

PREMATÜRİTE RETİNOPATİSİ NEDENİYLE TARAMA VE TEDAVİ YAPILAN BEBEKLERİN MAKÜLA GELİŞİMİNİN REFRAKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşe CENGİZ ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Muhammet Kazim EROL

TEZ DANIŞMANI

ANTALYA 2017

İÇİNDEKİLER **SAYFA**

ÖNSÖZ……..……..... i
KISALTMALAR……. ii
TABLOLAR LİSTESİ…… iii
RESİMLER LİSTESİ……. iv
ÖZET…… v
ABSTRACT……. vi
1.GİRİŞ……. viii
2.GENEL BİLGİLER……..... 1
2.1 TARİHÇE……..... 1
2.2 EPİDEMİYOLOJİ……..... 2
2.3 PATOGENEZ……..... 4
2.3.1 EMBRİYOGENEZ…….. 4
2.3.2 NORMAL DAMAR GELİŞİMİ……. 4
2.3.3 PREMATÜRE RETİNOPATİ OLUŞUMU……... 5
2.3.4.PREMATÜRE RETİNOPATİSİ OLUŞUMUNDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER……..... 6
2.4 RİSK FAKTÖRLERİ……..... 7
2.5 TANI VE TARAMA……..... 10
2.6 KLİNİK……... 11
2.6.1 SINIFLAMA……. 11
2.6.2 TEDAVİ…… 20
2.6.3 PROGNOZ……..... 25
2.7 KOMPLİKASYON……..... 26
2.8 PREMATÜRE RETİNOPATİSİ VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ…….. 29
3.MATERYAL METOD……..... 30
4.BULGULAR……. 36
5.TARTIŞMA…….. 55
6.SONUÇLAR……. 62
7.ETİK KURUL ONAYI……..... 63
8. KAYNAKLAR……..... 65
9.ÖZGEÇMİŞ……..... 81

ÖNSÖZ

Göz hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince klinik ve cerrahi tecrübelerini benimle paylaşan, her konuda bir hocadan daha fazla abla-ağabey gibi yol gösteren ve beni destekleyen değerli hocalarım Doç. Dr. Deniz TURGUT ÇOBAN, Dr. Muhammet Kazim EROL, Dr. Elçin SÜREN ve Yrd. Doç. Dr. Fulya DUMAN' a;

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesinde bana yol gösteren, tüm öğretim süresince desteğini esirgemeyen tez hocam Dr. Muhammet Kazim EROL'a;

Eğitimim süresince sevgi saygı ve uyum içinde çalıştığımız, birlikte büyüdüğümüz ve tez çalışmamda bana yardımcı olan asistan arkadaşlarım Dr. Melih AKIDAN, Dr. Uğur BALCI, Dr. Sadık Bahadır AKKOÇ, Dr. Doğan DURMAZ, Dr. Birumut GEDİK'e

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bana her zaman destek olan uzmanlarımıza, hemşirelerimize, personellerimize ve özellikle cerrahi açıdan hep beni yüreklendiren ameliyathane hemşirelerimize;

Beni bugünlere getiren anneme, babama ve desteğini esirgemeyen eşim Dr. Melih ÜNAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe CENGİZ ÜNAL

KISALTMALAR

APROP: Aggressive Posterior Retinopathy of prematurity

CRYO-ROP: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisi için kriyoterapi

DA: Doğum ağırlığı

EPO: Eritropoetin

ETROP: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisi için Erken Tedavi

GY: Gestasyonel yaş

ICROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity, Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması

IGF-1: Insuline-like Growth Factor 1, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

İVK: İntraventriküler Kanama

LIGHT-ROP: Light Reduction for Preventing Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisini Önlemek için Işığı Azaltma

NEK: Nekrotizan Enterokolit

OKT: Optik Koherens Tomografi

PDA: Patent Duktus Arteriosus

PM: Postmenstruel

PR: Prematüre Retinopatisi

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

RLF: Rentolental fibroplazi

ROP: Retinopathy of Prematürity

SE: Sferik ekivalan

TPN: Total parenteral nutrisyon

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, Vasküler Endotelyal

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo I: Türk neonatoloji derneği verilerine göre Türkiye'de doğum ağırlığına göre PR ve tedavi sıklığı

Tablo II: Türk neonatoloji derneği verilerine göre Türkiye'de gebelik yaşına göre PR ve tedavi sıklığı

Tablo III: PR gelişiminde başlıca risk faktörleri

Tablo IV: Gebelik yaşına göre ilk PR muayene zamanları

Tablo V: Türk neonatoloji derneği Prematüre retinopatisi izlem rehberi 2016

Tablo VI: Türk neonatoloji derneği Prematüre retinopatisi tedavi algoritması

Tablo VII: ICROP'a göre PR'de gerilemeye bağlı fundus değişiklikleri

Tablo VIII: Prematüre retinopatisi ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ilişkisi

Tablo IX: Zon ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ilişkisi

Tablo X: Evre ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ilişkisi

Tablo XI: Artı hastalık ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ilişkisi

Tablo XII: Prematüre retinopatisi geçiren bebeklerin 1 yaş refraksiyon değerleri

Tablo XIII: Artı hastalık geçiren bebeklerin 1 yaş refraksiyon değerleri

Tablo XIV: Prematüre retinopati evresinde göre 1 yaş refraksiyon değerleri

Tablo XV: PR tedavisi alan bebeklerin 1 yaş refraksiyon değerleri

RESİMLER LİSTESİ

RESİM 1: VEGF ve IGF'nin Prematüre retinopatisindeki rolü
RESİM 2: Prematüre retinopatisi zonları
RESİM 3: Evre 1 PR demarkasyon hattı
RESİM 4: Evre 2 PR ridge kalkık kenar
RESİM 5: Evre 3 PR fundus bulguları
RESİM 6: Evre 4 Subtotal retina dekolman
RESİM 7: Evre 5 PR fundus bulguları
RESİM 8: Artı hastalık fundus örnekleri
RESİM 9: Preplus hastalık fundus örnekleri
RESİM 10: Prematüre bebeklerde optik koherens tomografi çekimi
RESİM 11: Maküla kalınlığı; internal limitan membrandan retina pigment epiteline kadar olan ölçüm
RESİM 12: Koroid kalınlığı; retina pigment epitelinden koroidoskleral bileşkeye kadar olan ölçüm
RESİM 13: Ödem görülmeyen optik koherens tomografi görüntüsü
RESİM 14: Maküla kontrunu bozmayan Tip A kistoid dejenerasyon görüntüsü
RESİM 15: Kistoid maküler Tip B ödem görüntüsü
RESİM 16: Fotorefraktometre ile refraksiyon ölçümü
RESİM 17: Doğum ağırlığı ile sferik ekivalan korelasyon grafiği
RESİM 18: Maküler ödem ile 1 yaş sferik ekivalan ilişkisi
RESİM 19: Maküler ödem derecesi ile 1 yaş sferik ekivalan ilişkisi
RESİM 20: Maküla kalınlığı ile 1 yaş sferik ekivalan korelasyon grafiği
RESİM 21: Doğum ağırlığı ile 2 yaş sferik ekivalan korelasyon grafiği
RESİM 22: Maküler ödem ile 2 yaş sferik ekivalan ilişkisi
RESİM 23: Maküler ödem derecesi ile 2 yaş sferik ekivalan ilişkisi
RESİM 24: Koroid kalınlığı ile 2 yaş sferik ekivalan korelasyon grafiği
RESİM 25: Maküler ödem ile 3 yaş sferik ekivalan ilişkisi
RESİM 26: Maküler ödem derecesi ile 3 yaş sferik ekivalan ilişkisi
RESİM 27: Makula kalınlığı ile 3 yaş sferik ekivalan korelasyon grafiği

ÖZET

AMAÇ: Prematüre döneminde optik koherens tomografi ile tespit edilen maküla ödeminin 1.2. ve 3. yaştaki refraksiyon üzerine etkisini saptamak.

MATERYAL METOD: Ocak 2013-Ocak 2016 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi prematüre retinopatisi tanı ve tedavi merkezinde takip ve tedavi yapılan bebeklerin dosyaları geriye dönük incelendi. Çalışma kapsamına prematüre döneminde Optik koherens tomografi çekilen 217 bebeğin 434 gözü dahil edildi. Optik koherens tomografide tespit edilen ödem; ödem yok, maküla konturunu bozmayan Tip A ödem ve makula konturunu bozan kistoid maküler Tip B ödem olarak üç grupta incelendi. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 1., 2., ve 3. yaş refraksiyon ölçümleri kaydedildi.

BULGULAR: Bir yaşta ödem olmayan bebeklerin ortalama sferik ekivalan değerleri -0,57±2,11 olarak görülürken Tip A ödem tespit edilen bebeklerde 0,91±1,29; kistoid maküler Tip B ödem görülen bebeklerde 0,209±1,81 olarak tespit edildi. Tip A ödem olan bebeklerin daha hipermetropik sferik ekivalan değerlerine sahip olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0,001). İki yaşta ise ödem olmayan bebeklerde ortalama sferik ekivalan değerleri 1,05±2,63 saptanırken Tip A ödem olan bebeklerde 1,76±1,51; Tip B ödem olanlarda 1,41±2,99 tespit edildi. Bir yaş bulgulara benzer şekilde Tip A ödem olan bebeklerde daha hipermetropik sferik ekivalan değerlerine rastlandı fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Üç yaşta gözde ödem olmayan bebeklerde ortalama sferik ekivalan 2,32±1,24 iken Tip A ödem olan bebeklerde 1,02±1,47; kistoid maküler Tip B ödem olan bebeklerde 2,27±1,02 olarak tespit edildi. Tip A ödem olan gözlerde sferik ekivalan değerlerinde miyopa kayma olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p: 0,019).

SONUÇLAR: Prematüre döneminde tespit edilen maküla ödeminin emetropizasyon sürecini etkileyerek 1,2 ve 3 yaştaki refraksiyon üzerine etkisi olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Prematüre retinopatisi, optik koherens tomografi, maküla ödemi, sferik ekivalan

ABSTRACT

PURPOSE: The purpose of the study was to determine the effect of macular edema detected through optical coherence tomography in the premature period on refraction at 1, 2 and 3 years of age.

MATERIAL AND METHOD: The files of infants who were followed-up and treated at the premature retinopathy diagnosis and treatment center of Antalya Training and Research Hospital from January 2013 to January 2016 were reviewed retrospectively. 434 eyes from 217 infants who underwent optical coherence tomography in the premature period were included in the study. The edema detected through optical coherence tomography were divided into three groups which were absence of edema, Type A edema not impairing the macular contour and Type B cystoid macular edema impairing foveal contour. Refraction measurements of infants included in the study at 1, 2 and 3 years of age were recorded.

RESULTS: At 1 years of age, the mean spherical equivalent value of infants without edema was found to be -0,57±2,11; while it was 0,91±1,29 for infants with Type A edema and 0,209±1,81 for infants with Type B edema. Infants with Type A edema had more hypermetropic spherical equivalent values, which was statistically significant (p: 0,001). At 2 years of age, the mean spherical equivalent value of infants without edema was found to be 1,05±2,63; whereas it was 1,76±1,51 for infants with Type A edema and 1,41±2,99 for infants with Type B edema. Similar to the infants at 1 years of age, infants at 2 years of age in infants with Type A edema had more hypermetropic spherical equivalent values; however, this was not statistically significant. At 3 years of age, the mean spherical equivalent value of infants without edema was 2,32±1,24; while it was 1,02±1,47 for infants with Type A edema and 2,27±1,02 for infants with Type B edema. The spherical equivalent values of those eyes with Type A edema were observed to have a shift to myopia, which was statistically significant (p: 0,019).

CONCLUSIONS: Macular edema detected in the premature period was found to influence the emmetropization process and have an impact on refraction at 1, 2 and 3 years of age.

KEY WORDS: Premature retinopathy, optic coherence tomography, macula edema, spherical equivalent

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre Retinopatisi (PR), erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen, retina damarlarının normal olmayan proliferasyonu ile seyreden Terry tarafından 1940 'ta tanımlanmış bir proliferatif vitreoretinopatidir [1].

Prematüre retinopatisinde temel patolojik değişiklik, erken doğum nedeniyle retinada gelişimi tamamlamamış vaskülarizasyon sonucu gelişen lokal iskemi ve bu iskemiden salınan mediyatörlerden kaynaklanan neovaskülarizasyonun olmasıdır. Prematüre retinopatisi geçiren bebeklerin %90' ında hastalık kendiliğinden gerileyerek ciddi görme kaybına neden olmazken %10'unda ilerleyerek retina dekolmanına ve körlüğe yol açabilir. Bu nedenle prematüre retinopati açısından risk altındaki bebeklerde retina taraması ve takibi yapılması önerilmektedir [2]. Erken tanı ve tedavi ile engellenebilir görsel sakatlık nedenlerinden biri olmasına rağmen, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, çocukluk çağının en önemli körlük nedenlerindendir [3].

Yeni doğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılabilmesi, prematüre retinopatisini günümüzde göz sağlığı açısından en önemli sorunlarından biri haline getirmiştir [4].

Prematüre bebeklerde yüksek dereceli kırma kusurları, şaşılık ve bunların sonucunda gelişen ambliyopi ve görme azlığı zamanında doğan bebeklere oranla daha fazladır [5].

Biz de bu çalışmamızda prematüre retinopatisinde görülen kırma kusurlarının prematüre döneminde görülebilen maküla ödemiyle ilişkisini saptamayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Prematüre retinopatisi (PR) ilk kez 1942 yılında Theodore Terry tarafından "damarların ve fibroblastik dokunun lensin arkasında gelişmesi ve erken doğan bebeklerde körlük yapması" şeklinde tanımlanmış ve embriyonik hiyaloid sistem proliferasyonunu içerdiği için "retrolental fibroplazi"(RLF) olarak isimlendirilmiştir [6]. Owens ve Owens hiyaloid sistemin doğumda normal olduğunu ve RLF'nin doğumdan sonra geliştiğini gözlemlemiştir. Patogenezin ve bulguların daha iyi anlaşılması ile prematüre retinopatisi ismi kabul edilmiştir [7].

Prematüre retinopatisi sonraki 10 yıl içerisinde çocukluk çağı körlüklerinin en sık nedenleri arasında yer almıştır. Prematüre bebekleri etkileyen bu epidemik körlüğün etiyolojisinde başlangıçta ışığa maruz kalma, viral veya bakteriyel infeksiyon, anoksi, anemi, hiperkapni, elektrolit dengesizliği, vitamin eksikliği, hipervitaminozis, demir eksikliği, inek sütü kullanımı ve hormon eksikliği gibi pek çok faktör sorumlu tutulmuş fakat kesin etyolojik faktör bulunamamıştır. İlk olarak Campbell tarafından 1951 yılında yenidoğanlarda kontrolsüz oksijen desteğinin olumsuz retinal yan etkileri olduğu ileri sürülmüş ve ilk PR epidemisi oksijen kullanımının kontrol altına alınması sonucu önlenmiş ve sonlandırılmıştır. Fakat oksijen kullanımının kesilmesine bağlı olarak yenidoğanlarda atelektazi ve respiratuar distres sendromu (RDS) gibi akciğer patolojileri oluşmaya başlamış ve ölümlerde artış görülmüştür [8]. Beş yüz seksen dokuz bebeğe aralıklı kan gaz ölçümlerinin yapıldığı ve yüksek kan oksijen seviyelerinin önlenmesinin amaçlandığı bir çalışmada, PR oluşumunun arter oksijen düzeyleri ile ilişkili olmadığı, yalnızca oksijene maruziyet süresinin etkili olduğu tespit edilmiştir [9]. Bin dokuz yüz yetmişli yıllarda umblikal artere yerleştirilen kateterle arter kanındaki gazlara bakılmaya başlanması ile prematürelerde oksijen konsantrasyonunun ayarlanabilmesi sağlanmıştır. Kullanılan oksijenin monitörize edilmesine rağmen, 1970 - 1980 yılları arasında mekanik ventilatör desteğinin yaygınlaşması, 1000 gram ağırlığından düşük preterm infantların yaşatılabilmesi ile 2. epidemi dönemi yaşanmıştır [10]. Bu epidemiler hastalığın etyolojisinde arteryel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin olduğunu göstermiştir [11].

İki binli yıllarda ise Latin Amerika, Doğu Avrupa ve Asya ülkeleri gibi orta düzeyde gelişmiş ülkelerde yetersiz antenatal izlemlerden kaynaklı prematüre doğum oranlarında artış yaşanmıştır. Yenidoğan yoğun bakım koşullarının düşük doğum ağırlıklı bebekleri yaşatılabilmesini sağlayacak düzeyde olması fakat morbititelerini önleyecek kalitede olmaması nedeniyle 3. PR epidemisi gerçekleşmiştir [12].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Otuzyedinci gestasyon haftasını tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak kabul edilir [13]. Prematüre retinopatisi 34. gestasyonel haftadan önce doğan bebeklerde veya uzun süre oksijen tedavisi alan bebeklerde görülmektedir.Aynı zamanda hastalık 1500 gramın altında doğmuş olan bebeklerin %27-40'ında tespit edilmiştir [14].

Bin dokuz yüz seksen altı yılında PR'nin klinik seyri, insidansı ve doğal sürecine ilişkin prospektif, randomize, çok merkezli çalışma olan CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında doğum ağırlığı 1251 gramdan küçük 4099 yenidoğan incelenmiş ve bir veya iki gözde herhangi bir evredeki PR sıklığı %65,8 olarak saptanmıştır. Doğum ağırlığı 750 gramdan küçük olan yenidoğanların %90'ında PR bulunurken, doğum ağırlığı 750-999 gram olanların %78'inde ve doğum ağırlığı 1000-1250 gr arasında olanların ise %47'sinde PR tespit edilmiştir. Gestasyonel yaş bakımından değerlendirildiğinde 31 haftadan büyük olan yenidoğanların %29,5'inde, 28-31 hafta olanların %55,3'ünde PR geliştiği bildirilirken; gestasyonel yaşı 27 hafta ve altında olan yenidoğanların ise %83,4'ünde PR görülmüştür. Cinsiyet ile hastalık arasında ilişki bulunmazken, çoklu doğumda hastalık gelişmesi riskininin arttırdığı belirtilmiştir [15].

Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışma olan ETROP Çalışmasında (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) ise doğum ağırlığı 750 gramın altında olan yenidoğanların %92,7'sinde, doğum ağırlığı 750-999 gr olanların %75,8'inde ve doğum ağırlığı 1000-1250 gr olan yenidoğanların ise %43,7'sinde PR geliştiği tespit edilmiştir. Doğum ağırlığı 1251 gr'dan az olan tüm yenidoğanlar için PR sıklığı %68 olarak bildirilmiştir. Gestasyonel yaşı 27 hafta ve altında olan yenidoğanların %89'unda, 28-31 hafta gebelik yaşı olanlarda %51,7, gestasyonel yaşı 32 hafta ve üzerinde olan yenidoğanlarda ise %14,2 oranında PR görülmüştür [16]. Her iki çalışmada da PR sıklığı

benzer olup, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça PR gelişme sıklığında da artma tespit edilmiştir.

Ülkemizde 2014 yılında Türk Neonatoloji Derneği tarafından yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %8,2 olarak bulunmuştur. Gestasyonel yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde PR sıklığı %13,3, ileri evre PR sıklığı binde 4 olarak saptanmıştır (Tablo I, II). Bu çalışmaya göre ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla doğum ağırlığı ve gebelik yaşının daha büyük olduğu, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre PR geliştiğini gösterilmiştir [17].

Tablo I: Doğum ağırlığına göre PR sıklığı ve tedavisi

DOĞUM AĞIRLIĞI	PR taraması yapılan bebek sayısı	PR gelişen bebek sayısı %	Evre 3 ve üzeri PR gelişen bebek sayısı	Lazer fotokuagülasyon sayısı %	Vitreoretinal cerrahi sayısı
≤1000	2694	1506 (%55.9)	503 (%18.7)	522 (%19.4)	23
1001-1250	3043	1343 (%44.1)	163 (%5.4)	151 (%4.9)	3
1251-1500	3405	997 (%29.3)	83 (%2.4)	68 (%2)	2
≤1500	9142	3846 (%42)	749 (%8.2)	741 (%8.1)	28
1501-2000	5600	812 (%14.5)	37 (%0.6)	38 (%0.67)	-
≥2001	1003	71 (%0.7)	4 (%0.4)	3 (%0.3)	-
Toplam	15745	4729 (%30)	790 (%5)	782 (%5)	28

İncidence and severity of prematürity in Turkey. Br J Ophthalmol.-2014-306286

Tablo II: Gebelik yaşına göre PR sıklığı ve tedavisi

GESTASYONEL YAŞ	PR taraması yapılan bebek sayısı	PR gelişen bebek sayısı %	Evre 3 ve üzeri PR gelişen bebek sayısı	Lazer fotokuagülasyon sayısı %	Vitreoretinal cerrahi sayısı
≤28	3737	1975 (%52.8)	565 (%15.1)	574 (%15.3)	23
29-32	8066	2228 (%27.6)	207(%2.6)	188 (%2.3)	5
≤32	11803	4203 (%35.6)	772 (%6.5)	762 (%6.5)	28
≥32 hafta	3942	526(%13.3)	18 (%0.4)	20 (%0.5)	-
Toplam	15745	4729 (%30)	790 (%5)	782 (%5)	28

İncidence and severity of prematürity in Turkey. Br J Ophthalmol.-2014-306286

2.3. PATOGENEZ

2.3.1. EMBRİOGENEZ

Göz, gelişimin 3. haftasında (2,6 mm'lik evrede) prozensefalonun (telensefalon ve diensefalonun öncüsü) dışa çıkıntısı ile optik vezikül olarak ortaya çıkar ve beynin orbita içine uzantısıdır [18]. Embriyonik retina, fetal gelişimin 4. ayına kadar avaskülerdir. Bu dönemde gelişen lens ve ön segmenti hyaloid arter besler. Hyaloid arter başlangıçta hiçbir yan dal vermediği için gelişmekte olan retina koroid damarlarından difüzyonla beslenir. Koroidin gelişimi ise gestasyonun üçüncü ayında tamamlanır [19].

2.3.2. NORMAL DAMAR GELİŞİMİ

Retinal vaskülarizasyon 16. gebelik haftasında optik sinirden başlayarak her iki gözde simetrik olarak perifere doğru ilerler, fetal hayatın 32. haftasında nazal ora serrataya ulaşır. Temporalde ise retina damarlanması 40-42. haftalarda tamamlanmaktadır [20].

Normal fetusta retinanın damar gelişimi iki fazda gelişir.

a) Vaskülogenezis fazı:

On beş-yirmibirinci gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir. Onaltıncı haftadan itibaren hiyaloid arterin adventisyasından köken alan mezenşimal iğsi hücreler, kistoid boşluklardan retina periferine ilerler ve retinanın damarsal yapısının gelişimine kadar geçen süreçte retinanın enerji ihtiyacını karşılamakla görevlidirler.

Primitif endotel hücreleri ise iğ hücrelerinin arkasında bulunan artçıl hücreler olup zamanla lümen kazanarak damarları oluştururlar. Vaskülogenez hipoksiden bağımsızdır. VEGF, tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökinler (IL) gibi sitokinlerin salınımına bağlı olarak gerçekleşir [21].

b) Anjiogenezis

Yirmi iki ve kırkıncı gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir. Çoğalmış endotelyal hücreler, varolan damarlardan yeni damarlar oluşturur. Anjiogenezis ile oluşan kapillerler, diğer kapillerlere ve büyük damarlara doğru tomurcuklanır [21].

2.3.3. PREMATÜRE RETİNOPATİSİ OLUŞUMU

İntrauterin yaşamda fetusun arteriyel oksijen basıncı 30-35 mmHg olup, doğumdan sonra bu değer 60-100 mmHg'ya yükselir. Bu hiperoksi, prematüre retina damarlarında vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salınımını baskılar ve retina damarlanmasını durdurur [22]. Hipoksi ve hiperoksi tarafından uyarılan büyüme faktörü ya da faktör düzenleyicilerinin önemli olduğu PR gelişimi damarların kaybolduğu başlangıç evresi ve takiben damarların prolifere olduğu ikinci evreden oluşan bifazik bir hastalıktır (**Smith ve Ashton'un Bifazik Teorisi).**

Faz 1'de hiperoksiye bağlı olarak retinal vaskülarizasyonun inhibisyonunu, faz 2'de hipoksi kaynaklı kan damarlarının anormal proliferasyonu görülür. Faz 1'de mediatörlerin eksikliği, faz 2'de ise fazlalığı söz konusudur.

FAZ 1

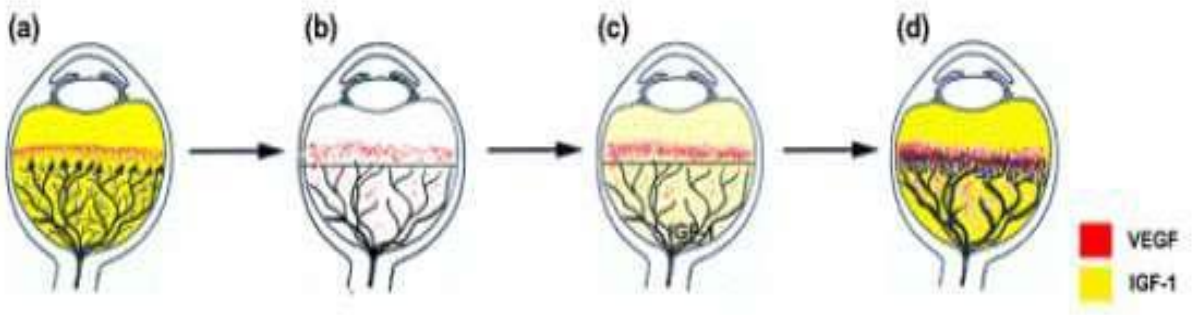
Hiperoksinin belirleyici olduğu Faz-1, gestasyonun 30-32. haftalarında gerçekleşir. Uzun süre yüksek oksijen seviyelerine maruz kalma damarlarda vazokonstrüksiyona, VEGF eksikliğine bağlı olarak damarların vazoobliterasyonuna neden olur. Bu da periferik retinanın kanlanmasının azalmasıyla sonuçlanır [23].

FAZ 2

Hipoksi-bağımlı retinal neovaskülarizasyonla karakterize PR'nin ikinci fazı 32-34. Haftalarda başlar [24]. Damar yapısı bozulan ve hipoksik kalan retinada VEGF sentezi artmakta, artan VEGF'in retinal damarlarda anormal proliferasyona yol açması nedeniyle PR gelişmektedir [25]. VEGF'nin reseptör aktivasyonu için IGF-1'in ortamda yeteri kadar olması gerekmektedir [26]. İntrauterin olarak ikinci ve üçüncü trimesterde düzeyleri artan fetal IGF-1, başlıca plesanta tarafından üretilir. Oksijenden bağımsız IGF-1 ve oksijen bağımlı VEGF, birbirini tamamlayıcı ve sinerjistik etki göstermektedirler. IGF-1 hem VEGF aktivitesini artırarak hem de VEGF'den ve hipoksiden bağımsız olarak etki eden önemli bir faktördür [27] (resim 1).

Özetle faz 1 düşük doğum ağırlıklı bebeklerde çok sıktır. Bunu 2. faz iki şekilde takip edebilir; ya normal fizyoloji baskın olup tekrar normal vaskülarizasyon gelişebilir, ya da anormal fizyoloji hâkim olup vazoproliferasyon gelişebilir. Tüm bunlar doku oksijenizasyon seviyesine bağlı artan veya azalan VEGF ve diğer sitokinler aracılığıyla olmaktadır [28].

Avasküler retinal alan genişse ve yüksek miktarda VEGF üretiliyorsa, vasküler ve avasküler retina sınırında, arterio-venöz (AV) şant oluşumu uyarılır.



Resim 1. VEGF ve IGF'nin PR deki rolü

a) İntrauterin normal damar gelişimi (IGF-1 normal, VEGF normal);

b) Prematüre doğumla damar gelişimi durur (IGF-1↓, VEGF↓);

c) Retinanın gelişimi ile göreceli hipoksi ortaya çıkar (IGF-1 ↑, VEGF↑↑);

(Angiogenesis 2007;10.133–140)

2.3.4. Patogenezde Rol Oynayan Başlıca Faktörler

2.3.4.1.Oksijen bağımlı faktörler

2.3.4.1.1. Vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF):

VEGF, 45 kilodalton ağırlığında disülfit bağları ile bağlı dimerik bir glikoproteindir. Yarılanma ömrü 10 dakika ile 6 saat arasında değişmektedir [29]. VEGF'in fizyolojik düzeyleri varolan retina damarlarının bütünlüğünü sağlamak ve retina damar büyümesini uyarmak için gereklidir. VEGF 5 farklı izoformdan oluşur (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E). VEGF-A damar gelişiminin tüm basamaklarında görev alan ve VEGF olarak tanımlanıp en çok araştırılan formdur. VEGF olgunlaşan avasküler retinada fizyolojik hipoksik dalgalanmalara yanıt olarak astrositlerden ve mezenkimal iğsi hücrelerden salınır [22]. Hipoksiye bağlı olarak VEGF salınımı artmakta ve kan damarları VEGF salınan bölgeye doğru ilerlemektedir. Yeni oluşan damarlar taşıdıkları oksijenle hipoksi durumunu ortadan kaldırdıklarında VEGF ekspresyonu baskılanır. Prematüre bebeğin maruz kaldığı hiperoksi VEGF sentezinin inhibisyonuna ve VEGF

salınımının azalmasına yol açarak vasküler gelişimi engellemekte ve immatür retinal damarlarda vazoobliterasyon görülmektedir [27].

2.3.4.1.2. Eritropoietin (EPO):

Eritropoetin yenidoğanlarda karaciğerden erişkinlerde ise böbrekten salgılanarak Endotelin-I salınımını arttırmakta ve anjiyogenezisi uyarmaktadır [30]. EPO'nun, VEGF'ten bağımsız olarak anormal retina damarlarının gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir [31]. Faz 1 PR'de EPO verilmesi protektif etkiye sahip iken , Faz 2 PR'de EPO verilmesinin neovaskülarizasyonu artırdığı görülmüştür [32].

2.3.4.2. Oksijen bağımsız faktörler

2.3.4.2.1.İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1):

Yedi kilodalton ağırlığında 70 aminoasitten oluşan peptid yapılı bir hormon olan IGF-1 hem fetal dönemde hem de çocukluk döneminde normal gelişmede görev alır [33]. IGF-1 ve IGF-2 hamilelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişimi için oldukça önemlidir. Fetal kordonosentezlerde gestasyonel yaş ve fetüsun gelişimi arttıkça özellikle IGF-1 konsantrasyonun arttığı gösterilmiştir [24]. Prematüre retinopatisinin faz 1'de düşük IGF-1 düzeyi damar kaybına neden olmaktadır. Prematüre bebeklerde serum IGF-1 düzeylerinin klinik olarak PR'nin şiddeti ile direkt olarak ilişkili olduğu saptanmıştır [34].

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Prematüre retinopatisindeki olası maternal risk faktörleri anne yaşı, uzamış membran yırtılması, antepartum kanama, çoğul gebelik, fetal distress, preeklampsi, annede enfeksiyon, antenatal beta-agonist kullanımı, antenatal betametazon kullanımı, perinatal ve postnatal risk faktörleri ise, oksijen tedavisi, siyanoz, apne, hipoksi, hipokarbi, hiperkarbi, respiratuar distress dendromu (RDS), mekanik ventilasyon, intraventriküler kanama, anemi, kan transfüzyonü, sürfaktan kullanımı, sepsis, intrauterin

hipoksi, anemi, patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterekolit (NEK) , vitamin E eksikliği, ışık maruziyeti olarak sayılabilir [1] (Tablo III).

CRYO-ROP çalışmasında ise eşik hastalık (threshold) gelişimi için bağımsız risk faktörleri; beyaz ırk, düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşının küçük olması, çoğul gebelik ve araştırma merkezi dışında doğmuş olmak şeklinde belirlenmiştir [15].

Tablo III:PR gelişiminde başlıca risk faktörleri

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması
Oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu
Hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuvar problemler
Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni
Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz
Bir haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi
Bronkopulmoner displazi
Sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları
İntrakraniyal kanama
Kan transfüzyon sayısı, kan değişimi
Hiperglisemi/insülin kullanımı
Prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı
Çoğul gebelik

2.4.1. Gebelik yaşı ve düşük doğum ağırlığı

Prematüre retinopatisi gelişmesinde rolü en iyi bilinen risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftasıdır [1]. Günümüzde PR çok düşük gebelik haftalarında (24-27 hafta) ve düşük doğum ağırlığı (< 1000 gr) olan yenidoğanlarda daha sık ve daha şiddetli biçimde karşımıza çıkmaktadır [35].

2.4.2. Oksijen tedavisi ve süresi:

Oksijen uygulama süresi, tekrarlayan oksijen değişimleri ve oksijen konsantrasyonunun, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığından bağımsız olarak PR gelişiminde etkili faktör olduğu düşünülmektedir [36].

Hiperoksi ve hipoksi arasında değişkenlik gösteren tekrarlayan oksijen değişiklikleri, artmış patolojik VEGF düzeyleri ve retinal vaskülarizasyonda gecikme ile sonuçlanır [37]. Doğumla birlikte monitörizasyona başlama, hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması, PR gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli korucu faktörlerdir [38].

2.4.3. Hipo-Hiperkapni:

Literatürde PR gelişiminde hipokarbi veya hiperkarbinin rolü ile ilgili kesin bağlantı olmamasına rağmen Lucey ve ark.'ları serebral ve retinal perfüzyonun azaldığı durumlarda PR gelişme ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir [39].

2.4.4. Periventriküler lökomalazi-İntrakraniyel kanama

Retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olmasından dolayı intraventriküler kanama ve periventriküler lökomalazinin PR gelişimi ile ilgili bağlantılı olabileceği düşünülmektedir [40].

2.4.5. Genetik faktörler:

Prematüre retinopatisinde %70 oranında genetik yatkınlık olduğu düşünülmektedir [41]. PR beyaz ırkta ve erkek bebeklerde kız bebeklere göre daha yüksektir [42]. Günümüzde PR patogenezinde, genetik polimorfizm konusunda en sık olarak incelenen gen VEGF'dir [43].

2.4.6. Işık etkisi:

Işığa maruz kalmanın fototoksisite veya serbest oksijen radikalleri oluşturarak PR neden olabileceği düşünülmektedir [44]. LIGHT-ROP çalışması ile kesin olarak çevresel ışığın azaltılmasının PR üzerinde etkisi olmadığı saptamıştır [45].

2.4.7. Diğer risk faktörleri:

Prematüre retinopatisinin patogenezinde antioksidan moleküllerin yer almasından dolayi antioksidan vitaminler olan A ve E vitaminlerinin PR'yi azaltabileceği düşünülmüştür. Farklı dozlarda E vitamini tedavileri denenmiş, ciddi seyirli PR gelişimini azalttığı saptanmıştır [46].

Kan değişimi ve transfüzyonu sırasında kullanılan kanların erişkin tipi hemoglobin içermesi nedeniyle dokulara daha yüksek oranda oksijen gitmekte ve bu durum retina damarlarında zedeleyici etki yaparak PR gelişimini kolaylaştırmaktadır [47].

Mekanik ventilasyondaki gün sayısında artma ile ileri evrelerdeki PR arasında ilişki görülmüştür. Metabolik asidozu olan, resüsitasyona ihtiyacı olan ve APGAR skoru düşük olan bebeklerde de PR riskinin arttığı saptanmıştır [48].

Rekombinant EPO tedavisi PR için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerde daha ileri evre PR geliştiği bildirilmiştir [49].

2.5. TANI VE TARAMA:

Prematüre bebeklerde, düzeltilen yaşam koşulları ile birlikte PR insidansında ve körlüklerde artışla karşılaşılmıştır. Bu yüzden prematüre bebeklerde tarama körlüklerin önlenmesinde önemli yer almıştır.

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2013 önerilerine göre DA ≤1500 gram ve/veya GY≤30 hafta doğan tüm bebekler ile GY 30 haftadan büyük, DA 1500–2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir [50].

Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi GY 27 haftadan küçük olan bebeklerde postmenstrüel(PM) 30-31. haftada, ≥ 27 haftada doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır (Tablo IV). PR muayene takviminde PM yaş (gestasyonel yaş+kronolojik yaş) kullanılmaktadır [51].

Tablo IV: Amerikan pediatri derneğine göre gebelik yaşına göre PR için tarama zamanları

GY (hafta)	İlk Muayene Zamanı (hafta)	
	Postmenstrüel	Kronolojik
22*	31	9
23*	31	8
24*	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32**	36	4

2.6 KLİNİK:

2.6.1. Sınıflama:

Uluslararası PR sınıflaması (ICROP-The International Classification of Retinopathy of Prematurity) ilk defa 1984 yılında yayınlanmıştır [52,53]. Pediatrik oftalmologlar ve retina uzmanlarından oluşan uluslararası bir grup, 2005 yılında ICROP'a son şeklini vermiştir. Bu sınıflandırmada 4 parametre mevcuttur [54]:

a) Yerleşim alanı

b) Tutulum miktarı

c) Vasküler proliferasyon evresi

d)Artı (plus) hastalık varlığı

a) Yerleşim alanına göre:

Zon 1:

Merkezi optik disk olan, optik diskten foveaya olan mesafenin iki katı yarıçapında 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.

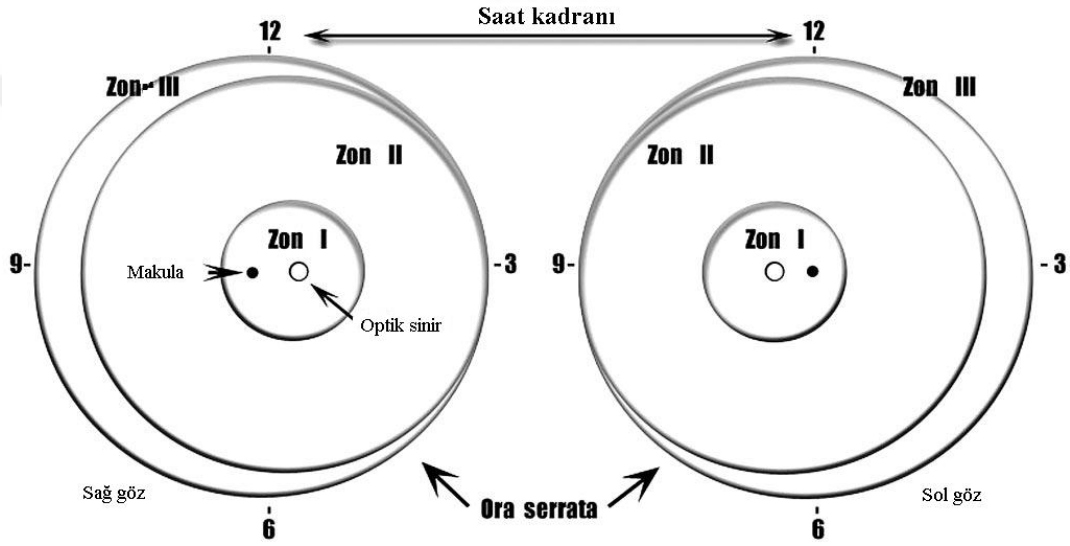
Zon 2:

Zon 1 periferik sınırından bir daire şeklinde nazalde ora serrataya temporalde ise anatomik ekvatora uzanır.

Zon 3:

Zon 2 temporalinde kalan hilal şeklindeki kısımdır. Diskten en uzakta olan ve en son damarlanan bölgedir.

Sınıflamada retinal damarların lokalize olduğu en yüksek zon kullanılır. Zon III PR olgularında görsel prognoz çok iyidir.



Resim 2: Prematüre Retinopatisi Zonları. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2006; 117:572- 576.

b) Tutulum miktarına göre:

Hastalığın yayıldığı alan 30º'lik meridyenler (saat kadranı) olarak ifade edilir. Bu sınıflamada kolaylıkla saptanabilen dört tane anatomik odak noktası vardır; "optik sinir, maküla, nazal ora serrata ve temporal ora serrata".

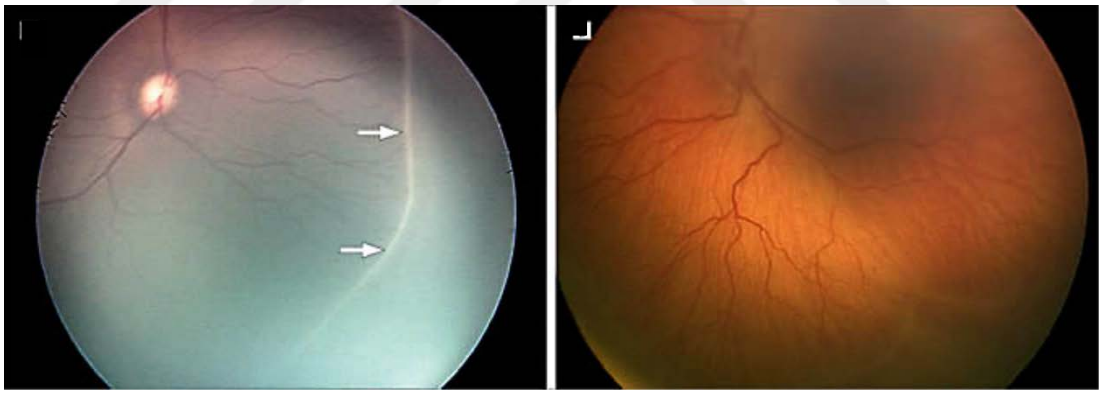
Saat 3 pozisyonu, sağ göz için nazal, sol göz için temporaldedir. Saat 9 pozisyonu ise sağ göz için temporal sol göz için nazaldedir. Saat 12 bölümü, saat 12 ile saat 1 arasındaki alanı ifade eder.

c) Vasküler proliferasyon evresi

Prematüre retinopatisindeki retina değişiklikleri hastalık şiddetine göre 5 evreye ayrılır.

EVRE 1 (Demarkasyon hattı):

Demarkasyon hattı, PR'nin ilk patognomonik oftalmoskopik bulgusudur. Avasküler retina bölgesi ile vasküler retina bölgesini birbirinden ayıran ince beyazımsı bir çizgidir. Retina düzlemi içinde bulunan bu çizginin arkasında anormal dallanma gösteren küçük damarlar mevcuttur (Resim 3).

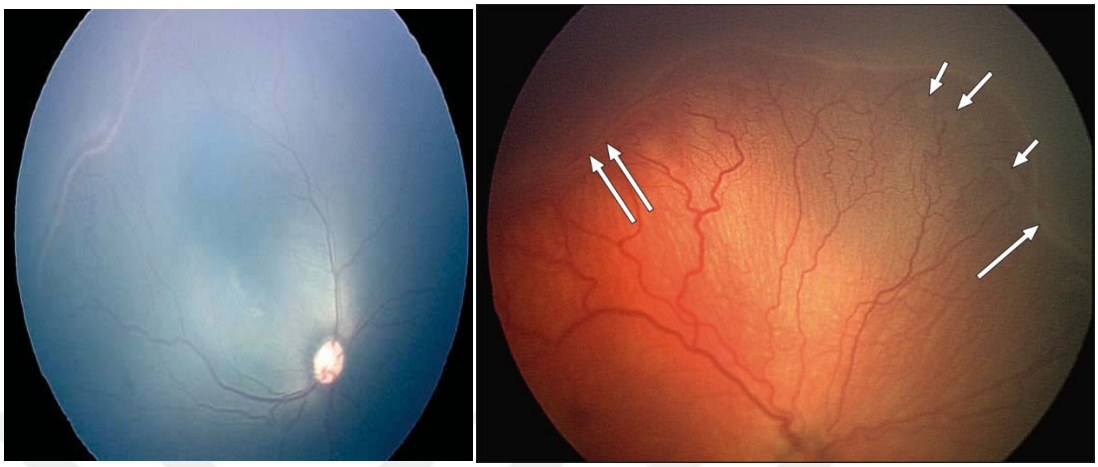


Resim 3: Evre 1 demarkasyon hattı (Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.)

EVRE 2 (Kalkık kenar 'ridge'):

Demarkasyon hattı daha belirginleşmiş, hacmi artmıştır ve proliferatif doku intraretinaldir. Ridge pembe veya beyaz renktedir. Ridge arkasında yeni, küçük damar

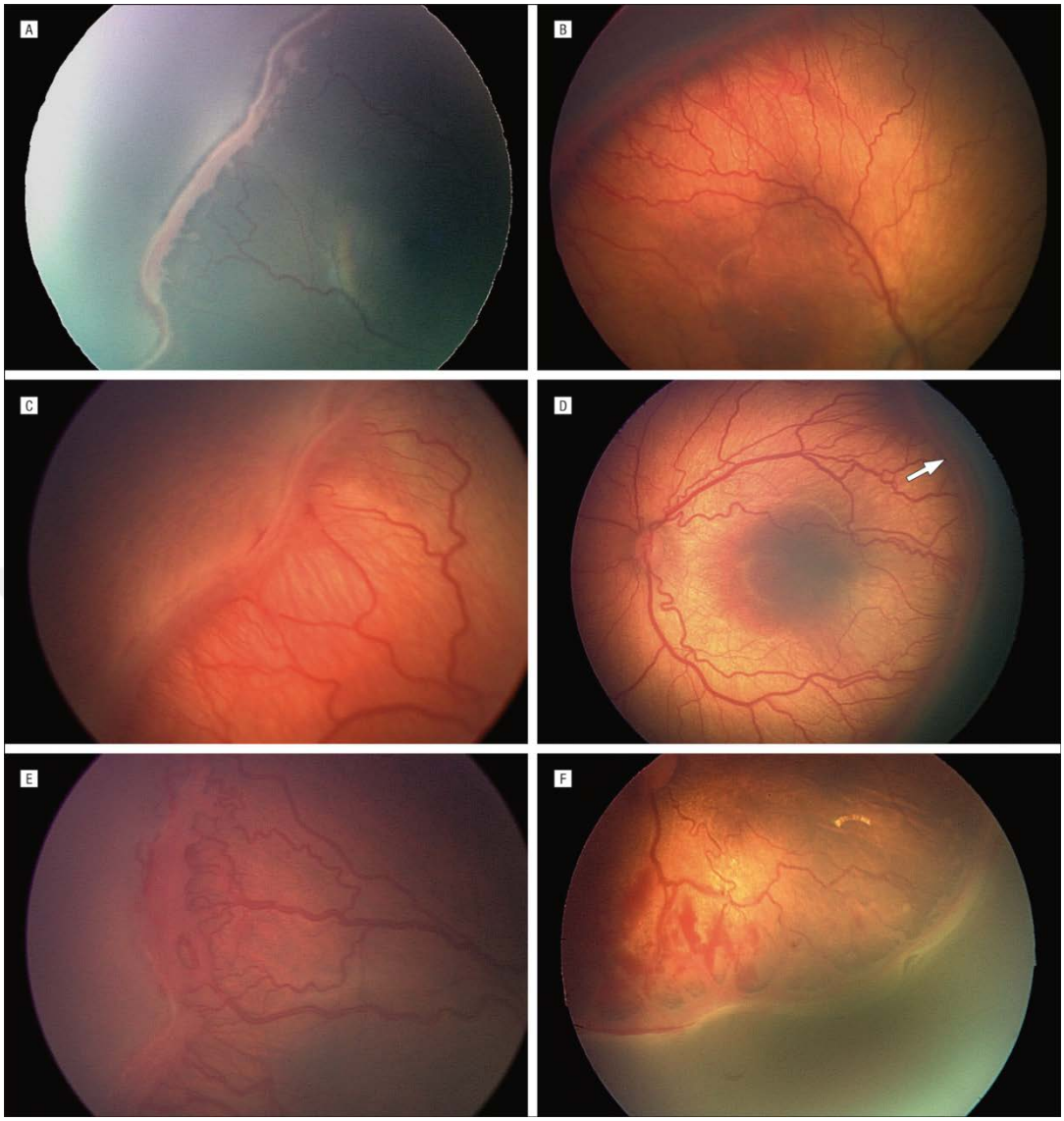
kümeleri görülebilir. Ridge arkasında retina yüzeyindeki damarlardan kaynaklanan ve "pop corn" adı verilen küçük izole tomurcuklanmalar görülebilir (Resim 4).



Resim 4: Evre 2 Ridge (kalkık kenar) ve popcorn lezyonlar (Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.)

EVRE 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon)

Evre 3'te ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon veya yeni damar oluşumu, ridge arka sınırından vitre içine doğru uzanır. Evre 3'ün şiddeti vitreye uzanan ekstraretinal fibrovasküler dokuya göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere ayrılır (Resim 5).

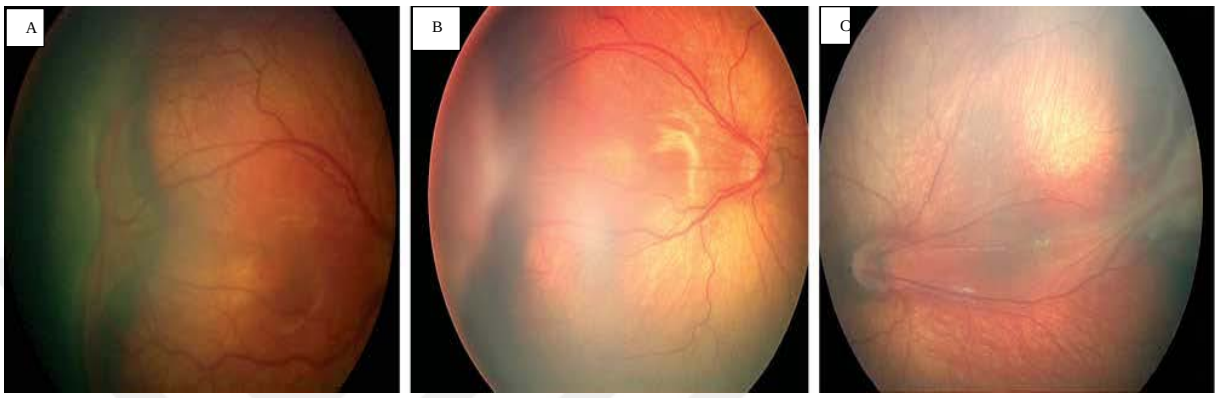


Resim 5: Değişen şiddette evre 3 PR'a ait fundus fotoğrafları. A) Evre hafif 3 PR B) Orta şiddette evre 3 PR, ridge'in arkasına uzanan parmaksı çıkıntılar mevcut C) Orta şiddette evre 3 PR D) Orta şiddette evre 3 PR, ridge'in arkasında vitreye uzanan ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon E) Ağır evre 3 PR, vitre içine belirgin neovasküler doku infiltrasyonu F) Ağır evre 3 PR, vitreye infiltre olmuş fibrotik proliferasyon. (Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.)

EVRE 4 (Subtotal Retina Dekolmanı)

Dekolman sıvı veya efüzyona bağlı olarak eksüdatif ya da fibrovasküler dokunun traksiyonuna bağlı olarak traksiyonel tarzda olabilir (Resim 6).

Evre 4A: Ekstrafoveal retina dekolmanı. Periferde, santral makülayı tutmadan oluşan konkav, traksiyonel tipte bir dekolmandır. Genelde bu dekolmanlar ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonların olduğu, vitre traksiyonu olan alanlarda meydana gelir.
Evre 4B: Foveayı Tutan Subtotal Retina Dekolmanı. Fovea tutulumu olduğundan görsel prognozu kötüdür.



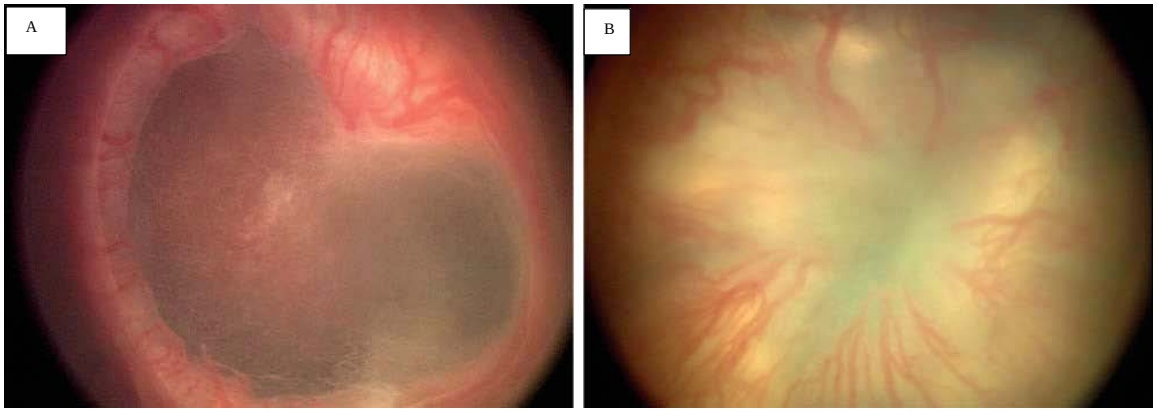
Resim 6: Subtotal retina dekolmanı. A) Evre 4A PR B) Evre 4B PR C) Evre 4B PR ve temporal çekinti. (Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.)

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.

Anterior	**Posterior**
Açık	Açık (en sık)
Kapalı	Kapalı
Açık	Kapalı
Kapalı	Açık (en nadir)

Kapalı tünel tipi total dekolmanda retina 360 derece kollabe olarak optik sinir ile lens arasında lineer kitle oluşturur. Açık tünel tipinde lensten optik sinire kadar uzanan açıklık, retina dekolmanı ile çevrilidir. Kapalı tünel retina dekolmanı tipinde fonksiyonel vitreus kavitesi çok az veya yoktur, açık tünel tipinde ise fonksiyonel vitreus kavitesi bulunur. Kapalı tünel tipi retina dekolmanı daha sık gözlenir. Dekolmanın tipi ultrasonografi ile belirlenebilir (Resim 7).

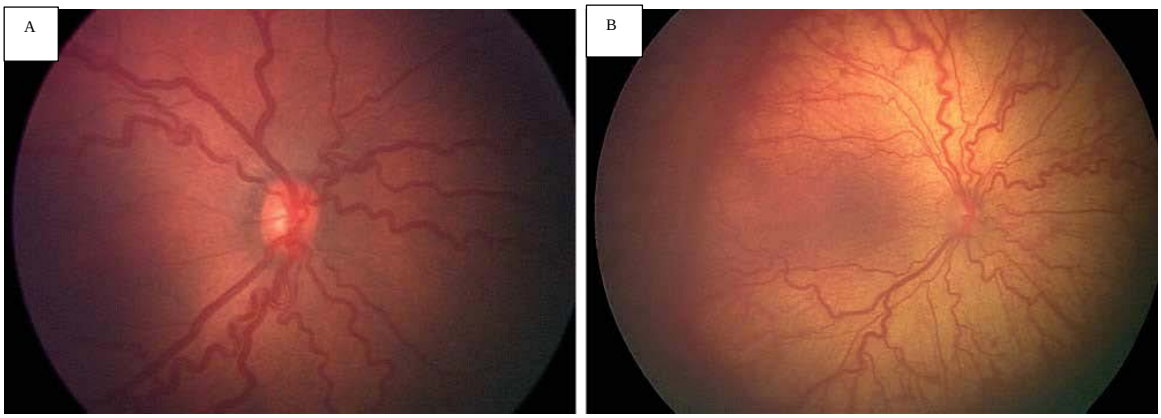


Resim 7: Evre 5 PR. A) Açık-açık total retina dekolmanı; B) Açık-kapalı total retina dekolmanı. (Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.)

d) Artı hastalık varlığı (plus):

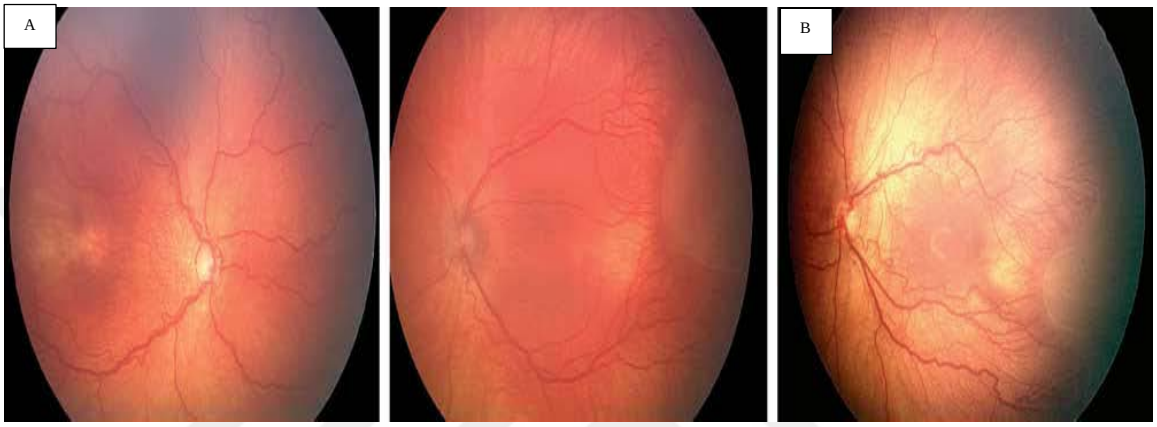
Prematüre retinopatisinin akut fazlarında, arka kutup damarlarında en az 2 kadranda periferik retina damarlarının genişlemesine ve kıvrımlanma (tortüozite) artışına, iris damarlarında dolgunlaşmaya, pupiller rijiditeye ve vitreus bulanıklaşmasına (haze) yol açar (Resim8).

Artı hastalık, artmış kan akımı için olan uyarıya cevap olarak ortaya çıkar. Genellikle retinadaki iskemik uyaranlar sonucu gelişen bir neovasküler şant mevcuttur. Herhangi bir evrede artı hastalık görülebilir. Artı hastalığı varlığı evre numarasından sonra "+", yokluğu ise "-" işareti ile belirtilir. Artı hastalık klinik olarak önemli olup şiddetli hastalığın göstergesidir ve kötü görsel sonuç ile ilişkilidir.



Resim 8: Artı hastalık örneklerini gösteren fundus fotoğrafları. A) Arka kutupta arterlerde kıvrımlanma artışı ve venlerde genişlemenin olduğu artı hastalık örneği B) Artı hastalık ile birlikte PR. (Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.)

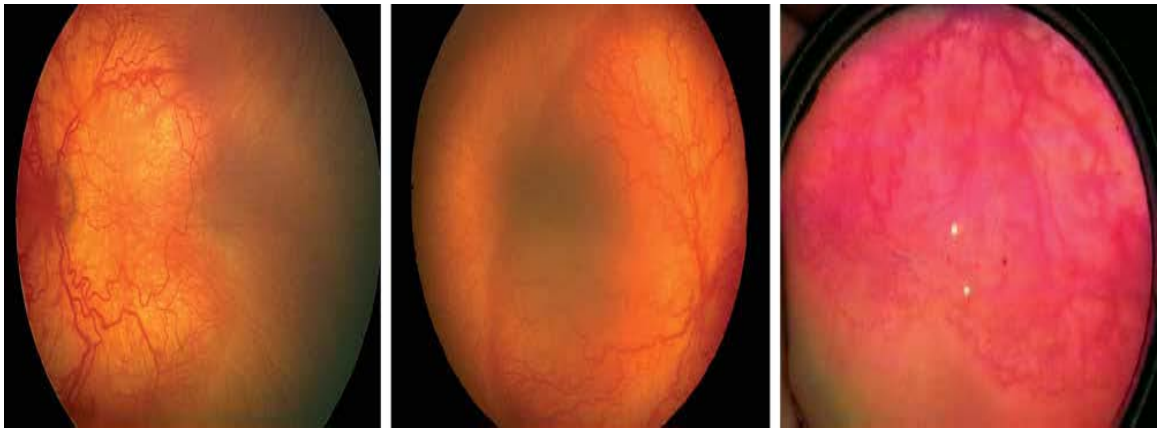
Pre-plus hastalık: Arka kutup damar anomalisinin artı hastalık tanımlaması için yeterli olmadığı ancak normale göre venöz genişleme ve kıvrımlanma artışının fazla olduğu durumlardır (Resim9). Zamanla pre-plus hastalık, artı hastalığa dönüşebilir.



Resim 9: "Pre-plus hastalık" örnekleri. A) Arka kutupta damarlarda normalden fazla kıvrımlanma artışı ile karakterize pre-plus hastalık B) Evre 2 PR ile birlikte pre-plus hastalık. (Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.)

Agresif Posterior ROP

Agresif posterior ROP, posterior retinada nadir görülen, hızla ilerleyen, şiddetli bir retinopati şeklidir. AP-ROP sıklıkla zon 1'de görülür ancak zon 2'de de olabilir. Gelişiminin erken evrelerinde arka kutup damarlarında tüm kadranlarda genişleme ve kıvrımlanma artışı görülür. Retina damarlar arasında şantlar oluşur ve bunlar arka kutup ile sınırlı değildir (Resim 10). AP-ROP'un bir diğer önemli özelliği, I'den III'e klasik evre sıralamasını takip etmemesidir. Tedavi edilmediğinde genellikle evre 5'e ilerler. Bu hızlı seyirli retinopati daha önce "rush disease" veya "tip II PR" olarak ifade edilmiş ancak bu tanımlama spesifik olarak ICROP'a dahil edilmemiştir.



Resim 10: AP-ROP örnekleri. A) Arka yerleşim, belirgin artı hastalık ve orta şiddette proliferatif retinopati (Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.)

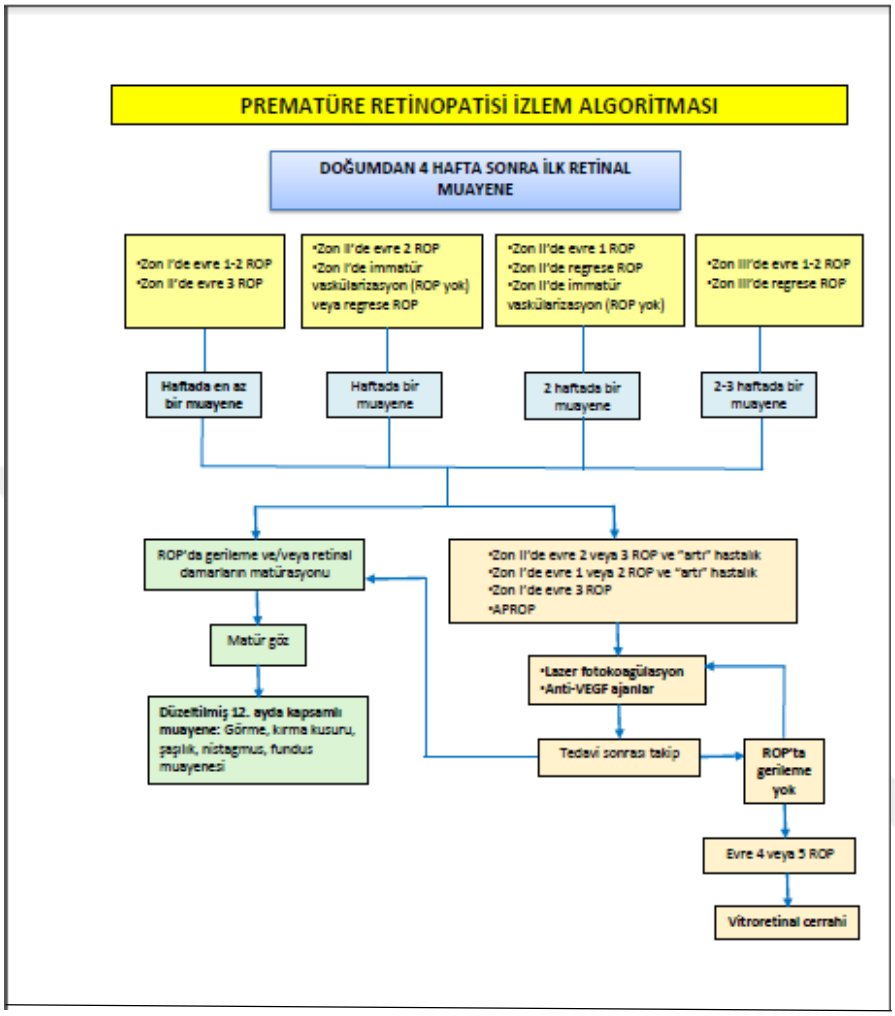
CRYO-ROP çalışmasında Treshold (eşik hastalık) tanımlanmıştır [15].

Treshold (eşik hastalık): 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.
Pre-treshold (Eşik öncesi hastalık) ise ETROP çalışmasında tanımlanmıştır. Pre-teshold hastalık Tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 alt gruba ayrılır [16].

TİP 1 (YÜKSEK RİSKLİ PRE-TRESHOLD):
Zon1: Artı hastalığın bulunduğu herhangi bir evre veya artı hastalığın eşlik etmediği evre 3
Zon2: Artı hastalıkla birlikte olan evre 2 veya evre 3

TİP 2 (DÜŞÜK RİSKLİ HASTALIK):
Zon1: Artı hastalığın eşlik etmediği evre 1 veya evre 2
Zon 2: Artı hastalığın olmadığı evre 3

Tablo V: Türk neonataloji derneği prematüre retinopatisi izlem rehberi 2016



2.6.2. TEDAVİ

Prematüre retinopatisinde tedavi kriterleri, ETROP çalışmasının sonuçlarına göre yeniden belirlenmiştir. Bu çalışmada iki taraflı yüksek riskli eşik öncesi PR'li bebeklerin bir gözü erken tedavi grubuna alınırken, diğer göz eşik hastalık gelişimi sonrası tedavi edilmiştir. Çalışmaya göre tip 1 eşik öncesi hastalık için retinal ablatif tedavi desteklenirken, tip 2 eşik öncesi hastalık içinse ‟bekle ve gör'' yaklaşımı önerilmektedir [16].

PR tedavisi 3 kısımdan oluşmaktadır.

- Profilaktik tedavi
- Durdurucu tedavi

- Düzeltici tedavi

2.6.2.1. Profilaktik tedavi:

Prematüre retinopatisi için günümüzde etkinliği ispatlanmış profilaktik bir yöntem bulunmamaktadır. Prematüre retinopatisi ve oksijen arasındaki ilişkinin ortaya koyulması ile, oksijen kısıtlaması sonrası PR sıklığında azalma saptanmıştır. Doğumla birlikte monitörizasyona başlama, hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi – hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması, PR gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerdir [55].

Vitamin E, D-penisilamin gibi antioksidan tedaviler ve ışığa maruziyetin azaltılması gibi uygulamaların PR gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmış ve Vitamin E kullanımının PR'nin ciddiyetini azaltmakla beraber sepsis ve nekrotizan enterokolit riskini artırdığı bildirilmiştir. D-penisilamin ve ışığa maruziyetin azaltılmasının PR sıklığını azaltmadığı saptanmıştır [56].

2.6.2.2.Durdurucu tedavi:

Durdurucu tedavinin amacı VEGF üretimine sebep olan periferal avasküler retinanın ve retinal nöronların dondurularak veya lazerin termal etkisi ile VEGF seviyesinin azaltılmasıdır [57].

2.6.2.2.1.Kriyoterapi:

Prematüre retinopatisi tedavisinde ilk defa 1971 yılında Japonlar tarafından kullanılmaya başlanmıştır [58]. Kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon imkânının olmadığı veya lazer tedavisine engel olan zayıf pupil dilatasyonu, vitresi bulanıklığı gibi ortam opasitesi varlığında tercih edilebilir.

CRYO-ROP çalışmasında 1251 gram altında doğan ve gözlerinde eşik hastalık meydana gelen bebekler alınarak bebeklerin bir gözüne kriyoterapi yapılırken, diğer gözleri tedavisiz bırakılmış ve çalışmanın 10. yıl sonuçlarında tedavi edilen gözlerde total retina dekolmanı oranının %22 oranında sabit kaldığı, tedavisiz bırakılan gözlerde beşinci

yılda %36,8 olan total dekolman oranının 10. yılda artarak %41,4'e çıktığı saptanmıştır [15].

Tedavi sırasında göziçi basıncını artırıp santral retinal arter tıkanmasına neden olabileceği için skleraya fazla bastırılmamalıdır. Eşik hastalığın zon 1 veya zon 2 posteriorda olduğu olgularda kriyonun yeterince uygulanabilmesi için konjonktiva insizyonu yapılması gerekebilir.

Kriyoterapi sonrası artı hastalıkta birkaç gün içinde, ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonda ise 10-21 gün içinde gerileme gözlenir [59]. Günümüzde kriyoterapi yerini komplikasyon oranı daha az olan lazer fotokoagülasyona bırakmıştır.

Kriyoterapi sırasında saptanan oküler komplikasyonlar:

- Retinal, preretinal ve vitreus hemorajisi (%22,3), subkonjonktival hematom (%11,7)
- Konjonktival laserasyon (%5,3)
- Retinal yırtık (%3,1)
- Santral retinal arterde geçici tıkanıklık (%0,4)
- Hedef bölge dışının dondurulması (%0,8)
- Tunika vaskülosa lentisin dilatasyonu (%0,4)
- Görme alanında daralma

2.6.2.2.2. Lazer fotokoagülasyon:

Lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemi olup akut prematüre retinopatisinin tedavisinde ilk kez 1967 yılında Nagata ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır [60]. Lazer fotokoagülasyon ile avasküler ablasyon sonucu hipoksik retina ortadan kaldırılır ve vaskülar endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) salınımı önlenir [61].Lazer fotokoagülasyon tedavisi "eşik hastalık" ve yüksek riskli "eşik öncesi" hastalıkta endikedir [62]. Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyon kriterleri çok merkezli ETROP çalışma grubu tarafından belirlenmiştir. Bu kriterlerde yüksek risk taşıyan eşik öncesi PR bulguları da dikkate alınmıştır [50].

Lazer tedavisi sonrası ağrı, apne, bradikardi, kemozis, vitreus içi hemoraji, enfeksiyon, iris ve lens yanıkları, katarakt, posterior sineşi, glokom, görme keskinliğinde ve sıklıkla görme alanında azalma görülebilir. Katarakt diod lazer tedavisi uygulanan vakalarda argon lazer tedavisi uygulanan vakalara göre daha az görülür. Özellikle AP-

ROP vakalarında uygulanan yoğun lazer sonucu ender olarak hipotoni ile seyreden ön segment iskemisi de gelişebilir ve gözün kaybına yol açabilecek ciddi bir sorundur [63].

Bir çalışmada lazer tedavisi yapılan gözlerde görme keskinliğinin 0.4 ve üzerinde olma oranının kriyoterapi yapılan gözlere göre 6.91 kat fazla olduğu ve lazer tedavisi yapılan gözlerin krioterapiye göre sferik eşdeğer olarak daha az miyopik (-5.08 D'ye karşılık –3.05) olduğu saptanmıştır [61].

2.6.2.2.3. Anti VEGF tedavi:

Lazer fotokoagülasyon PR tedavisinde altın standart olmakla birlikte, anti-VEGF ajanların daha kolay uygulanması, hızlı cevap alınması, korneanın opak, vitreusun bulanık olduğu ve pupillanın dilate olmadığı durumlarda kullanılabilmesi, görme alanında daralma olmaması gibi avantajlarlarından dolayı son zamanlarda alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır [64]. Olası dezavantajları ise serum VEGF düzeylerinde geçici düşmeden dolayı normal retinal vaskülarizasyonunda bozulma ve beyin, akciğer ve böbrekde de VEGF seviyesinin düşmesine de neden olmasıdır [65]. Evre 4'e ilerlemiş vakalarda retina dekolmanının artmasına ve evre 5'e geçmesine neden olabileceğinden uygulama zamanlaması önemlidir. Minimum etkin dozu bilinmemekle birlikte genellikle yetişkinde kullanılan dozun yarısı uygulanmaktadır (Bevacizumab: 0.675mg/0.025 mL, Ranibizumab: 0.25mg/0.025 mL). Anti-VEGF ajanların göz içinde yarılanma ömrü ortalama 10-14 gündür. Neovasküler sürecin en belirgin olduğu 32-38. haftalar arası bu ilaçların bir kez uygulanması ile yeterli tedavi etkinliğinin sağlanabileceği düşünülmektedir [66]. Bevacizumab tedavisi sonrası ise geç rekürrensler görülmüştür bu nedenle bevacizumab tedavisi sonrası takiplerin daha uzun süreli yapılması gerektiği bildirilmiştir [67].

Anti-VEGF tedavi etkinliğinin değerlendirildiği geniş vaka serili en önemli çalışma olan BEAT-ROP çalışmasında, Zon II PR vakalarına kıyasla özellikle Zon I evre 3+ PR vakalarında anti-VEGF tedavi etkinliğinin lazer tedavisine oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir [64]. Wu ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada 162 yüksek riskli eşik öncesi PR olan gözlere anti-VEGF enjeksiyon uygulanmış, 14 gözde ilave lazer gereksinimi olmuş ve çalışma sonunda %2 oranında retina dekolmanı görülmüştür [65].

Ayrıca Anti-VEGF tedavi sonrası, lazer tedavisine kıyasla daha az oranda myopi görülmesi de avantaj olarak sayılabilir [68].

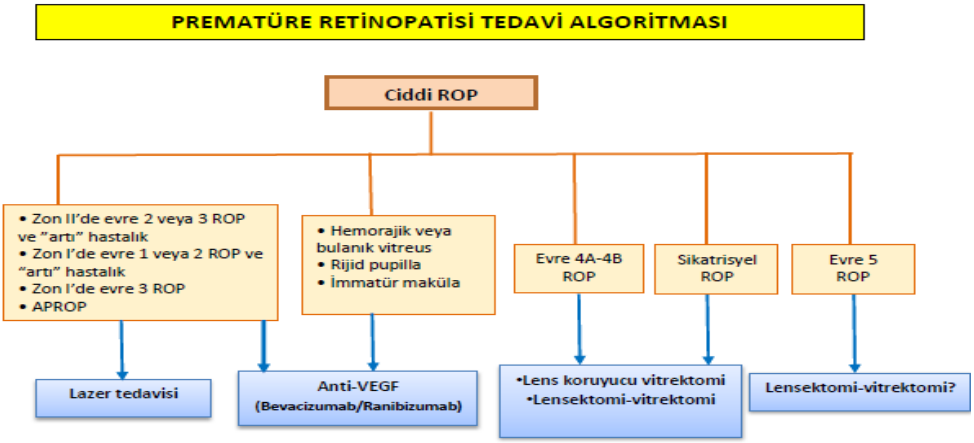
2.6.2.3. Düzeltici tedavi:

2.6.2.3.1. Cerrahi tedavi:

Prematüre retinopatisinde görülen retina dekolmanı seröz ya da traksiyoneldir. Regmatojen retina dekolmanı ise tedavi edilen olgularda geç komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Prematüre retinopatisinde oluşan seröz dekolmanın sebebi ekstraretinal fibrovasküler dokudan salınan seröz sıvının birikmesi, traksiyonel dekolmanın sebebi ise oluşan ilerleyici fibröz proliferasyondur. Prematüre retinopatisi subtotal veya total dekolmana (evre 4, evre 5) ilerlerse retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için vitreoretinal cerrahi girişimler yapılır. Vitreoretinal cerrahi planlanan olgularda, cerrahinin zamanlaması önemlidir. Bu konuda çeşitli görüşler olmakla birlikte, cerrahinin aktif safha yatıştıktan sonra planlanması daha uygun gibi görünmektedir; çünkü aktif safhada iris ve retina damarlarındaki dilatasyon ve belirginleşme cerrahi sırasında çok kolay kanamaya yol açarak cerrahinin başarısını azaltmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin hastaların %72'sinde "ışığın algılanmasını" ve yaklaşık %15'inde 20/300 veya üzeri görme keskinliği sağladığı bildirilmiştir.

Cerrahi sonrası makülanın korunduğu evre 4A gözlerde, evre 4B ve evre 5'e göre daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Evre 4B veya evre 5 PR'de retina dekolmanına yönelik cerrahi sonucu, retina yatışıklığının sağlanması ile anatomik başarı elde edilebilse de görme keskinliği nadiren 0.5'in üzerine çıkmaktadır [69].

Tablo VI: Türk neonataloji derneği prematüre retinopatisi rehberine göre PR de tedavi algoritması



2.6.3. PROGNOZ

Hastalığın seyri değişken olup spontan regresyon olguların % 85'inde gözlenir [16]. Zon I başlangıçlı, hızlı seyirli hastalık, "artı" hastalık ve retina dekolmanı kötü prognoz göstergesidir. Zon II başlangıçlı ve yavaş seyirli hastalık genellikle tam iyileşme veya parsiyel retinal skar ile sonuçlanır. Zon III başlangıçlı olanlar en iyi prognozu gösterir ve tam iyileşme görülür [70].

PR gerilemesi genellikle postmenstrüel 38. haftalarda başlar, çoğunlukla vazoproliferatif fazdan fibrotik faza geçerek kendiliğinden geriler [71].

TABLO VII: ICROP'a göre gerilemeye bağlı fundus değişikliklerinin hafiften ağıra doğru sıralanışı [54]

I. Periferik değişiklikler
A. Vasküler
1. Periferik retina damarlanmasının tamamlanmaması
2. Retina damarlarının normal olmayan dallanması
3. Vasküler arklar
4. Telenjiektazik damarlar
B. Retinal
1. Pigmenter değişiklikler
2. Vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri
3. İnce retina
4. Periferik katlantılar
5. Vitre membranları
6. Lattis benzeri dejenerasyon
7. Retina yırtıkları
8. Traksiyonel ve yırtıklı retina dekolmanı
II. Posterior değişiklikler
A. Vasküler
1. Damarlarda kıvrımlanma artışı
2. Temporal damar yayında damarların düzleşmesi
3. Büyük temporal yay çıkış açısının azalması
B. Retinal
1. Pigmenter değişiklikler
2. Maküla distorsiyonu ve ektopisi
3. Maküla bölgesinde retinada perifere uzanan çekinti ve katlantı
4. Vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri
5. Vitre membranı
6. Retinanın optik disk üzerine sürüklenmesi (dragging)
7. Traksiyonel ve yırtıklı retina dekolmanı

2.7. KOMPLİKASYONLAR

Prematüre retinopatisinde yeterli oksijen desteği sağlanamadığında fotoreseptör hasarı meydana gelmekte ve buna bağlı retinada anormal rod fotoreseptör fonksiyonuna

neden olmaktadır. Fotoreseptörlerde enerji ve oksijen ihtiyacının artması ile retinal hipoksi artarak PR gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [72].

2.7.1. Görme azlığı:

Retina periferini tutan ve daha sonra gerileyen prematüre retinopatisi olgularında da görme keskinliği normal popülasyona oranla daha düşük bulunmuştur. Eşik hastalığa ulaşmış bebeklere yapılan tedavi hastalığın yıkıcı sonuçlarını önlemede başarı sağlarken, tedavinin maküler farklılaşma işlemini duraklamasına neden olduğu gösterilmiştir [73]. Prematüre retinopati geçiren bebeklerde maküler çekinti ve dekolman olmasa bile aynı yaştaki PR geçirmeyen prematüre bebeklere göre daha düşük görsel aktivite gösterdikleri saptanmıştır [74].

Maküler çekinti prematüre retinopatisi olgularda azalan görme keskinliğinin en önemli sebeblerindendir [75].

2.7.2. Glokom ve Katarakt:

Ön kamara sığlığı bulunan ileri evre PR vakalarında akut veya subakut glokom gelişebilir. Prematüre retinopatisi glokomu geniş lense bağlı pupiler blok nedeniyle tipik olarak kapalı açılı glokom olarak görülmektedir. Tüm iris lens diaframı öne doğru hareket eder, korneal temas izlenir. Bu glokom iridotomiye iyi cevap verir. İridotominin yetersiz kaldığında pars plana veya limbal yolla lensektomi önerilmektedir [76]. İlerleyici yüksek miyopi ile kalın lensin açıda daralmaya neden olması glokoma neden olabilmektedir [77]. CRYO-ROP çalışma grubunun bir yıllık izlem sonucuna göre katarakt görülme oranı %0.3, glokom oranı %16.3, kapalı açılı glokom oranı %7, açık açılı glokom oranı %5.8 ve neovasküler glokom oranı ise %3.5 olarak bildirilmiştir [15].

2.7.3. Şaşılık ve ambliyopi:

Strabismus oranı ileri evre olan ve posterior yerleşimli hastalarda daha sıktır. Ayrıca bu bebeklerde maküla ektopisi de yalancı şaşılık nedeni olabilir. Prematürelerde görülen ambliyopi nedenleri arasında izoametropi, anizometropi, şaşılık ve nistagmus sayılabilir. PR'li bebeklerde %23-47 oranlarında şaşılık bildirilmektedir [78].

2.7.4. Retina dekolmanı:

Anormal periferik vasküler değişiklikler, damarlarda tortiozite artışı, retina pigment epitel değişiklikleri, periferik retinada avasküler alanlar bulunması, temporal damar arklarında düzleşme bulunan gözler geç başlangıçlı retina dekolmanı için riskli gözlerdir [52].

2.7.5. Kontrast duyarlılıkta azalma:

Özellikle eşik hastalık gelişen ve kriyoterapi ile ablasyonu yapılan hastalarda kontrast duyarlılığın azaldığı fakat bunun kriyoterapi ile bağlantısını olmadığı anlaşılmıştır. Aynı hastalarda PR gelişiminin periferik görme alanında daralmaya da yol açtığı gösterilmiştir [51].

2.7.6. Prematüre retinopatisi ve Refraksiyon

Miyopi prematür bebeklerde bildirilen en sık refraktif bozukluktur ve sıklığı %6-9 arasında bildirilmiştir [79]. Miyopi bebeklik döneminde gelişir ve bundan sonra da devam eder. PR'ye ek olarak düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel yaş da miyopi gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır [80].

Prematüre bebeklerde miyopi oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte globun aksiyel uzunluğunun artması, kornea yarıçapının azalması, ön kamara derinliğinin azalması ve lens kalınlığının artması, miyopi gelişiminde suçlanabilecek olası mekanizmalardır [81]. Aksiyal uzunluk prematüre bebeklerde tipik olarak miadında doğan bebeklere göre daha kısadır. Myopik PR'li erişkinlerde yapılan bir çalışmada aksiyal uzunluğun myopi derecesine göre beklenenden az olduğu ve korneal yarıçapının küçük olduğu görülmüştür. Sonuçta PR'li erişkinlerde myopiden en fazla sorumlu olan faktörün artmış korneal eğriliğin olduğunu düşündürmüştür [81]. Başka çalışmada PR'nin şiddeti ile miyopi insidansı arasındaki ilişkiye bakıldığında, Zon I ve II'de PR saptanan bebeklerde %44-45 oranında miyopi gelişirken, daha hafif PR'li bebeklerde miyopi insidansı %13 olarak bildirilmiş ve myopi gelişimi PR şiddeti ile bağlantılı olduğu saptanmıştır [82]. Altı yaşındaki PR'li çocuklar değerlendirildiğinde yüksek riskli eşik

öncesi PR'si olan çocukların %50'sinde 1.00 D ve daha üzeri değerlerde astigmatizma saptanmıştır [83].

2.8. PREMATÜRE RETİNOPATİSİ VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

Optik koherens tomografi erişkin retina hastalıkların tanısında kullanılan standart görüntüleme yöntemidir [84]. Son zamanlarda portable optik koherens tomografilerin geliştirilmesiyle prematüre ve matür bebeklerde retina görüntülemesi yapılmaya başlanmıştır. Erişkinlerden farklı olarak hareket kısıtlılığı ve fiksasyon zorluğu nedeniyle bebeklerde optik koherens tomografi çekimi daha zor yapılmamaktadır [85]. Optik koherens tomografinin kullanılması ile fovea maturasyon süreci ve retinal katların gelişimi daha iyi anlaşılmıştır. Prematüre bebeklerde foveal matürasyon postmenstruel 30-31 haftada geliştiği ve erişkin foveasına göre daha kalın olduğu tespit edilmiştir. Bu haftalarda fotoreseptör tabakanın ince olduğu bir kaç hafta sonra retinal hücrelerinin perifere doğru göç etmesiyle iç retina katları incelmeye başladığı ve foveal çukurluğun oluştuğu görülmüştür [86]. Foveal çukurluğun iç retina katlarındaki sentrifugal migrasyon ve kon hücrelerindeki sentripedal migrasyon sonucu meydana geldiği tespit edilmiştir [87]. İç retinal katlardaki migrasyonun postmenstruel 31 ve 42.haftalar arasında olduğu görülmüştür [88]. Prematurite, vasküler gelişim, foveal doku elastisitesi, intraokuler basınç, retinal gerilme gibi faktörlerin foveal gelişimi etkilediği saptanmıştır [89–91]. Dubis ve ark. prematüre bebeklerde foveal çukurluğun oluşumu postmentruel 43. Haftaya kadar devam ettiğini gözlemlemiştir [92]. Erişkin foveası ile preterm doğan çocukların foveası karşılaştırıldığında preterm doğan çocukların foveal çukurluğununu daha sığ olduğu, foveadaki iç retinal katların kaybolmadığı, retina tabakalarının daha kalın ve fotoreseptör tabakanın daha ince olduğu görülmüştür [93].

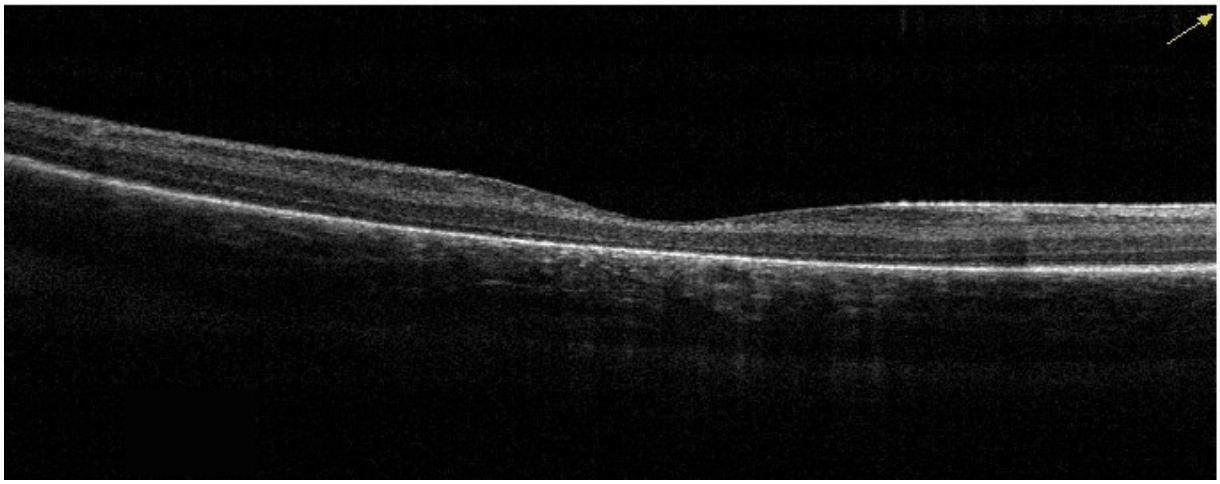
Wu ve arkadaşlarının çalışmasında prematüre retinopatisi geçirmiş bebeklerde çekilen optik koherens tomografide term bebeklere göre foveal kalınlıkta artış olduğu, foveal depresyon yokluğu ve iç retinal tabakaların kaybolduğu görülmüştür. Bu değişkliklerin düşük görsel aktivite ve yüksek refraksiyon bozukluklarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır [74].

Prematüre bebeklerde görülen maküler ödemin ilerleyen yaşlardaki refraksiyon değerleri üzerine etkisini saptamak için bu çalışmayı yapmayı planladık.

3.MATERYAL METOD

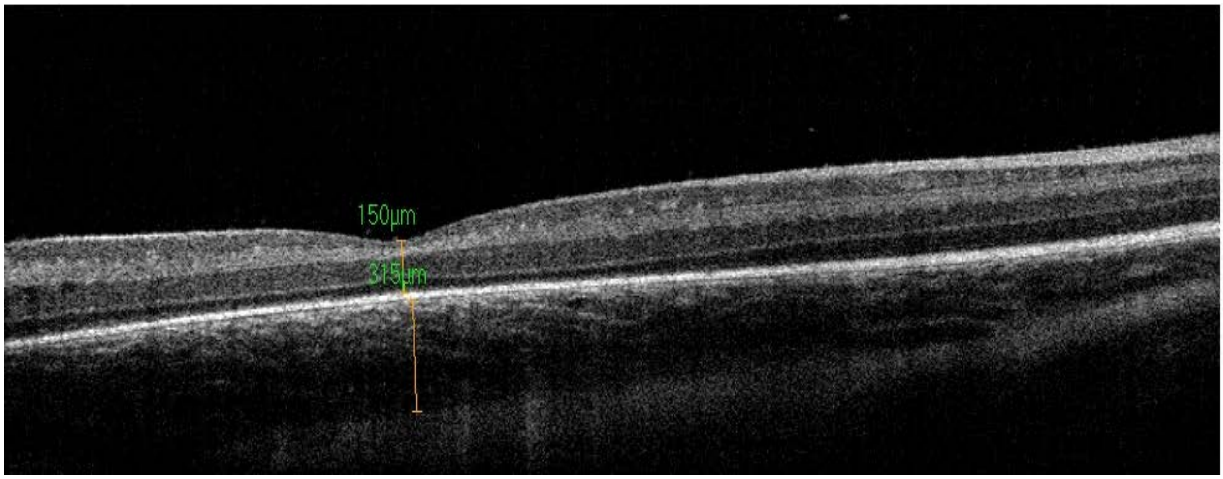
Ocak 2013-Ocak 2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz kliniğindeki prematüre retinopatisi tanı ve tedavi merkezinde tarama ve tedavi yapılmış 1500 bebeğin dosyası retrospektif olarak tarandı. Tarama yapılan bebeklerde konjenital glokom, konjenital katarakt, kornea ödemi gibi ön segment patolojileri ve koroidal kolobom, morning glory anomalisi gibi posteror segment anomalisi olan bebekler ve evre 4-5 PR olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Bin beş yüz bebekten 280 bebeğe retina muayenesi sonrasında optik koherens tomografi çekimi yapıldığı tespit edildi. Çalışmaya foveadan geçen optik koherens tomografi görüntüsü olan 217 bebeğin 434 gözü dahil edildi. Bebeklerin prematüre retinopatisi nedeniyle fundus muayenesi yapılıp ICROP'taki prematüre retinopatisi evrelemesine göre fundus bulguları kaydedildi. Maküla gelişiminin değerlendirmek için 36-42 haftalar arasında iVue portable SD OCT (Optovue; Freemont, CA) ile makülanın kesitsel görüntülemesi yapıldı. Maküla görüntülemesi hemşire yardımı ile supin pozisyonda göze belafarosto takılarak portable spektral optik koherens tomografi ile yapıldı. Görüntüleme esnasında topikal anestezi kullanılarak vertikal-horizontal kesitlerde maküla görüntülendi (Resim 10). Çekimlerdeki fovedan geçmeyen ve koroidoskleral bileşke seçilemeyen görüntüler çalışmaya dahil edilmedi.



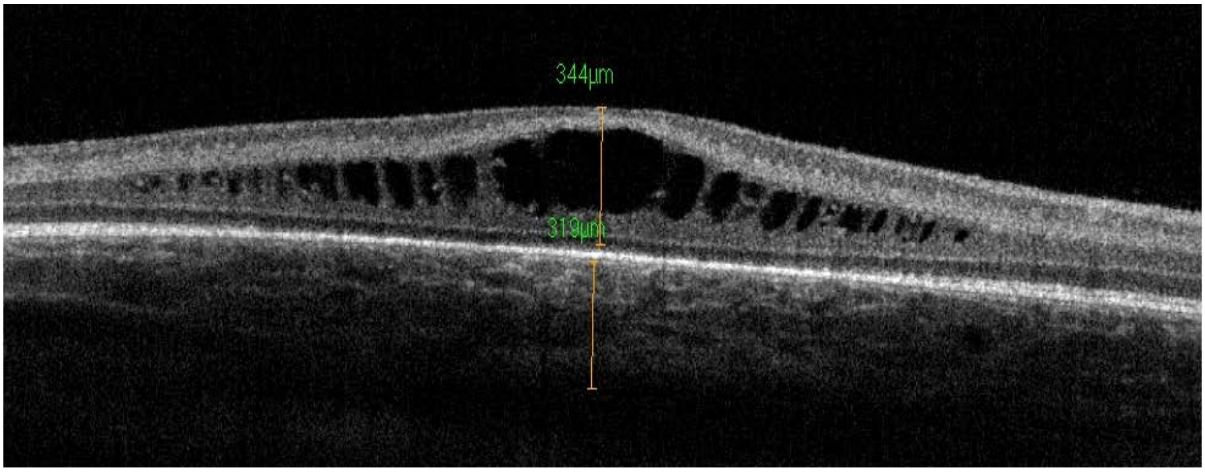


Resim 10: Bebeklerde optik koherens tomografi çekimi ve bir bebeğe ait OKT görüntüsü

Optik koherens tomografide 800-nm merkezi ışık kaynağı kullanılarak 5 nm aksiyel çözünürlükte 2 şekilde maküla görüntülemesi yapıldı. İlk görüntüleme 6x6mm'lik retinal map ikinci olarak 2x6mm'lik crossline çekim yapıldı. İnternal limitan membrandan retina pigment epiteline kadar olan maküla kalınlığı (Resim 11), retina pigment epitelinden koroidoskleral bileşkeye kadar olan koroid kalınlığı mesafeleri cihaz tarafından verilen ölçüm kalemiyle aynı kişi tarafından farklı zamanlarda ölçüldü (Resim 12).

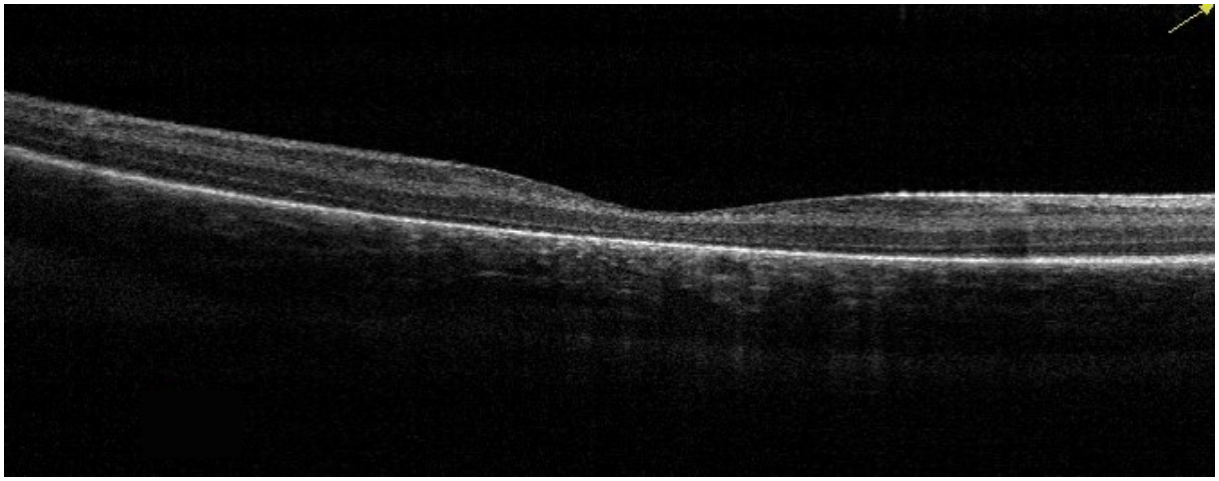


Resim 11: Maküla kalınlığı; internal limitan membrandan retina pigment epiteline kadar olan ölçüm

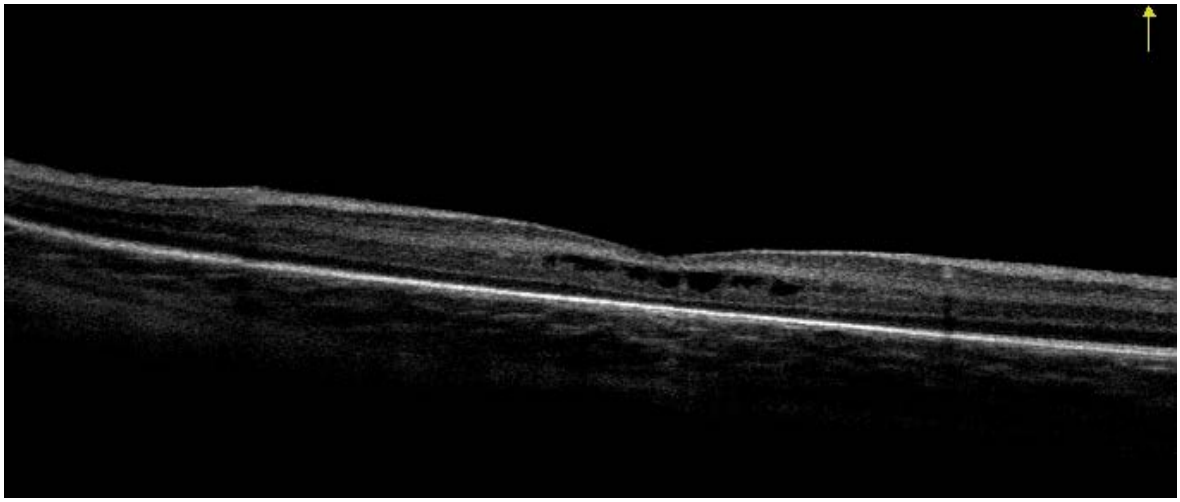


Resim 12: Koroid kalınlığı; retina pigment epitelinden koroidoskleral bileşkeye kadar olan ölçüm

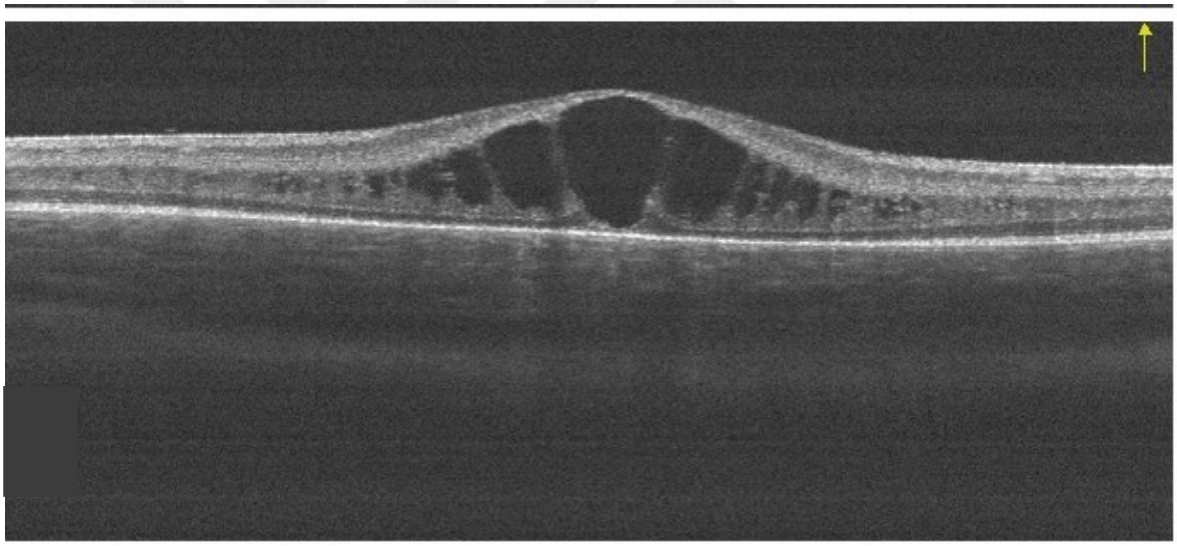
Optik koherens görüntülemedeki maküla kalınlığı, koroid kalınlığı ve maküler ödem derecesi kaydedildi. Bebekler görüntülemedeki maküler ödem derecesine göre, ödem görülmeyenler (resim 13), maküla konturunu bozmayan kistoid değişiklikler Tip A ödem (resim 14) ve kubbe şeklinde kistoid maküler Tip B ödem (resim 15) olarak 3 gruba ayrıldı.



Resim 13: Makülada ödem görülmeyen optik koherens tomografi görüntüsü



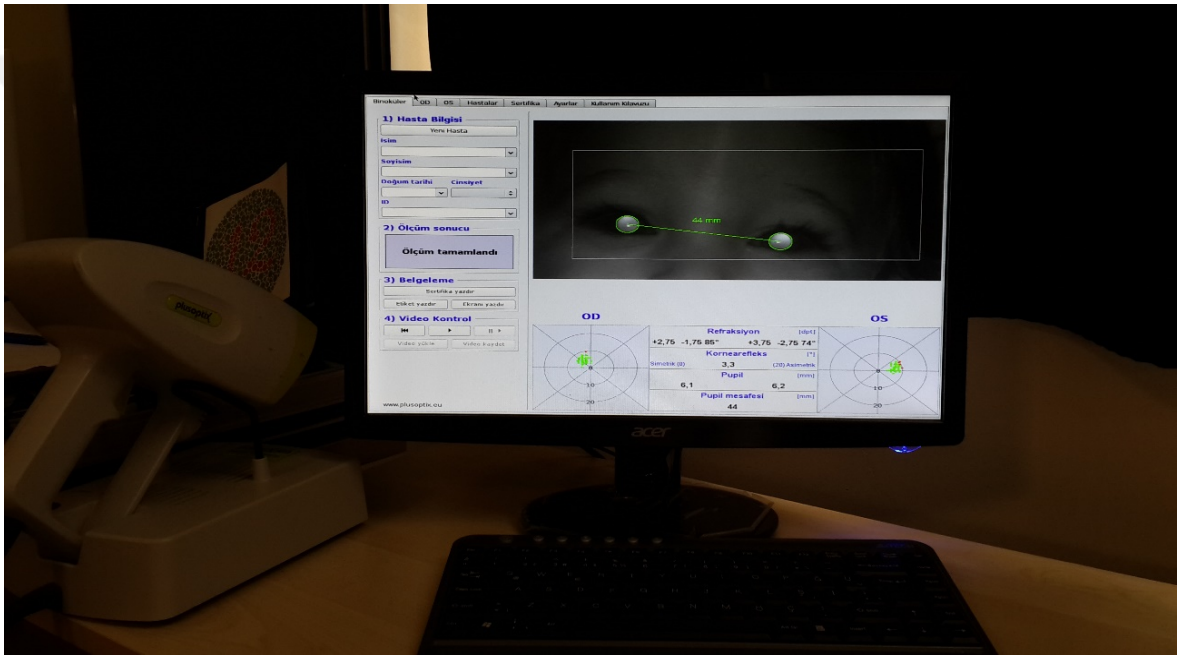
Resim 14: Makülada konturu bozmayan kistoid değişiklikler Tip A ödem optik koherens tomografi görüntüsü



Resim 15: Makülada kubbe şeklinde kistoid maküler Tip B ödem optik koherens tomografi görüntüsü

Yenidoğan döneminde optik koherens tomografi çekimi ve fundus muayenesi yapılan bebeklerin 1.2. ve 3. yaş takiplerinde refraksiyon ölçümleri yapıldı. Refraksiyon ölçümünde hataya sebep olabilecek geçirilmiş cerrahi öyküsü, ptozis, nistagmus, kornea yüzey hastalıkları, katarakt gibi ön segment patolojileri ve vitreus opasitesi, retina dekolmanı gibi arka segment patolojileri bulunanlar ve ölçüm alınamayan bebekler

çalışmaya dahil edilmedi. Refraksiyon ölçümleri sikloplejі öncesi ve sonrası fotorefraktör (Plusoptix A09®, Plusoptix GmbH, Nuernberg, Germany) ile 3 kere tekrarlandı. Skiaskopi değerine en yakın değerler kaydedildi (Resim 16). Sikloplejі uygulaması için 10 dakika aralıklarla her iki göze 3 kez damlatılan Siklopentolat HCl %1 damla kullanılarak son damladan 45 dakika sonra refraksiyon ölçümleri yapıldı. Refraksiyon ölçümlerindeki sikloplejin öncesi ve sonrası sferik değer, silindirik değer, aks ve sferik ekivalan ölçümleri kaydedildi. Sferik ekivalan (SE) tespiti için 'SE=Sferik değer+silindirik değer/2' formülünden yararlanıldı.



Resim 16: Fotorefraktometre ile refraksiyon ölçümü

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan değerleri ile sunuldu. Kategorik verilerin analizinde beklenen değerin 5'den küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den büyükse Fisher's Exact Test (Fisher'ın Kesin Testi), küçük ise Pearson Chi-Square (Pearson Ki-Kare) Testi kullanıldı. Normallik varsayımı Shapiro Wilks Testi ile değerlendirildi. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösterip göstermeme durumuna göre iki grup için Bağımsız t testi ve Mann Whitney U testleri; ikiden fazla grup karşılaştırmaları için ANOVA ve Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Anlamlı çıkan farkın sonucunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn prosedürü uygulandı. Ordinal veya sayısal değişkenler arasındaki ilişki, Spearman Korelasyon Testi ile incelendi. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik kurul onayı: Tez çalışması için Sağlık Bakanlığı Üniveristesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 30.06.2016 tarihli 12/11 nolu karar ve ANEAH.EK. 2016/165 sayılı belge ile onay alınmıştır. Bu tez çalışması Helsinki Bildirisi'ne uygun olarak yapılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya, 280 bebekten foveadan geçen ve koroidoskleral bileşkesi seçilen optik koherens tomografi görüntüsüne sahip 217 bebeğin 434 gözü dahil edildi. Çalışmadaki 217 olgunun 114 erkek, 103 kız bebek, ortalama gestasyonel yaşı 30,2±2,79 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1454±506 gram olarak tespit edildi. Otuz iki bebekte annenin preeklampsi geçirdiği, 28 bebeğe doğum esnasında resüsitasyon yapıldığı, 99 bebekte respiratuar distress sendromu (RDS) geliştiği, 21 bebekte Patent duktus arterious (PDA) saptandığı, 66 bebeğe fototerapi verildiği, 43 bebekte apne öyküsü,11 bebeğin pnömoni geçirdiği, 75 bebekte kafein kullanımı, 21 bebekte Nekrotizan enterekolit (NEK) geliştiği, 8 bebekte intraventriküler kanama (İVK) öyküsü, 27 bebekte kortikosteroid kullanımı,13 bebekte A vitamini kullanımı, 80 bebeğin Total parenteral nutrisyon (TPN) aldığı tespit edildi.

Prematüre retinopatisi geçiren bebeklerin gestasyonel yaşının ve doğum ağırlığının PR geçirmeyen bebeklere göre daha düşük olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı saptandı (tablo VIII).

Tablo VIII: Prematüre retinopatisi ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ilişkisi

	PR	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. hata ortalaması	p değeri
Gestasyonel yaş	Yok	124	31,70	1,99	0,17	0,00
	Var	93	28,25	2,47	0,256	
Doğum ağırlığı	Yok	124	1738,30	424,342	30,107	0,00
	Var	92	1071,45	323,899	33,768	

Zon 1'de ve Zon 2'de PR tespit edilen bebeklerin Zon 3 PR geçiren bebeklere göre daha düşük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına sahip olduğu görüldü (Tablo IX).

Tablo IX: Zon ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ilişkisi

		N	Ortalama	Std.Sapma	Std. Hata	%95 Güven Limiti		
						Alt sınır	Üst sınır	Pdeğeri
Gestasyonel yaş	Zon 3	125	31,70	1,995	0,179	31,35	32,06	0,00
	Zon1	11	27,45	2,841	0,856	25,54	29,36	
	Zon2	81	28,29	2,347	0,260	27,77	28,81	
	Total	217	30,23	2,792	0,189	29,85	30,60	
Doğum ağırlığı	Zon 3	125	1738,306	424,342	38,107	1662,87	1813,73	0,00
	Zon1	11	938,45	310,251	93,544	730,024	1146,88	
	Zon2	80	1084,38	322,032	36,004	1012,72	1156,05	
	Total	216	1454,27	506,613	34,470	1386,334	1522,22	

Evre ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında, evre artıkça doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşta azalma olduğu görüldü (Tablo X).

Tablo X: Evre ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında ilişki

		N	Ortalama	Std.Sapma	Std. Hata	%95 Güven Limiti		
						Alt sınır	Üst sınır	p değeri
Gestasyonel yaş	PR yok	124	31,70	1,99	0,17	31,35	32,06	0,00
	Evre1	27	29,11	2,136	0,411	28,26	29,95	
	Evre2	21	28,04	3,138	0,684	26,61	29,47	
	Evre3	45	27,84	2,225	0,331	27,17	28,51	
	Total	217	30,23	2,792	0,189	29,85	30,60	
Doğum ağırlığı	PR yok	124	1738,30	424,342	38,107	1662,87	1813,73	0,00
	Evre1	27	1243,70	281,098	54,097	1132,50	1354,90	
	Evre2	21	1008,85	302,248	65,956	871,275	1146,43	
	Evre3	44	995,636	324,541	48,926	896,966	1094,30	

Total	216	1454,27	506,613	34,470	1386,33	1522,22

Artı hastalık görülmeyen bebeklerin artı hastalık görülen bebeklere göre daha düşük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına sahip olduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo XI).

Tablo XI: Artı hastalığının gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkisi

	ARTI H.	N	Ortalama	Std.Sapma	Std.hata ortalaması	p değeri
Gestasyonel yaş	Yok	158	31,17	2,32	0,184	0,00
	Var	59	27,69	2,336	0,304	
Doğum ağırlığı	Yok	158	1630,37	449,866	35,789	0,00
	Var	58	974,55	300,870	39,506	

Ödem ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmadı. PR görülmeyen bebeklerde ödem görülme oranı %31 iken PR görülenlerde %46 olarak saptandı. PR ile maküler ödem arasında korelasyon tespit edildi (p:0,047). Prematüre retinopatisi evresine göre ödem varlığı bakıldığında PR olmayanlarda %31 oranında ödem görülürken, Evre 1 PR'de %41, Evre 2 PR'de %43, Evre 3 PR'de ise %48 oranında maküler ödem görüldü. Evre artıkça ödem görülme ihtimalinin artığı tespit edildi ve istatistksel olarak anlamlı saptandı (p:0,033).

Çalışma kapsamındaki bebekler refraksiyon ölçülen yaşlara göre 3 gruba ayrıldı. Bir yaş grubunda 104 bebek, 2 yaş grubunda 97 bebek, 3 yaş grubunda 79 bebek incelendi.

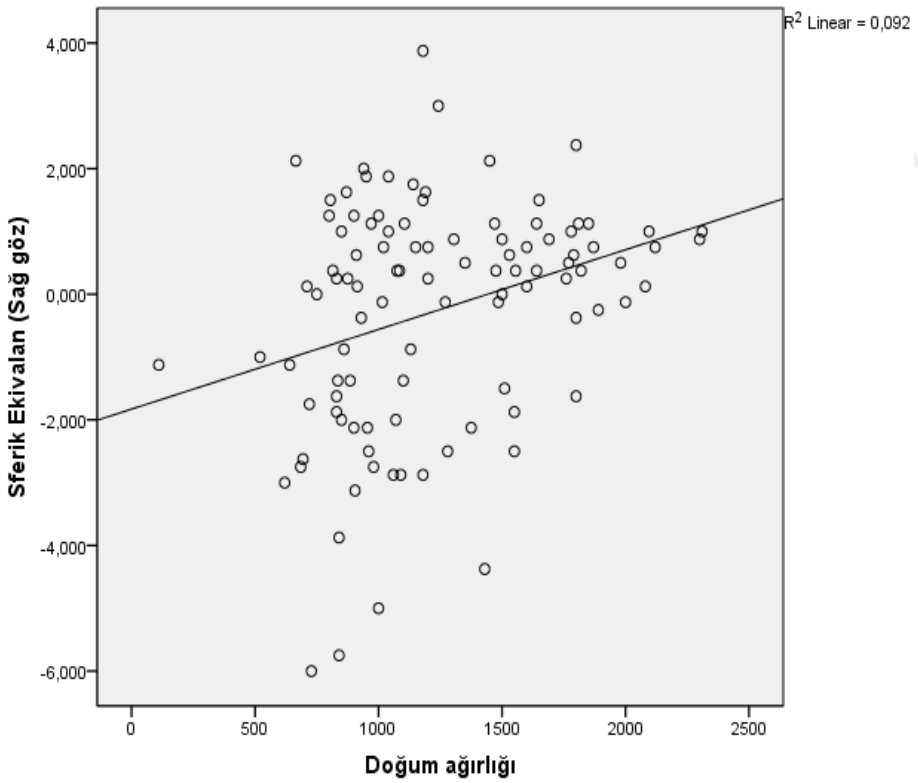
4.1 1 YAŞ GRUBU BULGULAR

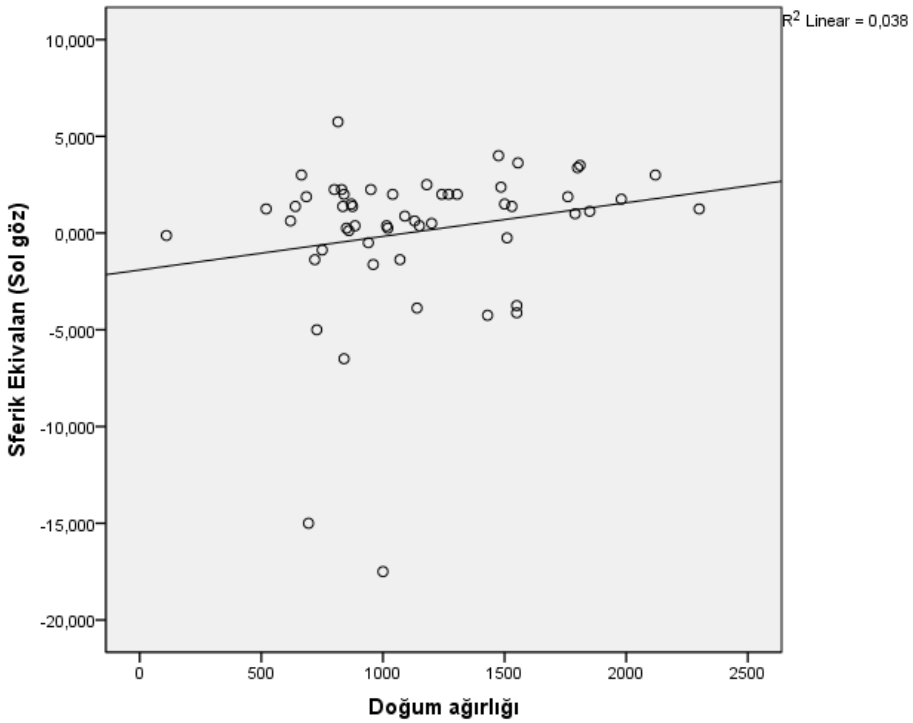
Bir yaş grubundaki 104 bebeğin 50'si kız 54'ü erkek ve bebeklerin ortalalama gestasyonel yaşı 29,31±2,99 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1222±433,206 gram olarak tespit edildi. Çalışma kapsamındaki 104 bebek incelendiğinde; 35 bebek te PR tespit

edilmezken 13 bebekte evre 1 PR, 17 bebekte Evre 2 PR, 39 bebekte evre 3 PR görüldü. Yüz dört bebekten 47 bebeğe PR tedavisi uygulandığı ve tedavi alan bebeklerin 2'sine sadece lazer tedavisi, 11 tanesine intravitreal enjeksiyon+lazer tedavisi, 34 tanesine de sadece intravitreal enjeksiyon tedavisi yapıldığı tespit edildi.

Optik koherens tomografi görüntüleri incelendiğinde sağ gözde 49 bebekte ödem tespit edilmezken; 22 bebekte maküla konturunu bozmayan Tip A ödem, 33 bebekte kistoid maküler Tip B ödem görüldü. Sol gözde ise 59 bebekte ödem görülmezken 12 bebekte maküla konturunu bozmayan Tip A ödem, 31 bebekte kistoid maküler Tip B ödem tespit edildi.

Bir yaştaki refraksiyon değerlerinin gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkisi incelendiğinde gestasyonel yaş ve sferik ekivalan arasında korelasyon saptanmazken (P:0,08), doğum ağırlığı ile sferik ekivalan arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi (p: 0,004) (Resim 17).





Resim 17: Doğum ağırlığı ile sferik ekivalan korelasyon grafiği

Prematüre retinopatisi geçirmiş bebeklerin 1 yaş refraksiyon değerleri geçirmemiş bebeklerin değerleri ile karşılaştırıldığında; PR geçiren bebeklerin daha miyopik refraksiyon değerlerine sahip olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0,002) (Tablo XII). Artı hastalık görülen bebeklerin görülmeyenlere göre daha miyopik olduğu tespit edildi (p: 0,001) (Tablo XIII).

Tablo XII: Prematüre retinopatisi geçiren bebeklerin refraksiyon sonuçları

	PR	N	Ortalama	Std.Sapma	Std.hata ortalaması	p değeri
SFERİK	Yok	35	0,7857	1,4854	0,25108	0,025
	Var	69	0,0036	1,76177	0,21209	
SİLİNDİRİK	Yok	34	-0,8897	0,60675	0,10406	0,027
	Var	69	-1,3841	1,33503	0,16072	
AKS	Yok	34	94,74	69,552	11,928	0,689
	Var	69	85,86	70,287	8,462	
SFERİK EKİVALAN	Yok	35	0,58214	0,931941	0,157527	0,002
	Var	69	-0,67029	2,040825	0,245687	

Tablo XIII: Artı hastalık geçiren bebeklerin refraksiyon sonuçları

	Artı H.	N	Ortalama	Std.Sapma	Std.hata ortalaması	p değeri
SFERİK	Yok	55	1,0091	0,96341	0,12991	0,005
	Var	48	-0,1667	2,61813	0,37789	
SİLİNDİRİK	Yok	53	-1,0142	0,5556	0,07632	0,014
	Var	48	-1,5052	0,99666	0,14385	
AKS	Yok	53	82,4	74,809	10,276	0,919
	Var	48	91,38	69,899	10,089	
SFERİK EKİVALAN	Yok	55	0,52045	0,840168	0,113288	0,001
	Var	48	-0,90885	2,593048	0,374274	

PR geçirmemiş bebeklerde ortalama sferik ekivalan değerleri +2,11±0,93 iken Evre 1 PR görülen bebeklerde ortalama sferik ekivalan değerleri +2,10±1,30 , Evre 2 PR görülen bebeklerde 0,19±2,24 , Evre 3 PR görülen bebeklerde -1,5±5,36 olarak tespit

edildi. Bebeklerde PR evresi artıkça sferik ekivalan değerinin miyopa kaydığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,008) (Tablo XIV).

Tablo XIV: Prematüre retinopatisi evresine göre refraksiyon değerleri

		N	Ortalama	Std.Sapma	Std. Hata	%95 Güven Limiti		
						Alt sınır	Üst sınır	p değeri
SFERİK	Yok	34	0,9559	0,96623	0,16571	0,6187	1,293	0,02
	Evre1	16	1,2656	0,94635	0,23659	0,7614	1,7699	
	Evre2	19	0,2632	2,16743	0,49724	-0,7815	1,3078	
	Evre3	34	-0,3015	2,69524	0,46223	-1,2419	0,6389	
	Total	103	0,4612	1,99931	0,197	0,0704	0,8519	
SİLİNDİRİK	Yok	32	-0,9063	0,52267	0,0924	-1,0947	-0,7178	0,031
	Evre1	16	-1,2031	0,6339	0,15847	-1,5409	-0,8653	
	Evre2	19	-1,4211	1,16086	0,26632	-1,9806	-0,8615	
	Evre3	34	-1,4926	0,8472	0,14529	-1,7882	-1,197	
	Total	101	-1,2475	0,82953	0,08254	-1,4113	-1,0838	
AKS	Yok	32	77,31	73,25	12,949	50,9	103,72	0,863
	Evre1	16	83,75	76,151	19,038	43,17	124,33	
	Evre2	19	81,79	76,076	17,453	45,12	118,46	
	Evre3	34	99,56	68,787	11,797	75,56	123,56	
	Total	101	86,66	72,296	7,194	72,39	100,94	
SFERİK EKİVALAN	Yok	34	0,52941	0,867696	0,148809	0,22666	0,83217	0,008
	Evre1	16	0,66406	0,755147	0,188787	0,26167	1,06645	
	Evre2	19	-0,44737	2,006636	0,460354	-1,41454	0,5198	
	Evre3	34	-1,03309	2,731048	0,468371	-1,986	-0,08018	
	Total	103	-0,14563	1,996328	0,196704	-0,53579	0,24453	

Zon ile refraksiyon değerleri karşılaştırıldığında ise Zon 3'deki bebeklerde ortalama sferik ekivalan değerleri 1,96±1,08 , Zon 1'deki bebeklerde -3,90±4,13 , Zon 2' deki bebeklerde -0,34±1,89 olarak tespit edildi. Zon 1 hastalık görülen bebeklerin zon 2 ve zon 3 hastalık görülen bebeklere göre daha miyopik olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0,001).

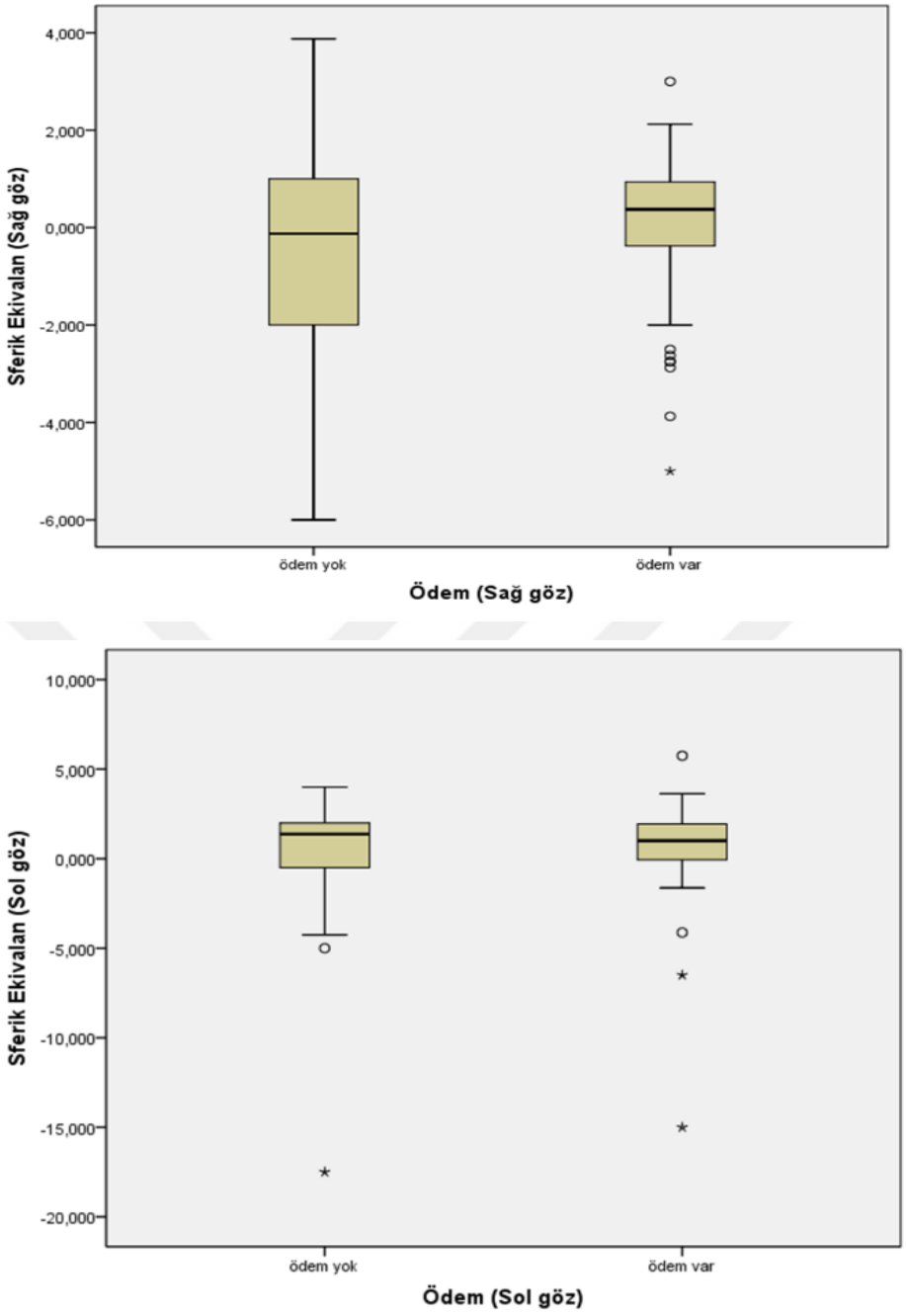
Prematüre retinopatisi nedeniyle tedavi almış bebeklerde ortalama sferik ekivalan değerleri -0,91±3,61 iken tedavi almamış bebeklerin ortalama değerleri 1,65±1,02 olarak

tespit edildi. Tedavi alan bebeklerin daha miyopik değerlere sahip olduğu görüldü (p:0,00) (Tablo XV).

Tablo XV: Prematüre retinopatisi için tedavi alan bebeklerin refraksiyon değerleri

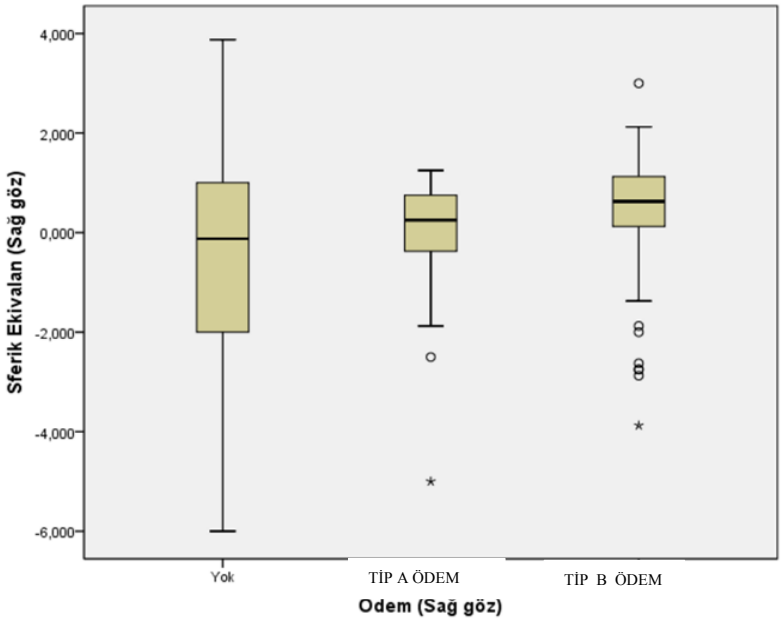
		N	Ortalama	Std.Sapma	Std.hata ortalaması	p değeri
SFERİK	Tedavi yok	57	0,7105	1,4093	0,18667	0,004
	Tedavi var	47	-0,2713	1,88949	0,27561	
SİLİNDİRİK	Tedavi yok	56	-0,8973	0,60823	0,08128	0,001
	Tedavi var	47	-1,6064	1,51599	0,22113	
AKS	Tedavi yok	56	92,34	71,095	9,5	0,636
	Tedavi var	47	84,55	68,813	10,037	
SFERİK EKİ	Tedavi yok	57	0,45833	1,12409	0,148889	0,00
	Tedavi var	47	-1,10638	2,163648	0,3156	

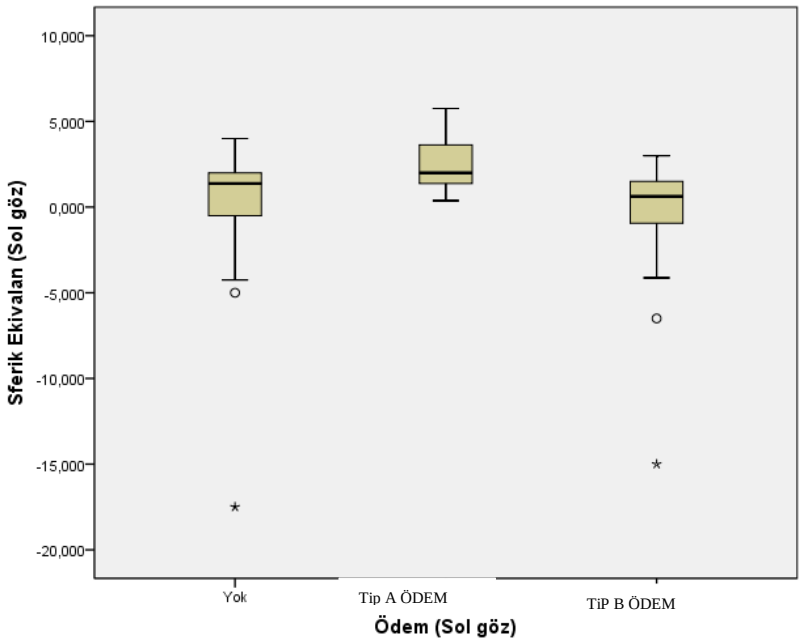
Sağ gözde maküler ödem ile refraksiyon değerleri arasında ilişki saptanmazken sol gözde maküler ödem olmayan bebeklerin sferik ekivalan değerleri -0,57±2,11 , ödem olan bebeklerin 0,406±1,69 saptandı. Sol gözde maküler ödem tespit edilen bebeklerde 1 yaşta daha hipermetropik sferik ekivalan değerlerine sahip olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0,005) (Resim 18).



Resim 18: Ödem ile sferik ekivalan ilişkisi

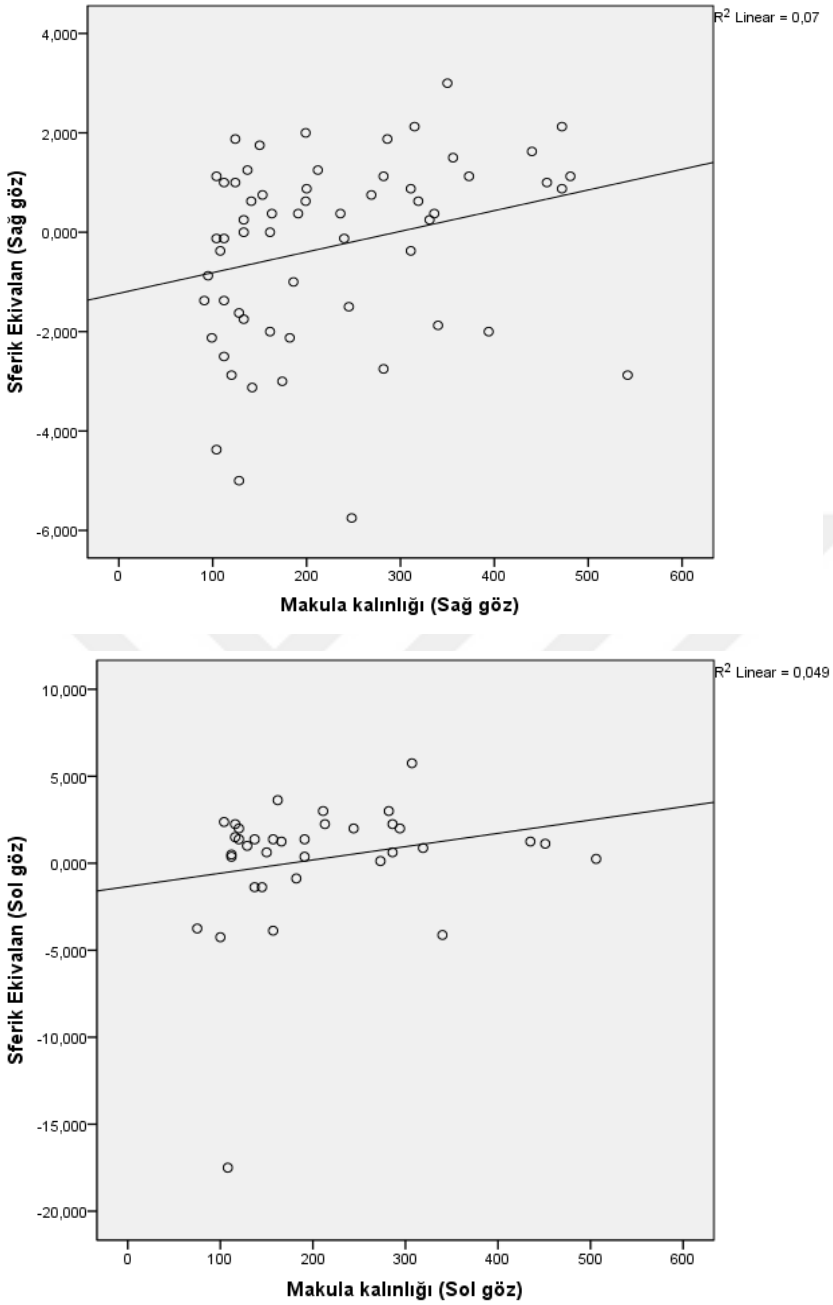
Ödem iki gruba ayrılarak incelendiğinde ise sol gözde maküler ödem olmayan bebeklerdeki ortalama sferik ekivalan değerleri -0,57±2,11 olarak görülürken Tip A ödem tespit edilen bebeklerde 0,91±1,29, Tip B maküler ödem görülen bebeklerde 0,209±1,81 olarak tespit edildi. Tip A ödem olan bebeklerde daha hipermetropik değerlere sahip olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0,001) (Resim 19). Sağ gözde ise refraksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.





Resim 19: Ödem derecesi ile sferik ekivalan ilişkisi

Optik koherens tomografi görüntülerinden elde edilen maküla ve koroid kalınlığı ile refraksiyon değerleri karşılaştırıldığında hem sağ hem de sol gözde maküla kalınlığı ve sferik ekivalan arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Maküla kalınlığı fazla olan bebeklerin 1 yaşındaki sferik ekivalan değerlerinin daha hipermetropik olduğu görüldü (Sağ p: 0,009 Sol p: 0,00) (Resim 20).

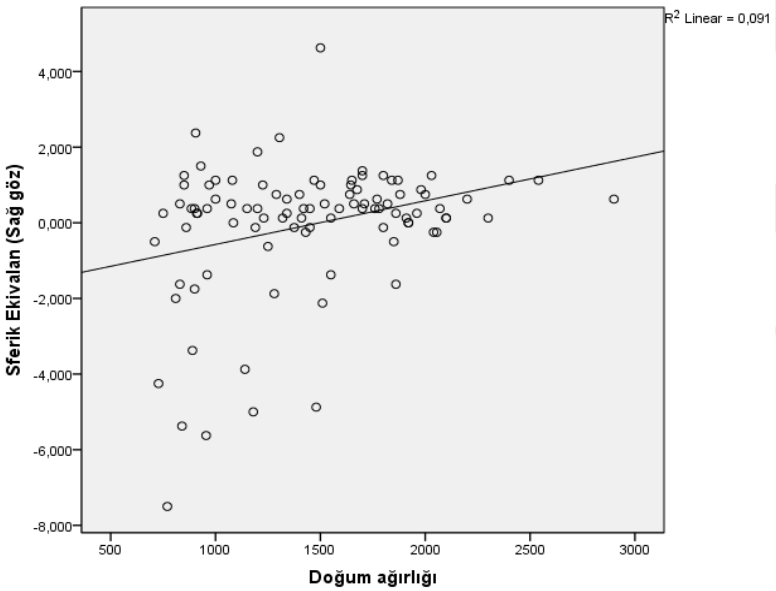


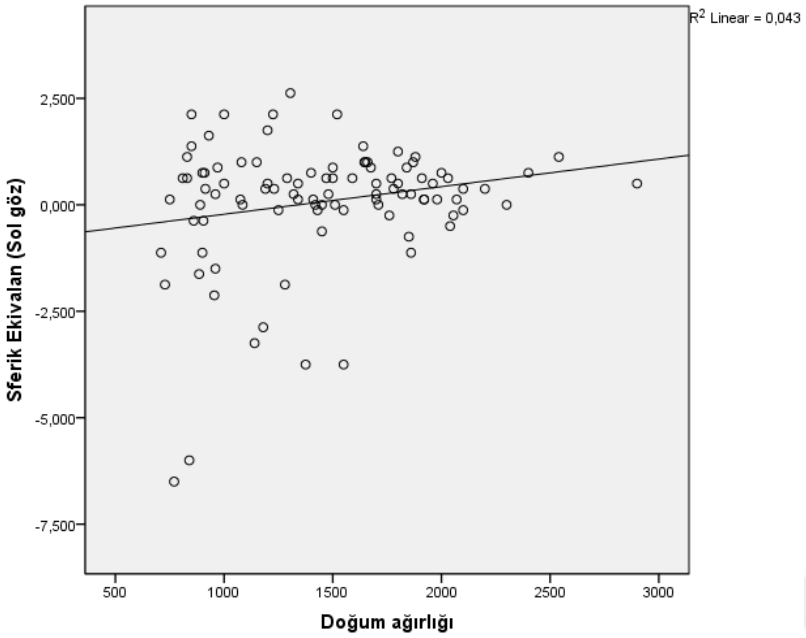
Resim 20: Maküla kalınlığı ile sferik ekivalan korelasyon grafiği

Koroid kalınlığı ile refraksiyon değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

4.2 2 YAŞ BULGULAR:

İki yaş grubuna dahil edilen 97 bebeğin 50'si kız, 47'si erkek, ortalama gestasyonel yaşları 30,28±2,47 hafta, ortalama doğum ağırlıkları 1480±481,6 gram olarak saptandı. İki yaş grubunda 59 bebekte PR bulunmazken 12 bebekte Evre 1 PR, 6 bebekte Evre 2 PR, 20 bebekte Evre 3 PR tespit edildi. Treshold PR tespit edilen 21 bebekten 18 bebeğe intravitreal enjeksiyon, 3 bebeğe lazer ve intravitreal enjeksiyon uygulandığı görüldü. İki yaşında her iki gözde ölçülen sferik ekivalan değerleri ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon tespit edildi (Gestasyonel yaş p:0,027 Doğum ağırlığı p:0,001) (Resim 21)



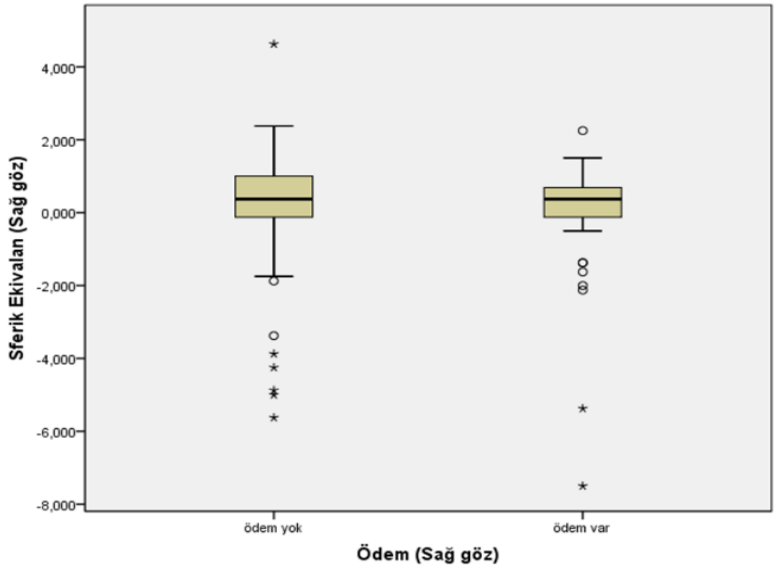


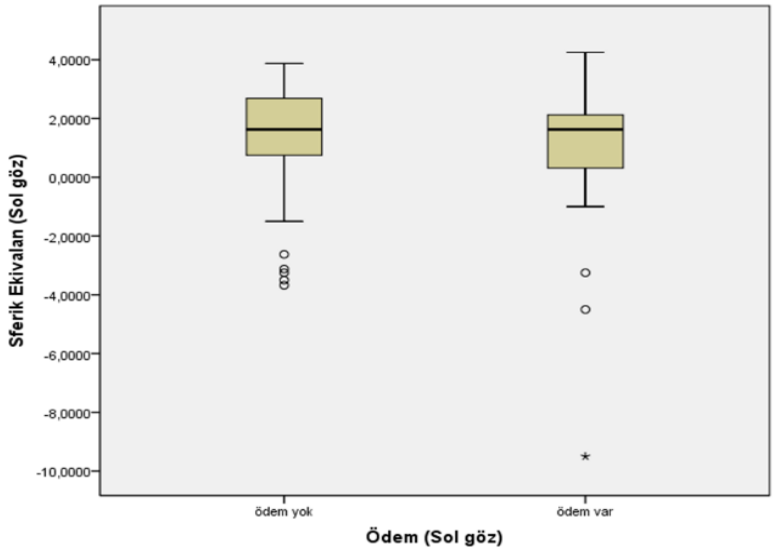
Resim 21: İki yaş sferik ekivalan ile doğum aralığı korelasyon grafiği

İki yaş refraksiyon değerlerinde de 1 yaş bulgularına benzer şekilde PR geçiren, zon değeri düşük ve evresi yüksek olan bebeklerin daha miyopik sferik ekivalan değerlerine sahip olduğu görüldü. Artı hastalık geçiren 24 bebeğin artı hastalık geçirmeyen bebeklere göre daha miyopik olduğu tespit edildi (p: 0,00).

Treshold PR nedeniyle tedavi almış bebeklerin 2 yaş sferik ekivalan değerinin -1,49±2,61 olduğu görülürken tedavi almayanların sferik ekivalan değerleri 0,34±1,23 tespit edildi. Tedavi alanların 2 yaşında da daha miyopik değerlere sahip olduğu görüldü (p: 0,00).

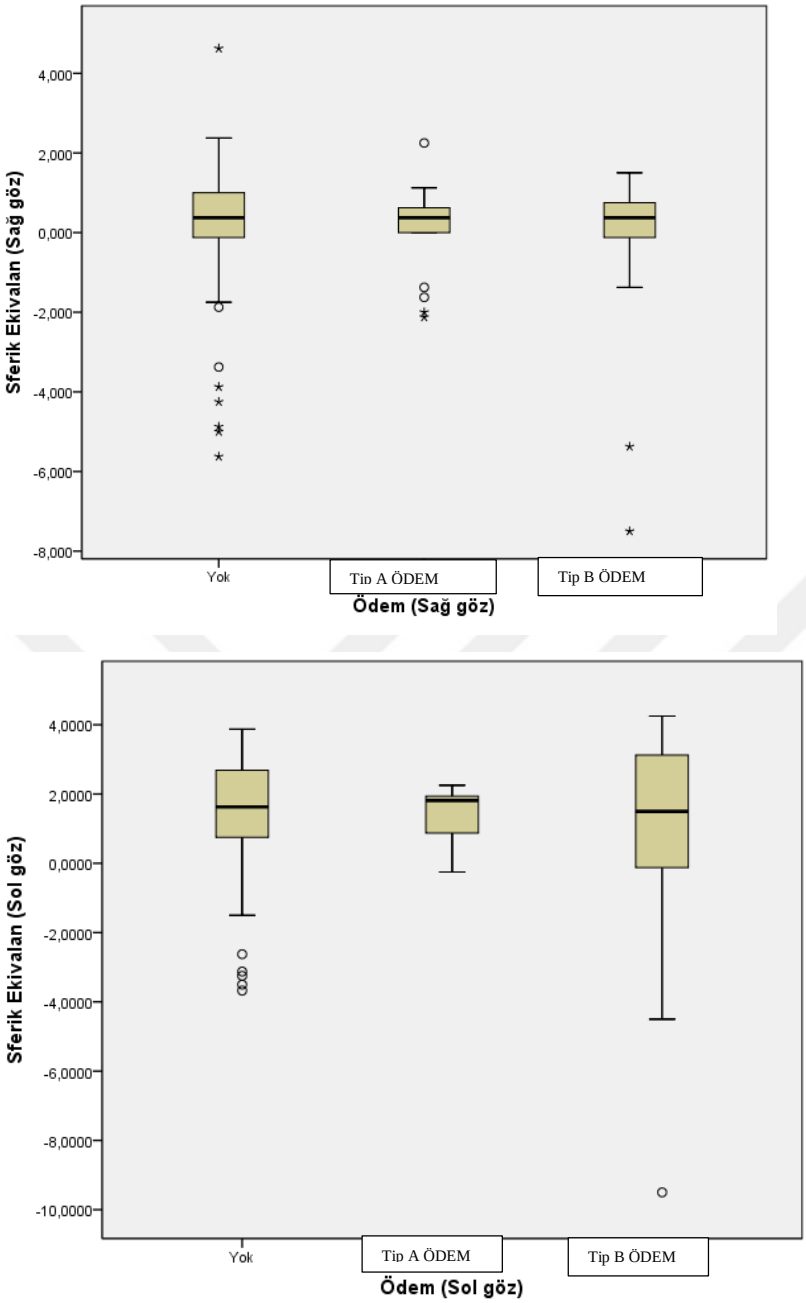
Ödem ve refraksiyon arasındaki ilişkiye bakıldığında 2 yaşta ödem olmayan bebeklerde ortalama sferik ekivalan değeri 1,05±2,63 iken ödem olan bebeklerde 1,56±2,34 olarak tespit edildi. Ödem olan bebeklerin sferik ekivalan değerlerinin daha hipermetropik olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Resim 22).





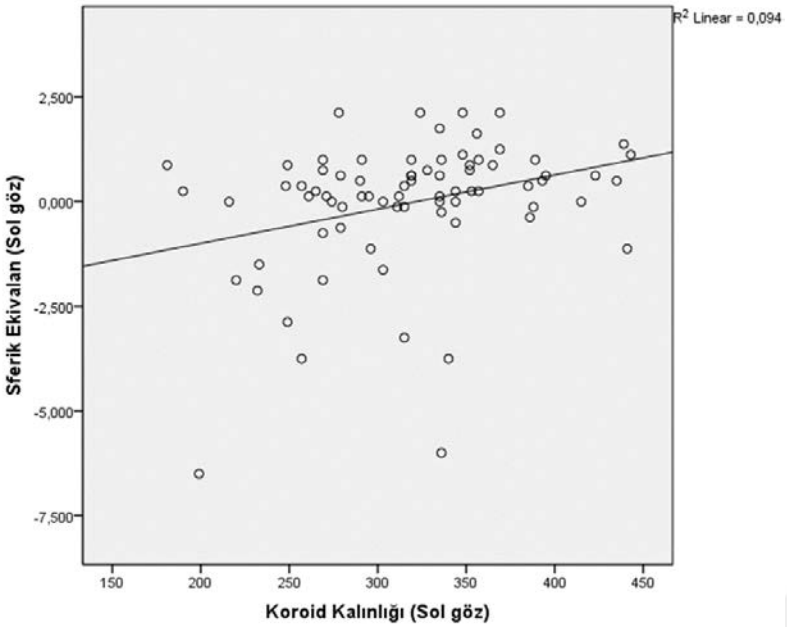
Resim 22: Ödem ile 2 yaş sferik ekivalan arasındaki ilişki

Ödem iki grupta incelendiğinde ödem görülmeyen bebeklerin ortalama sferik ekivalan değerleri 1,05±2,63 saptanırken Tip A ödem olan bebeklerde 1,76±1,51, Tip B kistoid ödem olanlarda 1,41±2,99 tespit edildi. Bir yaş bulgulara benzer şekilde Tip A ödem olan bebeklerde daha hipermetropik değerlere rastlandı fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Resim 23).



Resim 23: Ödem derecesi ile 2 yaş sferik ekivalan arasındaki ilişki

Maküla kalınlığı ve koroid kalınlığı ile refraksiyon değerleri karşılaştırıldığında maküla kalınlığı ile sferik ekivalan arasında korelasyon saptanmazken sol göz sferik ekivalan değerleri ile koroid kalınlığı arasında pozitif korelasyon tespit edildi (p:0,003) (Resim 24).



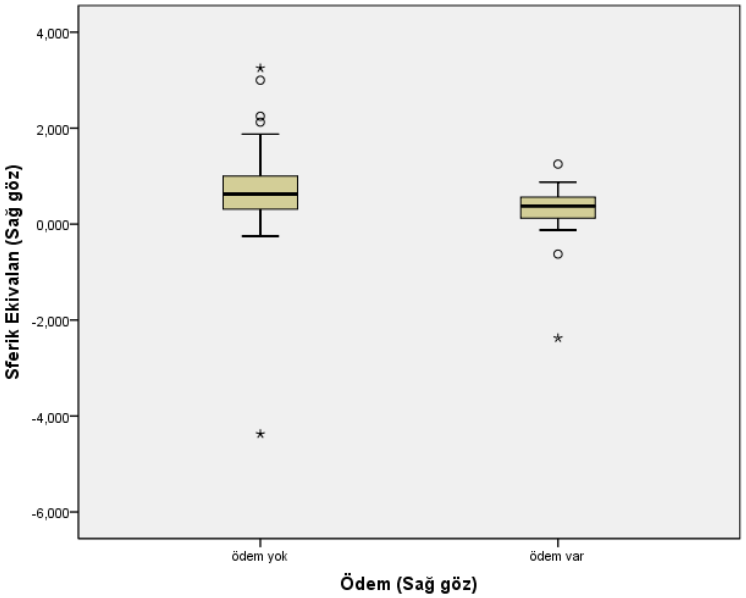
Resim 24: Koroid kalınlığı ile 2 yaş sferik ekivalan korelasyon grafiği (Sol göz)

4.3. 3 YAŞ BULGULAR

Üç yaş grubuna dahil edilen 79 bebeğin 40'ı kız 39'u erkek ve ortalama gestasyonel yaşları 31± 2,5 hafta, ortalama doğum ağırlıkları 1583±478,4 gram olarak saptandı. Yetmiş dokuz bebekten 57 bebekte PR tespit edilmezken 12 bebekte Evre 1 PR, 2 bebekte Evre 2 PR, 8 bebekte Evre 3 PR görüldü. PR saptanan 20 bebekten 1 tanesine intravitreal enjeksiyon, 1 tanesine intravitreal enjeksiyon ve lazer yapıldı. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile refraksiyon değerleri karşılaştırıldığında; bir ve iki yaşın aksine gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ile sferik ekivalan arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Prematüre retinopatisi tespit edilen düşük zon, yüksek evre ve artı hastalık olan bebeklerde bir ve iki yaş bulgularına benzer şekilde daha miyopik sferik ekivalan değerlerine rastlandı (p: 0,003). Üç yaştaki grupta da tedavi alan bebeklerde tedavi almamış bebeklere göre daha miyopik sferik ekivalan değerlere sahip olduğu görüldü (p: 0,028).

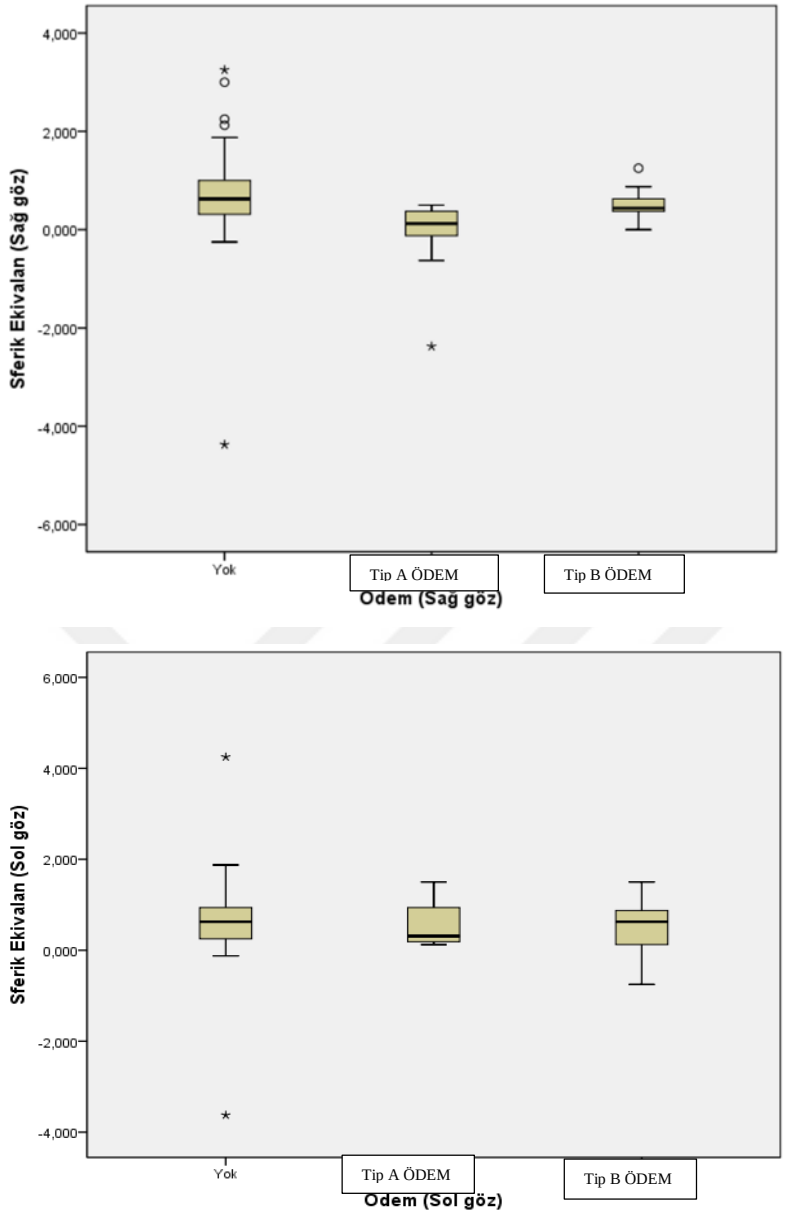
Üç yaş grubundaki bebeklerin 55 tanesinde maküler ödem görülmezken, 9 bebekte Tip A ödem, 14 bebekte ise kistoid Tip B maküler ödem görüldü. Ödem olmayan bebeklerde ortalama sferik ekivalan değerleri 0,65±0,99 iken ödem olan gözlerde ortalama sferik ekivalan değeri 0,25±0,68 olarak tespit edildi. Ödem olmayan bebeklerde

daha hipermetropik sferik ekivalan değerleri görüldü ve p değeri 0,025 olarak saptandı (Resim 25).



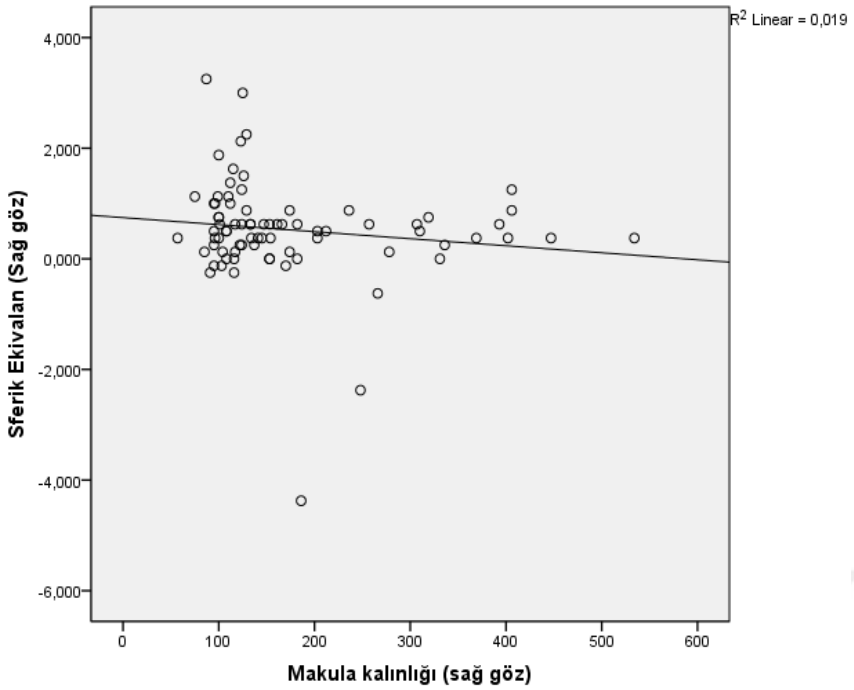
Resim 25: Maküler ödem ile 3 yaş sferik ekivalan ilişkisi

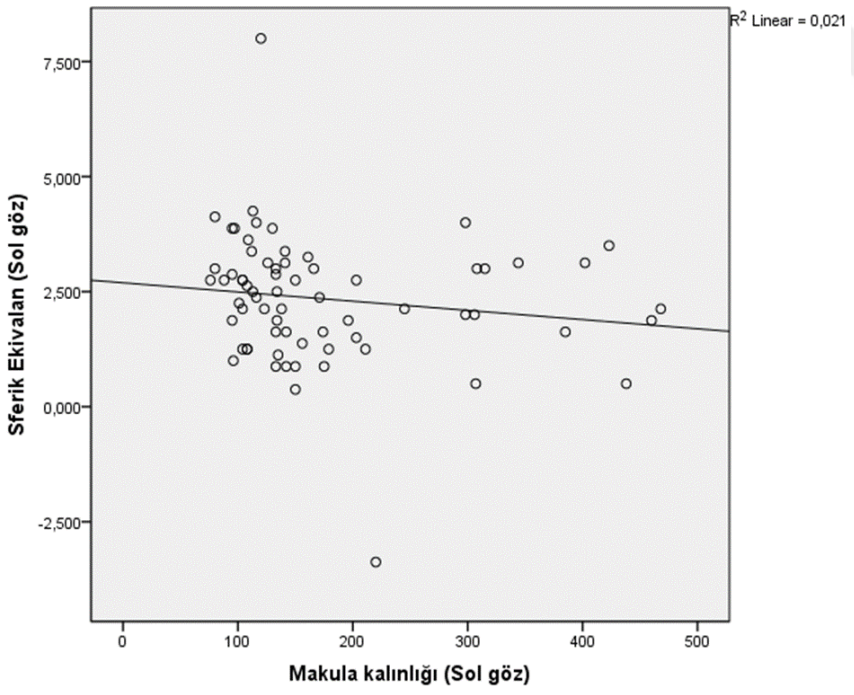
Ödem derecesi ile refraksiyon değerleri karşılaştırıldığında ise sağ gözde ödem olmayan bebeklerde ortalama sferik ekivalan +2,32±1,24 iken Tip A ödem olan bebeklerde 1,02±1,47; Tip B maküler ödem olan bebeklerde 2,27±1,02 olarak tespit edildi. Tip A ödem olan gözlerdeki sferik ekivalanın miyopa kaydığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0,019) (Resim 26). Sol gözde de sağ göze benzer şekilde Tip A ödemi olan bebeklerde daha miyopik değerler tespit edildi fakat istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,954).



Resim 26: Ödem derecesi ile 3 yaş sferik ekivalan değerleri arasındaki ilişki

Maküla kalınlığı ve koroid kalınlığı ile refraksiyon değerleri karşılaştırıldığında ise maküla kalınlığı ile sferik ekivalan değerleri arasında negatif korelasyon tespit edildi (Resim 27).





Resim 27: Makula kalınlığı ile 3 yaş sferik ekivalan değerleri korelasyon grafiği

5.TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi son zamanlarda yenidoğan yoğun bakım şartlarının gelişmesiyle çocukluk çağının en önemli körlük nedenleri arasında yer almaya başlamıştır [94]. Prematüre retinopatili bebeklerde şaşılık, katarakt, glokom, retina dekolmanı ve refraktif bozukluklar görülebilmektedir [95]. Prematüre retinopatisinde erken tanı ve tedavi hastalığın ilerlemesi ve kötü klinik seyiri engelleyebilmektedir [96].

Son zamanlarda prematüre retinopatisinde optik koherens tomografi kullanılmasıyla makülopatiler daha iyi anlaşılmış, maküler ve foveal gelişim takip edilmeye başlanmıştır [97,98]. Optik koherens tomografide fundus görüntüleme ile tanı konulamayan kistoid maküler ödem, retinoşisiz, epiretinal membran, retinal ayrılma, retina pigment epitel değişiklikleri-atrofiler tespit edilmeye başlanmış, maküla ve preretinal yapılar daha iyi anlaşılmıştır [99]. Retinal ayrılmanın görüntülünebilmesi ile evre 4A ve evre 4B PR ayrımı da optik koherens tomografi ile yapılabilmektedir [100]. Preretinal yapıların tespit edilmesiyle tamamen gerilememiş hiyaloid arter ve agresif posterior retinopatideki yeni oluşan posterior neovaskülarizasyonlar da tespit edilmeye başlanmıştır [101].

Optik koherens tomografi ile diabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retinal ven oklüzyonunda oluşan maküler ödem prematüre bebeklerde de görülmüştür. Son zamanlarda bu maküler ödemin retinopatiyle bağlantısı araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda prematüre bebeklerde ödem görülme oranı %29 ile %60 arasında bildirilmiştir. Maküler ödem ile PR şiddeti ve gestasyonel yaş arasında korelasyon saptanmıştır [99,102,103]. Prematüre bebeklerde görülen maküler ödemin postmenstruel 37. haftalarda genellikle bilateral kistoid değişiklik olarak başladığı saptanmıştır [86]. Prematürelerdeki ödemin erişkinden farklı olarak sadece fovea ve iç nükleer tabakada görüldüğü tespit edilmiştir [86,104]. Matür bebeklerde ödem görülme oranı prematüre bebeklere göre daha düşük tespit edilmiştir [105]. Rothman ve ark. yaptığı çalışmada 2 matür bebekte maküler ödem saptanmış ve bu bebeklerin birinde karaciğer hastalığı diğerinde ise hidrosefali tespit edilmiştir [106]. Maldonado ve ark. ise hemokromatozisli matür bir bebekte bilateral kistoid maküler ödem tespit etmiş ve karaciğer nakli sonrası ödemin gerilediğini saptamıştır [107].

Prematürelerde tespit edilen maküler ödemin etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Maldonado[99] ve Vinekar[103] yaptıkları çalışmalarda maküler ödemin diabetik retinopati ve retinal ven oklüzyonundaki gibi VEGF'e bağlı olduğunu savunmuşlardır. VEGF'in vasküler permeabiliteyi artırarak maküler ödeme yol açtığı düşünülmektedir [108]. Ayrıca VEGF'in amakrin ve horizontal hücreler arasındaki bağlantıları azaltarak kistoid dejenerasyona neden olduğu da hipotezler arasındadır [86]. Dubis ve ark. yaptığı çalışmada, maküler ödemde mekanik traksiyon ve nörohumöral faktörlerin VEGF'ten daha etkili olduğunu savunmuştur [102]. Maküler ödemin araştırıldığı bu 3 çalışmada da kistoid maküler ödemin kendiliğinden gerilediği tespit edilmiştir. Vinekar[103] ve Dubis'in[102] çalışmalarında postmenstruel 52. haftada, Maldonado'nun[99] çalışmasında ise postmenstruel 43. haftada kistoid maküler ödemin kaybolduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise maküler ödem görülen bebeklerde 44.-50. haftalar arasında ödemin kaybolduğu ve maküla kontrunun normal görünümünü aldığı tespit edildi.

Maldonado ve ark. yapmış olduğu çalışmada ortalama gestasyonel yaş 26 hafta, ortalama doğum ağırlığı 760 gram olan 42 bebek dahil edilmiş ve bebeklerin %50'sinde maküler ödem görülmüştür [99]. Lee ve ark. çalışmasında ortalama gestasyonel yaşı 26, hafta ortalama doğum ağırlığı 810 gram olan 38 bebek almış, kistoid maküler ödem görülme oranını %61 olarak saptamıştır [109]. Vinekar ve ark. çalışmasında ortalama gestasyonel yaş 30 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1255 gram olan Evre 2 PR olan ve PR tespit edilmeyen 74 bebek dahil etmiş ve kistoid maküler ödem oranını %15 olarak bulmuşlardır [103]. Dubis ve ark çalışmasında tüm PR evrelerinden 45 bebek dahil etmiş, maküler ödem görülme oranını %56 bulmuştur.Maküler ödem ile PR evresi arasında korelasyon saptanmamıştır [102]. Bizim çalışmamızda ise ortalama gestasyonel yaşı 30,2±2,79 hafta ortalama doğum ağırlığı 1454±506 gram olan 217 bebek incelenmiş ve kistoid maküler ödem görülme oranı %37 olarak saptanmıştır. PR olmayan 123 bebekten 38 tanesinde (%31), PR tespit edilen 93 bebekten 42 tanesinde maküler ödem tespit edilmiştir (%46). Maldonado 'nun çalışmasında kistoid maküler ödem ile PR şiddeti ve sistemik faktörlerin etkisi karşılaştırılmıştır. Sistemik faktörler ile kistoid maküler ödem arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken PR şiddeti ve kistoid maküler ödem şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde kistoid maküler ödemin sistemik faktörlerle ilişkisi saptanmazken PR ve PR evresi ile

maküler ödem arasında korelasyon tespit edilmiştir. İki çalışmada da kistoid maküler ödem ile gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır.

Gürsoy ve arkadaşlarının çalışmasına dahil edilen 85 bebek, PR olmayanlar (grup 1), PR olanlar fakat tedavi gerektirmeyenler (grup 2), Treshold PR olanlar (grup 3) ve lazer ile tedavi edilen bebekler olarak 4 grupta incelenmiştir. Bu çalışmada sadece treshold PR olan grupta kistoid makuler ödem saptanmıştır (%25). PR olamayan bebeklerde maküler ödem tespit edilmemiştir [110]. Bizim çalışmamızda ise PR olmayan bebeklerde makuler ödem oranı %31 olarak tespit edilmiştir. Gürsoy ve ark.çalışmasında doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın optik koherens tomografi görüntüsünde ölçülen santral foveal kalınlık üzerine etkisini incelemiş ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit etmemiştir [110]. Bizim çalışmamızda ise doğum ağırlığı ile santral maküla kalınlığı arasında 1 ve 2 yaş grubundaki bebeklerde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Erol ve arkadaşlarının çalışmasına ortalama gestasyonel yaşları 30,9±2,7 hafta, ortalama doğum ağırlıkları 1609±477 gram olan 179 bebek dahil edilmiş, bu bebeklerde ödem görülme oranı %38, PR görülmeyenlerde ödem görülme oranı %31 olarak tespit edilmiştir. Maldonado ve bizim çalışmamıza benzer şekilde PR evresi ile maküler ödem varlığı arasında korelasyon saptanmıştır. Erol ve ark çalışmasında santral maküla kalınlığı ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında anlamlı korelasyon elde etmiştir. Prematürelerde döneminde ödem saptanan 140 bebekten 70 bebekte maküler ödemin postmenstruel 44. Haftada kendiğinden gerilediği görülmüştür [111]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde PR olmayan bebeklerde de ödem tespit edilmiş (%31) ve maküla kalınlığı ile doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmıştır.

Prematüre bebeklerdeki maküla ödeminin retina tabakalarında distorsiyon yaparak uzun dönem görsel sonuçları etkileyebileceği düşünülmektedir [105]. Otuz bir- otuz altıncı haftalar arasında foveada ödem görülmesi fotoreseptör hücrelerde şişme ve traksiyon ile sonuçlanır. Fovea normal yapısına dönse bile kronik fotoreseptör değişimine neden olur [112].

Maküler ödemin refraksiyon ve görsel aktivite üzerine etkisinin araştırıldığı Vinekar ve ark. tarafından yapılan çalışmada 45 bebek incelenmiştir. Bebeklerin 3, 6, 9 ve 12. aydaki sferik ekivalan değeri ve Teller Kartı'na göre alınan görme keskinliğine bakılmıştır. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde optik koherens tomografide tespit edilen ödem, kubbe şeklinde maküla kontrunu bozan tip B ödem ve

kistoid şekilde maküla kontrunu bozmayan tip A ödem olarak incelenmiştir. Görsel aktivite açısından bakıldığında kubbe şeklinde maküler ödeme sahip bebeklerde daha düşük görsel aktivite tespit edilmiş ve sadece 3. ayda ististiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Düşük tespit edilen görsel aktivitenin feveadaki kötü anatomiden kaynaklandığı düşünülmüştür. On ikinci ayda bakılan görsel aktivitede ödemli olarak grupta istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bir yaşta görülen normal görsel aktivite ödemin kendiliğinden 52. haftada geçmesiyle ilişkilendirilmiştir. Ödem ve refraksiyon arasındaki ilişkiye bakıldığında ödemli olan bebeklerde 3, 6, 9 ve 12. aylarda daha hipermetropik sferik ekivalan değerlerine rastlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Maküler ödem Tip A ve Tip B olarak incelendiğinde ise kistoid maküler ödem olan grubta düşük görsel aktivite ve yüksek hipermetropik sferik ekivalan değerlerine rastlanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Vinekar düşük görsel aktivite ve yüksek hipermetropinin normal görsel deneyimdeki bozulmaya bağlı olarak aktif emetropizasyon sürecinin etkilenmesinden kaynaklandığını savunmuştur [113].

Bondalapati ve ark.'nın maküler ödemin kısa dönemdeki refraksiyon üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmasında 73 bebek dahil edilmiş ve bebeklerin 28 tanesinde ödem tespit edilmiştir. Maküler ödem görülme oranı %38 olarak saptanmıştır. Ödem tespit edilen 28 bebekten 17 bebekte Tip1 PR tespit edilmiştir. Vinekar'ın çalışmasına benzer olarak PR olan bebeklerde ödem görülme oranı %61 bulunmuştur. Maküler ödemin ortalama 36. haftada ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Maküler ödem ile gestasyonel yaş ve PR şiddeti arasında bağlantı tespit edilmiştir. Doğum ağırlığı, ırk, cinsiyet ve ödem arasında ise anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin ortalama 6. ayda sikloplejili refraksiyon değerlerine bakılmıştır. Kistoid maküler ödem tespit edilen bebeklerde miyopik sferik ekivalan değerleri tespit edilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bondalapati ve ark. tarafından istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması kısa dönem refraksiyon ölçümü alınması ve küçük çalışma grubu olmasına bağlanmıştır. Bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer şekilde kistoid maküler ödemin 40-50. postmentruel haftalarda kendiliğinden geçtiği görülmüştür. İntravitreal enjeksiyon ve lazer tedavisinin ödem rezolüsyonu üzerine etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmada optik koherens tomografide sadece maküler ödem olup olmadığı değerlendirilmiş, ödem sınıflaması ve santral maküla-koroid kalınlığı çalışmaya dahil edilmemiştir [105].

Bizim çalışmamızda 1 yaş refraksiyonun değerlendirildiği grupta maküler ödem görülen bebeklerde ödem görülmeyenlere göre sferik ekivalan değeri daha hipermetropik tespit edilmiştir (p:0,005). Ödem sınıflamasına göre bakıldığında ise maküla konturunu bozmayan kistoid değişiklerin olduğu Tip A ödemde Tip B ödeme göre daha hipermetropik sferik ekivalan değerleri saptanmıştır (p:0,01). İki yaştaki refraksiyon değerleri arasında ödemli olanlar ve ödemli olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Üç yaştaki sferik ekivalan değerlerinde ise Tip A ödem olan bebeklerde daha miyopik değerlere rastlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0,019). Çalışmamızda ortaya çıkan refraksiyon değişiminin postmenstruel 36-42. haftalar arasında görülen maküler ödemin emetropizasyon sürecindeki kritik haftalarda görsel uyaran değişimine bağı geliştiğini düşünmekteyiz.

Maküler ödemin nörogelişimsel etkilerinin araştırıldığı Rhotman ve ark. yaptığı çalışmada 53 bebekten 31 bebekte kistoid maküler ödem tespit edilmiş ve bu bebeklere nörogelişimi tespit etmek için yapılan testlerde bilişssel, motor ve duysal skalalarda düşük değerler tespit edilmiştir. Bu sonuçlar retinanın santral sinir sisteminin bir uzantısı olduğuna bağlanmıştır [106].

Rhotman ve ark. maküler ödemin uzun dönem fonksiyonel souçlarının araştırıldığı çalışmada 13 bebek incelenmiştir. Maküler ödem ve optik koherens tomografi de anormal yapılar tespit edilen 5 bebekte düşük görme keskinliği, beyin manyetik rezonans görüntülemede anormallikler ve 18-24 ayda nörogelişimsel gerilik tespit edilmiştir. Bu çalışmada beyin ve makülar ödem arasındaki bağlantı optik sinir ve retinanın santral sinir sistemin penceresi olmasıyla ilişkilendirilmiştir [114].

Moreno ve ark. yaptığı hayvan çalışmasında oksidatif stresin koroiddeki damar endotellerine zarar vererek farelerde PR gelişimine sebep olduğunu saptamış ve prematüre retinopatisi gelişmine koroidin de payı olduğunu göstermiştir [115]. Erol ve ark. çalışmasında koroid kalınlığı ile PR arasındaki ilişkiye bakmış ve PR şiddeti fazla olan bebeklerde koroidin daha ince olduğunu tespit etmiştir. Koroidin ince olması artmış oksidatif strese bağlanmıştır [116].

Park ve ark. prematürelerde optik koherens tomografi ile yaptığı çalışmada preterm doğan çocukların koroidinin term çocuklara göre daha ince olduğu saptanmıştır [117].

Wu ve ark. koroid kalınlığı ile görsel aktiviteyi incelediği çalışmada 6 ile 14 yaşları arasında PR nedeniyle tedavi edilen ve spontan regrese olan 49 hasta dahil etmiştir. PR nedeniyle tedavi edilen bebeklerde subfoveal koroidal kalınlık daha ince bulunmuştur. Koroidal kalınlık ile sferik ekivalan arasında pozitif yönde aksiyel uzunluk, vitreus derinliği arasında negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir. İnce koroidin görsel olarak kötü sonuçlara neden olduğu tespit edilmiştir [118].

Yapılan çalışmalarda koroidin subfoveal bölgede nonvasküler düz kas içermesinden dolayı akomodasyon esnasındaki fovea stabilizasyonunu sağladığı saptanmıştır [119]. Koroidin retinanın odaklanmasında rolü olduğu gösterilmiş [120] ve koroidin emetropizasyonda rolü olabileceği öne sürülmüştür [121]. Hayvan çalışmalarına göre koroidin emetropizasyon sürecine iki mekanizma ile etki ettiği gözlemlenmiştir. İlk ve hızlı olan mekanizmada koroid kalınlığının modülasyonu ile retinadaki kırılmayı geçici olarak ayarlamak için gözün odak düzlemini hareket ettirmesidir [120]. Koroidin emetropizasyon sürecine etkisindeki ikinci ve yavaş yol ise görsel uyaranlarla oluşan oküler büyüme sırasında skleral proteoglikan sentezini inhibe etmesidir. Proteoglikan sentezinin inhibe edilmesiyle koroidin göz uzama oranını ve refraksiyonu ayarlama potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir [122]. İnce koroide sahip gözlerin kalın koroide sahip gözlere göre daha hızlı büyüdüğünün kanıtlamasıyla koroidin gözün büyüme sürecine katkısı anlaşılmıştır [123].

Koroid ile maküler ödem ilişkisini bakıldığında ise bizim çalışmamıza benzer şekilde koroid kalınlığı ile maküler ödem arasında korelasyon tespit edilmemiştir [116]. Bizim çalışmamızda da 2 yaş grubundaki bebeklerde koroid kalınlığı ile sferik ekivalan arasına pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda çocukluk yaş grubunda hipermetropik değerlere sahip çocuklarda daha kalın koroid kalınlığına rastlanmış ve bu ilişki koroidin emetropizasyon sürecine etkisine bağlanmıştır [124]. Biz de çalışmamızda 2 yaş grubunda yenidoğan döneminde ölçülen koroid kalınlığının bebeklerde hipermetropik değerlerle ilişkili olduğunu saptadık ve koroidin de emetropizasyona katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 1 yaş grubunda sferik ekivalan ile maküla kalınlığı arasında pozitif korelasyon, 3 yaş grubunda ise negatif korelasyon elde edilmiştir. Bir yaşta maküla kalınlığı fazla olan bebeklerde daha hipermetropik değerler elde edilirken 3 yaş grubunda yeni doğan döneminde makülası kalın olan bebeklerde daha miyopik değerlere

rastlanmıştır. Literatürde prematüre bebeklerde maküla kalınlığı ile refraksiyon ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızın sonuçlarına göre maküla kalınlığının da emetropizasyon sürecinde etkili olduğu düşünmekteyiz fakat bunun kanıtlanabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda prematüre bebeklere refraksiyon ölçümünü etkileyen aksiyel uzunluk, korneal kurvatür, ön kamara derinliği ölçümü yapılamamıştır. Çalışma kapsamındaki bebeklerimiz prematüre olduğu ve gelişim geriliğinden dolayı görme keskinliği değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda prematüre bebeklerde yenidoğan dönemindeki makula kalınlığı ve koroid kalınlığının ilerleyen yaşlardaki refraksiyon değerleri ile ilişkili olduğunu saptadık. Emetropizasyon sürecine makula kalınlığı, koroid kalınlığı ve maküler ödeminde katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Maküler ödemin refraksiyon ve görsel aktivite üzerine olan etkisinin araştırılması için daha büyük örnek grupları ile daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1) Çalışmamıza 217 bebeğin 434 gözü dahil edilmiştir.

2) Çalışmaya dahil edilen bebeklere fundus muayenesi, optik koherens tomografi görüntüleme ve refraksiyon muayenesi yapılmıştır.

3) Çalışma kapsamındaki 217 bebekten 114 bebek erkek 103 bebek kız, ortalama gestasyonel yaş 30,2±2,79 gram, ortalama gestasyonel yaş 1454±506 gram olarak tespit edilmiştir.

4) Prematüre retinopatisi gelişen, düşük zon, yüksek evre ve artı hastalık tespit edilen bebeklerin daha düşük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına sahip olduğu görülmüştür.

5) Çalışmaya dahil edilen bebeklerde maküler ödem görülme oranı %37, PR görülmeyenlerde %31, PR görülenlerde ise %46 olarak saptanmıştır. Ödem ile PR şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir.

6) Bir yaşta ölçülen sferik ekivalan değeri ile doğum ağırlığı arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir.

7) Prematüre retinopatisi geçiren, evresi yüksek olan, artı hastalık saptanan ve tedavi yapılan bebeklerde 1 yaşta miyopik sferik ekivalan değerleri tespit edilmiştir.

8) Optik koherens tomografide maküler ödem tespit edilen bebeklerde 1 yaştaki sferik ekivalan değerleri daha hipermetropik saptanmıştır.

9) Bir yaştaki sferik ekivalan değeri ile makula kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir.

10) Maküler ödem tespit edilen bebeklerde 2 yaştaki sferik ekivalan değerleri hipermetropik saptanmış fakat istatistiksel olaran anlamlı bulunmamıştır.

11) İki yaşta ölçülen sferik ekivalan değeri ile koroid kalınlığı arasında korelasyon tespit edilmiştir.

12) Tip A ödem tespit edilen bebeklerin 3 yaştaki sferik ekivalan değerlerinde miyopa kayma olduğu saptanmıştır.

13) Sonuç olarak prematüre döneminde tespit edilen maküler ödemin emetropizasyon sürecini etkileyerek ilerleyen yaşlardaki refraksiyon değerlerini değiştirdiğini saptadık.

Maküler ödemin refraksiyon üzerine etkilerini incelemek için daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"PREMATÜRİTE RETİNOPATİSİ NEDENİYLE TARAMA VE TEDAVİ YAPILAN BEBEKLERİN MAKULA GELİŞİMİNİN REFRAKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ" 2016-165**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Varlık Mah. Kazım Karabekir Cad.Muratpaşa/ANTALYA
	TELEFON	0242 2494400 - 4217
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uz.Dr. Muhammet Kazım EROL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	**Belge Adı**	**Tarihi**	**Versiyon Numarası**	**Dili**
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DİĞER İLİŞİKLİ BELGELER	**Belge Adı**		**Açıklama**	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Ayhan Hilmi ÇEKİN
İmza:

Ayşe Çepiz

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"PREMATÜRİTE RETİNOPATİSİ NEDENİYLE TARAMA VE TEDAVİ YAPILAN BEBEKLERİN MAKULA GELİŞİMİNİN REFRAKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ" 2016-165**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
ÇKARAR BİLGİLERİ	**Karar No:12/11**	**Tarih: 30/06/2016**	
	Çalışmanın uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Doç.Dr. Ayhan Hilmi ÇEKİN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç.Dr.Ayhan Hilmi ÇEKİN	Gastroenteroloji	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.A.Metin SARIKAYA	Nefroloji	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Yasemin BİÇER GÖMCELİ	Nöroloji	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Osman Zekai ÖNER	Genel Cerrahi	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uz.Dr.Belkıs KOÇTEKİN	Fizyoloji	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uz.Dr.Mustafa KEŞAPLI	Acil Tıp	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Sos.Hiz.Uz.Ayten KAYA KILIÇ	Sosyal Hizmetler	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Dr.Ecz.Özlem BATU	Eczacı	Serbest	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Av.Mehmet ORAKÇI	Hukuk	Antalya Sağlık Müdürlüğü	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☒	KATILMADI
Uz.Dr.Hülya KARAKILINÇ	Halk Sağlığı	Antalya Sağlık Müdürlüğü	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm.Dr. Özlem GİRAY	Farmakoloji	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Aysel DERBENT UYSAL	Kadın Doğum	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr. Özlem TOKGÖZ	Radyoloji	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm.Dr. İshak Abdurrahman IŞIK	Çocuk Gastroenteroloji	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm.Dr. Güzin AYKAL	Tıbbi Biyokimya	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Ayhan Hilmi ÇEKİN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gupta VP, Dhaliwal U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J. Retinopathy of prematurity — Risk factors. *Indian J Pediatr*. 2004;71(10):887-892. doi:10.1007/BF02830827.

2. Foos RY. Chronic retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1985;92(4):563-574. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3839064. Accessed August 28, 2017.

3. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(10):1467-1475. doi:10.1007/s00417-008-0865-9.

4. Thébaud B, Lacaze-Masmonteil T, Watterberg K. Postnatal glucocorticoids in very preterm infants: "the good, the bad, and the ugly"? *Pediatrics*. 2001;107(2):413-415.

5. Connolly BP, Ng EYJ, 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):936-941.

6. Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens* *From the Massachusetts Eye and Ear Infirmary. This investigation is made possible through the Special Fund for Research for Pathology Laboratory. *Am J Ophthalmol*. 1942;25(2):203-204. doi:10.1016/S0002-9394(42)92088-9.

7. OWENS WC, OWENS EU, Evans HM. Retrolental fibroplasia in premature infants; studies on the prophylaxis of the disease; the use of alpha tocopheryl acetate. *Am J Ophthalmol*. 1949;32(12):1631-1637. doi:10.1016/S0002-9394(49)90802-8.

8. CAMPBELL K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*. 1951;2(2):48-50.

9. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al. PaO2 levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics*. 1977;60(5):655-668.

10. Gilbert C. Retinopathy of prematurity--the "second lull"? *Br J Ophthalmol*. 2001;85(9):1017-1019.

11. Flynn JT. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1983;81:549-591.

12. Muñoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(5):498-504.

13. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(6):429-435. doi:10.1016/j.siny.2004.04.002.

14. Visual Impairment in Nordic Children. I. Nordic Registers and Prevalence Data - Journals - NCBI. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/1609562/. Accessed May 28, 2017.

15. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2001;119(8):1110-1118.

16. Good W V, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1378-1382. doi:10.1136/bjo.2006.098582.

17. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(10):1311-1314. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306286.

18. Roth AM. Retinal Vascular Development in Premature Infants. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(5):636-640. doi:10.1016/0002-9394(77)90377-4.

19. Saint-Geniez M, D'amore PA. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. *Int J Dev Biol*. 2004;48(8-9):1045-1058. doi:10.1387/ijdb.041895ms.

20. Foos R, Kopelow S. Development of retinal vasculature in paranatal infants. *Surv Ophthalmol*. 1973. https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&q=.+Development+of+retinal+vasculature+in+paranatal+infants&btnG=&lr=. Accessed May 30, 2017.

21. Fielder AR, Moseley MJ, Ng YK. The immature visual system and premature birth. *Br Med Bull*. 1988;44(4):1093-1118.

22. Chen J, Smith LEH. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10(2):133-140. doi:10.1007/s10456-007-9066-0.

23. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1996;114(10):1219-1228.

24. Langford K, Nicolaides K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod*. 1998;13(5):1389-1393.

25. Zhang W, Ito Y, Berlin E, Roberts R, Berkowitz BA. Role of hypoxia during normal retinal vessel development and in experimental retinopathy of

prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(7):3119-3123.

26. Leske DA, Wu J, Fautsch MP, et al. The role of VEGF and IGF-1 in a hypercarbic oxygen-induced retinopathy rat model of ROP. *Mol Vis*. 2004;10:43-50.

27. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division. Evidence that "physiological hypoxia" is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(7):1201-1214.

28. Penn JS, Henry MM, Wall PT, Tolman BL. The range of PaO2 variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(10):2063-2070.

29. Ferrara N, Davis-Smyth T. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *Endocr Rev*. 1997;18(1):4-25. doi:10.1210/edrv.18.1.0287.

30. Ribatti D, Vacca A, Roccaro AM, Crivellato E, Presta M. Erythropoietin as an angiogenic factor. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(10):891-896.

31. Smith LEH. Through The Eyes of a Child: Understanding Retinopathy through ROP The Friedenwald Lecture. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2008;49(12):5177. doi:10.1167/iovs.08-2584.

32. Chen J, Smith LEH. A double-edged sword: erythropoietin eyed in retinopathy of prematurity. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;12(3):221-222. doi:10.1016/j.jaapos.2008.02.001.

33. Fürstenberger G, Senn H-J. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol*. 2002;3(5):298-302. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12067807. Accessed May 28, 2017.

34. Hellstrom A, Perruzzi 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(10):5804-5808. doi:10.1073/pnas.101113998.

35. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, et al. Risk Factors in the Development of Mild and Severe Retinopathy of Prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006;10(5):449-453. doi:10.1016/j.jaapos.2006.05.007.

36. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-Saturation Targets and Outcomes in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2003;349(10):959-967. doi:10.1056/NEJMoa023080.

37. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis*. 2004;10:512-520.

38. Chow LC, Wright KW, Sola A, CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003;111(2):339-345.

39. Lucey JF, Dangman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*. 1984;73(1):82-96.

40. Lin H-J, Lin C-C, Tsai S-W, Lin H-C, Su B-H. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *J Chin Med Assoc*. 2003;66(11):662-668.

41. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, et al. Genetic Susceptibility to Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2006;118(5):1858-1863. doi:10.1542/peds.2006-1088.

42. Ng YK, Fielder AR, Shaw DE, Levene MI. Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet (London, England)*. 1988;2(8622):1235-1238.

43. Csak K, Szabo V, Szabo A, Vannay A. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Biosci*. 2006;11:908-920.

44. Phelps D, Watts J. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. In: Phelps D, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001:CD000122. doi:10.1002/14651858.CD000122.

45. 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 (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1572-1576. doi:10.1056/NEJM199805283382202.

46. Finer NN, Schindler RF, Grant G, Hill GB, Peters K. Effect of intramuscular vitamin E on frequency and severity of retrolental fibroplasia. A controlled trial. *Lancet (London, England)*. 1982;1(8281):1087-1091.

47. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 21(1):21-26.

48. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, Pai S, Cosby C, Jackson KL. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1986;102(1):1-6.

49. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(2):169-178.

50. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-195. doi:10.1542/peds.2012-2996.

51. 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;117:5…. *Pediatrics*. 2006;117(4). http://pediatrics.aappublications.org/content/117/4/1468.

52. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1984;102(8):1130-1134.

53. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1987;105(7):906-912.

54. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991. doi:10.1001/archopht.123.7.991.

55. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. Oxygen Toxicity in Premature Infants. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002;181(1):60-67. doi:10.1006/taap.2002.9387.

56. Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. In: Brion LP, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd;

2003:CD003665. doi:10.1002/14651858.CD003665.

57. 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(7):855-858.

58. Brooks SE, Johnson M, Wallace DK, Paysse EA, Coats DK, Marcus DM. Treatment outcome in fellow eyes after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(1):56-61.

59. Jandeck C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH. Koagulationstherapie bei Fr?hgeborenenretinopathie. *Der Ophthalmol*. 2005;102(1):33-38. doi:10.1007/s00347-004-1049-6.

60. Vrabec TR, McNamara JA, Eagle RC, Tasman W. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: a histopathologic comparison of a treated and untreated eye. *Ophthalmic Surg*. 1994;25(1):38-41.

61. Connolly B, 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):1628-1631. doi:10.1016/S0161-6420(98)99029-7.

62. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1684. doi:10.1001/archopht.121.12.1684.

63. Paysse EA, Miller A, Brady McCreery KM, Coats DK. Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1662-1665.

64. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group.

Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-615. doi:10.1056/NEJMoa1007374.

65. Wu W-C, Lien R, Liao P-J, et al. Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Related Factors After Intravitreous Bevacizumab Injection for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):391. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.5373.

66. Avery RL. Bevacizumab (Avastin) for retinopathy of prematurity: Wrong dose, wrong drug, or both? *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;16(1):2-4. doi:10.1016/j.jaapos.2011.11.002.

67. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Bevacizumab Injection. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):1000. doi:10.1001/archophthalmol.2012.592.

68. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, et al. Refractive Outcomes Following Bevacizumab Monotherapy Compared With Conventional Laser Treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1327. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.2772.

69. Trese M, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1998;105(6):992-997. doi:10.1016/S0161-6420(98)96024-9.

70. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993;100(2):230-237.

71. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2000;118(5):645-649.

72. Fulton AB, Hansen RM, Petersen RA, Vanderveen DK. The rod photoreceptors in retinopathy of prematurity: an electroretinographic study. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2001;119(4):499-505.

73. Harris ME, Moskowitz A, Fulton AB, Hansen RM. Long-term effects of retinopathy of prematurity (ROP) on rod and rod-driven function. *Doc Ophthalmol*. 2011;122(1):19-27. doi:10.1007/s10633-010-9251-0.

74. Wu W-C, Lin R-I, Shih C-P, et al. Visual Acuity, Optical Components, and Macular Abnormalities in Patients with a History of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1907-1916. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.040.

75. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, et al. Visual acuity in infants after vitrectomy for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98(1):5-13.

76. Tasman W, Borrone RN, Bolling J. Open sky vitrectomy for total retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1987;94(4):449-452.

77. Michael AJ, Pesin SR, Katz LJ, Tasman WS. Management of late-onset angle-closure glaucoma associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1093-1098.

78. Yang C-S, Wang A-G, Sung C-S, Hsu W-M, Lee F-L, Lee S-M. Long-term visual outcomes of laser-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years. *Eye (Lond)*. 2010;24(1):14-20. doi:10.1038/eye.2009.63.

79. 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):138-143.

80. Holmström M, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological long-term follow up of preterm infants: a population based, prospective study of the refraction and its development. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(11):1265-1271.

81. Baker PS, Tasman W. Myopia in Adults with Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(6):1090-1094. doi:10.1016/j.ajo.2008.01.026.

82. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, et al. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1992;99(3):329-340.

83. Davitt B V., Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good W V. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology*. 2009;116(2):332. doi:10.1016/j.ophtha.2008.09.035.

84. Mirza RG, Johnson MW, Jampol LM. Optical coherence tomography use in evaluation of the vitreoretinal interface: a review. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):397-421. doi:10.1016/j.survophthal.2007.04.007.

85. Maldonado RS, Izatt JA, Sarin N, et al. Optimizing Hand-held Spectral Domain Optical Coherence Tomography Imaging for Neonates, Infants, and Children. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2010;51(5):2678. doi:10.1167/iovs.09-4403.

86. Isenberg SJ. Foveal development in the premature infant: the motion picture. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2313-2314. doi:10.1016/j.ophtha.2011.06.007.

87. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology*. 1984;91(6):603-612.

88. Maldonado RS, O'Connell R V., Sarin N, et al. Dynamics of Human Foveal Development after Premature Birth. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2315-2325. doi:10.1016/j.ophtha.2011.05.028.

89. Ecsedy M, Szamosi A, Karko´ C, et al. A Comparison of Macular Structure Imaged by Optical Coherence Tomography in Preterm and Full-Term Children. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2007;48(11):5207. doi:10.1167/iovs.06-1199.

90. Kozulin P, Natoli R, O'Brien KMB, Madigan MC, Provis JM. Differential expression of anti-angiogenic factors and guidance genes in the developing macula. *Mol Vis*. 2009;15:45-59.

91. Springer AD. New role for the primate fovea: a retinal excavation determines photoreceptor deployment and shape. *Vis Neurosci*. 16(4):629-636.

92. Dubis AM, Costakos DM, Subramaniam CD, et al. Evaluation of Normal Human Foveal Development Using Optical Coherence Tomography and Histologic Examination. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(10):1291. doi:10.1001/archophthalmol.2012.2270.

93. Vinekar A, Mangalesh S, Jayadev C, Maldonado RS, Bauer N, Toth CA. Retinal Imaging of Infants on Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-12. doi:10.1155/2015/782420.

94. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74:35-49. doi:10.1038/pr.2013.205.

95. Hartnett ME, Gilbert MM, Hirose T, Richardson TM, Katsumi O. Glaucoma as a cause of poor vision in severe retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993;231(8):433-438.

96. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good W V, Hardy RJ, et al. Final Visual Acuity Results in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(6):663. doi:10.1001/archophthalmol.2010.72.

97. Chavala SH, Farsiu S, Maldonado R, Wallace DK, Freedman SF, Toth CA. Insights into Advanced Retinopathy of Prematurity Using Handheld Spectral Domain Optical Coherence Tomography Imaging. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2448-2456. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.003.

98. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):838-843.

99. Maldonado RS, O'Connell R, Ascher SB, et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomographic Assessment of Severity of Cystoid Macular Edema in Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(5):569-578. doi:10.1001/archopthalmol.2011.1846.

100. Patel CK. Optical Coherence Tomography in the Management of Acute Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(3):582-584. doi:10.1016/j.ajo.2005.10.002.

101. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of Prematurity: Two Distinct Mechanisms That Underlie Zone 1 and Zone 2 Disease. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):46-59.e2. doi:10.1016/j.ajo.2006.02.018.

102. Dubis AM, Subramaniam CD, Godara P, Carroll J, Costakos DM. Subclinical Macular Findings in Infants Screened for Retinopathy of Prematurity with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1665-1671. doi:10.1016/j.ophtha.2013.01.028.

103. Vinekar A, Avadhani K, Sivakumar M, et al. Understanding Clinically Undetected Macular Changes in Early Retinopathy of Prematurity on Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2011;52(8):5183. doi:10.1167/iovs.10-7155.

104. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1995;113(8):1019-1029.

105. Bondalapati S, Milam RW, Ulrich JN, Cabrera MT. The Characteristics and Short-term Refractive Error Outcomes of Cystoid Macular Edema in Premature Neonates as Detected by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin*. 2015;46(8):806-812. doi:10.3928/23258160-20150909-04.

106. Rothman AL, Tran-Viet D, Gustafson KE, et al. Poorer Neurodevelopmental Outcomes Associated with Cystoid Macular Edema Identified in Preterm Infants in the Intensive Care Nursery. *Ophthalmology*. 2015;122(3):610-619. doi:10.1016/j.ophtha.2014.09.022.

107. Maldonado RS, Freedman SF, Cotten CM, Ferranti JM, Toth CA. Reversible retinal edema in an infant with neonatal hemochromatosis and liver failure. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;15(1):91-93. doi:10.1016/j.jaapos.2010.11.016.

108. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A Systematic Analysis of the Off-Label Use of Bevacizumab for Severe Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):536-543.e2. doi:10.1016/j.ajo.2009.05.031.

109. Lee AC, Maldonado RS, Sarin N, et al. Macular features from spectral-domain optical coherence tomography as an adjunct to indirect ophthalmoscopy in retinopathy of prematurity. *Retina*. 2011;31(8):1470-1482. doi:10.1097/IAE.0b013e31821dfa6d.

110. Gursoy H, Bilgec MD, Erol N, Basmak H, Colak E. The macular findings on spectral-domain optical coherence tomography in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. 2016;36(4):591-600.

doi:10.1007/s10792-016-0176-9.

111. Erol MK, Ozdemir O, Turgut Coban D, et al. Macular findings obtained by spectral domain optical coherence tomography in retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol*. 2014;2014:468653. doi:10.1155/2014/468653.

112. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Foveal Photoreceptor Layer in Eyes with Persistent Cystoid Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):273-280.e1. doi:10.1016/j.ajo.2007.09.019.

113. Vinekar A, Mangalesh S, Jayadev C, et al. Macular edema in Asian Indian premature infants with retinopathy of prematurity: Impact on visual acuity and refractive status after 1-year. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(5):432. doi:10.4103/0301-4738.159879.

114. Rothman AL, Tran-Viet D, Vajzovic L, et al. FUNCTIONAL OUTCOMES OF YOUNG INFANTS WITH AND WITHOUT MACULAR EDEMA. *Retina*. 2015;35(10):2018-2027. doi:10.1097/IAE.0000000000000579.

115. Moreno TA, O'Connell R V, Chiu SJ, et al. Choroid development and feasibility of choroidal imaging in the preterm and term infants utilizing SD-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(6):4140-4147. doi:10.1167/iovs.12-11471.

116. Erol MK, Coban DT, Ozdemir O, Dogan B, Tunay ZO, Bulut M. CHOROIDAL THICKNESS IN INFANTS WITH RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina*. 2016;36(6):1191-1198. doi:10.1097/IAE.0000000000000866.

117. Park K-A, Oh SY. Analysis of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Preterm Children: Retinal Layer Thickness and Choroidal Thickness Profiles. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2012;53(11):7201. doi:10.1167/iovs.12-10599.

118. Wu W-C, Shih C-P, Wang N-K, et al. Choroidal Thickness in Patients With a History of Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(11):1451. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.5052.

119. Flügel-Koch C, May CA, Lütjen-Drecoll E. Presence of a contractile cell network in the human choroid. *Ophthalmologica*. 1996;210(5):296-302. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8878213. Accessed September 24, 2017.

120. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res*. 1995;35(1):37-50. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7839608. Accessed September 24, 2017.

121. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144-168. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.12.002.

122. Marzani D, Wallman J. Growth of the two layers of the chick sclera is modulated reciprocally by visual conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(9):1726-1739.

123. Nickla DL, Totonelly K. Choroidal thickness predicts ocular growth in normal chicks but not in eyes with experimentally altered growth. *Clin Exp Optom*. 2015;98(6):564-570. doi:10.1111/cxo.12317.

124. Aslan Bayhan S, Bayhan HA. Effect of Amblyopia Treatment on Choroidal Thickness in Children with Hyperopic Anisometropic Amblyopia. *Curr Eye Res*. 2017;42(9):1254-1259. doi:10.1080/02713683.2017.1315141.

ÖZGEÇMİŞ FORMU

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde verilen bilgilerin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı soyadı: AYŞE CENGİZ ÜNAL
Doğum tarihi: 20.08.1989
Yabancı dil bilgisi: İngilizce
Görev yeri: S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği
E-posta adresi: ayse_cengiz89@hotmail.com
Telefon:

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Ege Üniversitersi Tıp Fakültesi
Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2013
Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Asistan Doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümde verilen bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihliden yeni tarihliye doğru sıralanmalıdır.

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz:

ULUSLARARASI DERGILERDE YAYINLANAN MAKALERLER

1) Dogan B[1], Erol MK[1], Cengiz A[1]Vogt-Koyanagi-Harada disease following BCG vaccination and tuberculosis. Springerplus. 2016 May 12;5:603

2) Erol MK[1], Dogan B[1], Coban DT[1], Toslak D[1], Cengiz A[1], Ozel D[2]. Intravitreal ranibizumab therapy for retinal arterial macroaneurysm. Int J Clin Exp Med. 2015 Jul 15;8(7):11572-8.

3)Dogan B[1], Erol MK[1], Toslak D[1], Coban DT[1], Bulut M[1], Cengiz A[1], Sari ES[2] Serous macular detachment, yellow macular deposits, and prominent middle limiting membrane in multiple myeloma. Ther Clin Risk Manag. 2015 Apr 30;11:683-9

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

Adı soyadı:
Tarih (gün/ay/yıl olarak): .../…/…..
İmza: