

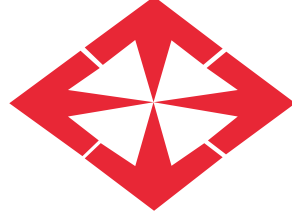
**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**

**LASER FOTOKOAGULASYON TEDAVİSİ SONRASI AGRESİF
POSTERİOR PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE, THRESHOLD
PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE ve GÜNÜNDE DOĞMUŞ
ÇOCUKLARDA SD-EDI-OKT ile ÖLÇÜLEN KOROİD
KALINLIĞININ ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülce GÖKGÖZ ÖZİŞİK

ANKARA, 2014



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**

**LASER FOTOKOAGULASYON TEDAVİSİ SONRASI AGRESİF
POSTERİOR PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE, THRESHOLD
PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE ve GÜNÜNDE DOĞMUŞ
ÇOCUKLARDA SD-EDI-OKT ile ÖLÇÜLEN KOROID
KALINLIĞININ ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülce GÖKGÖZ ÖZİŞİK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Doç. Dr. İmren AKKOYUN

ANKARA, 2014

TEŞEKKÜR

Çalışmamın planlanmasından yürütülmesine ve tamamlanmasına her aşamada emeğini ve yardımlarını esirgemeyen, asistanlığım süresince eğitimime büyük katkıları olan değerli tez danışmanım, sayın hocam Doç. Dr. İmren Akkoyun başta olmak üzere,

uzmanlık eğitimimin her aşamasında büyük emeği bulunan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli anabilim dalı başkanımız, sayın hocam Prof. Dr. Gürsel Yılmaz' a,

çalışmamın ortaya çıkmasında katkısı bulunan, eğitimim boyunca desteğini hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. Sibel Oto' ya,

eğitimim süresince değerli tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki eğitimime büyük katkıları bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet Akman, Prof. Dr. Dilek Dursun Altınörs, Doç. Dr. Yonca Arat, Yrd. Doç. Dr. Sezin Akça Bayar, Uzm. Dr. Sirel Gür Güngör ve Uzm. Dr. Leyla Asena' ya, Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğinden Doç. Dr. Aylin Karalezli, Uzm. Dr. Ali Kal ve Uzm. Dr. Fatma Çorak Eroğlu' na,

çalışmamın var olmasında katkıları bulunan Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Prof. Dr. Aylin Tarcan ve Başkent Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Prof. Dr. Zeynep Kayhan' a,

bu süreçte birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına ve destekleriyle bana güç veren canım annem, babam ve kardeşime, sevgili eşim Uzm. Dr. Mehmet Seçkin Özışık' a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Gülce Gökğöz Özışık
Ankara, 2014

ÖZET

Bu çalışmada Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi (AP-PR) öyküsü, Threshold Hastalık öyküsü olan çocuklarda ve sağlıklı gününde doğmuş çocuklarda Spectral-Domain-Enhanced Depth Imaging -Optik Koherens Tomografi (SD-EDI-OKT) ile koroid kalınlıklarının ve koroid kalınlığının görme keskinliği üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklar (n= 57) 4-<7 yaş arasında olup tedavi edilen AP-PR (Grup-1, n=18), Threshold-PR (Grup-2, n= 17) ve sağlıklı gününde doğmuş çocuklar (Grup-3, n= 22) dan oluşmaktadır. Tüm çocuklar hastanemiz polikliniğinde değerlendirilmiş olup EDI-OKT ile beraber görme keskinliği (GK), doğum haftası (DH), doğum ağırlıkları (DA), aksiyel uzunluk (AU), sferik ekivalan (SE) ve subfoveal koroid kalınlığı (SKK) bulguları ile çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir ve postoperatif görme keskinliğini etkileyen potansiyel risk faktörleri linear multivariat lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Subfoveal koroid kalınlıkları SD-EDI-OKT' nin foveal horizontal kesiti kullanılarak ölçülmüştür.

Gruplar arasında SKK, GK, DH ve DA bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Aksiyel uzunluklar karşılaştırıldığında Grup -1/-2 ve Grup -1/-3 arasında istatistiksel farklılık gösterirken Grup -2/-3 arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Grup-1, -2 ve -3 için yapılan multivariat regresyon analizinde SKK' nin (Grup-1 $\beta=-0.594$, $p=0.036$; Grup-2 $\beta=-0.677$ $p=0.006$; Grup-3 $\beta= 0.568$, $p=0.002$) LogMar görme keskinliğini etkileyen bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Grup-1 ve -2 (Grup-1 ($p=0.002$) ve Grup-2 ($p=0.003$)) de SKK görme keskinliğini olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır. Grup-3 için ise DH, AU ve SKK görme keskinliğini olumlu etkileyen bağımsız faktörler olarak tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0.004$, $p<0.001$, $p<0.0001$).

Tüm gruplarda SKK ve AU arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Sferik ekivalan multivariat regresyon analizinde tüm gruplar arasında farklı bulunmakla beraber görme keskinliğini etkilemediği saptanmıştır.

Kullanılan regresyon modeli Grup-1, -2 ve -3' te bağımsız faktör olan SKK' nin varyasyonunu % 64.7, % 54.2 ve % 67.7 düzeyinde anlatmaktadır. Buna ek olarak bağımlı risk faktörü olan LogMar görme keskinliğinin varyasyonunu Grup-1, -2 ve -3 için sırayla % 46, % 53 ve % 77 olarak anlatmaktadır.

Bizim verilerimiz SKK' nin görme keskinliğini (bağımlı risk faktörü) bağımsız bir risk faktörü olarak olumsuz etkilediğini göstermiştir. Ancak yukarıda yüzdeler dilim olarak verilmiş değerler bize LogMar görme keskinliğini etkileyebilecek daha farklı prediktörlerin olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle özellikle Grup-1' deki hastalar gibi çok düşük doğum haftası olan hastalarda ince koroidin kötü görme ile ilişkisi olması nedeniyle bu grup hastalarda PR ve GK ile koroid sirkulasyonu arasındaki ilişkinin aydınlatılması için sistemik risk faktörlerini değerlendiren prospektif randomize klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi, Threshold hastalık, SD-EDI-OKT, Görme keskinliği, koroid kalınlığı

ABSTRACT

The Analysis of Choroidal Thickness Measured by SD-EDI-OCT in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity, Threshold Retinopathy of Prematurity After Laser Photocoagulation and Full-Term Children without Treatment

This study aims to examine choroidal thickness by Spectral-Domain-Enhanced Depth Imaging -Optical Coherence Tomography (SD-EDI-OCT) in children with a history of aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP), Threshold disease (THD) and full-term children and assess the impact of choroidal thickness on visual acuity.

All infants (n = 57) aged 4-<7 years treated AP-ROP (Group-1, n=18), THD (Group-2, n=17) and healthy full-term children (Group-3, n=22) examined in our outpatient clinic and had a SD-EDI-OCT as well as visual acuity (VA), gestational age (GA), birth weight (BW), axial length (AXL), spherical equivalent (SPE), subfoveal choroidal thickness were included in the study. A retrospective review of records was performed and potential risk factors influencing postoperative VA were evaluated by using linear multivariate logistic regression. We performed horizontal SD-EDI-OCT crosshair scans through the fovea and subfoveal choroidal thicknesses (SFCT) was measured.

SFCT, VA, GA, BW were significant different between the groups. AXL was different between Group-1/-2 and Group-1/-3 but not between Group-2 and -3.

In multivariate regression analysis for Group-1, -2, and -3 SFCT (Group-1 $\beta=-0.594$, $p=0.036$; Group-2 $\beta=-0.677$ $p=0.006$; Group-3 $\beta= 0.568$, $p=0.002$) was detected as significant independent factor for influencing LogMar VA.

For Group-1 and -2 (Group-1 ($p=0.002$) and Group-2 ($p=0.003$)) SFCT was detected as significant independent factor for influencing postoperative VA unfavourably. For Group-3 GA, AXL and SFCT ($p<0.004$, $p<0.001$, $p<0.0001$) were detected as significant independent factors for influencing VA favourably.

There was negative correlation between SFCT and AXL in all groups. Spherical equivalent was different between the groups without influencing VA in multivariate regression analysis.

The used regression model for Group-1, -2 and -3 explain the variation of the independent risk factor SFCT with 64.7 %, 54.2 % versus 67.7 % for 3 groups.

Furthermore the variation for the dependent risk factor LogMar VA for Group-1, -2, and -3 is explained with 46 %, 53 % versus 77 %.

Our data demonstrate SFCT as independent risk factor for influencing postoperative VA (dependent risk factor) unfavourably. But above-stated values expressed as a percentage demonstrate that still more predictors may influence dependent factor LogMar VA. Therefore prospective randomized clinical trials including systemic risk factors especially in very low birth children like Group-1 are necessary to clarify the association of choroid circulation with ROP and VA in these group of children because of the implication that thinner choroid is associated with worse vision in these patients .

Key words: AP-ROP, Threshold Disease, SD-EDI-OCT, Choroidal thickness, Visual acuity

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 PREMATÜRE RETİNOPATİSİ.....	3
2.1.1 Retinal Vasküler Gelişim ve Prematüre Retinopatisi Patogenezi	4
2.1.2 Sınıflandırma	5
2.1.3 Tedavi	8
2.2 Koroid.....	9
2.2.1 Koroid Embriyolojisi.....	10
2.2.2 Koroid Anatomisi	10
2.2.3 Koroid İnervasyonu	12
2.2.4 Koroid Fizyolojisi ve Patofizyolojisi.....	13
2.2.5 Koroid, Refraktif Durum ve Emetropizasyon	14
2.2.5.1 Sekretuar Doku Olarak Koroid ve Oküler Elongasyon.....	16
2.2.5.2 Koroidal Kalınlık ve Oküler Elongasyon Üzerine Farmakolojik Etkiler	17
2.2.5.2.1 Dopamin	17
2.2.5.2.2 Asetilkolin	17
2.2.5.2.3 Nitrik Oksit.....	18
2.2.6 Koroidin Görüntülenmesi.....	18
2.2.6.1 Fundus Floresein Anjiyografi.....	18
2.2.6.2 İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi	18
2.2.6.3 Ultrasonografi.....	19
2.3 Optik Koherens Tomografi.....	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR.....	37
8. RESİMLER ve TABLOLAR	50

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

PR	: Prematüre Retinopatisi
ETROP	: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity
Laser	: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
EDI-OKT	: Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi
SD-EDI-OKT	: Spektral Domain Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi
CRYO-ROP	: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
IL	: İnterlökin
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü -1
HIF	: Hipoksi İnducible Faktör
IGFB3	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Bağlayan Protein
ω -3	: Omega-3
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri
FBGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
PDGF	: Platelet Derived Büyüme Faktörü
FDA	: Food and Drug Administration
BEAT-ROP	: Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy Prematurity
Mm	: Milimetre
μ m	: Mikron
RPE	: Retina Pigment Epiteli
PAS	: Periyodik Asit Schiff
bFGF	: Basik Fibroblast Büyüme Faktörü
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
MMP1	: Matriks Metalloproteaz 1
MMP2	: Matriks Metalloproteaz 2
MMP3	: Matriks Metalloproteaz 3
MMP9	: Matriks Metalloproteaz 9
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TGF- β	: Transforming Büyüme Faktörü - β
L-NAME	: NG-nitro-L-arginine methyl ester

nm	: Nanometre
OKT	: Optik Koherens Tomografi
MIT	: Massachusetts Institute of Technology
SLD	: Superluminescent Diode
dB	: Desibel
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
SD-OKT	: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
TD-OKT	: Time Domain Optik Koherens Tomografi
mm ²	: Milimetre Kare
AP-PR	: Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi
GK	: Görme Keskinliği
D	: Dioptri
KK	: Koroid Kalınlığı
SKK	: Subfoveal Koroid Kalınlığı
DH	: Doğum Haftası
DA	: Doğum Ağırlığı
gr	: Gram
AU	: Aksiyel Uzunluk
SE	: Sferik Ekivalan

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Zonların şematik gösterilmesi.....	50
Şekil 2. Koroidin Tabakaları.....	50
Resim 1. Prematüre retinopatisi Evre 1 Hastalık, okla gösterilen demarkasyon hattı.....	51
Resim 2. Prematüre retinopatisi Evre 2	51
Resim 3. Prematüre retinopatisi Evre 3, ok ekstretil fibrovasküler proliferasyonu göstermektedir	52
Resim 4. Prematüre retinopatisi Evre 3, Threshold Prematüre Retinopatisi	52
Resim 5. Prethreshold prematüre retinopatisi	53
Resim 6. a. Prematüre retinopatisi Evre 4a.....	53
Resim 6. b-c. Prematüre retinopatisi Evre 4b	53
Resim 7. Prematüre retinopatisi Evre 5	54
Resim 8. Plus Hastalık	54
Resim 9. a-b-c: Preplus Hastalık.....	55
Resim 10. Agresif Posterior prematüre retinopatisi.....	55
Resim 11. 30 haftalık doğan, 5 yaşında, erkek çocuk, laser fotokoagulasyon tedavisi ile Evre 3 PR' den gerilemiştir; SD-EDI-OKT	56
Resim 12. Zamanında doğan, 6 yaşında, erkek çocuk; SD-EDI-OKT	56
Resim-13. AP-PR nedeni ile laser fotokoagulasyon uygulanmış olan olgunun (Grup-1; 5.1 yaşında, sol göz, DH: 25, DA: 760 gr) SD-EDI-OKT görüntüsünü göstermektedir	57
Resim 14. Threshold-PR nedeni ile laser fotokoagulasyon uygulanmış olan olgunun (Grup-2; 5.3 yaşında, sol göz, DH: 29, DA: 1100 gr) SD-EDI-OKT görüntüsünü göstermektedir	57
Resim-15. Tedavi görmemiş sağlıklı gözün (Grup-3; 5.1 yaşında, sağ göz, DH: 39, DA: 3560 gr) SD-EDI-OKT görüntüsünü göstermektedir. a: Infrared çekim, yeşil ok foveal kesiti göstermektedir. b: a çekimine ait olan SKK ölçümünü gösteren EDI-OKT kesitini göstermektedir (kırmızı ok).....	58

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** İncelenen çocukların demografik, klinik ve deskriptif bulguları. Grup-1: AP-PR, n=18; Grup-2: Threshold-PR, n=17 ve Grup-3: Prematüre olmayan bebekler, n=22; n: hasta sayısı=göz sayısı. AU: Aksiyel Uzunluk, SKK: Subfoveal Koroid Kalınlığı59
- Tablo 2.** Grup-1, -2 ve -3' te görme keskinliğini etkileyebilecek potansiyel risk faktörleri için linear multivariat regresyon analizi (backward stepwise). P < 0.05 anlamlı değer olarak kabul edildi.....60

1. GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) retinanın damarsal bozukluğu sonucu prematüre bebeklerde oluşan proliferatif vitreoretinopatidir. Günümüzde prematüre bebeklerin yaşam şansı hem yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle hem de neonatolojideki gelişmeler nedeniyle artmaktadır. Bununla birlikte prematüre retinopatisi ile daha sık karşılaşmaktayız. PR görmeyi tehdit edebilen ağır oküler sorunlara yol açabileceği için oftalmolojideki önemi güçlenerek devam etmektedir.

PR tedavisi için uluslar arası kriterler geçerlidir. ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity¹) çalışmasında tanımlanan Tip-1 PR hastalarına tedavi önerilmiştir. Kriyoterapi veya laser fotokoagulasyon tedavisi kullanılarak periferik avasküler retinanın ablasyonu tedavideki ana amaçtır. Şu an için laser fotokoagulasyon tedavisi tanımlanmış prematüre retinopatisi hastaları için ilk tercihtir.

Preterm doğan çocuklarda koroid kalınlığı term doğan çocuklara göre daha incedir.² Kriyoterapi uygulanmış prematüre retinopatisi olgularında koroidal vasküler atrofinin prematürüreden çok kriyoterapiye bağlı olabileceği düşünülmektedir.³ Prematür doğan çocuklarda miyopi gelişimi hayatın erken dönemlerinde olmaktadır.⁴ Yüksek miyop hastalarda koroidin normal popülasyona göre ince olduğu bilinmektedir ve Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi (EDI-OKT) ile gösterilmiştir.⁵ Bununla birlikte aksiyel uzunluğun koroidal kalınlık ile ters ilişkili olduğu da bildirilmiştir.^{6, 7} Sağlıklı çocuklarda yapılan koroidal kalınlık ölçümlerinde de aksiyel uzunluk ve koroidal kalınlığın ters ilişkisi gösterilmiştir.⁸

Oküler elongasyonda koroidin rol aldığı düşünülmektedir. Koroidin skleral matriks yeniden yapılanmasında ve miyopi gelişiminde rol aldığını gösteren çalışmalar vardır. Koroid oküler anatomi ve fonksiyon açısından vital bir rol oynar. Koroidin en önemli görevlerinden birisi retinanın dış tabakasına oksijen ve besin sağlamasıdır.⁹

Prematüre retinopatisinde perifer retinanın vaskülarizasyonunda eksiklik vardır. PR' de koroidde de vasküler yapıda bozulma ve atrofi tanımlanmıştır. Hatta bu atrofının retinanın beslenmesine ve oksijenizasyonuna engel olması sonucu santral fotoreseptör yoğunluğunda azalmaya, bununla birlikte de görsel fonksiyonda kayba neden olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁰

Günümüzde prematüre bebeklerde PR' nin çeşitli evrelerinde koroid incelemesini içeren çalışmalar yetersizdir ve özellikle Agresif-PR olgularında henüz mevcut değildir. Retrospektif çalışmamızda laser fotokoagulasyon tedavisi almış Agresif-PR, Threshold-PR ve zamanında doğmuş olup tedavi almamış çocukların SD-EDI-OKT ile alınmış olan koroid kalınlığı incelendi. Ayrıca görme keskinliğini etkileyebilecek olan potansiyel risk faktörlerinin (doğum ağırlığı, doğum haftası, aksiyel uzunluk, sferik ekivalan, subfoveal koroid kalınlığı) lineer multivariat lojistik regresyon analizinin yapılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi prematüre bebekleri etkileyen retinanın damarsal bozukluğudur. 1942 yılında ilk defa, Terry prematüre bebeklerde lens arkasındaki fibroblastik kitleyi 'retrolental fibroplazi' olarak adlandırmıştır.¹¹ Retrolental fibroplazi lens arkasındaki total retina dekolmanı ile karakterizedir.

İsveç' teki bir çalışmada gestasyonel yaşı 27 hafta altındaki infantların PR insidansı % 73 olarak raporlanmıştır.¹² Amerika'da çok merkezli başka bir çalışmada PR insidansı gestasyonel yaşı 32 hafta üstünde olan infantlarda % 8, gestasyonel yaşı 27- 31 hafta olanlarda % 19 ve gestasyonel yaşı 27 hafta altında olanlarda ise % 43 bulunduğu bildirilmiştir.¹³ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) grubunun çalışmasının verilerine göre, 1000-1250 gram arasında olan bebeklerin % 47'sinde, 750 gramdan küçük olan bebeklerin % 90'ında PR saptanmıştır. Yine bu çalışmada 28 haftadan erken doğan bebeklerin % 83'ünde, 31 haftadan küçük olan bebeklerin % 30'unda PR saptanmıştır.¹⁴ Isaza ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 27 hafta altında olan bebeklerde herhangi bir PR insidansını % 64.7, Tip-1 PR insidansını ise % 11.6 olarak saptamışlardır. Yine bu çalışmada 26 haftanın üstünde doğan ve doğum ağırlığı 1000 gramın üstünde olan hiçbir infantta Tip-1 PR saptanmamıştır.¹⁵ Akkoyun ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada ekstrem prematüre bebeklerde herhangi bir PR insidansı % 41.2, Tip-1 PR insidansı ise % 17.6 bulunmuştur.¹⁶ Ülkemizdeki bu veriler gelişmekte olan ülkelerdeki insidanslarla uyumlu bulunmuştur.^{17, 18}

CRYO-ROP çalışmasında düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, beyaz ırk, çoğul doğum, hastane dışı doğum gibi faktörler threshold hastalık gelişimi için artmış risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir.¹⁴ Bu risk faktörleri dışında oksijen tedavisi^{19, 20}, kan transfüzyonu^{21, 22}, ışık maruziyeti²³, sepsis²⁴, intrakraniyal kanama^{25, 26} gibi faktörler de PR

gelişiminde suçlanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada majör risk faktörlerinin düşük doğum haftası ve düşük doğum ağırlığı olduğu gösterilmiştir^{27, 28}. Ülkemizde Akkoyun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada doğum ağırlığı hafif ve ciddi PR gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur, yine bu çalışmada hafif PR gelişimi için respiratuar distres sendromu bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.²⁹ Doğumdan sonraki haftalarda bebeğin düşük ağırlık kazanımı ile ciddi PR gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir.³⁰⁻³²

Prematüre retinopatisi prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hastalığıdır. Gelişmekte olan ülkelerde ise daha matür ve iri bebeklerde ciddi PR gelişebilmektedir.¹⁶⁻¹⁸ PR potansiyel olarak kalıcı görme kaybına ve körlüğe neden olabilir; fakat en önemli bir özelliği uygun ve zamanında gerçekleştirilen tarama ve tedavi programları ile önlenabilir ve tedavi edilebilir olmasıdır.^{33,34}

2.1.1 Retinal Vasküler Gelişim ve Prematüre Retinopatisi Patogenezi

Retinada ilk damarlanma optik disk etrafında gestasyonun 14-15. haftasında izlenir.³⁵ Bu döneme kadar koroid damarları avaskülerize retina alanlarını besler. Retinanın nazal bölümü 36. haftada tümüyle vaskülerize olurken, temporal alanın vaskülarizasyonu 39. haftada tamamlanır. Prematür doğan bebeklerde gestasyonel yaşına uygun immatür tamamlanmamış vaskülarizasyon ve periferik avasküler zon mevcuttur.

Retinal vasküler gelişim iki fazda gerçekleşir. *Erken faz:* vaskülogenez ve *geç faz:* anjiogenez. *Vaskülogenez* 5-21. gestasyonel haftalarda gerçekleşir. Vaskülogenez hipoksiden bağımsız, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer sitokinlerin (tümör nekroz faktörü (TNF), interleükinler (IL) gibi) salınımına bağlı gerçekleşir. *Anjiogenez* 18-40. gestasyonel haftalarda gerçekleşir. Bu dönemde fotoreseptör aktivasyonu ile nöral doku gelişimi fizyolojik hipoksiye ve VEGF, IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü -1), anjiopoetin, Tie-2 gibi anjiogenez faktörlerinin fizyolojik düzeyde salgılanmasına bağlıdır.

Prematüre retinopatisini *Faz-1* ve *Faz-2* olarak ikiye ayırabiliriz. İlk faz prematür doğum ile karşılaştığımız VEGF, eritropoetin, hipoksi inducible faktör (HIF) seviyelerinde ve maternal kaynaklı insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), IGFB3 (IGF-I bağlayan protein), ω -3 lipidleri seviyelerinde düşüklük ve doğum sonrası bebeğin karşılaştığı hiperoksi ile intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyonda duraklamadır. Hiperoksiye yanıt olarak serbest radikaller, reaktif oksijen ürünleri (ROS) endotel hasarına neden olurlar ve vasküler yapının hiperoksiye verdiği yanıt, vazokonstriksiyon ortaya çıkmaktadır. Vazokonstriksiyon ve vazooobliterasyon sonucunda dokuda hipoksi meydana gelir. Bu faz doğumdan 30-32. gestasyonel haftaya kadar devam eder. Prematüre retinopatisinin bu ilk başlangıç evresi '*Faz 1: Hiperoksik faz*' olarak tanımlanmaktadır. Vazoooblitere hipoksik/ iskemik immatür retinadan artmış metabolik aktivite ile VEGF, IGF-1, eritropoetin, anjiopodin, FBGF (fibroblast büyüme faktörü), PDGF (platelet derived büyüme faktörü) salınımı gerçekleşir. IGF-I VEGF aktivitesini kontrol ederek PR gelişiminde etkili önemli bir faktördür. PR infantlarda IGF-1 düzeyi PR olmayanlara göre düşük bulunmuştur. Bu faktörlerdeki patolojik artış beraberinde retinal neovaskülarizasyonu getirir. VEGF artışıyla yeniden damarlanmanın olduğu bu evre '*Faz 2: Hipoksik faz*' olarak tanımlanmaktadır. Bu faz 31-32. gestasyonel haftada başlar.³⁶⁻⁴¹

2.1.2 Sınıflandırma

PR sınıflandırması takip, tedavi standardizasyonu ve gerekli durumlarda müdahale için gereklidir.

Sınıflandırma ICROP' a (International Classification of Retinopathy of Prematurity⁴²) göre yapılmıştır. ICROP iki bölümde yayınlandı, ilki 1984' te yayınlandı ve daha sonra 1987' de genişletildi. ICROP' a göre hastalığın şiddetini 4 etken belirler.

- a) Retina tutulumunun lokalizasyonu zonlarla ifade edilir.
- b) Retina tutulumunun yaygınlığı saat kadranı ile ifade edilir.

- c) Retinopatinin ciddiyeti; evre olarak ifade edilir.
- d) Retina arka kutup damarlarında tortuosite ve dilatasyon varlığı Plus Hastalık olarak ifade edilir.

LOKALİZASYON

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

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

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

EVRELEME

Evre 1: Demarkasyon Hattı: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran ince fakat kesin bir hattır. Demarkasyon hattı retina düzlemindedir (Resim 1).

Evre 2: Ridge: Yüksek ve geniş demarkasyon hattı mevcuttur. Ridge retina planından yüksektedir (Resim 2).

Evre 3: Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon: Neovaskülarizasyon veya ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon ridgeden vitre içine yayılır (Resim 3). Bu evre lezyonun şiddetine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 alt gruba ayrılır.

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

Evre 4A: Ekstrafoveal (Resim 6a)

Evre 4B: Foveal (Resim 6b, c)

Evre 5: Total retina dekolmanı: Retina dekolmanı genellikle traksiyoneldir, eksudatif olabilir. Genellikle huni şeklindedir (Resim 7).

PLUS HASTALIK

Arka kutupta venlerde dilatasyon artışı ve arterlerde tortuosite artışı olması, vitreus hemorajisi ve bulanıklığı, iris damarlarında genişleme, pupiller dilatasyonun zayıf olması (rijid pupil) plus hastalık olarak ifade edilir. Evrenin yanına + sembolü eklenerek hastalık varlığı gösterilir (Resim 8).

PREPLUS HASTALIK

Arka kutup damarlarda Plus Hastalık olarak tariflemeye yetersiz fakat anormal dilatasyon ve tortuosite olması (Resim 9a, b, c). Bu durumun daha ciddi hali Plus Hastalık olarak adlandırılır.

Threshold (Eşik) Hastalık (Tedavi evresi): Zon 1 veya Zon 2’de Plus Hastalık ile birlikte ardışık 5 saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranı boyunca Evre 3 hastalık görülmesi (Resim 4). Bu terim CRYO-ROP¹⁴ çalışmasında tanımlanmıştır. Eşik hastalık tespit edilen bebekler 72 saat içinde periferik ablatif tedaviye alınmalıdırlar.

Prethreshold (Eşik öncesi) Hastalık: ⁴³

Zon 1’ de Threshold Hastalıktan daha düşük herhangi bir evre veya

Zon 2’ de Evre 2 PR ile birlikte Plus hastalık birlikteliği veya

Zon 2’ de Plus Hastalık olmadan Evre 3 PR veya

Zon 2’de Plus Hastalıkla birlikte ardışık 5 saat kadranından veya ardışık olmayan 8 saat kadranından daha düşük Evre 3 PR

ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity¹) tedavi için Tip 1 PR (tedavi önerilen grup) ve Tip-2 PR (takip önerilen grup) olmak üzere PR’ yi tekrar sınıflamıştır.

Tip-1 PR:¹

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

Zon 1' de Plus Hastalık olmadan Evre 3 PR veya

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

Tip-2 PR:¹

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

Zon 2' de Plus Hastalık olmadan Evre 3 PR

Agresif Posterior PR

Nadir görülen, hızlı progresyon gösteren, ciddi bir PR formudur. Genelde arka kutupta ven ve arterlerin tortuosite ve dilatasyonu mevcuttur (Resim 10). Vasküler ve avasküler retina sınırında hemorajiler izlenir. Önemli bir özelliği de Evre 1' den Evre 5'e doğru klasik evreleri izlememesidir.

2.1.3 Tedavi

PR tedavisi için uluslar arası kriterler geçerlidir, ETROP çalışmasında tanımlanan Tip-1 PR hastalarına tedavi önerilmiştir.¹ Tedavi periferik avasküler retinanın ablasyonuna dayanır. İmmatür retinadaki metabolik ihtiyaç bu şekilde azaltılarak fibrovasküler proliferasyonun ortadan kaldırılması amaçlanır. Kriyoterapi veya laser fotokoagülasyon tedavisi ile yapılır. CRYO-ROP çalışmasında Threshold Hastalık durumunda kriyoterapinin etkinliği gösterilmiştir.¹⁴ Prematüre retinopatisinde laser fotokoagülasyonun kullanımı 1980'lerin sonlarında indirekt oftalmoskopun rutin kullanıma girmesi ile yaygınlaşabilmiştir. Laser fotokoagülasyon tedavisinin sonuçlarının en az kriyoterapi tedavisinin sonuçları kadar etkili olduğu hatta daha iyi olduğu ve hasta tarafından daha tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir.⁴⁴⁻⁴⁸ Laser fotokoagülasyon tedavisi prematüre

retinopatisinde günümüzde ilk tercih edilen tedavi yöntemi olarak kriyoterapinin önüne geçmiştir.

Evre 4 ve Evre 5 PR' de skleral çökertme veya vitrektomi seçenekleri uygulanabilir. Dekolman cerrahisinde amaç retinanın yatışmasını sağlamak ve hastalığın ilerlemesini engellemektir.

PR tedavisinde intravitreal Bevacizumab enjeksiyonunun güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁹⁻⁵³ Food and Drug Administration (FDA) intravenöz Bevacizumab kullanımını 2004 yılında metastatik kolon kanseri tedavisinde onaylamıştır. Sonrasında oftalmolojik neovasküler hastalıklarda onay dışı intravitreal Bevacizumab uygulaması başlamıştır. İlacın ucuz ve hasta başında uygulanabilir olması avantajlarıdır. BEAT-ROP çalışmasında intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulanan hastalarda rekürrens izlendiği ve tedavi sonrası takiplerinin devam etmesi gerektiği raporlanmıştır.⁵¹ Akkoyun ve arkadaşlarının PR fare modelindeki çalışmalarında intravitreal Bevacizumab enjeksiyonunun doz bağımlı olarak retinal endotelial hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir.⁵⁴ İntravitreal Bevacizumab enjeksiyonu sonrasında periferel retinal damar gelişimi izlenmektedir. Fakat laser fotokoagulasyon tedavisinden sonra periferel retina destrükte olmaktadır. Anti-VEGF tedavi ile ilgili henüz tamamlanmış geniş serili çalışmalar bulunmamakla birlikte son yayınlarda Zon 1, Evre 3+ PR 'de intravitreal Bevacizumab enjeksiyonunun göz önüne alınabileceği bildirilmiştir.⁵⁵

2.2 Koroid

Koroid gözün en fazla kan dolaşımına sahip dokusudur. Göze gelen kan akımının % 70' ten fazlası koroide gitmektedir. Vücutta ağırlığı başına en yüksek kan akımına sahip dokudur.^{56, 57} Koroidi meydana getiren yapılar ağırlıklı olarak kan damarları ve etrafında melanosit, sinirler, ekstrasellüler sıvı ve bağ dokusudur. Retinanın dış tabakasına oksijen ve besin sağlamada, retina sıcaklığını düzenlemede, retinanın pozisyonunu ayarlama,

büyüme faktörleri salgılamada koroidin önemli rolü vardır.⁹ Retina ve skleraya yakınlığı nedeniyle bir çok hastalık süreci koroidden köken almaktadır veya etkilenmektedir. Myopi ilişkili koroidal neovaskülarizasyon, angioid streaks, multifokal koroidit, polipoidal koroidal vaskülopati koroidden köken alırlar. Koroiddeki yüksek kan akımı tümörlerin veya enfektif hastalıkların metastatik veya embolik yayılımına predispozan olur.⁵⁸

2.2.1 Koroid Embriyolojisi

Optik veziküller ön beyinden öne doğru kabarıklık yapar, invajine olarak çift duvarlı optik çukurluğu oluşturur. Çukurluk; biri retinayı, diğeri retina pigment epitelini oluşturacak iki tabaka içerir. Uvea optik çukurluk etrafında mezodermden ve migrasyona uğrayan nöroektodermden gelişir. Koroid uveanın arka bölgesidir ve gözün orta tabakasıdır. Çukurluk etrafındaki mezodermal hücreler retina pigment epiteli ile birlikte damarlara diferansiye olurlar. Embriyogenezisin 5-6. haftasında koryokapillaris biçimlenmeye başlar. 6. haftada retina pigment epitelinin bazal laminası ve koryokapillaris başlangıç Bruch membranının sınırlarını belirler. Koroidin geri kalan kısmının oluşmasından önce koryokapillaris luminal ağı oluşturur. Gestasyonun 8. haftasında posterior silier arter koroide girer. 22. haftaya kadar arter ve venlerin olgunlaşması devam eder. Koroidin pigmentasyonu optik sinirden başlar, öne ora serrataya doğru yayılır. Pigmentasyonun tamamlanması 9. ayı bulur.⁵⁸

2.2.2 Koroid Anatomisi

Koroid optik sinir kenarından pars planaya kadar uzanır. Ortalama 0.25 mm kalınlığında olan koroid 3 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2):

- 1) Koryokapillaris (en iç)
- 2) Küçük damarlardan oluşan orta tabaka (Sattler tabakası)
- 3) Dıştaki geniş damar tabakası (Haller tabakası)

Koryokapillaris

Koryokapillaris geniş kapillerlerin devam ettiği tabakadır. Damar duvarı oldukça incedir ve multiple fenestrasyon içermektedir. Orta ve dış koroidal damarlar fenestrasyon içermemektedir. Oftalmoskopik muayenede gözlenen pigmentasyon derecesi koroiddeki pigmente melanositlerin sayısına bağlıdır. Açık renkli gözlerde, koyu renkli gözlere göre koroiddeki pigmentasyon daha seyrektrir. Koroiddeki pigmentasyonun derecesi laser fotokoagulasyondan da etkilenebilir.

Bruch Membranı

Bruch membranı; retina pigment epitelinin (RPE) ve koroidin koryokapillarisinin bazal membranının birleşmesiyle oluşan PAS-pozitif laminadır. Retina ve koroid arasında optik sinirden ora serrataya uzanan ince ve asellüler tabakadır. Bruch membranı koroidin tamamlayıcı bir parçasıdır. Yapısal olarak beş elemandan oluşur:

- 1) Retina pigment epitelinin bazal laminası
- 2) İç kollajen tabaka
- 3) Elastik liflerden oluşan tabaka
- 4) Dış kollajen tabaka
- 5) Koryokapillarisin bazal laminası^{59, 60}

Koroidal Vasküler Tabakalar ve Suprakoroid

Koroidin vasküler bölgeleri geniş kan damarlarından oluşan dıştaki Haller tabakası ve kapiller ağı besleyen orta ve küçük arter ve arteriollerden oluşan içteki Sattler tabakasıdır. Bu tabakalar arasında belirgin bir sınır yoktur. Stroma; vasküler doku dışındaki doku, kollajen ve elastik fibriller, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve çok sayıda melanositten oluşur.

Sklera ve koroid arasında geçiş bölgesi olan suprakoroid kollajen fiberler, fibroblast ve melanosit içerir. Lamina fusca suprakoroidin en dış tabakasıdır ve 30 µm

kalınlığındadır. Melanositlerden ve fibroblast benzeri hücrelerden oluşan çok sayıda tabaka içerir. Bu hücreler elastin, kollajen ve proteoglikan gibi ekstraselüler matriks komponentlerini sentezler ve salgılar.^{9, 58, 59, 60}

Koroidal Dolaşım

İnternal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter santral retinal arter ve posterior silier arterler olarak dallanır. Birçok varyasyon olmasına rağmen posterior koroid iki ana posterior silier arterden beslenir; medyal ve lateral posterior silier arterler. Posterior silier arterler birçok dala bölünür. Uzun posterior silier arterler iki ana dalıdır, anterior üveayı beslerler. Kısa posterior silier arterler, genellikle çok sayıdadır, optik sinir etrafında ve makula bölgesindedirler. Kan kısa posterior silier arterlerden göze girer, daha küçük arteriollerden koryokapillariselerler.

Koryokapillarisin ana drenajı vorteks ven sistemi ile, anterior silier ven yardımı ile silier cisimden de minör drenaj olmaktadır. Vorteks venlerinin sayısı 3 ile 8 arasında değişmektedir. Vorteks venleri üst ve alt orbita venlerine, oradan kavernoöz sinüs ve pterigoid pleksusa drene olur.^{58, 61}

2.2.3 Koroid İnervasyonu

Koroidin damar duvarındaki düz kaslar iskelet ve kardiyak kaslardaki damar yapısına benzemektedir. Damarlardaki perivasküler pleksuslar vasıtasıyla ile otonom sinir sistemi dallarından inerve olmaktadır. Koroidde intrinsik koroidal nöronların varlığı bilinmektedir fakat tam olarak fonksiyonları anlaşılamamıştır. Kan akımındaki regülasyonda görev aldığı düşünülmektedir, çünkü bu nöronlar arter duvarındaki kaslarda sonlanmakta ve potent bir vasodilatatör olan nitrik oksit salgılamaktadır. Bu nöronlar non-vasküler düz kaslarda ve geniş lenfatik lakunalar etrafında bulunmuştur. Bu intrinsik koroidal nöronların koroidal kalınlığın değişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁹

2.2.4 Koroid Fizyolojisi ve Patofizyolojisi

Koroidin ana fonksiyonlarından birisi retinanın dış tabakalarına oksijen ve besin sağlamaktır. Avasküler ve iç retina katlarına da besin ve oksijen desteği sağlayabilmektedir. Fotoreseptörler özellikle karanlıkta metabolik olarak çok aktiftirler. Retinaya gelen oksijenin % 90' dan fazlası fotoreseptörler tarafından tüketilmektedir. Bu yüksek oksijen ihtiyacı vücuttaki bir çok dokudan daha yüksek kan akımına sahip koroidden karşılanmaktadır. Retinada kapillerler fenestrasyon içermez ve devamlı tiptedir. Retinadaki kapillerler kan-göz bariyeri içerir ve glukoz ve amino asitler gibi küçük molekül ağırlıklı moleküller için geçirgen değildir. Bunlar için özel transport sistemleri gerekmektedir. Koroidal dolaşım besin ve oksijen sağlamada önemlidir çünkü koroid kapillerleri geniş porlar içeren fenestrasyonlara sahiptir. Bu fenestrasyonlar oksijen, albumin, myoglobulin gibi moleküller için yüksek geçirgenlik sağlamaktadır.

Koroidin bir diğer görevi ışık absorpsiyonu ve termoregülasyondur. Koroid retinayı çok düşük veya çok yüksek ısıdan ve parlak ışıktan korumaktadır. Retina ısısının devamlılığı için soğukta koroid ısı kaynağı olmakta ve eksojen ısıya karşı retinadaki ısıyı düşürmektedir.

Bruch membranından su, iyonlar, besin, proteinler çift taraflı olarak geçebilmektedir. Bu hareketin bazı hastalıklarda veya yaşlanma ile birlikte azalması görsel fonksiyonda ciddi sorunlara yol açmaktadır. Yaşlanmanın normal işleyişi ile birlikte Bruch membranındaki kalınlaşma ve iç kollajen tabakanın yeniden yapılanması sonucu su geçirgenliğinde azalma görülür. Bu süreç Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu' nda da görülmektedir. Bruch membranındaki diffüzyonda azalma sonucunda retina pigment epitelinden atıkların diffüzyonunda da ve retina pigment epiteline taşınan hormon ve oksijende de azalmaya neden olur. Bu da retina pigment epiteli ve retina da atrofiye yol açar. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu' nda ve yaşlanmadaki normal süreçte

koryokapillarisin kalınlığında ve kapiller lümen genişliklerinde azalma izlenir. Koroidal kan akımındaki azalma retina pigment epiteli hücrelerindeki debrinin temizlenmesinde de azalmayla sonuçlanır. Bu da Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu' yla da ilgili olan Bruch membranındaki patolojik değişiklikleri beraberinde getirir. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu' nun atrofik tipinde submaküler koryokapillarisde dejenerasyon izlenir. Bunun bir sonuç mu neden mi olduğu bilinmemektedir. Eksudatif tipinde ise koroidal neovaskülarizasyon vardır. Bu formda öncelikle koroidal dejenerasyon oluşur. Kapiller dejenerasyonun indüklediği iskemiye cevap olarak neovaskülarizasyon oluştuğu düşünülmektedir.^{9, 62, 63}

2.2.5 Koroid, Refraktif Durum ve Emetropizasyon

Refraktif duruma göre koroidal kalınlığın modülasyonu gösterilmiştir. Görüntünün retina önüne düştüğü durumda (myopik defokusta) koroid bu duruma cevap olarak kalınlığını artırabilmektedir. Bunun tam tersi olarak, retina arkasına görüntü düştüğü durumda (hiperopik defokusta) koroid bir cevap olarak kalınlığını azaltabilir. Koroidal kalınlaşmaya göre incelme cevabı çok daha sınırlıdır. Defokusa cevap olan koroidal değişiklikler lokal bir cevaptır, sadece retinanın uyarılan tarafında görülebilir.⁶⁴ Koroidal kalınlığın refraksiyon gücüne bağlı olduğu ve korele olduğu bildirilmiştir. Koroidal genişlemenin santral sinir sistemine bağlı olmadığı gösterilmiştir. Koroid genişleme yapabildiği kadar gözü emetropizasyona yaklaştırır.⁶⁵ Myopiye doğru progresyon ile ince koroid arasında ilişki bulunmuştur. Koroidal kalınlık ve aksiyel büyümeye bakacak olursak kalın koroid büyümeyi inhibe ederken ince koroid büyümeyi hızlandırır.⁶⁶

Deneysel çalışmalarda defokusa verilen bu kompensatuar cevabın iki bileşenden oluştuğu gösterilmiştir:

- skleradaki ekstrasellüler makromoleküllerin sentezinin değişmesi ile glob büyüklüğünde değişiklik,
- koroidal kalınlığın değişmesi.

Koroid kalınlığının değişmesindeki mekanizmalar için dört hipotez mevcuttur:

- osmotik olarak aktif proteoglikan sentezinde artış ile koroid içine sıvı girişi sayesinde
- koryokapillaristeki fenestrasyonların sayı ve genişliğinde artış sayesinde
- ön kamaradan drenajın bir parçası olarak koroide sıvı girişi ile
- retina pigment epitelini geçerek gelen sıvı sayesinde

Bunlara ek olarak non-vasküler düz kasların tonusundaki değişiklik koroid genişliğini de değiştirebilir.

Oküler elongasyonda koroidin yerinin olduğu düşünülmektedir. Retina ve retina pigment epitelinden kaynaklanan sinyallere bir cevap olarak koroid, skleral büyümeyi inhibe edecek veya stimüle edecek büyüme faktörlerini, koroidal kalınlıktan bağımsız olarak salgılayabilir. Bununla birlikte bir diğer düşünce koroidal kalınlık skleraya ulaşan moleküler sinyalleri etkileyebilir. Çünkü koroid, retina ve retina pigment epiteli ile sklera arasında bir bariyer teşkil etmektedir. Kalın bir koroid skleraya geçecek moleküller için sünger görevi görebilir. Bir başka düşünce ise koroidal kalınlık mekanik olarak sklerayı ve buna bağlı olarak glob büyüklüğünü etkileyebilir. Diğer tabakalara göre daha rijid bir tabaka olan sklera glob büyüklüğünü belirler. Glob büyüklüğü skleranın biosentez ve doku yeni şekillenme aktiviteleri ile kontrol edilir. Bununla birlikte diğer tabakaların büyümesi ve göz içi basıncının meydana getirdiği hidrostatik basıncın da etkisi vardır.⁹ Deneysel çalışmalarda indüklenmiş myopik gözlerde sklerada sülfatlanmış glukozaminoglikan miktarında, proteoglikan miktarında ve proteoglikanların sülfatasyon ve glikozilasyon düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür. Bu yeni şekillenme sürecinde skleral incelmede, oküler elongasyonda ve hatta posterior stafilomlarda etkisi olabileceği düşünülmüştür.⁶⁷

2.2.5.1 Sekretuar Doku Olarak Koroid ve Oküler Elongasyon

Koroidin vasküler doğasından dolayı koroidde büyüme faktörü sentezi sürpriz değildir. Koroidde sentezlenen bu büyüme faktörleri vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), basik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) dür.⁶⁸ Bu sinyal moleküller ekstrasvazyon ve vasomotor değişiklikler gibi fonksiyonlara dahildir. Bunlara ek olarak çeşitli matriks metalloproteazlar (MMP1, MMP2, MMP3, MMP9) ve bunların doku inhibitörleri koroidde sentezlenir.⁶⁹

Wang ve arkadaşları çalışmalarında koroidin büyük miktarda doku plasminojen aktivatörü (tPA) salgıladığını göstermişlerdir. tPA, plasminojeni bir proteaz olan, ekstrasellüler matriksi küçülten plasmine çevirir. Bu tPA, metalloproteinaz ve kollajenazları küçülten diğer medyatörleri aktive eder. Bu da bize koroidin skleral matriks şekillenmesinde ve myopi gelişiminde rol aldığını gösterir.⁷⁰

Koroidde sentezlenen bir diğer sinyal molekülü transforming büyüme faktörü $-\beta$ (TGF- β)' dır. TGF- β 'nın bir çok fonksiyonu vardır, bunların arasında hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu, ekstrasellüler matriks şekillenmesi ve immün regülasyon sayılabilir.⁹

Mertz ve arkadaşlarının çalışmasında koroidin büyük miktarda retinoik asit ürettiği gösterilmiştir. Bu miktar retinanın ürettiğinden çok daha fazladır. Endojen retinoik asit seviyesi görsel durumla da yakından ilgilidir. Myopik ve hiperopik defokusta endojen retinoik asit seviyesi farklıdır. Myopik defokusta retinoik asit seviyesi artar, hiperopik defokusta tersi olur. Yaptıkları invitro çalışmada retinoik asidin güçlü şekilde glikozaminoglikan sentezini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Retinoik asit sentezi yapmayan sklerada retinoik asit reseptörleri vardır. Bunlar proteoglikan sentezini ve hücre bölünmesini modüle etmekte görevli olabilirler. Bu çalışma retinoik asidin oküler büyüme regülasyonundaki rolüne bir kanıttır.⁷¹

2.2.5.2 Koroidal Kalınlık ve Oküler Elongasyon Üzerine Farmakolojik Etkiler

Görsel defokusun kompanzasyonunda oküler elongasyon ve koroidal kalınlık görev alırlar. Oküler fizyolojiye önemli etkisi olduğu bilinen üç moleküler sinyal vardır.

2.2.5.2.1 Dopamin

Amakrin ve interpleksiform hücrelerde sentezlenen, bir nöromodülatör olan dopaminin emetropizasyona aracılık eden sinyal kaskatında olası bir görevi vardır.⁹ Dopaminin non-selektif agonisti olan apomorfinin deneysel myopiyi inhibe ettiği gösterilmiştir.⁷² Bir başka çalışmada ise apomorfinin deneysel myopide beklenen aksiyel elongasyonu düşürdüğü raporlanmıştır. Yine aynı çalışmada dopaminin non-selektif antagonisti olan haloperidol ise aksiyel elongasyonda azalmaya neden olmuştur.⁷³ Bir başka çalışmada dopamin ve serotonin seviyesini düşüren reserpin deneysel myopi gelişimini de azaltmaktadır. D2 reseptör antagonisti olan sulpiride ise deneysel myopiyi güçlendirmektedir.⁷⁴ D2 reseptör agonisti quinpirole ve dopaminin non-selektif agonisti apomorfin ile deneysel hiperopik defokuslu gözlere yapılan oküler büyüme inhibisyonunda koroidal kalınlığın anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir.⁷⁵ Bu sonuçlar dopaminin aksiyel elongasyon ve myopi gelişimindeki inhibitör görevini destekler niteliktedir.

2.2.5.2.2 Asetilkolin

Non-spesifik muskarinik asetilkolin antagonisti olan atropinin insanda myopi gelişimini inhibe ettiği bilinmektedir.⁷⁶ Muskarinik (M) antagonist olan atropin, pirenzepin ve oksifenonyumun myopi gelişiminde ve aksiyel elongasyon üzerinde inhibitör etkisi gösterilmiştir.⁷⁷ Deneysel myopik gözlerde posterior sklerada M1 ve M4 reseptörlerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu da bize muskarinik antagonistlerin myopiyi önleme stratejileri sırasında skleraya direk etki etme potansiyeli olabileceğini göstermektedir.

Muskarinik antagonistlerin aksiyel elongasyon üzerindeki inhibitör etkileri skleranın yeniden yapılandırılması üzerinden olabilir.⁷⁸

2.2.5.2.3 Nitrik Oksit

Nitrik oksit düz kas hücrelerini gevşeten, potent vasodilatör olan bir nörotransmitterdir.⁹ Non-spesifik nitrik oksit sentaz inhibitörü NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) deneysel myopik defokustaki koroidal kalınlaşma cevabını önler.⁷⁹ Nitrik oksidin oküler büyümede potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

2.2.6 Koroidin Görüntülenmesi

Üstündeki pigmente retina pigment epiteli ve altındaki opak, rijid, fibröz skleradan dolayı koroidin görüntülenmesi zordur. Koroidi görüntülemek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır.

2.2.6.1 Fundus Floresein Anjiyografi

Floresein dalgaboyu 465 ve 490 nm arasında olan mavi ışıkla stimüle edilir. Emisyon piki 520 ve 530 nm arasında olan yeşil ışık yayar. Fundus floresein anjiyografide melanin floreseini bloke etmekte ve koroidin görüntülenmesine engel olmaktadır. Floresein koryokapillariste hızlıca damar dışına çıkmakta, ekstravasküler alandan floresans vermekte ve koroidal anatomisinin belirlenmesine engel olmaktadır. Retina pigment epitelindeki ve koroiddeki pigment ve koroiddeki kan tarafından ışığın absorpsiyonu ve saçılması fundus floresein anjiyografi ile koroidin analizini sınırlamaktadır.⁵⁸

2.2.6.2 İndosiyanın Yeşili Anjiyografisi

İndosiyanın yeşilinin absorpsiyon piki 790 ve 805 nm arasındadır ve daha uzun dalgaboyu aralığında floresans vermektir. İndosiyanın yeşili % 98 oranında proteine

bağlanmakta ve bu nedenle de koroidal damarlardan daha az sızdırmaktadır. İndosiyanın yeşili anjiyografisinin erken fazlarında koroidal damarlar kolaylıkla ayırt edilebilmektedir fakat tabakaların ayrı ayrı görüntülenmesi zordur. İndosiyanın yeşili anjiyografisi koroidal dolaşımın anatomik ve dinamik olarak değerlendirilmesine izin vermektedir. Koroidal damarların normal veya anormal dolumu izlenebilmektedir.⁵⁸

2.2.6.3 Ultrasonografi

Kontak B-tarama ultrasonografide yansıyan ses dalgaları gözdeki dokuların pozisyonu ile etkinlik kazanır. Daha derindeki dokular daha zayıf yansımaya neden olurlar. Ultrasonografi daha zayıf rezolüsyona sahiptir. A-tarama veya B-tarama ultrasonografinin aksiyel rezolüsyonu 150-250 µm civarındadır. Ultrasonografideki bir diğer problem ise görüntünün tam yerini tespit edemememizdir. Komşu dokularla ilişkisine göre görüntülenmek istenen bölge tahmin edilebilmektedir.⁵⁸

2.3 Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT) ilk defa Boston' da Massachusetts Institute of Technology (MIT)' de geliştirilmiştir. İlk yayın 1991'de mühendis ve göz hekimlerinden oluşan ekip tarafından yayınlanmıştır.⁸⁰ OKT; B-mod ultrasonun analogudur, fakat ses yerine ışık kullanır ve dokuyla direk temas gerektirmez.

OKT retina hastalıklarının tanı ve takibinde invaziv olmayan, kontakt olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. İntraretinal mikroyapılardan yansıyan veya geri saçılan ışığı ölçerek, anteroposterior görüntü verir. Retinanın mikroyapılarının kesitsel olarak *in vivo* görüntülenmesini sağlar. Nörosensöryel retina, retina pigment epiteli, Bruch membranı ve koroid hakkında histolojik kesitlere yaklaşan netlikte bilgi verir.

Koherent ışık ışını retinaya yansıyınca, ışık transparan tabakalardan geçer, bir kısmı saçılır, sonra vitreoretinal yüzeyden ve çeşitli retina tabakalarından ve koroidden yansır.

OKT' de düşük koherensli (eşevreli) bir interferometre aracılığıyla geriye yansıyan ışık dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür. OKT ışık kaynağı olarak düşük eşevreli (koherensli), kızıl ötesine yakın 840 nm dalga boyunda aşırı aydınlatıcı diode laser (superluminescent diode-SLD) kullanır. Işık ışını yarı yansıtıcı bir ayna yardımı ile iki ışına ayrılır. Biri referans ışını, diğeri örnek ışın. Referans ışını referans aynası tarafından karşılanır ve geri yansıtılır. Örnek ışın ise aynı yolda ilerler ve fundus tarafından yansıtılır. Bu iki geri yansıyan ışın fotodetektör tarafından karşılanır. Sinyal amplitüdüleri ölçülür ve görüntü elde edilir. Retina ve vitreustan yansıyan zayıf sinyalleri kaydetmek için yüksek duyarlılık gerekmektedir. OKT, -95 dB kadar küçük olan şiddetteki yansımayı ölçecek duyarlılıktadır.

Temel olarak OKT dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi saptar. Yani dokunun derin katlarından yansıyan ışık yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. Bu gecikmeler tarama sonucu gri veya renkli skalada gösterilebilir. Işığın dalga boyu (0.001 mm), ultrason (0.1 mm) ve radyo dalgalarından (> 10 mm) daha kısadır. Dolayısıyla ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için probun dokuya teması ve immersiyon sıvısı gerektirmemektedir. Işık çok hızlı olduğu için direkt olarak gecikmesini ölçmek mümkün değildir. Bu nedenle ışık yansımasındaki gecikme ancak bilinen bir örnekle karşılaştırılarak (interferometrede olduğu gibi) ölçmek mümkündür.

OKT' de retina katmanları özelliğine bağlı olarak değişik renk skalası ortaya çıkmaktadır. Yüksek oranda aksonal uzantılar içeren retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve pleksiform tabaka ışığı kuvvetle yansıttıkları için (hiperreflektif) kırmızı renkte temsil edilirken, retina pigment epiteli tabakası da içinde yüksek oranda melanin bulunması aşırı yansımaya neden olması bağlamında kırmızı görülürler. Diğer taraftan koryopakillaris de içindeki hemoglobinin sonucu RPE gibi yüksek yansıma nedeniyle birbirine karışmış kırmızı

renkte izlenirler. Daha az reflektif tabakalar olan iç ve dış nükleer tabakalar ise yeşil renkle temsil edilir.

İki tip optik koherens tomografi sistemi vardır:

- 1) Zamana bağımlı (Time Domain OKT)
- 2) Fourier bağımlı (Spektral Domain OKT)

Zamana bağımlı OKT' lerde, A-tarama, derinlikle ilintili yansıma profillerini oluşturan referans ayna konumundaki değişiklikler sonucu üretilir. Fourier bağımlı (Spektral) OKT' de referans aynası sabittir. Örnek ve referans yansıması arasındaki girişim spektrum olarak saptanır. Güncel oftalmik Spektral Domain OKT (SD-OKT) sistemleri interferometredeki dedektör kolundaki bir spektrometreden yararlanır. Time Domain OKT (TD-OKT) sisteminde 1.28 saniyede, 8-10 mikron aksiyel çözünürlükle, 512 aksiyel tarama yapar. SD-OKT, TD-OKT' ye göre hızlı görüntü elde eder ve daha iyi rezolüsyon sağlar. SD-OKT görüntüleme, TD-OKT' ye göre 50 kez daha hızlıdır. SD-OKT' de 1 saniyeden az zamanda 5 mikrondan az aksiyel rezolüsyon elde edilir. TD-OKT saniyede 400 A tarama görüntü sağlarken, SD-OKT saniyede 20.000-80.000 A tarama görüntü sağlar. Görüntüleme sırasında hız önemlidir çünkü hasta gözünü kırpabilir, nefes alabilir, gözlerini oynatabilir. TD-OKT' de göz hareketleri nedeniyle ölçüm hızı ve duyarlılığı sınırlıdır.

Spektral teknoloji kullanan Cirrus-HD OKT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) 5 μ eksensel çözünürlükle saniyede 27.000 A tarama yapabilecek güçtedir. Cirrus-HD OKT 200 A taramadan oluşan 200 B tarama içerir ve optik diskin merkezde olduğu 6 mm² alanı değerlendirir.⁸¹⁻⁸⁵

Heidelberg Spectralis-OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg) bir Spektral Domain OKT' dir. Göz takip sistemi mevcuttur. Retinanın herhangi bir noktasından 100

ayrı taramanın ortalamasını almaktadır.⁸⁶ 5 µ aksiyel çözünürlükle saniyede 40.000 A tarama görüntü sağlar.⁸⁷

Enhaced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi

Enhaced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi (EDI-OKT) in vivo koroid kesiti alabilen bir tekniktir. Yakın zamanda Spaide ve arkadaşları SD-OKT cihazında EDI-OKT tekniğini tanımlamışlardır. OKT cihazını göze daha yakın tutarak ekranın üst kısmında ters bir görüntü elde edilir. Bu manevra ile koroid daha iyi gözlemlenebilir. Ayrıca çeşitli bölgelerde koroid kalınlığını ölçmek de mümkün olmaktadır.⁸⁶ Koroid kalınlığı retina pigment epitelinin dış sınırı ile skleranın iç sınırı arasındadır, bu ölçüm dijital kaliperler ile manuel olarak yapılır.⁵⁸ Arka kutuptaki horizontal kesitlerde koroidin en kalın bölgesinin fovea altındaki bölge olduğu izlenmiştir. Nazale gidildikçe koroidal kalınlık azalır ve peripapiller bölgede en incedir. Koroid kalınlığının yaşla ters orantılı olduğu gözlemlenmiş ve subfoveal koroid kalınlığı her yıl 1.56 µm azaldığı bildirilmiştir.⁸⁸ Manjunath ve arkadaşları Cirrus-HD OKT kullanarak erişkinlerde koroidal görüntü elde etmişler ve subfoveal koroidal kalınlığı 272 µm olarak ölçmüşlerdir.⁸⁹ Heidelberg Spectralis-OKT ile yapılan bir başka çalışmada ise subfoveal koroidal kalınlık 287 µm bulunmuştur.⁸⁸ Çocuk yaş grubunda koroid kalınlığı analizleri yapılmıştır ve farklı yaş gruplarında koroid kalınlığı değişkenlik göstermektedir.⁸ Resim 11-12, SD-EDI- OKT ile elde edilmiş olan görüntüyü göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi BÜTF Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulundan (BAPDAK) etik onay alındı (Proje no: KA13/222). Helsinki Deklarasyonu protokolü çerçevesinde Ocak 2005 – Eylül 2009 tarihleri arasında Agresif Posterior- PR (AP-PR) (Grup-1) ve Threshold-PR (Grup-2) tanısı ile laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanmış hastaların dosyaları retrospektif incelendi. Üç hasta grubu oluşturuldu. Grup-1’ de 18 AP-PR hastasının 18 gözü bulunmakta, Grup-2’ de 17 Threshold-PR olgusunun 17 gözü bulunmaktadır. Grup-3 kontrol grubu olarak prematüre olmayan rutin göz muayenesi için kliniğe başvuruda bulunmuş olan 22 hastanın 22 gözünü kapsamaktadır. PR tarama, tanı ve tedavisinde uluslararası geçerli olan kriterler uygulandı.⁵⁵

Her hastanın rastgele seçilen bir gözü çalışmaya dahil edildi. Dört yaş ve üstü ve <7 yaş arasında olan, SD-EDI-OKT muayenesi, görme keskinliği (GK), biyomikroskopi ile ön segment muayenesi, dilatasyonlu fundus muayenesi, objektif kırma kusuru ölçümü, aksiyel uzunluk ölçümleri mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Daha önce göz cerrahisi geçirmiş, göz bulgularında maküler çekinti, maküler katlantı, ambliyopi, şaşılık olan, Evre-4 veya Evre-5 PR olan, inflamatuvar göz hastalığı olan, miyopisi >-7 dioptri (D) olan ve düşük kaliteli SD-EDI-OKT çekimleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalarda görme keskinliği Snellen eşeli kullanılarak değerlendirildi ve LogMAR değerine konverte edildi. Biyomikroskopik ön segment muayenesi yapıldı. Pupilla Siklopentolat % 0.5, Fenilefrin % 2.5 ile dilate edilerek kırma kusuru belirlendi ve 20 dioptri lens ile indirekt fundus muayenesi uygulandı. Aksiyel uzunluk ölçümleri IOL Master, Carl Zeiss, Meditec cihazı ile gerçekleştirildi. SD-EDI-OKT çekimleri Spectralis-OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg)’ nin EDI modu ile gerçekleştirildi. Koroid kalınlığı ölçümü bağımsız iki kişi tarafından manuel gerçekleştirildi ve değerlerin

ortalaması alındı. Ölçüm için foveal horizontal kesit kullanıldı. Ölçümler için foveal horizontal kesitte subfoveal koroid kalınlığı olarak retina pigment epitelinin arka sınırı ile koroid-sklera kesişimi arasındaki mesafe ölçüldü.⁸⁷ Koroid kalınlığının (KK) gün içinde değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir.⁹⁰ Bu nedenle tüm ölçümler saat 11.00 civarında yapıldı. Elde edilen subfoveal koroid kalınlığı (SKK) ölçümleri gruplar arasında ve işlem görmemiş sağlıklı gözleri içeren kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Koroid kalınlığının kırma kusurundan etkilendiği bildirilmiştir.⁹¹ Bu nedenle gruplar arasında sferik ekivalan değerler karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler IBM® SPSS® Statistics 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak T-test ve ANOVA ile gerçekleştirildi. Veri setinin normal dağılıma uygunluk gösterdiği One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile saptandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Laser sonrası görme keskinliğini etkileyecek potansiyel risk faktörleri (doğum haftası (DH), doğum ağırlığı (DA), AP-PR, Threshold-PR, aksiyel uzunluk, refraksiyon kusuru, SKK) linear multivariat lojistik regresyon (backward stepwise) analizi ile incelendi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda AP-PR, Threshold-PR tanısı alan ve laser tedavisi uygulanan ayrıca tedavi görmemiş sağlıklı gözlerden oluşan 3 grupta 57 hastanın dosyası retrospektif incelendi. Hastaların gruplarda demografik, klinik ve deskriptif bulguları Tablo 1' de gösterilmektedir.

SKK, görme keskinliği, sferik ekivalan, DA, DH ve muayene anında tespit edilen yaş gruplar arasında karşılaştırıldı.

Gruplar arasında SKK (Grup-1/Grup-2: 0.006; Grup-1/ Grup-3: 0.0001; Grup-2/Grup-3: 0.03), görme keskinliği (Grup-1/Grup-2: 0.0001; Grup-1/ Grup-3: 0.0001; Grup-2/Grup-3: 0.0001), sferik ekivalan (Grup-1/Grup-2: 0.0001; Grup-1/ Grup-3: 0.0001; Grup-2/Grup-3: 0.0001), DA (Grup-1/Grup-2: 0.0001; Grup-1/ Grup-3: 0.0001; Grup-2/Grup-3: 0.0001), DH (Grup-1/Grup-2: 0.0001; Grup-1/ Grup-3: 0.0001; Grup-2/Grup-3: 0.0001) ve DH (Grup-1/Grup-2: 0.0001; Grup-1/ Grup-3: 0.0001; Grup-2/Grup-3: 0.0001) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Aksiyel uzunluğa bakıldığında Grup-1/Grup-2 ($p=0.0001$) ve Grup-1/ Grup-3 ($p=0.0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken Grup-2/Grup-3 ($p=0.18$) arasında anlamlı fark görülmedi. Muayene esnasında tespit edilen yaş gruplar arasında farklılık göstermedi (Grup-1/Grup-2: $p=0.2$; Grup-1/Grup-3: $p=0.6$; Grup-2/Grup-3: $p=0.7$). Resim-13 AP-PR nedeni ile laser fotokoagulasyon uygulanmış olan olgunun (Grup-1; 5.1 yaşında, sağ göz, DH: 25, DA: 760 gr) SD-EDI-OKT görüntüsünü göstermektedir. Resim-14 Threshold-PR nedeni ile laser fotokoagulasyon uygulanmış olan olgunun (Grup-2; 5.3 yaşında, sağ göz, DH: 29, DA: 1100 gr) SD-EDI-OKT görüntüsünü göstermektedir. Resim-15 tedavi görmemiş sağlıklı gözün (Grup-3; 5.1 yaşında, sol göz, DH: 39, DA: 3560 gr) SD-EDI-OKT görüntüsünü göstermektedir. a: Infrared çekim, yeşil ok foveal kesiti göstermektedir. b: a çekimine ait olan SKK ölçümünü gösteren EDI-OKT kesitini göstermektedir (kırmızı ok).

Grup 1, -2 ve -3' te 4-<7 yaş arası olgularda LogMar GK' ni (Grup-1, -2 ve -3 için bağımlı faktör) etkileyebilecek potansiyel risk faktörlerinin (DA, DH, sferik ekivalan, aksiyel uzunluk, SKK) linear multivariat regresyon analizi (backward stepwise) yapıldı. Regresyon analizinde Grup-1, -2 ve -3 için SKK LogMar GK' ni etkileyen bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi (Grup-1 $\beta=-0.594$, $p=0.036$; Grup-2 $\beta=-0.677$ $p=0.006$; Grup-3 $\beta= 0.568$, $p=0.002$) (Tablo 2). SKK bir birim miktarı (μm) kalınlık artışı gösterdiğinde LogMar görme keskinliği Grup-1' de bir birim miktarında 0.003 kat ($B=-0.003$), Grup-2' de bir birim miktarında 0.005 kat ($B=-0.005$) azalırken, Grup-3' te LogMar görme keskinliği SKK' nın bir birim miktarı kalınlaşmasında 0.002 kat ($B=0.002$) artmaktadır.

Grup-1 ($p=0.002$) ve Grup-2 ($p=0.003$)' de SKK görme keskinliğini olumsuz etkileyen bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Grup-3' te doğum haftası, aksiyel uzunluk ve SKK ($p<0.004$, $p<0.001$, $p<0.0001$) görme keskinliğini olumlu etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi (Tablo 2).

Kullanılan regresyon modeli Grup-1, -2 ve -3' te bağımsız faktör olan SKK' nın varyasyonunu % 64.7, % 54.2 ve % 67.7 düzeyinde anlatmaktadır. Buna ek olarak bağımlı risk faktörü olan LogMar görme keskinliğinin varyasyonunu Grup-1, -2 ve -3 için sırayla % 46, % 53 ve % 77 olarak anlatmaktadır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda AP-PR, Threshold-PR ve sağlıklı çocuklardan oluşan 3 grup incelendi. En düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde gözlenen AP-PR⁴² bizim çalışmamızda da ortalama olarak en düşük doğum ağırlığına sahip gruptu (Tablo-1). AP-PR grubu doğum ağırlığı açısından diğer gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Yapılan bir çalışmada AP-PR hastalarının ortalama doğum ağırlığı 627 gram, ortalama doğum haftası ise 24 hafta 2 gün olarak tespit edilmiştir.⁹² Bir başka çalışmada ise AP-PR hastalarının ortalama doğum ağırlığı 773 gram ve ortalama doğum haftası 25 hafta bulunmuştur.⁹³ Bizim çalışmamızdaki AP-PR grubundaki DH ve DA değerleri literatürle uyumlu görülmüştür (DH: 25.12±0.78 hafta, DA: 638.82±62.24 gr). Grup-1' deki ortalama doğum haftası diğer gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir.

Kriyoterapi veya laser ablasyon tedavisi ile retinal ablasyonun yüksek myopi ile ilişkisi görülmüştür. Çalışmalar laser ablasyon veya kriyoterapi tedavisi alan PR grubunda, tedavi gerektirmeyen ve tedavi uygulanmayan PR grubuna göre daha yüksek myopi geliştiğini göstermiştir. Bu hastalarda myopi gelişiminin mekanizması hala net olarak bilinmemektedir.⁹⁴ Shalev ve arkadaşları yaptıkları çalışmada laser tedavisi almış Threshold-PR hastalarının 7 yıl sonraki ortalama refraksiyon kusurunu sferik ekivalan olarak -6.50±5.69 diyoptri bulmuşlardır. 3-7 yaş arasında myopi artışı yönünde eğilim gözlemlenmemiştir.⁹⁵ Bizim hasta gruplarımız da 4-<7 yaş arasındaydı. Tedavi almış AP-PR grubundaki ortalama refraksiyon kusuru sferik ekivalan olarak -3.96±1.0 dioptri iken, tedavi almış Threshold-PR grubunun ortalama sferik ekivalanı -2.54±1.3 dioptri idi. Hem bu iki grup kendi arasında, hem de sağlıklı kontrol grubu olan Grup-3 ile karşılaştırdığımızda refraksiyon kusuru açısından anlamlı farklılık göstermekteydi. Bu sonuca göre myopinin prematürite derecesinden etkilendiğini düşünebiliriz. Ancak

çalışmamızda gruplar içinde hasta sayısının az olması nedeni ile yüksek miyopili olgular (miyopi >-7 D) çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gruplarımızı ortalama görme keskinliği açısından karşılaştırdığımızda tüm gruplarımız kendi aralarında anlamlı farklılık göstermektedir. Grup-1 ortalama görme keskinliği açısından en düşüktür, bunu Grup-2 ve sonra Grup-3 takip etmektedir. AP-PR grubunun ortalama görme keskinliği 0.52 ± 0.13 LogMar iken, Threshold-PR grubunun ortalama görme keskinliği 0.31 ± 0.16 LogMar olarak tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada ortalama 11 yaşındaki önceden laser tedavisi alan Threshold-PR hastalarının görme keskinliği ortalama 0.17 ± 0.31 LogMar olarak verilmiştir. Bu çalışmada da Threshold-PR grubunun görme keskinliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.⁹⁶

Grup-1 için ortalama aksiyel uzunluk diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak uzun ölçülmüştür. Fakat Grup-2 ve Grup-3 arasında aksiyel uzunluk açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada da tedavi alan Threshold-PR grubu ile kontrol grubu arasında aksiyel uzunluk açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yine bu çalışmada 9 yaş grubu için tedavi alan Threshold-PR grubunun ortalama aksiyel uzunluğu 23.31 ± 1.26 mm iken⁹⁷, bizim çalışmamızda bu grup için 4- <7 yaş aralığında ortalama aksiyel uzunluk 21.69 ± 0.87 mm bulundu. 11 yaş grubu için tedavi almış Threshold-PR grubunda ortalama aksiyel uzunluk 22.81 ± 1.88 mm olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da kontrol grubu ile hasta grubu arasında aksiyel uzunluk yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır.⁹⁶

Read ve arkadaşları sağlıklı, gününde doğmuş çocuklarda 4-6 yaş aralığında subfoveal koroid kalınlığını ve aksiyel uzunluğu 312 ± 62 μ m ve 22.40 ± 0.68 mm olarak vermektedirler. Biz çalışmamızda 4- <7 yaş grubunda sağlıklı, gününde doğmuş çocuklarda

(=Grup-3) SKK' nı $298.14 \pm 20.69 \mu\text{m}$ ve aksiyel uzunluğu $21.24 \pm 0.72 \text{ mm}$ olarak ölçerek Read ve arkadaşlarının ölçümlerine çok yakın değerler tespit etmiş olduk.⁹⁸

Park ve arkadaşları doğum haftası 28.00 ± 3.57 hafta olan ve 4-10 yaş aralığında SD-EDI-OKT ile koroidi incelediklerinde SKK' nı $316.28 \pm 74.28 \mu\text{m}$ olarak ölçmüşlerdir. Aynı çalışmada gününde doğan çocuklarda SKK $343.10 \pm 79.83 \mu\text{m}$ olarak verilmektedir ve prematür grup ile gününde doğan çocukların SKK arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Park ve arkadaşları çalışmalarına prematüre retinopatisi Evre 1, 2 ve 3 olgularını dahil etmişlerdir, ancak analizlerinde PR olgularını tek grup olarak değerlendirmişlerdir ve çalışmada bizim çalışmamıza göre (4-<7 yaş) daha büyük çocuklar (4-10 yaş) incelenmiştir.²

Read ve arkadaşları SKK' nı üç farklı yaş grubunda (4-6; 7-9 ve 10-12 yaş grubu) incelemişler ve SKK' nda yaş ile birlikte artış tespit etmişlerdir.⁹⁸ Biz çalışmamızda tüm gruplarda (Grup-1, -2 ve -3) aynı yaş grubunu inceledik (4-<7 yaş).

Wu ve arkadaşları doğum haftası 28.7 ± 2.0 hafta ve muayene esnasında yaşı 9.5 ± 2.9 yıl olan prematür bebeklerde yaptıkları çalışmada laser fotokoagülasyon uygulanmadan spontan regrese olan PR olgularında ve Threshold-PR nedeni ile laser fotokoagülasyon uygulanan bebeklerde (DH: 26.0 ± 1.8 hafta, muayene esnasında yaş: 10.1 ± 2.9 yıl) SD-EDI-OKT ile SKK' nı incelemişler ve Threshold-PR olgularında ($210.0 \pm 74.3 \mu\text{m}$) spontan regrese olan PR olgularına göre ($261.1 \pm 62.0 \mu\text{m}$) anlamlı olarak daha ince SKK tespit etmişlerdir. Gruplar arasında muayene esnasında yaş açısından farklılık görülmemiştir.⁹⁹

Biz çalışmamızda doğum haftası 25.12 ± 0.78 ; 28.38 ± 1.24 ; 39.36 ± 0.79 hafta olan AP-PR, Threshold-PR ve gününde doğmuş bebekler olarak 3 grupta istatistiksel anlamlı farklılık gösteren SKK' nı (251.06 ± 26.44 ; 277.83 ± 23.70 ; $298.14 \pm 20.69 \mu\text{m}$) inceledik. Gruplar arasında gestasyonel yaş anlamlı farklılık gösterirken, muayene esnasındaki yaş gruplar arasında farklı değildi.

Çalışmamızda Threshold PR grubunda tespit ettiğimiz SKK değerleri Wu ve arkadaşlarının sonuçları ile kıyaslanabilir. Biz çalışmamızda Threshold-PR grubunda SKK için 277.83 µm ölçerken Wu ve arkadaşları Threshold-PR gruplarında 210.00 µm SKK ölçmüşlerdir. Değerlerdeki farklı kalınlık ölçümleri ölçüm tekniği ile ilgili olabilir. Ayrıca Wu ve arkadaşları ölçümlerini bizimkinden farklı bir cihazla gerçekleştirmişlerdir.⁹⁹ Bilindiği üzere cihazlar arasında teknik değerlerde farklılıklar görülmektedir.¹⁰⁰

Biz çalışmamızda en yüksek SKK değerlerini Park ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde prematür olmayan, gününde doğmuş sağlıklı çocuklarda tespit ettik (Tablo-1).²

Çeşitli çalışmalarda ileri evre PR olgularında koroidin incelendiği gözlemlenmiştir. Laser fotokoagülasyon koroid kalınlığını etkileyebilir ve koroidal involusyon gelişmesine neden olabilir.¹⁰¹⁻¹⁰³

Biz çalışmamızda AP-PR grubunda ve Threshold-PR grubunda tedavi için laser fotokoagülasyon uyguladık ve SKK ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık tespit ettik. Bu bulgu SKK' nı laser fotokoagülasyon dışında başka faktörlerin etkileyeceğini, koroidin atrofiye veya involusyona gitmesine neden olacağını düşündürmektedir. Koryokapillaris dejenerasyonu veya involusyonu koroidde oluşan iskemi sonucunda gerçekleşebileceği, örneğin diabetik retinopatiye veya prematüre retinopatisinde de olduğu gibi bildirilmiştir.¹⁰⁴ Ayrıca prostaglandinler ve nitrik oksit retinal ve koroidal kan akımının otoregülasyonunda önemli rol oynamaktadır.¹⁰⁵ Bunun yanında yeni doğanlarda muhtemelen henüz gelişmemiş olan koroidal kan akımı otoregülasyonu nedeni ile zayıf vazokonstriksiyon ile birlikte nitrik oksit, prostaglandin ve adrenalin gibi modülatörler tarafından regüle edilen koroid kalınlaşması gelişmektedir.^{106, 107}

Prematüre retinopatisi hayvan modelinde koroidal involusyon koroidal hücre apoptozisi ve artmış 15d-PGJ2 seviyeleri ile birliktelik göstermektedir ve prematür

bebeklerde koroidin ince olmasının nedeni olabileceği düşünülmektedir.¹⁰ Bu konunun açıklık kazanması için ve tedavi seçenekleri geliştirmek amaçlı deneysel ve klinik çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

Koroid özellikle miyopide incedir, yaş ilerledikçe ve miyopi arttıkça koroidal kalınlık incelmeye devam eder.⁵ Sferik ekivalan, aksiyel uzunluk ve yaş koroidal kalınlığı etkileyebilir.^{7, 88, 108, 109}

Çalışmamızda 3 hasta grubunda hasta sayısının az olması nedeni ile miyopi >-7 dioptri hastalarını çalışmaya dahil etmedik. Muayene esnasında tespit edilen yaş grupları arasında farklılık göstermezken, gestasyonel hafta grupları arasında istatistiksel olarak farklılık göstermekte idi. Bu nedenle prematür doğum nedeni ile gelişen koroidal involusyon çalışmamızda görüldüğü gibi ilerleyen yaşlarda (4- <7 yaş) normal koroidal düzeyini yakalayamamaktadır. Wu ve arkadaşları koroid kalınlığının tedavi görmüş Threshold-PR olgularında ve regrese olmuş PR olgularında sferik ekivalan ile pozitif orantılı olduğunu bildirmişler, tedavi edilen Threshold-PR grubu (-4.7 D) ve tedavi edilmeyen PR grubu (-2.0 D) arasında sferik ekivalan değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark tespit etmişlerdir.⁹⁹ Bizim çalışmamızda sferik ekivalan 3 grup arasında (Tablo-1) istatistiksel olarak farklı idi. Park ve arkadaşları prematüre (-1.27 D) ve normal gününde doğmuş bebeklerde (-0.41 D) iki grup arasında sferik ekivalan değerlerde anlamlı fark görmüşlerdir.²

Ancak çalışmamızda görme keskinliğini etkileyen faktörleri regresyon analizi ile incelediğimizde sferik ekivalan değerinin incelemiş olduğumuz 3 grupta bağımlı faktör olan görme keskinliği üzerinde anlamlı etkisi olmadığı tespit edildi (Tablo-2; p: Grup-1=0.457, Grup-2=0.93, Grup-3=0.792). Uygulanan regresyon modeli Grup-1, -2 ve -3 için % 46, % 53 ve % 77 varyasyon ile bağımlı faktör LogMar görme keskinliğini

anlatmaktadır. Bu verilere göre bağımlı faktör görme keskinliği daha farklı prediktörlerden etkilenmektedir.

Glob uzunluğu hakkında veriler hemfikir olamamaktadır. Bazı çalışmalarda prematürüteda aksiyel uzunluğun daha büyük olduğu⁴ ve bazılarında da daha küçük olduğu bildirilmektedir.¹¹⁰ Ancak bu çalışma gruplarının inhomojen olmaları nedeni ile kıyaslanamamaktadır.

Bidaut-Garnier ve arkadaşları normal gününde doğmuş sağlıklı çocuklarda (8.7 ± 2.89 yaş) aksiyel uzunluğu 22.3 mm olarak vermektedirler.⁸ Çalışmalarda aksiyel uzunluk SKK ile negatif korelasyon göstermekte idi. Biz çalışmamızda gününde doğmuş çocuklar için 4-<7 yaş sınırları içinde glob uzunluğunu 21.24 ± 0.72 mm olarak tespit ettik. Wu ve arkadaşlarının çalışmasında laser fotokoagülasyon uygulanan Threshold-PR grubunda ortalama 9.5 yaş için aksiyel uzunluk 23.4 mm' dir ve SKK ile negatif korelasyon göstermektedir.⁹⁹ Bizim çalışmamızda aksiyel uzunluk Grup-1/Grup-2 ve Grup-1/Grup-3 arasında anlamlı farklılık gösterirken Grup-2/Grup-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Tablo-1). Diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda SKK ile aksiyel uzunluk arasında negatif korelasyon mevcut idi. Ölçümlerin alındığı esnada gruplar arasında anlamlı yaş farkı yoktu. Ancak gruplara bakıldığında Grup-2' nin gestasyonel yaşının (28.38 ± 1.24 hafta) Grup-1' e göre (25.12 ± 0.78 hafta) anlamlı olarak büyük olması ileri yaşlarda aksiyel uzunluk gelişiminin Grup-2' de normal gelişimi yakaladığını bu nedenle aksiyel uzunluk açısından Grup-2/Grup-3 arasında farkın anlamlı olmadığını düşündürmektedir. Prematüritenin sklera, koroid, retina, optik sinir, görsel korteks dahil olmak üzere gözün tüm gelişimini etkilediği bildirilmiştir.^{111, 112}

Çalışmamızda görme keskinliği gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (Tablo-1). Görme keskinliği SKK, doğum ağırlığı ve doğum haftası ile birlikte artış göstermektedir.

Grup-1, -2 ve -3' te linear multivariat regresyon analizi (backward stepwise) ile potansiyel risk faktörlerinin (doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, sferik ekivalan, aksiyel uzunluk, SKK) görme keskinliği üzerine olan etkisini analiz ettik. Linear multivariat regresyon analizinde (Tablo-2) Grup-1, -2 ve -3' te SKK' nın LogMar GK için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. SKK Grup-1' den Grup-3' e kadar anlamlı artış göstermektedir. SKK artışı ile görme keskinliğinde anlamlı artış görülmektedir (Tablo-1). Bu bulgu regresyon analizi sonuçlarında desteklenmektedir (Tablo-2). Grup-3' te SKK' nın yanında gestasyonel yaş ve aksiyel uzunluk görme keskinliğini etkileyen bağımsız risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır.

Gestasyonel yaşı 28 haftanın altında doğan prematüre bebeklerde retina iç katmanlarının foveadan göçünde aksama olduğu tespit edilmiştir. Bu durum retinada foveal kalınlaşmaya sebep vermektedir.¹¹³ Oksijen endükte rat-retinopati fare modelinde retinal foveal kalınlaşmaya karşın santral koroid ve koriokapillariste yetersiz gelişmiş vasküler ağ ve koroidal involusyon görülmüştür.¹⁰ Çalışmamızda Grup-1 ve -2' de gestasyonel yaş 25.12 ± 0.78 ve 28.38 ± 1.24 hafta olarak verilmektedir. Gestasyonel yaşın küçük olması temelde santral fotoreseptörleri etkiliyor gibi görünmektedir. Koroidal involusyon dış retina katmanlarının yeterince beslenememesine ve dengeli oksijen akımının sağlanamamasına neden olacağını düşündürmektedir. Fotoreseptörler sadece koroidden beslendiği için sonuç olarak azalmış perfüzyon fotoreseptör kaybına neden olacaktır.¹⁰⁴

Doğumla birlikte koroid farklılaşmış ve gelişmiş gibi görünmektedir.^{114, 115} Ancak fotoreseptör gelişmesi doğum sonrasında ve erken çocukluk döneminde metabolik ihtiyaçları yüksek düzeyde tüketerek devam etmektedir.¹¹⁶ Fulton ve arkadaşları elektroretinografik (ERG) incelemede şiddetli olmayan PR olgularında ERG amplitüdünün sağlıklı ve normal gününde doğmuş çocuklara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.¹¹⁷

Park ve arkadaşları 4-11 yaş grubunda prematür bebeklerde ve gününde doğmuş, sağlıklı bebeklerde benzer SKK ve görme keskinliği vermişlerdir.² Biz çalışmamızda 4-<7 yaş grubundaki prematür bebeklerin ne kadar küçük olurlarsa SKK' nın da o kadar ince ve görme keskinliğinin de paralel olarak düşük olduğunu tespit ettik. Ayrıca AP-PR ve Threshold-PR grubunda gününde doğmuş bebeklere göre daha düşük SKK ve görme keskinliği tespit ettik. Bu bulgular prematür bebeklerimizdeki daha düşük tespit ettiğimiz görme keskinliğinin literatürde tarif edilen koroid involusyonuna ve fotoreseptör gelişimindeki aksaklığa bağlı olduğunu desteklemektedir.

Troilo ve arkadaşları koroid kalınlaşmasının normal primat gözün gelişmesinde globun büyüme hızını baskıladığını bildirmişlerdir. Koroidin kalınlaşması diffüzyon bariyeri oluşturacağı veya bulbusun aksiyel elongasyonu için mekanik bariyer oluşturacağı düşünülmektedir.⁶⁶ Biz çalışmamızda koroid kalınlığının ve görme keskinliğinin en küçük bebeklerden (AP-PR grubu), daha büyük prematüre bebeklerden (Threshold-PR grubu) normal gününde doğan bebeklere doğru (Grup-3) arttığını, aksiyel uzunluk ve sferik ekivalan değerlerinin azaldığını gördük. Multivariat regresyon analizinde Grup-3' te doğum haftasının da bağımlı risk faktörü olan görme keskinliğini anlamlı olarak etkilediğini tespit ettik. Bu bulgu görme keskinliğinin SKK' nın yanında diğer gelişimlerden de etkilendiğini göstermektedir.

Bütün olarak bakıldığında literatürde görüldüğü üzere çalışmamızda ilk kez AP-PR, Threshold-PR ve gününde doğmuş bebekler grupları kıyaslanmış ve analiz edilmiştir. Aksiyel uzunluk Grup-1 ve Grup-2 arasında anlamlı olarak fark gösterirken, Grup 2/Grup3 arasında fark görülmemiştir. Muayene esnasında 3 grupta da yaş farkı olmamakla birlikte SKK Grup-1 ve -2' de Grup-3' e göre daha ince olduğu ve en ince Grup-1' de görülmektedir. Regresyon analizinde tüm gruplarda SKK görme keskinliğini etkileyen en önemli bağımsız faktör olarak görülürken, Grup-3' te SKK yanında gestasyonel yaşın ve

aksiyel uzunluğun da görme keskinliğini bağımsız faktör olarak etkilediği ortaya çıkmaktadır. Kullanılan regresyon modeli Grup-1, -2 ve -3' te bağımlı faktör LogMar görme keskinliğinin varyasyonu % 46, % 53 ve % 77 düzeyinde anlatmaktadır. Bu yüzdelik veriler, bağımlı faktörü (=görme keskinliği) etkileyen daha farklı prediktörlerin olduğuna işaret etmektedir. Bu anlamda prematüritenin retina, optik sinir ve görsel korteks dahil olmak üzere gözün tüm gelişimini etkilemesi yukarıda verdiğimiz yüzdelik verilere anlam katar.^{111, 112}

Bu bağlamda yeterince hasta sayısı barındıran çeşitli PR evrelerinden oluşan hasta gruplarında sistemik hastalıkların, doğum haftasının, doğum ağırlığının, koroid kalınlığının görme keskinliği gelişmesine etkisi analiz edilmelidir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi, özellikle çok küçük bebeklerde, Grup-1' de olduğu gibi, koroid gelişimi ileri yaşlarda da gününde doğmuş bebeklerin düzeyine ulaşamamaktadır.

Çalışmamızda sınırlayıcı faktörler bulunmaktadır. Literatüre baktığımızda AP-PR ve Threshold-PR olgularında laser fotokoagülasyon sonrası koroid kalınlığı ilk kez bizim çalışmamızda verilmektedir. Ancak çalışmamızda laser fotokoagülasyon uygulanmadan regresyona giden prematüre olgularımız çalışmamıza dahil edilememiştir, kontrol grubumuz gününde doğmuş, sağlıklı bebeklerden oluşmaktadır. Çalışma retrospektif analizdir ve bu nedenle dosyada mevcut olan verileri içermektedir. Grup-1, -2 ve -3' te hasta sayısının kısıtlı olması nedeni ile regresyon analizinde sistemik hastalıkların bağımlı faktör görme keskinliğine olan etkisi incelenememiştir. Literatürdeki mevcut çalışmalarda AP-PR ve Threshold-PR olgularındaki koroid ile ilgili kısıtlı veri olması, çeşitli çalışmalarda farklı SD-EDI-OKT cihazının kullanılması verilerin kıyaslanmasını sınırlı kılmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda AP-PR, Threshold-PR ve gününde doğmuş sağlıklı bebeklerde 4-<7 yaş aralığında, SKK, görme keskinliği, sferik ekivalan, doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, muayene esnasındaki yaş ve aksiyel uzunluk gruplar arasında incelenmiştir. SKK, görme keskinliği, sferik ekivalan, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş gruplar arasında anlamlı farklılık gösterirken, muayene esnasındaki yaş gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Aksiyel uzunluk Grup-1/Grup-2 ve Grup-1/Grup-3 arasında anlamlı olarak farklı iken Grup-2/Grup-3 arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Kullanılan regresyon modeli Grup-1, -2 ve -3' te bağımsız faktör olan SKK' nın varyasyonunu % 64.7, % 54.2 ve % 67.7 düzeyinde anlatmaktadır.

Regresyon analizinde sferik ekivalan bağımlı faktör olan görme keskinliğini hiç bir grupta etkilememektedir. Kullanılan regresyon modeli Grup-1, -2 ve -3' te bağımlı faktör olan LogMar görme keskinliğinin varyasyonunu % 46, % 53 ve % 77 düzeyinde anlatmaktadır. Bu yüzdeler, bağımlı faktörü (=görme keskinliği) etkileyen daha farklı prediktörlerin olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle çeşitli PR evrelerini yeterli sayıda, özellikle AP-PR ve çok küçük bebekleri barındıran; sistemik hastalıkların özellikle koroid ve görme keskinliğine etkisini konu alan prospektif randomize çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684 –1694.
- 2) Park KA, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography in preterm children: retinal layer thickness and choroidal thickness profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 012 Oct 17; 53 (11): 7201-7.
- 3) Vrabec TR, McNamara JA, Eagle RC Jr, Tasman W. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: a histopathologic comparison of a treated and untreated eye. *Ophthalmic Surg* 1994 Jan; 25 (1): 38-41.
- 4) 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 Feb; 84 (2): 138-43.
- 5) Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009 Sep; 148 (3): 445-50.
- 6) Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Akiba M, Sekiryu T Morphologic analysis in pathologic myopia using high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 Jun 20; 53 (7): 3834-8.
- 7) Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Oct 31; 52 (11): 8438-41.
- 8) Bidaut-Garnier M, Schwartz C, Puyraveau M, Montard M, Delbosc B, Saleh M. Choroidal thickness measurement in children using optical coherence tomography. *Retina* 2014 Apr; 34 (4): 768-74.

- 9) Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010 Mar; 29 (2): 144-68.
- 10) Shao Z, Dorfman AL, Seshadri S, Djavari M, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Blais M, Polosa A, Varma DR, Joyal JS, Lachapelle P, Hardy P, Sitaras N, Picard E, Mancini J, Sapiéha P, Chemtob S. Choroidal involution is a key component of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Aug 5; 52 (9): 6238-48.
- 11) Terry T.L. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am. J. Ophthalmol* 1942; 25: 203-204.
- 12) Austeng D, Källén KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmström GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1315–19.
- 13) Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116 (1): 15-23.
- 14) Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471-9.
- 15) Isaza G, Arora S. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *Can J Ophthalmol* 2012; 47: 296–300.
- 16) Akkoyun İ, İnce DA, Yılmaz G. Incidence of Type-1 Retinopathy of Prematurity in Premature Babies Born Small for Gestational Age. *Turk J Ophthalmol* 2013; 43: 340-4
- 17) Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Dos Santos PG, da Costa MC, Procianny RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 893-900.

- 18) Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R, Chandra P, Agarwal R. Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity in Preterm Low Birth Weight Neonates. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 812–6.
- 19) Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe rethinopathy of prematurity in very low birth weight infants *Pediatrics* 2003; 111: 339-345.
- 20) The STOP-ROP Multicenter study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold rethinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial.I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295-310.
- 21) Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 2000; 4: 343-7.
- 22) 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* 2001; 21: 21–6.
- 23) Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Library*, Issue 2, 2000.
- 24) Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998 101 (4 Pt 1): 654-7.
- 25) Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; 39 (3): 157-65.
- 26) Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Chin Med Assoc* 2003; 66: 662-8.
- 27) Kim T, Sohn J, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 130–4.
- 28) Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, for the Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk

- factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005; 115: 990–96.
- 29) Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, Akgun S, Akova YA. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006 Oct; 10 (5): 449-53.
- 30) Anuk-İnce D, Gülcan H, Hanta D, Ecevit A, Akkoyun I, Kurt A, Tarcan A. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55: 304-308.
- 31) Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000; 4: 343-347.
- 32) Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, Kirpalani H; Premature Infants in Need of Transfusion Study Group. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics* 2011; 127: 607-614.
- 33) Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Patricia Visintin P, Zin A. International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115: e518-e25.
- 34) Gharaibeh A, Khassawneh M, Khriesat W, Alkhatib S, Migdadi Y. Adopting Western Retinopathy of Prematurity Screening Programs in Eastern Countries, are we Screening Properly? *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011; 18: 209-13.
- 35) Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res* 2001 Nov; 20 (6): 799-821.
- 36) Akkoyun İ. Prematüre Retinopatisinin Patofizyolojisi. *Turk J Ophthalmol* 2012; 42: Özel Sayı 63-7.
- 37) Mutlu FM, Sarici SU. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int J Ophthalmol* 2013 Apr 18; 6 (2): 228-36.

- 38) Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013; 382: 1445-1457
- 39) Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica Suppl* 2002; 91: 26-8.
- 40) Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaeli G, Padrini L, Araimo G, Fumagalli M, Groppo M, Dal Monte M, Osnaghi S, Fiorini P, Mosca F. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol* 2013 Apr 26.
- 41) Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: S140-4.
- 42) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005 Jul; 123 (7): 991-9.
- 43) Good WV; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102: 233-48; discussion 248-50.
- 44) Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 1993 Feb; 100 (2): 238-44.
- 45) McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991 May; 98 (5): 576-80.
- 46) The Laser ROP Study Group. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 154-6.
- 47) White JE, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997 Mar-Apr; 34(2): 83-7; quiz 121-2.

- 48) Ling CS, Fleck BW, Wright E, Anderson C, Laing I. Diode laser treatment for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. *Br J Ophthalmol* 1995 Jul; 79 (7): 637-41.
- 49) Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008 Mar; 28 (3 Suppl): S19-25.
- 50) Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008 Jun; 28 (6): 831-8.
- 51) 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 Feb 17; 364 (7): 603-15.
- 52) Lee JY, Chae JB, Yang SJ, Yoon YH, Kim JG. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 Sep; 248 (9): 1257-62.
- 53) Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010 Apr; 30 (4 Suppl): S24-31.
- 54) Akkoyun I, Karabay G, Haberal N, Dagdeviren A, Yilmaz G, Oto S, Erkanli L, Akova YA. Structural consequences after intravitreal bevacizumab injection without increasing apoptotic cell death in a retinopathy of prematurity mouse model. *Acta Ophthalmol* 2012 Sep; 90 (6): 564-70.
- 55) 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 Jan; 131 (1): 189-95.
- 56) Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca*): a study with radioactively labelled

- microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res.* 1973; 15: 15-29
- 57) Parver LM, Auker C, Carpenter DO. Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula. *Am J Ophthalmol.* 1980; 89: 641e6
- 58) Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013 Sep-Oct; 58 (5): 387-429.
- 59) Harris A, Moss A, Ehrlich R. Chapter 22. The Choroid. *Duane's Ophthalmology CD ROM.* Tasman W, Jaeger EA. 2010 Edition, Philadelphia, Lipincott Williams and Wilkins Publishers. 2010.
- 60) Chalam KV, Ambati BK, Beaver HA, Grover S, Levine LM, Wells T, Isbey EK. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 2.* Singapore, American Academy of Ophthalmology. 64-66. 2011.
- 61) Roh S, Weiter JJ. Retina ve Koroid Dolaşımı (Yetik H). *Ophthalmology.* Yanoff M, Duker JS. (Baybek T). İkinci Basım, Türkçe Çeviri. Hayat Tıp Kitapçılık.779-782. 2007.
- 62) Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 598–614.
- 63) Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PGH, de Jong P. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in aging. *Invest. Ophthalmol.Vis. Sci* 1994; 35: 2857–2864.
- 64) Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, Krebs W, Christensen AM. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res* 1995 Jan; 35 (1): 37-50
- 65) Wildsoet C, Wallman J. Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. *Vision Res* 1995 May; 35 (9): 1175-94.

- 66) Troilo D, Nickla DL, Wildsoet CF. Choroidal thickness changes during altered eye growth and refractive state in a primate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 May; 41 (6): 1249-58.
- 67) Norton TT, Rada JA. Reduced extracellular matrix in mammalian sclera with induced myopia. *Vision Res* 1995 May; 35 (9): 1271-81.
- 68) Hu W, Criswell MH, Fong SL, Temm CJ, Rajashekhar G, Cornell TL, Clauss MA. Differences in the temporal expression of regulatory growth factors during choroidal neovascular development. *Exp Eye Res* 2009 Jan; 88 (1): 79-91.
- 69) Janssen A, Hoellenriegel J, Fogarasi M, Schrewe H, Seeliger M, Tamm E, Ohlmann A, May CA, Weber BH, Stöhr H. Abnormal vessel formation in the choroid of mice lacking tissue inhibitor of metalloprotease-3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 Jul; 49 (7): 2812-22.
- 70) Wang Y, Gillies C, Cone RE, O'Rourke J. Extravascular secretion of t-PA by the intact superfused choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995 Jul; 36 (8): 1625-32.
- 71) Mertz JR, Wallman J. Choroidal retinoic acid synthesis: a possible mediator between refractive error and compensatory eye growth. *Exp Eye Res* 2000 Apr; 70 (4): 519-27.
- 72) Schmid KL, Wildsoet CF. Inhibitory effects of apomorphine and atropine and their combination on myopia in chicks. *Optom Vis Sci* 2004 Feb; 81 (2): 137-47.
- 73) Stone RA, Lin T, Laties AM, Iuvone PM. Retinal dopamine and form-deprivation myopia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989 Jan; 86 (2): 704-6.
- 74) Schaeffel F, Bartmann M, Hagel G, Zrenner E. Studies on the role of the retinal dopamine/melatonin system in experimental refractive errors in chickens. *Vision Res* 1995 May; 35 (9): 1247-64.
- 75) Nickla DL, Totonelly K, Dhillon B. Dopaminergic agonists that result in ocular growth inhibition also elicit transient increases in choroidal thickness in chicks. *Exp Eye Res* 2010 Nov; 91 (5): 715-20.

- 76) Kennedy RH. Progression of myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995; 93: 755-800.
- 77) Luft WA, Ming Y, Stell WK. Variable effects of previously untested muscarinic receptor antagonists on experimental myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 Mar; 44 (3): 1330-8.
- 78) Liu Q, Wu J, Wang X, Zeng J. Changes in muscarinic acetylcholine receptor expression in form deprivation myopia in guinea pigs. *Mol Vis* 2007 Jul 20; 13: 1234-44.
- 79) Nickla DL, Wildsoet CF. The effect of the nonspecific nitric oxide synthase inhibitor NG- nitro-L arginine methyl ester on the choroidalcompensatory response to myopic defocus in chickens. *Optom Vis Sci* 2004 Feb; 81 (2): 111-8.
- 80) Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991 Nov 22; 254 (5035): 1178-81.
- 81) Arevalo JF, Krivoy D, Fernandez CF. How Does Optical Coherence Tomography Work? Basic Principles. *Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography*. Arevalo JF. Springer, 217-222. 2009.
- 82) Wakabayashi T, Oshima Y, Gumi F, Tano Y. Principles and Applications of Modern Optical Coherence Tomography. *Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration*. Coscas G. 2nd Edition. Heidelberg, Springer-Verlag. 72. 2009, 2010.
- 83) Özçetin H. Optik Koherens Tomografi. *Göz Hastalıklarında Görüntüleme*. Özçetin H, Baykara M. Ankara, 205-268. 2013
- 84) Coscas G. Principles of OCT Examination Techniques Main OCT Systems. *Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration*. Coscas G. 2nd Edition. Heidelberg, Springer-Verlag. 6-14. 2009, 2010
- 85) Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica* 2010; 224 (6): 333-40.

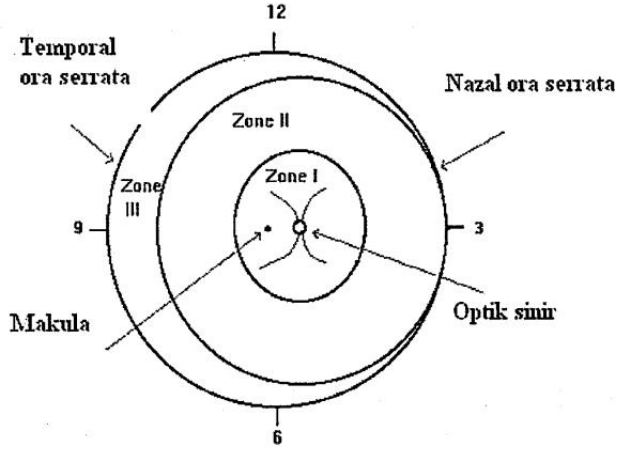
- 86) Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008 Oct; 146 (4): 496-500.
- 87) Park HY, Shin HY, Park CK. Imaging the Posterior Segment of the Eye using Swept-Source Optical Coherence Tomography in Myopic Glaucoma Eyes: Comparison with Enhanced-Depth Imaging. *Am J Ophthalmol* 2014 Mar; 157 (3): 550-7.
- 88) Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009 May; 147 (5): 811-5.
- 89) Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2010 Sep; 150 (3): 325-329.
- 90) Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 5121–5129 4.
- 91) Ho M, Liu DT, Chan VC, Lam DS. Choroidal thickness measurement in myopic eyes by enhanced depth optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013; 120: 1909–1914.
- 92) Drenser KA, Trese MT, Capone A Jr. Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina* 2010 Apr; 30(4 Suppl): S37-40.
- 93) Azuma N, Ishikawa K, Hama Y, Hiraoka M, Suzuki Y, Nishina S. Early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2006 Oct; 142 (4): 636-43.
- 94) Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM, Hess DJ, Murray TG. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Lasers Med Sci* 2013 Feb; 28 (2):683-92.
- 95) Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *Am J Ophthalmol* 2001 Jul; 132 (1): 76-80.

- 96) McLoone EM, O'Keefe M, McLoone SF, Lanigan BM. Long-term refractive and biometric outcomes following diode laser therapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006 Oct;10 (5): 454-9
- 97) Yang CS, Wang AG, Shih YF, Hsu WM. Astigmatism and biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Eye (Lond)* 2013 Mar; 27 (3): 374-81.
- 98) Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Choroidal thickness in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 May 1; 54 (5): 3586-93.
- 99) Wu WC, Shih CP, Wang NK, Lien R, Chen YP, Chao AN, Chen KJ, Chen TL, Hwang YS, Lai CC, Huang CY, Tsai S. Choroidal thickness in patients with a history of retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Nov; 131 (11): 1451-8.
- 100) Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology* 2012. 119: 119–123.
- 101) Humphrey WT. Choroidal hemangioma: response to cryotherapy. *Ann Ophthalmol* 1979; 11 (1): 100-104.
- 102) Jalkh AE, Trempe CL, Nasrallah FP, Weiter JJ, McMeel JW, Schepens CL. Treatment of small choroidal melanomas with photocoagulation. *Ophthalmic Surg* 1988; 19 (10): 738-742.
- 103) Pryds A, Larsen M. Choroidal thickness following extrafoveal photodynamic treatment with verteporfin in patients with central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2012 Dec; 90 (8): 738-43.
- 104) Cao J, McLeod S, Merges CA, Luttly GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol* 1998 May; 116 (5): 589-97.

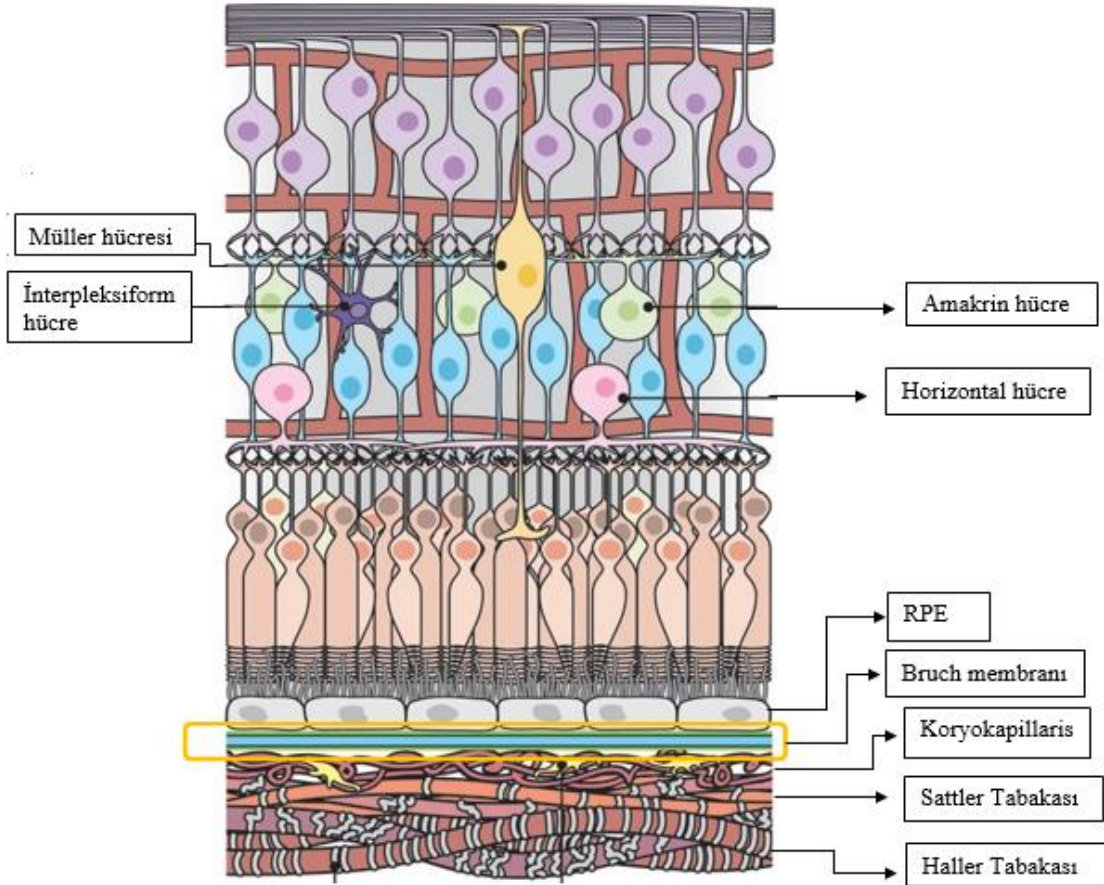
- 105) Hardy P, Nuyt AM, Abran D, St-Louis J, Varma DR, Chemtob S. Nitric oxide in retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn pigs: interactions with prostaglandins. *Pediatr Res* 1996 Mar; 39 (3): 487-93.
- 106) Chemtob S, Beharry K, Rex J, Chatterjee T, Varma DR, Aranda JV. Ibuprofen enhances retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn piglets. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 1799–1807.
- 107) Hardy P, Abran D, Li D-Y, Fernandez H, Varma DR, Chemtob S. Free radicals in retinal and choroidal blood flow autoregulation in the piglet: interaction with prostaglandins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 580–591.
- 108) Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Choroidal thickness in myopic and nonmyopic children assessed with enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 Nov 15; 54 (12): 7578-86.
- 109) Moreno TA, O'Connell RV, Chiu SJ, Farsiu S, Cabrera MT, Maldonado RS, Tran-Viet D, Freedman SF, Wallace DK, Toth CA. Choroid development and feasibility of choroidal imaging in the preterm and term infants utilizing SD-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 Jun 14; 54 (6): 4140-7.
- 110) Quinn GE, Dobson V, Kivlin J, Kaufman LM, Repka MX, Reynolds JD, Gordon RA, Hardy RJ, Tung B, Stone RA. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1998; 105: 1292–1300.
- 111) Maldonado RS, O'Connell RV, Sarin N, Freedman SF, Wallace DK, Cotten CM, Winter KP, Stinnett S, Chiu SJ, Izatt JA, Farsiu S, Toth CA. Dynamics of human foveal development after premature birth. *Ophthalmology* 2011 Dec; 118 (12): 2315-25.
- 112) Hou C, Norcia AM, Madan A, Tith S, Agarwal R, Good WV. Visual cortical function in very low birth weight infants without retinal or cerebral pathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Nov 25; 52 (12): 9091-8.

- 113) Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina* 2012 Feb; 32 (2): 330-9.
- 114) Wright K. *Textbook of Ophthalmology*. First Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1997: 68
- 115) Francois J, Hollwich F. *Augenheilkunde in Klinik und Praxis*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1977: 1.48
- 116) Yuodelis C, Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res* 1986; 26 (6): 847-55.
- 117) Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A, Akula JD. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res* 2009 Nov; 28 (6): 452-82.

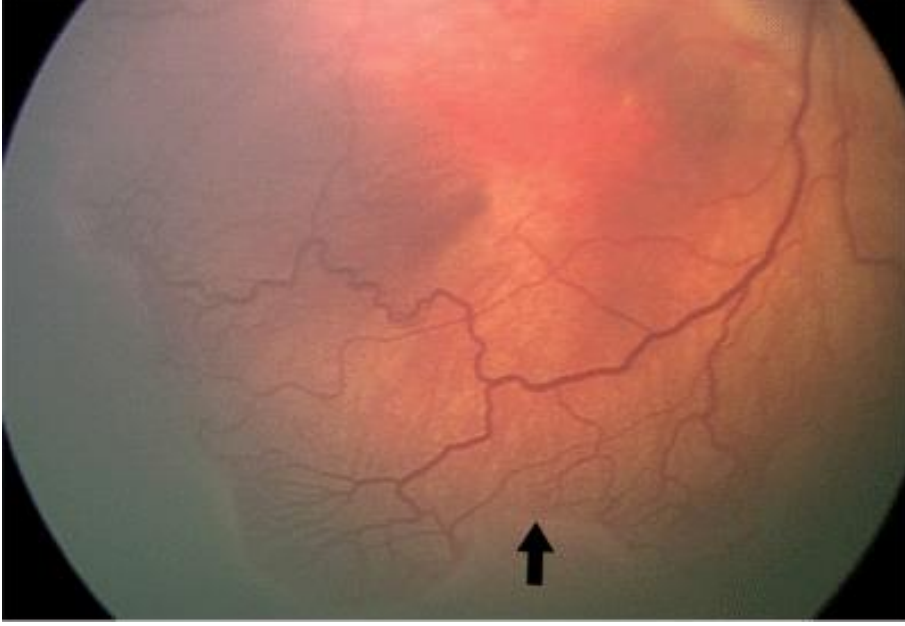
8. RESİMLER ve TABLOLAR



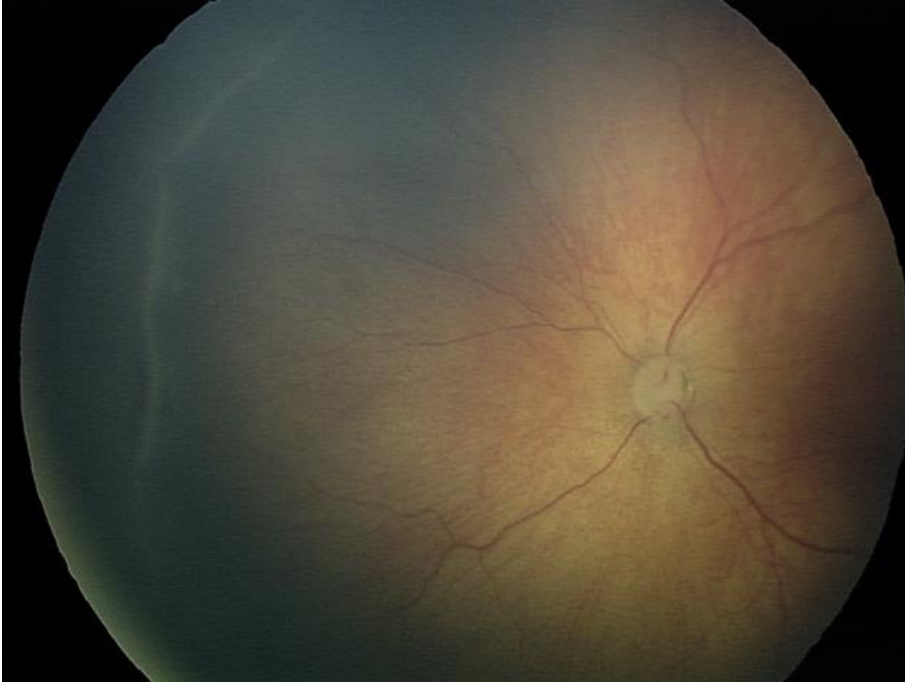
Şekil 1. Zonların şematik gösterilmesi



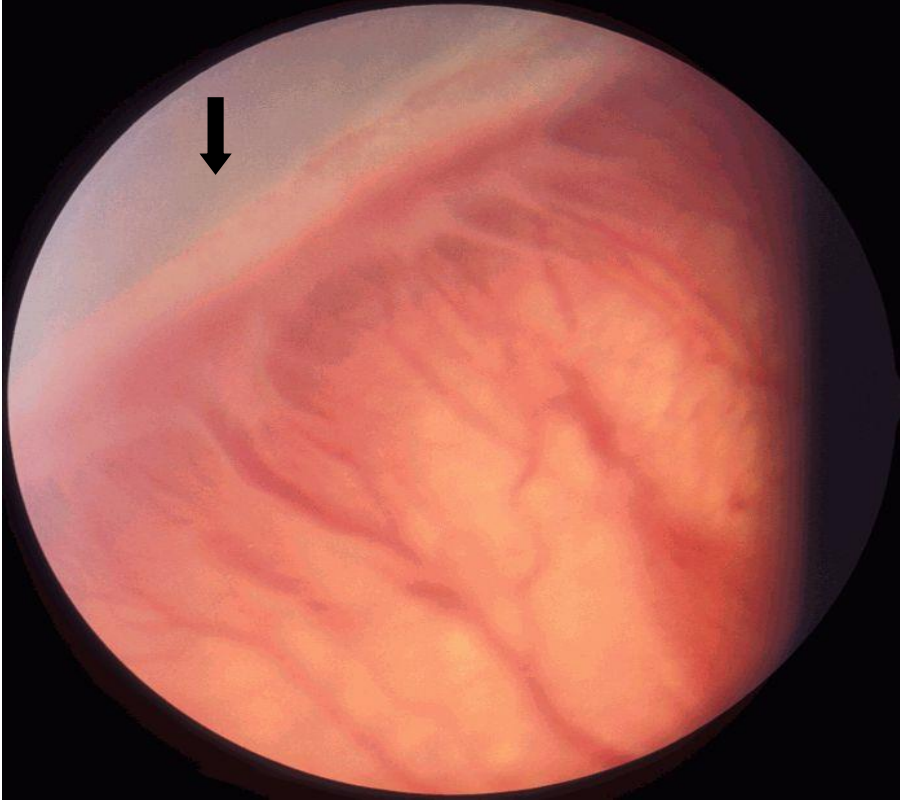
Şekil 2. Koroidin Tabakaları



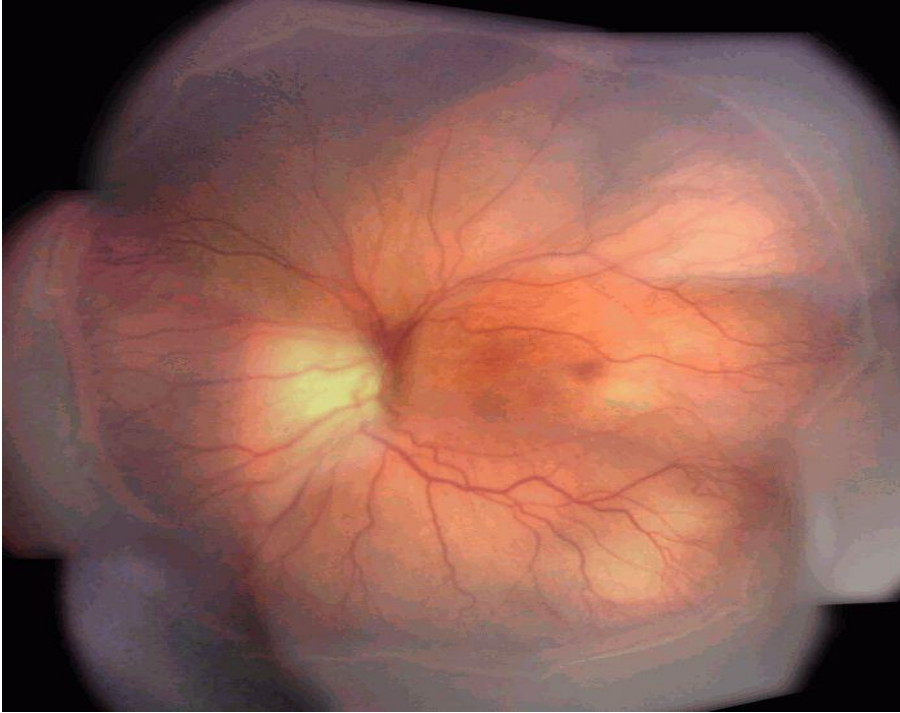
Resim 1. Prematüre retinopatisi Evre 1 Hastalık, okla gösterilen demarkasyon hattı



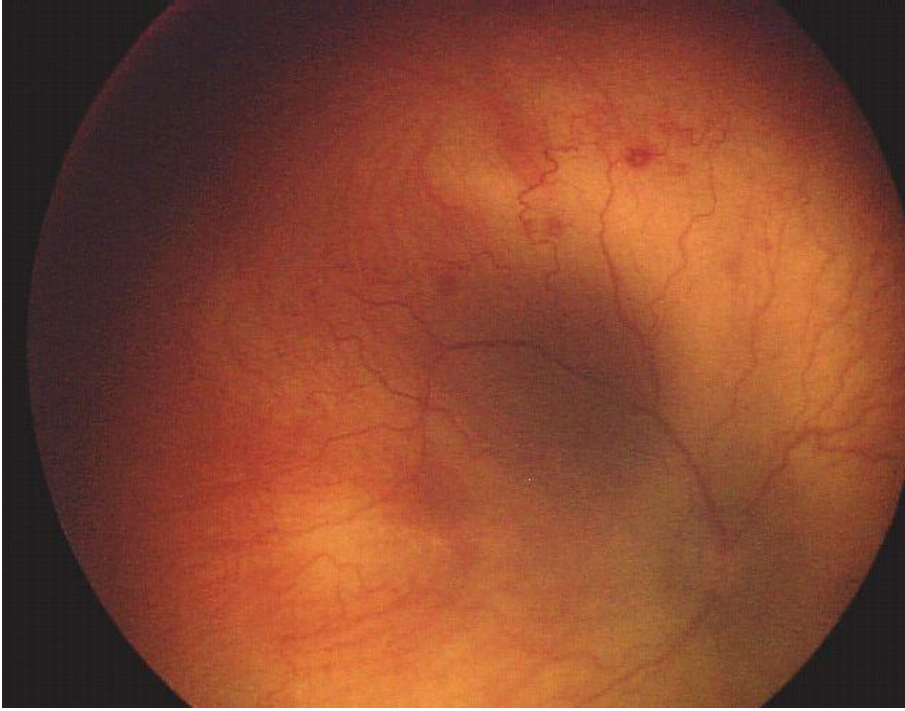
Resim 2. Prematüre retinopatisi Evre 2



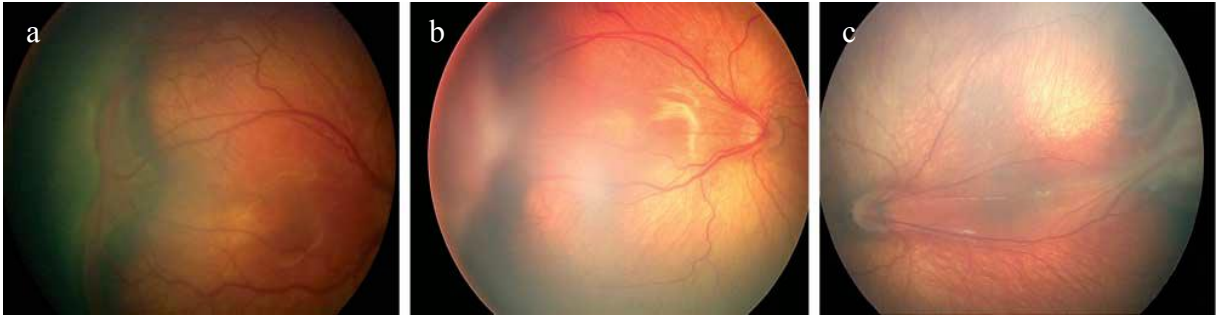
Resim 3. Prematüre retinopatisi Evre 3, ok ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonu göstermektedir



Resim 4. Prematüre retinopatisi Evre 3, Threshold Prematüre Retinopatisi

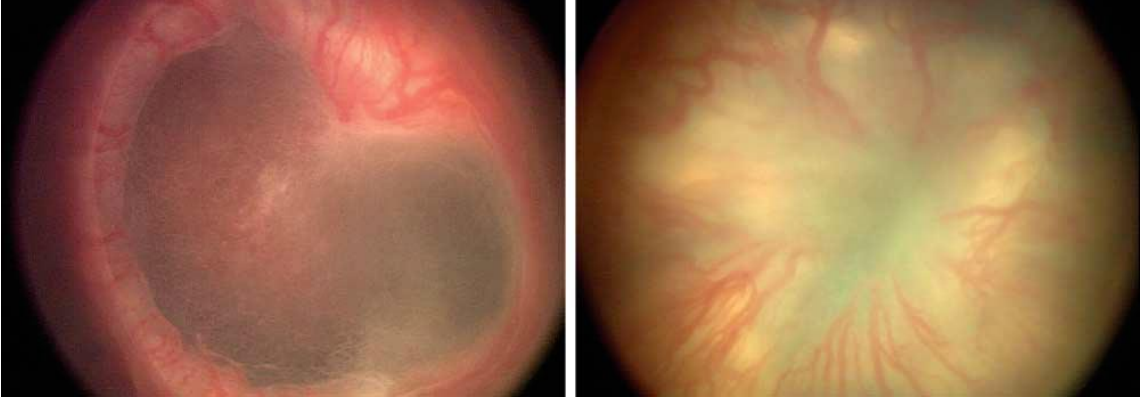


Resim 5. Prethreshold prematüre retinopatisi



Resim 6. a. Prematüre retinopatisi Evre 4a

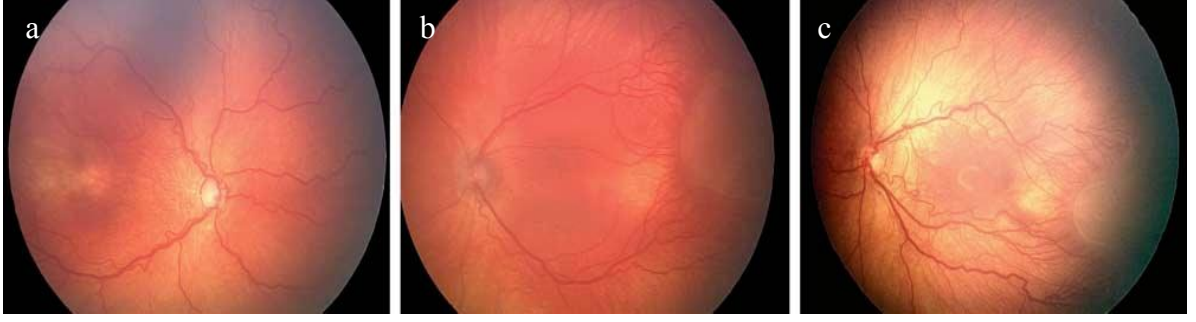
Resim 6. b-c. Prematüre retinopatisi Evre 4b



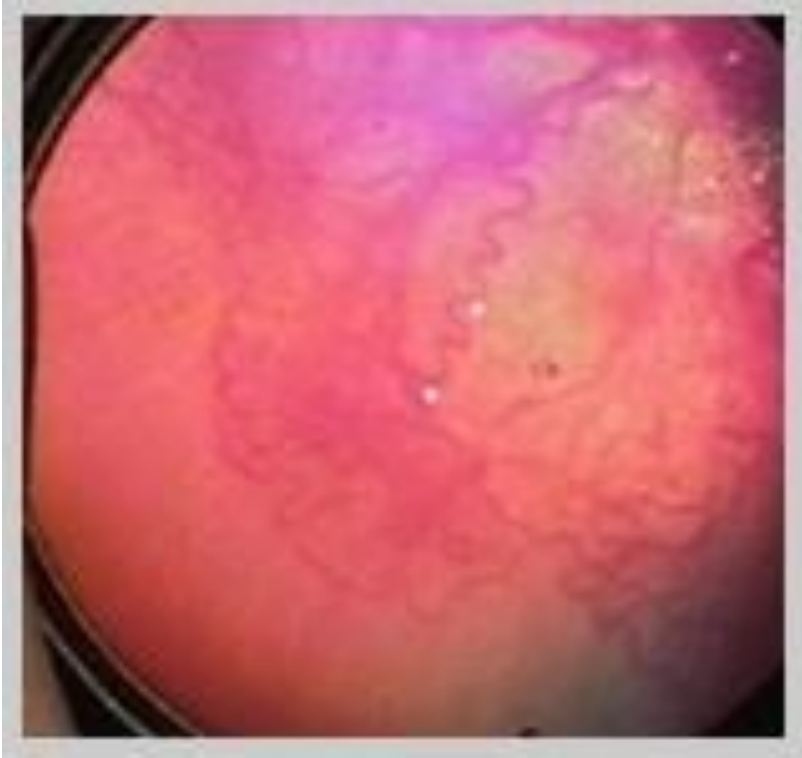
Resim 7. Prematüre retinopatisi Evre 5



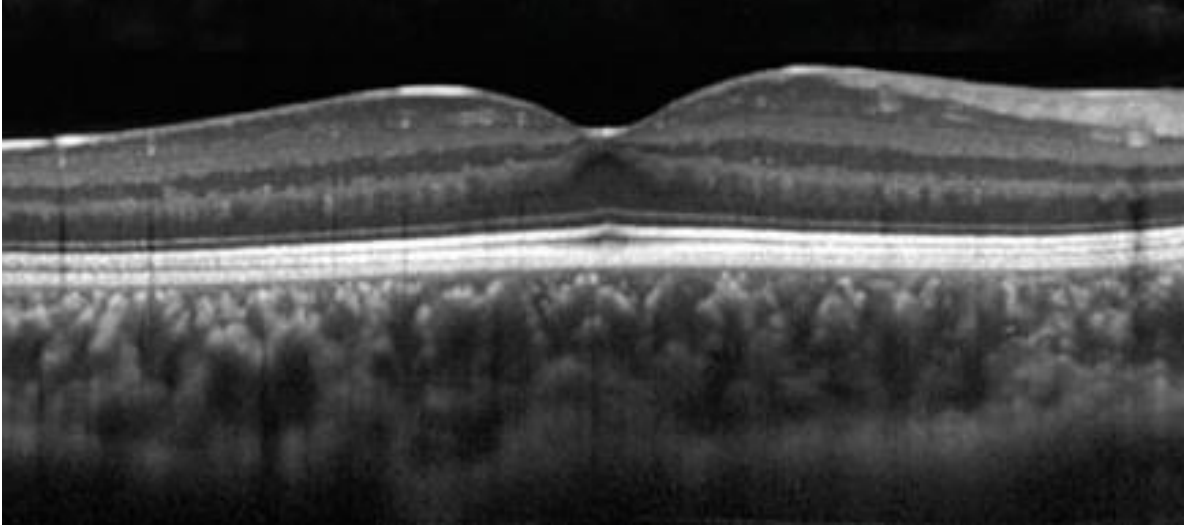
Resim 8. Plus Hastalık



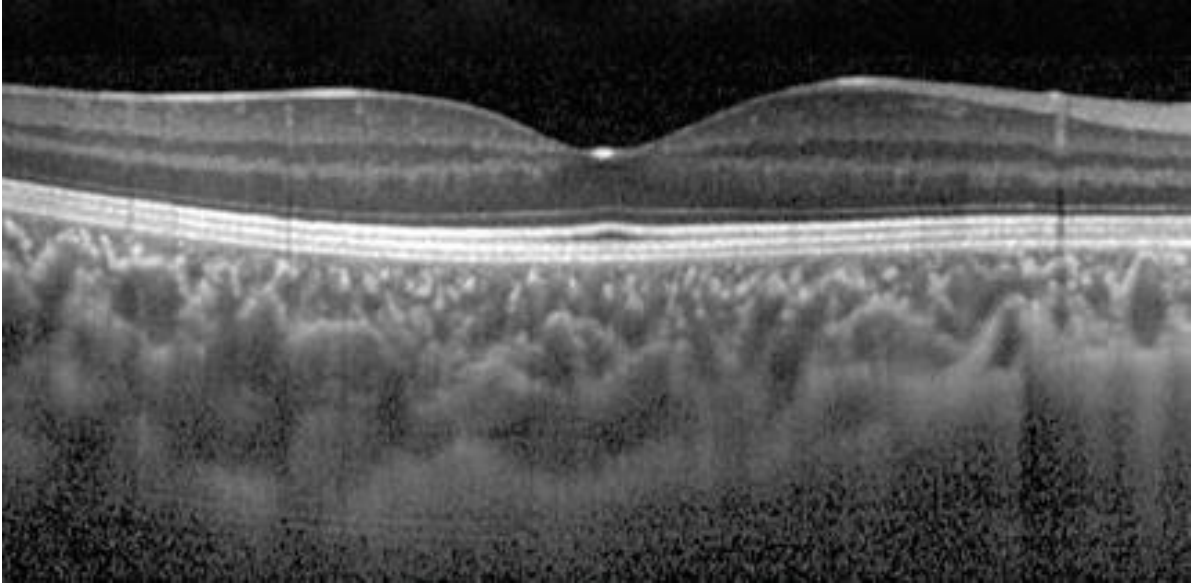
Resim 9. a-b-c: Preplus Hastalık



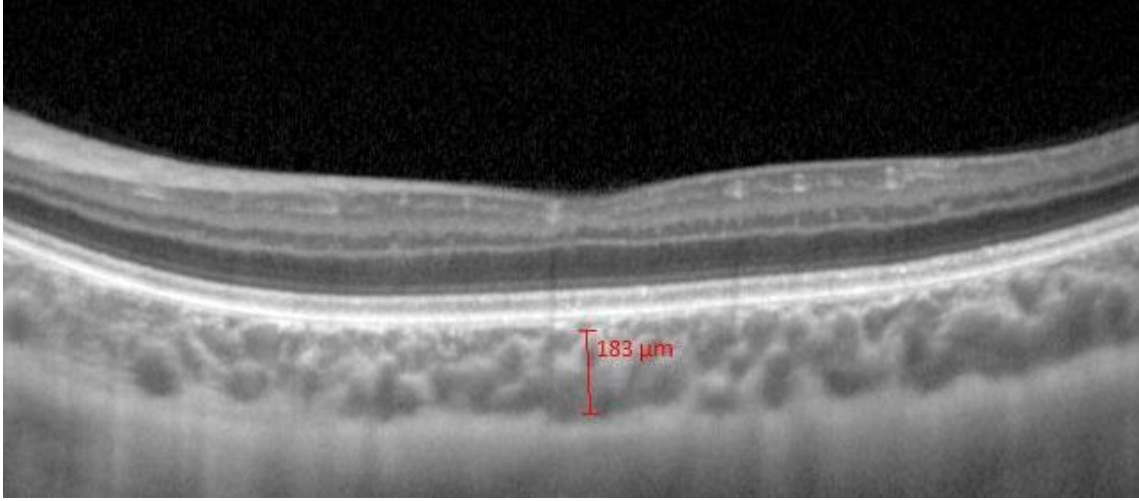
Resim 10. Agresif Posterior prematüre retinopatisi



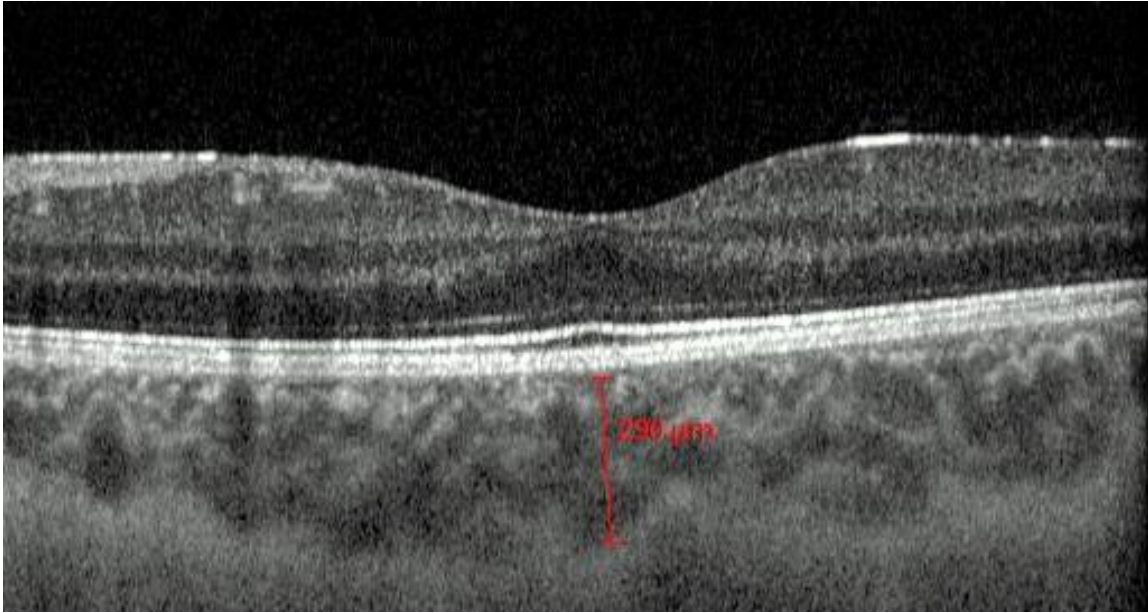
Resim 11. 30 haftalık doğan, 5 yaşında, erkek çocuk, laser fotokoagulasyon tedavisi ile Evre 3 PR' den gerilemiştir; SD-EDI-OKT



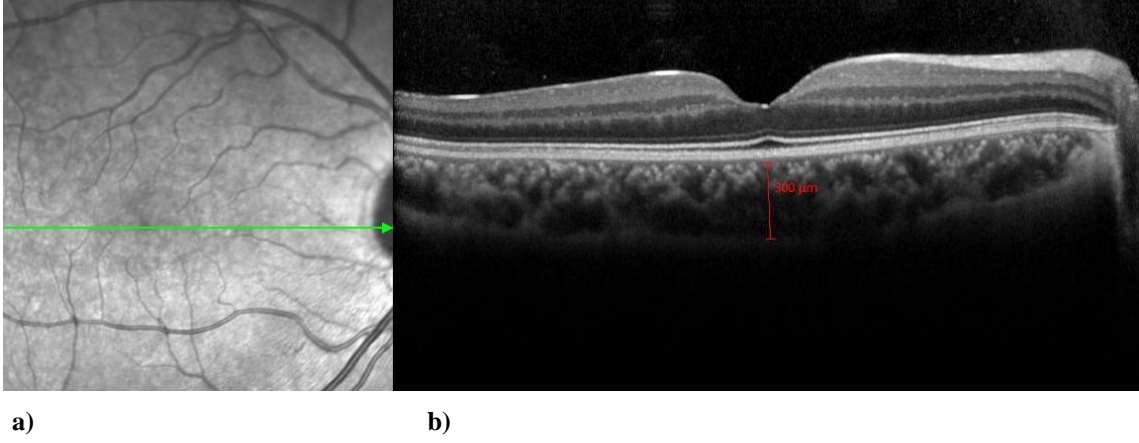
Resim 12. Zamanında doğan, 6 yaşında, erkek çocuk; SD-EDI-OKT



Resim-13. AP-PR nedeni ile laser fotokoagulasyon uygulanmış olan olgunun (Grup-1; 5.1 yaşında, sol göz, DH: 25, DA: 760 gr) SD-EDI-OKT görüntüsünü göstermektedir



Resim 14. Threshold-PR nedeni ile laser fotokoagulasyon uygulanmış olan olgunun (Grup-2; 5.3 yaşında, sol göz, DH: 29, DA: 1100 gr) SD-EDI-OKT görüntüsünü göstermektedir



Resim-15. Tedavi görmemiş sağlıklı gözün (Grup-3; 5.1 yaşında, sağ göz, DH: 39, DA: 3560 gr) SD-EDI-OKT görüntüsünü göstermektedir. a: Infrared çekim, yeşil ok foveal kesiti göstermektedir. b: a çekimine ait olan SKK ölçümünü gösteren EDI-OKT kesitini göstermektedir (kırmızı ok)

Tablo 1. İncelenen çocukların demografik, klinik ve deskriptif bulguları. Grup-1: AP-PR, n=18; Grup-2: Threshold-PR, n=17 ve Grup-3: Prematüre olmayan bebekler, n=22; n: hasta sayısı=göz sayısı. AU: Aksiyel Uzunluk, SKK: Subfoveal Koroid Kalınlığı

Değişken	Grup-1 n=18 Ortalama ± SD	Grup-2 n=17 Ortalama ± SD	Grup-3 n=22 Ortalama ± SD
Doğum haftası; hafta	25.12±0.78	28.38±1.24	39.36±0.79
Doğum ağırlığı; gr	638.82±62.24	997.22±94.48	3574.09±240.73
Araştırma anında yaş, yıl	5.1±0.6	5.5±0.77	5.36±0.63
Cinsiyet; e/k	10/ 7	8/10	7/15
Sferik ekivalan; Dioptr	-3.96±1.0	-2.54±1.3	0.0±1.85
Görme keskinliği, LogMAR	0.52±0.13	0.31±0.16	0.1±0.7
AU, mm	22.97±0.63	21.69±0.87	21.24±0.72
SKK, µm	251.06±26.44	277.83±23.70	298.14±20.69

Tablo 2. Grup-1, -2 ve -3' te görme keskinliğini etkileyebilecek potansiyel risk faktörleri için linear multivariat regresyon analizi (backward stepwise). $P < 0.05$ anlamlı değer olarak kabul edildi.

Grup	Değişken	B	SH	% 95 GA	β	p-değeri
1	Grup1DA	-0.0003	0.001	-0.002 – 0.001	-.165	0.672
	Grup1DH	-0.030	0.060	-0.163 – 0.102	-.185	0.622
	Grup1SKK	-0.003	0.001	-0.006 – -0.0002	-.594	0.036
	Grup1AU	0.052	0.048	-0.054 – 0.159	.256	0.303
	Grup1SE	0.024	0.031	-0.044 – 0.092	.186	0.457
$R^2 = 0.456$, Sabit b = 1.122						
2	Grup2DA	0.001	0,0005	0.0005 – 0.002	0.328	0.252
	Grup2DH	-0.013	0,036	-0.092 – 0.065	-0.103	0.719
	Grup2SKK	-0.005	0,001	-0.008 - -0.002	-0.677	0.006
	Grup2AU	0.025	0,041	-0.065 – 0.116	0.138	0.549
	Grup2SE	0.002	0,028	-0.058 – 0.063	0.02	0.93
$R^2 = 0.533$, Sabit b = 0.858						
3	Grup3DA	0.000046	0.00004	0.00005 – 0.0001	0.156	0.317
	Grup3DH	0.044	0.015	0.012 – 0.076	0.505	0.011
	Grup3SKK	0.002	0.00048	0.001- 0.003	0.568	0.002
	Grup3AU	-0.058	0.015	-0.090 - -0.026	-0.636	0.002
	Grup3SE	0.002	0.006	-0.011- 0.014	0.042	0.792
$R^2 = 0.775$, Sabit b = -1.117						
B = Standart olmayan regresyon katsayısı, SH = B için standart hata, β = Standartlaştırılmış regresyon katsayısı (= Beta Katsayısı), % 95 GA = B için % 95 güven aralığı, R^2 = Belirleme katsayısı. DA= Doğum Ağırlığı, DH=Doğum Haftası, SE= Sferik Ekivalan						