T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ NEDENİYLE LAZER TEDAVİSİ UYGULANMIŞ, PREMATÜRE DOĞUM SONRASI TEDAVİSİZ TAKİP EDİLMIŞ VE TERM DOĞMUŞ ÇOCUKLARIN OKUL ÇAĞINDA ÖN SEGMENT PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barbaros Hayrettin ÜNLÜ

İZMİR-2024

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ NEDENİYLE LAZER TEDAVİSİ UYGULANMIŞ, PREMATÜRE DOĞUM SONRASI TEDAVİSİZ TAKİP EDİLMIŞ VE TERM DOĞMUŞ ÇOCUKLARIN OKUL ÇAĞINDA ÖN SEGMENT PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barbaros Hayrettin Ünlü

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Canan Aslı YILDIRIM

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde yol gösterici olan, bilgi ve birikimiyle çalışmama farklı açılardan bakmamı sağlayan, tezimin her aşamasında desteğini hissettiğim, klinikte hasta yaklaşımı ve cerrahi tecrübe konusunda bana örnek olan çok değerli hocalarım Prof.Dr. Ayşe Tülin BERK ve Prof.Dr. Canan Aslı YILDIRIM'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitim süresince beraber çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Üzeyir GÜNENÇ ve 2020 yılında kaybettiğimiz değerli hocamız Prof.Dr. Hakan ÖNER olmak üzere; Prof.Dr. Ali Osman SAATCİ'ye, Prof.Dr. İsmet DURAK'a, Prof.Dr. Meltem Söylev BAJİN'e, Prof Dr Zeynep ÖZBEK'e, Prof.Dr. Nilüfer KOÇAK'a, Prof.Dr. Aylin YAMAN'a, Prof.Dr. Gül ARIKAN'a, Doç.Dr. A. Taylan ÖZTÜRK'e, Doç.Dr. Mahmut KAYA'ya, Doç. Dr. Ziya AYHAN'a, Doç. Dr. Ömer KARTI'ya ve Dr. Öğr. Gör. Özlem Ural FATİHOĞLU'na; veri istatistiği konusunda her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Pembe KESKİNOĞLU'na saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık döneminde beraber çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, poliklinik ve ameliyathanede beraber görev yaptığım tüm hemşire ve personellere bu keyifli çalışma hayatı için ayrıca teşekkür etmek isterim.

Benimle olduğu günden beri her anımı özel kılan, desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Hayriye Nur ORAY ÜNLÜ'ye ve tanrının bize hediyeleri biricik kızlarımız Ada ve Deniz ÜNLÜ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr Barbaros Hayrettin ÜNLÜ

2024-İzmir

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR ..... **i**
ŞEKİLLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iii**
TÜRKÇE ÖZET ..... **v**
İNGİLİZCE ÖZET ..... **vii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Tanım ve Sınıflamalar 2
2.2. Epidemiyoloji 6
2.3. Retina Anatomisi ve Prematüre Doğumun Etkisi 7
2.4. Patogenez 8
2.5. Risk Faktörleri 9
2.6. Tarama ve Takip 10
2.7. Tedavi 12
2.8. Görüntüleme Yöntemleri 13
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇLAR 43
KAYNAKLAR 45

TABLOLAR **Sayfa**

Tablo 1: Gruplar arasında doğum haftası ve doğum ağırlığının karşılaştırılması..... 25
Tablo 2: Gruplar arasında EİDGK'nin karşılaştırılması..... 25
Tablo 3: Gruplar arasında Pentacam değerlerinin karşılaştırılması (1)..... 26
Tablo 4: Gruplar arasında Pentacam değerlerinin karşılaştırılması (2)..... 28
Tablo 5: Gruplar arasında Pentacam keratokonus indeks değerlerinin karşılaştırılması 29
Tablo 6: Gruplar arasında İOLMaster ölçümlerinin karşılaştırılması 31
Tablo 7: Gruplar arasında sikloplejinli Otorefraktokeratometre verilerinin karşılaştırılması 32
Tablo 8: Gruplar arasında refraktif durumun karşılaştırılması..... 33

ŞEKİLLER **Sayfa**

Şekil 1: ROP yerleşimi ve uzanımını tarif etmek için sağ ve sol gözün zon sınırlarının gösterilmesi..... 3

KISALTMALAR

ROP: Prematüre Retinopatisi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ICROP: Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması

CRYO-ROP: Çok merkezli Prematüre Retinopatisi için Kriyoterapi Çalışması

ETROP: Prematüre Retinopatisinin Erken Tedavisi

A-ROP: Agresif Prematüre Retinopatisi

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

BPD: Bronkopulmoner Displazi

İVH: İntraventriküler Hemoraji

NEK: Nekrotizan Enterekolit

PDA: Patent Duktus Arteriozus

TR-ROP: Türkiye'de prematüre retinopatisinin ciddiyeti, insidansı ve risk faktörleri çalışması

BEAT-ROP: **'**Bevacizumab prematüre retinopatisi için anjiojenik tehditi ortadan kaldırmaktadır' çalışması

Kh: Düz ön korneal keratometri

Kv: Dik ön korneal keratometri

Km: Ortalama Ön Kornea Keratometri

Kmax: En yüksek ön korneal keratometri

Ast: Astigmatizma

SKK: Santral Kornea Kalınlığı

KVK: Kornea Verteks Kalınlığı

EİKK: En İnce Kornea Kalınlığı

ÖKD: Ön Kamara Derinliği

ÖKV: Ön Kamara Volümü

KV: Kornea Volümü

ISV: Yüzey Varyans İndexi

KI: Keratokonus İndexi

CKI: Merkezi Keratokonus İndexi

İVA: Vertikal Asimetri İndexi

IHA: Yükseklik Asimetri İndexi

İHD: Yükseklik Desentralizasyon İndexi

Rmin: Minimum Yarıçap

KISA: Kornea Yüzey Asimetri İndexi

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

AU: Aksiyel Uzunluk

ÖZET

Amaç: Prematüre retinopatisi nedeniyle lazer tedavisi uygulanan, prematüre doğum nedeniyle tedavisiz takip edilen ve term doğan infantların 6-10 yaş aralığında refraktif kusur, ön segment parametreleri ve aksiyel uzunluğunun retrospektif olarak karşılaştırılması

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 144 hastanın 285 gözü dahil edildi. ROP nedeniyle lazer tedavisi uygulananlar Grup 1, prematüre doğum sonrası tedavisiz takip edilenler Grup 2 ve term doğanlar Grup 3 olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Tüm gözlerin oftalmolojik muayene kayıtlarından en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), doğum ağırlığı, doğum haftası, perinatal hastalıklar, ROP durumu, lazer tedavisi uygulanan gestasyonel hafta ve lazer parametreleri kaydedildi. Kornea tomografisi ile vertikal (Kv) ve horizontal (Kh) keratometri, ortalama keratometri (Km), maximum keratometri (Kmax), ön ve arka astigmatizma (Ast), santral kornea kalınlığı (SKK), kornea verteks kalınlığı (KVK), en ince kornea kalınlığı (EİKK), kornea volümü (KV), ön kamara volümü (ÖKV), ön kamara derinliği (ÖKD), limbustan limbusa mesafe (WTW), keratokonus indisleri değerleri; optik biyometri görüntülemesinde aksiyel uzunluk (AU), horizontal (Kh) ve vertikal (Kv) keratometri, astigmatizma (Ast), SRK-T lens gücü ve ön kamara derinliği (ÖKD) değerleri; sikloplejinli otorefraktokeratometre ölçümü ile sferik ekivalan (SE), astigmatizma (Ast), vertikal (Kv) ve horizontal (Kh) keratometri, keratometrik astigmatizma (KAst) değerleri kaydedildi.

Bulgular: Dahil edilen hastaların 81'i (%56.2) erkek, 63'ü (%43.8) kız hastadan oluşmaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşının 8.7 (±1,2) yıl olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan doğum haftası 34 (24-41) ve doğum ağırlığı 2165g (530-4250) idi. Toplam 27 hastaya (Grup 1) ROP tanısı konularak takiplerde lazer tedavisi uygulandı; 59 preterm doğan (≤34 hafta) çocuk (grup 2) tedavi ihtiyacı olmadan takip edildi. Bu gruptan 15 hastaya ROP tanısı konuldu. Ancak takiplerde lazer gereksinimi olmadı. Term doğan (≥37 hafta) 58 çocuk (grup 3) kontrol grubunu oluşturdu. Doğum haftası medyan değeri Grup 1'de 30, Grup 2'de 32 ve Grup 3'de 39 olarak görüldü. Üç grubun EİDGK'ne bakıldığında medyan değerinin 3 grup için de logMAR 0.00 olduğu ortalama değerin ise Grup 1'de logMAR 0.033, Grup 2'de logMAR 0.014 ve Grup 3'te logMAR 0.018 olduğu görüldü. Kornea tomografisi ile grupların Kh, Kv, Km, Kmax, ön ve arka Ast, SKK, KVK, EİKK, ÖKV, ÖKD, WTW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu

(arka Ast için p=0.010 ve diğer tüm değerler için p<0.001). Gruplar arasında keratokonus indisleri karşılaştırıldığında ISV, IVA, KI, CKI, IHD, Rmin, KISA and IS değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (sırasıyla p<0.001, p=0.008, p<0.001, p=0.001, p=0.024, p<0.001, p=0.043 ve p<0.001). Gruplar arasında optik biyometri ile ölçülen AU, Kh, Kv, Ast, SRK-T lens gücü, ÖKD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (bütün değerler için p<0.001). Gruplar arasında sikloplejin ile otorefraktokeratometre kullanılarak ölçülen Ast, Kh, Kv, KAst değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (tüm değerleri için p<0.001). Grupların refraktif durumu karşılaştırıldığında ise 1D ve 3D üzerinde miyopi ve astigmatizmanın lazer tedavisi uygulanan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğunu gözlemledik (sırasıyla p<0.036, p<0.001, p<0.001 ve p=0.001).

Sonuç: Teknoloji ve tıp biliminin ilerlemesi ve yenidoğan ünitelerinin gelişmesiyle erken doğum eşik değeri daha aşağı çekilerek daha düşük doğum ağırlıklı ve doğum haftası olan infantlar yaşatılırken, ROP ile karşılaşılma riski daha da artmaktadır. Prematüre doğum sonrası görsel fonksiyonları ciddi oranda etkileyebilen ROP ileri dönemde lazer, anti-VEGF ve cerrahi ile tedavi edildiğinde ön segment parametreleri etkilenmektedir. Lazer tedavisi uygulanan infantlarda çocukluk çağında ön kurvatürde dikleşme, kornea kalınlığında incelme ve posterior astigmatizmada artış görülerek ektazi riski artmaktadır. Tedavi sonrası infantların ön segment parametreleri etkilenerek miyopi, hipermetropi ve astigmatizma gibi refraktif kusurlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle ROP tedavisi sonrası çocukluk çağında görsel gelişimin öğrenilmesi ve oftalmologlar tarafından iyi tanınması, ortaya çıkabilecek hastalıkların erken tanı ve tedavisi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: prematüre retinopatisi, lazer tedavisi, kornea tomografisi, optik biyometri ve otorefraktokeratometre

ABSTRACT

Purpose: To compare the long-term outcomes of refractive status, anterior segment parameters, and axial length of preterm infants with retinopathy of prematurity (ROP) treated with diode laser, preterm infants without treatment, and term infants.

Materials and Methods: The study included 285 eyes of 144 patients. Cases with six-to-ten years of age were categorized into the following groups: patients with a history of type 1 ROP treated with laser (group 1), patients with untreated and spontaneously regressed ROP or preterm infants with no ROP (group 2), and gender-matched healthy full-term controls (group 3). Best-corrected visual acuity (BCVA), birth weight, gestational age, perinatal adverse events, ROP zone and stage, gestational age in the laser treatment, and laser parameters were recorded for all eyes from the medical records. Vertical (Kv) and horizontal (Kh) keratometry, mean keratometry (Km), maximum keratometry (Kmax), anterior and posterior astigmatism (Ast), central corneal thickness (CCT), corneal vertex thickness (CVT), thinnest corneal thickness (TCT), cornea volume (CV), anterior chamber volume (ACV), anterior chamber depth (ACD), limbus to limbus distance (WTW) and keratoconus indices were evaluated by corneal tomography; axial length (AL), Kh, Kv, astigmatism (Ast), SRK-T lens power and anterior chamber depth (ACD) were evaluated by optical biometry; spherical equivalent (SE), Ast, Kh, Kv and keratometric astigmatism (KAst) were evaluated by cycloplegic autorefractometry.

Results: Sixty-three patients (43.8%) were female. The mean age was 8.7 ± 1.2 (6-10) years. The median gestational age and birth weight were 34 (24-41) and 2165g (530-4250), respectively. 27 laser-treated infants with type 1 ROP, 59 premature (≤34 weeks) infants (including without history of ROP and with spontaneously regressed ROP), and 58 age-matched control infants were evaluated. The median gestational age at birth was 30 (group 1), 32 (group 2), and 39 weeks (group 3). The median BCVA was logMAR 0.00 for all groups, and the mean BCVA was logMAR 0.033 (group 1), 0.014 (group 2), and 0.018 (group 3). There were statistically significant differences between the groups in terms of Kh, Kv, Km, Kmax, anterior and posterior Ast, CCT, CVT, TCT, ACV, ACD, and WTW values in the corneal tomography (posterior astigmatism $p=0.010$ and for other all values $p<0.001$). There were statistically significant differences between the groups regarding keratoconus indices ISV, IVA, KI, CKI, IHD, Rmin, and KISA. There were statistically significant differences

between the groups regarding AL, Kh, Kv, Ast, SRK-T lens power, and ACD values in the optic biometry (for all values $p<0.001$). There were also statistically significant differences between the groups regarding Ast, Kh, Kv, and KAst in the cycloplegic auto-refractokeratometer (for all values $p<0.001$). The refractive status between groups over 1D, 3D myopia, and 1D, 3D astigmatism, were statistically significant in Group 1 (respectively $p<0.036$, $p<0.001$, $p<0.001$, and $p=0.001$).

Result: With the advancement of technology and newborn intensive care units, very low birth and extremely preterm infants may be kept alive but with an increasing risk of ROP prevalence. ROP is treated with laser, anti-VEGF, and vitreoretinal surgery if necessary. Those treatment strategies may affect the anterior segment parameters and cause refractive errors such as myopia, hyperopia, and astigmatism, as seen in our study. Laser treatment leads to steeper and thinner corneal curvature, higher posterior corneal astigmatism, and shallower ACD compared to preterm infants. Therefore, knowledge of the development of visual functions and appropriate recognition by ophthalmologists are important for laser-treated or premature infants in terms of early diagnosis and treatment of appearing diseases in school or later ages.

Keywords: retinopathy of prematurity, laser treatment, cornea tomography, optic biometry, and autorefractokeratometer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre retinopatisi (ROP), erken doğum nedeniyle immatür periferik retinal damarların anormal proliferasyonu sonucu oluşmaktadır. Retinada optik sinirden başlayan ve perifere doğru ilerleyen damarlanma tamamlanamamaktadır.[1] Bu tabloda erken doğum sonrası başta Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) olmak üzere hipoksi ilişkili faktörlerdeki değişimler rol oynamaktadır.[2]

Neonatoloji ve teknolojideki gelişmeler 28. haftanın altındaki erken prematüre infantların hayatta kalmasıyla başta ROP olmak üzere oküler problemleri olan hasta sayısının artmasına yol açmıştır.[3] ROP ciddiyeti arttıkça tedavi ihtiyacı artmış ve yeni tedavi yöntemleri ortaya çıkmıştır. Kriyoterapi, lazer, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ve vitreoretinal cerrahi, prematüre retinopatisinde tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.[4]

Prematüre doğum oküler ve nörolojik gelişimi olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle refraktif kusurlar, şaşılık, renkli görmede bozulma, kontrast duyarlılıkta azalma, görme alanında kayıplar, görme keskinliğinde düşüş ve serebral görme bozukluğu gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Erken doğum sonrası miyopi, anizometropi ve astigmatizma gibi refraktif kusurlar artmaktadır.[5,6]

ROP nedeniyle uygulanan lazer tedavisi de oküler gelişimi etkilemektedir. Erken evrede ROP nedeniyle lazer ile tedavi edilmiş prematüre bebeklerin ön segment parametreleri incelendiğinde kornea, ön kamara ve lensin boyutlarında farklılıklar olduğu görülmüştür.[7] Düşük doğum ağırlıklı çocukların erişkin dönemde ön segment parametreleri incelendiğinde, düşük doğum ağırlığı ile korneanın morfolojik yapısının etkilendiği izlenmiştir.[8]

Kornea ve ön segment parametreleri Pentacam Scheimpflug tomografi ile güvenilir ve tekrarlanabilir olarak ölçülebilmektedir.[9–11] Korneanın keratometrik parametreleri, aksiyel uzunluk ve ön kamara derinliği değerlerinin ölçümünde oküler biyometri cihazlarından yararlanılmakta ve intraoküler lens ölçümleri başarılı bir şekilde yapılmaktadır.[12]

Çalışmamızda ROP taraması nedeniyle kliniğimizde takip edilen preterm doğan bebeklerden lazer tedavisi uygulanan ve tedavisiz takip edilenler ile term doğan bebeklerin 6-10 yaşına geldiklerinde ön segment parametrelerinin Pentacam Scheimpflug tomografi, İOLMaster oküler biyometri ve otorefraktokeratometre ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve sınıflamalar

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) preterm doğumu 37. gestasyonel haftanın tamamlanmasından önceki veya son adet tarihinden 259 günden daha az süre geçmiş doğum olarak tanımlamaktadır.

Preterm doğumun komplikasyonları neonatal ölümlerin %28 gibi önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır.[13] Dugard Baild ve arkadaşları 1954 yılında ölü doğumun nedenlerini ve engellenmesini araştırmış, sınıflamasından bahsetmiştir.[14] Preterm doğum için gestasyonel yaş, doğum şekli, etiyoloji ve patofizyolojiye göre farklı sınflandırmalar yapılmıştır.

Gestasyonel yaşa göre çok ciddi preterm (<28 hafta), ciddi derecede preterm (28-32 hafta), orta derecede preterm (32-34 hafta) ve geç preterm (34-37 hafta); doğum şekline göre spontan ve indüklenmiş doğum; etiyolojiye göre maternal hastalıklar, geçmiş doğum hastalıkları ve güncel gebelik hastalıkları; farklı patofizyolojik yolaklara göre sınıflandırmalar kullanılmıştır.[15]

Preterm doğan infantlar kısa ve uzun dönemde birçok hastalık için risk altında bulunmaktadır. Respiratuvar hastalıklardan bronkopulmoner displazi, nekrotizan entrokolit, prematür retinopatisi, hipoksik iskemik ensefolopati, serebral palsi, epilepsi ve öğrenme bozuklukları preterm doğum sonrası görülen hastalıkların başında gelmektedir.[16]

ROP ilk defa 1940 yılında Terry ve arkadaşları tarafından "retrolental fibroplazi" tanımıyla lensin arkasındaki retina dekolmanı olarak tanımlandı.[17] Preterm doğum sonrası görme bozukluklarının en sık nedeni olan ROP'un, günümüzde retinal vasküler gelişimin durması ve sonrasında patolojik ikincil mekanizmalar ile anormal retinal vasküler proliferasyon sonucu oluştuğu bilinmektedir.[18]

ICROP (International Classification Retinopathy of Prematurity) 1984 ve 1987 yılında iki bölüm olarak bir grup uluslararası ROP konusunda uzman tarafından yayımlanan ortak bir bildiridir. ROP konusunda ortak bir sınıflandırma yaparak geniş çok merkezli klinik tedavi çalışmasını amaçlamıştır. 2005 ve 2021 yıllarında revize edilerek yeni tanımlamalar eklenmiş, prematüre retinopatisinde ortak bir terminoloji oluşturulmuştur.[19–21]

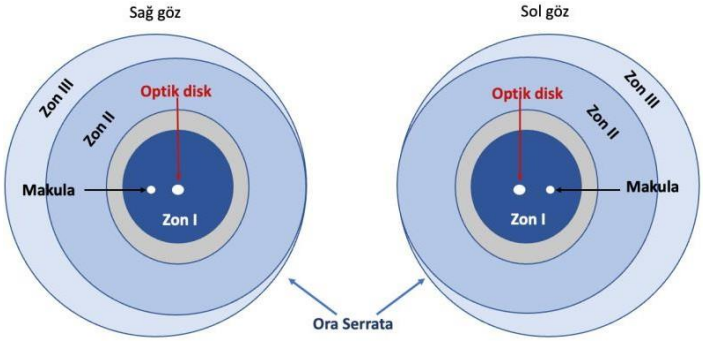
- ***Vaskülarizasyonun yeri (zone);*** Hastalığın hangi retina bölgesinde yerleştiğini göstermek için retina optik sinir merkeze alınarak 3 bölgeye ayrılmıştır.

Zon 1- optik sinir ve makulanın merkezi arasındaki uzaklığın 2 katını yarıçap alan dairesel alandır.

Zon 2- optik sinir ve nazal ora serrata arasındaki mesafeyi yarıçap olarak alan dairenin zon 1 dışında kalan alanıdır.

Zon 3- zon 2'nin önünde kalan temporaldeki hilal şeklindeki alandır.

Şekil-1: ROP yerleşimi ve uzanımını anlatmak için sağ ve sol gözün zon sınırlarının gösterilmesi



~ ***Hastalığın Evresi (Stage);*** ROP lezyonu saptanmadıysa 'ROP yok' veya 'immatür retina' tanımlamaları önerilmemekte 'tamamlanmamış vaskülarizasyon' olarak tanımlanması gerektiği söylenmektedir. Vasküler ve avasküler retina arasında ROP lezyonu saptandığında lezyonun görünüşüne göre evre belirtilmektedir. Birden fazla evre lezyonu olan gözde en şiddetli lezyona göre evre ifade edilmektedir.

Evre 1- **demarkasyon hattı** vasküler ve avasküler alan arasındaki retina seviyesinde uzanan düz, beyaz ve ince yapıdır.

Evre 2- **ridge** (sırt) demarkasyon hattının değişerek genişlemesi ve yükselerek hafif kabarması sonucu oluşan neovasküler proliferatif yapıdır.

Evre 3- **ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon** sırttan vitreusa doğru uzanmaktadır. Proliferasyon yoğunlaştıkça sırtın arkasında düzensiz bir görünüm oluşmaktadır.

Evre 4- **parsiyel retina dekolmanı** makula tutulumu olma veya olmama durumuna göre: Evre 4A 'makulayı etkilenimi olmayan

retina dekolmanı', Evre 4B 'makula etkilenimi olan retina dekolmanı' olarak 2 gruptan oluşmaktadır. Makula ektopisi ve damarlarda düzleşme görüldüğünde periferal traksiyon bulgusu varlığı araştırılmalıdır. Eksüdatif veya traksiyonel kaynaklı retina dekolmanı olabilir. Eksüdatif dekolman konveks, lokalize ve sınırlı bir alana sahip olmasıyla ayırt edilebilir. Genellikle lazer tedavisinden günler sonra ortaya çıkabilir. Traksiyonel dekolman fibrovasküler proliferasyon sonucu oluşur.

***Evre 5*- total retina dekolmanı** 3 gruba ayrılmaktadır. Evre 5A, optik diskin oftalmoskop ile görülebildiği dekolmandır. Açık huni (funnel) dekolman olarak ifade edilmektedir. Retina tabakalarının huni şeklinde birbiri üzerine katlanmadığını gösterir. Evre 5B, lens arkasındaki fibrovasküler doku veya kapalı huni denilen önde veya arkada retinanın karşılıklı olarak birbirine huni şeklinde temas ettiği görünüm nedeniyle optik diskin oftalmoskop ile görünmediği dekolmandır. Evre 5C'de ise, evre 5B ye ek olarak, lensin öne dislokasyonu, ön kamarada belirgin darlık, iridokapsüler yapışıklık olması veya kornea opasifikasyonunun da mevcut olduğu iridokorneal yapışıklık gibi ön segment anormallikleri eşlik eder.

~ ***Plus ve preplus hastalık;*** Plus hastalık, retinal damarlarda belirgin dilatasyon ve tortuozitenin izlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Preplus hastalık ise, plus hastalıktaki görünümden daha zayıf olarak retinal damarlarda dilatasyon ve tortuozitenin izlenmesi olarak belirtilmiştir. Bu değişiklikler zon 1'deki görünümleriyle değerlendirilmeli herhangi bir kadrandaki farklı görünüme göre yorum yapılmamalıdır.

~ ***Regresyon;*** prematüre retinopatisinin gerilemesini ifade etmektedir. Lazer veya anti-VEGF tedavisi sonrası veya spontan olabilmektedir. Retinopatinin bir üst evreye geçememesi, akut evrenin durması, hastalığın vazoproliferatif fazdan fibrotik faza geçmesiyle meydana gelmektedir. Fizyolojik damar oluşumunun devam etmesiyle vasküler ve avasküler alan arasındaki sınır perifere doğru yer değiştirmektedir. Vasküler tortuozite ve dilatasyon azalarak plus hastalık gerilemektedir. Pupilla daha iyi dilate olur, tunika vasküloza lentis geriler ve intraretinal hemorajiler geriler. Neovaskülarizasyonun incelmesi ve beyazlaşması

gerileme işaretlerindendir. Avasküler alanlar, anormal dallanan damarlar ve telenjiektaziler görülebilmektedir.

~ ***Reaktivasyon;*** ROP lezyonunun tamamlanmamış gerilemesinden veya tam gerilemesinden sonra meydana gelmektedir. Genellikle 37-60. haftalar arasında görülse de reaktivasyon süreci anti-VEGF tedavisinin dozundan ve zamanından etkilenmektedir. Tekrarlayan vasküler dilatasyon ve tortuozite görülmesi işaretlerdendir. Ekstraretinal damarlar ve kanamalar görülmektedir. Bu damarlar akut ROP'a göre daha kırılgandır. Reaktivasyon ifade edilirken akut ROP tanımlaması gibi zon, evre belirtilmeli yeni lezyonun özellikleri ve yeri belirtilmelidir. Genellikle orijinal sırt bölgesinde görülmektedir.

1988 yılında CRYO-ROP (A Multicentral Trial of Cryotherapy for ROP) çalışma grubu 'eşik (threshold) hastalığı' tedavi uygulanması gereken hastalık olarak tanımladı.

~ ***Eşik hastalık;*** plus hastalık ile birlikte zon 1 veya 2 de 5 ardışık saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranında evre 3 ROP görülmesi olarak belirtildi.

ETROP (Early Treatment of Retinopathy of Prematurity) çalışma grubu CRYO-ROP çalışma grubunun önerdiği eşikaltı (subthreshold) hastalık tanımlamasını genişletti ve 2003 yılında 'eşikaltı hastalığı' tip 1 ROP ve tip 2 ROP olarak 2 gruba ayırdı ve bu dönemde tip 1 ROP eşikaltı hastalık için erken tedavinin eşik hastalığı beklemeye kıyasla daha faydalı olduğunu gösterdi. Bu 2 grubu şu şekilde tanımladı.[22]

~ ***Tip 1 ROP***

Zon 1 de evre fark etmeksizin ROP ve plus hastalık görülmesi
Zon 1 de plus hastalık olsun veya olmasın evre 3 ROP olması
Zon 2 de evre 2 veya 3 ROP ile plus hastalık görülmesi

~ ***Tip 2 ROP***

Zon 1 de evre 1 veya 2 ROP ve plus hastalık görülmemesi
Zon 2 de evre 3 ROP ve plus hastalık görülmemesi

ETROP çalışma grubu tarafından Tip 1 ROP hastalara lazer tedavisi, tip 2 ROP hastalara ise yakın takip önerilmiştir. 2005 yılında ICROP çalışması revize edilmiş ve tip 1 ROP agresif posterior ROP tanımlamasıyla ilişkilendirilmiştir.[20]

~ ***Agresif Prematüre Retinopatisi (A-ROP);*** 1940 yılında 'rush' hastalığı olarak tanımlanan agresif posterior prematüre retinopatisi (AP-ROP) 2005 yılında ICROP çalışmasıyla zon 1 veya 2 de ciddi, hızlı seyreden prematüre retinopatisi olarak literatüre girmiştir. Bu kavram çok düşük doğum ağırlığıyla doğan prematüre infantlarda hızlı, agresif ve posterior zonda seyreden prematüre retinopatisi için kullanılmaktaydı. Zamanla daha yüksek doğum ağırlıklı infantlarda ve posterior zon dışında görülmesiyle Agresif Prematüre Retinopatisi (A-ROP) olarak güncellendi. Bu tanımlamada anlatılmak istenen neovaskülarizasyonun ve plus hastalığın tipik ROP evreleri sırasını izlemeden hızlı bir şekilde gelişmesidir.

2.2. Epidemiyoloji

Neonatoloji ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmeler nedeniyle preterm doğumun önemi dünyada giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2023 yılında yayınladığı çalışmaya göre 2020 yılında yaklaşık 13.4 milyon preterm doğum gerçekleşmiştir.[23] Liu ve arkadaşlarının 2010 yılında araştırmalarına göre prematüre doğum 5 yaş altında en sık 2. ölüm nedeni olmaktadır. Ayrıca, neonatal dönemdeki ölümün en sık nedeni olarak preterm doğum görülmektedir.[24]

Dünya çapında ROP prevalansı takip protokollerindeki farklılıklar nedeniyle tam olarak bilinmemekle birlikte ülke çapında çalışmalar ile elde edilmektedir. ETROP çalışma grubu ABD de <1251g infantlarda ROP insidansını %68, <750g infantlarda %92.7 olarak görülmüş, CRYO-ROP çalışma grubunda da %65 ile benzer insidans görülmüştür. Eşikaltı hastalık ve daha ileri evre ROP insidansı ise %36.9 olarak görülmüştür.[1] İsveç populasyonunu içeren araştırmalarda <27 hafta infantlarda ROP insidansı %89.5 ve %73 olarak ciddi ROP ise %18.2 ve %35, Norveç'te <28 hafta infantlarda ROP insidansı %33 olarak bildirilmiştir.[25–27]

Ülkelerin sosyoekonomik durumlarına göre preterm doğum mortalitelerinin değişmesi nedeniyle ROP prevelansı farklılaşmaktadır. Avustralya, Yeni Zelanda ve

Kanada'da yapılan çalışmalarda evre 3 ve ileri ROP "ciddi ROP" olarak kabul edilmiş, prevalansı sırasıyla %9, %5.7 ve %3.4 görülmüştür.[28,29] Düşük gelirli ülkelerden olan Hindistan, Vietnam ve Mısır'da ciddi ROP prevalansının sırasıyla %18.8, %9.3 ve %19.2 olduğu görülmüştür.[30–32]

Türkiye'deki ROP prevalansı ile ilgili yapılan çalışma sayısı fazla olmamakla birlikte 2015 ve 2018 yılında ROP Neonatal çalışma grubu tarafından yapılan araştırmada doğum ağırlığı <1500g olan, <32 hafta doğan veya klinik durumu stabil olmayan infantların %27-30'unda ROP, %5-6.7'sinde ciddi ROP olduğu görülmüştür. Doğum ağırlığı <1500g olan infantların %8.2-11'inde, >1500g infantların %0.6-1'inde ciddi ROP olduğu tespit edilmiştir.[33,34] Yine Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise ROP prevalansının %34-37, ciddi ROP'un %7-22 arasında olduğu görülmüştür.[35–37]

2.3. Retina Anatomisi ve Prematüre Doğumun Etkisi

Retina temel olarak iç tabakasını kanlandıran santral retinal arter ile dış tabakasını ve retina pigment epitelini destekleyen koryokapillaris olmak üzere iki vasküler yapı tarafından beslenmektedir. Santral retinal arter, optik sinire yaklaşık olarak göz küresinin 1 cm arkasından girmektedir. Retinanın iç tabakalarını yüzeyel, intermediyer ve derin kapiller pleksuslara dallanarak beslemektedir. Koroid dokusu pigmente ve vasküler bir doku olarak posterior üveayı oluşturmaktadır. Önünde silier cisim, üzerinde retina ve altında sklera bulunmaktadır. Koroid damarlanmasını temel olarak ön siliyer arterler, kısa-arka siliyer arterler ve uzun-arka siliyer arterler oluşturmaktadır. Kısa-arka siliyer arterler koroidin arka bölümünü, uzun-arka siliyer arterler ise iris, siliyer cisim ve koroidin ön bölümünü beslemektedir.[38]

Embriyonik gelişimi incelediğimizde, iris ve iç retinayı besleyerek matürasyonu sağlayan hyaloid damarlanmadan bahsetmek gerekmektedir. Hyaloid damarlanmanın kaynağını 6.gestasyonel haftada santral hyaloid arter oluşturmaktadır. Optik disk santralinden vitreusa ve lensin arkasına ulaşarak sonrasında koroidal venlere dökülmektedir. Lensin arkasındaki dalı tunika vasküloza lentisi oluşturmaktadır. Hyaloid damarların gerilemesi 13. gestasyonel haftada başlamaktadır. Retinada birincil pleksus 15. Gestasyonel haftada optik sinir başında belirmeye ve retina iç yüzeyinde yayılmaya başlamaktadır. Birincil pleksus nasalde retina periferine 36. Haftada, temporalde ise 40. Haftada ulaşmaktadır. Yüzeyel damarlanma tamamlandıktan sonra derin ve intermediyer pleksus oluşmaktadır.

Hyaloid damarlanma retinal vaskülarizasyonun tamamlandığı 38-40. gestasyonel haftada tamamen gerilemektedir. Bu nedenle, prematüre doğan bebeklerin doğum sonrası retinal vaskülarizasyonu henüz tamamlanamamış olmaktadır ve periferik retina muayenesinde avasküler alanla karşılaşılmaktadır. İntrauterin ortama göre daha hiperoksik olan ortam nedeniyle vasküler büyüme faktörleri baskılanmaktadır ve bu durum vaskülarizasyona engel olmaktadır. Vasküler sistemin oluşmasındaki yetersizlik iskemiye neden olarak hipoksinin indüklediği vasküler büyüme faktörlerinde artışa yol açmaktadır. Bu nedenle damar proliferasyonu başlayarak ROP tablosu belirginleşmektedir.[39,40]

2.4. Patogenez

Prematüre retinopatisi, preterm doğum nedeniyle retinal damarlarda oluşan proliferasyon bozukluğudur. Bu nedenle intrauterin ve postnatal retinal vasküler gelişimi bilmek önem arz etmektedir. Hyaloid damarlanma 6. gestasyonel haftada santral hiyaloid arterin embriyonik optik fissüre girmesiyle başlamaktadır. Hyaloid damarlanma optik diskin merkezinden başlayarak sırasıyla vitreus, posterior lens ve koroidal venlere ulaşmaktadır. 13. gestasyonel haftada hyaloid arter regrese olmaktadır. Normal şartlarda retinal vasküler damarlanma ise intrauterin olarak 16. haftada başlamakta, 40. haftada tamamlanmaktadır. Retinal damarlanma optik diskten başlayarak perifere yayılmaktadır.[41,42] Flynn ve arkadaşları normal retinal damarlanmayı 2 fazda tanımlamıştır.[43] Birinci faz vaskülogenezis olup bu süreçte endotelyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve perisitler yer almaktadır. Vasküler prekürsör hücreler 14-21. haftalar arasında optik diskten başlayarak arka kutuptaki damar arkadları da içeren santral yüzeyel pleksusu oluşturmaktadır. İkinci faz olan anjiogeneziste ise ilk fazda oluşan damarlar tomurcuklanarak ek damarlar oluşmaktadır. Yüzeyel kapiller pleksus, derin kapiller pleksus ve peripapiller radyal kapillerlerin periferik damarları oluşmakta ve kapiller dansite artışı gerçekleşmektedir.[44,45]

Retinal vaskülarizasyon intrauterin dönemde, hipoksik bir ortamda, temel olarak Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (İGF-1) yönetiminde gerçekleşmektedir. Preterm doğum sonrası infantın arteriyel oksijen düzeyinin artması veya azalması ile retinal damarlanma etkilenmektedir. Bu durum iki faz ile açıklanmıştır. Atmosferik oksijen veya yoğun bakım ünitelerinde verilen oksijen

desteğinin neden olduğu hiperoksi, fizyolojik angiogenezisi indükleyen büyüme faktörleri ve sitokinlerin azalmasına yol açmaktadır. Bu faktörlerin düzeyinin düşmesi birinci fazda retinal damarlarda vazokonstrüksiyon ve vazo-obliterasyon ile sonuçlanmaktadır. İkinci fazda oksijen desteği durunca, birinci fazda azalan faktörler artarak patolojik anjiyogenez başlamaktadır. Hipoksik ortam nedeniyle avasküler retinadan VEGF ve İGF-1 salınımı artmakta olup, retinadan vitreusa doğru anormal damarlar gelişmektedir.[46,47]

Hayvan modelleri ile prematüre retinopatinin mekanizması oksijen ile indüklenmiş retinopati modeli ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu model fareler üzerinde 1994 yılında Smith ve arkadaşları tarafından çalışıldı. Doğum sonrası 1 hafta boyunca fareler %75 oksijen ile hiperoksiye maruz bırakılmış ve bu grupta retinal vasküler gelişimin durduğu izlenmiştir. Normal ortama alındıktan sonra ise vaskülarize ve avasküler alan arasında anormal neovaskülarizyon olduğu görülmüştür. Bu model ile prematüre retinopatisindeki anormal anjiyogenezise benzer patoloji izlenmiştir.[48]

2.5. Risk Faktörleri

Prematüre retinopatisinin yönetiminde başarılı olabilmek için risk faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir. Gestasyonel yaş ve gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı ROP gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle ≤1500g veya <32 hafta doğan infantlarda ROP riskinin arttığı saptanmıştır.[49] Doğum ağırlığı ve doğum haftası azaldıkça ROP riski artmaktadır. Bu infantlarda tedavi gerektiren ROP insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür.[50–53] ETROP çalışmasında 1251 g altında doğan 6998 infant incelenmiş, düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftası olan infantlarda ROP görülme insidansının arttığı görülmüştür.[1]

Oksijen desteği ve mekanik ventilasyon ROP gelişimi için önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Patz ve arkadaşları 1954 yılında yaptıkları hayvan modelinde %60-80 arasındaki düzeyde oksijen desteği uygulayarak ROP gelişiminde oksijen desteğini risk faktörü olarak belirlemişlerdir.[54] Oksijen tedavi süresinin uzunluğu da ciddi ROP gelişiminde risk faktörü olarak görülmektedir.[55,56] Prematüre doğum sonrası respiratuar distres sendromu (RDS) ve bronkopulmoner displazi (BPD) nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan infantlarda uzun süreli oksijen desteği ve mekanik ventilasyon uygulaması gerekebilmektedir. Uzamış mekanik ventilasyonun da riski arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[57,58]

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, maternal diabetes mellitus, maternal ileri yaş, gebelikte sigara içilmesi, anne yaşı, bebeğin cinsiyeti ve doğum şeklinin ROP riskiyle ilişkisi konusunda farklı görüşte araştırmalar mevcuttur. Bazı yazarlar tarafından ROP riskini arttırdığı belirtilse de etkilemediğini veya azalttığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır.[59–63]

Koryoamniyonit, çoklu gebelik, erkek cinsiyet, *in vitro* fertilizasyon ile gebelik, ROP için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.[64–69]

Sepsis, respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler hemoraji (İVH), nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriozus (PDA) ve kan transfüzyonunun ROP gelişimiyle ilişkili olduğu görülmüştür.[67,70,71]

Apgar skoru, preterm, term veya postterm doğum sonrası, doğum sırasındaki komplikasyonlar ve yenidoğanın hastalıkları nedeniyle düşük olabilmektedir. Bazı yayınlarda düşük Apgar skoru ROP ile ilişkili bulunmuştur. Ancak net bir ilişki olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur.[72] Apgar skorunun 1. ve 5. dakikalarda düşük olması ROP ile ilişkili olmadığı, ROP'un tedavi edilmesi gereken evreye progresyonunda etkili olduğu belirtilmiştir.[73]

Yenidoğanın mekanik ventilasyon ihtiyacı ve bronkopulmoner displazi başta olmak üzere solunum yollarını olumsuz etkileyen hastalıklara karşı postnatal steroid kullanımına başvurulabilmektedir. Bu durumun ciddi ROP insidansını arttırdığı ve periferik avasküler alanda vaskülarizasyonu yavaşlattığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.[74,75]

2.6. Tarama ve Takip

Tarama ve takip algoritmaları ülkelerin preterm doğum oranlarına ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişme düzeyine göre değişmektedir. Amerikan Oftalmoloji Akademisi ve Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre 1500 g veya 30 haftanın altında doğanlar ile 1500-2000g arasında doğan veya 30 haftadan sonra doğup ROP riski olabilecek birkaç günden fazla oksijen desteği alan, hipotansiyon nedeniyle inotrop tedavi verilen yenidoğanlar ROP riski nedeniyle taranmalıdır.[76]

Birleşik Krallık'taki takip algoritmasında ise, Royal Collage Oftalmoloji ve Çocuk Hastalıkları Akademilerinin ortak çalışmasına göre 32 hafta altında veya 1500g altında doğan yenidoğanlara ROP açısından tarama yapılması önerilmiştir.[77]

ROP tarama kriterlerinin belirlenmesi her ülke nüfusuna göre farklılık gösterebilmektedir. Xu ve arkadaşlarının 2013 yılındaki araştırmasına göre Amerika ve Birleşik Krallık kriterlerinin Çin popülasyonuna uygun olmayabileceği, çalışmada taranan 34 hafta veya 2000g altındaki infantlardan %14,7'sinde Amerika kriterlerine göre, %9,4'ünde Birleşik Krallık kriterlerine göre ROP tanısının atlanmış olacağını belirtmişlerdir.[78] Baş ve arkadaşları da 2018 yılında yayınladıkları Türkiye'de 69 yenidoğan yoğun bakım ünitesini kapsayan TR-ROP çalışmasında Birleşik Krallık kriterlerinin Türk popülasyonunda tedavi gerektiren ROP hastalarını atlayabileceği, bu nedenle 1700g veya 34 hafta altındaki yenidoğanları tarayacak şekilde kriterlerin genişletilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.[34]

Türk Oftalmoloji Derneği ise 2021 yılında TR-ROP çalışmasının önerilerini değerlendirerek 34 hafta ve öncesinde veya 1700g ve altında doğanlar ile 34 hafta veya 1700g üzerinde doğup kardiyopulmoner destek ihtiyacı olan ROP gelişimi açısından riskli görülen infantların taranması önerilmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin tarama kriterlerinin ünitenin teknolojik düzeyine ve ROP konusunda kendi epidemiyolojik verilerine göre değiştirilebileceği belirtilmiştir.[79] İlk muayenenin Amerikan Oftalmoloji Akademisi ile uyumlu olarak 27 haftadan küçük infantlarda 30-31. haftada, 27 hafta ve üzerinde doğanlarda doğum sonrası 4. haftada yapılması önerilmiştir. Takiplerde doğum haftası ve postnatal haftanın toplanmasıyla elde edilen postgestasyonel hafta kullanılmaktadır.[80]

ROP görülen zon ve evreye göre takip sıklığı Türk Oftalmoloji Derneği tarafından aşağıdaki şekilde önerilmiştir.[79]

~ ***3-4 gün sonra veya daha yakın takip edilenler***

Zon 1'de tamamlanmamış vaskülarizasyon görülen ve ROP izlenmeyen

Zon 1'de evre 1 veya 2 ROP görülen

Zon 2'de evre 3 ROP görülen

Şüpheli A-ROP görülen

~ ***1- hafta sonra takip edilenler***

Zon 2 arkasında tamamlanmamış vaskülarizasyon görülen

Zon 2'de evre 2 ROP görülen

Zon 1'de regrese olan ROP görülen

~ ***2 hafta sonra takip edilenler***

Zon 2 evre 1 ROP görülen

Zon 2'de tamamlanmamış vaskülarizasyon görülen ve ROP izlenmeyen

Zon 2'de regrese olan ROP izlenen

~ ***2-3 hafta arasında takip edilenler***

Zon 3'te evre 1 ve 2 ROP izlenen

Zon 3'te regrese ROP izlenen

Tarama muayenelerini sonlandırmak için kriterler genel olarak retinal vaskülarizasyonun tamamlanması, postgestasyonel yaşın 45. haftaya ulaşması ve ROP izlenmemesi, ROP olmaksızın vaskülarizasyonun zon 3'e ulaşması ve reaktivasyon gösterebilecek avasküler alan olmayan regrese ROP görülmesi olarak belirtilmiştir.[76]

2.7. Tedavi

Prematüre Retinopatisi için Kriyoterapi Çok Merkezli Çalışması (CRYO-ROP) 1988 yılında 'threshold hastalık' olarak tanımladıkları plus hastalık ile beraber 5 veya daha fazla devamlı veya ayrı ayrı 8 saat kadranını kapsayacak şekilde zon 1 veya 2 de evre 3 hastalık durumunda hastaların bir gözüne transskleral kriyoterapi uygulamış ve diğer gözü tedavisiz takip etmişlerdir. Kriyoterapi uygulanan grupta %21.8, kontrol grubunda ise %43 retina dekolmanı veya katlantı gibi progresyon gösteren olumsuz sonuçla karşılaşılmış ve kriyoterapi tedavi olarak önerilmiştir.[81] CRYO-ROP çalışmasının 5.5 yıllık sonuçları incelendiğinde tedavi uygulanan grupta %13 ve kontrol grubunda %17 oranında 20/40 ve daha iyi görme keskinliğinin görüldüğü saptanmıştır. Tedavi uygulanan gözlerin %22.1'inde total retina dekolmanı olduğu, %32'sinin körlükle sonuçlandığı görüldü.[82]

ETROP (Early Treatment of Premature Retinopathy) çalışma grubu CRYO-ROP çalışmasında tanımlanan eşik hastalık tedavi kriterine karşılık, daha erken tedavi planıyla tip 1 eşik altı hastalık olanlarda lazer ablasyonu uygulayarak erken tedavinin fonksiyonel ve yapısal olarak daha başarılı sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bununla beraber tip 2 eşik altı hastalık olan infantlarda takip önerilmiştir. 6-9 aylık dönemde erken tedavi ile düşük görme keskinliği %19.5'dan %14.5'a gerilemiş, yapısal olumsuz sonuç ise %15.6 dan %9.1'e gerilemiştir.[22] ETROP çalışma grubu 2010 yılında bu tedavi protokolü uygulanmış 6 yaşındaki çocukları incelemiş, tip 1 eşik altı hastalıkta lazer ablasyonun görme keskinliğine olumlu etki ettiğini belirtmiştir.[83]

Konvansiyonel lazer tedavisi zon 1 ROP tedavisinde yetersiz sonuçlanabilmekte ve ek tedaviler gerekebilmektedir.[84] Bu nedenle 2011 yılında BEAT-ROP çalışma grubu zon 1 ve zon 2 posterior evre 3 ROP olan hasta grubunda konvansiyonel lazer ile anti-VEGF olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonu tedavisini karşılaştırmıştır. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan infantlarda %4 oranında nüks ile karşılaşılırken, lazer yapılan grupta %22 oranında nüks ile karşılaşılmış ve ek tedavi gerekmiştir. Zon 1 ROP tedavisinde bevacizumab tedavisi anlamlı düzeyde etkili bulunmuş ve lazer tedavisinin aksine damar gelişiminin perifere doğru devam etmesi ile anatomiyi daha az etkilediği görülmüştür.[85]

Evre 4 ve 5 ROP hastalarında cerrahi tedavi gerekmektedir. Cerrahi tedavi uygulanan evre 4 ROP'ta anatomik ve fonksiyonel başarı sağlanabilmesine rağmen evre 5 hastalarda başarı düşüktür.[86,87]

2.8. Görüntüleme Yöntemleri

Pentacam High Resolution (HR) Scheimpflug Görüntüleme Yöntemi

Korneanın şeklinin araştırılmasına ilk defa 1619 yılında Cristoph Scheiner tarafından başlanmıştır. 1847 yılında ise Henry Goode tarafından ilk keratoskop tasarlanmıştır. Keratometri ile korneanın eğrilik düzeyi ön yüzeyindeki 4 noktayı kullanarak ölçülmeye çalışılmıştır. 1880 yılında Antonio Placido ilk fotokeratoskobun temellerini atarak iç içe geçmiş siyah beyaz halkaları tasarlamış ve plasido diskini oluşturarak korneanın keratoskopik görüntülerini ortaya çıkarmıştır.[88,89] Kylce ve arkadaşları 1980li yıllarda videofotokeratoskop ile kornea ön yüzeyindeki birçok nokta aracılığıyla korneanın yüzey görüntüsünü elde etmiştir. Bu görüntüler bilgisayar ortamında birleştirilerek, plasido disk temelinde halkaların boyutu ve distorsiyonuna göre korneanın eğrilik haritaları çıkarılmış, korneal tomografinin öncüsü olmuştur.[90]

Plasido disk temelli korneal tomografi renkli haritalarla kornea yüzeyinin yapısını göstermektedir.[91] Orbscan 1995 yılında (Bausch&Lomb) plasido disk ile yarıklı lamba uygulamasını birleştirmiş, korneanın ön ve arka kurvatürünü ve haritalandırılmasını sağlamıştır.[92] Günümüzde kornea tomografi, korneanın ektatik hastalıklarının tanısında, korneanın ön ve arka yüzeyinin değerlendirilmesinde, rekfraktif cerrahi öncesinde ve lens hesaplamalarında kullanılmaktadır.

Kornea tomografisi, korneanın 3 boyutlu görüntülenmesi ile korneanın ön ve arka yapısını ve pakimetri haritalarını, optik koherens tomografi ve Scheimpflug görüntüleme teknikleri ile gerçekleştirmiştir.[93] Scheimpflug görüntüleme tekniği ilk

defa 1901 yılında Carpentier tarafından tanımlanmış, 1904 yılında ise Theodor Scheimpflug tarafından patenti alınmıştır. Scheimpflug görüntüleme kameranın filmine paralel olmayan cismin optik görüntüsü temeline dayanmaktadır. Temel prensibi merceğin mercek düzlemi, film düzlemi ve odak düzlemiyle Scheimpflug kesişiminde birleşeceği şekilde eğilmesiyle gerçekleşmektedir. Günümüz kamera sisteminde ise film düzlemi ve mercek sistemi birbirine ve keskin odak düzlemine paraleldir. Scheimpflug prensibi farklı düzlemde bulunan görüntü noktalarına daha fazla keskinlik sağlar.[94] Scheimpflug sistemi ile ön segment görüntüleme Nidek EAS 1000 (Gamagori, Japan) ve Topcon SL-45 (Tokyo, Japan) ile ilk defa cihaz olarak kullanıma girmiştir. Ancak bu sistemler kornea ve ön segmenti 3 boyutlu görüntüleyememiştir.[95] Pentacam HR (Oculus Optikgerate GmbH, Wetzlar, Almanya) 360 derece rotasyon yapan kamara sistemine dayanan ilk kornea görüntüleme sistemidir. İki saniyeden daha kısa sürede ön segmentin 50 kesit görüntüsünü almaktadır. Dönen kamera sistemi O dereceden 180 dereceye kadar korneanın kesitsel fotoğraflarını çekmektedir. Bu görüntüler ile yükseklik verisinden yararlanarak korneanın ön ve arka yüzeyi tomografilerini oluşturmaktadır. Yazılım kullanarak korneanın 3 boyutlu görüntüsü oluşturulmaktadır. Bu sistemde, rotasyon yapan kamera ile fiksasyon kontrolünü ve hizalamayı sağlayan statik bir ön kamera kullanılmaktadır. Optimal hizalama bu iki kamerayı kullanarak korneadaki ilk Purkinje reflesinden sağlanmaktadır. Statik kamera, pupilin boyutunu ve görünümünü kaydetmektedir. Sistem 475 nm dalga boylu görülebilir mavi ışığı kullanmaktadır. 3 boyutlu Scheimpflug görüntü, korneanın ön ve arka yüzeyi, irisin ön bölümü ve lens ile ilgili verileri sunmaktadır.[96–98] Pentacam kornea tomografi cihazı birçok fonksiyona sahiptir. Korneanın ektatik hastalıklarında takipte, kataraktın değerlendirilmesinde, glokom takibinde, intraoküler lens hesaplamasında, derin anterior lamellar keratoplasti (DALK) cerrahisinde rehber olarak ve LASIK veya PRK gibi refraktif cerrahi sonrasında görüntüleme amacıyla kullanılmaktadır. Korneal ektazi hastalıklarında erken tanı koyarak erken tedavi ile hastalığın progresyonu öncesi görüntüleme ile fayda sağlamaktadır. Pentacam korneanın ön ve arka yüksekliği, pakimetri, kornea volümü, ön kamara açısı, ön kamara derinliği, ön kamara hacmi, limbustan limbusa mesafe, lens dansitometrisi, keratokonusta kullanılan Belin-Ambrosio indisi gibi parametreleri ve daha birçok veriyi kullanıcılarına sunmaktadır.

Keratokonus kornea ektazisi ve merkezi incelme ile karakterize bir hastalıktır. Kornea tomografisi ile elde edilen SKK, kornea kurvatürü, ön ve arka astigmatizma

parametreleri keratokonus tanısında ve progresyonunda, ön kamara derinliği parametresi ise intraoküler lens hesaplamasında kullanılmaktadır. Dolayısıyla bu parametreler ölçülürken kesin ve tekrarlanabilir ölçümler yapılmalıdır. Cihaz ölçüm yaparken aynı görüntülemenin tekrar elde edilebilmesi ve benzer değere ulaşılması anlamına gelen tekrarlanabilirlik, klinik pratikte ve araştırmalarda önem arz etmektedir. Shetty ve ark pentacam cihazı ile elde edilen ön segment parametrelerinin tekrarlanabilir olduğunu, diğer korneal tomografi görüntüleme cihazlarından Sirius kadar tekrarlanabilir sonuçlar verdiğini, Galilei'den daha fazla tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir.[99] Huang ve ark ise Pentacam ile görüntülemeyi tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik açısından değerlendirmiş ve SKK açısından yüksek kesinlik ve tekrarlanabilirlik görüldüğünü belirtmişlerdir.[100]

Optik Biyometri

1956 yılında ultrason ile gözün içindeki yapıların birbirine uzaklığının hesaplanması yapılmaya başlanmış, günümüze kadar teknolojinin de ilerlemesiyle birçok cihaz üretilmiş ve kullanılmıştır. A-mod ultrasonik biyometri ile korneaya temas edilmesi ve lokal anestezik kullanılması gerekmektedir. Korneaya indantasyon uygulanması nedeniyle oküler mesafeler yanlış ölçülebilmektedir. Ultrasonik biyometri, aksiyel uzunluğu ölçerken korneanın ön yüzeyi ve internal limitan membran arasındaki mesafe ölçmektedir. Ultrasonik biyometri ile alınan ölçümlere göre intraoküler lens implantasyonu yapılan hastalarda hataların %54'ünün aksiyel uzunluk ölçümüne bağlı hatalar nedeniyle olduğu görülmüştür. Bu gibi durumlar yeni yaklaşımların ortaya çıkması ihtiyacını doğurmuştur.[101,102]

1900lü yılların sonlarında kızılötesi lazer ile optik görüntüleme yapılarak optik koherens tomografi geliştirildi. Bu teknik ultrasondaki akustik dalgalardan ziyade göz içindeki dokulardan yansıyan kızılötesi lazerin yoğunluğunu ve gecikmesini ölçmektedir. Işığın hızı yüksek olduğu için yansımadaki gecikmeler interferometri tekniği ile ölçülmektedir. Çift ışın kullanan optik koherens tomografi, parsiyel koherens interferometri olarak isimlendirildi. Bu teknik kornea yüzeyini referans kabul ettiği için göz hareketlerinden etkilenmemektedir. Parsiyel koherens interferometri ile aksiyel uzunluk hesaplanırken kornea yüzeyi ile retina pigment epiteli arasındaki mesafe ölçülmektedir. 1999 yılında Almanya'da çift ışınlı parsiyel koherens interferometri prensibiyle çalışan İOLMaster (Carl Zeiss, Jena, Almanya) cihazı kullanıma girmiştir. Kısa koherensli 780 nm dalga boyuna sahip kızılötesi ışık

ile optik aksiyel uzunluk ölçülmektedir. Ön kamara derinliği ise ön kamaraya optik aksa 30 derece olacak şekilde düşürülen ince kesit ışık aracılığıyla görüntü analizi yapılarak ölçülmektedir.[103,104] Yapılan çalışmalarda İOLMaster ile aksiyel uzunluk, keratometri, ön kamara derinliği ve intraoküler lens hesaplaması ile başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Bu ölçümlerin yeniden üretilebilirliği (reproducibility), tekrarlanabilirlik (repeatability), kesinlik (precision) ve doğruluk (accuracy) konusundaki başarısı birçok çalışmada gösterilmiştir. Eleftheriadis ve ark 2003 yılında İOLMaster optik biyometri ile katarakt cerrahisi uyguladıkları 100 olguyu incelemiş ve sonuç olarak aplanasyon ultrasonu ile ölçülen aksiyel uzunluk parametresine göre daha isabetli ölçüm yapıldığı ve daha başarılı refraktif sonuç elde edildiğini göstermişlerdir.[105] Başka bir 255 gözün incelendiği çalışmada, Nemeth ve ark tarafından aksiyel uzunluk ve ön kamara derinliği İOLMaster optik biyometri ve A-mod ultrason ile ölçülerek karşılaştırılmış, optik biyometri ile elde edilen verilerin yeniden üretilebilirliği oldukça yüksek bulunmuştur. İOLMaster optik biyometri ile verilerin kesin ve kolay bir şekilde anestezi ihtiyacı gerekmeden elde edilebilidiği belirtilmiştir.[106] Lam ve ark da, İOLMaster optik biyometri ile ölçülen AU verilerinin ultrason biyometri ile uyum içinde olduğu, tekrarlanabilirliğinin ve doğruluğunun yüksek olduğunu belirtti.[107] Kreichbaum ve ark., İOLMaster optik biyometri ile fakik hasta grubunda ölçülen ÖKD verilerinin güvenilir olduğunu ancak pseudofakik hasta grubunda optik biyometri verilerinin korelasyonunun daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.[108]

Otorefraktokeratometre

Günlük pratikte retinoskopinin refraktif kusuru ölçmede zaman alıcı ve yoruma açık olması nedeniyle otorefraktokeratometre tercih edilmektedir. Otorefraktokeratometre günümüz teknolojisiyle refraktif kusuru hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçebilmektedir.[109] Bu cihaz temel olarak Schiener's prensibine dayanarak yapılmış, çift iğne deliği açıklığı kullanılarak miyopi ve hipermetropi kırma kusurlarını belirlemek amaçlanmıştır.[110]

Otorefraktokeratometre cihazlarından örnek olarak Canon Otoref R-1 1981 yılında geliştirilmiş, kızılötesi otorefraktokeratometre prensibi ile uzak bir hedefin binoküler görüntüsü ile cihaza bağlı miyopiyi dışlayarak, uzak ve yakın için ayrı refraksiyon değerleri elde etmeyi sağlamaktadır. McBrien ve ark. 186 gözde yaptıkları araştırmada güvenilir, tekrarlanabilir ve geçerli otomatik ölçümler yapabilen bir

otorefraktokeratometre olduğunu retinoskopi kadar güvenilir sonuç verdiğini belirtmişlerdir.[111]

Ellliott ve ark 1997 yılında 30 olguda Nikon NRK-8000, Nidek AR-1000 ve retinoskopiyi kıyaslamış, 2 otorefraktokeratometre cihazının da hızlı ve isabetli refraktif sonuç sağlayarak klinikte retinoskopi yerine kullanılabileceğini belirtmiştir.[112]

Otorefraktokeratometre korneal patolojiler, miyotik pupil ve medial opasitelerden etkilenerek ölçüm hatalarına neden olmaktadır. Refraksiyon hatası olan ölçümlerde, intraoküler lens diyoptrisinde hata görülmekte ve postoperatif tolere edilemeyen, lens değişimi gerektiren yüksek refraktif hata görülebilmektedir. Hashemi ve ark ise Tahran Geriatrik Göz Çalışmasında fakik ve pseudofakik toplam 3310 hastada Nidek ARK-510 ile retinoskopiyi karşılaştırmış, sferik ve astigmatik parametrelerde 60 yaş üzerinde özellikle kortikal ve nükleer kataraktı olan mikst katarakt olgularında otorefraktokeratometre retinoskopi ile uyumlu olmadığını, bu nedenle otorefraktokeratometrenin tek başına klinik değerlendirme ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaması gerektiğini belirtmişlerdir.[113]

Cihaz keratometri, otorefraksiyon ve pupillometrinin birleştirilmesiyle işlev görmektedir. Optometriyle de refraksiyon kusuru ölçümünde güç ayarlaması yapılabilmiştir. Parlak diyod ışık sayesinde eski cihazlara göre daha net görüntüleme yapılır ve kataraktlı gözlerde dahi doğru ölçümler yapılabilmektedir. Cihazda fiksasyon hedefi ile hastanın bakışı sabitlenir ve akomodasyon kontrol edilir. -30'dan +25D'e kadar sferik, 12D'ye kadar silindirik refraksiyon kusurunu ölçebilmektedir.[114]

3. GEREKÇE VE YÖNTEM

Araştırma dizaynı

Araştırma kohort gruplarının oluşturulması ve geriye dönük sonuçlarının izlenmesi yönüyle retrospektif bir kohort çalışmadır.

Araştırmanın değişkenleri

Araştırmanın sonuç (bağımlı) değişkenleri; kornea, ön segment ve aksiyel uzunluğun anatomik yapısının değişimidir. Bu değişim kornea tomografisi, optik biyometri ve otorefraktokeratometre ile ölçülen parametreler ile değerlendirilmiştir.

Temel bağımsız değişken lazer uygulamasıdır.

Temel kovarite bağımsız değişken preterm ve term doğumdur. Diğer kovarite bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet, doğum haftası, doğum ağırlığı, sistemik hastalıklar, tedavideki postgestasyonel hafta ve tedavideki ağırlıktır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Polikliniği'nde 1 Ocak 2020 ve 1 Mart 2024 tarihleri arasında muayene edilen 34. hafta altında doğan, 34 hafta üzerinde doğan ve kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü infantlardan kliniğimizde yenidoğan ROP taraması sırasında takip edilenler ile term doğan sağlıklı çocuklar 6-10 yaşına geldiklerinde kontrol muayenesi yapılarak kornea ön segment ve aksiyel uzunluk parametreleri araştırılmış, oftalmolojik muayene bulguları kaydedilmiş; otorefraktokeratometre, kornea tomografisi ve optik biometri ile incelenmiş çocukların verilerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Hipotezler

H1: Preterm doğan ve ROP taraması sırasında lazer tedavisi uygulanan, tedavisiz takip edilen ve term doğan infantlar arasında yapılan ölçümlere göre, lazer tedavisi uygulananların miyopi, astigmatizma ve keratokonus indis değerleri, diğer gruplara göre daha yüksektir.

H2: Preterm doğan ve ROP taraması sırasında lazer tedavisi uygulanan, tedavisiz takip edilen ve term doğan infantlar arasında yapılan ölçümlere göre, preterm doğup tedavisiz takip edilenlerin kornea kurvatürü, lazer tedavisi uygulananlardan daha düzdür.

H3: Preterm doğan ve ROP taraması sırasında lazer tedavisi uygulanan, tedavisiz takip edilen ve term doğan infantlar arasında yapılan ölçümlere göre term doğanların ön kamara derinliği, preterm doğanlardan daha geniştir.

Örnek büyüklüğü hesaplanması ve örnek seçimi

Sekonder hipotezleri de test etmek istediğimiz için minumum örnek büyüklüğünün daha üstünde olacak şekilde her bir grupta araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan tüm kohort grubuna dahil olan çocuklar dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri aşağıda bildirilmiştir.

Sekonder hipotezler

H4: Preterm doğan ve ROP taraması sırasında lazer tedavisi uygulanan çocukların ölçülen korneal astigmatizma değeri, tedavisiz takip edilen preterm doğanlara göre daha yüksektir.

H5: Preterm doğan ve ROP taraması sırasında lazer tedavisi uygulanan çocukların optik biyometri ile ölçülen AU değeri, tedavisiz takip edilen preterm doğanlara göre daha düşüktür.

Sekonder hipotezler için güç analizi yapılmamıştır, ilişki saptanırsa bulgularda gösterilecektir.

Çalışma gruplarının seçimi

Lazerli grup: 1 Ocak 2020 ve 3 Mart 2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde muayene olmuş 6-10 yaşında olup prematüre retinopatisi için kliniğimizde tarama muayeneleri yapılmış, lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilmiş ve sistemde kayıtları olan 27 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

Lazersiz preterm grup: 1 Ocak 2020 ve 3 Mart 2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde muayene olan, muayene sırasında 6-10 yaşında olup bebekliğinde prematüre retinopatisi için kliniğimizde tarama ve takipleri yapılmış ve sistemde kayıtları olan 59 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

Term Grup: 1 Ocak 2020 ve 3 Mart 2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde, 6-10 yaşında olup muayene amaçlı pediatrik oftalmoloji polikliniğimize rutin kontrolleri için başvurmuş olan 58 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

Helsinki Bildirgesi'nin şartlarına ve yerel etik kurullara uyularak, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2021/19-54 tarihi karar numaralı 23/06/2021 tarihli etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilen bu çalışmada yazılı bilgilendirilmiş onam anne, baba veya yasal vasiden alındı.

Veri toplama

Veriler çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan çocukların retrospektif olarak hasta dosyalarından kayıtları incelenerek bir Excel ortamında hazırlanan veri kayıt formuna işlenmiştir. 6-10 yaş arasındaki dönemde rutin kontrollere geldiklerinde yapılan ölçümlere bu çalışmada yer verilmiştir.

Yapılan Ölçümler

Kornea tomografisi için Pentacam HR (Oculus Optikgerate GmbH, Wetzlar, Almanya), optik biometri için İOLMaster 500 (Carl Zeiss, Jena, Almanya) ve otorefraktokeratometre amacıyla Nidek ARK 530A kullanıldı.

Dışlama kriterleri cihazlarla çekim yapılmasına uyum sağlayamaması, lazer fotokoagülasyon dışında oküler cerrahi öyküsü olması ve ROP dışında oftalmik patoloji olması olarak kabul edildi.

Perinatal ve postnatal geçmişlerini değerlendirmek için tıbbi kayıtları incelendi. Postnatal ROP taraması Türk Oftalmoloji ve Neonatoloji Derneklerinin ROP tarama ve takip rehberlerine göre 27 haftadan küçük infantlarda 30-31. haftada, 27 hafta ve üzerinde doğanlarda doğum sonrası 4. haftada yapılmıştır. Tam retinal vaskülarizasyon gelişine kadar ve ROP aktivitesi regrese oluncaya kadar düzenli aralıklarla takip edilmiştir.

Hastalar preterm doğum öyküsü olup lazer uygulananlar ile uygulanmayan ve term doğmuş çocuklar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların doğum ağırlığı, haftası, sistemik hastalıkları tedavi edildikleri gestasyonel hafta, kilo, ROP zonu, evre, plus varlığı, lazerin gücü, süresi ve uygulanan lazer atış sayısı verileri hasta muayene kayıt formlarından retrospektif olarak incelendi. Güncel muayene yaşları ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) 4 metre uzaklıktan Snellen eşeli ile ölçülerek kayıt edildi. Görme keskinliği hastanın en son 5 harfin en az 3 sırasını okuduğu sıra olacak şekilde logMAR'a dönüştürülerek kayıt edildi. %1'lik siklopentolat içeren damla her iki göze damlatılarak 30 dk sonra otorefraktokeratometre ölçümü ile sferik, slindir, aks, Kh ve Kv değerleri kayıt edildi. Sferik eşdeğer (SE), sferik değere silindirik değerin yarısı eklenerek elde edildi. 1D ve üzeri miyopi, 3D ve üzeri yüksek miyopi, 1D ve üzeri hipermetropi, 3D ve üzeri yüksek hipermetropi, 1D ve üzeri astigmatizma ile 3D ve üzeri yüksek astigmatizma olarak kabul edildi.

Optik biyometri cihazının çekim öncesi kalibrasyonu yapıldı. Çekimler aynı teknisyen tarafından yapıldı. Çekim prosedürü her hastada aynı ve eksiksiz olacak

şekilde yapıldı. Alın ilgili kısma yaslanacak şekilde, çene de yerleştirme bölgesinin üzerine gelecek şekilde yerleştirildi. Hastalardan cihazın içindeki ışığa sabit olarak hareket etmeden bakmaları ve gözlerini kırpmamaları istendi. Optik biyometri cihazı ile elde edilen aksiyel uzunluk, kornea ön yüzey keratometri değerleri (K1, K2), aksları, astigmatizma değeri, ön kamara derinliği ve SRK-T ile hesaplanan etkin lens gücü verileri kayıt edildi.

Kornea tomografi cihazının kalibrasyonu çekim öncesi yapıldı. Çekimler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea birimi teknisyeni tarafından yapıldı. Çekim prosedürü her hastada aynı ve eksiksiz olacak şekilde yapıldı. Alınları alın yerleştirilen kayışa yaslanmış olacak şekilde, çeneleri de çene yerleştirme bölgesinin üzerine gelecek şekilde yerleştirildi. Çekim yapılırken oda ışıkları kapatıldı. Çekim öncesi göz kırpma probleminin önüne geçmek için hastalardan çekimden hemen önce birkaç kez gözlerini kırpmaları ve çekim esnasında hiç kırpmamaları istendi. Çekim başlamadan hemen önce hastalardan mavi sabitleme ışığının ortasında bulunan siyah hedefe bakmaları ve artefaktların önüne geçmek için gözlerini oynatmamaları istendi. Pentacam kornea tomografi cihazı ile hastanın gözü aynı hizada olduğunda kornea tepe noktası ile görüntünün odaklanması sonrası 2 saniyede 25 Scheimpflug görüntü elde edildi. Görüntü alındıktan sonra "OK" görüntüsü elde edilen çekimler çalışmaya dahil edildi. OK görüntüsü olmayıp sarı veya kırmızı uyarı görülen çekimler dışlandı ve çekim tekrar edildi.

Korneal tomografi ölçümü sonrası elde edilen kornea ön yüzey keratometri değerleri (Kh, Kv, Km ve Kmax), astigmatizma ve eksenleri, ön ve arka kornea yüzeyinin eksenleri, korneanın en ince noktası, verteks ve santral kornea kalınlığı, kornea hacmi, ön kamara hacmi (ÖKH), ön kamara derinliği (ÖKD), limbustan limbusa mesafe (WTW) ve keratokonus indisleri kayıt edildi.

Tomografik haritada incelenen kornea ve ön segment parametreleri aşağıda açıklanmıştır.

Kh: Kornea santralinde 3 mm alanda (Sim-K) ölçülen ön yüzeyin düz meridyeninin kurvatür gücünün dioptri (D) olarak ifadesidir. Normal Kh >34D olmalıdır.

Kv: Kornea santralinde 3 mm alanda (Sim-K) ölçülen ön yüzeyin dik meridyeninin kurvatür gücünün dioptri olarak ifadesidir. Normal Kv<49D olmalıdır.

Km: Kornea santralinde 3 mm alanda (Sim-K) ölçülen ön yüzeyin ortalama kurvatür gücünün dioptri olarak ifadesidir. Normal Km <49D olmalıdır.

Kmax: Korneanın tüm ön yüzeyinin en yüksek kurvatür gücünün dioptri olarak ifadesidir. Kmax normalde <49D olmalıdır. 2 göz arasında <2D fark olmalıdır. Kmax-Kv<1D olmalıdır. Daha fazla fark olduğunda refraktif cerrahide Kv yerine Kmax kullanılmalıdır.

Ast: Kornea santralinde 3 mm alanda Kv-Kh ölçerek kornea ön yüzeyindeki korneal astigmatizmayı gösterir.

Aks: Kornea santralinde 3 mm alanda ön kornea astigmatizmanın aksını göstermektedir. Kurala uygun astigmatizmada, kornea ön yüzeyinde dik astigmatizma aksı 60˚-120˚ arasında olmaktadır. Kurala aykırı astigmatizmada, kornea ön yüzeyinde dik astigmatizma aksı 0˚-30˚ ve 150˚-180˚ arasında görülmektedir. Diğer açılarda ise oblik aks olarak isimlendirilmektedir.

Santral kornea kalınlığı (SKK): Kornea merkezinin kalınlığını ifade eder. Normal bir kornea ortalama 540-550 μm ölçülmektedir.

Kornea verteksi kalınlığı (CVT): Korneanın ve görsel aksın kesişim noktasındaki kalınlığı ifade eder.

Korneanın en ince kalınlığı (EİKK): Kornea kalınlık haritasının merkezi 8 mm alanda en ince olduğu lokasyonu ifade etmektedir. Normal tomografide en ince kornea kalınlığı <470 μm, anormal tomografide ise <500 μm olduğunda ince kornea olarak ifade edilmektedir. Bu değerin iki göz arasındaki farkı <30 μm olmalıdır.

Pupil merkezi kalınlığı: Korneanın merkez koordinatına karşılık gelen kornea kalınlığını ifade etmektedir. Merkez koordinatları hipermetropi, astigmatizma ve kornea düzensizliklerini tedavi etmek için desantralizasyonda kullanılır.

Pupil çapı: Ölçülen pupil çapını gösterir.

Ön kamara derinliği (ÖKD) ve ön kamara volümü (ÖKV): Ön kamara derinliği kornea endotelinden lens ön yüzeyine kadar ölçülen ön kamaranın merkezi derinliğidir. Ön kamara hacmi, kornea apeksinde 12 mm çapındaki endotel, iris ve lens arasındaki bölgenin hacmini ifade eder.

Kornea volümü (KV): Kornea apeksinde 10 mm çapında kornea hacmidir.

Yüzey varyans indeksi (ISV): Korneanın ön yüzey kurvatürünün düzensizliğini gösterir. Anormal değer>37 iken, patolojik değer>41'dir.

Keratokonus İndeksi (KI): Keratokonusta yüksek bulunmaktadır. Başka indisler kullanılarak hesaplanmaktadır. KI>1.07 patolojik değer olarak ifade edilmektedir.

Merkezi Keratokonus İndeksi (CKI): Merkezi keratokonusta yüksek bulunmaktadır. Anormal değer >1.03'tür.

Vertikal Asimetri İndeksi (IVA): Korneanın eğrilik yarıçapının horizontal merdiyene göre simetri derecesini gösterir. Anormal değer>0.28 iken patolojik değer>0.32'dir.

Yükseklik Asimetri İndeksi (IHA): Yükseklik verilerinin horizontal meridyene göre simetri derecesini gösterir. Anormal değer>19 iken, patolojik değer>21'dir.

Yükseklik Desantralizasyon İndeksi (IHD): Korneal elevasyon değerleri arasındaki vertikal desantralizasyon derecesini gösterir. Anormal değer>0.014 iken, patolojik değer>0.016'dır.

Minimum yarıçap (R min): En küçük eğrilik yarıçapını gösterir.

Kornea Yüzey Asimetri İndeksi (KISA): Bazı kornea parametreleri formulleştirerek kornea yüzey asimetri yüzdesini hesaplamaktadır. Anormal değer 60 ve 100 arasındayken, 100 üzerindeki değerler keratokonusla uyumlu kabul edilmektedir.

Veri analizi

Tanımlanan 3 gruba göre verilerin sayısal ve numerik değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu kontrol edilerek tanımlayıcı analizler gerçekleştirilmiştir. Normal dağılıma uyan veriler ortalama sapma ile normal dağılıma uymayan veriler ise medyan, minimum, maksimum ve ortalama sapma değerleri belirtilerek tanımlayıcı veriler sunulmuştur.

Analitik olarak; sürekli sayısal verilerin her 3 grupta normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov testi ile analiz edilmiştir. Her 3 grupta normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında ANOVA F test ve posthoc Bonferroni test ile analizler gerçekleştirildi. 3 grubun herhangi birinde normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında nonparametrik olarak Kruskal Wallis H test ve posthoc Dunn's test ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Frekans dağılımı olan kategorik verilerin analizinde Ki-kare analizi yapılarak 3 grubun grup içi sayıları beşin üzerinde olduğu için Pearson ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Tüm analitik karşılaştırmalarda $p<0.05$ istatistik anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 144 hastanın 285 gözü dahil edildi. Dahil edilen hastaların 81'i (%56.2) erkek, 63'ü (%43.8) kız hastadan oluşmaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 8,7 (±1,2) yıl idi. Üç hastanın birer gözü dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için dışlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan doğum haftası 34 (24-41) ve doğum ağırlığı 2165g (530-4250) idi. Toplam 27 hastaya ROP tanısı konularak takiplerde lazer uygulandı (Grup 1). Toplam 59 preterm doğan çocuk (Grup 2) tedavi ihtiyacı olmadan takip edildi (≤34 hafta). Bu gruptan 15 hastaya (12 hastaya bilateral, 3 hastaya unilateral) ROP tanısı konuldu ancak takiplerde lazer gereksinimi olmadı. Term doğan (≥37 hafta) 58 çocuk kontrol grubunu oluşturdu (Grup 3).

Doğum haftası medyan değeri Grup 1'de 30, Grup 2'de 32 ve Grup 3'de 39 olarak bulunmuştur. Her üç grubun doğum haftası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0.001$). Farklılığın Grup 3'ten kaynaklandığı; Grup 3'ün doğum haftasının diğer gruplardan yüksek olduğu görüldü. Doğum haftası değerleri açısından Grup 1 ile Grup 3 arasında $p<0.001$; Grup 2 ve Grup 3 arasında $p<0.001$ olduğu görüldü. Grup 1 ve Grup 2 arasında bu analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.169$). Ancak Grup 1 ve Grup 2 iki bağımsız grup olarak Mann Whitney U test ile karşılaştırıldığında doğum haftası açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p=0.001$) **(Tablo 1).**

Her üç grubun doğum ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0.001$). Doğum ağırlığı değerleri açısından farklılığın, Grup 1 ile Grup 3 arasında $p<0.001$ seviyesinde; Grup 2 ve Grup 3 arasında $p<0.001$ seviyesinde anlamlı olduğu görüldü. Doğum ağırlığı Grup 3'te istatistiksel olarak diğer iki gruptan yüksek saptandı. Grup 1'in doğum ağırlığı Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur. Grup 1 ve Grup 2 iki bağımsız grup olarak Mann Whitney U test ile karşılaştırıldığında doğum ağırlığı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p=0.004$) **(Tablo 1).**

Tablo 1: Gruplar arasında doğum haftası ve doğum ağırlığının karşılaştırılması

	Grup	Min	Medyan	Max	Ort±Ss	p*	p**
Doğum haftası	1	24	30	35	29.04±2.91	<0.001	1-2:0.169
	2	24	32	36	31.27±2.94		**1-3:<0.001**
	3	37	39	41	38.81±1.14		**2-3:<0.001**
Doğum ağırlığı	1	530	1200	2440	1366.85±550.79	<0.001	1-2:0.231
(g)	2	630	1800	3000	1733.76±518.87		**1-3:<0.002**
	3	2380	3500	4250	3392.24±466.25		**2-3:<0.002**

*KW **KW-Posthoc Dunns

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar incelendiğinde 39 hastada bilateral ROP, 3 hastada unilateral ROP olduğu görüldü. Bunlardan 27 hasta Grup 1'de yer almaktaydı. Bu gruptan 1 hastaya bilateral zon 2 evre 2, 1 hastaya bir göz zon 2 evre 2, diğer göze zon 2 evre 3, 21 hastaya bilateral zon 2 evre 3, 2 hastaya bilateral zon 3 evre 3 ve 2 hastaya bilateral zon 1 evre 4A ROP tanısı sonrası lazer uygulandı. Lazer tedavisi sırasında medyan gestasyonel hafta 37 (34-45) ve kilo 2600g (1300-5520) idi. Hastalara medyan 150 mW (140-200) güç, 200 ms (200-500) süre ve ortalama 1738,4 (±774) şut olarak lazer fotokoagülasyon uygulandı.

Her üç grubun logMAR EİDGK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (p=0.021). Farklılığın Grup 1 ve Grup 2 arasında olduğu görüldü (p=0.017). Üç grubun medyan EİDGK değerlerinin logMAR 0.00 olduğu; ortalama EİDGK değerleri incelendiğinde ise en düşük EİDGK'nin Grup 1'de olduğu, diğer iki grubun birbirine yakın değerde olduğu görülmüştür.

Tablo 2: Gruplar arasında EİDGK'nin karşılaştırılması

	Grup	Min	Medyan	Max	Ort±Ss	p*	p**
EİDGK	1	0.00	0.00	0.20	0.033±0.051	0.021	**1-2:0.017**
(logMAR)	2	0.00	0.00	0.10	0.014±0.035		1-3:0.119
	3	0.00	0.00	0.10	0.018±0.039		2-3:1.000

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği *KW **KW-Posthoc Dunns

Her üç grubun Kh, Kv, Km ve Kmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (p<0.001). Kh için farklılığın tüm gruplar arasında olduğu ve Kh medyan değerinin en yüksek Grup 1'de, en düşük ise Grup 3'te olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001; Grup 2 ile Grup 3 arasında p=0.002). Kv için farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1'de Kv medyan

değerinin Grup 2 ve Grup 3'e göre daha yüksek olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001). Km için farklılığın tüm gruplar arasında olduğu ve Km medyan değerinin en yüksek Grup 1'de, en düşük ise Grup 3'te olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001; Grup 2 ile Grup 3 arasında p=0.012). Kmax için farklılığın tüm gruplar arasında olduğu ve Kmax medyan değerinin en yüksek Grup 1'de, en düşük ise Grup 3'te olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001; Grup 2 ile Grup 3 arasında p=0.046) **(Tablo 3)**.

Her üç grubun kornea ön ve arka astigmatizma değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (sırasıyla p<0.001 ve p=0.01). Ön astigmatizma için farklılığın tüm gruplar arasında olduğu ve medyan değerinin en yüksek Grup 1'de, en düşük ise Grup 2'de olduğu ancak Grup 2 ve 3'te birbirine daha yakın olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 arasında p<0.001; Grup 1 ile Grup 3 arasında p=0.007; Grup 2 ile Grup 3 arasında p=0.025). Arka astigmatizma için ise farklılığın Grup 2'den kaynaklandığı Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.023) **(Tablo 3)**.

Tablo 3: Gruplar arasında Pentacam değerlerinin karşılaştırılması (1)

	Grup	**Min**	**Medyan**	**Max**	**Ort±Ss**	**p***	**p****
Kh	1	42.2	43.9	47.8	44.40±1.44	<0.001	**1-2:<0.001**
(D)	2	39.2	43.3	45.8	43.25±1.45		**1-3:<0.001**
	3	39.4	42.5	46.5	42.61±1.58		2-3:0.002
Kv	1	42.7	45,5	51.4	46.02±1.79	<0.001	**1-2:<0.001**
(D)	2	40.2	44.2	47.0	44.26±3.90		**1-3:<0.001**
	3	40.4	43.6	48.5	43.81±1.67		2-3:0.067
Km	1	42.6	44.6	49.5	45.19±1.57	<0.001	**1-2:<0.001**
(D)	2	39.7	43.7	46.4	43.74±1.36		**1-3:<0.001**
	3	39.9	43.1	47.3	43.19±1.60		2-3:0.012
Kmax	1	43.0	46.1	52.2	48.03±4.02	<0.001	**1-2:<0.001**
(D)	2	41.2	44.6	47.6	46.02±5.33		**1-3:<0.001**
	3	40.8	43.95	49.6	46.34±4.95		2-3:0.046
Ön Ast	1	0.2	1.6	3.6	1.62±0.85	<0.001	**1-2:<0.001**
(D)	2	0.2	0.9	3.4	1.00±0.63		**1-3:0.007**
	3	0.1	1.1	3.3	1.20±0.66		**2-3:0.025**
Arka Ast	1	0.2	0.3	0.8	0.35±0.16	0.010	**1-2: 0.023**
(D)	2	0.0	0.3	0.6	0.28±0.13		1-3:1.000
	3	0.1	0.3	0.7	0.32±0.14		2-3:0.05

*KW **KW-Posthoc Dunns

Üç grup arasında SKK, KVK ve EİKK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$). SKK değerleri için farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1 de ortalama SKK'nın Grup 2 ve Grup 3'e göre daha düşük olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 arasında $p=0.002$; Grup 1 ile Grup 3 arasında $p<0.001$). KVK değerleri için farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1 de KVK medyan değerinin Grup 2 ve Grup 3'e göre daha düşük olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında $p<0.001$). EİKK için farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1 de ortalama EİKK'nın Grup 2 ve Grup 3'e göre daha düşük olduğu görüldü (Grup 1 ve Grup 2 arasında $p=0.002$; Grup 1 ve Grup 3 arasında $p<0.001$) **(Tablo 4).**

Gruplara göre KV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.081$) **(Tablo 4).**

Gruplar arasında WTW, ÖKV ve ÖKD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$). WTW değerleri için farklılığın tüm gruplar arasında olduğu; WTW medyan değerinin en düşük Grup 1'de, en yüksek ise Grup 3'te olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 arasında $p=0.008$; Grup 1 ile Grup 3 arasında $p<0.001$; Grup 2 ile Grup 3 arasında $p=0.003$)**.** ÖKV değerleri için farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1 de ÖKV medyan değerinin Grup 2 ve Grup 3'e göre daha düşük olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında $p<0.001$). ÖKD için farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1 de ÖKD Grup 2 ve Grup 3'e göre daha düşük olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında $p<0.001$) **(Tablo 4).**

Tablo 4: Gruplar arasında Pentacam değerlerinin karşılaştırılması (2)

	Grup	Min	Medyan	Max	Ort±Ss	p*	p**
SKK	1	491	547	661	545.8 ± 33.7	<0.001‡	**1-2:0.002‡‡**
(µm)	2	463	568	636	566.0 ± 38.8		**1-3:<0.001‡‡**
	3	499	566	638	567.0 ± 32.1		2-3:0.973‡‡
KVK	1	491	548.5	662	546.9 ± 34.3	<0.001*	**1-2:<0.001****
(µm)	2	463	571	637	566.5 ± 38.8		**1-3:<0.001****
	3	501	566.5	639	567.7 ± 32.1		2-3:1.000**
EİKK	1	490	545.0	659	543.9 ± 33.3	<0.001‡	**1-2:0.002‡‡**
(µm)	2	462	565	634	563.9 ± 38.9		**1-3:<0.001‡‡**
	3	498	563	638	565.2 ± 32.3		2-3:0.961‡‡
KV	1	55.5	62.5	77.1	63 ± 3.88	0.081*	
(mm)	2	52	63.6	73.4	63.84 ± 4.47		NA
	3	55.3	62.7	70.7	62.90 ± 3.43		
WTW	1	10.2	11.5	12.9	11.43 ± 0.49	<0.001*	**1-2:0.008****
(mm)	2	10.4	11.7	12.9	11.67 ± 0.45		**1-3:<0.001****
	3	10	11.9	12.9	11.89 ± 0.50		**2-3:0.003****
ÖKV	1	64.4	138	215	145.7 ± 33.6	<0.001*	**1-2:<0.001****
(mm^3)	2	113	177	265	181.9 ± 35.1		**1-3:<0.001****
	3	115	191	265	189.4 ± 33.9		2-3:0.419**
ÖKD	1	2.00	2.67	3.39	2.74 ± 0.32	<0.001‡	**1-2:<0.001‡‡**
(mm^3)	2	2.48	3.07	3.76	3.06 ± 0.28		**1-3:<0.001‡‡**
	3	2.42	3.02	3.75	3.04 ± 0.28		2-3:0.925‡‡

*KW **KW-Posthoc Dunns ‡ANOVA F ‡‡Posthoc ANOVA bonferroni

Grupların ISV, IVA, KI ve CKI medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (sırasıyla p<0.001, p=0.008, p<0.001 ve p=0.001). ISV, IVA ve KI değerleri için farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1'de ISV, IVA ve KI medyan değerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü (ISV için Grup 1 ile Grup 2 arasında p<0.001, Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001; IVA için Grup 1 ile Grup 2 arasında 0.012, Grup 1 ile Grup 3 arasında 0.016; KI için Grup 1 ile Grup 2 arasında p<0.001; Grup 1 ile Grup 3 arasında p=0.001). CKI değerleri için sadece Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, Grup 1'in Grup 2'den daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001) **(Tablo 5)**.

Üç grup arasında IHA değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı izlendi (p=0.399) **(Tablo 5)**.

Gruplar arasında IHD, Rmin, KISA ve IS değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0.024, p<0.001, p=0.043 ve p<0.001). IHD değerleri için bu farklılığın sadece Grup 1 ve Grup 3 arasında olduğu, Grup 1'in diğer gruplarda daha yüksek olduğu görüldü (p=0.02). Rmin değerleri için farklılığın tüm gruplar arasında olduğu; Rmin medyan değerinin en düşük Grup 1'de, en yüksek ise Grup 3'te olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 arasında p<0.001; Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001; Grup 2 ile Grup 3 arasında p=0.038). Grupların KISA değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p=0.043), ancak post-hoc testlerde ikili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi. IS için farklılığın Grup 2'den kaynaklandığı; Grup 2'de ortalama IS değeri Grup 1 ve Grup 3'e göre daha düşük olduğu görüldü (Grup 1 ve Grup 2 arasında p<0.001; Grup 2 ve Grup 3 arasında p=0.027) **(Tablo 5)**.

Tablo 5: Gruplar arasında Pentacam keratokonus indis değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	**Min**	**Medyan**	**Max**	**Ort±Ss**	**p***	**p****
	1	12	24	45	24.54 ± 6.72		**1-2:<0.001****
ISV	2	11	17	34	18.29 ± 4.68	<0.001*	**1-3:<0.001****
	3	9	17.5	42	18.93 ± 6.16		2-3: 1.000**
	1	0.05	0.17	0.32	0.17 ± 0.07		**1-2: 0.012****
IVA	2	-0.1	0.13	0.29	0.13 ±0.06	0.008*	**1-3: 0.016****
	3	0.03	0.13	0.34	0.14 ± 0.06		2-3: 1.000**
	1	0.98	1.03	1.08	1.03 ± 0.02		**1-2:<0.001****
KI	2	0.98	1.02	1.07	1.02 ± 1.02	<0.001*	**1-3: 0.001****
	3	0.96	1.02	1.Tem	1.02 ± 0.02		2-3:0.973**
	1	1.00	1.01	1.02	1.01 ± 0.01		**1-2: 0.001****
CKI	2	0.99	1.01	1.02	1.01 ± 0.01	0.001*	1-3: 0.276**
	3	1.00	1.01	1.02	1.01 ± 0.01		2-3:0.058**
	1	0.4	5.25	30.5	6.89 ± 5.96		
IHA	2	0	4.7	17.6	5.45 ± 3.87	0.399*	NA
	3	0.00	4.9	23.3	5.58 ± 4.54		
	1	0.004	0.017	0.041	0.02 ± 0.01		1-2:0.27**
IHD	2	0.002	0.015	0.037	0.02 ± 0.01	0.024*	**1-3:0.02****
	3	0.001	0.0125	0.032	0.01 ± 0.01		2-3:0.586**
	1	6.47	7.33	7.85	7.26±0.3		**1-2:<0.001****
Rmin	2	7.1	7.56	8.18	7.55±0.23	<0.001*	**1-3:<0.001****
	3	6.8	7.68	8.27	7.63±0.29		2-3:0.038**
	1	0.48	4.62	45.35	7.81 ± 9.95		1-2:0.135**
KISA	2	0.33	6.5	53.33	10.20 ± 11.10	0.043*	1-3:1.000**

	3	0.33	5.18	49.03	7.75 ± 8.69		2-3:0.087**
	1	10.2	11.5	12.9	0.3 ± 0.6		**1-2:<0.001‡‡**
IS	2	10.4	11.7	12.9	-0.1 ± 0.6	<0.001‡	1-3:0.087‡‡
	3	10	11.9	12.9	0.1 ± 0.6		**2-3:0.027‡‡**

*KW **KW-Posthoc Dunns ‡ANOVA F ‡‡Posthoc ANOVA bonferroni

Grupların AU medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (p<0.001). AU değerleri için bu farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1 de AU medyan değerinin Grup 2 ve Grup 3'e göre daha düşük olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001). Gruplar arasında Kh ve Kv değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (p<0.001). Kh ve Kv değerleri için bu farklılığın tüm gruplar arasında olduğu; Kh ve Kv medyan değerinin en yüksek Grup 1'de olduğu, en düşük ise Grup 3'te olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001) **(Tablo 6).**

Gruplara göre Ast, SRK-T lens gücü ve ÖKD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (p<0.001). Medyan Ast değerleri için bu farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1'de medyan Ast değerinin Grup 2 ve Grup 3'e göre daha yüksek olduğu, diğer iki grupta ise benzer olduğu görüldü (Grup 1 ve Grup 2 arasında p<0.001; Grup 1 ve Grup 3 arasında p=0.015). Medyan SRK-T lens gücü değerleri için bu farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1 de SRK-T lens gücü medyan değerinin Grup 2 ve Grup 3'e göre daha yüksek olduğu görüldü (Grup 1 ve Grup 2 arasında p<0.001; Grup 1 ve Grup 3 arasında p=0.011). Ortalama ÖKD değerleri için bu farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1 de ortalama ÖKD değerinin Grup 2 ve Grup 3'e göre daha düşük olduğu görüldü (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001) **(Tablo 6).**

Tablo-6: Gruplar arasında İOLMaster ölçümlerinin karşılaştırılması

	Grup	Min	Medyan	Max	Ort±Ss	p*	p**
AU (mm)	1	20.3	21.9	25.3	24.04 ± 1.18	<0.001*	**1-2:<0.001****
	2	21.4	22.8	25.3	22.89 ± 0.89		**1-3:<0.001****
	3	20.7	22.9	25.1	22.96 ± 1.01		2-3:1.000**
Kh (D)	1	42.7	44.2	48.2	44.77 ± 1.50	<0.001*	**1-2:<0.001****
	2	39.4	43.5	46.4	43.60 ± 1.48		**1-3:<0.001****
	3	39.6	42.8	46.9	42.83 ± 1.62		**2-3:0.001****
Kv (D)	1	43.4	46.1	51.8	46.46 ± 1.85	<0.001*	**1-2:<0.001****
	2	40.9	44.5	47.7	44.65 ± 1.38		**1-3:<0.001****
	3	40.4	44.0	49.2	44.11 ± 1.72		**2-3:0.017****
Ast (D)	1	-3.9	-1.6	0.2	-1.69 ± 0.95	<0.001*	**1-2:<0.001****
	2	-3.9	-1.0	-0.1	-1.07 ± 0.68		**1-3:0.015****
	3	-3.7	-1.1	3.9	-1.21 ±0.86		2-3:0.113**
SRK-T Lens Gücü (D)	1	14	25	29.5	24.24 ± 3.57	<0.001*	**1-2:<0.001****
	2	16	23	28.0	22.80 ± 2.18		**1-3:0.011****
	3	16.5	23.5	29.5	23.29 ± 2.54		2-3:0.222**
ÖKD (mm)	1	2.07	3.17	3.99	3.19 ± 0.37	<0.001‡	**1-2:<0.001‡‡**
	2	2.88	3.56	4.12	3.56 ± 0.26		**1-3:<0.001‡‡**
	3	3.01	3.58	4.14	3.54 ± 0,25		2-3:0.924‡‡

* KW **KW-Posthoc Dunns ‡ANOVA F ‡‡Posthoc ANOVA bonferroni

Gruplara göre sikloplejinli otorefraktokeratometre ölçümleri ile elde edilen Ast, SE, Kh, Kv ve KAst değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (ilk 4 parametre için p<0.001 ve sonuncu için p=0.001) Ast değerleri için farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı; Grup 1'de medyan Ast değerinin en yüksek Grup 1'de olduğu görüldü. (Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001). Kh ve Kv medyan değerleri için farklılığın tüm gruplar arasında olduğu, Kh ve Kv medyan değerlerinin en yüksek Grup 1'te, en düşük ise Grup 3'te olduğu görüldü (sırasıyla Kh için Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında p<0.001, Grup 2 ile Grup 3 arasında p=0.003; Kv için Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3arasında p<0.001; Grup 2 ile Grup 3 arasında p=0.028) **(Tablo-7).**

KAst değer için farklılığın Grup 2'den kaynaklandığı, KAst medyan değerinin Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, Grup 1'de KAst medyan değerinin daha yüksek olduğu görüldü. (Grup 1 ile Grup 2 arasında p<0.001; Grup 2 ile Grup 3 arasında p=0.025) **(Tablo-7).**

Tablo-7: Gruplar arasında sikloplejinli Otorefraktokeratometre verilerinin karşılaştırılması

	Grup	Min	Medyan	Max	Ort±Ss	p*	p**
Ast (D)	1	-4.0	-1.25	0.0	-1.44 ± 1.04	<0.001	**1-2:<0.001**
	2	-3.5	-0.5	0.0	-0.61 ± 0.56		**1-3:<0.001**
	3	-3.75	-0.5	0.0	-0.77 ± 0.76		2-3:0.816
SE (D)	1	-8.25	0.32	5.88	-0.22 ± 2.82	0.085	NA
	2	-4.25	1.0	4.5	1.04 ± 1.40		
	3	-4.0	0.75	6.13	0.71 ± 1.59		
Kh (D)	1	42.75	44.25	49.75	44.83 ± 1.61	<0.001	**1-2:<0.001**
	2	39.5	43.5	46.25	43.57 ± 1.51		**1-3:<0.001**
	3	39.5	42.75	47	42.88 ± 1.73		**2-3:0.003**
Kv (D)	1	43.25	46.0	51.25	46.37 ± 1.81	<0.001	**1-2:<0.001**
	2	40.5	44.5	47.5	44.58 ± 1.43		**1-3:<0.001**
	3	40.5	43.75	48.75	44.10 ± 1.75		**2-3:0.028**
KAst (D)	1	-3.25	-1.5	0.0	-1.54 ± 0.83	<0.001	**1-2:<0.001**
	2	-3.25	-1.0	2.0	-0.97 ± 0.65		1-3:0.059
	3	-3.75	-1.0	0.0	-1.22± 0.71		**2-3:0.025**

*KW **KW-Posthoc Dunns

Gruplar arasında sikloplejinli otorefraktokeratometre ölçümleri ile elde edilen miyopi için 1 D, yüksek miyopi için 3D, astigmatizma için 1D ve yüksek astigmatizma için 3D ve üzeri değerler için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0.036, p=0.001, p<0.001 ve p=0.001). Miyopi değerleri için farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı Grup 1'de miyopi ile yüksek miyopinin sayısının sırasıyla 13(%24.1) ve 7(%13) olduğu Grup 2 ve Grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Astigmatizma değerleri için farklılığın Grup 1'den kaynaklandığı Grup 1'de astigmatizma ve yüksek astigmatizma sayısının sırasıyla 33(%61.1) ve 7(%13) olduğu Grup 2 ve Grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Gruplara arasında hipermetropi için 1D ve yüksek hipermetropi için belirlenen 3D ve üzeri değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (sırasıyla p=0.053 ve p=0.726) **(Tablo-8).**

Tablo-8: Gruplar arasında refraktif durumun karşılaştırılması

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**p***
SE (D)	-0.22±2.82 (-8.25-5.88)	1.04±1.40	0.71±1.59 (-4.0-6.13)	0.085
Miyopi≥1D, n (%)	13 (24.1)	13 (11.1)	12 (10.5)	0.036
Miyopi≥3D, n (%)	7 (13.0)	2 (1.7)	2 (1.8)	0.001
Hipermetropi≥1D, n (%)	19 (35.2)	63 (53.8)	49 (43)	0.053
Hipermetropi≥3D, n (%)	2 (3.7)	5 (4.3)	7 (6.1)	0.726
Astigmatizma≥1D, n (%)	33 (61.1)	19 (16.2)	34 (29.8)	<0.001
Astigmatizma≥3D, n (%)	7 (13.0)	1 (0.9)	4 (3.5)	0.001

**Ki-kare testi p<0.05*

5. TARTIŞMA

Prematüre doğum intrauterin dönemin kısalması nedeniyle oftalmolojik anatominin olgunlaşmasında ve görsel fonksiyonlarda gecikme ile sonuçlanabilmektedir. Uzun dönemde görmede azalma, refraktif kusurlar, strabismus, kontrast duyarlılıkta azalma, görme alanı kayıpları ve optik atrofi izlenebilmektedir. Prematüre retinopatisi ilk defa 1940'lı yılların sonlarında prematüre doğum sonrası yüksek konsantrasyonlu oksijen tedavisinin kullanılmaya başlamasıyla gündeme gelmiş, 1970'li yıllardan sonra özellikle gelişmiş ülkelerde teknolojinin ilerlemesi, cerrahi tekniklerin gelişme ve prematüre yoğun bakım donanımlarının artmasıyla aşırı preterm (<28 hafta) bebek ölümleri azalmış, ROP insidansı artmıştır.[115]

Lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan infantlarda uzun dönemde refraktif ve optik fonksiyonların etkilendiği, korneal kurvatür ve ön segment parametrelerinin değiştiği ve ambliyopinin görülebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[116] Biz de çalışmamızda lazer tedavisi uyguladığımız infantların 6-10 yaşlarına geldiklerinde korneal tomografi, optik biyometri ve otorefraktokeratometre ile elde edilmiş verilerini inceledik ve bunları tedavisiz takip edilen prematüre doğumlu çocuklar ve term doğumlu kontrol grubuyla karşılaştırdık.

Düşük doğum ağırlığı ile doğum haftası, nöral ve retinal gelişimin olgunlaşmasında gecikmeye yol açar; bu sebepledir ki ROP gelişimi için en önemli risk faktörleri arasında kabul edilmektedir. Yau ve ark daha düşük doğum ağırlığı ve doğum haftasının ROP gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.[117] Ali ve ark yaptıkları çalışmada daha düşük doğum haftası ve doğum ağırlığının daha ciddi ROP gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş; düşük doğum ağırlığı ve doğum haftasının ROP gelişiminde ve lazer tedavisi gerekliliğinde etkili olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$). Doğum haftası medyan değeri Grup 1'de 30, Grup 2'de 32 ve Grup 3'te 39 hafta; doğum ağırlığı medyan değeri Grup 1'de 1200, Grup 2'de 1800 ve Grup 3'te 3500g olarak izlenmiştir.

ROP nedeniyle lazer tedavisi uygulanan infantlarda uzun dönem sonuçlar incelendiğinde refraktif kusur, ambliyopi ve strabismusla karşılaşılmaktadır. Bu gibi durumlarda görme keskinliği etkilenerek term doğumlu infantlara göre daha düşük görme keskinliği ile karşılaşılabilmektedir. McLoone ve ark. ROP nedeniyle lazer tedavisi uygulanan infantlarda 11 yıllık takip sonuçlarını incelemiş ve ortalama

logMAR 0.37 görme keskinliğine ulaşıldığını belirtmiştir. Hastaların %73'ünde 6/12 veya daha iyi görme keskinliği olduğu görülmüştür.[118] Farvardin ve ark. da benzer hasta grubunda 6-7 yaşındaki görme keskinliği sonuçlarını sağ göz için logMAR 0.09, sol göz için logMAR 0.00 olarak belirtmiştir.[119] Genç ve ark. ROP nedeniyle lazer tedavisi uygulanan, ROP izlenip tedavisiz takip edilen ve prematüre doğup takiplerde ROP izlenmeyen infantların 8-12 yaşında görme keskinliklerini sırasıyla Snellen eşeli ile ortalama 0.81, 0.96 ve 0.96 olarak açıklamıştır.[120] Bizim çalışmamızda da lazer uygulanan, tedavisiz takip edilen ROP hastaları ve term doğan infantların ortalama EİDGK'ni sırasıyla logMAR 0.033, 0.014 ve 0.018 olarak tespit ettik, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük (p=0.021). ROP nedeniyle lazer tedavisi uygulanan gözlerde uzun dönemde EİDGK'nin literatüre benzer şekilde daha az olduğunu gözlemledik. Çalışmamıza sadece ölçüm cihazlarına fiksasyon sağlayabilen hastaların alındığı göz önüne alınacak olursa, lazer tedavisi gereken Grup 1'de EİDGK'nin daha da düşük olabileceği akılda tutulmalıdır.

Prematürite, ROP ve takiplerde uygulanan lazer tedavisi korneanın anatomisini etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda ön kornea kurvatüründe dikleşme olduğu gösterilmiştir. Zhu ve ark. ROP nedeniyle takip edilen hasta grubunu 6 yaşında otorefraktokeratometre ile incelediklerinde kontrol grubuna göre ön kornea kurvatürünün daha dik olduğunu belirtmişlerdir.[121] Wu ve ark. ise korneal tomografi ve otorefraktokeratometre ile kornea kurvatürünü incelemiş; otorefraktokeratometre ile ölçülen ortalama, düz ve dik kornea kurvatür değerlerinin takiplerde ROP izlenmeyen prematürelerde ve ROP izlenenlerde, term kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiş ancak preterm doğumun etkisinin lazere göre daha belirgin olduğunu belirtmiş, lazer tedavisi uygulanan grupla tedavisiz takip edilen grup arasında belirgin fark olmadığını ifade etmiştir. Biz ise çalışmamızda prematüre grupta lazer tedavisinin belirgin etkili olduğunu ve daha dik kornea ile sonuçlandığını gözlemledik.[122] Kornea tomografisi, optik biyometri ve otorefraktokeratometre ile yapılan ölçümlerde Kh, Kv ve Km değerleri açısından istatistiksel olarak üç grup arasında anlamlı fark olduğu gördük (sırasıyla p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). En dik ön kornea kurvatürünün Grup 1 de olduğu, en düz ön kornea kurvatürünün Grup 3 de olduğu görüldü. Kornea tomografisi ile elde edilen Kmax değeri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p<0.001). Kmax medyan değerinin Grup 1'de 46.1, Grup 2'de 44.6 ve Grup 3'te 43.95 D olduğu gösterilmiştir. Lazer uygulanan, prematüre doğan ve düşük doğum

ağırlıklı infantların uzun dönemde ektatik korneal hastalıklar açısından takip edilmesi gerektiği görülmüştür. Prematüre doğum, term infantlara göre, daha dik kornea ile sonuçlanmışken; lazer tedavisi daha da dik korneayla sonuçlanmış ve ektatik kornea için risk oluşturmuştur.

Prematürite ve ROP astigmatizma ile ilişkilendirilmektedir. Larrson ve ark. 10 yaşında inceledikleri çocuklarda term doğum sonrası %4.1, preterm doğum sonrası %44 oranında 1D ve üzeri astigmatizma görüldüğünü belirtmişlerdir.[123] Hollström ve ark. ise preterm doğan çocuklarda 30 aylık dönemde %26 oranında 1D ve üzeri astigmatizma olduğunu göstermişlerdir.[124] Zhu ve ark. ROP tanısıyla tedavisiz izlenen, ROP olmayan preterm ve term grubu astigmatizma açısından karşılaştırmış ve ROP tanısıyla tedavisiz izlenen grupta astigmatizmanın anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.[121] Chou ve ark. lazer uygulanan ROP hastalarında 17 yaşında ortalama -3.98±1.65 astigmatizma, term kontrol grubunda ise -0.93±0.47 astigmatizma olduğunu belirtmişlerdir.[125] Wu ve ark. preterm doğum ve lazer tedavisinin ön astigmatizmanın artışında etkili olduğunu göstermiş, arka astigmatizmayı inceledikleri ise ROP izlenmeyen preterm grupta artış olduğunu ancak lazer ve anti-VEGF tedavisinin bu artışta etkili olmadığını öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da kornea tomografisi, optik biyometri ve otorefraktokeratometre ile incelenen astigmatizma açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Kornea tomografisinde ROP nedeniyle lazer uygulananlarda ön astigmatizma değerinin tedavisiz takip edilenler ve term doğanlardan anlamlı derecede yüksek olduğu ancak diğer 2 grupta birbiri arasında belirgin fark olmadığı gösterilmiştir (Grup 1 ile Grup 2 arasında $p<0.001$ ve Grup 1 ile Grup 3 arasında $p=0.007$). Arka astigmatizma değerinin ise Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu lazer tedavisinin preterm doğan ve tedavisiz izlenen gruba göre posterior astigmatizmayı arttırdığı görüldü ($p=0.023$). Ancak çalışmamızda preterm tedavisiz çocuklarda ve term doğumlu çocuklarda posterior astigmatizma arasında anlamlı fark saptanmadı (Grup 1 ile Grup 2 arasında $p=0.05$). Optik biyometri ve sikloplejinli otorefraktokeratometre ile de en yüksek astigmatizma Grup 1'de görülmüş (tüm karşılaştırmalarda $p<0.05$), diğer iki grup birbirine yakın değerler göstermiştir. Tedavisiz izlenen preterm grup ile term grup arasında belirgin fark görülmemiştir (Grup 2 ile Grup 3 arasında sırasıyla $p=0.11$ ve $p=0.81$).

Çalışmamızda lazer uygulananlarda %24.1 miyopi (>1D) ve %13.0'nda yüksek miyopi (>3D) tespit ettik. Lazer uygulanan hastalarda ileri dönemde,

prematüre doğan ve tedavi almayan grup ile term doğanlardan daha fazla oranda miyopi ve yüksek miyopi olduğunu gösterdik. Genç ve ark. prematüre bebeklerde %29.1 oranında miyopi, lazer tedavisi uygulananlarda %55 miyopi ve 23.5 yüksek miyopi (>4D) olduğunu gösterdi.[120] Wang ve ark. ROP görülen ve tedavisiz takip edilenler ve ROP izlenmeyen prematüre bebekler 7 yaşına geldiğinde, term doğan bebeklere göre daha fazla miyopi görüldüğünü belirtti.[126] Zhu ve ark. ise ROP nedeniyle tedavisiz takip edilen prematürelerde, ROP izlenmeyenlere göre daha fazla oranda miyopi görüldüğünü; ROP izlenmeyen prematürelerde ise term gruba göre daha fazla miyopi izlendiğini gözlemledi.[5] Biz ise çalışmamızda prematüre doğup lazer uygulanmayanlar ile term grupta miyopi ve yüksek miyopi görülme oranlarının benzer olduğunu gözlemledik.

Kaya ve ark. 226 preterm doğan ROP izlenen veya izlenmeyen infantların 6 yaşına kadar refraktif gelişimini takip etti. Diğer evrelere göre eşik hastalık ve eşikaltı ROP görülen infantlarda 1 ve 3 yaş arasında miyopide belirgin artış görüldüğünü, yaş arttıkça ilk 6 yılda astigmatizmada artış izlendiğini belirtti ve yakın takip önerdi.[127]

Çalışmamızda hipermetropi (>1D) görülme oranının en yüksek tedavisiz preterm grupta olduğunu (%53.8); yüksek hipermetropi (>3D) sıklığının ise en yüksek term grupta olduğunu (%6.1) gözlemledik. Lazer tedavisi alan preterm hastalarda ise miyopiye kayış nedeniyle hipermetropi oranı en düşük seviyedeydi. Wang ve ark. 2D ve üzeri hipermetropiyi en fazla term kontrol grubunda (%22.83), sonrasında prematüre doğan tedavisiz izlenen ROP grubunda (%16) izlendiklerini belirtti.[126] Zhu ve ark. da prematür olup ROP görülen, görülmeyen ve kontrol grubunun uzun dönem refraktif sonuçlarını incelediği araştırmada 2D ve üzeri hipermetropinin en fazla term grupta (%34.44) izlendiğini belirtti.[5] Bu sonuçlar da ROP nedeniyle uygulanan lazer tedavisi sonrası miyopinin hipermetropiye göre daha sık görüldüğünü gösterdi.

Çalışmamızda lazer uygulananlarda %61.1 oranında astigmatizma (>1D) ve %13 oranında yüksek astigmatizma (>3D) gözlemledik. Lazer uygulanan hastalarda 6-10 yaş arasında, prematüre doğan ve tedavi almayan grup ile term doğanlardan daha fazla oranda astigmatizma ve yüksek astigmatizma olduğunu tespit ettik. Ayrıca, prematüre doğup lazer uygulanmayanlar ile term grupta astigmatizma ve yüksek astigmatizma görülme oranlarının benzer olduğunu gözlemledik. Farvardin ve ark. lazer uygulanan ROP, spontan regrese olan ROP, preterm ve term gruplarını izledikleri çalışmasında lazer tedavisi uygulanan grupta astigmatizmanın daha sık görüldüğünü

gösterdi.[119] Fieß ve ark. ROP nedeniyle lazer tedavisinin ve düşük doğum ağırlığı ile doğumun, daha yüksek astigmatizma gelişiminde etkili olduğunu belirtti.[128]

Çalışmamızda optik biyometri ile yaptığımız AU ölçümleri sonrası lazer tedavisi uygulanan hastalarda anlamlı düzeyde daha kısa AU tespit ettik ($p<0.001$). Chou ve ark. da ROP tedavisinin uzun dönemde kısa AU ile sonuçlandığını ifade etti; ancak literatürde farklı görüşler de mevcuttur.[125] Genç ve ark. term grubuna göre prematürelerde daha kısa AU olduğunu belirtmiş ancak prematüre doğanlar içinde ROP nedeniyle lazer uygulanan grupta uygulanmayanlara göre daha uzun AU olduğunu belirtti.[120] Literatürde ROP nedeniyle lazer tedavisi uygulananlarda AU açısından anlamlı fark görülmediğini açıklayan çalışmalar da mevcuttur.[7,129,130] Prematüre doğum nedeniyle oküler gelişimdeki gecikmenin kısa AU ile sonuçlandığı belirtilmektedir. Bu nedenle prematüre doğum ve ROP sonrası görülen miyopinin AU'nun fazla olması sonucu olmadığı, aksine kısa AU, dik kornea kurvatürü, dar ÖKD ve lensin daha önde yerleşmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[131] Biz de çalışmamızda lazer tedavisi uygulanan gözlerin AU'larının diğer gruplardan anlamlı düzeyde kısa olduğunu gözlemledik ($p<0.001$). Preterm doğan ve tedavi almayan hastalar ile term doğan kontrol grubu arasında ise AU açısından anlamlı fark tespit etmedik.

Mcloone ve ark. 2006 yılında lazerli infantların ve kontrol grubunun 11 yaşında ortalama SRK-T lens gücü değerlerini incelemiş ve sırasıyla 21.8D ve 23.5D olduğunu gözlemlemişlerdir. Yazarlar, lazerli gruptaki refraktif kusurların lens gücündeki değişime ve lazer sonrası periferik retina hasarı nedeniyle lens ve zonüler liflerde gelişim geriliğine bağlı olabileceğini belirtmiştir.[118] Bizim çalışmamızda ise bunun tam aksi bir sonuca ulaşarak lazer tedavisi sonrası medyan lens gücünün daha yüksek olduğunu gözlemledik. Grup 1, 2 ve 3'te sırasıyla 25, 23 ve 23.5D SRK-T lens gücü tespit ettik.

Prematüre retinopatisinde ÖKD'nin dar olması ile ilgili görüşler, lensin daha önde lokalizasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Aynı sebepten ROP sonrası miyopi sıklığının arttığı düşünülmektedir. Chou ve ark. ROP hastalarında ÖKD'nin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha dar olduğunu belirtti. ROP hastalarında AU normal iken, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla miyopi görülmesi, korneal kurvatürün dik olması ve ÖKD'nin dar olması ile ilişkilendirilmiştir.[130] Chang ve ark. lazer uygulanan ROP hastalarında ÖKD ve iridokorneal açı parametrelerini term kontrol grubuyla karşılaştırdı. Lazer uygulanan

ROP hasta grubunda ÖKD'nin ve iridokorneal açının daha dar olduğunu, irisi planının daha önde yerleştiğini belirtti. Bu durumun aköz drenajını engelleyebileceği ve takiplerde glokom açısından dikkatli olunması gerektiğini ifade etti.[7] Bizim çalışmamızda ise kornea tomografisi ve optik biyometri ile yapılan ölçümlerde, ÖKD'nin gruplar arasında anlamlı fark gösterdiğini; bu farkın Grup 1'de ÖKD'nin Grup 2 ve Grup 3'e göre daha dar olmasından kaynaklandığı gözlemledik ($p<0.001$). Lazer yapılmayan preterm grupta ve term kontrol grubunda ise ÖKD benzer bulundu. Fieß ve ark. doğum haftası azaldıkça ÖKV'nin anlamlı olarak azaldığını, ÖKD'nin doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve kornea çapının doğum ağırlığı ile pozitif korele olduğunu tespit etti.[128] Bizim çalışmamızda da ÖKV açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.001$). Grup 1'de ÖKV'nün en düşük, Grup 3'te en yüksek olduğu görüldü. Preterm doğan ve tedavi almayan hastalar ile term doğan kontrol grubu arasında ise ÖKV açısından anlamlı fark tespit etmedik.

Wu ve ark term ve prematüre ile ROP olmayan ve ROP nedeniyle lazer veya anti-VEGF uygulanan hastaları korneal çap (WTW) açısından karşılaştırdı. Lazer tedavisi uygulananların tedavisiz izlenen gruptan daha az kornea çapına sahip olduğunu, preterm doğanlarda term doğanlardan daha düşük WTW görüldüğünü belirtti. Doğum ağırlığı arttıkça korneal çapın arttığını ifade etti.[122] Biz de çalışmamızda Grup 1'de WTW'nin en dar olduğunu, ayrıca preterm doğanlarda term doğanlara göre daha düşük WTW izlendiğini gösterdik (hepsi için $p\leq0.01$). Bu durum bizlere lazer tedavisi sonrası ve doğum ağırlığı ile doğum haftası azaldıkça ön segment parameterlerinin küçüldüğünü, ÖKD, ÖKV ve kornea çapının azaldığını, iris-lens diyaframının öne geldiğini düşündürmektedir.

Prematüre doğum kornea kalınlığını etkileyerek gelişimini engellemektedir. Kirwan ve ark. 31. Haftada doğan infantlarda term doğanlara göre kornea kalınlığının daha fazla olduğunu term döneme kadar SKK'nda azalma olduğunu gözlemlemişlerdir.[132] Başka çalışmalarda da benzer görüş ortaya konmuştur.[133,134] Uzun dönem sonuçlar değerlendirildiğinde ise farklı görüşler belirtilmiştir. Fieß ve ark. ROP ve prematüre doğum sonrası uzun dönem sonuçlarda anlamlı fark gözlemlememiştir.[128] Wu ve ark. EİKK açısından ROP olan veya olmayan preterm grupla, term grup arasında anlamlı fark olduğunu; preterm grubun term gruba göre daha ince EİKK'ı olduğunu açıklamışlardır. Ancak ROP varlığını daha ince kornea kalınlığı ile ilişkilendirmemiş ve ROP nedeniyle tedavisiz izlenen grupta lazer tedavisi

uygulanan gruba göre daha ince kornea kalınlığı olduğunu belirtmişlerdir. [122] Biz de çalışmamızda SKK, KVK ve EİKK açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gözlemledik (hepsi için $p<0.001$). Her üç veride de Grup 1'in Grup 2 ile Grup 3'e göre daha ince kornea kalınlığına sahip olduğunu belirledik. Lazer tedavisi uygulanan preterm infantlarda daha dik ön kornea kurvatürü yanısıra daha ince kornea izlendiğini ancak preterm doğum ile term doğumda benzer kornea kalınlığı değerleri olduğunu gözlemledik.

Keratokonus indisleri anormal ve patolojik değerlere dayanarak pre-keratokonus, subklinik ve aşikar keratokonusta tanı koymak ve progresyonu göstermek için kullanılmaktadır.[135] Pentacam ile elde ettiğimiz kornea düzensizliğini gösteren keratokonus indislerinden ISV, IVA, KI, CKI, IHD, Rmin, KISA ve IS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gözlemledik (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.008$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.024$, $p<0.001$, $p=0.043$ ve $p<0.001$). Fieß ve ark. da term, prematüre doğan ve prematüre doğup ROP izlenen infantlarda keratokonus indislerini karşılaştırdı ve IVA, IHD ve Rmin değerlerinde prematüre doğan ve ROP izlenen grupta anlamlı olarak yüksek değerler olduğunu gösterdi. Ancak Belin Ambrosio İndisi açısından fark olmadığı belirtti.[128] Bizim çalışmamızda keratokonus indisleri Grup 1'de anlamlı olarak anormal değerlere daha yakın izlendi. Bu durum lazer tedavisi uygulanan ROP'lu çocuklarda, takiplerde subklinik veya pre-keratokonus açısından dikkatli olunması gerektiğini gösterdi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, ROP nedeniyle uygulanan lazer tedavisinin sonucunda oluşan fibrozis ile korneanın WTW mesafesinin daraldığını, öne yer değiştiren iris-lens diyaframı ile miyopinin ve uygun göziçi lensi gücünün arttığını ifade edebiliriz. Yine öne yer değiştiren iris-lens diyaframı sonucu daralmış ÖKD ve küçülmüş ÖKV'nin, göziçi basıncının da etkisiyle kornea kollajen lamellerinin birbiri üzerinde perifere doğru kaymasına neden olarak merkezi kornea kalınlığında incelme ve dikleşme ile kornea astigmatizmasında ve keratokonus indislerinde artışa neden olduğunu öne sürebiliriz. Benzer şekilde keratokonus ve keratorefraktif lazer cerrahisi sonrası ektazi gelişimini açıklayan hipotezlerden biri de, kornea stromasındaki kollajen lamellerin interlamellar ve interfibriller biyomekanik patinajını öne sürer.[136] Bu hipoteze göre, biyomekanik yapısı bozulmuş olan kornea, normal sınırlar dahilinde olsa dahi göziçi basıncının etkisi ile, kollajen lamellerin perifere doğru birbiri üzerinde kayması sonucu merkezde incelerek dikleşmektedir. Kornea stromasındaki kollajen lamellerin sadece perifere kayması, merkezi kornea

kalınlığı azalırken kornea hacminin değişmemesini açıklayabilir. Lazer tedavisi uygulanmamış preterm doğmuş çocuklarda ise bu değişiklikler saptanmamıştır. Bu hipotezi kanıtlamak için, histopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Wu ve ark. da preterm doğumun kornea ektazisi ile ilişkili olduğunu, lazer tedavisinin ise daha da yüksek kornea dikliği ve ön kornea astigmatizması ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.[122]

Refraksiyon kusurunu etkileyen ve emetropizasyonda rol oynayan faktörler kornea, ön kamara derinliği, kristalin lens gücü ve aksiyel uzunluktur. Bu faktörlerin değişimleri arasındaki uyum, -0.50 ile +0.50 arasındaki sferik ekivalan değerini ifade eden emetropizasyonu sağlamaktadır.[137] Örnek olarak doğumda aksiyel uzunluk 18 mm iken 3 yaşında ortalama 23 mm olmaktadır ancak ön segment parametrelerinin değişimi ile miyopi engellenerek emetropi sağlanmaktadır.[138–140] Prematüre doğum ve ROP, emetropizasyon sürecinin normal seyrini değiştirmektedir. Fielder ve ark. 1997 yılında yaptıkları çalışmada prematüre doğum ve ROP'un ön segment gelişimini olumsuz etkilediği ve ön segmentin büyümesini yavaşlattığını ifade etmişlerdir.[140] Bizim çalışmamızda da lazer tedavisi uygulananlarda kornea çapı, ÖKD ve ÖKV daha düşük ölçülmüş, kornea kurvatürünün daha dik olduğu görülmüştür. Bu grupta iris-lens diyaframının öne gelmesi ve lens gücünün yüksek olmasının, emetropizasyon sürecine bağlı olarak, aksiyel uzunluğun kısalması ile sonuçlandığını düşünmekteyiz. Emetropizasyon süreci nedeniyle gruplar arasında SE değerleri için anlamlı fark görülmemiştir. Farvardin ve ark. da otorefraktokeratometre ve optik biyometri ile ROP için uygulanan lazer tedavisinin refraktif sonuçlarını incelemiş, lazer tedavisi sonrası kornea kurvatürünün daha dik ve aksiyel uzunluğun daha kısa görüldüğünü; sferik eşdeğer değerinin ise etkilenmediğini göstermişlerdir.[119]

Çalışmamızda lazer tedavisinin uzun dönemde, anlamlı derecede daha dik ve daha ince kornea kalınlığı ile sonuçlandığını, ön ve arka astigmatizmanın lazer tedavisi uygulananlarda tedavisiz izlenenlere göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Preterm doğan ve tedavisiz takip edilen infantlar ile term doğan infantlar arasında uzun dönemde kornea dikliği açısından fark görülmüş, ancak kornea kalınlığı ve arka astigmatizma açısından belirgin fark izlenmemiştir. Ayrıca, lazer tedavisi uygulanan gözlerde kornea tomografisi ile saptanan keratokonus indislerinin anormal değerlere daha yakın olduğu gösterdik. Sonuç olarak lazer tedavisi uygulanan infantlarda ektatik kornea hastalıklarının gelişimi açısından daha dikkatli olunması gerektiğini gözlemledik. Bu hasta grubunda daha ileri yaşlarda refraktif cerrahi planlanmasında

da azami dikkat gösterilmesi gerektiği aşikardır. Diğer taraftan keratokonus indislerinde, preterm doğan ve tedavisiz takip edilen infantlarda term doğanlar ile fark olmadığını görüldü.

Çalışmamızın güçlü yanlarından birisi grupların lazerli ROP, tedavisiz preterm doğum ve term doğum olarak ayrı ayrı oluşturulmasıdır. Korneal tomografi, optik biyometri ve otorefraktokeratometre ile bazı benzer verilerin ayrı ayrı hesaplanıp karşılaştırılması verilerin niteliğini ve sonuçların güvenilirliğini arttırmıştır. Literatürde ROP sonrası uzun dönem AU ve ön segment parametrelerini inceleyen çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamızda oldukça ileri yaş grubunun takibi yapılmış ve verileri incelenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, tek merkezde yapılmasıdır. Bazı çocuklarda serebral palsi ve ambliyopi tanısı konulması nedeniyle kornea tomografisi ve optik biyometri uygulaması sırasında hedefe fiksasyon sağlanamamış ve yeterli kalitede çekim yapılamamıştır. Cihazlarda lens kalınlığı ve Belin-Ambrosio İndisi seçeneği olmaması nedeniyle bu değerler elde edilememiştir. Prematüre doğup başlangıç ROP tanısı konulan ancak lazer tedavisi uygulanmayan hasta grubu sayısı az olması nedeniyle prematüre doğan gruba dahil edilmiş, ROP olan ve olmayan prematüre doğan tedavisiz çocuklar beraber değerlendirilmiştir. Lazer tedavisi uygulanan hasta grubunun diğer gruplardan sayıca az olması da çalışmamızın kısıtılılıklarından biridir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 144 hastanın 285 gözü incelenerek özetle şu sonuçlar elde edilmiştir.

- Grup 1'de doğum haftası medyan değeri 30 hafta, Grup 2'de 32 hafta ve Grup 3'te 39 hafta bulunmuştur.

- Grup 1'de doğum ağırlığı medyan değeri 1200 g, Grup 2'de 1800 g ve Grup 3'te 3500 olarak görülmüştür.

- Ortalama EİDGK değerinin en yüksek Grup 1'de en düşük Grup 2'de olduğu görülmüştür.

- Kh, Kv, Km ve Kmax değerlerinin en yüksek Grup 1'de, en düşük Grup 3'te olduğu görülmüştür.

- Kornea ön astigmatizma medyan değerinin en yüksek Grup 1'de, en düşük Grup 2'de olduğu görülmüştür.

- Kornea arka astigmatizma değerinin Grup1'de Grup 2'den anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.

- Kornea kalınlık değerlerinden SKK, KVK ve EİKK medyan ve ortalama değerlerinin Grup 1'de diğer gruplara göre daha düşük olduğu izlendi.

- ÖKD, ÖKV ve WTW medyan değerlerinin Grup 1'de diğer gruplara göre daha düşük olduğu izlendi.

- Keratokonus indilerinden ISV, IVA, KI, CKI, IHD, Rmin, KISA ve IS değerlerinin Grup 1'de diğer gruplara göre anormal değerlere daha yakın olduğu görüldü.

- Optik biyometri ile ölçülen medyan AU değerlerinin en düşük Grup 1'de, en yüksek Grup 3'te olduğu izlendi.

- Kh ve Kv değerlerinin optik biyometri ile ölçüldüğünde en yüksek Grup 1'de en düşük Grup 3'te olduğu görüldü.

- Optik biyometri ile ölçülen en yüksek medyan astigmatizma değerinin Grup1'de, en düşük astigmatizma değerinin ise Grup 3'te olduğu görüldü.

- Ortalama ÖKD optik biyometri ile ölçüldüğünde de en düşük değerin Grup 1'de olduğu görüldü.

- SRK-T lens gücü medyan değerinin en yüksek Grup 1'de olduğu izlendi.

- Otorefraktokeratometre ile ölçülen astigmatizma medyan değerinin en yüksek Grup 1'de olduğu görüldü.

- Grupların medyan SE refraksiyon kusuru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

- Otorefraktokeratometre ile ölçülen Kv ve Kh değerlerinin yüksek Grup 1'de en düşük Grup 3'te olduğu görüldü.

-En yüksek medyan KAst değerinin Grup 1'de olduğu diğer iki grupta birbirine yakın değerler olduğu izlendi.

- Gruplar arasında 1D ve 3D üzeri miyopi görülme sıklığı Grup 1'de diğer gruplara göre daha fazla görülmüştür.

- 1D ve 3D üzeri hipermetropi görülme sıklığının gruplar arasında anlamlı fark göstermediği izlendi.

- Gruplar arasında 1D ve 3D üzeri astigmatizma görülme sıklığı Grup 1'de diğer gruplara göre daha fazla görülmüştür.

.

KAYNAKLAR

1. Good, W. V. et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: Findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics 116, 15–23 (2005).
2. Hartnett, M. E. Downloaded from www.annualreviews.org Access provided by 176. Annu. Rev. Vis. Sci. 2023 9, 39–70 (2023).
3. Saigal, S. & Doyle, L. W. Preterm Birth 3 An Overview of Mortality and Sequelae of Preterm Birth from Infancy to Adulthood. www.thelancet.com www.thelancet.com.
4. Bancalari, A. & Schade, R. Update in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. American Journal of Perinatology vol. 39 022–030 Preprint at https://doi.org/10.1055/s-0040-1713181 (2022).
5. Zhu, X. et al. Refractive state and optical compositions of preterm children with and without retinopathy of prematurity in the first 6 years of life. Medicine (United States) 96, (2017).
6. O'Connor, A. R., Wilson, C. M. & Fielder, A. R. Ophthalmological problems associated with preterm birth. in Eye vol. 21 1254–1260 (Nature Publishing Group, 2007).
7. Chang, S. H. L. et al. Anterior Chamber Angle and Anterior Segment Structure of Eyes in Children With Early Stages of Retinopathy of Prematurity. Am J Ophthalmol 179, 46–54 (2017).
8. Fieß, A. et al. Association of Low Birth Weight with Altered Corneal Geometry and Axial Length in Adulthood in the German Gutenberg Health Study. JAMA Ophthalmol 137, 507–514 (2019).
9. Rabsilber, T. M., Khoramnia, R. & Auffarth, G. U. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. J Cataract Refract Surg 32, 456–459 (2006).
10. Chen, D. & Lam, A. K. C. Intrasession and intersession repeatability of the Pentacam system on posterior corneal assessment in the normal human eye. J Cataract Refract Surg 33, 448–454 (2007).
11. Kumar, M., Shetty, R., Jayadev, C., Rao, H. L. & Dutta, D. Repeatability and agreement of five imaging systems for measuring anterior segment parameters in healthy eyes. Indian J Ophthalmol 65, 288–294 (2017).

12. Németh, J., Fekete, O. & Pesztenlehrer, N. Optical and ultrasound measurement of axial length and anterior chamber depth for intraocular lens power calculation. J Cataract Refract Surg 29, 85–88 (2003).
13. Lawn, J. E., Wilczynska-Ketende, K. & Cousens, S. N. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. Int J Epidemiol 35, 706–718 (2006).
14. Baird, D., Walker, J. & Thomson, A. M. The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire THE CAUSES AND PREVENTION OF STILLBIRTHS AND FIRST WEEK DEATHS Part III: A Classification of Deaths by Clinical Cause: The Eflect of Age, Parity and Length of Gestation on Death Rates by Cause.
15. Kramer, M. S. et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. Am J Obstet Gynecol 206, 108–112 (2012).
16. Platt, M. J. Outcomes in preterm infants. Public Health vol. 128 399–403 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010 (2014).
17. Terry, T. L. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens ∗: I. Preliminary report. Am J Ophthalmol 192, xxviii (2018).
18. Chen, J. & Smith, L. E. H. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis 10, 133–140 (2007).
19. An international classification of retinopathy of prematurity PREPARED BY AN INTERNATIONAL COMMITTEE*. Pediatrics 74, 127–133 (1984).
20. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited.
21. Chiang, M. F. et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. Ophthalmology 128, e51–e68 (2021).
22. Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group*.
23. Ohuma, E. O. et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. The Lancet 402, 1261–1271 (2023).
24. Liu, L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. www.thelancet.com 379, 2151–61 (2012).

25. Larsson, E. et al. Incidence of ROP in Two Consecutive Swedish Population Based Studies. www.bjophthalmol.com.
26. Austeng, D. et al. Incidence of Retinopathy of Prematurity in Infants Born Before 27 Weeks' Gestation in Sweden. Arch Ophthalmol vol. 127 (2009).
27. Hellström, A., Smith, L. E. H. & Dammann, O. Retinopathy of prematurity. in The Lancet vol. 382 1445–1457 (Elsevier B.V., 2013).
28. Darlow, B. A. et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Pediatrics 115, 990–996 (2005).
29. Shah, P. S. et al. Outcomes of preterm infants. J Perinatol 32, 132–138 (2012).
30. Mamta, C., Janardan, S., Nisha, D., Meghna, S. & Harish, D. Incidence and Prevalence of Retinopathy of Prematurity in a Tertiary Care Centre of North India. Maedica (Bucur) 18, 232–237 (2023).
31. Phan, M. H., Nguyen, P. N. & Reynolds, J. D. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 40, 208–212 (2003).
32. Abdel Hakeem, A., Mohamed, G. & Othman, M. Retinopathy of prematurity: A study of incidence and risk factors in NICU of Al-Minya University Hospital in Egypt. J Clin Neonatol 1, 76 (2012).
33. Bas, A. Y. et al. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. doi:10.1136/bjophthalmol.
34. Bas, A. Y. et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): A prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. British Journal of Ophthalmology 102, 1711–1716 (2018).
35. Küçükevcilioğlu, M. et al. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. Turk J Pediatr 55, 467–474 (2013).
36. Mutlu, F. M. et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 45, 291–298 (2008).
37. Akçakaya, A. A. et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 49, 21–25 (2012).

38. Selvam, S., Kumar, T. & Fruttiger, M. Retinal vasculature development in health and disease. Progress in Retinal and Eye Research vol. 63 1–19 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.001 (2018).
39. Zhu, M. et al. The human hyaloid system: Cell death and vascular regression. Exp Eye Res 70, 767–776 (2000).
40. Jang, J. H. & Kim, Y. C. Retinal vascular development in an immature retina at 33–34 weeks postmenstrual age predicts retinopathy of prematurity. Sci Rep 10, (2020).
41. Selvam, S., Kumar, T. & Fruttiger, M. Retinal vasculature development in health and disease. Progress in Retinal and Eye Research vol. 63 1–19 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.001 (2018).
42. Dai, C. et al. Concurrent physiological and pathological angiogenesis in retinopathy of prematurity and emerging therapies. Int J Mol Sci 22, (2021).
43. Flynn, J. T. & Chan-Ling, T. Retinopathy of Prematurity: Two Distinct Mechanisms That Underlie Zone 1 and Zone 2 Disease. Am J Ophthalmol 142, (2006).
44. Hughes, S., Yang, H. & Chan-Ling, T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci 41, 1217–1228 (2000).
45. Zhang, Y. & Stone, J. Role of astrocytes in the control of developing retinal vessels. Invest Ophthalmol Vis Sci 38, 1653–1666 (1997).
46. Ashton, N., Ward, B. & Serpell, G. EFFECT OF OXYGEN ON DEVELOPING RETINAL VESSELS WITH PARTICULAR REFERENCE TO THE PROBLEM OF RETROLENTAL FIBROPLASIA. Brit. J. Ophtlial (1954).
47. Hartnett, M. E. & Penn, J. S. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. New England Journal of Medicine 367, 2515–2526 (2012).
48. Smith, L. E. H. et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. Invest Ophthalmol Vis Sci 35, 101–111 (1994).
49. Gunn, T. R., Easdown, J., Outerbridge, E. W. & Aranda, J. V. Risk factors in retrolental fibroplasia. Pediatrics 65, 1096–100 (1980).
50. Alajbegovic-Halimic, J., Zvizdic, D., Alimanovic-Halilovic, E., Dodik, I. & Duvnjak, S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. Med Arch 69, 409–413 (2015).

51. Ali, A. A., Gomaa, N. A. S., Awadein, A. R., Al-Hayouti, H. H. & Hegazy, A. I. Retrospective cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 106, 1919–1927 (2017).
52. Yucel, O. E., Eraydin, B., Niyaz, L. & Terzi, O. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in premature, extremely low birth weight and extremely low gestational age infants. BMC Ophthalmol 22, (2022).
53. Edy Siswanto, J. & Sauer, P. J. J. Retinopathy of prematurity in Indonesia: Incidence and risk factors. J Neonatal Perinatal Med 10, 85–90 (2017).
54. Patz, A. Oxygen studies in retrolental fibroplasia. IV. Clinical and experimental observations the first Edward L. Holmes memorial lecture. Am J Ophthalmol 38, 291–308 (1954).
55. Ying, G. S., Bell, E. F., Donohue, P., Tomlinson, L. A. & Binenbaum, G. Perinatal Risk Factors for the Retinopathy of Prematurity in Postnatal Growth and Rop Study. Ophthalmic Epidemiol 26, 270–278 (2019).
56. Li, W. L., He, L., Liu, X. H., Wang, Y. M. & Liu, J. Q. Analysis of risk factors for retinopathy of prematurity. Int J Ophthalmol 4, 631–633 (2011).
57. Mitsiakos, G. & Papageorgiou, A. Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. Hippokratia 20, 121–126 (2016).
58. Kim, T. I., Sohn, J., Pi, S. Y. & Yoon, Y. H. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. Paediatr Perinat Epidemiol 18, 130–134 (2004).
59. Zhu, T. T., Zhang, L., Zhao, F. Y., Qu, Y. & Mu, D. Association of maternal hypertensive disorders with retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE vol. 12 Preprint at https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175374 (2017).
60. Bental, Y. et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). Pediatrics 128, (2011).
61. Opara, C. N. et al. Maternal diabetes mellitus as an independent risk factor for clinically significant retinopathy of prematurity severity in neonates less than 1500g. PLoS One 15, (2020).
62. Kanungo, J. et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: A social paradox? Obstetrics and Gynecology 118, 872–877 (2011).

63. Wu, W. C. et al. Retinopathy of prematurity and maternal age. Retina 30, 327–331 (2010).
64. Mitra, S., Aune, D., Speer, C. P. & Saugstad, O. D. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. Neonatology 105, 189–199 (2014).
65. Jang, H. G., Choi, S., Noh, O. K., Hwang, J. H. & Lee, J. H. Comparison of neonatal outcomes between multiples and singletons among very low birth weight infants: the Korean Neonatal Network cohort study. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 36, (2023).
66. Hu, X. et al. Incidence and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in a Tertiary Hospital in China. Clinical Ophthalmology 17, 3189–3194 (2023).
67. Wu, T. et al. Retinopathy of prematurity among very low-birth-weight infants in china: Incidence and perinatal risk factors. Invest Ophthalmol Vis Sci 59, 757–763 (2018).
68. Hirabayashi, H. et al. Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity. Eye 24, 1024–1027 (2010).
69. Wagijo, M. ann, Sheikh, A., Duijts, L. & Been, J. V. Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications. Paediatric Respiratory Reviews vol. 22 3–10 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.09.002 (2017).
70. Yucel, O. E., Eraydin, B., Niyaz, L. & Terzi, O. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in premature, extremely low birth weight and extremely low gestational age infants. BMC Ophthalmol 22, (2022).
71. Hengartner, T. et al. Associations between Red Blood Cell and Platelet Transfusions and Retinopathy of Prematurity. Neonatology 117, 562–568 (2021).
72. Kim, S. J. et al. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. Survey of Ophthalmology vol. 63 618–637 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.04.002 (2018).
73. Marinov, V. G., Koleva-Georgieva, D. N., Sivkova, N. P. & Krasteva, M. B. The 5-minute Apgar Score as a Prognostic Factor for Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. Folia Med (Plovdiv) 59, 78–83 (2017).

74. Shekhawat, P. S. et al. Impact of postnatal steroids on peripheral avascular retina and severity of retinopathy of prematurity. Pediatr Res 94, (2023).
75. Karna, P., Muttineni, J., Angell, L. & Karmaus, W. Retinopathy of prematurity and risk factors: A prospective cohort study. BMC Pediatr 5, (2005).
76. Fierson, W. M. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. (2018).
77. Wilkinson, A. R., Haines, L., Head, K. & Fielder, A. R. UK retinopathy of prematurity guideline. Eye (2009) doi:10.1038/eye.2008.128.
78. Xu, Y. et al. Screening for retinopathy of prematurity in China: a neonatal units-based prospective study. Invest Ophthalmol Vis Sci 54, 8229–8236 (2013).
79. Koç, E., Yağmur, A., Prof, B., Özdek, Ş. & Ovalı, F. TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ TÜRK OFTALMOLOJİ DERNEĞİ TÜRKİYE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ REHBERİ 2021 GÜNCELLEMESİ.
80. Koç, E., Yağmur Baş, A., Özdek, Ş., Ovalı, F. & Başmak, H. Turkish neonatal and Turkish ophthalmology societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. Turk Pediatri Ars 53, S151–S160 (2018).
81. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Preliminary Results Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. http://archopht.jamanetwork.com/.
82. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Snellen Visual Acuity and Structural Outcome at 5\m=1/2\Years After Randomization Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. http://archopht.jamanetwork.com/.
83. Good, W. V. et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Archives of Ophthalmology 128, 663–671 (2010).
84. Sanghi, G., Dogra, M. R., Katoch, D. & Gupta, A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: Risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. Am J Ophthalmol 155, 159-164.e2 (2013).
85. Mintz-Hittner, H. A. & Kuffel, R. R. INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB (AVASTIN) FOR TREATMENT OF STAGE 3

RETINOPATHY OF PREMATURITY IN ZONE I OR POSTERIOR ZONE II.

86. Sen, P., Jain, S. & Bhende, P. Stage 5 retinopathy of prematurity: An update. Taiwan J Ophthalmol 8, 205 (2018).
87. Repka, M. X. et al. Outcome of Eyes Developing Retinal Detachment During the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). Arch Ophthalmol vol. 124 (2006).
88. Brody, J., Waller, S. & Wagoner, M. Corneal topography: history, technique, and clinical uses. Int Ophthalmol Clin 34, 197–207 (1994).
89. Levine, J. R. The true inventors of the keratoscope and photo-keratoscope. Br J Hist Sci 2, 324–42 (1965).
90. Wilson, S. E. & Ambrosio, R. Computerized Corneal Topography and Its Importance to Wavefront Technology. (2001).
91. Belin, M. W. & Khachikian, S. S. An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed-a review. (2008) doi:10.1111/j.1442-9071.2008.01821.x.
92. Cairns, G. & McGhee, C. N. J. Orbscan computerized topography: attributes, applications, and limitations. J Cataract Refract Surg 31, 205–220 (2005).
93. Ambrósio, R. & Belin, M. W. Imaging of the cornea: topography vs tomography. J Refract Surg 26, 847–849 (2010).
94. Wegener, A. & Laser-Junga, H. Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: options and limitations – a review. Clin Exp Ophthalmol 37, 144–154 (2009).
95. Wegener, A. & Laser-junga, H. Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: options and limitations - a review. Clin Exp Ophthalmol 37, 144–154 (2009).
96. Łabuz, G., Varadi, D., Khoramnia, R. & Auffarth, G. U. Central and mid-peripheral corneal astigmatism in an elderly population: a retrospective analysis of Scheimpflug topography results. Sci Rep 11, (2021).
97. Rabsilber, T. M., Khoramnia, R. & Auffarth, G. U. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. J Cataract Refract Surg 32, 456–459 (2006).
98. Ambrósio, R., Valbon, B. F., Faria-Correia, F., Ramos, I. & Luz, A. Scheimpflug imaging for laser refractive surgery. Current Opinion in

Ophthalmology vol. 24 310–320 Preprint at https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e3283622a94 (2013).

99. Shetty, R. et al. Repeatability and agreement of three scheimpflug-based imaging systems for measuring anterior segment parameters in Keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci 55, 5263–5268 (2014).
100. Huang, J. et al. A comparison between scheimpflug imaging and optical coherence tomography in measuring corneal thickness. Ophthalmology 120, 1951–1958 (2013).
101. Mundt, G. H. & Hughes, W. F. Ultrasonics in ocular diagnosis. Am J Ophthalmol 41, 488–498 (1956).
102. Olsen, T. Sources of error in intraocular lens power calculation. J Cataract Refract Surg 18, 125–129 (1992).
103. IOLMaster Biometry: Refractive Results of 100 Consecutive Cases. Br J Ophthalmol vol. 87 www.bjophthalmol.com (2003).
104. Vogel, A., Dick, H. B. & Krummenauer, F. Reproducibility of Optical Biometry Using Partial Coherence Interferometry Intraobserver and Interobserver Reliability. J Cataract Refract Surg vol. 27 www.augenklinik. (2001).
105. IOLMaster Biometry: Refractive Results of 100 Consecutive Cases. Br J Ophthalmol vol. 87 www.bjophthalmol.com (2003).
106. Németh, J., Fekete, O. & Pesztenlehrer, N. Optical and ultrasound measurement of axial length and anterior chamber depth for intraocular lens power calculation. J Cataract Refract Surg 29, 85–88 (2003).
107. Lam, A. K. C., Chan, R. & Pang, P. C. K. The Repeatability and Accuracy of Axial Length and Anterior Chamber Depth Measurements from the IOLMastere q. www.elsevier.com/locate/ophopt.
108. Kriechbaum, K. et al. Comparison of anterior chamber depth measurement methods in phakic and pseudophakic eyes. J Cataract Refract Surg 29, 89–94 (2003).
109. Kumar, R. S. et al. Accuracy of autorefraction in an adult Indian population. PLoS One 16, (2021).
110. Beverage, J. L. & Schwiegerling, J. A Shack-Hartmann-Based Autorefractor. Journal of Refractive Surgery 22, 932–937 (2006).

111. McBrien, N. A. & Millodot, M. Clinical evaluation of the Canon Autoref R-1. Am J Optom Physiol Opt 62, 786–792 (1985).
112. Elliott, M., Simpson, T., Richter, D. & Fonn, D. Repeatability and accuracy of automated refraction: a comparison of the Nikon NRK-8000, the Nidek AR-1000, and subjective refraction. Optom Vis Sci 74, 434–438 (1997).
113. Hashemi, H. et al. Auto-refraction versus subjective refraction in different phakic and pseudophakic conditions: the Tehran Geriatric Eye Study (TGES). Int J Ophthalmol 16, 1309–1316 (2023).
114. Paudel, N., Adhikari, S., Thakur, A., Shrestha, B. & Loughman, J. Clinical Accuracy of the Nidek ARK-1 Autorefractor. Optometry and Vision Science 96, 407–413 (2019).
115. Blencowe, H., Lawn, J. E., Vazquez, T., Fielder, A. & Gilbert, C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. Pediatr Res 74, 35–49 (2013).
116. Liang, J. Systematic review and meta-analysis of the negative outcomes of retinopathy of prematurity treated with laser photocoagulation. Eur J Ophthalmol 29, 223–228 (2019).
117. Yau, G. S. K. et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity from 2 neonatal intensive care units in a Hong Kong Chinese population. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology 5, 185–191 (2016).
118. McLoone, E., O'Keefe, M., McLoone, S. & Lanigan, B. Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity. British Journal of Ophthalmology 90, 754–759 (2006).
119. Farvardin, M., Kalantari, Z., Talebnejad, M. & Norouzpour, A. Long-term Visual and Refractive Outcomes of Argon Laser-treated Retinopathy of Prematurity. J Ophthalmic Vis Res (2022) doi:10.18502/jovr.v17i3.11576.
120. Genc, C. D. & Yucel, O. E. Effects of prematurity and retinopathy of prematurity on refractive errors and biometric optic components in school children: results of a tertiary center from Turkey. Int Ophthalmol 43, 4821–4830 (2023).
121. Zhu, X. et al. Refractive state and optical compositions of preterm children with and without retinopathy of prematurity in the first 6 years of life. Medicine 96, e8565 (2017).

122. Wu, P.-Y. et al. Corneal topography in preterm children aged 2 years to 12 years with or without retinopathy of prematurity. Eye 37, 2565–2572 (2023).
123. Larsson, E. K., Rydberg, A. C., Gerd, ; & Holmström, E. A Population-Based Study of the Refractive Outcome in 10-Year-Old Preterm and Full-Term Children. Arch Ophthalmol vol. 121 (2003).
124. Holmström, G., El Azazi, M. & Kugelberg, U. Ophthalmological Long Term Follow up of Preterm Infants: A Population Based, Prospective Study of the Refraction and Its Development. Br J Ophthalmol vol. 82 (1998).
125. Chou, Y.-B., Wang, A.-G., Yang, H.-Y., Chen, K.-J. & Yang, C.-S. Refractive status, biometric components, and functional outcomes of patients with threshold retinopathy of prematurity: systemic review and a 17-year longitudinal study. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 260, 3809–3816 (2022).
126. Wang, Y., Pi, L. H., Zhao, R. L., Zhu, X. H. & Ke, N. Refractive status and optical components of premature babies with or without retinopathy of prematurity at 7 years old. Transl Pediatr 9, 108–116 (2020).
127. Kaya, M., Berk, A. T. & Yaman, A. Long-term evaluation of refractive changes in eyes of preterm children: a 6-year follow-up study. Int Ophthalmol 38, 1681–1688 (2018).
128. Fieß, A. et al. Axial Length and Anterior Segment Alterations in Former Preterm Infants and Full-Term Neonates Analyzed With Scheimpflug Imaging. www.corneajrnl.com (2017).
129. Yang, C. S., Wang, A. G., Shih, Y. F. & Hsu, W. M. Long-term biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. Acta Ophthalmol 91, (2013).
130. McLoone, E. M., O'Keefe, M., McLoone, S. F. & Lanigan, B. M. Long-Term Refractive and Biometric Outcomes Following Diode Laser Therapy for Retinopathy of Prematurity. Journal of AAPOS 10, 454–459 (2006).
131. Chen, T. C. et al. Long-term evaluation of refractive status and optical components in eyes of children born prematurely. Invest Ophthalmol Vis Sci 51, 6140–6148 (2010).
132. Kirwan, C., O'Keefe, M. & Fitzsimon, S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. Acta Ophthalmol Scand 83, 751–753 (2005).

133. May Choo, M. et al. Central corneal thickness changes and horizontal corneal diameter in premature infants A prospective analysis. Medicine (United States) 97, (2018).
134. Ozdemir, O. et al. Analysis of the horizontal corneal diameter, central corneal thickness, and axial length in premature infants. Arq Bras Oftalmol 77, 225–227 (2014).
135. Doctor, K. et al. Simplifying and understanding various topographic indices for keratoconus using Scheimpflug based topographers. Indian Journal of Ophthalmology vol. 68 2732–2743 Preprint at https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2111_20 (2020).
136. Dawson, D. G. et al. Corneal Ectasia After Excimer Laser Keratorefractive Surgery: Histopathology, Ultrastructure, and Pathophysiology. Ophthalmology 115, (2008).
137. Galvis, V. et al. Definition of refractive errors for research studies: Spherical equivalent could not be enough. J Optom 14, 224–225 (2021).
138. BENJAMIN, B., DAVEY, J. B., SHERIDAN, M., SORSBY, A. & TANNER, J. M. Emmetropia and its aberrations; a study in the correlation of the optical components of the eye. Spec Rep Ser Med Res Counc (G B) 11, 1–69 (1957).
139. Cook, R. C. & Glasscock, R. E. Refractive and ocular findings in the newborn. Am J Ophthalmol 34, 1407–1413 (1951).
140. Fielder, A. R. & Quinn, G. E. Myopia of Prematurity: Nature, Nurture, or Disease? British Journal of Ophthalmology vol. 81 (1997).