD, AU ve EDGK'nın arttığı belirlendi ($p<0,001$). Doğum ağırlığı ve DH ile SKK, GİB ve korneal güç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Lens kalınlığı ile ÖKD ($r=-0,575$; $p<0,001$) ve AU ($r=-0,376$, $p<0,001$) arasında orta düzeyde anlamlı negatif yönlü bir ilişki tespit edildi. Diğer oküler biyometrik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Grup 3'te miyopi oranı (%55.9) en yüksek ve ortalama sferik eşdeğer en düşük ($-1,27\pm3.55$ D) ($p<0,001$) bulundu. Emetrop olgularla karşılaştırıldığında, miyopik olgularda ÖKD daha dar, lens daha kalın, EDGK daha düşük tespit edildi. Hipermetropik olgularla karşılaştırıldığında, miyopik olgularda AU ve VU daha uzun, kornea daha dik tespit edildi. Astigmat olan gözlerde ÖKD daha dar, lens daha kalın, EDGK daha düşük tespit edildi. Grup 3'te %35,2 anizometri,

% 17,6 ezotrophia, % 5,9 ekzotrophia tespit edildi. Diğer gruplarda anizometropi ve şaşılık tespit edilmedi.

SONUÇLAR: Prematüre çocuklarda miyopi, hipermetropi astigmatizma ve anizometropi insidansı artmaktadır. Miyopi aksiyel uzunluktan daha çok ön segment değışikliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu olgularda, ÖKD daha dar, lens daha kalın, AU daha kısadır. Ciddi refraksiyon kusuru, anizometropi ve şaşılık prematüre ve ROP tedavili olgularda görme azlığının nedenleridir.

ANAHTAR KELİMELEER: Prematürite, prematüre retinopatisi, refraksiyon kusuru, oküler biyometrik parametreler, ultrason biyomikroskopisi, UBM.



ABSTRACT

OBJECTIVES: The purpose of this study was to evaluate the anterior and posterior segment changes, refraction defects and the relationship between them in children who are prematurity story and who are 8-12 years old.

PATIENTS AND METHODS: Between May 2017 and January 2018, 55 premature infants aged 8-12 years with a birth week ≤ 34 weeks or birth weight ≤ 1750 grams and healthy 50 term children examined at Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Ophthalmology Department Polyclinic were included. Children with premature birth were divided into three groups as without ROP (Group 1), ROP developed and without treatment (Group 2), ROP developed and treated (Group 3). Term children were accepted as control group (Group 4). Cycloplegic refraction and keratometry values of all patients were determined by autokeratorefractometer. Visual acuity was assessed with Snellen's sword. Optical biometry components (anterior chamber depth, lens thickness, vitreous length and axial length) were measured using an A-scan biometry device. Anterior chamber angle and iris thickness were assessed with a 50 MHz probe from an ultrasonic biometry instrument.

RESULTS: The study included 210 eyes of 105 patients. Anterior chamber depth, anterior chamber angle, iris thickness, vitreous length and axial length were lower in the premature group, while lens thickness was lower in the control group. Visual acuity was the lowest in the treated group. Correlation analysis revealed that anterior chamber depth, axial length, visual acuity increased with birth weight and birth week increases. There was no significant correlation between birth weight and birth week and central corneal thickness, eye pressure and corneal power ($p > 0.05$). A negative mean moderate correlation was found between lens thickness and anterior chamber depth ($r = -0.575$, $p < 0.001$). No significant correlation was found between Iris thickness and eye pressure, and anterior chamber angle, central corneal thickness ($p > 0.05$). In the treated group (ROP 3), 55.9% myopia, 23.5% hypermetropia, 50% astigmatism and 35.2% anisometropia were detected. No anisometropia was detected in the other groups. When compared with the emetrop group, in the myopic cases, the anterior chamber was narrower, the lens thicker, the cornea more steep, and the visual acuity lower. When compared with the hypermetropic cases, AU and VU were longer and corneal were more steep in myopic cases. In eyes with astigmatism, the anterior

chamber was narrower, the lens thicker, the axial length shorter, and the visual acuity lower. In the treated group, 17.6% of esotropia and 5.9% of exotropia were detected.

CONCLUSIONS: This study demonstrated an increased incidence of myopia, astigmatism, anisometropia, and hypermetropia in premature children. In premature children had the shallower anterior chamber, the greater lens thickness and the shortest axial length. Myopia was caused by anterior segment changes rather than axial length. Serious refraction defects, anisometropia and strabismus are the causes of visual impairment in premature infants.

KEYWORDS: Prematurity, refraction defects, optical components, ultrasonic biometry



İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prematürite	3
2.2. Prematüre Retinopatisi	4
2.2.1. Tarihçesi	4
2.2.2. Epidemiyoloji	5
2.2.3. Retinal vasküler gelişim ve patogenez	8
2.2.4. Etiyoloji ve risk faktörleri	14
2.2.5. Klinik tanımlama ve sınıflama	18
2.2.6. Klinik seyir	22
2.2.7. Muayene ve dikkat edilecek noktalar	23
2.2.8. Tanı, tarama ve takip	24
2.2.9. Ayırıcı tanı	27
2.2.10. Tedavi	28
2.2.11. Komplikasyonlar	38
2.3. Göz Ön ve Arka Segment Anatomisi	40
2.3.1. Kornea	41
2.3.2. Ön kamara	43
2.3.3. Ön kamara açısı	44
2.3.4. İris ve pupilla	45
2.3.5. Arka kamara	45
2.3.6. Lens ve zonüller	46
2.3.7. Limbus	47
2.3.8. Vitreus	48
2.3.9. Retina	49
2.3.10. Aksiyel uzunluk	51
2.4.1. Ametropi sebepleri	52

2.4.2. Miyopi	52
2.4.3. Hipermetropi	55
2.4.4. Astigmatizma	57
2.5. Ultrasonik Biyomikroskopi	59
2.6. A-Scan Biyometri	62
3. HASTALAR VE YÖNTEM	65
3.1. Çalışma popülasyonu	65
3.2. Oftalmolojik muayene	65
3.3. Ultrason biyometrik ölçümler	66
3.4. İstatistiksel yöntem	67
4. BULGULAR	68
4.1. Demografik Özellikler	68
4.2. Optik parametreler	69
4.3. Refraktif ölçümler	76
4.4. Refraksiyon kusuru dışındaki oküler problemler	81
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇLAR	95
7. KAYNAKLAR	96

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAO: American Academy of Ophtalmology

AAP: American Academy of Pediatrics

AAPOS: American Association for Pediatric Ophtalmology and Strabismus

APROP: Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity

AU: Aksiyel uzunluk

BEATROP: Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity

BOOST II: Benefits of Oxygen saturation Targeting Trial

BPD: Bronkopulmoner displazi

BVZ: Bevakizumab

COT: Canadian Oxygen Trial

COX: Siklooksijenaz

CRYO-ROP: Cryotherapy for Retinopathy of prematurity

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

ÇÇDDA: Çok çok düşük doğum ağırlıklı

D: Diyoptri

DDA: Düşük doğum ağırlıklı

DA: Doğum ağırlığı

DH: Doğum haftası

EPO: Eritropoietin

ET-ROP: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

FDA: Food and Drug Administration

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GİB: Göz içi basıncı

GY: Gestasyonel yaş

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekül-1

ICPR: International Classification of Retinopathy of Prematurity

ICROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity

IGF- 1: İnsulin like Growth Factor – 1

IGFBP-3: İnsulin like growth faktor binding protein-3

IL: İnterlökinler

İK: İris kalınlığı

LFK: Laser fotokoagülasyon

LK: Lens kalınlığı
NO: Nitrik oksit
NOS: Nitrik oksit sentaz
ÖK: Ön kamara
ÖKA: Ön kamara açısı
ÖKD: Ön kamara derinliği
PAF: Platelet aktive edici faktör
PM: Postmenstrüel
PR: Prematüre retinopatisi
RBZ: Ranibizumab
RPE: Retina pigment epiteli
ROS: Reaktif oksijen ürünleri
SKK: Santral kornea kalınlığı
STOP-ROP: Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity
TcpO2: Transkutanöz oksijen basıncı
TNF: Tümör nekroz faktörü
TPN: Total parenteral nütrisyon
Tx A2: Tromboksan A2
VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
VU: Vitreus uzunluğu

ŞEKİLLER

Şekil 1. Prematüre retinopatisinde damar gelişimi, IGF-1/VEGF kontrolü şematik gösterimi.(Jing Chen, Lois E. H. Smith. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis 2007;10: 133-40'den alınmıştır) (37).....	13
Şekil 2. Prematüre retinopatisi: hastalığın zonlarının şematik gösterimi.	19
Şekil 3. Göz küresinin horizontal kesiti (Ganong WF. Rewiev of Medical Physiology 1995. (Seventh Edn.) USA: A Simon&Schuster Company'dan alınmıştır)(190).	41
Şekil 4. Akomodasyon yapmayan emetrop gözde uzak nokta düzlemi ve fokus (Thall EH, Miller KM, Rosenthal P, Schechte RJ, Steinert, RF, Beardsley TL, (1999-2000) (225).	52
Şekil 5. Miyop gözde uzak nokta düzlemi ve fokus (Thall EH, Miller KM, Rosenthal P, Schechte RJ, Steinert, RF, Beardsley TL, (1999-2000) (225).	53
Şekil 6. Hipermetrop gözde uzak nokta düzlemi ve fokus(Thall EH, Miller KM, Rosenthal P, Schechte RJ, Steinert, RF, Beardsley TL, (1999-2000) (225).	55
Şekil 7. Sturm Konoidi (Thall EH, Miller KM, Rosenthal P, Schechte RJ, Steinert, RF, Beardsley TL, (1999-2000) (225)	58
Şekil 8. Çeşitli astigmatizmalarda Sturm Konoidi fokal çizgilerinin retinaya konumları: 1-Basit miyopik, 2-Basit hipermetropik, 3-Kompoze miyopik, 4-Kompoze hipermetropik, 5-Mikst (225).	59
Şekil 9. UBM ile normal bir gözün görünümü. Kornea (C), sklera (S), ön segment (AC), arka segment (PC), iris(I), silier cisim (CB), lens kapsülü (LC) ve lens(L) görülmektedir (242)	60
Şekil 10. İridosiliyer kiste bağlı açılı kapanması. Kist (yıldız) iris kökünü korneaya doğru iterek açıda total oklüzyona neden olur (242)	60
Şekil 11. Pupiller blok. (A) İrisin ön kamaraya doğru yer değiştirmesi (oklar) ile açının kapalı olduğu görülmektedir. (B) Lazer periferik iridotomi sonrası düzleşmiş iris ile açının açık olduğu görülmektedir (242).....	60
Şekil 12. Plato iris. Büyük ve öne doğru pozisyon almış siliyer cisim iris kökünü korneaya doğru tutarak açıda kısmi tıkanıklığa neden olur. Siyah ok skleral mahmuzu göstermektedir (242).	61
Şekil 13. Pigment dispersiyon sendromu. Konkav iris(ok) ile açılı geniş. Oldukça geniş iridolentiküler temas mevcut (242).	61
Şekil 14. Açılı açılma mesafesi 500 ve Trabeküler - iris açısının şematik görünümü (AAM: Açılı Açılma Mesafesi, TİA: Trabeküler Ağ- İris Açısı).	62
Şekil 15. A. Açılı açılma mesafesi 500 Şekil 15.B. İris kalınlığı 750	62
Şekil 16. A-scan ve 50 mHz prob ile biyometri ölçümü sırasında hastanın pozisyonu.	63
Şekil 17. A- Scan biyometri cihazı ile alınan ölçüm örneği.	63
Şekil 18. Fakik gözde yüksek kalite kontakt A- scan görünümü(5 yüksek amplitüdlü sivri mevcut).....	64

TABLÖLAR

Tablo 1. İlk ROP muayenesi zamanı	24
Tablo 2. Olguların demografik özellikleri.....	68
Tablo 3. Olguların ortalama doğum ağırlıkları ve doğum haftası.	69
Tablo 4. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri (Snellen sırası)	69
Tablo 5. Optik parametreler	71
Tablo 6. Prematüre olgularda doğum ağırlığı ve haftası ile optik parametrelerin ilişkisi	72
Tablo 7. Kontrol grubunda doğum ağırlığı ve haftası ile optik parametrelerin ilişkisi	72
Tablo 8. Yaş ile optik parametrelerin ilişkisi	74
Tablo 9. Prematüre olgularda optik parametrelerin birbiri ile ilişkisi	75
Tablo 10. Kontrol grubunda optik parametrelerin birbiri ile ilişkisi	76
Tablo 11. Refraktif durum dağılımı.....	76
Tablo 12. Ortalama sferik ekivalan değerleri	77
Tablo 13. Silindirik refraksiyon kusuru dağılımı	77
Tablo 14. Ortalama silindirik refraksiyon kusuru değerleri	78
Tablo 15. Silindirik refraksiyon kusurlarının aks dağılımı	78
Tablo 16. Ortalama korneal güç değerleri	78
Tablo 17. Prematürelde refraktif durumun doğum ağırlığı ve haftası ile ilişkisi ...	79
Tablo 18. Prematürelde refraktif durumun optik parametreler ve görme keskinliği ile ilişkisi	80
Tablo 19. Prematürelde silindirik refraksiyon kusurun doğum ağırlığı ve haftası ile ilişkisi	80
Tablo 20. Prematürelde silindirik refraksiyon kusuru ile optik parametreler ve görme keskinliği ilişkisi	80
Tablo 21. Refraksiyon kusuru dışındaki oküler problemler.....	81

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity = ROP), düşük doğum ağırlıklı (DDA) ve erken doğan bebeklerde görülen, retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan bir hastalıktır. Etiyolojisi multifaktoriyeldir ve tamamen engellenebilir değildir. Tüm dünyada, çocuklarda önemli körlük nedenlerinden biridir (1). Etkin tarama ve erken tedavi imkanlarının artmasına karşın daha küçük ve daha DDA bebeklerin yaşatılır hale gelmesi, arka kutupta yerleşimli, şiddetli seyreden ROP vakalarının sıklığında artışa sebep olmaktadır. Rutin uygulanmakta olan laser fotokoagülasyon ile ablasyon tedavisi ileri evre ROP olan yenidoğanlarda körlüğü yaklaşık %25 oranında azaltsa da, bu hastalar ileri yaşamlarında düşük görme düzeyine sahip olmaktadır (2).

Prematüre retinopatisine yol açan en önemli faktörler prematüre doğum ve DDA'dır. Gestasyonel yaşın (GY) küçülmesi ile ROP sıklığı ve şiddeti artış gösterir. Prematüre bebeklerde miyopi, astigmatizma, ambliyopi, strabismus, anizometri ve nistagmus daha sık görülür. Retinopati şiddetinin artması ile birlikte vizual problemlerin sıklığı da artış gösterir. Diğer uzun süreli komplikasyonlar; İleri derecede ROP gelişen (Ör: Evre V) olgularda retinada skar dokusu ve dar açılı glokom, geç çocukluk çağı veya erken erişkin döneminde görülebilen geç başlangıçlı retina dekolmanı olarak bildirilmiştir (3). Bu nedenle prematüre bebeklerin retinopati takip ve tedavileri sonlandıktan sonra da pediatrik oftalmoloji birimlerinde bu komplikasyonlar açısından düzenli takipleri yapılmalıdır.

Myopi ve astigmatizma gelişimi ROP şiddeti ile bağlantılıdır. Lentiküler ve aksiyel nedenlerin her ikisi de myopi gelişimine yol açsa da lentiküler nedenlerin daha fazla etkili olduğu düşünülür. Çünkü bu olgularda normalde yaşla birlikte kırıcılık gücü azalan lensin normal gelişimi durmaktadır. Prematürite ve ROP olan hastalarda miyopi ve astigmatizma gelişiminde hangi oküler elemanın en çok etkili olduğu henüz belli değildir. Kornea çapı anomalileri, dik kurvatür, dar ön kamara (ÖK), artmış lens kalınlığı (LK) ve artmış aksiyel uzunluk (AU) gibi çeşitli hipotezler öne sürülmüştür (4). Refraksiyon kusurlarında optik bileşenlerin rolünün ortaya çıkması için daha çok biyometrik ölçümlerin kullanıldığı çalışmalar gereklidir.

Bu çalışmada, kliniğimizde takipli prematürite ve / veya ROP öyküsü olan olgularda refraksiyon kusurlarının, prematüritenin ve ROP'un oküler gelişim üzerine etkisinin,

refraksiyon kusurları ile biyometrik optik parametreler arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

Normal gebelik (gestasyon) süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu sürenin normali 40 hafta ya da 280 gün olmakla birlikte 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Eğer 37 hafta tamamlanmadan gebelik sonlanırsa bebek prematüre olarak kabul edilir.

Prematüre bebekler gebelik haftasına göre 3 grupta incelenir (5):

1.İleri derecede prematüre (24-31 hafta. 32 haftanın altında doğmuş bebekler).

2.Orta derecede prematüre (32-35 hafta arası doğan bebekler).

3.Sınırdaki prematüre (36-37 haftasında doğan bebekler).

Doğum tartılarına göre yapılan sınıflamada 2500 gramın altındakiler düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramdan düşük olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altındakiler çok çok düşük doğum ağırlıklı (ÇÇDDA) prematüre denir (5). Morbidite ve mortalitede gebelik haftası belirleyicidir. Bebeklerin gestasyon haftasına özgün sorunları olduğu için prematürelerin doğru sınıflandırılması yaklaşım açısından çok önemlidir. Prematürelerin üçte ikisi sınırdaki prematürelerdir. Prematürelilik düzeyi arttıkça bebeğin mortalite ve morbiditesi de artmaktadır. Sınırdaki prematüreler kısa sürede aileye adapte edilerek taburcu olmaktadır. İleri derece prematüre olanların tıbbi sorunları fazla olmakta ve aylarca hastahane izlenmeleri gerekmektedir.

Prematürite multifaktöriyel bir problemdir. Preterm doğumların çoğu preterm travay ve preterm membran rüptürü sonrası spontan olarak ortaya çıkarken; geri kalan kısmı annenin ciddi hastalığı (Hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, böbrek hastalığı, karaciğer, kalp hastalığı), çoğul gebelik, polihidramnios, plasenta previa, uterus anomalileri, gebelikte beslenme bozukluğu, sigara, uyuşturucu, alkol kullanımı gibi fetusu risk altında bırakan medikal veya obstetrik problemler sonucunda oluşur. Endikasyonlu preterm doğumların önlenmesi altta yatan hastalığın önlenmesi ve tedavisine dayanır. Spontan preterm doğumların yarısından fazlası herhangi bir risk faktörü olmayan kadınlarda meydana gelir (6).

Son yıllardaki teknolojik gelişmeler ÇDDA bebeklerin dahi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaşatılabilmesine olanak sağlamıştır. Bu durum bebeklerin morbiditesinde artışa neden olmuştur.

2.2. Prematüre Retinopatisi

2.2.1. Tarihçesi

Hastalık ilk defa 1942 yılında, prematüre bebeklerde lens arkasındaki fibroblastik kitlenin varlığını fark eden Terry tarafından “retrolental fibroplazi” olarak adlandırıldı (7). Retrolental fibroplazi lens arkasındaki total retina dekolmanı ile karakterizedir. 1950’li yıllarda ilk ROP epidemisi yaşanmış ve 1943-1953 yılları arasında A.B.D.’de ROP sonucu yaklaşık 7000 bebekte körlük geliştiği saptanmıştır (8). O yıllarda prematüre bebekleri etkileyen bu epidemik körlüğün etyolojisinde ışığa maruz kalma, enfeksiyon, anoksi, anemi, elektrolit düzensizliği, demir eksikliği, hormon eksikliği, hiperkapni gibi faktörler suçlanmıştır. 1940’lı yıllardan önce epidemik olarak körlüğe yol açan nedenin PR olduğu bilinmemekteyken, Campbell ilk kez oksijen ve ROP ilişkisini ortaya koydu (9). 1953 yılında deneysel hayvan modellerinde de benzer bulgular gösterilmiştir (10). Bunun üzerine 1950’lerin sonu, 1960’ların başlangıcında prematürelere uygulanan oksijen desteğinde kısıtlamaya gidilmiş, buna bağlı olarak da ROP sıklığı anlamlı olarak azalmıştır (11). Bununla birlikte prematüre bebeklerde serebral hipoksik değişiklikler, beyin hasarı ve ölüm insidansında artış oldu. Cross önlenemeyen her bir körlük vakasına karşılık olarak, yetersiz oksijenden kaynaklanan yaklaşık 16 bebek ölümü görüldüğünü ifade etmiştir (12). Bir çalışmada yetersiz oksijen kullanımı sonucu gelişen respiratuvar distres sendromu kaynaklı ölümlerde ve serebral palsi gibi nörolojik hastalıkların insidansında artış gösterilmiştir (13). 1960’lı yıllarda yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımının tekrar serbestleşmeye başlaması, indirekt oftalmoskopun kullanımının rutine girmesi ile retinopatinin daha hafif tiplerinin teşhis edilebilmesi ve neonatolojideki gelişmeler neticesinde DDA prematüre bebeklerin hayatta kalma şansının artması sonucu retinopati insidansında tekrar artış görüldü (14). 1970’li yıllarda umbilikal artere yerleştirilen kateterle arter kanındaki gazlara bakılmaya başlanması prematürelere oksijen konsantrasyonunun ayarlanmasını sağlamıştır. 1980’li yıllarda transkutan oksijen monitörizasyonu ile kan oksijen konsantrasyonu sürekli izlenebilmiştir. Fakat gelişen yeniliklere bağlı olarak kullanılan oksijen dikkatli olarak monitörize edilse de 1970’li yıllarda ikinci epidemi dönemi yaşanmıştır. 1970’li yıllarda ikinci epidemi

dönemi yaşanması hastalığın etyolojisinde arteriyel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin olduğu fikrini desteklemiştir. Bu gelişmelerin ışığında ROP gelişimi ile düşük doğum ağırlığı (DA) ve ileri derecede prematüritelik arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15). 1980 ve 1990 yılları hastalık komplikasyonlarında anlamlı azalmanın görüldüğü, vitamin E desteği, kryoterapi, lazer ve fotokoagülasyon, yeterli oksijen desteği, bebek odasının ışığının azaltılması gibi koruyucu ve durdurucu tedavilerle ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı yıllardır. Yine bu yıllarda prematüre bebeklerde, lens arkasında fibroblastik dokunun ve kan damarlarının anormal gelişerek körlüğe neden olduğu, “immatür retinada gelişen proliferatif vitreoretinopati” olarak tanımlanmış, ilerleyen yıllarda bu tablonun “neovaskülarizasyon” ve buna ikincil komplikasyonlarla kendini gösteren bir “vasküler retinopati” olduğu ortaya konmuştur (16). Hastalıkla ilgili tüm bu gelişmeler ve yeniliklere rağmen hala yeterli kan gazı analizi ve tıbbi desteğin bulunmadığı, retinopati taramasının düzenli yapılmadığı ülkelerde ROP’da artış görülmektedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Prematüre retinopatisi ağırlıklı olarak prematüre ve DDA bebeklerin hastalığıdır. İnsidansı gestasyon yaşının ve DA’nının azalması ile ters orantılı olarak artış göstermektedir. Prematüre retinopatisi sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Aynı ülkenin prematüre bakımının gerçekleştirildiği merkezler arasında bile tecrübeye dayalı olarak ROP insidansı ve morbiditesi açısından farklılıklar görülmektedir. Dünya genelinde ROP nedeniyle körlük insidansı 1:820, prevalansı yılda 50.000 olarak bildirilmektedir (17). Gelişmiş ülkelerde ROP ağırlıklı olarak 28 haftanın altında doğan preterm’lerin sorunuyken, gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar ağır ROP geliştiği bildirilmektedir. Prematüre doğumlar tüm canlı doğumların yaklaşık olarak % 8,2’sini oluşturmaktadır (18). Ancak aşırı prematüreye da ÇDDA doğum sıklığı daha düşüktür (18). PR 33.gestasyonel haftadan önce doğan bebekleri veya daha geç doğmuş olup şiddetli hastalık(sepsis, nekrotizan enterokolit) geçiren veya uzun süre oksijen tedavisi alan bebekleri birincil olarak etkilemektedir. Aynı zamanda hastalık 1500 gramın altında doğmuş olan bebeklerin %27-40’ında görülmektedir (19). Son yıllarda çoğul gebelikler nedeni ile artan prematüre doğum sıklığı ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde yaşam şansının 24. gestasyonel haftaya inmesi,

özellikle son 15 yılda ROP insidansının ve başlangıç zamanının değişmesine yol açmıştır. Ne yazık ki ROP günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve hastalık çocuklarda görülen körlüklerin 3. en sık nedenini oluşturmaktadır (20).

Amerika’da 1950’li yıllarda çocukluk çağı körlük sebeplerinin %50’sini ROP oluşturmakta iken bu oran oksijen kullanımının azalması ile 1965 yılında %4’e kadar gerilemiştir (21). Yine 1960’larda, takip eden yıllar içinde oksijen kullanımının tekrar serbestleşmeye başlaması, indirekt oftalmoskopun kullanıma girmesi ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde küçük bebeklerin yaşatılabilmesi sonucu hastalığın görülme sıklığı artmıştır.

Prematüre retinopatisi ile ilgili 1950-1960 yılları arasında yapılan çalışmalarla 1970-1980 yılları arasında yapılan çalışmalar hasta seçimi açısından çeşitlilik göstermektedir. Yine bu dönemde standart bir sınıflandırma sisteminin olmayışı ve retinopatinin hafif formlarının tespit edilemeyişi -ki bu ancak 1970’lerde indirekt oftalmoskopun kullanımının rutine girmesi ile olmuştur- nedeni ile bu yıllarda yapılan çalışmaları ROP insidansı açısından karşılaştırmak ve bir sonuca varmak zordur. 1980’lerde yapılan birçok geniş çalışma ile ROP insidansı hakkında bilgi sahibi olunmuştur.

1970 ile 1980 yılları arasında 750-999 gr ağırlığındaki daha fazla sayıda preterm bebek yaşatılabilmiş. Asiste ventilasyon yöntemlerinin geliştirildiği bu yıllarda ikinci ROP epidemisi yaşanmış. Bu dönemde, ROP şiddetini bazı parametrelere dayanarak göstermek amacıyla uluslararası sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir.

Campbell ve ark. (22) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde inceledikleri 2484 bebekten 72 tanesinde (%2,9) akut ROP geliştiğini göstermişlerdir. Retinopati gelişen bebeklerin %83’ ünün 1500 gramın altında olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada 1000 gramın altındaki bebeklerde akut ROP insidansı (%28), DA 1001-1500 gr arasında olan bebeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla (%10,1) bulunmuştur. Bu çalışmadaki ROP’abağlı gelişen körlük insidansı; 1000 gramın altındaki bebeklerde %4,5, 1000-1500 gr arasındaki bebeklerde ise %1,2 olarak bulunmuştur. Fielder ve ark. (23) 1700 gram veya altında doğan 572 bebekte yaptıkları çalışmada akut PR insidansını %50,9 olarak tespit etmişler ve hastalığın insidans ve şiddetinin DA ve GY azaldıkça arttığını bildirmişlerdi.

Hastalıkla ilgili olarak yapılan önemli çalışmalardan birisi olan Cryotherapy for Retinopathy of prematurity (CRYO-ROP) çalışmasında(24) 1251 gramın altında doğan bebeklerde PR sıklığı %65,8 olarak bildirilmiştir. (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ET-ROP) çalışmasında ise (25) 1251 gramın altında doğan bebekler için bu oran %68 olarak bildirilmiştir.

Tek merkezli 951 pretermi (<37 hafta) içine alan bir çalışmada (1989-1997) hastaların %21'inde ROP geliştiği, %5 vakada ağır ROP saptandığı, 32 haftanın üzerinde hiçbir bebekte ROP gelişmediği ve 28 haftanın üzerindeki bebeklerde cerrahi girişim gerekmediği saptanmıştır (26). Amerika'da çok merkezli başka bir çalışmada ROP insidansı ≥ 32 haftalarda %8, >27-31 haftalarda %19 ve ≤ 27 haftalarda ise %43 bulunduğu bildirilmiştir (27). Her iki çalışmanın da gelişmiş ülkelerde yapıldığı dikkate alındığında bu ülkelerde 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde ROP riskinin olmadığı, yine 28 haftadan daha büyük birçok bebekte hafif ROP geliştiği ve tedaviye ihtiyaç duymadığı bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde daha matür ve iri bebeklerde ciddi ROP gelişmektedir. Gelişmiş ülkelerde ciddi ROP geliştiği bildirilen bebeklerin ortalama doğum tartısı 750 gr iken bu rakam gelişmekte olan ülkelerde 1500 gr'dır (28). Fakat gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar ağır ROP gelişebildiği, ROP şiddetinin ve sıklığının ise daha yüksek olduğu gerçeği unutulmamalıdır.

Üçüncü ROP epidemisi ise geçtiğimiz 20 yılda özellikle Latin Amerika, Doğu Avrupa ve Asya ülkeleri gibi orta düzeyde gelirli ülkelerde yaşanmıştır. Bu epideminin muhtemel nedenleri; yetersiz antenatal izlem oranlarının prematüre doğum oranlarında artışa yol açması ve temel yenidoğan bakım koşullarının DDA (<1500 gr) bebeklerin yaşatılabilmesini sağlayacak düzeyde olması fakat morbiditeleri önleyecek kalitede bulunmamasıdır (29).

Lad ve ark. (30), Amerika'da 1997-2005 yılları arasında doğan 34 milyon canlı doğumda ROP insidansının %0,17 olduğunu ve 28 günün üzerinde hastanede kalan prematürelde bu insidansın %15,8'e çıktığını, bu bebeklerin ise %8,18'ine laser fotokoagülasyon yapıldığını bildirmişlerdir. İngiltere'de 1985-1990 yılları arasında ROP'a bağlı çocuk körlüklerinin çocukluk çağı görsel bozukluklarının %5-8'ini oluşturduğu, 2000 yılında bu oranın %3'e düştüğü bildirilmiştir (31). Türkiye genelinde ROP insidansını bildiren bir çalışma henüz mevcut değildir.

Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada ÇDDA preterm bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %8,2 olarak bulunmuştur (32). Bu çalışmada gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde ROP sıklığı %13,3, ileri evre ROP binde 4 olarak saptanmıştır. Gebelik yaşı 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, DA >1500 gr olan 41 bebekte ve DA>2000 gr olan 3 bebekte ileri evre ROP bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları, ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve GY'si daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP geliştiğini göstermiştir (32). Çok merkezli bir çalışmada herhangi bir evre ROP'u olan infantların %96' sında GY'nin ≤ 32 hafta olduğu, ileri evre ROP olan infantların %80'inde GY'nin ≤ 28 hafta olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada 1251-1500 gr doğan infantlarda ROP sıklığı %20,8, 1501-2000 gr doğan infantlarda ROP sıklığı %1 olarak bulunmuştur (33).

2.2.3. Retinal vasküler gelişim ve patogenezi

Gözün anterior segmentinin kanlanması gebeliğin 6. haftasından itibaren hyaloid arterden sağlanır. Orjinini optik sinirden alan hyaloid arter, vitreus boyunca uzanır ve lens ile irisin yüzeyinin kanlanmasını sağlar. Bu damarlar 34. gebelik haftası itibarı ile rezorbe olur. Hyaloid arter başlangıçta hiçbir yan dal vermediği için gelişmekte olan retinakoroid damarlarından difüzyonla beslenir. Retina fetusun vaskülerize olan son organıdır ve 16. gebelik haftasından önce vaskülarizasyon yoktur. Bu dönemde mezenkimal kökenli spindle hücreler çoğalarak peripapiller alandan sinir lifi tabakasına doğru göç eder. Bu hücreler nöroglial hücreler olup, görevleri retina damar yapısı gelişene kadar retinaya enerji sağlamaktır. Bu hücreler retinanın gelişimi tamamlandıktan sonra kaybolur. Spindle hücrelerin ardında primitif endotel hücreler olan artçıl hücreler bulunur. Bu hücreler mezenkim kökenli hücrelerin posterior kenarında gelişen primitif immatür kapiller ağdan oluşur ve zamanla lümen kazanıp retinal damarları oluşturur. Prematüre retinopatisinin patogeneziinde rol oynayan neovaskülarizasyonun esas kaynağını bu hücreler oluşturur (34).

Fetusta retinal damarların gelişimi gebeliğin 15-18. haftasında başlar. Retinal damarlar optik diskten periferik doğru gelişir ve vaskülarizasyon nazal retinada yaklaşık olarak 36. temporal retinada 40. haftalarda tamamlanır. Bu nedenle prematüre bebeklerde doğum anında retina tam vaskülarize olmayıp, doğumdaki GY'ye göre genişliği değişen periferik avasküler zon mevcuttur. Vaskülarizasyonun tamamlanması

postmenstrüel (PM) 48-52. haftaya kadar gecikebilir (35). Retinal vasküler gelişim iki aşamalı olarak gerçekleşir;

1. Vaskülogenez (erken faz)

2. Anjiogenez (geç faz).

2.2.3.1. Vaskülogenez

Vaskülogenez (endotelyal hücrelerden yeni kapiller oluşumu) 5-21. gestasyonel haftalarda gerçekleşir. Vaskülogenez hipoksiden bağımsız, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve diğer sitokinlerin (tümör nekroz faktörü (TNF), interlökinler (IL) gibi) salınımına bağlı gerçekleşir.

2.2.3.2. Anjiogenez

Anjiogenez (mevcut olan venüllerden endotel hücrelerinin aktivasyonu, göçü ve proliferasyonu sonucu yeni kapiller oluşumu) 18-40. gestasyonel haftalarda gerçekleşir. Bu dönemde fotoreseptör aktivasyonu ile nöral doku gelişimi fizyolojik hipoksiye ve VEGF, insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), anjiopoetin, Tie-2 gibi anjiogenik faktörlerin fizyolojik düzeyde salgılanmasına bağlıdır (36).

Normal vasküler gelişimde VEGF ile IGF-1 arası etkileşim önemli rol oynar. İntrauterin 3. trimesterde maternal/plasental kaynaklı IGF-1 seviyeleri yükselir ve bebekte oküler kaynaklı olan VEGF'in aktivasyonunu sağlar. Bunun yanında IGF-1'in koruyucu ve düzenleyici etkisi önemlidir. IGF-1 endotel proliferasyonu için gerekli olan VEGF ile indüklenen Akt ve ERK1/2 mitojen aktivatör protein kinazı ve endotelyal gelişmeyi dengeleyen VEGF ile aktive edilen p44/42 mitojen aktivatörü protein kinazı regüle eder. Normal retinal vaskülarizasyon için VEGF ve IGF-1 ortamda birlikte bulunmalıdırlar.

İntrauterin ortamda kandaki oksijen saturasyonu %70 parsiyel oksijen basıncı (Pa O₂) 30 mm Hg, oda koşullarında ise kan oksijen saturasyonu %100 ve Pa O₂: 60-100 mm Hg aralığındadır. Prematüre doğan bebekler için oda koşulları relatif hiperoksi yaratır (37).

Prematüre retinopatisi faz 1 ve faz 2 olmak üzere iki fazdan oluşan bir hastalıktır. Bu iki faz birbirinin ayna görüntüsü olup, faz 1 hiperoksiye bağlı olarak retinal vaskülarizasyonun inhibisyonunu, faz 2 ise kan damarlarının anormal

proliferasyonunu içerir. Her iki fazda da çeşitli mediatörler rol oynar. Faz 1’de mediatörlerin eksikliği, faz 2’de ise fazlalığı söz konusudur.

Faz 1 (Hiperoksik evre)

PR’nin ilk fazında prematüre bebeğin doğum sonrası maruz kaldığı hiperoksi nedeni ile intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyonda duraklama görülür. Hiperoksiye yanıt olarak serbest radikaller, reaktif oksijen ürünleri (ROS) endotel hasarına neden olurlar. Artan reaktif oksijen ürünlerinin peroksidasyonu sonucu açığa çıkan tromboksan A2 (TxA2), platelet aktive edici faktör (PAF) ve lipofosfatik asit gibi ürünler antioksidan olarak görev yapan dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve C vitamininin azalmasına neden olmakta bu da damar yapılarında hiperoksiye karşı vazokonstriksiyon cevabı ortaya çıkarmaktadır. Akciğerleri immatür olarak doğan prematüre infantlara yenidoğan ünitelerinde uygulanan oksijen destek tedavisi prematüre bebeğin karşılaştığı hiperoksinin nedenlerinden birisidir. “Bu hiperoksik ortamlar nedeni ile vasküler gelişimi yavaşlayan retina ise doğum sonrası gelişimini sürdürmeye devam eder, metabolik olarak aktif hale gelir; fakat vaskülarizasyonu bozulduğu için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik olur. Retinanın karşılaştığı hipoksi ise 2. fazı başlatır. Faz 1 doğum ile PM 22-30. gestasyonel haftalarda görülür.

Faz 2 (Hipoksik faz)

Postmenstrual 31-44. haftalarda görülen bu faz, hipoksinin indüklediği retinal neovaskülarizasyon fazıdır. Faz 1’de prematüre bebeğin karşılaştığı hiperoksik ortamın sonucunda ortaya çıkan retinal hipoksi, VEGF, eritropoietin, angiopoietin, fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi birtakım mediatörlerin salınımına ve retinal neovaskülarizasyona yol açar (38). ROP’ de görülen bu neovaskülarizasyon fazı diabetik retinopati gibi proliferatif retinopatilerde görülenlere benzemektedir (37). Neovaskülarizasyon ROP’da vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Oluşan yeni damarlar zayıf olup, sızıntı ve körlüğe yol açabilen traksiyonel retina dekolmanına yol açabilir. Eğer prematüre doğum sonrası vaskülarizasyon normal bir şekilde devam eder ve retinada hipoksi görülmezse neovaskülarizasyon ve sonrasında görülebilen retina dekolmanı engellenmiş olur.

Tüm bunların başarılabilmesi ve anlaşılabilmesi için bu iki fazda rol alan mediatörleri anlamak gerekmektedir. Prematüre retinopatisinde rol oynayan mediatörler oksijene

bağımlı ve oksijene bağımlı olmayan olarak iki gruba ayrılabilir. VEGF oksijene bağımlı faktör iken, IGF-1 oksijenden bağımsız bir faktördür.

2.2.3.3. Patogeneizde etkili faktörler

2.2.3.3.1. Oksijene bağımlı faktörler

Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF)

VEGF oksijene duyarlı bir sitokin olup başlangıçta vasküler permeabilite faktörü, daha sonra da vasküler proliferatif faktör olarak isimlendirilmiştir (39). 1950’li yıllarda bazı araştırmacılar iskemik retinadan bir veya birden fazla anjiyogenik faktörün salgılandığını ileri sürdüler. Bu faktörlerden birinin anjiogenezden sorumlu temel molekül olan VEGF olduğu (glukoprotein yapısında, endotelial hücre spesifik bir mitojen) 1980’lerde ortaya konuldu (40). Çalışmalarla VEGF için iki ayrı reseptör tanımlandı; farelerde plasental growth faktör-1 ile aktive edilen VEGFR-1 retinal damarların obliterasyonunu azalttığı (%22’ye karşı %5) ve neovaskülarizasyonu uyarmadığı, VEGFR-2’nin stimülasyonunun ise retinanın damar gelişimi üzerine etkili olmadığı saptandı. Selektif olarak VEGFR-1’in stimülasyonunun, oksijenin indüklediği retinal hasarı durdurabileceği öne sürüldü (41). Bu faktörün salınımı hiperoksiye bağlı olarak ROP’nin ilk fazında baskılanırken, hastalığın 2. fazında retinal hipoksiye bağlı olarak sentezi artar ve retinal neovaskülarizasyon oluşur. Prematüre bebeğin maruz kaldığı hiperoksi VEGF mRNA sentezinin inhibisyonuna ve VEGF salınımının azalmasına yol açarak normal vasküler gelişimi bloke eder ve immatür retinal kan damarlarında vazooobliterasyon ve kayıp görülür. Birinci fazda görülen vazooobliterasyon ve takip eden hipoksi sonrasında, retinada 12 saat içinde VEGF mRNA sentezinde artış görülür. Artmış sentez neovaskülarizasyon oluşumuna kadar devam eder. Bu reaksiyonlar ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakada astrosit ve müller hücrelerinde gerçekleşir. ROP olan bir bebekte artmış VEGF konsantrasyonları tespit edilmiştir (42). ROP için yapılan hayvan deneylerinde VEGF’in, anti-VEGF’lerle inhibisyonunun retinal neovaskülarizasyonu engellediği gösterilmiştir (43, 44).

Eritropoietin (EPO)

Eritropoetin yenidoğanda karaciğerden erişkinde ise böbrekten salgılanan bir hormondur ve VEGF’den bağımsız olarak neovaskülarizasyonda etkilidir (45). Fare modellerinde VEGF’e benzer şekilde, retinadan salınan EPO’nin baskılandığı hiperoksi fazında, ekzojen EPO verilmesinin retina damarlarında endotel kaybını

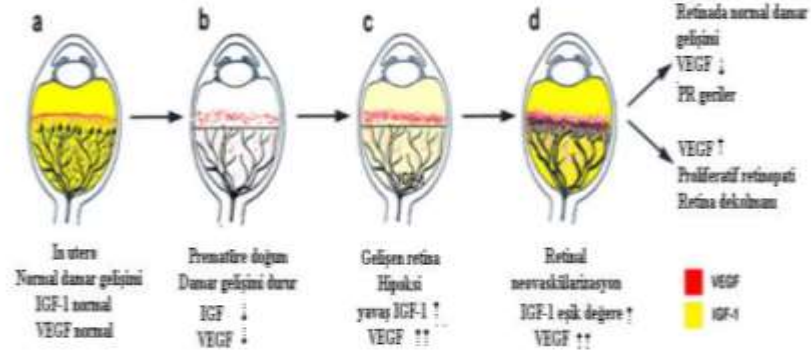
önlediği, hipoksi fazında ise EPO düzeyinin yükselmesinin retinada patolojik proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir (45). Muhtemel etkisinin VEGF'e benzer şekilde hücre proliferasyonu, migrasyon, vasküler tüp oluşumu ve vasküler geçirgenlik artışı şeklinde olduğu düşünülmektedir (46). Prematüre retinopatisinin proliferatif fazında eritropoietin miktarında artış görülür. Eritropoetin ile VEGF düzeyleri arasında, literatür ışığında değerlendirildiğinde her ikisi de oksijen ile düzenlenen faktörler olduğundan, anlamlı bir ilişki bulunması makuldür. Ancak doğum anında VEGF ve EPO seviyelerini karşılaştıran ve bu değerleri PR ile ilişkilendiren çok çalışma bulunmamaktadır.

2.2.3.3.2. Oksijenden bağımsız faktörler

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

Retinal kan damarlarının gelişiminde VEGF ve oksijenin oynadığı önemli role rağmen hastalığın patogenezinde başka kimyasal mediatörlerin de görev aldığı bilinmektedir. VEGF inhibisyonu ile PR'nin 2. fazı tamamen inhibe edilememektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda hiperoksi PR'nin ilk fazında görülen vazooobliterasyondan kesin olarak sorumlu tutulmaktadır fakat destek oksijenin kontrollü kullanılmasına rağmen hastalık düşük GY'a sahip bebekler yaşatıldıkça sorun olmaya devam etmektedir. Bu durum da prematüriteyle ilgili faktörlerin de hastalıkta etkili olduğunu düşündürmektedir.

IGF 1 ve 2 hamilelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişimi için oldukça önemlidir. İlk trimesterde embriyolojik sıvılarda bulunan bu hormonların düzeyi 3. trimesterde belirgin bir biçimde artış göstermektedir. Fetal kordosentezlerde GY ve fetüsün boyutları arttıkça özellikle IGF-1 konsantrasyonun (IGF 2 ile kıyaslandığında) arttığı gösterilmiştir (47, 48). 3. trimesterin erken dönemlerinde gerçekleşen prematüre doğumlar sonrasında bebeklerin serumlarında maternal kaynaklı IGF-1 düzeylerinde azalma görülür. Prematüre bebekler termle kıyaslandığında yeterli miktarda IGF-1 sentezleyemezler ve bu nedenle prematüre bebeklerde doğum sonrası IGF-1 düzeylerindeki artış oldukça yavaş seyreder. Erken neonatal dönemde IGF-1'in yetersizliği vasküler gelişimde bozukluk (faz 1) ile karakterizedir. Daha sonra artan hipoksi nedeni ile ortamda VEGF'nin birikmesi ile IGF-1 düzeyi artar. IGF-1 düzeyinin eşik değerini geçmesi ile birlikte VEGF etkisini gösterir ve retinada anormal bir vaskülogenezis başlar ve bu süreç ROP gelişimi ile sonuçlanır (**Şekil 1**).



Şekil 1. Şekil 1. Prematüre retinopatisinde damar gelişimi, IGF-1/VEGF kontrolü şematik gösterimi. (Jing Chen, Lois E. H. Smith. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis 2007;10: 133-40'den alınmıştır) (37)

IGF-1'in rolü ROP'nin proliferatif fazının oluşturulduğu farede gösterilmiştir. Faredeki retinal neovaskülarizasyonda, IGF-1 reseptör antagonisti ile VEGF cevabı etkilenmeden gerileme görülmüştür (49). Yapılan çalışmalar prematüre bebeklerdeki ortalama serum IGF-1 düzeyleri ile geliştirdikleri ROP'un korele olduğunu ve bunun da düşük DA ve doğum haftası (DH) kadar güçlü bir belirleyici olduğunu göstermiştir (50,51)

2.2.3.3.3. Diğer anjiogenik ve antianjiogenik moleküller

Prematüre retinopatisinde rol oynayan diğer bir mediatör nitrik oksittir (NO). Nitrik oksit oksijen varlığında L-argininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenen, dayanıksız ve gaz yapısında bir serbest radikaldir (49). Nitrik oksit oksijenle karsılaştığında süperoksit dismutaz ile birlikte reaksiyona girip peroksinitrite dönüşür. Oluşan peroksinitrit NO'ye oranla daha yavaş reaksiyona girer ve membranlardan daha kolay geçerek hücre hasarına neden olan güçlü bir oksidan olma özelliği gösterir. Nitrik oksit sentezi hipoksi, vazospazm ve anemi durumlarında artar. Hipoksinin arttırdığı VEGF ortamda endotelial NOS düzeyini artırarak NO üretimini artırır (52, 53).

Retinal anjiogeneze VEGF ve IGF-1 yanında birçok anjiogenik büyüme faktörü yer alır. Bunlar: fibroblast growth faktör, interlökin 8, kemotaktik sitokin, vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve E- selektin. Anjiostatik faktörler ise anjiyostatin, endostatin ve trombospondin-1'dir. Hücre kültür çalışmalarında ve hayvan modellerinde anjiyogeneze şu maddelerin etkinliği saptanmıştır; anjiopoetin-2, nitrik oksidin farklı izoformları, anjiotensin II, neuropilin-1, presenilin-2, hipoksi inducible faktör-1, siklooksijenaz enzim sistemi,

ve integrin (16,54). Siklooksijenaz (COX) enzim sisteminin, ROP gelişiminde rol oynadığı, COX 2 inhibisyonunun ROP oluşumunu engellediği sıçanlarda gösterilmiştir (55).

Granülosit koloni stimüle edici faktörün temel fonksiyonu nötrofilik granülositleri proliferetmesidir ve günümüzde rekombinan formu dolaşan beyaz hücre sayısını arttırmak için rutin olarak kullanılmaktadır. Bu etkisi yanında kullanılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasada ROP insidansında bir azalma tesbit edilmiştir (56).

2.2.4.Etyoloji ve risk faktörleri

Multifaktöriyel bir hastalık olan ROP'un gelişiminde birçok risk faktörü tanımlanmıştır (57). Bağımsız risk faktörleri; erken gebelik haftası, DDA, 1 haftadan daha uzun mekanik ventilasyon süresi, surfaktan tedavisi, yüksek volümlü kan transfüzyonu ve ağır hastalıklara maruziyet. Diğer risk faktörleri ise; sepsis, kan gazı ölçümlerinde fluktuasyonlar, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi (BPD), sistemik fungal infeksiyonlar ve prematüre anemisi tedavisinde erken eritropoetin uygulamasıdır. Retinopati riski yetersiz ağırlık artışı, azalmış IGF-1 ve IGFBP-3 (insulin like growth faktor binding protein-3) düzeyleri ile de ilişkili bulunmuştur. CRYO-ROP çalışmasında, eşik ROP gelişimi için bağımsız risk faktörleri; beyaz ırk, düşük DA, gebelik yaşının küçük olması, çoğul gebelik ve araştırma merkezi dışında doğmuş olmak olarak belirlenmiştir (58).

2.2.4.1. Gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığı

Prematüre retinopatisi gelişiminde en önemli risk faktörleri DH ve DDA'dır. Buna göre, DH ve DA azaldıkça ROP görülme sıklığı artar (27,59).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da DDA ve düşük DH ROP gelişiminde risk faktörü olarak gösterilmiştir (60). Doğumdan sonraki haftalarda bebeğin düşük ağırlık kazanımı ile ciddi ROP gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir (61).

Prematüre retinopatisindeki olası risk faktörlerine ilişkin yapılan çalışmalarda bazı risk faktörleri istatistiksel olarak anlamlı bulunsada DA ve DH dışındaki faktörlerin klinik olarak anlamlı olup olmadıkları konusu tartışmalıdır. Bunun nedeni, bu çalışmaların vardığı ortak sonucun, tüm bu faktörlerin aslında bebeğin ne kadar erken doğduğu ve ne kadar düşük DA'ya sahip olduğu ile ilişkili olmasıdır.

2.2.4.2. Oksijen, hipoksi, hiperoksi ve karbondioksit

Retinopati ile oksijen arasındaki ilişki uzun zamandan beri iyi bilinmektedir ve birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bancaları ve arkadaşları transkutanöz oksijen basıncının (TcpO₂) izleminin ROP üzerine etkisini incelediği araştırmalarında, 1000 gr altındaki bebeklerde yaşamın ilk 1-2 haftasında TcpO₂'si 80 mmHg üzerinde olanlarda ROP'un daha şiddetli seyrettiğini saptamışlardır (62). Tin ve arkadaşları oksijen saturasyonları %70-90 arasındaki bebeklerde ROP insidansının, oksijen saturasyonları %88-98 olan bebeklere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (63). Başka bir çalışmada oksijen saturasyonu % 98 ve üzeri olan grupta ağır ROP olasılığı %5,5 iken % 98'den az olan grupta %3.0 olarak tespit edilmiştir (64). Chen ve Smith'in (36) yaptığı bir meta-analizde, doğum sonrası ilk haftalarda saturasyonun %70-96 arasında, 32 hafta sonrasında ise %94-99 arasında tutulması ile ağır ROP riskinin azaltılabileceği bildirilmiştir.

Oksijen tedavisinin uygulanma süresi de ROP gelişiminde uzun zamandır kabul görmüş bir risk faktörüdür. Daha kısa süreli ve daha düşük konsantrasyonda oksijen uygulaması yüksek riskli hasta gruplarında ROP sıklığında belirgin azalma sağlamıştır (65,66). Yapılan çalışmalarda hiperoksi, hipoksi ve oksijen durumundaki dalgalanmaların retinanın gelişiminde hasara yol açabildiğini göstermektedir (67,68). Hipoksi, iskemiye yol açarak retinada hücrel bütünlüğün bozulmasına ve enerji kaybına sebebiyet verir; bu da ROP gelişimini kolaylaştırır. Ayrıca hayvan çalışmalarında hiperkarbinin de retinal anjiogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Muhtemel mekanizmanın hiperoksiye karşı vazokonstriktif cevabın inhibisyonu, retinal kan akımının vazodilatasyon ile artışı veya pH düzeyinin düşmesi olduğu tahmin edilmektedir (16). Öte yandan permisif hiperkapnisi olan (pCO₂ 45-55 mmHg) bebeklerde ROP insidansında farklılık olmadığını bildiren yayınlar da vardır. Hangi saturasyon düzeylerinin ROP riskini azalttığına dair bir veri yoktur. Bununla birlikte monitorize edilmeyen oksijen tedavisinin potansiyel olarak zararlı olduğu kabul edilmektedir. Oksijenin ROP etyolojisinde rol oynadığı bilinse de oksijen süplemantasyonu almayan term yenidoğanlarda da ROP geliştiği bilinmektedir (70).

2.2.4.3. Irksal, etnik ve genetik faktörler

ROP gelişiminde genetiğin rolü halen tartışmalıdır. Retina damarlanması ve retinanın gelişimi genetik kontrol altındadır ve VEGF üretimindeki genetik polimorfik değişiklikler (VEGF-634, VEGF T-460 C ve VEGF G+405C) ROP gelişimini etkileyebilmektedir. Ancak bu konuda kanıtlanmış bir genetik faktör bulunmamaktadır (71,72). Ayrıca ROP ile ırk ve etnik köken arasındaki ilişki araştırılmıştır. CRYO-ROP grubu çalışmasında, siyah bebeklerde daha az ROP geliştiği saptanmıştır (24).

2.2.4.4. İntraventriküler kanamalar ve periventriküler lökomalazi

İntraventriküler kanamalar ve periventriküler lökomalazinin ROP ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (73,74). Bu hipotez, retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olması bilgisine dayandırılmaktadır.

2.2.4.5. Sürfaktan kullanımı

Sürfaktan tedavisi ile ÇDDA'ya sahip bebeklerin yaşam oranında belirgin artışlar elde edilmiştir. Sürfaktan uygulamasının ROP görülme sıklığını arttırdığına işaret eden yayınlar vardır (75).

2.2.4.6. Steroidler

Antenatal steroid uygulamasının ROP riskini azaltmada yararlı olduğu bildirilmiştir. Antenatal steroidlerin retinal damar maturasyonunu hızlandırarak etkin olduğu ileri sürülmüştür (76). Meta-analizlerde doğumdan sonra erken kortikosteroid uygulamasının ROP şiddetinde bir farklılık yaratmadığı, geç kortikosteroid uygulamasının ise ROP şiddetini arttırdığı bildirilmektedir (77).

2.2.4.7. Işık

Bazı araştırmacılar tarafından yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde aşırı miktarda ışığa maruziyetin ROP şiddetini arttırdığı öne sürülmektedir (78). Bununla birlikte randomize, çok merkezli bir çalışmada ise ışığa maruziyetin azaltıldığı infantlarda ROP insidansı ve riskinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (79).

2.2.4.8. Hastalıkların şiddeti

Hastalıkların şiddetli olması ROP'nin şiddetini de arttırmaktadır ve ROP riski açısından önemlidir. Ağır hastalığı olan bebeklerde serbest radikallerin retinal kan damarları üzerindeki hasarının ROP şiddetini belirlediği öne sürülmektedir (80). Sepsis ve özellikle candida sepsisi şiddetli ROP ile ilişkilidir (81). Tolsma ve ark.'nın (82) yaptığı bir çalışmada geç neonatal bakteriyeminin de özellikle çok küçük doğum haftalı bebeklerde ağır ROP için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

2.2.4.9. Asidoz

Asetozolamid veya amonyum klorid uygulanarak metabolik asidoz oluşturulmuş yenidoğan ratlarda retinal neovaskülarizasyon gösterilmiştir (83). Moleküler mekanizması bilinmemektedir fakat yine ratlarla yapılan başka bir çalışmada asidozun artmış retinal VEGF ve azalmış retinal IGF-1 mRNA'ya yol açarak neovaskülarizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). Aortik endotelial hücrelerde yapılan invivo çalışmalarda asidozun VEGF artışına ve apoptoz azalmasına yol açtığı saptanmıştır (85).

2.2.4.10. Transfüzyon

Birçok çalışmada kan transfüzyonlarının ROP riskini arttırdığı gösterilmiştir (86). Bununla birlikte transfüzyonun ROP gelişimini mi yoksa ROP şiddetini mi arttırdığı kesin değildir. Yine retinal hasarın anemi nedeniyle mi yoksa demir yüklenmesine bağlı oksidatif stresle mi ilişkili olduğu tartışmalıdır. Başka bir açıklama transfüze edilen erişkin hemoglobininin sağladığı yüksek oksijenizasyonun retinal alanda pO₂'yi yükselttiği yönündedir. Bunlara karşıt olarak bir çalışmada hematokrit düzeyi ile ROP insidansı ve şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır (87).

2.2.4.11. E vitamini

Vitamin E, α -tokoferolden oluşup oküler iskemik hastalıklarda rol oynayan önemli bir antioksidandır. E vitamininin vazooobliterasyonu azalttığı, retina fonksiyonunu koruduğu ve dış pleksiform kalınlığının azalmasını engellediği tespit edilmiştir (88). Bu özelliğinden dolayı E vitamini ile ROP gelişimi arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Prematürelde E vitamininin plazmada normal düzeyin altında olması nedeniyle çeşitli dozlarda E vitamini tedavileri denenmiş, bu çalışmaların bir kısmında E vitamininin ROP görülme sıklığını azaltmaya da ciddi seyirli ROP gelişimini azalttığı saptanmıştır (89). Başka bir çalışmada prematüre bebeklerde, evre 3 ROP gelişme insidansında %50'lere varan oranlarda çok önemli bir düşüş gösterilmiştir (90).

2.2.4.12. Perinatal faktörler

Gebelik toksemisinin ROP insidansına olan etkisi konusunda çelişkili çalışmalar vardır. Fetusun matürasyonunun toksemide hızlandığı, ROP'nin daha az görüldüğü belirtilmekle birlikte (91), tokseminin ROP riskini artırdığını belirten görüşler de vardır (92). Seiberth ve Linderkamp'ın (57) yaptığı bir çalışmada kronik intrauterin stres ile ilişkili maternal preeklampsinin istatistiksel olarak bağımsız bir faktör olduğu ve ROP insidansını etkilediği saptanmıştır. İnfertilite tedavisinde in-vitro fertilizasyon uygulanan annelerin bebeklerinde ROP sıklığı diğer tekniklerin uygulandığı annelerin bebeklerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle in-vitro fertilizasyon uygulanan anne bebeklerinde daha dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir (93).

Uzamış total parenteral nütrisyon (TPN), BPD ve nekrotizan enterokolitin ROP için anlamlı bir risk faktörü olduğu görülmüştür (94). Doğumdan önce annenin beta bloker kullanması, annede hipertansiyon, maternal diyabet, üçüncü trimestirde kanama, annenin hamilelikte çok sigara içmesi, multipl doğumlar PR gelişimini etkileyen diğer faktörlerdir (57,95).

Özetle, farklı populasyonlar ile yapılan birçok çalışmada ROP ile ilgili çeşitli risk faktörleri belirlenmiş olsa da düşük DA ve DH'nın ROP gelişimde en önemli risk faktörleri olduğu kabul görmüştür.

2.2.5. Klinik tanımlama ve sınıflama

ROP sınıflandırması takip, tedavi standardizasyonu ve gerekli durumlarda müdahale için gereklidir. Prematüre retinopatisinde sınıflandırma 1984 yılında kabul edilen ve 1987 yılında geliştirilen ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yapılmaya başlanmıştır. En son olarak 2005 yılı Temmuz ayında uluslararası sınıflandırmanın düzeltilmiş şekli yayınlanmıştır. Bu, yapılan orjinal ICROP sınıflandırmasını ve 6 ülkeden 15 oftalmolog tarafından yapılan değişiklikleri içermektedir (96).

International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICPR)'ye göre klasifikasyon şu parametrelere dayalıdır;

- Retinopatinin (ön veya arka) lokasyonu (Zon)
- Tutulum miktarı
- Hastalığın evrelemesi (stage)

- “plus hastalık” bulgusunun olup olmaması.

2.2.5.1. Retinopatinin lokasyonu (Zon)

Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye (zon) ayrılmaktadır (Şekil 2).

Zon 1:

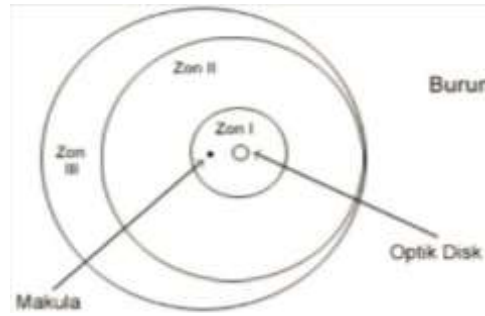
Merkezi optik disk olan, yarıçapı disk makula mesafesinin 2 katı olan dairesel bir alandır. Pratik bir yaklaşım olarak 25 veya 28 D’lik bir lensin kenarı optik disk nazaline gelecek şekilde yerleştirilerek temporalde zon 1 sınırı belirlenebilir.

Zon 2:

Zon 1 sınırından başlayan, nazalde ora serrataya temporalde anatomik ekvatora uzanan dairesel bir alandır.

Zon 3:

Temporal ora serratada sonlanan yarım ay şeklinde alandır. Diskten en uzakta olan ve en son damarlanan bölgedir. Bir gözde vaskülarizasyonun zon 3’e ulaştığı söylenmeden önce en nazalde kalan 2 saat kadranı alanda ROP olmadığından ve damarların ora serrataya ulaştığından emin olunmalıdır.



Şekil 2. Prematüre retinopati: hastalığın zonlarının şematik gösterimi.

Hastalığın tanımlanması yapılırken, damarlar tüm sektörlerde zon 2 bölgesine ulaşana kadar zon 1, zon 3 bölgesine ulaşana kadar zon 2 ROP olarak adlandırılır. Ayrıca zon 2 ve zon 3 ayırımında temporal sınır çok güvenilir olmayıp ayırımı nazal sınıra göre yapmak daha uygun olur. Zon 2 sınırı nazalde ora serrataya kadar uzanan bir çember olup, pratikte nazalde zon 3 yoktur, sadece oblik nazal kadrarlarda zon 3'ün ufak bir dilimi mevcuttur. Eğer nazalde ROP tespit edilirse, pratik olarak bu zon 3 ROP değildir. Öte yandan eğer damarlar nazalde ora serrataya kadar ulaşmış ve nazalde ROP yok ama temporalde var ise o zaman ROP zon 3'tedir.

2.2.5.2. Tutulum miktarı

Hastalığın yayılım derecesi ve genişliği ise 1-12 arası saat kadranları veya 30°'lik sektörlerle ifade edilir: Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Yayılım devamlı veya kesintili olabilir.

2.2.5.3. Hastalığın evrelemesi

Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak 5 evreye ayrılmaktadır.

Evre I (Demarkasyon hattı):

Öndeki avasküler retina bölgesi ile arkadaki vasküler retina bölgesini birbirinden ayıran ince beyazımsı bir çizgidir. Retina düzlemi içinde bulunan bu çizginin arkasında anormal dallanma gösteren küçük damarlar mevcuttur.

Evre 2 (Ridge):

Demarkasyon hattının yükseklik, genişlik ve hacim kazanması ile karakterizedir. Ridge arkasında yeni, küçük damar kümeleri görülebilir. Kenarı pembe veya beyaz olabilir ve damarlar kenara girmek için retina yüzeyinden ayrılabilir.

Evre 3 (Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon):

Ridge'e tutunan fibrovasküler dokunun vitreus içine doğru ilerlemesi ile karakterizedir. Ridge bu evrede ikinci evreye göre daha düzensizdir. Evre 3'te ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon veya yeni damar oluşumu, ridge arka sınırından vitre içine doğru uzanır. Evre 3'ün şiddeti, vitreye infiltre olan ekstraretinal fibrovasküler dokunun yaygınlığına bağlı olarak hafif, orta veya ağır olarak ifade edilebilir.

Evre 4 (Subtotal retina dekolmanı):

Bu evre 2 alt gruba ayrılır;

Evre 4A:

Ekstrafoveal retina dekolmanı mevcuttur. Periferde santral makulayı tutmadan oluşan konkav, traksiyonel tipte bir dekolmandır. Genelde bu dekolmanlar ektrafibrovasküler proliferasyonların olduğu, vitreus traksiyonu olan alanlarda meydana gelir. Eğer arka kutuba doğru bir yayılım yoksa prognoz anatomik ve görsel açıdan göreceli olarak daha iyidir ve sıklıkla makula fonksiyonunu etkilemeden bu periferik dekolman alanları kendiliğinden yatışırlar.

Evre 4B:

Foveayı tutan subtotal retina dekolmanıdır. Fovea tutulumu olduğundan görsel prognozu kötüdür. Bu evre 4A'nın yayılımını izleyerek ya da optik diskten zon 1'e, 2'ye ve 3'e doğru katlantı şeklinde yayılarak meydana gelebilir.

Evre 5 (Total retina dekolmanı):

Huni şeklinde total retina dekolmanının görüldüğü evredir. Huninin ön ve arka kısmının açık veya kapalı olmasına göre 4 alt gruba ayrılır. En sık açık açık tünel tipinde retina dekolmanı görülmekle birlikte sıklık sırasına göre kapalı kapalı, anterioru açık posterioru kapalı ve en az anterioru kapalı posterioru açık tünel tipinde retina dekolmanı görülür. Dekolmanın tipi ultrasonografi ile belirlenebilir. Evre 5'teki bu anatomik sınıflandırma vitreoretinal cerrahide önem kazanmaktadır.

2.2.5.4. "Plus" veya "artı" hastalık

Retinanın arka kutbunda arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon olması olarak tanımlanmaktadır. "Artı" hastalık varlığı ROP'un ağırlığının bir göstergesidir ve vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonlarında azalma ile birlikte olabilir. Yeterli damarsal kalınlaşma ve kıvrım artışı en az iki kadranda varsa artı hastalık varlığından bahsedilir. Evrenin önüne '+' sembolü konması artı hastalığı gösterir.

Preplus hastalık:

Posterior polde plus hastalık kriterlerine göre yetersiz fakat normalden daha fazla arteriyel tortuosite artışı ve venöz dilatasyon vardır. Artı öncesi hastalık varlığında evrenin yanına artı öncesi hastalık yazılır. Bu değişiklikler zaman içinde artı hastalığa ilerleyebilir.

Agresif posterior ROP (APROP):

Hızlı ilerleyen şiddetli bir ROP formudur. Tedavi edilmediğinde hızla evre 5'e ilerlemektedir. Daha önceden "Rush Disease" olarak tanımlanmış olan tablodur ve 2005'de APROP olarak tekrar tanımlanmıştır. Bu gözlerde, "artı" hastalığı 4 kadranda ve periferik alandaki hastalık ile orantısız düzeyde belirgindir, zon I veya posterior zon II hastalık olmakla birlikte sınırları tam ayırt edilemeyebilmektedir. Evresini tespit etmek zor olabilmektedir. Sınırlarda düz neovaskülarizasyon olabilmekte ve yüzeyden kabarık olmadığı için tanı atlanabilmektedir. Bu hastalığın bir başka özelliği ise

standard olarak izlenen evre 1 den 3'e ilerleme yolunu takip etmeksizin evre 4-5'e ilerleyebilmesidir. APROP tanısı konulduğunda vasküler proliferasyon evreleri açısından bir sınıflamaya tabi tutulmadan derhal tıbbi girişimlere başlanılmalıdır.

Eşik hastalık (threshold):

Zon I veya zon II'de evre 3 ve "artı" hastalık varlığında, 5 ardışık saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranında tutulum olarak tanımlanır. Bu terim CRYO-ROP (1988) çalışmasında tanımlanmıştır (24). Eşik hastalık tespit edilen bebekler 72 saat içinde periferik ablatif tedaviye alınmalıdırlar.

Eşik öncesi hastalık (pretreshold):

- Zon I'de eşik hastalık olmayan herhangi bir evrede ROP
- Zon II'de evre 2 ROP ve "artı" hastalık
- Zon II'de evre 3 ROP
- Zon II'de eşik hastalıktan daha az sektör tutulumlu evre 3 ROP ve "artı" hastalık

Prematüre retinopatisi erken tedavi çalışma grubu (ETROP) (2003) 'Eşik öncesi hastalığı' iki gruba ayırarak tanımlamışlardır (25).

Tip 1 (Yüksek riskli eşik öncesi hastalık):

- Zon I'de herhangi bir evrede "artı" hastalık
- Zon I'de evre 3 ROP ("artı" hastalık var veya yok)
- Zon II'de evre 2 veya evre 3 ROP ve "artı" hastalık

Tip 2 (Düşük riskli eşik öncesi hastalık):

- Zon 1'de artı hastalık olmaksızın evre 1 veya evre 2
- Zon 2'de artı hastalığın olmadığı evre 3

2.2.6. Klinik seyir

Prematüre retinopatisinin seyri postnatal yaştan ziyade PM yaş ve hastalığın lokalizasyonu ile ilişkilidir. PM 30–32. haftada başlayabileceği gibi tipik olarak 34. haftada başlar. 40–45. gebelik haftalarına kadar düzensiz ilerler, çoğunlukla

kendiliğinden düzelir. Evre 1 ve 2, hafif ROP olarak tanımlanır ve bu iki evre, evre 3'e ilerleme göstermezse, görmeyi engelleyici sekel bırakmadan düzelir. Evre 3, 4 ve 5'te görme kaybı ve/veya körlük riski yüksektir. Posterior pol veya retina periferindevasküler ve retinal anomaliler oluşabilir. Görme işlev kaybına neden olacak makula distorsiyonu, makular heterotopi, vasküler düzleşme görülebilir.

2.2.7. Muayene ve dikkat edilecek noktalar

Retina muayenesi "ROP konusunda yetkin ve yeterli olan bir oftalmolog" tarafından kapak spekulumu takıldıktan sonra binoküler indirekt oftalmoskop ile 20 ve 28 diyoptrilik lens kullanılarak yapılır. Muayeneye hazırlık aşamasında, başlamadan yaklaşık yarım saat önce aspirasyonun engellenmesi amacı ile beslenme kesilmelidir. Her muayene öncesi antibakteriyel solüsyon veya jel ile el temizlenmelidir. Muayene sırasında apne ve bradikardi gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Muayene esnasında bebek sırtüstü yatar pozisyonda olmalıdır. Bebek hospitalize edildiği sürece muayenenin yenidoğan ünitesi içinde ve yoğun bakım doktorlarının eşliğinde hasta monitorize edilerek yapılması idealdir.

Aileler ROP muayene ve izlemi konusunda sözel ve yazılı olarak bilgilendirilir. İlk muayene öncesi ailelerden onam/rıza alınmalıdır.

Retina ve vitreusun görülebilmesi için pupil dilate edilmelidir. Muayeneden 1 saat önce midriazis işlemine başlanır. 5 dakika ara ile 2-3 kez birer damla %2,5'lik fenilefrin ve %0,5'lik tropikamid ile pupilla genişletilir. Son damladan sonra 45-60. dakika genellikle pupilla dilatasyonunun en iyi olduğu zamandır. Gözün manüpülasyonu ve kullanılan damlalara bağlı bradikardi, taşikardi, kardiyak aritmi, apne, desatürasyon, hipertansiyon, kusma, gastrik residü, geçici paralitik ileus ve nadiren ölüm olabilir (97). Midriatik damlalar gözün etrafındaki deriden, korneadan, konjunktivadan, nazal mukozadan ve nazolakrimal kanaldan absorbe edilebilir. Emilimin azaltılması yan etki risklerini azaltır. Göz damlalarının yan etki riskini azaltılmak için küçük damlalar şeklinde uygulama, gözün etrafına sızan ilacın silinmesi ya da damla uygulandıktan sonra göz kapağının kapatılması, damla sonrası lakrimal keseye, iç kantusa 2 dakika parmakla basarak sistemik emilimin azaltılması, ilaç tekrarını önlemek için muayenenin zamanında yapılmasına özen gösterilmesi gibi önlemler uygulanabilir.

Yeterli pupil dilatasyonu sonrası ağrı yapabileceği için spekulum yerleştirilmeden önce topikal anestezi bir damla (proparakain, tetrakain) damlatılmalıdır. Muayene esnasında bebeğin bir hemşire tarafından başı ve kolları sabitlenecek şekilde tutulması, bebeğin el ve ayağına nazikçe fleksiyon postürü verilmesi veya gevşek bir şekilde kundaklama yapılması önerilir.

Her bebek için steril kapak spekulumu konulduktan sonra fundus muayenesine başlanır. 28 D lens ile damar kalibrasyonu daha ince görüldüğü için 20 D lens arka kutup artı ve artı öncesi hastalık açısından daha avantajlıdır. Periferik retina bakılırken nazal retinada damarların ora serrataya ulaşp ulaşmadığı değerlendirilir ve sonra temporal retina kontrol edilir. Nazalde vaskülarizasyonunun tamamlandığına ve retinanın olgunlaştığına karar vermek için skleral depresör yardımı ile indentasyon yapmak gerekli olabilir. Skleral indentasyon damarlarda solmaya ve bulguların bası arkasında kalmasına neden olabilir. Hastalık varlığında evre değerlendirilmesi için avasküler ve vasküler bileşke 360 derece taranır, saptanan en yüksek evre hastalık evresi olarak not edilir.

2.2.8. Tanı, tarama ve takip

American Academy of pediatrics (AAP) ve American Akademyof Ophtalmology (AAO) 2013 önerilerine göre $DA \leq 1500$ gr ve/veya $GY \leq 30$ hafta doğan tüm bebekler ile $GY \geq 30$ haftadan büyük, $DA 1500-2000$ gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (98).

Bununla birlikte Türkiye koşullarında ve ulusal çalışmaların ışığında GY seçiminin Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2006 yılı önerilerinde olduğu gibi ≤ 32 hafta doğan tüm bebeklerin taranması uygun gözükmemektedir.

Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi $GY \geq 27$ haftadan küçük olan bebeklerde PM 30-31. haftada, ≥ 27 haftada doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır (**Tablo 1**). Otuz bir haftanın altında optik ortamlar saydam olmadığından, tunika vasküloza lentis henüz gerilemediğinden periferik retina muayenesi zor olmaktadır. ROP muayene takviminde PM yaş ($GY +$ kronolojik yaş) kullanılır (99). Dünya Sağlık Örgütü ilk muayenenin bebek taburcu olmadan yapılmasını önermektedir.

Tablo 1. İlk ROP muayenesi zamanı

Gestasyonel Yaş (Hafta)	İlk Muayene Yaşı (Hafta)	
	Postmenstrüel Yaş	Kronolojik Yaş
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4

(American Academy of Pediatrics (2006), Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics; 117: 572-6' den alınmıştır).

Prematüre bebeğin ROP açısından izlem şeması ilk muayenedeki bulgulara göre şekillendirilir. İlk muayenede retinopati geliştiği saptanırsa hastalığın şiddetine ve ilerleme hızına göre izlem takvimi oluşturulur.

Retinal vaskülarizasyon zon III'de ise 2-3 haftada bir, zon II'de ise en az 2 haftada bir muayene tekrarlanır. Zon I'de ise ilerleme gösterip göstermediğine göre haftada en az bir kez muayene ile izlenir ve bulgularda kötüleşme saptanırsa veya preplus hastalık saptanırsa muayeneler izleyen hekimin gerek gördüğü şekilde sıklaştırılır.

Son zamanlarda gelişmekte olan ülkelerde daha büyük bebeklerde de tedavi edilebilir PR geliştiği bildirildiğinden dolayı bu bebeklerin durumunu karşılamak, atlanma riskini azaltmak için uluslararası klavuzların modifiye edilmesi yönünde çağrılar vardır. Sonuç olarak ROP'a bağlı çocukluk çağı körlüklerini başarı ile azaltmanın en önemli komponenti iyi bir ROP tarama programıdır.

ROP taraması tedaviye ihtiyacı olan veya takip gerektiren bebeklerin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Takip muayeneleri oftalmolog'un retinadaki muayene bulgularına bağlı olarak belirlenir. AAP, American Association for Pediatric

Ophtalmology and Strabismus (AAPOS) ve AAO derneklerinin izlem sıklığı ile ilgili önerileri (98);

Haftalık izlem önerilen vakalar:

- Zon I'de Evre I veya II ROP
- Zone II'de Evre III ROP

1-2 haftalık periyotlarla izlem önerilen vakalar:

- Premtüre Retinopatisi olmaksızın Zon I'de immatür vaskülarizasyon
- Zon II'de Evre II ROP
- Zon I'de gerileyen ROP

2 haftalık periyotlarla izlenmesi önerilen vakalar:

- Zon II'de Evre I ROP
- Zon II'de gerileyen ROP

2-3 haftalık periyotlarla izlenmesi önerilen vakalar:

- Prematüre Retinopatisi olmaksızın Zon II'de immatür vaskülarizasyon
- Zon III'te Evre I veya II ROP
- Zon III'te gerileyen ROP

Şu 4 kriterden biri varsa izlem sıklığı azaltılır ve/ veya sonlandırılır.

- Postmenstrüel 45. haftada eşik öncesi hastalık gelişiminin olmaması (Zon II'de Evre III ROP veya Zon I'de herhangi bir evre ROP) veya ROP'nin daha da kötüleşmesi (bu durumda uygun tedavi seçeneği belirlenir)
- Zon I veya II'de önceki ROP bulguları olmaksızın Zon III'e retinal vaskülarizasyonun progresyonu (Eğer muayenede zonlar hakkında şüphe varsa veya postmenstruel yaş 35 haftanın altında ise hastanın tekrar muayene edilmesi önerilir)
- Full retinal vaskülarizasyon
- Prematüre retinopatisinin regresyonu (Hastalığın reaktivasyonu ve progresyonu olabileceğinden anormal vasküler dokunun var olmadığı mutlaka teyit edilmelidir).

2.2.9. Ayırıcı tanı

Prematüre retinopatisinde ayırıcı tanı hastalığın bulunduğu evreye göre değişir. Erken evrede retinada vasküler değişikliklere yol açan hastalıklar, ileri evrelerde ise lökokoriye sebep olan hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın klinik görünümü ve anamnez, tanının koyulmasında oldukça önemlidir. PR olan bebeklerde tipik olarak prematürite, düşük DA ve değişen miktarda oksijene maruz kalma söz konusudur. Herhangi bir herediter patern söz konusu değildir. Ancak zamanında takip altına alınmayan ve retinal vaskülarizasyon durumu değerlendirilmeyen lökokori geliştirmiş bebekler ayırıcı tanıda önem kazanır.

Familiyal eksüdatif vitreoretinopati:

Her iki göz etkilenir, fakat genellikle asimetriktir (100). Prematüre retinopatisine benzer şekilde, retina periferinde vaskülerize olmayan alanlar, nonperfüze retina sınırında vasküler anastomozlar, genellikle temporal periferde eleve fibrovasküler skar oluşumu görülebilir, fakat hastalığa sahip bireylerde prematüre doğum ve antenatal oksijen tedavisine ait hikaye yoktur (101). Tanı tipik klinik bulgular, pozitif aile hikayesi, belirgin prematürite olmayışı ve diğer olası periferik retinal patoloji nedenlerinin ekarte edilmesine dayanır.

Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Sendromu):

X'e bağlı dominant geçiş gösteren ve kız çocuklarında görülen bir hastalıktır. Hastalık erkeklerde öldürücüdür (102). Genellikle prematüre doğum öyküsü yoktur. Periferik retinal damar gelişimi zayıftır ve normal-anormal damar bileşkelerinde arteryovenöz anastomozlar, mikrovasküler anomaliler ve neovaskülarizasyon gelişebilir. Incontinentia pigmenti hastalarının üçte birinde katarakt, şaşılık, optik atrofi ve foveal hipoplaziyi içeren oftalmolojik bulgular vardır (103). Ayrıca hastalığın oftalmolojik bulgularına ek olarak nörolojik, dental ve dermatolojik bulguları da mevcuttur.

Konjenital katarakt:

Unilateral ya da bilateral olabilir. Pozitif aile hikayesi veya sistemik hastalıklarla birlikte görülebilir. Lökokori ile presente olur. Ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir.

Retinoblastom:

İmmatür retina hücrelerinden kaynaklanan primer malign intraoküler bir tümör olup, en sık görülen belirtisi lökokoridir (104). %70 oranında tek taraflı görülür. Bilateral görülen retinoblastom vakaları ise sıklıkla asimetriktir. Genellikle miadında doğmuş bebeklerde görülür, pozitif aile öyküsü olabilir. Ultrasonografi ve bilgisayarlıtomografi retinoblastomun solid kitlesi ile ROP'a ait dekolman ve vitreoretinal membran kitlesi ve diğer ayırıcı tanıya giren hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapılmasını sağlar.

Persistan hiperplastik primer vitreus:

Hyaloid vasküler sistem ve primer vitreusun gerileyememesi sonucu gelişen nadir konjenital bir anomalidir. Retrolental yoğun membranla birlikte görülen lökokori ve/veya retina dekolmanı en ciddi belirtisidir. Katarakt, dar açılı glokom, ftizis bulbi, mikroftalmi, mikrokornea, traksiyonel retina dekolmanı, retinal displazi, optik sinir hipoplazisi, lökokori hastalığa bağlı olarak gelişebilen diğer oftalmik patolojik bulgulardır (105). Arka segment muayenesinde vitreus membranı ve hyaloid arter kalıntısını içeren sap şeklinde bir yapı görülür. Kural olmamakla birlikte genellikle tek taraflıdır. Ayrıca hastalıkta prematüre doğum ve pozitif aile hikayesi mevcut değildir. Mikroftalmi diğer lökokori ile seyreden hastalıklarda sıklıkla görülmez. Ultrasonografi ve BT hastalığın ayırıcı tanısında kullanılır.

Norrie hastalığı:

X'e bağlı resesif bir hastalıktır. Sıklıkla sağırılık ve zeka geriliği ile birlikteliği vardır. Lökokori, PR'e göre daha erken dönemde çıkar ve hastalığın prematürite ile ilişkisi yoktur (106).

Atipik Coat's hastalığı, Eales hastalığı ve retinoskizis vakaları PR ayırıcı tanısına girebilir fakat prematürite hikayesi olmaması PR tanısından uzaklaşılmasını sağlar.

2.2.10. Tedavi

Prematüre retinopatisi tedavisi kabaca 3 kategoriye ayrılır: profilaktik, durdurucu ve düzeltici tedaviler.

Profilaktik tedavide amaç, PR gelişimine veya en azından şiddetli PR gelişimine engel olmaktır. Durdurucu tedavide ise ciddi görsel sekel gelişmeden akut PR doğal seyri

değiştirilmeye çalışılır. Düzeltici tedavide ise retina dekolmanı gibi anatomik problemler görmeyi düzeltmek için onarılır.

2.2.10.1. Profilaktik tedavi

ROP'un gelişimi multifaktöriyel olmakla birlikte temel risk faktörlerinden birisi oksijen tedavisi ve süresidir. Hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması ROP gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerdir.

Çok merkezli Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP) çalışmasında eşik öncesi hastalığı olan hastalar rastgele 2 gruba ayrılmış, çalışma grubuna oksijen satürasyonu %96-99 olacak şekilde destek oksijen tedavisi uygulanmıştır (107). Destek oksijen tedavisi alan grupta eşik hastalıktan eşik öncesi hastalığa gerileme oranı %48,5, olmayan grupta ise %40,9 olarak tespit edilmiş ve aradaki farkın anlamlı olmadığı bildirilmiştir (107). Gaynon ve ark. (108) ile Seiberth ve ark.'nın (109) çalışmalarında destek oksijen tedavisi alan hastalarda eşik hastalık insidansında azalma tespit edilmiştir.

Gebelik yaşı 28 haftadan küçük olan prematüre bebeklerin, ek oksijen gereksinimi devam ettiği sürece, doğumdan PM 36-40. haftaya kadar oksijen satürasyonlarının hangi düzeyde tutulması gerektiğine yönelik kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Benefits of Oxygen saturation Targeting Trial (BOOST II) çalışmasında vakaların düzeltilmiş izlem sonuçlarına göre düşük (%88-92) ve yüksek (%85-95) oksijen satürasyonu hedeflenen gruplar arasında ölüm ve majör nörolojik bozukluk sıklığı açısından fark bulunmamıştır (110). Canadian Oxygen Trial (COT) çalışmasında düşük (%85-89) ve yüksek oksijen satürasyonu (%91-95) hedeflenen gruplar arasında ROP gelişimi açısından fark bulunmamıştır (111).

Oksidasyon ile hücresel hasar gelişiminin ROP'da ortaya konulması ile serbest radikal üretimi ve hasarına engel olmak teorik olarak mümkündür. Diyet ile alınan E vitamini antioksidan özelliğe sahip olup, E vitamini serbest radikalleri nötralize eder (112). Matür retinaya göre immatür retinada E vitamini düzeyi özellikle avasküler retinada daha düşüktür. Bunun nedeni kısmen fonksiyonel transport sistemlerindeki eksikliklerdir. E vitamininin derin retina tabakalarına transferini sağlayan interstisyel retina bağlayıcı protein 28-32. gestasyonel haftadan sonra işlev görmeye başlamaktadır (112,113). Hittner ve ark.(114) ile Kretzer ve ark. (115) ileri evre akut ROP tedavisinde E

vitamininin farmakolojik düzeylerinin etkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalardan sonra farmakolojik dozda E vitamininin etkinliği tartışılmaya başlanmış ancak tedavinin olası komplikasyonları nedeni ile kullanımı konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Vitamin E kullanımının ROP'un ciddiyetini azaltmakla beraber sepsis ve nekrotizan enterokolit riskini artırdığı bildirilmiştir (116,117). Clement ve ark. (118) ise çalışmalarında E vitamini tedavisinin ROP profilaksisinde faydalı olmadığını, fakat şiddetli evre 3 artı hastalık sıklığını azalttığını göstermiştir.

Işık maruziyeti sonrasında fazla miktarda serbest radikal ortaya çıkmaktadır. Çok merkezli randomize bir çalışma olan LIGHT-ROP çalışması yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ışığa maruz kalan bebeklerde artmış ROP insidansını tespit etmeye yönelik bir çalışmadır (80). Bu çalışmada prematüre doğan bebeklere doğduktan sonraki 24 saat içinde ışıktan koruyan, görülebilir ışığı %97, ultraviyole ışığı %100 oranında baskılayan gözlükler takılmıştır. Gözlükler ilk fundus muayenesinin yapıldığı postnatal 4. hafta ya da 31. postmenstrual haftaya kadar bebeklere takılmıştır. Bu çalışma ışık maruziyetinin azaltılmasının yüksek riskli bebeklerde ROP insidansını azaltmayacağını göstermiştir.

Prematüre retinopatisinin patofizyolojisine yönelik edinilen bilgiler ışığında önleyici ve tedavi edici yeni yöntemler araştırılmaktadır. Ciddi ROP gelişimini azaltmak amacıyla IGF1 replasmanı, propranolol ve inositol kullanımı konusunda da çalışmalar vardır (120-122).

2.2.10.2. Durdurucu tedavi

2.2.10.2.1. Periferik retina ablasyon tedavisi

Kriyoterapi / Laser fotokoagülasyon

Kriyoterapi ve laser fotokoagülasyon (LFK) teknikleri gibi ablatif tekniklerin iskemik retinopatilerde vasoaktif madde miktarını azaltarak neovaskülarizasyonda gerilemeye yol açtığından görülmesinden sonra ilk defa 1970'li yıllarda Japonya'da ROP'lu bebeklerde avasküler retinaya kriyoterapi uygulanmaya başlanmıştır (122). Kriyoterapi veya LFK ile periferik retinanın ablasyonu iskemik retinanın ortadan kalkmasını sağlar, vazoproliferatif maddelerde (VEGF gibi) azalmaya neden olarak akut neovaskülarizasyonda gerilemenin hızlanmasını sağlar. Ayrıca koryoretinal yapışıklık yaratarak etkili olur. Bu tedavi diabetik retinopati tedavisi ile benzerlik gösterir.

Kriyoterapi:

Kriyoterapi avasküler retina üzerindeki göz polünün dış yüzeyinin soğuk problemlara maruziyeti ile hipoksik avasküler retinanın koterizasyonunu içeren bir yöntemdir. Kriyoterapi ile ilgili çelişkileri gidermek, tedavinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek için yapılmış en önemli çalışmalardan biri CRYO-ROP çalışmasıdır. CRYO-ROP çalışmasına göre (24,123); uygulamadan 3 ay sonra tedavi edilenlerin %31,1'inde kontrol grubunun ise %51'inde sonuç başarısız iken, 1. yılda bu oranlar kriyoterapi grubunda %26, kontrol grubunda %47'dir. Total retina ayrılmasına kontrol grubunda %43 hastada tedavi grubunda ise %21 hastada rastlanılmıştır. On yıllık izlem sonuçlarına göre tedavi grubunda retina dekolmanı ve körlük insidansı belirgin olarak düşük iken, görme keskinliğinde fark bulunmamıştır. Sonuçlar kriyoterapinin özellikle Zon I'deki ROP'da belirgin bir yararının olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte tedavi başarısızlığı %25,7 olarak görülmektedir (124).

Kriyoterapi sırasında saptanan oküler komplikasyonlar; subkonjonktival kanama, konjonktivada yırtılma, retina, retina önü veya vitreus kanaması, geçici santral retinal arter tıkanıklığı, hedef sahanın dışında optik sinir ve makulanın yanlışlıkla dondurulması, ambliyopi, göz içi basıncında (GİB) artış, preretinal membran oluşumu, glob perforasyonu, orbita duvarı hasarı, görme alanında daralma olup, sistemik komplikasyonlar ise bradikardi, taşikardi, aritmi, kardiyorespiratuar arrest, apne, siyanoz, hipoksi, geçici kan basıncı değişiklikleri ve konvülsiyondur (125-127).

Lazer fotokoagülasyon:

Lazer fotokoagülasyon akut ROP'un tedavisinde ilk kez 1967 yılında Nagata ve ark. (128) tarafından kullanılmıştır. 1980'lerin sonlarında indirekt oftalmoskopun rutin kullanıma girmesi ile kullanımı yaygınlaşabilmiştir. Fotokoagülasyon ROP'un standart tedavisinde 1990'lardan itibaren kriyoterapiye göre daha fazla kullanım alanı bulmuştur.

Lazer ROP çalışma grubunun yaptığı çalışmaya göre lazer tedavi yöntemi en az kriyoterapi kadar görme kaybını azaltmada etkindir (129). Başka çalışmada lazer grubunda ROP'nin daha fazla hastada gerilediği (%88'e %55) ve 12. ayda daha iyi görme işlevi olduğu saptandı (130). Yine iki tedavinin uzun süreli izlemlerinin (10 yaşında) karşılaştırıldığı çalışmada lazer tedavisinin (131); Görme keskinliğini daha fazla düzelttiği, daha az hastada retina dekolmanı olduğu, AU'nun daha fazla ve

ÖK'nin daha derin olduğu ve LK'nın daha fazla azaldığı, miyopi ve komplikasyonların (konjonktival ödem, inflamasyon, ağrı, apne, bradikardi) daha az olduğu saptanmıştır.

İndirekt lazer tekniğinin (diod veya argon lazer) kullanıldığı bir modalitedir. Diod lazer primer olarak koroid melanin pigmenti ve retina pigment epiteli tarafından absorbe edilir ve hemoglobin tarafından absorbe edilmez. Argon lazer hemoglobin tarafından absorbe edildiği için tunica vasküloza lentis varlığında diod lazer tercih edilmelidir. Diod lazer kan damarlarındaki hemoglobin tarafından argon lasere göre daha az emilir, daha az ısı üretimi meydana gelir. Bu nedenle diod lazer argon lasere göre daha az katarakt oluşumuna yol açar (132-134). Lazer fotokoagülasyon direkt olarak retinal dokuya uygulandığından doku hasarı, inflamasyon daha azdır. Daha az ağrılı bir uygulama olduğundan narkotik ve analjezik ihtiyacı da azdır.

Lazer fotokoagülasyon için genellikle 810 nm diod lazer kullanılmakta ve bir başlık aracılığıyla uygulanmaktadır. Lazer spotları birbirine çok yakın olmalı (Genellikle 1 boş – 1 doludan daha yakın) ve tüm avasküler retinayı kaplamalıdır. Lazer uygulanırken 20 D veya 28 D lens kullanılır. Lazer genel anestezi veya sedasyon altında yapılabilir. Lazer başlangıç parametreleri 150-200 mw güç, 150-200 ms durasyon ve ≥ 300 ms interval olmalıdır. Hifema, posterior sineşi ve geçici katarakt gelişimini önlemek için lazer tedavisi sonrası 7 güne kadar profilaktik steroid ve midriyatik damlaların kullanımı önerilebilir.

Tedavi sonrası ilk muayene 3-7 gün içinde yapılmalı ve hastalık gerileyene kadar haftada bir tekrarlanmalıdır. Tedaviden sonra ROP'ta gerileme yoksa lazerin tam olarak uygulanmadığı eksik kalmış alanlardan şüpheleniliyorsa veya neovaskülarizasyonların gerilemesi sonucu açığa çıkan avasküler yeni alanlar mevcutsa lazer tedavisi göz hekiminin karar vereceği bir sürede tekrarlanabilir.

AAP, AAPOS ve AAO dernekleri (99), tedavi olsun veya olmasın ROP gelişen hastaların taburculuktan sonra 6 ay-1 yıl içinde potansiyel oftalmolojik problemler açısından tekrar değerlendirilmesini, ciddi ROP gelişmiş veya tedavi uygulanmış hastaların en az 5 yaşına kadar takip edilmesini önermiştir.

Kriyoterapide olduğu gibi LFK tedavisi sırasında da çeşitli komplikasyonlar meydana gelebilir. Tedavi sırasında skleral depresyona bağlı bradikardi gelişebilir. Tedavi sonrası hafif konjonktival kanama gelişebilir ancak kriyoterapiye göre daha az ön segment komplikasyonlarına sahiptir. İris, kornea ve lenste termal yanıklar oluşabilir.

Laser tedavisi sırasında saat 3 ve 9 meridyenlerinde bulunan uzun arka silyer arter hasarı, ön segment iskemisi ve ön segment hasarına (korneal opasifikasyon, pupiller membran, sıg ÖK, arka sineşi, katarakt, hifema) neden olabilir. Lens opasiteleri oluşabilir. Direkt ısı etkisine bağlı olarak gelişen küçük fokal lens opasiteleri spontan olarak gerileyebilir. Persistan tunika vasküloza lentisin laser ablasyonunda ise lens total olarak opaklaşır. Laser fotokoagülasyon tedavisi sırasında vitreus kanaması ve bruch membranı yırtılmasına bağlı olarak koroid kanaması oluşabilir. LFK tedavisine bağlı görme alanında daralma riski kesin olarak ortaya konulamamıştır. Panretinal LFK GİB'yi artırabilir. Göz içi basıncı yüksekliği koroid efüzyonuna bağlı açı kapanmasına ya da dışa akımda geçici azalmaya bağlı olarak görülebilir. Vitreus likefaksiyonu, vitreus membranı ve vitreoretinal yapışıklık oluşumu ile vitreoretinal çekintiye yol açarak retinada yırtık ve dekolmana neden olabilir (135-137).

2.2.10.2.2. Anti-VEGF tedavi

Yenidoğan edinsel körlüğü ya da ROP tedavisindeki ablatif yöntemlerde gözlenen sorunlar yıllardır sorgulanmaktadır. ROP fizyopatogenezi dikkate alındığında, intravitreal anti-VEGF uygulamaları lazer fotokoagülasyona bir alternatif ya da tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak uygulanabilme potansiyelindedir.

VEGF otokrin, parakrin yaşamsal bir faktördür (138). Organizmada pek çok organ ve dokuda, gözde ise retina pigment epitelinde (RPE) üretilmektedir (139,140). Nöral retinada VEGF reseptörleri vardır (141). Retina pigment epiteli kaynaklı VEGF RPE gelişimi kadar, koryokapillaris gelişiminde de rol alır (138). VEGF'nin değişik molekül ağırlığında 5 izomeri vardır (142). Bunlardan anjiyogenetik etkinliğin gözlendiği asıl izoformu olan VEGF-A ROP'ta anjiyogenezisten sorumlu temel aracı moleküldür, yapımı retinadaki hipoksi bağımlı olarak düzenlenmektedir. Yeni doğanda ilk haftalarda serum örneklerinde VEGF-A düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (143,144). VEGF'in özellikle VEGF-A'nın PR'de neovaskülarizasyon ve permeabilite bozukluğu ile giden patolojik gelişmelerdeki rolü iyi tanımlanmıştır (145).

Oftalmolojide anti-VEGF ilaç olarak halen 4 ilaç: pegaptanip sodyum (PS), bevakizumab (BVZ), ranibizumab (RBZ) ve aflibercept mevcuttur. Bunlardan ROP tedavisinde en sık kullanılanı intravitreal BVZ dir (İV-BVZ); BVZ (Avastin, Genentech Inc., South San Francisco, CA) humanize anti-VEGF monoklonal antikordur. FDA intravenöz BVZ kullanımını 2004 yılında metastatik kolon kanseri

tedavisinde onaylamıştır. İlaç metastaz alanlarını besleyen yeni damarların sayı ve yapısını azaltmak için kullanılmıştır. Bu tarihten itibaren intravitreal bevacizumab olgu bildirimleri, seri ve karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Zamanında ve etkin dozda uygulandığında anti VEGF ilaçlar tedavi etkinliklerini:

- Aşırı VEGF'in permeabilite etkisini azaltarak,
- Arka kutupta artı hastalıkta gerileme sağlayarak,
- Eksüdatif retina dekolmanında düzelme sağlayarak,
- Ekstravasküler neovasküler yapıları geriletterek,
- Tunika vasküloza lentiste (iris ve pupilla) gerileme ile gösterirler (146).

Anti-VEGF monoterapisi ile ilgili makalelerin çoğu retrospektif veya prospektif olgu serilerinden oluşmaktadır. Halen kaynakçada prospektif, kontrollü, randomize ve çok merkezli tek çalışma BEATROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışmasıdır (147). Otuz hafta ve altı DH'ya sahip, 1500 gr ve altı DA, zon 1 ve 2'de artı hastalığın eşlik ettiği evre 3 ROP olgularını kapsar. Olgular lazer grubu ve İV-BVZ grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Sonuçlara bakıldığında zon 1 olgularda bevacizumab grubunda %6, lazer grubunda ise %42 oranında ilave tedavi gereksinimi olmuştur. Aynı sonuç Zon II'de bulunmamıştır. Tedavi sonrasında periferal retina gelişiminin devam ettiği saptanmış ve bu nedenle konvansiyonel fotokoagülasyona göre görme keskinliğinin de yüksek olduğu belirlenmiştir. İlacın ucuz ve hasta başında uygulanabilir olması diğer avantajlarıdır. Bu kadar değerli bulgulara sahip olması ile birlikte çalışmanın önemli limitasyonları vardır. Bevacizumab grubundaki bebeklerin 5. dakika APGAR skorları istatistiksel olarak daha yüksek, randomizasyon ve tedavi anındaki postmenstrüel yaşları daha büyük, tedavi grubundaki hiçbir hasta entübe değil iken diğer gruptaki hastaların %70'i entübe, bevacizumab grubundaki hastaların mortalitesi ise sorgulanmayı gerektirecek boyutta daha yüksekti. Ayrıca hastaların daha geç rekurrens göstermeleri ($16 \pm 4,6$ haftaya karşı $6,2 \pm 5,7$ hafta) hastaları takip eden hekimlerin tam retinal vaskülarizasyon teşkil edene kadar mutlaka hastalarını yakından takip etmelerini gerektirmektedir. Son olarak enjeksiyonun zamanlaması çok önemlidir; öyle ki uygulamanın erken gerçekleşmesi olması gereken normal vaskülarizasyona zarar verebilir, geç uygulama ise retinopatinin sikatrisyel fazını hızlandırabilir ve erken retinal ayrılmalara yol açabilir.

Mevcut sınırlı sayı ve takip süreli çalışmalarda ROP'de anti-VEGF tedavi ile lazerdekine kıyasla yüksek oranda anatomik ve fonksiyonel başarı sağlandığı gösterilmiş olsa bile nöral gelişim aşamasını henüz tamamlayamamış olan yenidoğanda ileri yaşlarda gelişebilecek sistemik sorunların anti-VEGF tedavi ile ilişkilendirilmesi olasılığı medikolegal bir gerçek olarak karşımızdadır. Bu aşamada; Teknik yada optik nedenler ile fotokoagülasyon uygulanamayan olgularda, lazer tedavilerine dirençli olduğu bilinen arka kutup tutulumlu agresif ROP olgularında anti-VEGF monoterapi olarak, yüksek risk karakterli ve lazer tedavisine dirençli olup aktif neovaskülarizasyon ve eksüdasyon ile seyreden ileri evre ROP olgularında, Evre 4A lokalize ekstraretinal fibrovasküler traksiyon olgularında vitrektomi öncesi kurtarma tedavisi olarak uygulanması önerilebilir.

BEAT-ROP çalışmasında (147) olgular iki gruba ayrılmıştır: Grup 1 İV-BVZ (0.625 mg; 75 hasta; 150 göz), Grup 2 lazer (75 hasta; 150 göz). Rekürrens açısından lazer ve İV-BVZ arasında anlamlı fark bulunmuştur (İV-BVZ grubunda %4, lazer grubunda %22). Zon 1 olgularda İV-BVZ grubunda %6, lazer grubunda ise %42 oranında ilave tedavi gereksinimi olmuştur. Zon 2 olgularda ise anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla %5 ve %12). Çalışmaya göre, İV-BVZ asıl olarak Zon 1 hastalıkta etkilidir. Orozco-Gomez ve ark., prospektif çalışmalarında 32 hafta altında DH ve 1500 gr altında DA olan eşik veya eşik öncesi artı hastalıklı 17 ROP olgusunda (34 göz) İV-RBZ uygulanması sonrası %100 oranında regresyon gözlemişlerdir (148).

Anti-VEGF tedavisinin şiddetli ROP'da uygulanmasında büyük farklılıklar mevcuttur. En etkili uygulama zamanı, tedavi dozu, retinal veya sistemik damarların gelişimi üzerinde etkisi bilinmemektedir. Tedavinin uygulandığı hastaların uzun süreli takip sonuçları henüz açığa çıkmamıştır. Amerikan Pediatri Akademisi, BVZ' nin zon I evre 3 ROP + "artı" hastalıkta düşünülebileceğini ancak dozu, optimal zamanlaması, güvenliği ve etkinliği konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır (98). Ayrıca, prematüre bebeklerde kullanımı için FDA (Food and Drug Administration) ve TC Sağlık Bakanlığı onayları yoktur. Tedavi öncesi ailelerden mutlaka yazılı onam alınmalıdır.

2.2.10.2.3. Cerrahi tedavi

Prematüre retinopatisi subtotal veya total dekolmana (evre 4, evre 5) ilerlerse retina dekolmanını önlemek ve görmeyi korumak için vitreoretinal cerrahi girişimler yapılır.

Prematüre retinopatisinde görülen retina dekolmanı eksudatif veya traksiyoneldir. Dekolman hastalığın akut safhasında görülür. Prematüre retinopatisinde oluşan eksudatif dekolmanın sebebi ekstraretinal fibrovasküler dokudan salınan seröz sıvının akümülyasyonu, traksiyonel dekolmanın sebebi ise oluşan progresif fibröz proliferasyondur. Yırtıklı retina dekolmanı ise olgularda geç komplikasyon olarak görülmektedir. Prematüre retinopatisi ilişkili retina dekolmanları oluştuğu zaman yıllar boyunca ilerleyebilir. Dekolman cerrahisi ne kadar erken, dekolman ne kadar az ilerlemişken yapılırsa o kadar iyi görme prognozu mevcuttur. Prematüre retinopatisinde evre 4 ve evre 5'e ilerlemiş gözlerde klasik dekolman cerrahisi kabul edilen bir tedavi yöntemidir. Evre 4A'da gerek anatomik gerek görme fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar alınabilirken, evre 4B veya evre 5' de başarı oranları çok düşüktür. Özellikle evre 5'de çoğu zaman cerrahi önerilmez. Ancak bilateral ve çok yeni evre 5 olmuş vakalarda en azından tek göze bir şans verilebilir. Az sayıda evre 5 hastada ambulator görmeye ulaşmak mümkün olabilmektedir (149). Dekolman cerrahisinde amaç retinanın yatışmasını sağlamak ve hastalığın ilerlemesini engellemektir. Hastalığın ileri evrelerinde oluşan dekolmanlarda skleral çöktürme veya vitrektomi seçenekleri uygulanabilir.

Skleral çöktürme:

Prematüre retinopatisine sekonderdekolman tedavisinde uygulanmakta olan skleral çöktürme günümüzde nadiren tercih edilmektedir. Skleral çöktürme uygulanacak olan gözler genellikle evre 4B veya hafif vitreus çekintisi olan evre 5 gözlerdir (150). Skleral çöktürme uygulanan gözlerde 12 diyoptriye kadar myopi gelişebilir. Serklaj bantı uygulanan gözlerde gözün büyümesine olanak sağlamak ve skleral erozyona engel olmak için 6-12 ay sonra ikinci bir operasyonla serklaj bantı çıkarılmalıdır (151). Bant çıkarıldıktan sonra myopide de gerileme görülebilir. Skleral çöktürme ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda, anatomik başarıya rağmen fonksiyonel başarı istenilen düzeyde değildir. Postoperatif yetersiz görme keskinliğinin sebepleri tartışmalıdır.

Vitreoretinal cerrahi:

Günümüzde retina dekolmanı tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemi vitreoretinal cerrahidir. Vitreoretinal cerrahide, lens koruyucu vitrektomi ve vitrektomi/lensektomi

yaklaşımları mevcuttur. Evre 4B ve evre 5 hastalığı olan gözlerde vitreoretinal cerrahi uygulanabilir. Evre 4B hastalıkta lens koruyucu vitrektomi ameliyatı veya eğer retina lens arasında 6 saat kadranından daha fazla temas varsa lensektomi-vitrektomi-membran soyulması ameliyatları yapılabilir. Evre 5 hastalıkta ise cerrahi komplike ve görme keskinliği sonuçları kötü olduğu için olgular özenle seçilmelidir (152-154). Vitreoretinal cerrahi planlanan olgularda cerrahinin zamanlaması hakkında çeşitli görüşler olmakla birlikte cerrahinin aktif dönem yatıştıktan sonra planlanması daha uygun gibi görünmektedir, çünkü aktif dönemde iris ve retina damarlarındaki dilatasyon ve belirginleşme cerrahi sırasında çok kolay kanamaya yol açarak cerrahinin başarısını azaltmaktadır. Eğer cerrahi geç uygulanılırsa dekolle retina displazik kalacak bu durumda anatomik başarı düşecektir (155,156).

Lens koruyucu vitrektomi:

Evre 4A hastalığına sahip olan gözlerde makula korunduğundan bu hastalığa sahip bireyler, retina başarılı bir şekilde yatıştırılırsa iyi bir görme keskinliğine sahip olabilirler. Eğer hastanın lensi korunabilirse operasyon sonrası görülecek anizometriye bağlı ambliopi riski en aza indirilebilir ve bu da görsel prognozu artırır. Bu nedenle lens koruyucu vitrektomi, evre 4A hastalığına sahip bireylerde iyi bir seçenektir. Evre 4B veya evre 5 hastalığına sahip bireyler arasında, seçilmiş vakalarda da lens koruyucu vitrektomi uygulanabilir. Lens koruyucu vitrektomi operasyonu, lensektomi ve vitrektomiye göre lens ayrıldığı zaman ön traksiyonu daha az rahatlatır. Skleral çökertmeyle karşılaştırıldığında anatomik başarı oranı yüksektir (157-159). Bu teknik primer lensektomiye gerektirecek lens kapsül tutulumu olmayan gözlerde tercih edilmektedir. Yenidoğan lensinin oldukça geniş olması ve ön yerleşimli geniş membran varlığı nedeni ile mekanik olarak global giriş sınırlıdır ve bu, prosedürün uygulanmasında zorluk yaratır. Lens koruyucu vitrektomi pars plana gelişmemiş olduğundan pars plicatadan uygulanır. Capone ve Trese yaptıkları çalışmada bu teknik ile %90 oranında anatomik başarı bildirmişlerdir (160). Hubbard ve arkadaşları (158), ortalama 13 ay takip sonrasında %84 oranında anatomik başarı elde etmişlerdir.

Teknik ne olursa olsun, ilerlemiş ROP'da anatomik başarıya rağmen fonksiyonel başarı oldukça düşük kalmaktadır. Bu nedenle ROP'nde retina dekolmanının engellenmesi son derece önemlidir. Vitreoretinal cerrahi evre 5 total retina dekolmanı, buftalmik göz, kornea opasitesi ve negatif ışık cevabı mevcut ise olumlu sonuç

vermeyecektir. Diğer gözü iyi durumda olan bebeklerde vitreoretinal cerrahi tercih edilmemektedir (154,161,162).

2.2.11. Komplikasyonlar

Prematüre retinopatisinin akut fazında hastalık çoğunlukla spontan regrese olur. Akut faz herhangi bir evrede durabilir ancak regresyon sonrası kötü anatomik ve görsel sekel gelişebilir. Regresyon sonrası rezidüel değişiklikler periferik retinayı ve posterior fundusu etkileyenler olarak gruplandırılabilir.

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

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

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

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

Retinopatinin akut fazı ne kadar ağır geçerse gerilemeye ait değişiklikler de o kadar ağır olur. Hastalığın uzun dönem sekelleri hem fonksiyonel hem yapısal olabilir. Prematüre retinopatisine bağlı körlük ve ciddi görme bozukluğunun sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak gerileme gözlenen hastaların %55'inde 6-10 yıl içinde oftalmolojik problemler gelişmektedir (163). Hafif ROP gelişen (evre 1 veya "artı" hastalığın eşlik etmediği evre 2) ve retinada skar dokusu olmayan bebeklerde miyopi, şaşılık, nistagmus ve ampliyopi term bebeklerle kıyaslandığında daha fazladır (164). Ciddi ROP gelişen ve/veya tedavi gören hastalarda glokom, retina dekolmanı, nistagmus, katarakt, optik atrofi, maküler problemler, mikrokornea, fitizis bulbi, kırma kusurları gibi oftalmolojik morbiditeler gelişebilir (165).

2.2.11.1. Görme fonksiyonu

ROP gelişmeyen premature bebeklerde ortaya çıkan az görmenin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (166,167). Bunun oküler gelişim normal de olsa serebral gelişimi etkileyen faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Diğer bir görüş ise oküler gelişim ve büyümenin bir noktada kesintiye uğradığı ve emetropizasyon mekanizmasının bozulduğu yönündedir. Bazı çalışmalarda ROP gelişmeyen prematürelerin görme keskinliklerinin GYve DA ile ilişkili olmadığı gösterilmiş olsa da, genel inanış gözün fiziksel gelişiminin GYve DA ile ilişkili olduğu yönündedir (168). O'Connor ve ark. (166) ROP gelişmeyen DDA bebeklerde görme keskinliğinde ve kontrast duyarlılığında azalma olduğunu göstermişlerdir. Dowdeswell ve ark. da premature doğan çocuklarda renkli görme, stereopsis ve kontrast duyarlılığının miadında doğanlara göre daha düşük olduğunu iddia etmişlerdir (169). Sonuç görme keskinliği üzerinde tedavinin belirgin etkisi vardır. CRYO-ROP çalışması krioterapinin görme keskinliği üzerindeki faydasını, ETROP çalışması daha agresif müdahalenin ek katkısını göstermiştir.

2.2.11.2. Refraksiyon kusurları

Yapılan araştırmalarda prematürite ve DDA' nın miyopi ve astigmatizma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Miyopi gelişimi ROP şiddeti ile bağlantılıdır. Zon 2 Evre 3 ROP olgularında %50'den fazla miyopi ve yüksek miyopi gelişmektedir. Eğer hastalık en az dokuz saat kadranı yaygınlığında ise 24. ayda olguların %80'inde miyopi ve %54'ünde yüksek miyopi geliştiği bildirilmiştir (170-173). Lentiküler ve aksiyel nedenlerin her ikisi de miyopi gelişimine yol açsa da lentiküler nedenlerin daha fazla etkili olduğu düşünülür. Çünkü normalde yaşla birlikte kırıcılık gücü azalan lensin bu olgularda normal gelişimi durmaktadır. Chen ve ark. (174), ileri evre ROP olgularının %48'inde miyopi, %23'ünde hipermetropi, %73'ünde astigmatizma tespit etmişlerdir. Bu olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ÖK'larının daha dar, lenslerinin daha kalın ve santral kornealarının daha dik olduğu görülmüştür. Choi ve ark. (175), kriyoterapi yapılan olgularda miyopinin daha fazla olduğu, miyopi derecesi ile ÖK darlığı, LK, aksiyel uzunluk (AU) arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Saunders ve ark. (176), premature doğumun retinopati gelişmese bile artmış refraksiyon bozukluğu ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Fledelius (177), 10 yaşına giren prematüreleri incelediği çalışmasında miadında doğan çocuklara göre aksiyel uzunluğun daha kısa olduğunu göstermiş, sonraki çalışmalarında ise bu uzunlukların refraksiyonlarına göre beklenen AU'lardan da kısa olduğunu tespit etmiştir (178,179).

2.2.11.3.Şaşılık ve ambliyopi

Şaşılık ve ambliyopi ROP'un sık görülen geç komplikasyonlarıdır. Darlow ve ark. ÇDDA doğup 7-8 yaşına gelmiş çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada çocukların %29'unda şaşılık, %21'inde miyopi, %18'inde hipermetropi, %11'inde astigmatizmatespit etmişlerdir (180). Robinson ve O'Keefe (181), ROPolan olguların %22'inde şaşılık, %20'inde miyopi tespit etmişlerdir. Şaşılık oranı daha ileri evre ve daha posterior yerleşimli ROP ile paralellik göstermektedir. Olgularda hayatın ilk yılında şaşılık düzeldiği için tedavide konservatif yaklaşılmalıdır. Bu olguların yarısında ambliyopi mevcuttur. Sebep olarak yüksek derece kırma kusurları, nistagmus ve asimetrik görme keskinliği gösterilmiştir. Bu vakalarda özellikle ambliyopi ile mücadele etmek önemlidir. Tanı konduğunda da kırma kusurunun düzeltilmesi, kapama tedavisi ve/veya cerrahiye içeren ambliyopi tedavisi gereklidir. Ayrıca bu hastalarda retinanın periferik proliferatif doku tarafından sürüklenmesi, makülanın ektoptik lokalizasyonuna ve yalancı şaşılığa neden olabilir.

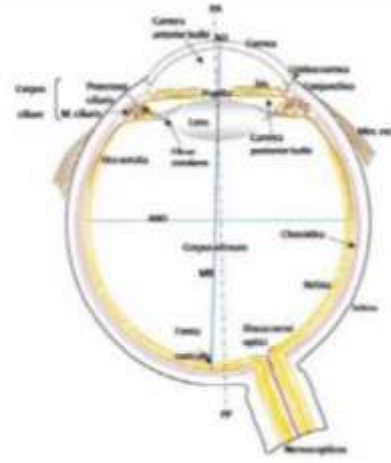
2.2.11.4. Glokom ve katarakt

İleri evre ROP' li vakalarda glokom gelişebilir. Glokom, büyük olasılıkla retinal fibrovasküler proliferasyon kontraksiyonu ile lens-iris diyaframının öne gelmesi ve ÖK daralması sonucunda gelişir. Erişkinlerde ise akut açı kapanması, genişlemiş lens ile birlikte pupil bloğu gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Erken doğan bebeklerde GİB ile ilgili ilk çalışmalar 1950'li yıllarda Dolcet (182) ve Brockhurst (183), tarafından bildirilmiş ve ortalama GİB sırasıyla 35 mmHg ve 24,5 mmHg olarak saptanmış ve bu değerlerin normal erişkin değerlerinden yüksek olduğu vurgulanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ortalama GİB daha düşük aralıkta bulunmuş olsa da GY arttıkça GİB'nin düştüğü bildirilmiştir (136,184,185). Prematüre doğan bebekler üzerinde yapılan birçok çalışmada santral kornea kalınlığının (SKK) term bebeklere göre daha kalın olduğu ve zamanla azaldığı gösterilmiştir (186-188). Prematüre bebeklerde SKK düzeyinin GİB üzerine etkisi bilinmekle birlikte bu ilişki ile ilgili yeterli bilgi yoktur.

Katarakt ROP'un nadir bir sekelidir. Genellikle tedaviye sekonder gelişmektedir. Kataraktın bazen primer olarak da oluşabileceği akılda tutulmalıdır, çünkü bu gözlerde normal fizyoloji değişikliğe uğramaktadır.

2.3. Göz Ön ve Arka Segment Anatomisi

Ön segment, önde kornea arkada iris ve pupilla ile sınırlandırılmıştır. Ön kamaranın iris kökü ve kornea arasında kalan bölgesinde ‘ÖK açısı’ (ÖKA) bulunmaktadır. Göz, organogenez sırasında 4-6. gestasyonel haftalarda gelişirken, ön segment oluşumları (ÖK, iris, iridokorneal açı) 6-16. gestasyonel haftalarda gelişmektedir. Ön kamara, arka kamaradaki siliyer epitelden salgılanan, yaklaşık 250 µl hüner aköz ile doludur. Ön kamara derinliği (ÖKD) merkezde en derin olup, iris kökünde ise sığdır (189) (Şekil 3).



Şekil 3.Göz küresinin horizontal kesiti (Ganong WF. Review of Medical Physiology 1995. (Seventh Edn.) USA: A Simon&Schuster Company’ dan alınmıştır)(190).

2.3.1. Kornea

Kornea, göz küresinin 1/6 ön kısmını oluşturan saydam, avasküler bir yapıdır. Sferik yapısı öne doğru eliptikleşir. Yetişkinde horizontal çapı 11-12 mm, vertikal çapı 10-11 mm'dir. Yenidoğanda kornea çapı 10 mm'dir. Erişkin çapına 6 yaşında ulaşır. Kornea kalınlığı merkezde 0,52 mm, çevrede ise yaklaşık 0,7 mm'dir. Merkezi 1/3'lük kısım optik zondur.

Ön eğrilik (santral 3 mm'lik optik zon) yarıçapı 7,5-8 mm iken, arka eğrilik yarıçapı ortalama 6,8 mm'dir. Korneanın refraktif gücü yaklaşık + 43 D'dir. Bu hava-gözyaşı (+44 D), gözyaşı-kornea (+5 D), kornea-ÖK sıvısı (-6 D) gibi ortamlar arası kırıcılıkların toplamıdır (191). Meibomius ve zeiss bezlerinden salgılanan lipid, ana ve yardımcı lakrimal bezlerden salgılanan aköz ve konjonktiva goblet hücrelerince salınan müsin tabakası prekorneal gözyaşı tabakasını oluşturur. Lizozim ve laktoferrin gibi antibakteriyel elemanları da içeren göz yaşı, düzgün bir yüzey ile gözün yüzeyel kayganlığını oluşturup, kornea epitelinin beslenmesini de sağlar (192,193).

Kornea, dıştan içe 5 tabakadan oluşur:

- Epitel,
- Bowman membranı,
- Stroma,
- Descemetmembranı,
- Endotel.

Epitel

Kornea kalınlığının %10'unu oluşturan epitel tabakası keratinize olmayan çok katlı epitelden meydana gelir. Tek kat bazal silindirik tabaka, 2-3 katlı kanatsız hücreler ve iki tabaka yüzeysel yassı hücrelerden oluşur. Bazal membranın kalınlığı 50 nm'dir. Epitelde miyelinsiz sinir lifleri vardır.

Bowman membranı

Bowman membranı 8-14 μ kalınlığında aselüler, travmaya karşı dirençli bir tabakadır.

Stroma

Kornea kalınlığının %90'ına yakını stroma tabakası oluşturur. Stromanın %78'i sudur. Yapısının %80'i kornea yüzeyine paralel, üniform, 200-300 lamelli, 22,5-35 nm çapındaki kollajen fibrillerden oluşur. Glikozaminoglikanlardan keratan ve kondroitin sülfat %15'lik ara maddeyi meydana getirir. Ara madde, kollajen fibrillerinin düzenliliğini sağlar. Stromada kollajeni ve ekstrasellüler matriksi yapan, gerektiğinde migrasyon yaparak fibroblastlara dönüşebilen yıldızimsı keratositler bulunur (194).

Descemet membranı

Stroma ile endotel arasında yer alan Descemet membranı kornea endotelinin bazal membranıdır. Her ikisinden kolaylıkla ayrılır. Limbusda sonlanır ve iridokorneal açıda Schwalbe çizgisini oluşturur.

Descemet membranı önde ve arkada iki kısımdan meydana gelir. Öndeki stromaya komşu kısım, embriyoner yaşamda kollajen lifler ve glikoproteinden oluşurken, arkadaki endotele bitişik kısım, doğumdan sonra endotel tarafından salgılanır. Elastik

olan Descemet membranının arka kısmı, yaralanmalardan sonra, endotel tarafından tekrar salgılanır.

Endotel

Endotel katı, altıgen hücrelerin tek sıra dizilmelerinden oluşmuştur. Yeni doğanda hücreler kübik ve yüksektirler. Sayıları 1 milyon dolayındadır (ortalama 6000 hücre/mm²). Yaşlılarda hücreler yassılaştı ve sayıca çok azalmışlardır. Endotel hücreleri travma ile yok olduğunda, mitozla çoğalmadıklarından, çıplak kalmış olan Descemet zarı yüzeyi, komşu endotel hücrelerinin uzaması ve genişlemesiyle doldurulur. Yaralanma sonrasında endotelin pompa görevi 14 gün içinde tekrar başlar. Endotel hücreleri arasındaki kuvvetli bağlar, kamaralar sıvısının kornea katları içine girmesini engeller. Her hangi bir nedenden ötürü endotel hücrelerinin sayılarının azalması (600 hücre/mm²'den az) kornea katlarında su miktarının artmasına neden olur (195,196).

2.3.2. Ön kamara

Önde korneanın posterior yüzeyi, arkada lensin pupiller parçası ile irisin anterioru, periferde trabeküler ağ, skleral mahmuz, silyer cisim ve iris kökü arasında kalan alan, ÖK'yı oluşturur. Ön kamaranın en büyük çapı 11,3 ile 12,4 mm veya yaklaşık olarak kornea çapı kadardır. Ön kamarada en dar bölge açıdır. Bununla birlikte, irisin silyer cisme doğru hareketi açıyı biraz genişletebilir.

Ön kamara derinliğini etkileyen başlıca faktörler; kırma kusurları, ırk, cinsiyet, yaş ve genetikdir (197).

Ön kamara, hipermetroplara göre miyoplarda daha derindir. Hipermetroplarda ÖKD 3-3,5, emetroplarda 3,1-3,6; miyoplarda 3-3,8 mm'dir. Ön kamara derinliği, genellikle lensin kalınlaşmasına bağlı olarak yaşla birlikte azalır (Bengisu, 1998). 15 yaşından önce derinlik 3,6- 3,65 mm, 15- 35 yaşları arasında 3-3,7 mm, 35- 55 yaşları arasında 2,8-3,3 mm'dir. Erkeklerde ÖK daha derindir (197).

Maksimum akomodasyonda ÖKD 0,24 mm kadar azalır (198). Kristalin lensin ön kutbunun öne protrüzyonu sonucunda ÖKD azalır (199). Lens kalınlık artışı ve lensin korneaya doğru hareketi de bu düşüşün sebebi olabilir (200).

Yukarıdaki parametrelerin haricinde iris ve lense ait özellikler de ÖKD üzerinde etkilidirler. İrisin kontürü Spaeth sınıflamasına göre s; dik ve konveks, r; düz ve hafif

konveks, q; konkav olarak üç şekilde değerlendirilir. İris kökünün silyer cisme insersiyon yeri normalde skleral mahmuzun altındadır. Anterior irisin skleral mahmuza insersiyonu, kalın olduğunda trabeküler ağa doğru rulo oluşturan periferik iris ve/veya silyer uzantıların öne doğru yer değiştirmesi ve bunun sonucunda periferik irisin trabeküler ağa doğru itilmesi söz konusudur. Lens subluksasyonunda lensin doğal anatomik pozisyonunun değişmesi sonrası iridolentiküler mesafenin daralması ve buna bağlı pupil bloğu ile açıda kapanma gerçekleşebilir.

2.3.3. Ön kamara açısı

Ön kamara açısı ya da diğer adıyla iridokorneal açı, periferik kornea ve iris kökünün bileşke noktasında oluşur. Hümör aközün ÖK'yı terketmesinde rol oynayan önemli anatomik yapıdır. Bu yapı içinde önden arkaya doğru sırasıyla Schwalbe hattı, trabeküler ağ, skleral mahmuz, siliyer bant ve iris kökü bulunur.

Schwalbe hattı:

Descement membranının kornea periferinde sonlanan 50–150 µ kalınlığında gri-beyaz renkli çıkıntısıdır. İridokorneal açının ön sınırını oluşturur ve kornea ile trabeküler endotel hücreleri arasında bir geçiş zonedir. Dairesel kollajen fibrillerinden oluşmuştur. Korneanın periferik sonlanması skleranın anterior kısmı içinde bir olukta sonlanır. Bu anatomik yapı da Schwalbe hattının gonyoskopide belirlenmesine yardımcı olur. Gonyoskopi esnasında ince bir slit alındığında, korneanın iç kısmından ve skleradan yansıyan ışıklar Schwalbe hattında kesişir. Korneadan yansıyan ışığın oluşturduğu görüntüye de kornea kaması (korneal wedge) denir.

Trabeküler ağ:

Porlu bir yapıya sahip trabeküler ağ ÖK'yı 360° kuşatır. Elastik liflerden ve kollajen doku katmanlarından meydana gelmiştir. Göz içi sıvısının %90'ının boşaltılmasında görevli olan yoldur. Trabeküler ağ, içten dışa doğru üç ağ tabakasından meydana gelir.

- Uveal ağ: Öne doğru schwalbe çizgisine uzanan iris kökünden başlayan, en içteki bölümdür.

- Korneoskleral ağ: Skleral mahmuzla sklera sulkusunun ön duvarına kadar uzanan bölümdür.

- Jukstakanaliküler ağ: Korneoskleral ağ ile schlemm kanalı arasında yer alır. Aynı zamanda Schlemm kanalının iç duvarını oluşturur. Dışa akım direncinin en yüksek olduğu bölge burasıdır (201).

Schlemm kanalı: Ön kamarayı 360° çevreler ve iç çapı yaklaşık 350 µm olup, oval kesitli bir kanaldır. İç duvarını oluşturan endotel hücreleri arasında transendotelyal porlar bulunur.

Toplayıcı kanallar: Derin skleral ağ limbusa gömülü olan dış duvardaki 25-30 adet kollektör kanal tarafından oluşturulur. Bu ağ aracılığıyla göz içi sıvısı schlemm kanalından süzülüp ön siliyer ven ve episkleral venlere boşalır.

Skleral mahmuz:

Trabeküler ağın altında yer alan beyaz banttır. Siliyer adelenin longitudinal liflerinin tutunma noktası olan skleranın ÖK'ya ulaşan en uç uzantısıdır.

Siliyer bant:

Açı tam açıkken, iris kökünün siliyer cisimle birleştiği yerde koyu kahverengi veya gri bir bant şeklinde görülen yapıdır.

İris kökü:

Bazen trabeküler ağ üzerine ince uzantılar gönderen irisin bittiği yerdir (191).

2.3.4. İris ve pupilla

İris, lens ve siliyer cismin ön kısmında yer alan ince bir diyafram olup, ön ve arka kamaraları birbirinden ayırır. Çapı 12-13 mm'dir. Kalınlığı ortada 0,6 mm'dir. İçe ve dışa doğru incelerek kalınlığı 0,1 mm'ye iner (193).

Pupilla irisin ortasında yer alan aköz hümörün arka kamaradan ÖK'ya geçişini sağlayan açıklıktır. Göze giren ışık miktarını ayarlayıp odaklaşma derinliğini artırırken sferik ve kromatik aberasyonları önler. Normal pupillanın çapı 2-6 mm'dir. Normal ışıklandırılmış bir ortamda ortalama 3 mm'dir. İnfantlarda pupilla daha küçüktür. Yedi ila 8 yaşlarında normal çapına ulaşır. İleri yaşlarda daha küçük olma eğilimindedir. Normal insanların %20'sinde pupilla çapları farklıdır ve bu fizyolojik anizokori olarak kabul edilir (198, 202).

2.3.5. Arka kamara

Arka kamara, irisin arkasında yer alan hümör aközle ile dolu bölmedir. İrisin arka yüzündeki pigment epitelinden, vitreus ön yüzüne, yanlarda ise siliyer cisimden, kristallin lense kadar uzanır. Hacmi erişkinde 0,06 mL'dir (203).

2.3.6. Lens ve zonüller

Lens; kornea, aköz hümör, vitreus gibi gözün kırıcı dokularından birisidir. Lens ve kornea esas kırıcı etkiye sahip olan dokulardır. Korneanın kırıcı etkisi sabittir. Ancak lens değişebilen kırıcılık değerleri ile görüntünün retina üzerinde odaklanmasını sağlar (204). Lensin merkezinde kırma indeksi 1,4 periferinde ise 1,36'dır. Akomodasyon yapmadığı durumlarda yaklaşık 20 D'lik kırma gücü ile gözün toplam kırma gücünün 1/3'lük bölümünü oluşturur (205). Geriye kalan 40 D'lik refraksiyon ise hava-kornea geçişinde olmaktadır (204).

Lens; üstten ve alttan hafif basık, sferoid ve asimetric bir yapıdadır (206). Lensin gelişimi hayat boyunca devam eder. Doğumda 6-6,5 mm ekvatoryal çap, genç erişkinlerde 9 mm'ye, 3-3.5 mm olan ön arka uzunluğu ise 4-4,5 mm'ye ulaşır. Doğumda 90 mg olan lensin ağırlığı erişkinlerde ortalama 255 mg'dır (205). 4mm'lik bir embriyoda gestasyonun 3-4. haftalarında lens formasyonunun olduğu tespit edilmiştir (207). Gebeliğin 6. haftasında embriyonik nükleus gelişir ve embriyonik nükleusun etrafını fetal nükleus sarar. Doğuma kadar embriyonik ve fetal nükleus lensin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Embriyonik fissürden giren hiyaloid arter öne doğru gelişerek lense ulaşır ve atrofiye uğrayıp kayboluncaya kadar gelişen yapıları geçici olarak besler (208,209). Fetal gelişim sürecinden sonra lenste vasküler yapılar ve sinirler bulunmaz. Metabolik ihtiyaçlarının tümünü hümör aközden karşılar (205). Lens şeffaf ve dış tarafı bazal membran ile çevrilidir. Lens sinir innervasyonu ve kan damarlarıyla beslenmesi olmayan vücuttaki tek yapıdır (210). Lensin esas görevleri; kendi şeffaflığını korumak, ışığı kırmak ve akomodasyon yapmaktır. Yaş ilerlemesi ile birlikte korteks materyalindeki relatif artış lensin eğimini arttır. Bu durumda lensin kırıcılığının artması beklense de muhtemelen suda çözünmeyen proteinlerin artışı ile birlikte kırıcılık indisinin azalmasından dolayı, bu iki gelişimin oluşturduğu dengeye göre hipermetropiye veya miyopiye eğilim gözlenebilir (205).

Lens üç bölümden oluşur;

- Lens kapsülü,
- Lens epiteli,

- Korteks ve nükleus

Lens kapsülü tip 4 kollajenden oluşmuş elastik, saydam bir bazal membrandır. Lensin tüm liflerini örter ve akomodasyon esnasında lense şekil verir. Zon l lifleri kapsülün dış kısmına tutunurlar. Kapsülün en kalın olduğu bölgesi olan  n ve arka preekvatoryal alanları kalınlığı 21 ve 23 μ 'dur.  n kapsül kalınlığı 14 μ 'dur. Kapsülün en ince bölgesi arka kapsüldür ve kalınlığı 4 μ 'dur (208). Lens epiteli,  n kapsülün hemen altında tek sıra olarak yerleşir ve mitoz ile çoğalabilir (211).

Lens epiteli ektodermal orijinlidir ve lens ekvatorunda yaşam boyu replikasyonunu sürdürür. Yaşlanmış hücrelerde derideki gibi dökülme olmadığından lensin ömür boyu ön-arka çapı artmaktadır (212). Yeni oluşan hücreler ekvatora doğru ilerleyip lens liflerine d n ş rl r. Arka kapsüle doğru ilerledikçe çekirdekleri de d hil olmak üzere tüm organellerini kaybederler. Bu şekilde geçen ışığın bu organeller tarafından emilimi veya kırılımı engellenmiş olur (211).

Korteks ve nükleus, lens epitel hücrelerinin geçirdiği değişim sonucunda meydana gelir. Yeni lens lifleri en periferde yerleşir ve kendilerinden öncekileri merkeze doğru iterler. En yaşlı lens lifleri tam merkezde bulunurlar. Korteksi en dışta en son değişen hücreler oluşturur. Morfolojik olarak korteks ile nükleus arasında bir fark yoktur (211).

Siliyer cismin pars plikata bölgesinden ve pars planadaki pigmentsiz epitelin bazal laminasından oluşan zonüller (Zinn lifleri) lense yerinde tutmaya yarar. Lensin siliyer kaslarla birleşmesini sağlar. Lens kapsülünün dış yüzündeki kollajen dokunun modifiye olmuş ince fibrillerinden oluşurlar. Ekvatorun her iki yanında lens kapsülüne ve siliyer cisimler arasındaki girintilerin epitelinin membranına yapışırlar. Siliyer cisim bölgesindeki yapışma fibrilleri uzundur ve fibriller pars planaya kadar uzanabilirler. Lens kapsülü üzerindeki yapışma yerleri  n yüzde 2 mm, arka yüzde ekvator dan 1 mm uzağa kadar uzanır. 8-10 mm'lik lif eklerin oluşturduğu 5-30 μ çapındaki bu lifler akomodasyon işleminde kasılmayı lens kapsülüne iletirler (205).

2.3.7. Limbus

Kornea, sklera ve konjonktivanın birleşme yeri olan limbus, 1-2 mm kalınlığında olmasına rağmen, göz için hayati bazı fonksiyonların yer alığı çok önemli bir bölgedir.  n kamaranın drenaj sistemi olan trabeküler ağ ve Schlemm kanalı bu oluşum içinde bulunur. Ayrıca göz içi cerrahi girişimlerde insizyonların bazılarının buradan yapılması nedeniyle de önem taşır (213).

2.3.8. Vitreus

Vitreus %99'u sudan oluşan ve göz küresini dolduran şeffaf sıvı benzeri bir maddedir (214). Kalan solid kısım ise iyonlar ve düşük molekül ağırlıklı bileşiklerden oluşur. Bu saydam jel vitreus cismi 16,5 mm çapında bir küre şeklinde, önde lens arka yüzü, zinn lifleri, siliyer cisim ve pars plana, arkada ise retinanın iç limitan membranı ve optik disk başı ile temas halindedir. Tip II kollajen, hyalürik asit, glikoprotein ve proteoglikanların karışımından oluşan yapısı vitreusun viskozitesini ve rijiditesini belirler. Kollajen ve hyaluronik asitin birbirlerine oranları vitreusun sıvı veya jel olmasını belirler. Kollajen lifler gerici kuvvetlere karşı direnç sağlar ve vitreusa viskoelastik özellik kazandırır. Vitreus yapısında ince kollajen lifler ve hücreler tanımlanmıştır. Bu hücrelerin kaynağı tam olarak açıklanamamıştır. Vitreus cismindeki hücrelerin kollajen öncülleri ve glikozaminoglikan sentezlediği gösterilmiştir. Vitreus hacmi yaklaşık 4 ml olup tüm glob hacminin %70-80'ini oluşturur. Vitreus iki önemli fonksiyonu olan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Birincisi göz küresinin major hacmini sağlayan şeffaf ortam oluşturmak, ikincisi de göz küresine gelen kuvvetleri absorbe edip çevre göz dokularına yaymaktır. Vitreus pH'sı 7,50 ve kırma indeksi 1,334 civarındadır ve dalga boyu 300-1600 nm arasındaki (görünen ışığın % 90'ı) ışık demetlerini geçirir.

Vitreus, hyalositlerin daha yoğun bulunduğu vitreus korteksi ve bunun çevrelediği kor vitreus ya da vitreus katmanlarından oluşmaktadır. Kortikal vitreus ve retinaya yakın olan bölümlerde kollajen fibril ve hyaluronik asit yoğunluğu çok daha fazladır ve bu bölüm daha sağlam ve yaşa bağlı değişikliklere daha dayanıklıdır. Ora serratanın ön tarafına doğru uzanan kortikal vitreus ön hyaloid yüzeyi oluşturur. Ön hyaloid, lensin posterior periferik kısmıyla Weigert ligamanı adı verilen bir ligaman ile sıkı bağlıdır. Bu ligamanın kopması sonucu ön vitreus dekolmanı meydana gelmektedir. Lensin arka yüzeyi ile ön hyaloid yüzey arasındaki potansiyel boşluk Berger boşluğu olarak adlandırılır. Kondanse olmuş arka kortikal vitreus, arka hyaloid membranını oluşturur ve internal limitan membran (İLM) ile ayırt edilemeyecek şekilde yapışık bulunur. Arka hyaloid ile optik disk arası ayrıktır ve burada oluşan boşluğa da Martegiani boşluğu adı verilir. Cloquet kanalı primer vitreustan kaynaklanan santral tübüler bir yapıdır.

Vitreusun retinaya ve pars planaya kuvvetli bir şekilde yapıştığı yer olan vitreus tabanı, ora serratanın 1,5-2 mm önünde ve 2-3 mm gerisinde bulunur. Vitreus tabanının

genişliği 3-5 mm arasındadır. Vitreus tabanı sıkı bir şekilde yapıştığı için vitreusa uygulanan traksiyonlar, vitreus tabanının arka kısmını gererek bu bölgede retinal yırtıklara neden olabilir (215).

2.3.9. Retina

Retina gözün en iç tabakasında yer alan fotoreseptör özelliği ile optik enerjiyi algılayan ve beyne optik sinir yoluyla ileten yapıdır. Arka sınırını optik disk, n sınırını ise ora serrata oluşturur (216). İç tarafta vitreus korteksi ile dış tarafta da Bruch membranı aracılığıyla koryokapillaris tabakasıyla ve koroidle komşudur.

Retina ite nörosensoryel tabaka ve dışta retina pigment epitel (RPE) tabakası olmak üzere iki tabakadan oluşur. Nörosensoryel tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur. Arada kalan bölgede fizyolojik bir yapışıklık vardır ve patolojik durumlarda iki tabaka kolayca birbirinden ayrılıp retina dekolmanı oluşabilir.

Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen bir daire ile santral (posterior) ve periferel (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer almaktadır. Periferde yaklaşık 0.1mm, midperiferde 0,14 mm ve makülanın periferinde 0,23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde 0,1 mm kalınlığında olan retinanın optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur (216).

Posterior retinada damar arkları içerisindeki 5,5-6 mm’lik alana ‘area santralis’ veya ‘arka kutup’ adı verilir. Maküla santralde 1,5 mm çapındadır, optik diskin 3,4 mm temporaline ve 0,8 mm aşağısına yerleşmiştir. Makülanın merkezine fovea adı verilir. Bu bölge iç retina tabakaları olmadığı için çukur olarak görülür.

Foveola, foveanın merkezinde yer alan 0,35 mm çapında ve 0,13 mm kalınlığında olan knt bölgesine verilen isimdir. Bu bölge iç retinal tabakalardan yoksundur ve sadece konlar ile konların pigment epitelyum hücreleri ve ince bir İLM ile çevrelenir (217).

Foveolanın en iç kısmındaki 50 μ ’luk alanda sadece konlar yer alır. Kan damarları içermeyen 400-600 μ ’luk bir bölge bulunmaktadır ve bu bölgeye “avasküler zon” adı verilir.

Nöro-sensöriyel tabaka önde ora serrata düzeyinde pigmentsiz silier cisim hücreleriyle, RPE tabakası ise pigmentli silier epiteline geçiş yaparak sonlanmaktadır.

Histolojik olarak retina 9 katmandan oluşur:

- İLM
- Sinir lifi tabakası
- Ganglion hücre tabakası
- İç pleksiform tabaka
- İç nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- Dış nükleer tabaka
- Fotoreseptör tabaka (rodlar ve konlar)
- RPE

Retina pigment epiteli tek katlı bir hücre tabakası olup ön tarafta siliyer epitelin pigmentli katı olarak devam eder. Hücrelerin apikal kısımları hem zonula okludens hem de zonula adherens yapılarıyla birbirlerine sıkıca bağlıdır ve dış kan-retina bariyerinin oluşumuna katkıda bulunur.

Nörosensoryel retina üç adet nükleer ve üç adet fibriler tabakalardan oluşur. Nükleer tabaka: fotoreseptörlerin nukleuslarını içeren dış nükleer tabaka; bipolar, horizontal, amakrin ve Müller hücrelerinin nükleuslarını içeren iç nükleer tabaka ve ganglion hücrelerinin nükleuslarını içeren ganglion hücre tabakası. Fibriler tabaka: kon ve rod hücrelerinin bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaptığı dış pleksiform tabaka; bipolar, amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptığı iç pleksiform tabaka; ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu sinir lifleri tabakası olarak bildirilmiştir (218).

Retina iki kaynaktan beslenir: Dış pleksiform, dış nükleer tabakalar, fotoreseptör ve pigment epiteliinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı, koroidal dolaşımdan; ve nörosensoryel retinanın geri kalan 2/3 iç kısmı ise santral retinal arterden beslenmektedir (218).

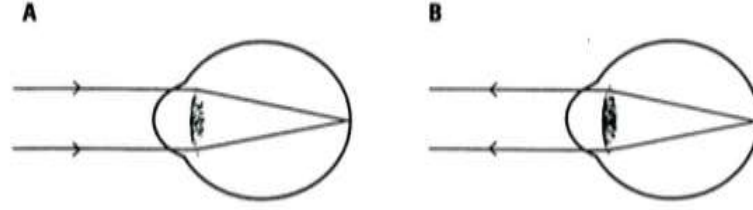
Damar boyunca düzenli olarak sıralanmış olan endotelial hücrelerin çevresinde bazal membran ile ayrılmış olan perisit hücreleri yer alır. Birbirleriyle sıkı bağlantı yapan endotelial hücreler iç kan-retina bariyerini oluştururlar (218).

2.3.10.Aksiyel uzunluk

Aksiyel uzunluk, gözün ön-arka çapı olarak ifade edilse de aslında ölçüm aletleri ile kornea ve retina arasında tespit edilen uzaklıktır. İnsan gözü postnatal dönemde hızlı bir büyüme gösterir. En hızlı büyüme oranı ilk 18 ayda gerçekleşirken daha sonraki dönemlerde bu oran azalmaktadır (219). Aksiyel uzunluk A-scan biometri ya da nonkontakt yöntemlerle çalışan optik biyometri cihazlarla ölçülebilir. Yenidoğanda AU 17,02 mm iken yaşla birlikte artarak 10 yaşında erişkin boyutuna ulaşır. Bu nedenle gözün optik kırma gücü pediatrik dönemde sürekli değişim içindedir. Erişkin bir insanın aksiyel göz uzunluğu çoğunlukla 22-24,5 mm arasında değişmekle birlikte ortalama 23,6 mm'dir (220, 221). İki göz arasında AU farkı, genelde 0,3 mm'den fazla değildir. Bu nedenle iki göz arasında 0,3 mm'den daha düşük AU farkları normal kabul edilmektedir. Bir yaşından sonra aksiyel göz büyümesi vitreus uzamasından kaynaklanmaktadır (222, 223).

2.4. Gözün Refraktif Durumu

Akomodasyon yapmaksızın uzağa bakan bir gözde retina üzerinde net bir hayal oluşturan noktaya uzak nokta (punktum remotum) denilir. Uzak noktadan gelen ışınlar gözün kırıcı ortamlarından geçtikten sonra retina üzerinde fokus oluşturmurlar ve bu noktaların oluşturduğu düzleme uzak nokta düzlemi denilir. Uzak noktadan göze doğru yaklaşıldıkça akomodasyonla gözün kırıcılığı artırılarak fokus retina üzerinde tutulmaya çalışılır. Maksimum akomodasyon yapılarak net görülebilen en yakın mesafe ise yakın nokta (punktum proksimum) olarak adlandırılır. Gözün refraktif durumu uzak noktanın yerleşimine göre değerlendirilen bir kavramdır. Buna göre emetropi hiçbir refraktif kusuru olmayan gözün refraktif durumudur. Emetrop bir gözde, göze paralel gelen ışınlar akomodasyona gerek kalmadan gözün kırıcı ortamlarında kırılarak retina üzerinde fokus oluşturmurlar (Şekil 4). Bundan dolayı emetrop gözde uzak nokta düzlemi sonsuzdadır. Göze gelen paralel ışınların retina üzerinde fokus edilememesi ise ametropi olarak isimlendirilir. Bu durumda uzak nokta sonsuz ile göz arasında veya göz arkasında olur (224).



Şekil 4. Akomodasyon yapmayan emetrop gözde uzak nokta düzlemi ve fokus (Thall EH, Miller KM, Rosenthall P, Schechte RJ, Steinert, RF, Beardsley TL, (1999-2000) (225).

Ametropi göze paralel gelen ışınların oluşturduğu fokusun retina düzlemine olan konumlarına göre 3'e ayrılır ve bunlar kırma kusurları olarak bilinir. Gözün diyoptrik sisteminin tüm meridyenlerinde benzer olduğu miyopi ve hipermetropi sferik ametropiler olarak tanımlanır. Meridyenlerin diyoptrik gücü farklı ise buna astigmatik ametropi adı verilir (224).

2.4.1. Ametropi sebepleri

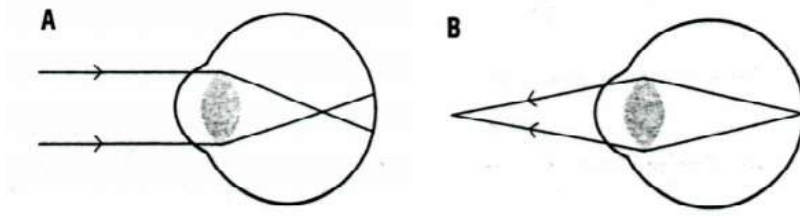
Ametropide fokusun retinada oluşmamasına yol açan sebepler temelde 2 gruba ayrılır:

-Aksiyel sebepler: Gözün ön arka uzunluğu normalden kısa ise hipermetropi, uzun ise miyopiye yol açar. Genel kural olarak +4.0 D ile -6.0 D üzerindeki kırma kusurlarında AU tek faktör olarak karşımıza çıkar.

-Refraktif sebepler: Gözün AU'su normal olmasına karşılık, gözün toplam refraksiyon gücü az ise hipermetropi, fazla ise miyopi açığa çıkar. Gözün toplam refraksiyon gücünü kornea ve lensin kurvatürü, lensin kırma indeksindeki değişiklikler ve lensin pozisyonu etkiler. Lensin öne yerleşmesi toplam kırma gücünü arttırarak miyopiye tersi ise hipermetropiye neden olur.

2.4.2. Miyopi

Göze paralel gelen ışınların retina önünde fokus oluşturmasıdır. Ancak diverjan gelen ışınlar retina üzerinde fokus oluşturabilirler, yani uzak nokta düzlemi sonsuzla göz arasındadır (225, 226) (Şekil 16). Miyopinin derecesi bu uzak nokta yerinin diyoptrik eşdeğeridir. Miyopi terimi eski Yunanca'daki myein (kapalı) ve ops (göz) kelimelerinin birleştirilmesi ile türetilmiş bir sözcüktür. Bu terim, miyopik kişinin göz kapaklarını daraltıp pinhol etkisinden yararlanarak daha net görmeye çalışmasından esinlenmektedir (227).



Şekil 5. Miyop gözde uzak nokta düzlemi ve fokus (Thall EH, Miller KM, Rosenthal P, Schechte RJ, Steinert, RF, Beardsley TL, (1999-2000) (225).

2.4.2.1. Miyopi nedenleri

I- Aksiyel miyopi: Aksiyel uzunluk 24 mm'den daha fazladır. Kornea ve lens eğriliklerinin normal olmasına ve lensin normal anatomik pozisyonunda bulunmasına rağmen gözün ön-arka çapı normalden uzundur.

II- Eğrilik miyopisi: Gözün ön arka uzunluğu normaldir. Korneanın dik olduğu keratakonus gibi olgularda, lensin sferofakideki gibi yuvarlak veya lentikonustaki gibi ön-arka çapının arttığı olgularda görülür.

III- İndeks miyopisi: Lensin içeriğindeki yapısal değişikliklere bağlı olarak kırıcılık indeksi değişir. Nükleer skleroz ve katarakttaki miyopi örnektir.

IV- İyatrojenik miyopi: Açlık kan sekerinin yükselmesi, travma, cerrahiler veya bazı ilaçların (parasempatik etkili) kullanılması ile ortaya çıkan geçici miyopidir (228).

2.4.2.2. Miyopi tipleri

I- Basit miyopi:

Kırılma kusuru -6 D'ye kadar olan miyopiye genellikle basit miyopi denir. Fizyolojik miyopi, okul çağı miyopisi, benign miyopi gibi isimlerle de anılır. Göz 26 mm'den kısadır. Asya kökenlilerde 4-5 yaş gibi erken dönemlerde, beyaz ırkta ise 7 yaşından sonra ortaya çıkar. 1 D'yi aşındıracaya ve kişi bulanık gördüğünü fark edinceye kadar yakınmaya sebep olmayabilir. Türkiye'de okul çağında yapılan çalışmalarda ortalama %24,5 basit tip miyopi saptanmıştır (%15-%38) (228). Brown ve Kronfeld en çok diyoptrik artışın 13 yaş civarında olduğunu belirtmektedir. Hızlı artış 7 ile 13 yaş arasında görülmekte ve tüm miyopik artışın %63'ünü kapsamaktadır. 13 yaşından sonra senelik artış 0,25-0,50 D ilerleme ile 20 yaşında zirve yapar. Bu tip miyopiler 20-25 yaş arasında durgunlaşarak ileri yaşlara kadar sabit kalır.

A. Hafif tip: 0-3 D arasındaki bu tip miyopilere hafif dereceli miyopi denir. Düzeltmeyle görme tama çıkar. Göz dibinde genelde patolojik değişim yoktur.

B. Orta tip: 3-6 D arasındadır. Retina göz dibi normal yapıda olmasına karşın optik sinir kenarının 1/3'unu geçmeyecek şekilde miyopik kresent görülmeye başlar. Orta dereceli miyoplarda retinanın periferinde %40'a varan değişik tip periferik retinal dejenerasyonlar görülür. Düzeltmeyle görme tama çıkar. Otozomal dominant geçer. Basit miyopinin herediter zeminde, öğrencilik yıllarındaki yakın okumada aşırı kullanılan akomodasyon etkisiyle oluştuğu kabul edilir. Toplumdaki mevcut miyopların %90'ı bu gruptadır (228).

II- Ara tip miyopi:

1967'de Otsuka tarafından tarif edilmiştir (229). Erken yaşlarda başlar ve yılda 1D gibi, değerlerde hızlı bir artış gösterir. Miyopik kresent, dönük disk, incelmış retina bulguları ile seyrederek. Retina dejenerasyonlarının sıklığı yüksektir. -6 ile -12 D arasında seyrederek. Ortalama 30 yaş civarında miyopi artışında duraklama olur. Tüm miyoplar içinde görülme sıklığını Mc Carthy %2-3,2, Matsumura %5-6, Elçioğlu ise %8,3 olarak bulmuştur (230,231,232). Görme genelde düzeltmeyle tama çıkmaz.

III- Dejeneratif miyopi:

Dejeneratif miyopiye ilerleyici miyopi, malign miyopi ve fort miyopi gibi isimler de verilmiştir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda dejeneratif miyopi prevalansı geniş varyasyonlar göstermektedir. Ülkemizde bu oran %0,9'dur (232). Hemen daima ilerleyici tarzda göz AU'nun artması ile karakterize olan ve retinada dejeneratif değişikliklerle seyreden miyopi türüdür (233,234).

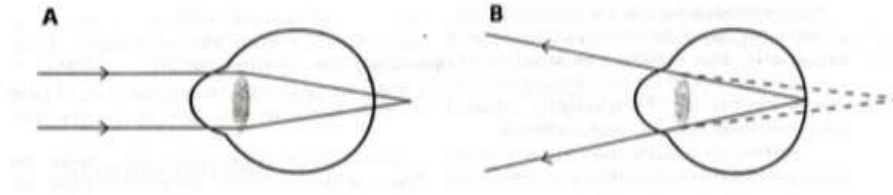
Düzeltilmiş görme keskinliği genelde düşüktür. Görme alanı defektleri, gece görme güçlüğü, görüntüde küçülme, anizometropik amliyopi, karanlık adaptasyon bozukluğu, renkli görme anomalileri, posterior stafilom ve şaşılık görülebilmektedir (235).

Gözün AU'su genelde 26 mm'nin üzerine çıkmıştır. Fundustaki değişikliklerin çoğu 26 mm üzerinde görülmeye başlar (236). Normal bulgular saptansa bile 30 yaşından sonra glokom gelişebilir. Bunun yanında şaşılık, katarakt ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlara sebep olabilir (228).

Genel olarak ilerleyici miyopinin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber hem kalıtsal hem çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (237). Kalıtsal geçiş otozomal dominant veya resesif olabilir. Yakın çalışma ve disiplinli çalışmada artış en yaygın olarak kabul edilen çevresel faktördür (238). Sklera genişledikçe retina, pigment epiteli ve koroid gerilir ve bulundukları alana uyum sağlamak için incilir. Pigment epitel hücreleri basıklaşır, koroid kalınlığında incelme ve koroid pigment oranında azalma gelişir. Bunların yanında vitreus sinerezis, arka vitre dekolmanı, periferel yırtıklardan kaynaklanan regmatojen retina dekolmanı ve makula deliğinde görülebilir (235).

2.4.3. Hipermetropi

Göze paralel gelen ışınların retina arkasında fokus oluşturmaları durumudur. Ancak göze konverjan gelen ışınlar retina üzerinde fokus oluşturabileceklerinden uzak nokta düzlemi retina arkasındadır (225) (Şekil 3). Hipermetropi basit ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılır (224).



Şekil 6. Hipermetrop gözde uzak nokta düzlemi ve fokus(Thall EH, Miller KM, Rosenthall P, Schechte RJ, Steinert, RF, Beardsley TL, (1999-2000) (225).

I- Basit hipermetropi:

Basit hipermetropide sebep sıklıkla AU'nun normalden az olmasıdır. Aksiyel uzunluktaki kısalık genellikle 2 mm'yi geçmeyeceğinden, 6-7 D'den fazla hipermetropi çok nadirdir. İndeks hipermetropisi, lensin korteksinin kırma indeksinin artmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kurvatur hipermetropisi, sferik hipermetropi sebebi olarak kabul edilmemektedir (224).

Hipermetropide kişilerin uzağı net görememesi beklenirken, retinal görüntünün bulanıklığına bağlı olarak özellikle gençlerde akomodasyon devreye girerek gözün toplam kırıcılığını artırır ve görüntü yeniden retina üzerinde odaklanmaya çalışılır. Bu durumda göz uzağa bakarken de akomodasyon yapar. Akomodasyonun kullanılma

derecesine bağılı olarak basit hipermetropi latent ve manifest hipermetropi olarak ikiye ayrılır.

A. Latent hipermetropi: Silyer kasın tonusuna bağılı olan ve günlük hayatta gevşetilemeyen, ancak atropinle siklopleji yapılarak ortadan kaldırılabilen bir akomodasyon vardır.

B. Manifest hipermetropi: Toplam hipermetropinin silyer kas tonusu ile ortadan kaldırılamayan kısmıdır. Bu durumda görüntüyü netleştirebilmek için silyer kas tonusuna ilaveten aşırı akomodasyon yapılması gerekir. Aşırı akomodasyonla düzeltilebilen hipermetropiye fakültatif hipermetropi buna rağmen düzeltilemeyen hipermetropiye ise absölü hipermetropi denilir. Absolu hipermetropiyi düzeltebilmek için optik gereçler gereklidir.

Akomodasyonun güçlü olduğı gençlerde hipermetropiye bağılı olarak görsel semptomlar ortaya çıkmazken, akomodasyonun aşırı kullanımına veya konverjans ile akomodasyon arasındaki dengesizliğe bağılı olarak akomodatif astenopi olarak adlandırılan semptomlar görülür. Bu semptomlar temel olarak yakın çalışma ve zayıf aydınlatmada ortaya çıkan göz ağrısı, yanma, kuruluk hissi, sık göz kırpma ihtiyacı, kapaklarda kaşıntı, sulanma, konjonktival hiperemi ve frontal başağrısı gibi şikayetlerdir ve genellikle şikayetlerin şiddetiyle, hipermetropi derecesi arasında korelasyon yoktur. İleri yaşlarda akomodasyon yeteneğinin azalması ile astenopik şikâyetler azalarak yerini görsel şikâyetlere bırakır ve yakın gözlük ihtiyacı yaşlılarına göre daha erken yaşlarda açığa çıkar.

Hipermetropideki artmış akomodasyona bağılı olarak refleks konverjansın aşırı stimülasyonu çocuklarda esotropyanın ve deprivasyon ambliyopisinin yaygın sebeplerindendir. Ambliyopi görülme se ile yüksek hipermetroplarda görme keskinliği genellikle tam olmaz. Rölatif lens büyüklüğüne bağılı olarak ÖK'nın sığ olması nedeniyle açığı kapanması glokomu hipermetroplarda daha sıktır. Miyoplardaki gibi fundus anomalileri görülmezken, 5 D üzerindeki hipermetroplarda disk hafif hiperemik ve psödopapil ödem görüntüsündedir. Fizyolojik çukurluk yoktur ve disk sınırları siliktir, ancak kabarık değildir.

II- Patolojik hipermetropi:

Nadir olmakla beraber mikroftalmi, arka kutba bası yapan orbita tümörleri, retina dekolmanı, retinayı eleve eden göz içi tümörleri, kornea plana ve lensin travmatik dislokasyonu gibi göz küresindeki deformasyonlar sonucunda ortaya çıkar (224).

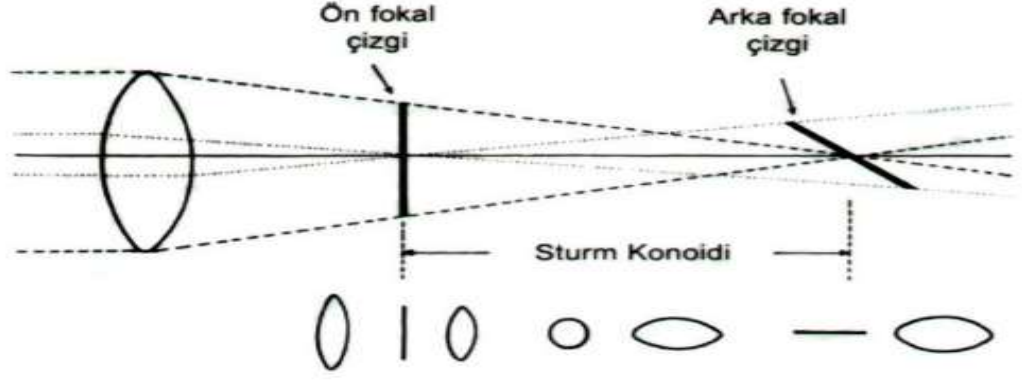
2.4.4. Astigmatizma

Gözün optik sisteminin kurvatüründeki düzensizlikler nedeniyle ışığın değişik meridyenlerde farklı kırılması sonucunda tek bir fokus oluşturulamaması durumudur. Bu durum 1864'te Donders tarafından tarif edilmiştir. Genelde yassı ve dik meridyenler gözde birbirine 90° diktir. Dolayısıyla astigmatı olan bireyler örneğin bir köprüye bakarken köprünün gövdesini net, ayaklarını bulanık görürler. İnsanların %95'inde astigmatizma vardır ve %85'i 1 ile 1,25 D'den küçüktür (224, 228).

Meridyenler arasındaki diyoptrik güç farklılığı uniform ise düzenli (regüler), meridyenler arasındaki farklılık optik zonun her yerinde farklı ise düzensiz (irregüler) astigmatizmadan söz edilir. İrregüler astigmatizmayı gözlük camı ile düzeltmek mümkün değildir ve sert kontakt lens kullanılması gerekir. Regüler astigmatizmada vertikal meridyen daha kırıcı ise kurala uygun, horizontal meridyen daha kırıcı ise kurala aykırı astigmatizma adını alır. Meridyenler $75-105^\circ$ ile $165-15^\circ$ sınırlarının dışında yer alıyorsa buna oblik astigmatizma adı verilir. Yapısal olarak korneanın ön yüzünde vertikal çapın, horizontal çaptan daha kısa olmasına bağlı olarak 0,50-0,75 D'lik kurala uygun astigmatizma mevcuttur. Ancak bu değer kornea arka yüzü ve lense bağlı olarak gelişen 0,25-0,50 D'lik kurala aykırı astigmatizma tarafından nötralize edilir. Bu dengenin bozulması halinde astigmatik kusurlar ortaya çıkar. Astigmatizmada en önemli rolü kornea ön yüzü oynar. Lense bağlı ortaya çıkan astigmatizmalara lentiküler astigmatizma denir ve lens kurvatürlerindeki eşitsizlikten çok, lensin hafifçe eğik olmasına bağlı olarak ortaya çıkar (224).

Astigmatizmada göze paralel gelen ışın demeti tek bir noktada değil, sturm konoidi formunda iki fokal çizgide odaklanır. Konoidin ön ve arka fokal çizgileri arasındaki mesafe direkt olarak astigmatizma derecesiyle ilişkilidir. Astigmatizma ne kadar büyükse fokal çizgiler arasındaki mesafe o kadar artar. Astigmatizma düzeltilirken silindirik camlarla bu iki fokal çizgi birbiri üzerine getirilerek konoidin tek bir nokta şeklinde kollabe edilmesi amaçlanır. Oluşan fokal nokta retina üzerinde değilse, sferik camlar eklenerek fokal noktanın retina üzerine getirilmesi sağlanır. Sturm Konoidinin iki fokal çizgisi arasında ardı sıra vertikal kesitler alındığında, eliptoid olan kesitlerin iki fokal çizginin tam ortasında horizontal ve vertikal çaplarının eşitlenmesiyle halka

şeklini aldığı görülür. Bu halkaya minimal konfüzyon halkası adı verilir (Şekil 7) (224). Minimal konfüzyon halkası iki fokal çizginin ortalaması diyoptrik değerdeki sferik camla yapılacak düzeltme sonucunda retina üzerinde elde edilecek görüntüyü temsil etmektedir ve bu ortalama değer sferik ekivalan (sferik eşdeğer) olarak adlandırılır. (Sferik Ekivalan = Sferik Diyoptri + Silindirik Diyoptri/2) (224,225).



Şekil 7. Sturm Konoidi (Thall EH, Miller KM, Rosenthal P, Schechte RJ, Steinert, RF, Beardsley TL, (1999-2000) (225)

Astigmatizmalar Sturm Konoidinin ön ve arka fokal çizgilerinin retina konumlarına göre 3'e ayrılırlar (224) (Şekil 8).

I- Basit astigmatizma:

Konoidin fokal çizgilerinden biri retina üzerindeyken diğeri retinanın önünde ya da arkasında yer alır (Şekil 8; 1 ve 2) (193,224).

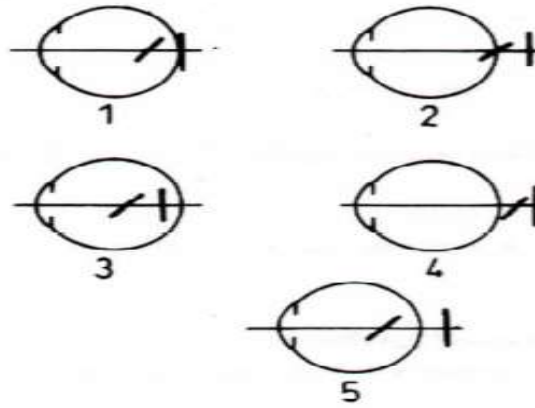
II- Kompoze astigmatizma:

Konoidin fokal çizgilerinin her ikisi de retinanın önünde veya arkasında yer alır (şekil 8; 3 ve 4).

III-Mikst astigmatizma:

Konoidin fokal çizgilerinden biri retina önündeyken, diğeri arkasında yer alır (şekil 8; 5) (193, 224).

Hipermetropik astigmatizma ve mikst astigmatizmalarda akomodasyon ile Sturm Konoidinin minimal konfüzyon halkası retina üzerine getirilmeye çalışıldığından astenopik şikâyetler görülebilir (224).



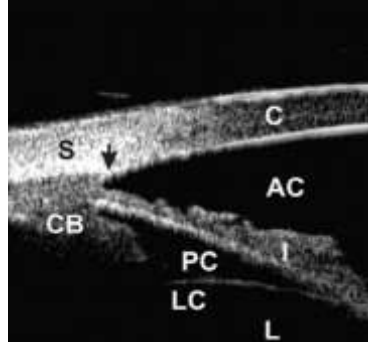
Şekil 8. Çeşitli astigmatizmalarda Sturm Konoidi fokal çizgilerinin retinaya konumları: 1-Basit miyopik, 2-Basit hipermetropik, 3-Kompoze miyopik, 4-Kompoze hipermetropik, 5-Mikst (225).

2.5. Ultrasonik Biyomikroskopi

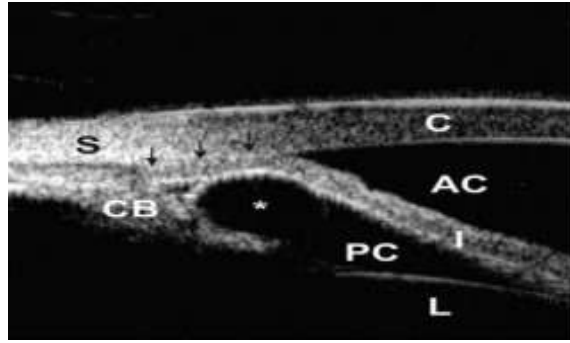
Ultrasonik Biyomikroskopi (UBM) yüksek frekans dönüştürücü kullanarak göz ön segment yapılarının gerçek zamanlı, non-invaziv, in-vivo görüntülerini verebilmektedir. İlk kez 1990'ların başında Foster ve Pavlin tarafından mikroskopik çözünürlükte kesit alanlarını elde edebilen bir cihaz olarak tanıtıldı (239). Ultrasonik biyomikroskopi, A-tarama veya B taraması gibi düzenli ultrason yöntemlerine kıyasla çok daha yüksek bir frekans dönüştürücü (50 mHz) kullanır (240). Bu, doku penetrasyonunun derinliği daha düşük olmasına rağmen, 35µm aksiyel ve 60µm lateral çözünürlüklere yol açar. 50 mHz' lik UBM probu lineer tarama teknolojisi kullanmaktadır ve ClearScan kılıf (Reichert Teknolojisi, Depew, N.Y.) ile uyumludur. Ultrasonik biyomikroskopi, ön segment anatomisinin büyük kısmının (kornea, iris, sklera, ÖK, siliyer cisim, prosesler, zonüller) ile açılı kapanması glokomu, siliyer cisim kistleri, neoplazmlar ve açılı travmasına bağlı patolojilerin görüntülenmesinde kullanılabilir. Çalışmalar ön açıyı değerlendirmek için UBM ile gonyoskopi arasında orta düzeyde bir mutabakat olduğunu göstermiştir (241).

Ultrasonik biyomikroskopi, ön segmentin ve ÖKA'nın kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesi için vazgeçilmez bir teknoloji haline gelmiştir. Görüntülerin analizi ve yorumlanması, sklera mahmuzu tanımlanmasıyla başlar (Sklera ÖK içine çıkıntı yaparak trabeküler ağ içine yerleşir) (Şekil 9). UBM, açılı kapanması glokomunun varlığını tarif edebilir; bu, skleral mahmuzu önündeki irido-kornea teması ile gösterilir (Şekil 10). Ayrıca, pupil bloğu, plato irisi ve diğer nedenler de dahil olmak üzere açılı kapanmasının farklı türleri arasında ayrım yapabilir (Şekil 11-12). Ayrıca,

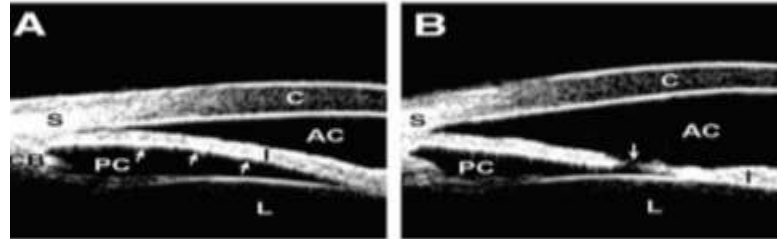
ters pupiller blok görüldüğü takdirde, pigment dağılım sendromu gibi açık açılı glokomun nedenlerini aydınlatılabilir (Şekil 13).



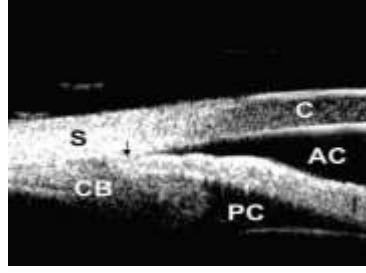
Şekil 9. UBM ile normal bir gözün görünümü. Kornea (C), sklera (S), ön segment (AC), arka segment (PC), iris(I), silier cisim (CB), lens kapşülü (LC) ve lens(L) görülmektedir (242).



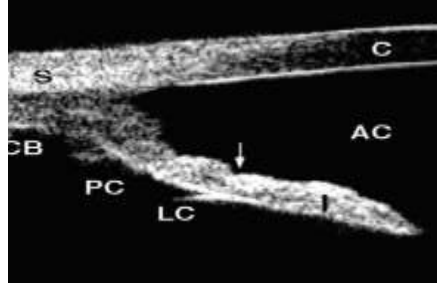
Şekil 10. İridosiliyer kiste bağlı açılı kapanması. Kist (yıldız) iris kökünü korneaya doğru iterek açıda total oklüzyona neden olur (242).



Şekil 11. Pupiller blok. (A) İrisin ön kamaraya doğru yer değiştirmesi (oklar) ile açının kapalı olduğu görülmektedir. (B) Lazer periferik iridotomi sonrası düzleşmiş iris ile açının açık olduğu görülmektedir (242).



Şekil 12. Plato iris. Büyük ve öne doğru pozisyon almış siliyer cisim iris kökünü korneaya doğru tutarak açıda kısmi tıkanıklığa neden olur. Siyah ok skleral mahmuzu göstermektedir (242).

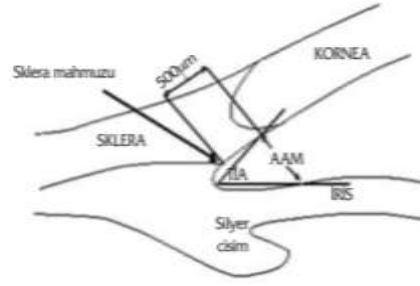


Şekil 13. Pigment dispersiyon sendromu. Konkav iris(ok) ile açı geniş. Oldukça geniş iridolentiküler temas mevcut (242).

UBM cihazı kantitatifanaliz için yarı otomatik bir yazılım programı kullanmaktadır (243,244). Kullanıcı tarafından bir referans noktası belirlendikten sonra parametreler hesaplanır.

Standart parametreler şunları içerir:

- Açı açılma mesafesi (AAM) 500/750: Skleral mahmuzun önündeki 500/750 μm 'lik bir noktadaki trabeküler ağ ile iris arasındaki dikey mesafe (Şekil 14 ve Şekil 15A).
- Trabeküler- iris açısı(TİA) (Şekil 14)
- İris kalınlığı(İK) 750/2000 (Şekil 15B): Skleral mahmuzdan 750/2000 μm 'lik uzaklıktaki İK ölçülür.
- Açı girinti alanı (AGA) 500/750: AAM çizgisi ile açı girintisi arasında kalan üçgen alan.
- Trabeküler – iris yüzey alanı 500/750



Şekil 14. Açı açılma mesafesi 500 ve Trabeküler - iris açısının şematik görünümü (AAM: Açı Açılma Mesafesi, TIA: Trabeküler Ağ-İris Açısı).



Şekil 15. A. Açı açılma mesafesi 500

Şekil 15.B. İris kalınlığı 750

Bu ölçümler zamanla ÖKA'daki değişiklikleri izlemek, uyuşturucu instilasyonunun etkisini değerlendirmek ve ameliyattan sonra glokom hastalarındaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılabilir (245).

Ek olarak, UBM kornea görüntüleme için kullanılabilir. Tespit edilebilecek patolojiler keratokonus, kornea distrofileri, ödem ve yara izlerini içerir. Korneanın farklı katmanlarını göstermek ve ameliyattan sonra LASIK kapaklarını görselleştirmek için de kullanılabilir (246). Ultrasonik Biyomikroskopi, diğer kullanımların yanında, anterior oküler travma, ön segment kistleri ve neoplazmları, üveit/sklerit ve şüpheli üveit-glokom-hifema sendromunda, göz içi lens implantlarının lokalizasyonu konularında klinik yarar sağlamaktadır (246).

2.6. A-Scan Biyometri

A-scan biyometri cihazı ölçüm için 10 mHz'lik bir frekans dönüştürücü prob kullanır. Ölçümler topikal anestezi altında yapılır. Muayene sırasında hasta yatar pozisyonda olmalı ve tavanda bir noktaya bakmalıdır (Şekil 16). Cihaz otomatik olarak 10 seri ölçüm alır ve tutarlı ölçümlerin ortalamasını verir (Şekil 17). Farklı oküler segment uzunlukları iki ultrason hızı kullanılarak (aköz ve vitreus için 1532 m/s, lens için 1641 m/s) milimetre olarak hesaplanır.



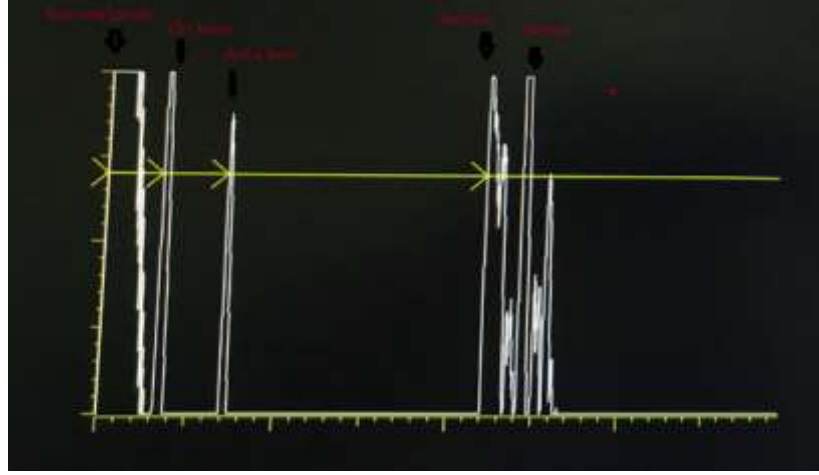
Şekil 16. A-scan ve 50 mHz prob ile biyometri ölçümü sırasında hastanın pozisyonu.

Distance (L)	AC	L	V	T
Speed (mm/s)	15.32	10.41	15.32	
1	4.04	3.49	15.97	23.50
2	3.93	3.65	15.80	23.38
3	3.91	3.55	15.89	23.35
4	4.00	3.53	15.95	23.64
5	3.93	3.59	15.88	23.37
6	3.88	3.49	15.85	23.42
7	3.94	3.58	15.84	23.37
8	3.93	3.65	15.84	23.41
9	3.85	3.53	15.86	23.33
10	3.79	3.59	15.88	23.28
Average	3.93	3.57	15.89	23.39
Std. 2	4.00	3.53	15.80	23.30
Std. Dev	0.00	0.00	0.00	0.00

Şekil 17. A- Scan biyometri cihazı ile alınan ölçüm örneği.

Ölçülen parametreler:

- ÖKD: Kornea ile ön lens sivrisi arasındaki mesafe (Şekil 18).
- LK: Ön lens ile arka lens sivrileri arasındaki mesafe (Şekil 18).
- Vitreus uzunluğu (VU): Posterior lens ile retina sivrileri arasındaki mesafe (Şekil 18).
- AU: Ön kamara derinliği, LK ve VU toplamı (Şekil 18).



Şekil 18. Fakik gözde yüksek kalite kontakt A- scan görünümü(5 yüksek amplitüdlü sivri mevcut).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2017 – Ocak 2018 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Göz Hastalıkları kliniğindeprospektif olarak yürütüldü. Çalışma için OMÜ Klinik araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Tüm hastaların ebeveynlerinden çalışmaya katılmaları için yazılı onamları alındı.

3.1. Çalışma popülasyonu

Kliniğimizde daha önce ROP riski sebebi ile takip edilmiş ve 8-12 yaşına gelmiş prematüre doğum hikayeli çocuklar rastgele çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriterleri; $DH \leq 34$ hafta veya $DA \leq 1750$ gram olan prematüre doğum hikayesi bulunmak, 8-12 yaşında olmak, gelişimsel oküler hastalığı olmamak, göz travması olmamak.

Çalışma grubu, premature olup ROP gelişmeyenler grup 1, ROP gelişip tedavi ihtiyacı olmayanlar grup 2, ROP gelişip tedavi olanlar grup 3 olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Aynı dönemde rutin göz muayenesi için başvuran aynı yaş grubundaki sağlıklı, term doğum hikayesi olan çocuklar kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubu için dahil edilme kriterleri; 8-12 yaşında olmak, herhangibiroküler patolojisi olmamak, oküler travma veya cerrahi geçirmemiş olmak, ± 1 D' nin üzerinde refraktif kusuru bulunmamak.

ROP dışında oküler yapıları etkileyebilecek oküler hastalığı olanlar, oküler cerrahi veya travma geçirmiş olanlar, mental retardasyonu olanlar, UBM' de analizi engelleyen kötü görüntü kalitesi olanlar ve eksik verileri olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Oftalmolojik muayene

Tüm olguların sistemik ve oküler hikayesi sorgulandı. Çalışma hastalarının kayıtlarından DH, DA, ROP varlığı ve evresi ile ROP için uygulanan tedavileri taranarak kaydedildi.

Tüm olgulara ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı: Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (EDGK) değerlendirildi. Göz içi basıncı ve SKK ölçümleri nonkontakt pnömotometre (TX- 20 P Full auto tonometer, Canon, Amstelveen, Hollanda) ile yapıldı. Biyomikroskopik ön segment muayeneleri yapıldı. Hirshberg ve açma – kapama testleri ile strabismus değerlendirildi. Strabismus olanlarda prizma

örtme testi ile kayma açısı ölçüldü. Dokuz kardinal bakış pozisyonunda göz hareketleri değerlendirildi.

Siklopleji için 10 dakika ara ile 3 kez %1 siklopentolat hidroklorür damla uygulandı. Uygulamanın ardından yaklaşık 1 saat sonra otorefraktometre (Topcon KR-8100P, Tokyo, Japonya) ile refraksiyon ve keratometri değerleri ölçüldü. Dilate fundus muayenesi yapıldı.

Refraksiyon kusurları sferik ekivalana (SE) dönüştürülerek değerlendirildi. $SE \leq -1$ D ise miyopi, $SE -1$ ile $+1$ D arasında ise emetrop, $SE \geq +1$ D ise hipermetropi olarak tanımlandı. Hastanın iki gözü arasındaki SE farkı ≥ 1 D ise anizometropi olarak tanımlandı. Silindirlik değeri ≥ 1 D ise astigmat olarak tanımlandı. Astigmatik refraksiyon kusurları, kurala uygun (aks 75° - 105°), kurala aykırı (aks 0° - 15° ve 165° - 180°) ve oblik (aks 16° - 74° ve 106° - 174°) astigmat olarak sınıflandırıldı.

3.3. Ultrason biyometrik ölçümler

Oküler yapıların biyometrik ölçümlerinde (Aviso Quantel Medikal, Clermont-Ferrand, Fransa) 10 mHz A- scan biyometri probu ve 50 mHz' lik biyometri probu kullanıldı. UBM muayeneleri hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken sabit oda aydınlatmasında ve tavana bakması sağlanarak (akomodasyonun sabit tutulması için) yapıldı. Hastalara topikal proparacaine HCl %0,5 (Alcaine®, Alcon) damlatılarak 10-15 saniye beklendi. 10 mHz' lik A- scan biyometri probu ile ÖKD, LK, VU, AU'yu içeren optik komponentler ölçüldü. 50 mHz' lik probun ClearScan kılıfı içine yeterli miktarda salin solüsyon konularak göz kapakları açıkken prob göze temas edecek şekilde yerletirildi. Ön segmentin aksiyel görüntüleri alındı. İdeal görüntü elde etmek ve daha sonra yapacağımız ölçümlerimizin tutarlı olması için, ön segmentin aksiyel taramalarında görüntülerin dengeli olmasına (teorik santral horizontal hat ile aynı hizada ve simetrik olması) ve vertikal hizanın düzenine (kornea, lens, ön ve arka kapsül referanslarının teorik vertikal santral hatta dengeli olması) özen gösterildi. İridotrabeküler açının daha net değerlendirilebilmesi için irisin en iyi reflektivite veren görüntülerinin seçilmesine dikkat edildi. Sklera mahmuzunun doğru ve kolay lokalizasyonu açısından, silyer cisim ile sklera arasındaki ara yüzey reflektansının belirgin, ayrıca siliyer cisim ve iris görüntüsünün iyi olmasına dikkat edildi. Temporalde açının görüntüleri üzerinden cihazın kendi yazılımında bulunan ölçekler kullanılarak TİA ve İK750 yarı otomatize bir şekilde elde edildi. Görüntülerin alınması ile ölçümlerin yapılması tek bir hekim

tarafından yapıldı. Tüm gruplardaki bireylerin her iki gözünden alınan ölçümler değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel yöntem

Veriler IBM SPSS V 23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve bağımsız örnekler t testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD ve Tamhane's T2 testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyonu ile incelendi. Normal dağılım gösteren nicel veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayanlar ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu. Nitel veriler ise frekans (%) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 105 çocuğun 210 gözü dahil edildi. Çalışma gruplarında: Grup 1' de 38 (%18,1), grup 2' de 38 (% 18,1), grup 3' de 34 (%16,1) olmak üzere 110 göz; kontrol grubunda 100 (% 47,7) göz mevcuttu.

Yaş ortalamaları grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için sırası ile $9,1 \pm 1,4$ yıl, $9,3 \pm 1,3$ yıl, $9,0 \pm 1,4$ yıl, $9,3 \pm 1,4$ yıldır ($p = 0,120$). Yaş ortalamaları gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Erkek / Kız oranı grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için sırası ile 10/9, 9/10, 12/5, 30/20 idi ($p = 0,204$). Cinsiyet dağılımı açısından da gruplar arasında fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların demografik özellikleri

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Yaş (yıl) (ortalama $\pm$ SS)
Grup 1	10 (52,6)	9 (47,4)	$9,1 \pm 1,4$
Grup 2	9 (47,4)	10 (52,6)	$9,3 \pm 1,3$
Grup 3	12(70,6)	5 (29,4)	$9,0 \pm 1,4$
Kontrol	30 (60,0)	20(40,0)	$9,3 \pm 1,4$
p	0,204		0,120

n: Olgu sayısı, SS: Standart sapma.

Doğum ağırlığı ortalaması grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için için sırası ile 1620, 1500, 1250 ve 3200 gr idi ($p < 0,001$) (Tablo 3). Ortalama DA değerleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir.

Doğum haftası ortalaması grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için için sırası ile $31,16 \pm 1,69$, $30 \pm 2,44$, $29,47 \pm 2,92$ ve $37,74 \pm 1,2$ haftaydı ($p < 0,001$) (Tablo 3). Kontrol grubunda DH diğer gruplardan daha yüksekken grup 2 ve 3 arasında fark yoktu.

Olguların ortalama EDGK değeri grup 1 ve 2'de 96/100, grup 3'te 81/100 ve kontrol grubunda 100/100 idi ($p < 0,001$). Kontrol grubu ile diğer gruplar görme keskinliği açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 4). Tedavi verilen grupta görme keskinliği en düşük değerdeydi.

Tablo 3. Olguların ortalama doğum ağırlıkları ve doğum haftası.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Kontrol	p
DA (gr)	1620 (850 - 2900)	1500 (850 - 2020)	1250 (900 - 1900)	3200 (1900 - 3650)	<0,001*
DH (hafta)	31,16 ± 1,69b	30 ± 2,44c	29,47 ± 2,92c	37,74 ± 1,28a	<0,001*

DA: Doğum ağırlığı, DH: Doğum haftası, a-b-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Tablo 4. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerleri (Snellen sırası)

	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	p
Grup 1	0,96	0,10	1,00	0,60	1,00	<0,001*
Grup 2	0,96	0,09	1,00	0,60	1,00	
Grup 3	0,81	0,31	1,00	0,01	1,00	
Kontrol	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	

SS: Standart sapma, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

4.2. Optik parametreler

Ortalama ÖKD, grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için sırası ile $3 \pm 0,41$, $3,05 \pm 0,31$, $2,96 \pm 0,36$ ve $3,47 \pm 0,31$ mm, idi ($p < 0,001$) (**Tablo 5**). Kontrol grubunda ortalama ÖKD diğer gruplara göre daha yüksekti ($p < 0,001$) fakat prematüre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$)

Ortalama ÖKA, grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için sırası ile $44,26 \pm 6,15$, $45,87 \pm 6,74$, $45,25 \pm 6,09$ ve $49,59 \pm 8,12$ derecedi ($p < 0,001$) (**Tablo 5**). Kontrol grubunda ortalama ÖKA değeri diğer gruplara göre daha yüksekti (Grup 1, 2, 3 için sırasıyla $p = 0,001$, $p = 0,039$, $p = 0,016$).

Ortalama İK, grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için sırası ile $0,44 \pm 0,07$, $0,46 \pm 0,08$, $0,46 \pm 0,06$ ve $0,49 \pm 0,08$ mm idi ($p = 0,016$) (**Tablo 5**). Kontrol grubunda ortalama İK değeri, grup 1'den daha yüksekti ($p = 0,017$). Kontrol grubu ile grup 2 ve 3 İK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Aynı şekilde grup 1 ile

grup 2 ve 3 İK değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$)

Ortalama LK, grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için sırası ile $3,9 \pm 0,24$, $3,92 \pm 0,25$, $3,92 \pm 0,32$ ve $3,72 \pm 0,24$ mm idi ($p < 0,001$) (**Tablo 5**). Kontrol grubunun ortalama LK değeri diğer gruplardan daha düşüktü (Grup 1, 2, 3 için sırasıyla $p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,014$). Prematüre gruplar arasında LK değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Ortalama VU, grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için sırası ile $15,1 \pm 0,73$, $15,21 \pm 0,9$, $15,53 \pm 1,36$ ve $15,89 \pm 0,71$ mm idi ($p < 0,001$) (**Tablo 5**). Kontrol grubunda ortalama VU değeri hem grup 1 hem de 2 ortalama VU değerlerinden yüksekti (grup 1 ve 2 için sırası ile $p = 0,000$, $p = 0,001$).

Ortalama AU, grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için sırası ile $22,08 \pm 0,9$, $22,29 \pm 1,08$, $22,46 \pm 1,29$ ve $23,13 \pm 0,76$ mm idi ($p < 0,001$) (**Tablo 5**). Kontrol grubunda ortalama AU değeri diğer gruplara göre daha yüksekti (grup 1, 2 ve 3 için sırası ile $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,039$).

Santral kornea kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,437$) (**Tablo 5**).

Ortalama GİB, grup 1, 2, 3 ve kontrol grubu için sırası ile $14,34 \pm 1,91$, $15,47 \pm 2,65$, $14 \pm 2,13$ ve $15,34 \pm 3,00$ mmHg idi ($p < 0,001$) (**Tablo 5**). Grup 2 ile 3 arasında GİB açısından fark vardı ve grup 3 ortalama GİB değeri daha düşüktü ($p = 0,019$).

Tablo 5. Optik parametreler

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Kontrol	p
ÖKD (mm)	3,00 ± 0,41b	3,05 ± 0,31b	2,96 ± 0,36b	3,47 ± 0,31a	<0,001*
ÖKA (°)	44,26 ± 6,15b	45,87 ± 6,74b	45,25 ± 6,09b	49,59 ± 8,12a	<0,001*
İK (mm)	0,44 ± 0,07b	0,46 ± 0,08ab	0,46 ± 0,06ab	0,49 ± 0,08a	0,016*
LK (mm)	3,90 ± 0,24b	3,92 ± 0,25b	3,92 ± 0,32b	3,72 ± 0,24a	<0,001*
VU (mm)	15,10 ± 0,73b	15,21 ± 0,9b	15,53 ± 1,36ab	15,89 ± 0,71a	<0,001*
AU (mm)	22,08 ± 0,90b	22,29 ± 1,08b	22,46 ± 1,29b	23,13 ± 0,76a	<0,001*
SKK (µm)	571,58 ± 24,33	565,26 ± 26,48	565,00 ± 25,97	562,80 ± 30,15	0,437
GİB(mmHg)	14,34 ± 1,91ab	15,47 ± 2,65a	14,00 ± 2,13b	15,34 ± 3,00ab	0,019*

ÖKD: Ön kamara derinliği, ÖKA: Ön kamara açısı, İK: iris kalınlığı, LK: Lens kalınlığı VU: Vitreus uzunluğu, AU: Aksiyel uzunluk, SKK: Santral kornea kalınlığı, GİB: Göz içi basıncı, a-b-c: Her bir parametre için aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Prematürite (DA ve DH) ile optik parametreler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi ve sonuçlar **Tablo 6** ve **7**'de verildi.

Prematüre olgularda doğum ağırlığı ve haftası arttıkça LK azalmaktaydı [sırası ile $r = -0,483$ ($p < 0,001$), $r = -0,472$ ($p < 0,001$)]. Doğum ağırlığı ve haftası arttıkça AU artmaktaydı [sırası ile $r = 0,375$ ($p = 0,000$), $r = 0,208$ ($p = 0,029$)]. Doğum ağırlığı ve DH arttıkça ÖKD artmaktaydı [sırası ile $r = 0,369$ ($p = 0,000$), $r = 0,496$ ($p < 0,001$)]. Doğum ağırlığı ile VU arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki vardı. Doğum ağırlığı arttıkça VU artmaktaydı ($r = 0,284$; $p = 0,003$). Doğum ağırlığı ve haftası arttıkça EDGK artmaktaydı [sırası ile $r = 0,350$ ($p < 0,001$), $r = 0,211$ ($p = 0,027$)]. Doğum ağırlığı ve haftası ile İK, ÖKA, GİB ve korneal güç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$) (**Tablo 6**).

Kontrol grubunda doğum ağırlığı ve haftası arttıkça LK azalmaktaydı [sırası ile $r = -0,423$ ($p < 0,001$), $r = -0,432$ ($p < 0,001$)]. Doğum ağırlığı ve haftası arttıkça AU artmaktaydı [sırası ile $r = 0,471$ ($p = 0,000$), $r = 0,415$ ($p = 0,000$)]. Doğum ağırlığı ve DH arttıkça ÖKD artmaktaydı [sırası ile $r = 0,405$ ($p = 0,000$), $r = 0,340$ ($p < 0,001$)]. Doğum ağırlığı ve haftası ile VU arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki vardı. Doğum ağırlığı ve haftası arttıkça VU artmaktaydı [sırası ile $r = 0,388$ ($p < 0,001$), $r = 0,300$ ($p = 0,002$)]. Doğum ağırlığı ve haftası ile İK, SKK, GİB ve korneal güç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$) (**Tablo 7**).

Tablo 6. Prematüre olgularda doğum ağırlığı ve haftası ile optik parametrelerin ilişkisi

		DA	DH
LK (mm)	r	-0,483	-0,472
	p	<0,001*	<0,001*
AU (mm)	r	0,375	0,208
	p	<0,001*	0,029*
İK (mm)	r	-0,081	-0,018
	p	0,402	0,850
ÖKA (°)	r	0,122	0,045
	p	0,203	0,182
ÖKD (mm)	r	0,369	0,496
	p	0,000*	<0,001*
VU (mm)	r	0,284	0,163
	p	0,003*	0,090
SKK (µm)	r	0,168	0,193
	p	0,079	0,043
GİB (mmHg)	r	-0,055	-0,034
	p	0,567	0,723
KG (D)	r	-0,121	0,012
	p	0,206	0,905
EDGK (Snellen)	r	0,350	0,211
	P	<0,001*	0,027*

DA: Doğum ağırlığı, DH: Doğum haftası, LK: Lens kalınlığı, AU: Aksiyel uzunluk, İK: İris kalınlığı, ÖKA: Ön kamara açısı, ÖKD: Ön kamara derinliği, VU: Vitreus uzunluğu, SKK: Santral kornea kalınlığı, GİB: Göz içi basıncı, KG: Korneal güç, EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, D: Diyoptri, r: Pearson korelasyon analizi, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Tablo 7. Kontrol grubunda doğum ağırlığı ve haftası ile optik parametrelerin ilişkisi

		DA	DH
LK (mm)	r	-0,423	-0,432
	p	<0,001*	<0,001*
AU (mm)	r	0,471	0,415
	p	<0,001*	<0,001*
İK (mm)	r	0,078	0,171
	p	0,441	0,089
ÖKA (°)	r	-0,011	0,045
	p	<0,001*	0,660
ÖKD (mm)	r	0,650	0,340
	p	0,915	<0,001*
VU (mm)	r	0,388	0,300
	p	<0,001*	0,002*
SKK (µm)	r	0,062	0,056
	p	0,541	0,580
GİB (mmHg)	r	-0,095	-0,026
	p	0,346	0,798
KG (D)	r	-0,187	0,061
	p	0,063	-0,088

DA: Doğum ağırlığı, DH: Doğum haftası, LK: Lens kalınlığı, AU: Aksiyel uzunluk, İK: İris kalınlığı, ÖKA: Ön kamara açısı, ÖKD: Ön kamara derinliği, VU: Vitreus uzunluğu, SKK: Santral kornea kalınlığı, GİB: Göz içi basıncı, KG: Korneal güç, D: Diyoptri, r: Pearson korelasyon analizi, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Optik parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisi **Tablo 8, 9 ve 10'** da verilmiştir.

Yaş ile LK arasında zayıf düzeyde negatif yönlü anlamlı bir ilişki vardı ($r = -0,267$; $p < 0,001$). Yaş arttıkça LK azalmaktaydı. Yaş ile ÖKD ve GİB arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki vardı. Yaş arttıkça ÖKD ve GİB artıyordu. Yaş ile korneal radius arasında negatif yönlü, zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki vardı ($r = -0,263$; $p < 0,001$). Yaş arttıkça kornea düzleşmekteydi. Yaş ile AU arasında pozitif yönlü, orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardı ($r = 0,362$, $p < 0,001$). Yaş arttıkça AU artmaktaydı (**Tablo 8**).

Lens kalınlığı ile ÖKD arasında negatif yönlü, orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardı ($r = -0,575$; $p < 0,001$). Lens kalınlığı arttıkça ÖKD azalmaktaydı. Lens kalınlığı ile AU arasında negatif yönlü, orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardır ($r = -0,376$; $p < 0,001$). Lens kalınlığı ile SKK ve GİB arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırası ile $p = 0,916$; $p = 0,246$). Ön kamara derinliği ile SKK ve GİB arasında da anlamlı bir ilişki yoktu

(sırası ile $p = 0,153$; $p = 0,062$). Santral kornea kalınlığı ile GİB arasında da anlamlı ilişki yoktu ($p = 0,559$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Yaş ile optik parametrelerin ilişkisi

		LK (mm)	Yaş	ÖKD (mm)	SKK (μm)	Korneal radius (D)
Yaş	r	-0,267				-0,263
	p	<0,001*				<0,001*
ÖKD (mm)	r	-0,575	0,244			
	p	<0,001*	<0,001*			
SKK (μm)	r	0,007	-0,013	-0,099		
	p	0,916	0,857	0,153		
GİB (mmHg)	r	-0,080	0,198	0,129	-0,041	
	p	0,246	0,004*	0,062	0,559	
AU (mm)	r	-0,376	0,362			
	p	<0,001*	<0,001*			

LK: Lens kalınlığı, ÖKD: Ön kamara derinliği, SKK: Santral kornea kalınlığı, GİB: Göz içi basıncı, AU: Aksiyel uzunluk, D: Diyoptri, r: Pearson korelasyon analizi, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Prematüre olgularda iris kalınlığı ile ÖKA arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki vardı ($r = 0,371$; $p = 0,000$). İris kalınlığı arttıkça ÖKA artmaktaydı. Ön kamara açısı ile ÖKD arasında da orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki vardı ve ÖKA arttıkça ÖKD artmaktaydı ($r = 0,352$; $p = 0,000$) (**Tablo 9**).

Prematüre olgularda iris kalınlığı ile SKK ve GİB arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırası ile $p = 0,091$; $p = 0,543$). Benzer şekilde ÖKD ile SKK ve GİB arasında da anlamlı ilişki yoktu (sırası ile $p = 0,823$; $p = 0,371$) (**Tablo 9**).

Kontrol grubunda iris kalınlığı ile ÖKA arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki vardı ($r = 0,205$; $p = 0,041$). İris kalınlığı arttıkça ÖKA artmaktaydı. Ön kamara açısı ile ÖKD arasında da pozitif yönlü, zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki vardı ve ÖKA arttıkça ÖKD artmaktaydı ($r = 0,202$; $p = 0,044$) (**Tablo 10**).

Kontrol grubunda iris kalınlığı ile SKK ve GİB arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırası ile $p = 0,248$; $p = 0,765$). Benzer şekilde ÖKD ile SKK ve GİB arasında da anlamlı ilişki yoktu (sırası ile $p = 0,303$; $p = 0,555$) (**Tablo 10**).

Tablo 9. Prematüre olgularda optik parametrelerin birbiri ile ilişkisi

		İK (mm)	ÖKA (mm)	ÖKD (mm)	SKK (μm)
ÖKA (mm)	r	0,371			
	p	0,000*			
ÖKD (mm)	r	0,177	0,352		
	p	0,064	0,000*		
SKK(μm)	r	0,162	0,111	0,022	
	p	0,091	0,247	0,823	
GİB (mmHg)	r	-0,059	0,035	0,086	-0,056
	p	0,543	0,713	0,371	0,563

İK: İris kalınlığı, ÖKA: Ön kamara açısı, ÖKD: Ön kamara derinliği, SKK: Santral kornea kalınlığı, GİB: Göz içi basıncı, r: Pearson korelasyon analizi, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Tablo 10. Kontrol grubunda optik parametrelerin birbiri ile ilişkisi

		İK (mm)	ÖKA (mm)	ÖKD (mm)	SKK (µm)
ÖKA (mm)	r	0,205			
	p	0,041*			
ÖKD (mm)	r	0,149	0,202		
	p	0,138	0,044*		
SKK(µm)	r	-0,117	-0,140	-0,104	
	p	0,248	0,164	0,303	
GİB (mmHg)	r	-0,030	0,008	0,060	-0,003
	p	0,765	0,939	0,555	0,975

İK: İris kalınlığı, ÖKA: Ön kamara açısı, ÖKD: Ön kamara derinliği, SKK: Santral kornea kalınlığı, GİB: Göz içi basıncı, r: Pearson korelasyon analizi, *:İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

4.3. Refraktif ölçümler

Grup 1’deki hastaların %18,4’ünde miyopi, %47,4’ünde emetropi ve %34,2’sinde hipermetropi tespit edildi. Grup 2’deki hastaların %15,8’inde miyopi, %39,5’inde emetropi ve %44,7’sinde hipermetropi tespit edildi. Grup 3’teki hastaların %55,9’unda miyopi, %20,6’sında emetropi ve %23,5’inde hipermetropi tespit edildi. Kontrol grubundaki olguların tamamı emetroptu. Grup 3’te 6 (%35,2) olguda anizometropi mevcuttu. Diğer gruplarda anizometropi saptanmadı. Gruplar arasında refraktif durum dağılımı istatistiksel olarak farklıydı ($p < 0.001$) (**Tablo 11**).

Tablo 11. Refraktif durum dağılımı

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Kontrol n (%)	p
Miyopi	7 (18,4)	6 (15,8)	19 (55,9)	---	<0,001*
Emetropi	18 (47,4)	15 (39,5)	7 (20,6)	100 (100)	
Hipermetropi	13 (34,2)	17 (44,7)	8 (23,5)	---	

n: Göz sayısı, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Ortalama sferik ekivalan değerleri grup 1, 2, 3 ve kontrol grubunda sırası ile 0,81 (-2,00- 5,59), 0,80 (-6,25 - 6,50), -1,27 (-11,00- 7,25), 0,26 (-0,75 - 0,75) D idi. Gruplarda ortalama sferik ekivalan değerleri istatistiksel olarak farklıydı ($p < 0,001$) (**Tablo 12**). Grup 3'ün diğer gruplara göre daha miyopik olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).

Tablo 12. Ortalama sferik ekivalan değerleri

	Ortalama D	SD D	Minimum D	Maximum D	p
Grup 1	0,81a	1,95	-2,00	5,50	$<0,001^*$
Grup 2	0,80a	2,56	-6,25	6,50	
Grup 3	-1,27b	3,55	-11,00	7,25	
Kontrol	0,26ab	0,49	-0,75	0,75	

D: Diyoptri, SS: Standart sapma, a-b: Her bir parametre için aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Grup 1'de ve kontrol grubunda silindirik refraksiyon kusuru yoktu. Grup 2'deki olguların %21,1'inde ve grup 3'teki olguların %50'sinde silindirik refraksiyon kusuru vardı. Gruplarda silindirik refraksiyon kusuru dağılımı istatistiksel olarak farklıydı ($p < 0,001$) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Silindirik refraksiyon kusuru dağılımı

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Kontrol n (%)	p
Astigmat (+)	---	8 (21,1)	17 (50,0)	---	$<0,001^*$
Astigmat (-)	38 (100)	30 (78,9)	17 (50,0)	100 (100)	

n: Göz sayısı, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Ortalama silindirik refraksiyon kusuru değeri grup 1, 2, 3 ve kontrol grubunda sırası ile 0,55, 0,67, 1,32 ve 0,26 D idi. Gruplarda ortalama silindirik refraksiyon kusuru değerleri istatistiksel olarak farklıydı ($p < 0,001$). Grup 3'te en yüksek, kontrol grubunda en düşüktü (**Tablo 14**).

Tablo 14. Ortalama silindirik refraksiyon kusuru değerleri

	Ortalama (D)	SS	Minimum	Maximum	p
Grup 1	0,55b	0,32	0,00	1,00	<0,001*
Grup 2	0,67b	0,55	0,00	2,25	
Grup 3	1,32c	0,95	0,00	4,25	
Kontrol	0,26a	0,21	0,00	0,75	

D: Diyoptri, SS: Standart sapma, a-b-c: Her bir parametre için aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Silindirik refraksiyon kusuru olanlarda aks dağılımı gruplar arasında farklı değildi (p=0,062). Gruplarda astigmatizmanın akslara göre dağılımı **Tablo 15**'te verildi.

Tablo 15. Silindirik refraksiyon kusurlarının aks dağılımı

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Kontrol n (%)	p
Kurala uygun A	19 (57,6)	23 (67,6)	17 (53,1)	34 (47,8)	0,062
Kurala aykırı A	7 (21,2)	1 (2,9)	5 (15,6)	7 (9,9)	
Oblik A	7 (21,2)	10 (29,4)	10 (31,2)	30 (42,3)	

n: Göz sayısı, A: Astigmatizma.

Ortalama korneal güç grup 1, 2, 3 ve kontrol grubunda sırası ile 43,10, 43,68, 44,70 ve 43,85 D idi (p =0,024) (**Tablo 16**). Grup 3'te ortalama korneal güç diğer gruplardan fazlaydı (kontrol, grup 1, grup 2 için sırasıyla p =0,004, p =0,003, p =0,164), diğer gruplar arasında ise anlamlı bir fark yoktu (p >0.05).

Tablo 16. Ortalama korneal güç değerleri

	Korneal güç (D)	p
Grup 1	43,10 ± 1,66a	0,024*
Grup 2	43,68 ± 0,97ab	
Grup 3	44,70 ± 1,13b	
Kontrol	43,85 ± 1,17ab	

D: Diyoptri, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Prematürelerde refraktif durum ile DA ve DH arasındaki ilişki incelendi: Miyopik grupta ortalama DA 1409,7, emetropik grupta 1525, hipermetropik grupta 1449, 7 gr

tespit edildi ($p = 0,453$). Ortalama DH miyopik grupta 29,8, emetropik grupta 30,63, hipermetropik grupta 30,2 hafta olarak tespit edildi ($p = 0,378$) (**Tablo 17**).

Tablo 17. Prematürelerde refraktif durumun doğum ağırlığı ve haftası ile ilişkisi

	Miyopi	Emetropi	Hipermetropi	p
DA (g)	1409,7 ± 342a	1525 ± 434,9	1449,7 ± 391,5a	0,453
DH	29,8 ± 2,5a	30,63 ± 2,11	30,2 ± 2,8a	0,378

DA: Doğum ağırlığı, DH: Doğum haftası, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Prematürelerde refraktif durum ile optik parametreler ve görme keskinliği arasındaki ilişki incelendi: Ortalama ÖKD miyop olgularda 2,92, emetrop olgularda 3,12, hipermetrop olgularda 2,96 mm ölçüldü ($p = 0,051$). Ortalama LK, miyop olgularda 3,92, emetrop olgularda 3,81 ve hipermetrop olgularda 3,91 mm ölçüldü ($p < 0,001$). Emetrop olgularda ÖKD daha yüksekti. Ortalama AU miyop olgularda 22,67, emetrop olgularda 22,5 ve hipermetrop olgularda 21,68 mm bulundu ($p < 0,001$). Hipermetrop olgularda AU diğer olgulardan daha düşüktü (**Tablo 18**).

Görme keskinliği miyop olgularda 0,87, emetrop olgularda 0,99 ve hipermetrop olgularda 0,88 Snellen sırası idi. Beklenildiği gibi emetrop olgularda EDGK en yüksekti ($p = 0,001$). Ortalama korneal güç miyop olgularda 44,49, emetrop olgularda 44,35, hipermetrop olgularda 43,62 D olarak belirlendi ($p = 0,011$). Miyop ve hipermetrop olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**Tablo 18**).

Prematürelerde silindirik refraksiyon kusuru ile DA ve DH arasındaki ilişki incelendi: Ortalama DA astigmatı olanlarda 1312,4, olmayanlarda 1510,2 gr olarak tespit edildi, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,027$). Ortalama DH astigmatı olanlarda 29, olmayanlarda 30,6 hafta olarak tespit edildi, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,022$) (**Tablo 19**).

Tablo 18. Prematürelerde refraktif durumun optik parametreler ve görme keskinliği ile ilişkisi

	Miyop	Emetrop	Hipermetrop	p
ÖKD (mm)	2,92 ± 0,43	3,12 ± 0,34	2,96 ± 0,3	0,051
LK (mm)	3,92 ± 0,31	3,81 ± 0,24	3,91 ± 0,26	<0,001*
AU (mm)	22,67 ± 1,36a	22,5 ± 0,69a	21,68 ± 0,96b	<0,001*
KG (D)	44,49 ± 1,32a	44,35 ± 0,96a	43,62 ± 1,57b	0,011*
GK (Snellen)	0,87 ± 0,27a	0,99± 0,03b	0,88 ± 0,21a	0,001*

ÖKD: Ön kamara derinliği, LK: Lens kalınlığı, AU: Aksiyel uzunluk, KG: Korneal güç, D: Diyoptri, GK: Görme keskinliği, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Tablo 19. Prematürelerde silindirik refraksiyon kusurun doğum ağırlığı ve haftası ile ilişkisi

	Astigmat (+)	Astigmat (-)	p
DA	1312,4 ± 394,32	1510,24 ± 384,74	0,027*
DH	29 ± 3,11	30,6 ± 2,12	0,022*

DA: Doğum ağırlığı, DH: Doğum haftası, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

Prematürelerde silindirik refraksiyon kusuru ile optik parametreler ve görme keskinliği arasındaki ilişki incelendi: Ortalama ÖKD astigmatı olanlarda 2,87, olmayanlarda 3,05 mm bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p =0,031). Lens kalınlığı astigmatı olanlarda 3,99, olmayanlarda 3,89 mm bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p =0,085). Ortalama AU astigmatı olanlarda 22,28, olmayanlarda 22,27 mm bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p =0,968). Ortalama korneal güç ile astigmat arasında ilişki yoktu (p =0,579). Ortalama EDGK astigmatı olanlarda 0,81, olmayanlarda 0,95 snellen sırası bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p =0,035) (**Tablo 20**).

Tablo 20. Prematürelerde silindirik refraksiyon kusuru ile optik parametreler ve görme keskinliği ilişkisi

	Astigmat (+)	Astigmat (-)	p
ÖKD (mm)	2,87 ± 0,38	3,05 ± 0,35	0,031*
LK (mm)	3,99 ± 0,34	3,81 ± 0,24	0,035
AU (mm)	22,28 ± 1,31	22,27 ± 1,03	0,968
KG (D)	44,27 ± 1,44	44,1 ± 1,33	0,579
GK (Snellen)	0,81 ± 0,29	0,95 ± 0,15	0,035*

ÖKD: Ön kamara derinliği, LK: Lens kalınlığı, AU: Aksiyel uzunluk, KG: Korneal güç, D: Diyoptri, GK: Görme keskinliği, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

4.4. Refraksiyon kusuru dışındaki oküler problemler

Grup 1, 2 ve 3'te sırası ile 2 (%5,3), 4 (%10,5) ve 6 (%17,6) gözde ezotropya tespit edildi. Grup 3'te 2 (%5,9) gözde ekzotropya ve alt oblik hiperfonksiyonu mevcuttu. Grup 1'de 2 (%5,3) gözde Tip 1 Duane Sendromu vardı. Grup 3'te 1 (%2,9) gözde retinal membran olduğu görüldü. Grup 3'teki 8 (%23,5) gözde ambliyopi tespit edildi. Grup 2'de 6 (%15,8), grup 3'te 2 (%5,9) ve grup 4'de 2 (%2) gözde optik sinir başında cup/disk yüksekliği tespit edildi. Kontrol grubundaki hiç bir gözde oküler patoloji yoktu. Gruplardaki ek oküler problemler **Tablo 21**'de verildi.

Tablo 21. Refraksiyon kusuru dışındaki oküler problemler

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Kontrol n (%)	P
Ezotropya	2 (5,3)	4 (10,5)	6 (17,6)	---	<0,001*
Ekzotropya	---	---	2 (5,9)	---	
Alt oblik hiperfonksiyonu	---	---	2 (5,9)	---	
Duane Sendromu (tip 1)	2 (5,3)	---	---	---	
Ambliyopi	---	---	8 (23,5)	---	
Retinal membran	---	---	1 (2,9)	---	
Cup/Disk yüksekliği	---	6 (15,8)	2 (5,9)	---	
Yok	34 (89,5)	28 (73,7)	20 (58,8)	98 (98)	

n: Göz sayısı, *: İstatistiksel olarak anlamlı sonuç.

4.5. Sistemik Problemler

Grup 1'de 2 (%10,5) olguda astım, 1 (%5,3) olguda patent duktus arteriyozus, grup 3'te 1 (%5,9) olguda serebral palsy mevcuttu.

5. TARTIŞMA

Günümüzde yenidoğan bakımındaki gelişmelerle birlikte GY ve DA çok küçük prematüre bebeklerin yaşama şanslarının artması körlükle sonuçlanabilen ROP'un daha sık bir sorun olarak karşımıza çıkmasına ve uzun dönemde daha fazla oftalmolojik problemeneeden olmaktadır. Erken doğan bebeklerde en sık görülen oküler komplikasyonlar refraktif kusurlar, şaşılık, ambliyopi, anizometropi ve nistagmustur. Cats ve Tan'ın çalışmasında ROP'ta gerileme olan hastaların %55'inde 6–10 yıl içinde oftalmolojik problemler geliştiği tespit edilmiştir (163). Hafif ROP gelişen (evre 1 veya “artı” hastalığın eşlik etmediği evre 2) ve retinada skar dokusu olmayan bebeklerde dahi miyopi, şaşılık, nistagmus ve ampliyopinin term bebeklerle kıyaslandığında daha fazla olduğu saptanmıştır (164). Bu nedenle tedavi edilmiş olsun veya olmasın, ROP gelişen tüm bebeklerin potansiyel oftalmolojik problemler açısından retinopati takip ve tedavileri sonlandıktan sonra da pediatrik oftalmoloji birimlerinde düzenli takipleri önerilmektedir.

Oküler yapılar doğumdan önce ve sonra devamlı olarak gelişme ve yeniden yapılanma halindedir. İntrauterin ortamdan prematüre ayrılış oküler gelişimi ve emetropizasyonu etkileyebilir. Postnatal stres ve hastalıklar da normal oküler gelişim sürecini değiştirebilir. Prematüre çocuklarda refraksiyon kusurları ile optik komponentleri analiz eden pek çok çalışma okulöncesi çağındaki çocuklar üzerinde odaklanmıştır (175,247,248). Ön kamara derinliği, LK ve korneal gücün prematüre çocuklardaki refraksiyon kusurları için potansiyel faktörlerolduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (175,249,250). Ancak bazı çalışmalar erken dönemdeki refraksiyon kusurlarının çocukların ileri dönemdeki refraksiyon kusurlarını tahmin etmede yeterli bilgi sağlamadığını öne sürmüşlerdir (251,252). Bu faktörlerin daha büyük çocuklarda refraksiyon kusurlarını belirlemede önemli rol oynamaları tartışmalı bir durumdur ama emetropizasyon 5 yaşından sonra da devam etmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, kliniğimizde takipli prematüre ve ya ROP öyküsü olan 8-12 yaş olgularda, refraktif durum ve biyometrik optik komponentleri tespit ederek prematürite ve ROP ve ROP tedavisinin oküler gelişime ve refraksiyona etkilerini belirlemek amaçlandı.

Düşük DA ve ROP'un, miyopi, astigmatizma ve anizometropi gelişimine neden olduğu uzun zamandır bilinmektedir (181,253,254). Miyopi gelişim riskinin hastalığın evresinin artmasıyla iki katına, DA'nın düşük olması ile üç katına çıktığı gösterilmiştir (255). Fledelius' un miyopi ile ROP ve tedavisi arasındaki ilişkiyle ilgili çok çalışması

olmasına rağmen (178,256,257), hastalığın ve tedavinin etkileri arasındaki farkları ayırt etmenin çok zor olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında tedavi edilen prematürelde miyopinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (258). Miyopi insidansı ROP gelişmeyen grupta %1-16, evre 1-2 ROP olgularda %17-50, evre 3 olgularda %100 olabileceği gösterilmiştir (258).

Bu çalışmada, prematüre gruplarda yüksek oranda ametropi tespit edildi. Önceki çalışmalarda okul çağı miyopisinin daha çok uzamış AU'dan kaynaklandığı gösterilmiştir (260-262). Ancak prematürite, optik komponentler üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir ve prematüre doğum refraktif durumun gelişimini etkileyen daha karmaşık bir mekanizmaya sahip olabilir. O'Connor ve ark. (262), <1701 gr doğmuş, 10-12 yaş çocuklarda refraksiyon kusurlarını incelemişler ve hem miyopi hemde kısa AU tespit etmişlerdir. Preterm çocuklarla ilgili yapılan önceki çalışmalarda daha çok ön segment gelişiminin durmasına sekonder gelişen, 'prematürite miyopisi' üzerinde durulmuştur (263-265). Prematürite miyopisi, ROP varlığı ve şiddetinden bağımsızdır, dar ÖK ve kalın lens ile karakterizedir (256). Ancak preterm doğumun refraktif sekelleri bu durum ile sınırlı değildir. Epidemiyolojik çalışmalarda oranlar farklı da olsa miyopi, hipermetropi, astigmat, anizometropi oranlarında artış rapor edilmiştir (172,266).

Biz prematüre olup ROP gelişmeyen olgularda %18,4, ROP gelişen olgularda %15,8, ROP gelişip lazer tedavisi gören olgularda %55,9 miyopi rapor ettik. Gruplara ayırmadan değerlendirdiğimizde prematürelerin %29,1' de miyopi tespit ettik. O'Connor ve ark.'nın çalışmasında (262), prematüre çocuklarda %18,9 miyopi rapor edilmiştir. Schaffer ve ark. (267) ile Kim ve ark. (268), tedavi gerektiren ileri evre ROP ya da sikatrisyel ROP olan çocuklardaki miyopi sıklığını ROP gelişmeyen prematüre çocuklardaki miyopi sıklığı ile benzer bulmuşlardır. Fledelius (176) ile Holmström ve ark. (247), ROP olmayan prematüre infantlarda miyopi sıklığını yüksek bularak bu çalışmaları doğrulamışlardır. Quinn ve ark. (258), ÇDDA infantların (<1251 gr) tedavi edilmemiş gözlerinde %20 miyopi tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile ROP gelişmeyen grupta miyopi tespit ederek term çocuklara göre prematüre çocuklarda ROP gelişmese bile miyopinin daha sık olduğu görüşünü desteklemiş olduk.

Yang ve ark. (172), ROP'lu ve lazer tedavili gözlerin %77'nde miyopi, %16,7'nde yüksek miyopi (>6 D) tespit etmişlerdir. McLoone ve ark. (4), ROP'lu ve lazer tedavili gözlerin %50'nde miyopi, %35'nde yüksek miyopi (>4 D) rapor etmişlerdir. Bizde lazer tedavili gözlerin %55'nde miyopi, %23,5'inde yüksek miyopi (>4 D) tespit ederek benzer sonuçlar elde ettik. Choi ve ark. (175), prematürelerde %67,2 miyopi tespit etmişlerdir. Diğer çalışmalara bakıldığında prematüre olan 5 yaşındaki çocuklarda miyopi sıklığı %5-28,5 iken (163, 257), bu çalışmada miyopi sıklığının yüksek çıkmasının nedeni prematürelerin %83,2' sinde ROP olması, %53,6'sının kriyoterapi ile tedavi edilmesi, %23,3'ünde sikatrisyel retinopati olmasıdır. Prematürelerde kriyoterapinin miyopi gelişimine etkisi hakkında tartışmalar vardır. Ben-Sira ve ark. (269), kriyoterapili gözlerde miyopi derecesini daha yüksek bulmuşlardır. Laws ve ark. (270), kriyoterapi ile lazer tedavisine göre miyopi ortaya çıkma olasılığının daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Connolly ve ark. da (131), lazer tedavili gözlerle karşılaştırdıklarında kriyoterapili gözlerin daha miyopik olduğunu saptamışlardır. Lazer tedavili gözlerde ortalama sferik ekivalan değeri -4,48 D, kriyoterapili gözlerde -7,65 D olarak tespit edilmiştir. Kim ve ark.(268) kriyoterapinin miyopi sıklığını artırdığını ancak miyopi derecesi ile korele olmadığını gözlemlemişlerdir. Aksine, Nissenkorn ve ark. (263) sikatrisyel retinopati olan gözlerde kriyoterapi ile tedavi edilen grup ile tedavi edilmeyen grup arasında miyopi sıklığı ve derecesi açısından fark tespit etmeyip, kriyoterapinin kendisinin miyopiye neden olmadığını öne sürmüşlerdir. Quinn ve ark. (271) ileri evre ROP olan tüm olgulara kriyoterapi yaptıklarından yüksek miyopi sıklığının tedaviden mi yoksa hastalığın kendisinden mi kaynaklandığını belirleyememişlerdir. Bu çalışmada kriyoterapi ile tedavi edilen olgumuz olmadığı için bu konuda değerlendirme yapamadık. Ancak lazerle tedavi edilen grupta miyopi oranını yüksek bulduk.

Larsson ve ark. (258), daha önceki bazı çalışmalardan farklı olarak (169), yüksek hipermetropinin (>3 D) prematüre çocuklarda zamanında doğan çocuklara göre daha yaygın olduğunu rapor etmişlerdir. O'Connor ve ark. yüksek hipermetropi (>3 D) sıklığını bu çalışma ile benzer bulmuşlardır (272). Darlow ve ark. (180) ise hipermetropi (>1 D) sıklığını bu çalışmadan daha düşük rapor etmişlerdir. Bu durumun sikloplejisiz refraksiyon ölçümü ya da refraksiyon kusurlarını daha az gösteren fotorefraksiyon tekniğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.Yapılan bu çalışmalarla prematürtenin hipermetropi için de risk oluşturduğu görülmektedir.

Darlow ve ark. (180) ile Larsson ve ark. (266), prematüre gruplar arasında hipermetropi sıklığı açısından fark olmadığını göstermişlerdir. Ricci prematüre olup ROP gelişmeyen çocuklar ile kriyoterapi uygulanan çocukların aynı hipermetropi sıklığına sahip olduğunu bulmuştur (185). Prematüre çocuklarda normal emetropizasyon sürecinin bozulduğu düşünülmektedir (163,250, 273) ve bu durumun hipermetropi prevalansının yükselmesine neden olup olmadığı da bu çalışmalarla değerlendirilmiştir. Biz bu çalışmada ROP gelişmeyen olgularda %34,2, ROP gelişip tedavi gerekmeyen olgularda %44,7, ROP gelişip tedavi verilen olgularda %23,5 hipermetropi tespit ettik. Prematüre gruplar arasında tedavi verilen grupta daha az hipermetropi saptadık. Bu bulgu tedavinin ROP'lu çocuklarda miyopiyi artırdığı görüşünü desteklemektedir.

Çoğu prematüre infantta astigmatizma gelişir ve ileri evre ROP olan çocuklarda daha fazla astigmatizma gelişme eğilimi vardır (254). Larsson ve ark. (266), astigmatizmanın prematüre çocuklarda zamanında doğan çocuklara göre daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Darlow ve ark. (180) ise astigmatizma prevalansını bu çalışmadan daha düşük bulmuşlar, bu durumu da fotorefraktif teknikle ölçüme bağlamışlardır. Holmstrom ve ark. DA $\leq$ 1500 gr olan prematüre infantların %52'nde astigmatizma (≥ 1 D), %18'nde yüksek astigmatizma (≥ 2 D) rapor etmişlerdir (247). Ayrıca bu çalışmada, DDAve ROP varlığının her ikisinin de yüksek astigmatizma insidansı ile anlamlı oranda ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yang ve ark. (172) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 9 yaşındaki lazer tedavili gözlerde astigmatizma sıklığı ve şiddetinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Lazer tedavili gözlerin %98'inde astigmatizma ($\geq 0,5$ D), %50'sinde yüksek astigmatizma (≥ 3 D) tespit edilmiştir. Davitt ve ark. (165), ET-ROP çalışmasında 3 yaşındaki lazer tedavili prematüre infantlarda yaklaşık %43 astigmatizma (≥ 1 D), %20 yüksek astigmatizma (≥ 2 D) rapor etmişlerdir. Preterm infantlar üzerinde yapılan daha önceki üç çalışmada, infantlar 6 ay ile 30 ay arasında değerlendirilmiş ve infantların yaşı arttıkça astigmatizma prevalansının azaldığı görülmüştür (252,274,275). Bu çalışmaların aksine 10-12 yaşındaki 293 prematüre çocuk (DA $\leq$ 1701 gr) ile yapılan bir çalışmada 6 aylık sürede %75 çocukta silindirik değerde 0,75 D'lik artış tespit edilmiştir (262). Benzer şekilde, Theng ve ark. (276), preterm çocuklarda yaşamın ilk 3 yılında astigmatizmanın arttığını rapor etmişlerdir. Daha sonra Davitt ve ark. (277), ET-ROP çalışması ile astigmatizmanın 6 yaşına kadar ilerlediğini bildirmişler ve lazer tedavili gözlerde %60

astigmatizma (≥ 1 D), yaklaşık %30 yüksek astigmatizma tespit etmişlerdir. Yüksek riskli eşiköncesi ROP tanısı konan infantlardaki astigmatizma ile ilgili bu bulgular en azından 6 yaşına kadar göz muayenelerinin önemini güçlendirmektedir. Biz çalışmamızda ROP gelişmeyen prematüre olgulardahic astigmatizma saptamazken, ROP gelişip tedavi gerekmeyen grupta %21,1, ROP gelişip lazer tedavisi uygulanmış olgularda %50 astigmatizma (≥ 1 D) tespit ettik. Bu çalışma ile ROP varlığı ve lazer tedavisinin astigmatizma sıklığını artırdığı görüşünü desteklemiş olduk.

Yang ve ark. (278) 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada lazer tedavili gözlerin çoğunda kurala uygun astigmatizma ve dik kornea eğriliği tespit etmişlerdir. Bu çalışmada lazer yapılan yer ile astigmatizma aksı arasında korelasyon olduğu düşünülmüştür. Lazer tedavilerinin çoğu temporal meridyene yapıldığı içinlazer tedavisinin horizontal aksta kornea eğriliği değişimindeki doğal seyri etkileyebileceği öne sürülmüştür. Daha önceki çalışmalarda da bu çalışma ile benzer şekilde, lazer tedavili gözlerde daha çok kurala uygun astigmatizma tespit edilmiştir (274,275). ET-ROP çalışmasında da lazer tedavili gözlerde daha çok kurala uygun astigmatizma ve %20 oblik astigmatizma tespit edilirken, kurala aykırı astigmatizma dakonvensiyonel gruba oranla lazer tedavili grupta daha fazla tespit edilmiştir (279). Bu çalışmaların aksine, yüksek astigmatizma olan kriyoterapili ve rezidü ROP olan gözlerde kurala aykırı astigmatizma rapor eden çalışmalar da mevcuttur (247,280). Kurala aykırı astigmatizma prevalansı, normal popülasyondaki çocuklarda olduğu gibi, preterm çocuklarda da erken yaşta daha yüksektir (275) ancak pretermelerde 10 yaşına geldiklerinde de kurala uygun astigmatizmaya göre daha yaygın olduğunurapor eden çalışmalar da mevcuttur (277,278). Oblik astigmatizma da normal popülasyondaki çocuklara göre prematürelerde daha fazla görülmektedir (281). Bu çalışmada prematüre çocuklarda %59,6 kurala uygun, %13,1 kurala aykırı, %27,3 oblik astigmatizma tespit ettik. Literatüre benzer şekilde tüm gruplarda daha çok kurala uygun astigmatizma saptadık. Tedavi edilen ve edilmeyen ROP'lu olgular arasında fark tespit etmediğimiz için tedavinin astigmatik aksı etkilemediğini düşündük.

Larsson ve ark. (266) preterm çocuklara 6 aylıkken, 2,5 yaşında ve 10 yaşında sikloplejik retinoskopi uygulamışlar ve anizometropi (≥ 1) prevalansının, normal popülasyondaki çocuklarla ilgili çalışmalarda olduğu gibi (282,283) çalışma boyunca aynı kaldığını bildirmişlerdir. Ancak, normal popülasyondan farklı olarak anizometropi miktarının hafifçe arttığı rapor edilmiştir. Abrahamsson ve Sjöstrand

(284), 1 yaşımda yüksek anizometri (≥ 3 D) olan olgularda muhtemelen anizotropinin devam edeceğini rapor etmişlerdir. Yapılan çoklu regresyon analizi 2,5 yaşımdaki anizometri (≥ 2 D) varlığının 10 yaşımdaki anizometri (≥ 1 D) varlığı için tek önemli risk faktörü olduğunu doğrulamıştır (282). Başka bir çalışmada ROP gelişmeyen prematüre grupla karşılaştırıldığında regrese ROP olan olgularda anizotropinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (267). Lazer tedavili grupta da anizotropinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (282). Quinn ve ark. ROP'lu infantlarda %4,8 oranında anizometri bildirmişlerdir (258). Regrese ROP olan olgularda anizometri beklendik bir durumdur çünkü periferel retinal fibrozise bağılı asimetri vardır. Bu çalışmada sadece lazer tedavisi uygulanmış ROP'lu olgularda %35,3 anizometri tespit ettik. Bu bulgu prematürite ya da ROP'un değil, lazerin oküler gelişim üzerine etkisinin anizometriye neden olduğunu düşündürmekle birlikte tedavi edilen olgularda daha ileri evre ROP olduğu da akılda tutulmalıdır.

Regrese ROP olan çocuklarda retinada ortaya çıkan yapısal sonuçlar ve refraksiyon bozuklukları görsel sonuçların temel faktörleridir. McLoone ve ark. (250), diod lazer tedavili 25 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada görme keskinliğini %73 hastada 6/12 ve daha iyi, %27 hastada 6/15 ve daha kötü rapor etmişlerdir. Az gören 10 göz arasında, sadece 3 gözde anormal yapısal sonuç varken, diğer gözlerde strabismus, ambliyopi ve nistagmus bağılı olumsuz görsel sonuç tespit edilmiştir (250). Yang ve ark. (172) ise 20 gözde (%34,5) görme keskinliğini 6/15 ve daha kötü bulurken, sadece 1 gözde olumsuz yapısal sonuç olduğunu bildirmişlerdir. Çoğu gözde anizometri, yüksek miyopi, yüksek astigmatizma, strabismus ve periventriküler lökomalazi ile intraventriküler hemoraji gibi perinatal nörolojik olaylara sekonder görme azlığı tespit edilmiştir. Ospina ve ark. (285), argon lazer tedavili eşik ROP olan olguların 5 yıllık takibinde, strabismus, ambliyopi ve nörolojik sekellerin bozulmuş görme fonksiyonu için önemli nedenler olduğunu ancak retinal skar ve retina dekolmanının nadir olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, EDGK, kontrol, prematüre olup ROP gelişmeyen ve ROP gelişip tedavi gerekmeyen tüm olgularda 6/10 ve daha iyi, ROP gelişip lazer tedavisi uygulanmış %85,3 gözde 6/10 ve daha iyi, %14,7 gözde 2/10 ve daha kötü olarak tespit edildi. Görme keskinliği ortalaması lazer tedavili olgularda en düşük bulundu. Az gören gözlerden sadece birinde anormal yapısal sonuç (retinal membran) mevcuttu. Ayrıca emetropik gözlerle karşılaştırdığımızda, miyopik, hipermetropik ve astigmatizmalı gözlerde görme keskinliğinin daha düşük olduğunu

tespit ettik. Çalışmamızdaki olgularda DH ve DA arttıkça görme keskinliklerinin de arttığını belirledik. Bu nedenle, lazer tedavili gözler oküler gelişimin altın döneminde görme azlığı riski taşıdığı için pediatrik oftalmologlar tarafından düzenli takip ve tedavi edilmelidir.

CRYO-ROP çalışmasında ileri evre ROP olan gözlerde rezidü ROP şiddeti ile azalmış görme keskinliği derecesi arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (123). İleri akut faz ROP olan olgular kriyoterapili ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmış. Hafif ROP olan ve rezidü ROP olmayan olgularda, görme keskinliğinin kontrol grubunda daha iyi olduğu tespit edilmiş ve bu farkın kriyoterapinin normal görme keskinliği gelişimini engellemesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Daha ciddi rezidü ROP olan olgularda ise kriyoterapili grupta görme keskinliğinin daha iyi olduğu rapor edilmiş ve bu durum orta ve şiddetli rezidü ROP olan olgularda kriyoterapinin görsel fonksiyonu koruması ile açıklanmıştır. Başka bir çalışmada ROP ve nörolojik komplikasyonları olmayan prematüre çocukların da suboptimal görme gelişimi açısından risk taşıdığı rapor edilmiştir (247). Yüz yirmi sekiz çocuk üzerinde yapılan bu çalışmada, %34 olguda görme keskinliği 0,7 ve altında iken zamanında doğan olgularda bu oran %6 olarak bildirilmiştir. Bu görme azlığının altında yatan neden tam olarak bilinmemektedir. Küçük ya da geçici serebral olayların görme yolları, görme merkezi ve ilişkili alanları etkilemiş olacağı düşünülmüştür. Ciddi ROP olmayan prematüre çocuklarda iç ve dış retina tabakasında retinal disfonksiyonunun devam ettiği bildirilmiştir (286,287).

Strabismus regrese ROP olan olgularda yaygındır ve prematüre olgularda nörolojik anormallikler ile güçlü ilişkiye sahiptir (288,289). Strabismus insidansı regrese ROP olan olgularda (%34) ROP gelişmeyen prematüre infantlarla (%16) karşılaştırıldığında daha yüksek rapor edilmiştir. Ayrıca strabismus insidansı ROP şiddeti ile artmaktadır (248,254,267). Yang ve ark. (172) lazer tedavili eşik ROP olan hastaların %30'unda strabismus meydana geldiğini rapor etmişlerdir. O'Connor ve ark. (272), anizometropi, yüksek refraktif bozukluk, DDA, ROP ve serebral palsinin strabismus için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da serebral palsili 1 olgu mevcuttu ve bu olguda ekzotropya ve ambliyopi tespit edildi. Prematüre çocuklarda strabismus insidansını, Holmström ve ark. (290), %13, Gallo and Lennerstrand (291) ile Köhler and Stigmar (292) %5,9 olarak bildirmişlerdir. Zamanında doğan çocuklarda ise strabismus insidansını Gallo and Lennerstrand (291)

%2,1, Köhler and Stigmar (292) %1,6 olarak rapor etmişlerdir. Diğer çalışmalara benzer şekilde, Holmström ve ark. (290), ezotropyanın strabismus olgularında dominant tip (%77) olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da literatüre benzer şekilde prematüre olup ROP gelişmeyen olgularda %5,3, ROP gelişip tedavi gerekmeyen olgularda %10,5, ROP gelişip lazer tedavisini uygulanmış olgularda %17,6 gözde ezotroptaya tespit ettik. Ekzotroptaya ise sadece lazer tedavili bir olgumuzda mevcuttu. Ambliyopiyi lazer tedavili olguların %23'ünde tespit ettik. Tedavi edilmemiş ROP'lu olgular ve ROP'u olmayan prematüre olgularda ambliyopi tespit etmedik. Strabismusa bağlı ambliyopi daha çok ezotropyalı hastalarda görülür. Çünkü ezotropyası olan olgularda fiksasyon tercihi tek gözde iken, ekzotropyası olan olgular alternan fiksasyona sahiptir (293).

Prematüre retinopatisinin optik komponentler üzerinde önemli etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Majima (294) ile Hibino ve ark. (295), bazı ROP'lu çocuklarda artmış LK, azalmış ÖKD ve artmış AU'ya sekonder miyopi geliştiğini rapor etmişlerdir. Laws ve ark. (296), ileri evre ROP olan olgularda AU'nun daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Chen ve ark. ise (174) prematüre olup ROP gelişmeyen grupla karşılaştırdıklarında, ROP olan çocukların ÖK'lerinin daha dar, lenslerinin daha kalın olduğunu fakat AU ve kornea eğriliği açısından aralarında istatistiksel bir fark olmadığını tespit etmişlerdir. McLoone ve ark. (250) ÖKD'nin lazer tedavili gözlerde eşikaltı ROP olan gözlerden daha dar olduğunu rapor etmişlerdir. Kent ve ark. (297), evre 3 ROP'lu ve lazer tedavili gözler ile evre 3 eşikaltı ROP'lu gözleri karşılaştırmışlar ve lazer tedavili gözlerde ÖK'nin daha dar olduğunu tespit etmişler ancak bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada, diğer evrelerle karşılaştırdıklarında, evre 3 ROP'u olan gözlerin ön kamaralarının daha dar, vitreus ve akslarının daha uzun olduğu bildirilmiştir. Fledelius (177) ile Hittner ve ark. (114) ÖKD için Kent ve ark. (297) ile benzer sonuçlar tespit ederken, Gordon ve Donzis (298) ile Teller ve ark. (299) bu korelasyonu bulamamışlardır. Fielder ve Quinn ROP'un maksimum büyüme geçiren globun bir parçasını yavaşlattığını, mekanik olarak ön segment gelişimini inhibe ettiğini, gelişimde bozulma nedeniyle dar ÖK ve küçük kornea oluştuğunu savunmuşlardır (300). Cook ve ark. DA ve GY'nin etkileri kaldırıldığında ROP'un her evresinde AU farkının azaldığını rapor etmişlerdir (167). Başka çalışmalarda da tedavi edilen gözler ile ileri evre ROP olan gözler dışında AU açısından ROP evreleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir (254,297). The

Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error (CLEERE) çalışma grubu 6-14 yaş çocuklarda refraksiyon kusuru ve optik parametreler üzerinde yaşın önemli etkiye sahip olduğunu rapor etmiştir (301). Bu nedenle McLoone ve ark. (250), biyometrik bulguları literatürdeki aynı yaş grubundaki preterm ve term çocuklarda karşılaştırmışlar ve artmış AU ile prematürite ve ROP şiddeti arasında ilişki bulamamışlardır. Biz çalışmamızda, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda prematüre olgularda ÖK'nın daha dar, ÖKA'nın daha düşük, lensin daha kalın, VU ve AU'nun daha kısa olduğunu tespit ettik. Prematüre olgular içinde lazer tedavili gözlerde ÖKD, VU ve AU en uzun tespit edildi, ancak diğer prematüre olguların gözleri ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar, prematürite ve ROP'un daha kısa ÖK, VU ve AU'ya neden olduğunu, lazer tedavisinin muhtemel koruyucu etkisinin sadece VU'nun sağlıklı term çocuklara yakın seviyeye ulaşmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

Fledelius, ROP olan gözlerde lensin daha kalın olduğunu, bu durumun miyopiye neden olduğunu belirtmiştir (177). Kent ve ark. (297) da LK, miyopi derecesi ve artmış evre 3 ROP şiddeti arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. ROP doğum sonrası lens gücünde meydana gelen normal azalmayı engelleyebilir (298). Bizim olgularımızda da LK prematüre olanlarda term doğumlulara göre daha fazlaydı. ROP gelişimi ve tedavi uygulamasının LK üzerine etkisi yoktu. Lensin öne yer değiştirmesi, artmış LK ve arka segment uzunluğu miyopi gelişimine neden olan faktörlerdir. Mekanizma ne olursa olsun ROP şiddetinin artması yüksek miyopi gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (297). Birge, 1955 yılında, prematüre çocuklarda normal gelişimsel refraksiyon kusurundan daha ciddi bir miyopi formu geliştiğini rapor etmiştir (253). Birge, Szewczyk and Ryan'ın prematüre doğumda oksijenin rolünü konu alan çalışmalarını referans alarak (302, 303), oksijenin aniden çekilmesinin koroid vasküleritesini etkileyen vasküler krize neden olduğunu ve onun da miyopi ile sonuçlandığını öne sürmüştür. Bu çalışmada prematüre olgular miyopik, emetropik ve hipermetropik olmak üzere 3 gruba ayrılarak refraksiyon kusurları ile optik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildi. Gruplar arasında ÖKD ve LK açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Miyopik ve emetropik gözlerde AU'lar benzer iken hipermetropik gözlerde daha kısa AU tespit edildi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Chen ve ark. (174) da hipermetropik olgularda AU'yu diğer olgulardan daha kısa bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada, emetropik ve hipermetropik olgularla

karşılaştırdıklarında, miyopik olguların ÖK'larının daha dar, lenslerinin daha kalın olduğu rapor edilmiştir. O' Connor ve ark. (262) yüksek miyopisi (>3 D) olan olgularda AU'nun arttığını tespit etmişlerdir. Yüksek miyopili olgularda AU'nun artmasına rağmen, AU'da artma miyopiye katkıda bulunan majör faktörlerden biri değildir. Bununla birlikte, miyopik ve emetropik göre anlamlı oranda daha kısa AU'ya sahip olan hipermetropik gözlerde AU'nun daha önemli bir yeri vardır (174). Chen ve ark. (174) refraksiyon kusurları ile refraksiyon kusuruna neden risk faktörleri arasındaki ilişkiyi regresyon analizi ile değerlendirmişler: Refraksiyon kusurunu belirlemede miyopik olgularda ÖKD, AU ve vertikal kornea eğriliğinin 3 major faktör olduğunu, hipermetropik olgularda ise ÖKD, AU ve horizontal kornea eğriliğinin 3 major faktör olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada kornea eğriliğini horizontal ve vertikal olarak ayrı ayrı değerlendirmedik. Ortalama kornea eğriliğini, kontrol grubunda 43,85 D, prematüre olup ROP gelişmeyen grupta 43,10 D, prematüre olup ROP gelişip tedavi gerekmeyen grupta 43,68 D, ROP gelişip tedavi edilen grupta 44,70 D tespit ettik. Lazer tedavili olgular diğer olgulara göre daha dik korneaya sahipti. Ayrıca hipermetropik olgularla karşılaştığımızda, miyopik ve emetropik olgular en dik korneaya sahipti. Yamamoto ve ark. (304), ciddi skatrisyel retinopati olan gözlerde miyopi derecesinin ve keratometrik değerin arttığını, AU'nun etkilenmediğini tespit etmişlerdir. Gallo and Fagerholm (305), miyopi meydana gelmesinde korneanın refraktif gücünün çok önemli olduğunu rapor etmişlerdir. Majima (294), ciddi skatrisyel retinopatisi olan olgularda keratometrik değer ve AU'nun etkilenmediğini bildirmişlerdir. Choi ve ark. (306), 6 yaşındaki olgularda miyopi derecesi ile keratometrik değer arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. McLoone ve ark. (250), lazer tedavili olgular ile eşikaltı tedavisiz ROP olan olgularında arasında kornea eğriliğinin normal çocuklara göre daha dik olduğunu bildirmişlerdir. Prematüre ve ROP ile astigmatizma arasındaki ilişkide mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır (247). Kornea eğriliği refraksiyon kusurlarını belirleyen faktörlerden biridir. Normalde gözün gelişiminin büyük kısmı hayatın ilk yılında olur; AU artar, kornea ve lens doğumdan sonra düzleşir (220). Kornea eğriliği genellikle yenidoğan infantlarda diktir, prematüre infantlarda daha da diktir (307). Donzis ve ark. (308), 28-34 haftalık doğan 6 prematüre bebekte kornea eğriliğinin hızlıca düzleştiğini gözlemlemişlerdir. Yamamoto ve ark. (309), ortalama kornea eğriliğini prematüre infantlarda 50.75 D, matür bebeklerde 48.06 D olarak tespit etmişlerdir. Yang ve ark. (278), 9 yaşındaki kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında lazer

tedavili gözlerde vertikal kornea eğriliğinin daha dik olduğunu bulmuşlar ve preterm infantlardaki ön segment komponentlerindeki değişikliklerin okul çağına kadar devam edebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada astigmat varlığı ile optik parametreler arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik. Astigmatizması olan olguların ortalama kornea eğriliğini astigmatizması olmayan olgularınki ile benzer bulduk. Astigmatizması olan olgularda kalın lens, dar ÖKtespit ettik. Ayrıca DH ve DA düşük olan olgularda astigmatizma, miyopi ve hipermetropinin daha sık görüldüğünü bu çalışma ile desteklemiş olduk. Yang ve ark. (278), düşük DA ve düşük DH ile dik kornea ve dar ÖK arasında iyi korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Prematürite ciddiyetinin kornea eğriliği üzerindeki etkisi ile preterm çocuklardaki astigmatizmayı etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Chen ve ark. (174) düşük DA ve düşük DH olan çocuklarda daha dar ÖK ve daha kalın lens olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde, bizde çalışmamızda düşük DA ve düşük DH olan çocuklarda daha dar ÖK ve daha kalın lens tespit ettik. Ayrıca, DA ve DH ile VU ve AU arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Zamanında doğan infantlarda SKK'nın yetişkinlere kıyasla nispeten daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen (310, 311), prematüre infantlardaki SKK hakkında çok az şey bilinmektedir. Autzen and Bjornstrom (311) prematüre infantlarda ortalama SKK'nın 654 µm olduğunu rapor etmişler ve ilk birkaç ay içinde SKK'da anlamlı oranda azalma gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada DA ve DH ile SKK arasında bir ilişki gösterilememiştir. Gunay ve ark. (312) ise DA ve DH ile SKK arasında kuvvetli bir ilişki gösterememiş ama DA ve DH arttıkça ortalama SKK'da azalma tespit etmişlerdir. Kornea hidrasyonunun iyi kontrolü ve buharlaşma oranının artması prematüre ve zamanında doğmuş çocuklarda SKK'daki azalmanın nedeni olarak düşünülebilir. Ayrıca kornea çapındaki artma ve kornea eğriliğindeki azalma korneada bir çeşit yapılanma sağlayarak kornea kalınlığında azalmaya neden olabilir(313). Hussein ve ark. (314) yaşları 6 ay- 14 yaş arasında olan 109 çocuğun 198 gözünde SKK ölçümelerini değerlendirerek pediatrik korneal kalınlık hakkında yararlı bilgiler vermişlerdir. İlk birkaç ay içinde hızlı düşüş gösteren SKK, çocukluk döneminde kademeli olarak artmaktadır. Uva ve ark. (315), 33 prematüre ve 33 zamanında doğmuş infantta GİB ile SKK ölçümelerini karşılaştırmış ve ortalama SKK ile GİB'nin prematüre infantlarda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yüksek SKK'nın, GİB değerlerinin yüksek bulunmasındabir faktör olabileceği vurgulanmıştır.

Rutin oftalmoloji pratiğinde GİB değerlerini düzeltmek için SKK gereklidir. Çocuklarda SKK'nın GİB üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, 7-12 yaş arası çocuklarda, SKK düzeyindeki her 100 µm'lik artışın GİB'de 2,3- 3,5 mmHg artış yaptığı gösterilmiştir (316). Ancak prematüre çocuklarda GİB değerlerini etkileyen başka parametreler de vardır. Prematüre çocuklarda GİB'yi doğru değerlendirmek için AU, kornea çapı - eğriliği, korneal astigmatizma ve refraksiyon kusurlarını dikkate almak gerekir (317). Bu çalışmada gruplar arasında SKK açısından fark tespit edilmedi. Lazer tedavisi uygulanmış ROP'lu olgularda düşük GİB elde edilmesine rağmen sadece ROP'lu olgularla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Göz içi basıncı ile SKK arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Ayrıca, GİB ve SKK ile ÖKD arasında da ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızdaki olgularda LK arttıkça ÖKD'de azalma tespit edildi. Chen ve ark. (175) da LK ve ÖKD arasında yüksek oranda lineer ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Dar ÖKD ve kalın lens aç kapanması glokomuna neden olabilir. Michael ve ark. (318), 12-45 yaş arasında başlayan ROP ilişkili geç başlangıçlı aç kapanması glokomu olan 10 olgu rapor etmişlerdir.

Kaboyashi ve ark. (319) DA ve DH ile ÖKD, TİA, İK arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, bizde çalışmamızda DA ve DH ile ÖKD, TİA, İK arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit ettik. Çalışmamızda İK ve ÖKA değerleri prematüre olgularda daha düşüktü ancak prematüre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. İris kalınlığı ile ÖKA ve ÖKD arasında zayıf düzeyde anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulundu. Prematüre çocukların İK ve ÖKA'sı hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. İnfanlardaki ÖKA'nın görünümü yetişkinlerden farklıdır (320,321). Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, preterm ve terminfanlarda skleral mahmuz ÖKA'nın apeksine daha yakındır. Prematürte tek başına daha kalın lens, daha dar ÖK-ÖKA, daha ince İK'ya ve aç kapanması glokomuna yatkınlığa sebep olabilir. Bu nedenle de prematüre çocukların oftalmolojik takiplerinin devamlılığı gerekmektedir.

Biz bu çalışmada optik parametreleri UBM kullanarak değerlendirdik. Ultrasonik biyomikroskopi ile ideal görüntü alınabilmesi için yeterli tecrübenin kazanılması zaman gerektirmektedir. Bu teknoloji ile yapılan ölçümlerin tekrarlanabilirliğin aynı gözlemciler arasında iyi, farklı gözlemciler arasındaki ise zayıf olduğunu bildiren çeşitli yayınlar mevcuttur (322,323). Bu değişkenliğin ana nedeni alınan görüntünün kalitesidir. Ayrıca ölçüm analizlerindeki değişkenlik de göz ardı edilmemelidir. Bu

değişkenliğin nedenleri, ölçüm yapılacak görüntü karesinin seçilmesi ve sklera mahmuzunun yerinin tespit edilmesindeki farklılıklardır. Dolayısıyla yapılacak ölçümlerin karşılaştırılması, aynı gözlemci tarafından yapılmalıdır. Bu yüzden, UBM ölçümleri ve karşılaştırmaları tek bir gözlemci tarafından yapıldı. Prematüre çocukların optik parametreleriyle ilgili detaylı bir çalışma yaptık ancak prematüre gruplardaki olgu sayılarının nispeten azdı. Çalışmanın diğer bir kısıtlı yönü kontrol grubu oluşturulurken refraksiyon kusuru açısından limit konulması ancak prematüre olgular için limit konulmamasıdır. Bu kısıtlama yapay olarak kontrol grubunun refraksiyon kusuru açısından prematüre gruplara benzer olmamasına sebep olmuştur.



6. SONUÇLAR

Prematüre çocuklar, ROP olsun ya da olmasın, miyopi, astigmatizma, anizometri ve hipermetropi gelişimi açısından risk altındadırlar. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, biz de bu çalışmada prematüre çocuklarda miyopi, astigmatizma, anizometri ve hipermetropi sıklığının arttığını gösterdik. Özellikle lazer tedavili olgularda refraksiyon kusurlarının prevalansını daha yüksek tespit ettik.

Prematüre olgular, daha kısa ÖKD, daha dar ÖKA, daha kalın lens, daha kısa AU ile karakterizedir. Lazer tedavili olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmasada kornea daha diktir.

Preterm çocuklardaki miyopi AU artışından daha çok, ön segment komponentlerindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Miyoplarda kornea daha dik, lens daha kalın, ÖK daha dardır. Hipermetropilerde AU daha kısa, ÖK daha dardır. Astigmatlarda ÖK daha dardır. Ön segment komponentlerinin farklı AU'larla kombinasyonu farklı refraksiyon kusurları ile sonuçlanır.

Anizometri, ciddi refraksiyon kusuru ve strabismus lazer tedavili olgularda görme bozukluğunun önemli nedenleridir. Bu durumlar ambliyopi riskinde artışa yol açmaktadır.

Doğum ağırlığı ve DH'nın oküler büyüme üzerinde önemli etkileri olduğunu çalışmamızda gösterdik. Doğum ağırlığı ve DH düşük olanlarda daha dar ÖKA ve ÖKD, daha ince iris, daha kalın lens, daha kısa VU, daha kısa AU saptadık. Term çocuklara göre prematüre ve / ve ya ROP'lu çocuklarda oküler gelişim ve emetropizasyon farklı seyretmekte, buna bağlı olarakta görsel sorunlarla karşılaşmaktadır.

Çocukluk dönemi boyunca tedavi edilebilir oküler morbiditenin erken tespit ve tedavisi için prematüre hastalarda uzun süreli düzenli takip çok önemlidir. Bu yüzden, prematüre doğan çocuklar ve aileleri karşılaşılabilecekleri göz hastalıkları ve takibi konusunda bilgilendirilmelidir.

Prematürite, ROP gelişimi ve özellikle ROP tedavisinin etkileri ve fonksiyonel sonuçları ile ilgili daha geniş olgu serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Quiram PA, Capone AJ. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2007 May;18(3):228-34.
2. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2011;23: 173-8.
3. Arsan S. Prematüre retinopatisi. *T Klin Pediatr* 2004; 2: 382-6.
4. McLoone E, O’Keefe M, McLoone S, Lanigan B. Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 754–759.
5. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatr*, cilt I, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:296-431.
6. Buyru F. Preterm Doğum. In: Dağoğlu T (ed) *Neonatoloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000; 77-8.
7. Terry T. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 203-4.
8. Mc Namara JA, Tasman W. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990;3: 413-27.
9. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2: 48-50.
10. Patz A, Eastham A, Higginbotham DH, Kleh T. Oxygen studies in retrolental fibroplasia. II. The production of the microscopic changes of retrolental fibroplasia in experimental animals. *Am J Ophthalmol* 1953; 36: 1511-22.
11. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc* 1954; 155:223-6.
12. Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia? *Lancet* 1973;2: 954-6.
13. McDonald AD. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1963; 38: 579-88.
14. Hunter DG, Mukai S. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis diagnosis and treatment. *Int. Ophthalmol Clinics* 1992; 32: 163-184.

15. Flynn JT. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81: 549–91.
16. Madan A Good WV. Disorders of the eye. In: HW Taeusch, and RA Ballard (eds). Avery's diseases of the newborn, 8th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005;1539-55.
17. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008; 84(2):77-82.
18. Antonia MJ, Thomas WG, Bernd K, et al. Retinal Vascular Disease. C. Jandek, M.H. Foerster. Clinical Course and Treatment 2007; 20: 403.
19. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I. Screening for threshold disease. *Eye* 2003; 17: 183–8.
20. Riise R. Nordic registers of visually impaired children. *Scand J Soc Med* 1993; 21: 66–8.
21. Hatfield EM. Blindness in infants and young children. *Sight Sav Rev* 1972; 42: 69-89.
22. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1686– 8.
23. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, et al. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992; 6: 233–42.
24. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group, Multicenter trial of retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:471-9.
25. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ETROP). Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684-96.
26. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 1999;104:1-8.
27. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and

course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116(1): 15-23.

28. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ* 2001; 79(3):227-32.

29. Sarıcı Ü ve ark. *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 51-61.

30. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM and Mosfeghi DM. Incidence of Retinopathy of Prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:451–458.

31. Rahi J, Cable N. British Childhood Visual Impairment Study Group. Severe visual impairment and blindness in children in the UK. *Lancet* 2003; 362:1359-65.

32. Bas AY, Koc E, Dilmen U. ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015.

33. Bas AY, Demirel N, Koc E, Isik DU, Hirfanoglu İM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* 2017-311789.

34. Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. *Am J Ophthalmol* 1966; 62:412–435.

35. Paysse EA. Retinopathy of Prematurity. In: UpToDate, Garcia-Prats, JA, Saunders RA (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2014.

36. Phelps DL, Rosenbaum AL. Effects of variable oxygenation and gradual withdrawal of oxygen during the recovery phase in oxygen-induced retinopathy: kitten model. *Pediatric research* 1987;22: 297-301.

37. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity, *Angiogenesis* 2007; 102: 133-40.

38. Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature* 2005; 438: 960-6.

39. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983–5.

40. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989; 246(4935):1309-12.
41. Shih SC, Ju M, Liu N, Smith LE. Selective stimulation of VEGFR1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *J Clin Invest* 2003;112(1): 50-7.
42. Young TL, Anthony DC, Pierce E, Foley E, Smith LE. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser treated retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 1997; 1: 105–110.
43. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1995; 92: 10457-61.
44. Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Fole E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A* 1996; 93: 4851–6.
45. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 526-33.
46. Haribalaganesh R, Sheikpranbabu S, Banumathi E, Gurunathan S. Pigment epithelium-derived factor inhibits erythropoietin-induced retinal endothelial cell angiogenesis by suppression of PI3K/Akt pathway. *Exp Eye Res* 2010; 90: 726-33.
47. Arosio M, Cortelazzi D, Persani L, Palmieri E, Casati G, Baggiani AM, et al. Circulating levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and prolactin in normal, growth retarded and anencephalic human fetuses. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 346–53.
48. Ostlund E, Bang P, Hagenas L, Fried G. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod* 1997; 12: 840–4.
49. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat. Med* 1999; 5: 1390–95.

50. Hellstrom A, Peruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98: 5804-8.
51. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 1711-8.
52. Brooks SE, Gu X, Samuel S, Marcus DM, Bartoli M, Huang PL, Caldwell RB. Reduced Severity of Oxygen-Induced Retinopathy in eNOS-Deficient Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 222-8.
53. Albrecht EWJA, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003; 199: 8- 17.
54. Özkan H, Köksal N. Prematüre retinopatisi. *Güncel Pediatri* 2005; 2(2): 24-8.
55. Wilkinson-Berka JL, Alousis NS, Kelly DJ, et al. COX2 inhibition and retinal angiogenesis in a mouse model of rethinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 974-9.
56. Bhola R, Purkiss T, Hunter S, Stewart D, Rychwalski PJ. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009; 13: 450-3.
57. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214(2): 131-5.
58. Palmer EA, Schaffer DB, Plotsky DF. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993; 100: 230–273.
59. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Mackinnon H, Davey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 933-5.
60. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, Akgun S, Akova YA. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* Oct 2006; 10 (5): 449-53.

61. Anuk-İnce D, Gülcan H, Hanta D, Ecevit A, Akkoyun I, Kurt A, Tarcan A. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55: 304-8.
62. Bancalari E, Flynn J, Goldberg RN, Bawol R, Cassady J, Schiffman J, et al. Influence of transcutaneous oxygen monitoring on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1987; 79(5): 663-9.
63. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84(2): F106-F110.
64. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J perinatol* 2004; 24: 164-8.
65. Chow LC, Wright KW, Sola A. CSMC Oxygen Administration Study group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe rethinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111: 339-45.
66. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eicvenhald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of rethinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 445-8.
67. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, Amato DR, Sullivan R, et al.. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 101-111.
68. Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Chin Med Assoc* 2003; 66: 662-8.
69. Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin, E, Sennlaub F, Hardy P, Lachapelle P, Chemtob S. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest* 2010; 120: 3022-32.
70. Kraushar MF, Harper RG, Sia CG. Retrolental fibroplasia in a full-term infant. *Am J Ophthalmol* 1975; 80(1):106-8.
71. Vannay A, Dunai G, Banyasz I, et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2005; 57: 396-8.

72. Cooke WI, Drury JA, Mountford R, Clark D. Genetic polymorphisms and retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1712-5.
73. Christiansen SP, Fray K, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; 39: 157-65.
74. Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MM, Retinopathy of prematurity: the relationshi with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J PediatrOphthalmol Strabismus* 1990; 27: 268-71.
75. Axer-Siegel R, Snir M, Ma'ayan A, Na'or N, Davidson S, Weinberger D, Yassur Y. Retinopathy of prematurity and surfactant treatment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33: 171-4.
76. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(5): 601-5.
77. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD001145.
78. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000122.
79. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHTROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 338(22): 1572-6.
80. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2006; 26 Suppl 1: S46-50.
81. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998; 101(4 Pt 1): 654-7.
82. Tolsma KW, Elizabeth N, Minghua LC, et al. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity. The ELGAN study. *JAMA Ophthalmology* 2011;129:1555-63.

83. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Metabolic acidosis-induced retinopathy in the neonatal rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(3): 804-9.
84. Leske DA, Wu J, Mookadam M, Chen Y, Fautsch MP, et al. The relationship of retinal VEGF and retinal IGF-1 mRNA with neovascularization in an acidosis-induced model of retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res* 2006; 31(2): 163-9.
85. D'Arcangelo D, Facchiano F, Barlucchi LM, et al. Acidosis inhibits endothelial cell apoptosis and function and induces basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression. *Circ Res* 2000; 86(3): 312-8.
86. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997; 156(6): 465-70.
87. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999; 104(3 Pt 1): 514-8.
88. Block F, Schwarz M. The b-wave of the electroretinogram as an index of retinal ischemia. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 281-7.
89. Finer NN, Schindler RE, Grand G, Peters K. Effect of intramuscular vitamin E on the frequency and severity of retrolental fibroplasia: a controlled trial. *Lancet* 1983;1: 1087-8.
90. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997; 131: 844-50.
91. Kopylov U, Sirota L, Linder N. Retinopathy of prematurity risk factors. *Harefuah* 2002; 141: 1066-69.
92. Hadi HA, Hobbs CL. Effect of chronic intrauterine stress on the disappearance of tunica vasculosa lentis of the fetal eye: a neonatal observation. *Am J Perinatol* 1990; 7: 23-5.
93. Watts P, Adams GG. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2000;14:330-3.
94. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, et al. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; 21: 21-6.

95. Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity (Major Review). *Survey of Ophthalmology* 1988; 33: 1-16.
96. ICROP Committee: International classification of retinopathy of prematurity revisited 2005. *Arch Ophthalmol*; 123(7): 991-9.
97. Young TE, Mangum B. Neofax A manual of drugs used in neonatal care. 23rd edition, Columbus, Ohio; Ross Laboratories 2010.
98. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95.
99. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;117:572-6.
100. Shukla D, Singh J, Sudheer G, et al. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Indian J Ophthalmol*. 2003; 51: 323-8.
101. Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1969; 68: 578-94.
102. Berlin AE, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 169-87.
103. Chan YC, Giam C. A retrospective study of incontinentia pigmenti seen at the National Skin Center, Singapore over a 10-year period. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 4: 409-413.
104. Shields JA, Shields CL. Retinoblastoma. In: Shields JA, Shields CL, editors. *Atlas of intraocular tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2008. pp. 293-365.
105. Shastri BS. Persistent hyperplastic primary vitreous: congenital malformation of the eye. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 884-90.
106. Warburg M. Norrie's disease: a new hereditary bilateral pseudotumor of the retina. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1961;39:757-72.

107. Oden NL, Phelps DL. Statistical issues related to early closure STOP-ROP, a group-sequential trial. STOP-ROP Multicenter Study Group Controlled Clinical Trials 2003; 24: 28-38.
108. Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P, et al. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. *J. Perinatol* 1997; 17: 434–8.
109. Seiberth V, Linderkamp O, Akkoyun-Vardali I, et al. Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1998; 39: 820-5.
110. Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. BOOST II United Kingdom Collaborative Group: Boost II Australia Collaborative Group: Boost II New Zealand Collaborative Group,. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368 (22): 2094-104.
111. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, Solimano A, Roberts RS. Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(20): 2111-20.
112. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, et al. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: A randomized controlled double masked trial. *Pediatrics* 1987; 79: 489-500.
113. Rosenbaum A, Phelps D, Isenberg S. Retinal hemorrhage in retinopathy of prematurity associated with tocopherol treatment. *Ophthalmology* 1985; 92: 1012-24.
114. Hittner HM, Rhodes LM, McPherson AR. Anterior segment abnormalities in cicatricial retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1979; 86: 803– 16.
115. Kretzer FL, Hittner HM. Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1151–67.
116. Johnson L, Bowen FW, Abbasi S, et al. Relationship of prolonged pharmacological serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weights 1500 grams or less. *Pediatrics* 1985; 15: 619-38.

117. Johnson L, Quinn GE, Abhasi S, et al. Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: a controlled clinical trial. *J Pediatr* 1989; 114: 827-38.
118. Clement R, Darlow B. Results of screening low- birth-weight infants for retinopathy of prematurity: *Curr. Opin. Ophthalmol* 1999; 10: 155-63.
119. Lovqvist, C, Niklasson A, Engström E, Friberg LE, Camacho-Hübner C, et al. A pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-1 and IGFbinding protein-3 complex to preterm babies. *Pediatr Res* 2009; 65: 574-9.
120. Filippi L, Cavallaro G, Fiorini P, Daniotti M, Benedetti V, et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol in newborns with retinopathy of prematurity (PROP-ROP): ISRCTN 18523491. *BMC Pediatr* 2010; 10: 83.
121. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3): CD000366.
122. Sasaki K, Yamashita Y, Maekawa T, Adachi T. Treatment of retinopathy of prematurity in active stage by cryocautery. *Jpn J Ophthalmol* 1976; 20: 384-95.
123. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Snellen visual acuity and structural outcome at 5½ years after randomization. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 417-24.
124. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Multicenter Trial: Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1110-8.
125. Hindle NW. Cryotherapy for retinopathy of prematurity to prevent retrolental fibroplasia. *Can. J. Ophthalmol* 1982; 17: 207–12.
126. Greven CM, Tasman W. Rhegmatogenous retinal detachment following cryotherapy in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1017-8.
127. Brown GC, Tasman WS, Naidoff M, Schaffer DB, Quinn G, Bhutani VK. Systemic Complications Associated with Retinal Cryoablation for Retinopathy of Prematurity *Ophthalmology* 1990; 97: 855-8.
128. Nagata M, Kobayashi Y, Fukuda H, et al. Photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity. *Jpn. J. Clin. Ophthalmol* 1968; 22: 419-22.

129. Connolly, BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105(9): 1628-31.
130. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002; 109(5): 928-34.
131. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002; 109(5): 936-41.
132. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 195-204.
133. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: 31/2-year outcome: structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 339–44.
134. Lambert SR, Capone AJ, Cingle KA, Drack AV. Cataract and phthisis bulbi after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 585-91.
135. Banach MJ, Breinstein DM. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12: 164-170.
136. Axer-Siegel R, Bourla D, Friling R, Shalev B, Sirota L, Benjamini Y, et al. Intraocular pressure variations after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004; 111: 1734-8.
137. Coats DK, Miller AM, McCreery BKM, Holtz ER, Paysse EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2004; 111: 1894-8.
138. Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, et al. Vascular endothelial growth factor expression in retina pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol* 2005; 167: 1451-9.

139. Ballerman BJ. Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int* 2005; 67: 1668-1671.
140. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, et al. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol* 1998; 140: 947-959.
141. Maharaj AS, Saint-Geniez M, Maldonado AE, et al. Vascular endothelial growth factor localization in the adult. *Am J Pathol* 2006;168: 636-48.
142. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Eur J Cancer* 1996; 32: 2413-22.
143. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376: 62-6.
144. Himeno W, Akagi T, Furui J. Increased angiogenic growth factor in cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 127-132.
145. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 140-4.
146. Trese MT. Angiogenesis Meeting 2007; 23-24 Şubat, Bascom Palmer, Florida, ABD.
147. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Group Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364: 603-15.
148. Orozco-Gómez LP, Hernandez-Salazar L, Moguel-Ancheita S, et al. Laser-ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity in umbral-preumbral disease. Three years of experience. *Cir Cir* 2011;79: 207-14, 225-32. .
149. Repka MX, Tung B, Good WV, Capone A, Shapiro MJ. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1175 -9.
150. Trese MT. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1994; 101: 23-6.
151. Greven C, Tasman W Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990; 97: 817–20.
152. Kychenthal A, Dorta P. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28: 65-8

153. Moshfeghi AA, Banach MJ, Salam GA, Ferrone PJ. Lens-sparing vitrectomy for progressive tractional retinal detachments associated with stage 4A retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1816-8.
154. Hartnett ME, Rodier DW, McColm JR, Thompson HW. Long-term vision results measured with Teller Acuity Cards and a new Light Perception/Projection Scale after management of late stages of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 991-6.
155. Treister G. Machemer R. Results of vitrectomy for rare proliferative and hemorrhagic diseases. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 394-412.
156. De Juan EJr, Machemer R, Charles ST, Hirose T, Tasman WS, Trese MT. Surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:121.
157. Huthcheson KA. Retinopathy of prematurity. *Current Opinion in Ophthalmology* 2003; 14: 286-90.
158. Hubbard GB, Cherwick DH, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111 (12): 2244-2251.
159. Prenner JL, Capone A, Trese MT. Visual outcomes after lens sparing vitrectomy for Stage 4a retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004; 111: 2271-3.
160. Capone A, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional Stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001; 108: 2068–70.
161. Karaçorlu M. Prematüre retinopatisi Evre 4 ve 5 Cerrahi Tedavisi. *RetVit* 1997; 5: 154-6.
162. Kono T, Oshima K, Fuchino Y. Surgical results and visual outcomes of vitreous surgery for advanced stages of retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44 (6): 661-7.
163. Cats BP, Tan KEWP. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: Comparison of long term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989; 26: 271-5.
164. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993; 100: 230-7.

165. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, et al. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009; 116: 332-9.
166. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Moseley M, et al. Visual function in low birthweight children. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(9): 1149-53.
167. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(12): 5199-207.
168. Ozdemir M, Koylu S Ocular growth and morbidity in preterm children without retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53(6): 623-8.
169. Dowdeswell HJ, Slater AM, Broomhall J, Tripp J. Visual deficits in children born less than 32 weeks' gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:447-52.
170. Akula JD, Mocko JA, Moskowitz A, Hansen RM, Fulton AB. The oscillatory potentials of the dark adapted electroretinogram in retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5788-97.
171. Holmström G, Larsson E. Long term follow up of visual functions in prematurely born children –a prospective population based study up to 10 years age. *J AAPOS* 2008; 12: 157-62.
172. Yang CS, Wang AG, Sung CS, Hsu WM, Lee FL, Lee SM. Long term visual outcomes of laser treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years. *Eye* 2010; 24: 14-20.
173. Morrison DG, Emanuel M, Donahue SP. Risk of refractive pathology after spontaneously regressed ROP in emmetropic patients. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010; 47: 141-4.
174. Chen TC, Tsai TH, Shih YF, et al. Long-term Evaluation of Refractive Status and Optical Components in Eyes of Children Born Prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6140–8.
175. Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value,

axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(2): 138–43.

176. Saunders KJ, McCulloch DL, Shepherd AJ, Wilkinson AG. Emmetropisation following preterm birth. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(9): 1035–40.

177. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7–10 year follow-up of children screened 1982–84 for ROP. 3. Refraction. Myopia of prematurity. 4) Oculometric - and other metric considerations. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 297–305.

178. Fledelius HC. Retinopathy and myopia of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(8): 937.

179. Fledelius HC, Fledelius C. Eye size in threshold retinopathy of prematurity, based on a Danish preterm infant series: early axial eye growth, pre- and postnatal aspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(7): 4177–184.

180. Darlow BA, Clemett RS, Horwood LJ, et al. Prospective study of New Zealand infants with birth weight less than 1500 g and screened for retinopathy of prematurity: visual outcome at age 7–8 years. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 935–40.

181. Robinson R, O’Keefe M. Follow-up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 91–4.

182. Dolcet L. Tension ocular del recién nacido. *Arch Soc Oftal Hispano-am* 1952; 12: 1057–63.

183. Brockhurst RJ. The intraocular pressure of premature infants. *Am J Ophthalmol* 1955; 39: 808–11.

184. McKibbin M, Cassidy L, Dabbs TR, Verma D, McKibbin M. Intraocular pressure, pulse amplitude and pulsatile ocular blood flow measurement in premature infants screened for retinopathy of prematurity. *Eye* 1999; 13: 266–7.

185. Ricci B. Refractive errors and ocular motility disorders in preterm babies with and without retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica* 1999; 213: 295–9.

186. Autzen T, Bjornstrom L. Central corneal thickness in premature babies. *Acta Ophthalmol* 1991; 69: 251–2.

187. Portellinha W, Belfort RJ. Central and peripheral corneal thickness in newborns. *Acta Ophthalmol* 1991; 69: 247-50.
188. Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 751-3.
189. Fine BS, Yanoff M. *Ocular Histology* 1979 (2nd ed). Hagersstown: Harper Row Publisher Inc.
190. Ganong WF. *Review of Medical Physiology* 1995. (Seventh Edn.) USA: A Simon&Schuster Company.
191. Nishida T, Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Eds.). *Cornea*. Volume 1. 2 nd ed. Philadelphia: Elsevier Inc 2005; 3-22.
192. Vaughan DG, Asbury T, Riordan-Eva P. *Cornea*. Langan C (Ed.). *General ophthalmology* 1995. 14th ed. Connecticut: Appleton & Lange; 7-8.
193. Bengisu Ü. Göz hastalıkları. 4. baskı. Ankara: Palme Yayıncılık 1998; 1-23, 69-89, 123-37, 139-158.
194. Kanski J (Çeviri: Orağlı K). *Kornea ve sklera*. Kanski J (Ed.). *Klinik oftalmoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2001; 94-155.
195. Yee RW, Lalani N. Corneal edema. Van Heuven, W.A.J., Zwaan, J.T (Eds.). *Decision making in ophthalmology* 1992. Texas: ABC Decker; 156-157.
196. Akova YA. *Kornea hastalıkları*. Aydın, P., Akova, Y.A. (Editörler). *Temel göz hastalıkları'nda*. Ankara: Güneş Kitabevi 2001; 147-183.
197. Cosar CB, Sener AB. Orbscan corneal topography system in evaluating the anterior structures of the human eye. *Cornea* 2003; 22: 118.
198. Garner LF, Yap MK. Changes in ocular dimensions and refraction with a accommodation. *Ophthalmic Physiol Opt* 1997; 17: 12.
199. Svetlova Ov, et al. Modern biomechanical ideas about The Helmholtz Theory of accommodation. In: Iomdina EN, Koshitz IN, eds, *Transactions: Ocular Biomechanics*. Moscow, Russia, Helmholtz Research Institute for Eye Diseases 2001; 139-160.

200. Tsarbatzoglou A, et al. Anterior segment changes with age during accommodation measured with partial coherence interferometry. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1597-1601.
201. Özçetin H. Klinik Göz Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2003;ss 39–102.
202. Lütjen-Drecoll E, Rohen JW Morphology of aqueous outhflow pathways in normal and glaucomatous eyes, Chapter 5, Anatomy and Physiology, Part 1, Basic Sciences, Volume 1, The Glaucomas 1996 (2nd Edition). (Ritch, R., Shields, M.B., Krupin, T. eds) St. Louis: Mosby-Year Book Inc.
203. Apaydın C. Temel göz hastalıkları'nda Anatomi. Aydın P, Akova YA (Editörler). Ankara: Güneş Kitabevi 2001; 3-27.
204. Dwyer PA (editör). The Eye M.D Association. American Academy of Ophthalmology, Lens ve katarakt, Ankara: Güneş kitabevi (2008-2009), 11, 5-9.
205. Johns KJ, Feder RS, Hamil MB, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE Anatomy. The foundation of American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 11 Lens and Cataract. San Francisco: The foundation of AAO 2000, 5-9.
206. Assia EL, Apple DJ. Side-view analysis of the lens-11. Positioning intraocular lenses. *Archives of Ophthalmology* 1992, 110, 94-7.
207. Jaffe NS, Horvitz J. Lens and Cataract, Textbook of Ophthalmology 1992. (Sixth ed.). St Louis: Mosby Company, 3,1.
208. Snell RS, Lemp MA. The eyeball. In: Clinical anatomy of the eye 1989. Oxford: Blackwell Scientific, 119-194.
209. Saude T. The internal ocular media. In: Ocular anatomy and physiology. Oxford: Blackwell Scientific 1993, 36-52.
210. Kincaid MC. Pathology of Lens. (Tasman, W., Jaeger, E.A. Editors). *Duane's Ophthalmology* 2007, vol. 3, chapter. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 12: 232-51.

211. Kuzsak JR, Brown HGN. Embryology and anatomy of the lens. (Albert , D..M, Jacobiec, F.A. eds.). *Principles and practice of ophthalmology* 1994. Philadelphia: Saunders. 82-96.
212. Satıcı A, Çam V. Lens kalınlığının yaş ve aksiyel uzunlukla ilişkisi. *Türkiye Klinik Oftalmoloji* 1998 (7):165-8.
213. Nelson JD, Cameron JD. The conjunctiva: anatomy and physiology. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Eds.). *Cornea*. Volume 1. 2 nd ed. Philadelphia: Elsevier Inc 2005; 37-44.
214. Michaelson IC, Stein R. A study in the prevention of retinal detachment. *Ann Ophthalmol* 1965; 1: 49.
215. Greve M. Vitreoretinal surgical anatomy. In: Peyman GA, Meffert SA, Conway MD, Chou F, eds. *Vitreoretinal Surgical Techniques*. 1st ed. London. Martin Dunitz Ltd 2001; 2-9.
216. Wilkinson CP, Rice TA. Retinal detachment. 2nd ed. Mosby Company 1997; 1-28.
217. Federman JL, Gouras P. Retina and Vitreous. Chapter 2. In: Podos SM and Yanoff M eds. *Textbook of Ophthalmology*. Mosby 1994; vol 9: 21-9.
218. Newel WF. *Ophthalmology Principles and Concepts*. 7th ed. Mosby Company 1992; 23- 31.
219. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Archives of ophthalmology* 1985;103:785-9.
220. Hoffer KJ. Axial dimension of the cataractous lens. *Archives Ophthalmology* 1993, 111,914.
221. Olsen T, Nielsen PJ. Immersion versus contact in the measurements of axial length by ultrasound. *Acta Ophthalmologica* 1989; 67: 101.
222. Byrne SF. *A-scan Axial Length Measurements-A Handbook for IOL Calculations*. Mars Hill, NC: Grove Park Publishers 1995.
223. Retzlaff JA, Sander DR, Kraff MC. *Lens Power Calculations-a Manual of Ophthalmologists and Biometrists* 1990. (ed 3).Thorofare, NJ, Slack.

224. Güler C, Aydın P, Akova YA. Gözün Refraktif Durumu, Muayene Yöntemleri, Bölüm 4, Temel Göz Hastalıkları, 2001 (1. Baskı). Ankara: Güneş Kitabevi.
225. Thall EH, Miller KM, Rosenthal P, Schechte RJ, Steinert, RF, Beardsley TL, (1999-2000). The human eye as an optical system, Chapter 3, Optics, Refraction and Contact Lenses, Section 3, Basic and Clinical Science Course. (Denny M, Taylor F, eds). San Francisco, American Academy of Ophthalmology.
226. Pruett RC. Pathologic Myopia. (Albert, D.M., Jacobiec, F.A. eds). Principles and practice of ophthalmology 1994, Philadelphia: WB Saunders.
227. Curtin BS. The myopia, Basic science and clinical management 1985. Philadelphia: Harper Row.
228. Özçetin H, Şener B. Gözde kırılma kusurları ve uyum, Miyopi ve Tedavisi. Bursa: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002 (1): 63-95.
229. Otsuka J. Research on the etiology and treatment of myopia. *Acta Society Ophthalmology* 1967;7: 211-2.
230. McCarty CA, Taylor HT. Myopia and vision. *American Journal of Ophthalmology* , 2000; 4,: 525-7.
231. Matsumara H, Hirai H. Prevalance of myopia and refractive changes in students from 3 to 7 years of age. *Survey of Ophthalmology* 1998; 44: 109-115.
232. Elçioğlu M, Elçioğlu T, Soylu T. Okul çocuklarında göz hastalıklarının taranması. 26.Ulusal Türk Oftalmoloji Kongre Bülteni, Bursa, 1992; 76- 9.
233. Gürdağ T, Gündüz K, Okka M. ve ark. Miyoplarda retina hassasiyetinin bilgisayarlı otomatik perimetri ile değerlendirilmesi. *Türkiye Oftalmoloji Gazetesi* 1998; 28: 170-6.
234. Özkağnıcı A, Kamış U, Zengin N. Santral retina dejenerasyonu olmayan miyopik gözlerde renk görme. *Türkiye Oftalmoloji Gazetesi*, 2002;32: 393-6.
235. Yanoff M, Duker JS. Dejeneratif Miyopi. *Ophthalmology* 2004. (İkinci Basım) London: Mosby.
236. Yanoff M, Duker JS. Optics and refraction. *Ophthalmology* 1998, London: Mosby.

237. Mutti DO, Zadnik K, Adams AJ. Myopia, the nature versus nurture debate goes on. *Investigative Ophthalmology Visual and Science* 1996; 37: 952-7.
238. Pruett RC, Weiter JJ, Goldstein RB. Myopic cracks, angioid streaks, and traumatic tears in Bruch's membrane. *American Journal of Ophthalmology* 1987;103: 537-43.
239. Pavlin CJ, Sherar MD, Foster FS. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. *Ophthalmology*. 1990; 97: 244-50.
240. Kumar RS, Sudhakaran S, and Aung T. Imaging. From Pearls of Glaucoma Management. 2016.
241. Narayanaswamy A, et al. Anterior chamber angle assessment using gonioscopy and ultrasound biomicroscopy. *JpnJ. Ophthalmol* 2004; 48(1): 44-9.
242. Ishikawa H, Schuman JS. Anterior segment imaging: ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmol Clin North Am*. 2004;17(1):7-20.
243. Pavlin CJ, Harasiewicz K, and Foster FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1992. Apr 15; 113(4): 381-9.
244. Ishikawa H, Liebmann JM, Ritch R. Quantitative assessment of the anterior segment using ultrasound biomicroscopy. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 133-9.
245. Tello C, Liebmann J, Potash SD. Measurement of ultrasound biomicroscopy images: intraobserver and interobserver reliability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3549-52.
246. Urbak SF, Pedersen JK, Thorsen TT. Ultrasound biomicroscopy. II. Intraobserver and interobserver reproducibility of measurements. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 546-9.
247. Holmstrom M, el Azazi M, Kugelberg U Ophthalmological longterm follow up of preterm infants: a population based, prospective study of the refraction and its development. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(11): 1265-71.
248. Sahni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility,

refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(2): 154–9.

249. Garcia-Valenzuela E, Kaufman LM. High myopia associated with retinopathy of prematurity is primarily lenticular. *J AAPOS* 2005; 9(2): 121-8.

250. McLoone EM, O’Keefe M, McLoone SF, Lanigan BM. Long-term refractive and biometric outcomes following diode laser therapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10(5): 454-9.

251. Quinn GE, Dobson V, Kivlin J, et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1998; 105(7): 1292-1300.

252. Saunders KJ, McCulloch DL, Shepherd AJ, Wilkinson AG. Emmetropisation following preterm birth. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(9): 1035-40.

253. Birge H. Myopia caused by prematurity. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1955; 292-8.

254. Laws D, Shaw DE, Robinson J, Jones HS, Ng YK, Fielder AR. Retinopathy of prematurity: a prospective study: review at 6 months. *Eye* 1992; 6: 477-83.

255. Page J, Schneeweiss S, Whyte H, Harvey P. Ocular sequelae in premature infants. *Paediatrics* 1993; 92(6): 787-790.

256. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years: a longitudinal study of sequels to low birth weight. I. Refraction. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1980; 58(6): 889–98.

257. Fledelius HC. Myopia of prematurity, clinical patterns. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73: 402–6.

258. Quinn G, Dobson V, Repka MX, et al. The CROP-ROP Group. Development of myopia in infants with birthweights less than 1251 g. *Ophthalmology* 1992; 99(3): 329-40.

259. Lin LL, Chen CJ, Hung PT, Ko LS. Nation-wide survey of myopia among schoolchildren in Taiwan. 1986. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988; 185: 29-33.

260. Lin LL, Shih YF, Lee YC, Hung PT, Hou PK. Changes in ocular refraction and its components among medical students: a 5-year longitudinal study. *Optom Vis Sci* 1996; 73(7): 495-8.
261. Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ. Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33(1): 27-33.
262. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(4): 456-60.
263. Nissenkorn I, Yassur Y, Mashkowski D, et al. Myopia in premature babies with and without ROP. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 170-3.
264. Gallo JE, Fagerholm P. Low-grade myopia in children with regressed ROP. *Acta Ophthalmol Scand* 1993; 71: 519-23.
265. Lue CL, Hansen RM, Reisner DS, et al. The course of myopia in children with mild retinopathy of prematurity. *Vis Res* 1995; 35: 1329-35.
266. Larsson EK, Rydberg AC, Holmstrom GE. A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1430-36.
267. Schaffer DB, Quinn GE, Johnson L. Sequelae of arrested mild retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 373-6.
268. Kim JY, Kwak SI, Yu YS. Myopia in premature infants at the age of 6 months. *Korean J Ophthalmol* 1992; 6: 44-9.
269. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Weinberger D, et al. Long-term results of cryotherapy for active stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986; 93: 1423-8.
270. Laws F, Laws D, Clark D. Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: Refractive outcome, a longitudinal study. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 12-15.
271. Quinn GE, Dobson V, Siatkowski R, et al. Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Trial. *Ophthalmology* 2001; 108:343-7.

272. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder, AR. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:767-73.
273. 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.
274. Varughese S, Varghese RM, Gupta N, Ojha R, Sreenivas V, Puliye JM. Refractive error at birth and its relation to gestational age. *Curr Eye Res* 2005; 30: 423–8.
275. Larsson EK, Holmstrom GE. Development of astigmatism and anisometropia in preterm children during the first 10 years of life: a population-based study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1608–14.
276. Theng JTS, Wong TY, Ling Y. Refractive errors and strabismus in premature Asian infants with and without retinopathy of prematurity. *Singapore Med J* 2000; 41: 393–7.
277. Davitt BV, Quinn GE, Wallace DK, Dobson V, Hardy RJ, Tung B et al. Astigmatism progression in the early treatment for retinopathy of prematurity study to 6 years of age. *Ophthalmology* 2011; 118: 2326–9.
278. Yang CS, Wang AG, Shih YF, Hsu WM. Astigmatism and biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Eye* 2013; 27: 374–81.
279. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good WV et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009; 116: 332–9.
280. Al-Ghamdi A, Albiani DA, Hodge WG, Clarke WN. Myopia and astigmatism in retinopathy of prematurity after treatment with cryotherapy or laser photocoagulation. *Can J Ophthalmol* 2004; 39: 521–5.
281. Dobson V, Fulton AB, Sebris SL. Cycloplegic refractions of infants and young children: the axis of astigmatism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25: 83-7.

282. Abrahamsson M, Fabian G, Sjöstrand J. A longitudinal study of a population based sample of astigmatic children, II: the changeability of anisometropia. *Acta Ophthalmol*(Copenh) 1990;68: 435-40.
283. Yamashita T, Watanabe S, Ohba N. A longitudinal study of cycloplegic refraction in a cohort of 350 Japanese schoolchildren. *Ophthalmic Physiol Opt* 1999; 19: 30-33.
284. Abrahamsson M, Sjöstrand J. Natural history of infantile anisometropia. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 860-3.
285. Ospina LH, Lyons CJ, Matsuba C, Jan J, McCormick AQ. Argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: long-term outcome. *Eye* 2005; 19: 1213-8.
286. Lue C-L, Hansen RM, Reisner DS, et al. The course of myopia in children with mild retinopathy of prematurity. *Vision Res* 1995;35: 1329-35.
287. Fulton AB, Hansen RM. Electroretinogram responses and refractive errors in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Doc Ophthalmol* 1996; 91: 87-100.
288. Kushner BJ. Strabismus and amblyopia associated with regressed retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 256-61.
289. Gibson NA, Fielder AR, Trounce JQ, Levene MI. Ophthalmic findings in infants of very low birthweight. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 7-13.
290. Holmström G, el Azazi M, Kugelberg U Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 143-50.
291. Gallo JE, Lennerstrand G. A population-based study of ocular abnormalities in premature children aged 5 to 10 years. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 539-47.
292. Köhler L, Stigmar G. Vision screening of four-year-old children. *Acta Paediatr Scand* 1973;62: 17-27.
293. Von Noorden GK, Dowling JE Experimental amblyopia in monkeys. II. Behavioral studies in strabismic amblyopia. *Arch Ophthalmol* 1970; 84: 215-20.
294. Majima A. Studies on ROP. II. Fundus appearance and ocular functions in cicatricial phase of very low weight infants. *Jpn J Ophthalmol* 1977; 21: 421-35.

295. Hibino Y, Takahashi M, Majima A. Studies on ocular functions of cicatricial ROP. Measurements of refractive elements. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1978; 32: 655–62.
296. Laws DE, Haslett R, Ashby D, O'Brien C, Clark D. Axial length biometry in infants with retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 1994; 8(Pt 4): 427–30.
297. Kent D, Pennie F, Laws D, White S, Clark D. The influence of retinopathy of prematurity on ocular growth. *Eye* 2000;14: 23-9.
298. Gordon RA, Donzis PA. Myopia associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986; 93: 1593-8.
299. Teller J, Nissenkorn I, Ben-Sira I, Abraham FA. Ocular dimensions following cryotherapy for active stage of retinopathy of prematurity. *Metabolic Pediatr Systemic Ophthalmol* 1988; 11: 81-2.
300. Fielder AR, Quinn GE. Myopia of prematurity: nature, nurture, or disease? *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 12-5.
301. Zadnik K, Manny RE, Mitchell GL, Cotter SA, Quiralte JC, et al and the Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error (CLEERE) Study Group. Ocular component data in schoolchildren as a function of age and gender. *Optom Vis Sci* 2002;80: 226-36.
302. Ryan H. Retrolental fibroplasia: a clinicopathological study. *Am J Ophthalmol.* 1952;35: 329–41.
303. Szewczyk TS. Retrolental fibroplasia and related ocular diseases. *Am J Ophthalmol.* 1953;36: 1336–61.
304. Yamamoto M, Tatsugami H, Bun J. A follow-up study of refractive errors in premature infants. *Jpn J Ophthalmol* 1979;23: 435–43.
305. Gallo JE, Fagerholm P. Low-grade myopia in children with regressed retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71: 519–23.
306. Gwiazda J, Grice K, Held R, McLellan J, Thorn F. Astigmatism and the development of myopia in children. *Vision Res* 2000;40: 1019-26.
307. Inagaki Y. The rapid change of corneal curvature in the neonatal period and infancy. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(7):1026–7.

308. Donzis PB, Insler MS, Gordon RA. Corneal curvatures in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 213–5.
309. Yamamoto M, Bun J, Okuda T. Corneal curvature in children. *J Jpn Contact Lens Soc* 1981; 23: 89–92.
310. Ehlers N, Sorensen T, Bramsen T, Poulsen EH. Central corneal thickness in newborns and children. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1976;54(3):285-90.
311. Autzen T, Bjornstrom L. Central corneal thickness in premature babies. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69(2):251-2.
312. Gunay M, Celik G, Gunay BO, Dogru M, Gursay T, Ovalı HF. Central corneal thickness measurements in premature infants. *Int J Ophthalmol* 2014;7(3):496-500.
313. Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(6): 751-3.
314. Hussein MA, Paysse EA, Bell NP, Coats DK, Brady McCreery KM, Koch DD, Orengo-Nania S, Baskin D, Wilhelmus KR. Corneal thickness in children. *Am J Ophthalmol* 2004;138(5):744-8.
315. Uva MG, Reibaldi M, Longo A, Avitabile T, Gagliano C, Scollo D, Lionetti E, Reibaldi A. Intraocular pressure and central corneal thickness in premature and full-term newborns. *J AAPOS* 2011;15(4):367-9.
316. Sahin A, Basmak H, Yildirim N. The influence of central corneal thickness and corneal curvature on intraocular pressure measured by tono-pen and rebound tonometer in children. *J Glaucoma* 2008;17: 57-61.
317. Broman AT, Congdon NG, Bandeen-Roche K, Quigley HA. Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma* 2007;16 (7): 581-8.
318. Michael AJ, Pesin SR, Katz LJ, Tasman WS. Management of lateonset angle-closure glaucoma associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1093–8.
319. Kobayashi H, Kiryu J, Kobayashi K, Kondo T. Ultrasound biomicroscopic measurement of anterior chamber angle in premature infants. *Br J Ophthalmol* 1997;81: 460–4.

320. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. *Trans Am Ophthal Soc* 1981;79: 458–85.
321. McCormick AQ. Transient phenomena of the newborn eye. In: Isenberg SJ, ed. *The eye of infancy*. St Louis: Mosby, 1994: 67–72.
322. Spaeth GL, Azuara-Blanco A, Araujo SV, Augsburger JJ. Intraobserver and interobserver agreement in evaluating the anterior chamber angle configuration by ultrasound biomicroscopy. *J Glaucoma* 1997; 6: 13-7.
323. Marchini G, Pagliarusco A, Toscano A, et al. Ultrasound biomicroscopic and conventional ultrasonographic study of ocular dimensions in primary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:2091–8.

