



Prematüre Retinopatisinde Şaşılık: Risk Faktörleri ve Maküler Ektopinin Etkisi

Strabismus in Retinopathy of Prematurity: Risk Factors and the Effect of Macular Ectopia

© Selin Şahin Karamert, © Hatice Tuba Atalay, © Şengül Özdek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, prematüre retinopatisi (ROP) olan hastalarda şaşılık ile ilişkili faktörlerin ve şaşılıkla maküler ektopi arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: ROP hastaları üç grupta sınıflandırılmıştır: Grup 1, spontan regresyon izlenen hastalar (n=45); Grup 2, lazer tedavisi alan hastalar (n=70) ve Grup 3, cerrahi tedavi uygulanan hastalar (n=91). Anizometri, ambliyopi, nistagmus, maküler ektopi ve retinal patolojilerin görülme sıklıkları ve şaşılık üzerine etkileri değerlendirildi. Disk-fovea mesafesi (DFM) renkli fundus fotoğrafları kullanılarak ölçüldü ve maküler ektopi ile şaşılığın derecesi arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 206 hasta dahil edildi. Anizometri, ambliyopi, nistagmus, maküler ektopi ve görme kaybına sebep olan retinal patolojilerin görülme sıklıkları Grup 3'te daha fazlaydı (p=0,0001). Maküler ektopi (p=0,005), retinal patolojiler (p=0,005) ve ambliyopi (p=0,012) ROP hastalarında şaşılık gelişimi üzerinde en güçlü etkiye sahip faktörlerdi. DFM ve şaşılığın şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (p=0,364). Ortoforik hastalarda ortalama görme keskinliği (GK), ezotropik ve ekzotropik hastalara kıyasla daha yüksekti (p=0,027). Ezotropik hastalarda GK ekzotropik hastalara göre daha düşük olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,729).

Sonuç: Maküler ektopi, retinal patolojiler ve ambliyopi ROP hastalarında şaşılık gelişiminde en güçlü risk faktörleri olarak tespit edildi. DFM ile şaşılığın şiddeti arasında ilişki bulunamadı. Ekzotropik hastaların çoğunluğunda DFM yüksekti. Ezotropinin düşük GK ile ilişkili olabileceği değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, şaşılık, maküler ektopi, ambliyopi

Abstract

Objectives: This study aimed to examine factors associated with strabismus in patients with retinopathy of prematurity (ROP) and the relationship between strabismus and macular ectopia.

Materials and Methods: Patients with ROP were divided into three groups: Group 1, patients with spontaneous regression (n=45); Group 2, patients who received laser treatment (n=70); and Group 3, patients who underwent surgical treatment (n=91). Rates of anisometropia, amblyopia, nystagmus, macular ectopia, and retinal pathologies were evaluated and their impacts on strabismus development were determined. Disc-to-fovea distance (DFD) was measured from color fundus photographs and the correlation of macular ectopia with severity of strabismus was evaluated.

Results: A total of 206 patients were included. Rates of anisometropia, amblyopia, nystagmus, macular ectopia, retinal pathologies causing vision loss, and strabismus were higher in Group 3 (p=0.0001) and correlated with higher stages of ROP (p=0.0001). Macular ectopia (p=0.005), retinal pathologies (p=0.005), and amblyopia (p=0.012) had the strongest impact on strabismus development in ROP patients. DFD and strabismus severity were not significantly correlated (p=0.364). Mean visual acuity (VA) was significantly higher in orthophoric patients compared to those with esotropia and exotropia (p=0.027). Esotropic patients had lower VA compared to patients with exotropia, but this finding was not statistically significant (p=0.729).

Conclusion: Presence of macular ectopia, retinal pathologies, and amblyopia were the most strongly correlated risk factors for strabismus development in ROP patients. DFD was not associated with severity of strabismus. Exotropia was mostly related to higher DFD and a possible relationship between esotropia and lower VA was observed.

Keywords: Retinopathy of prematurity, strabismus, macular ectopia, amblyopia

Cite this article as: Şahin Karamert S, Atalay HT, Özdek Ş. Strabismus in Retinopathy of Prematurity: Risk Factors and the Effect of Macular Ectopia. Turk J Ophthalmol 2023;53:241-246

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Selin Şahin Karamert, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: drselin.ant@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-0957-1139
Geliş Tarihi/Received: 20.10.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.01.2023

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.48310

Giriş

Yenidoğan bakımındaki gelişmeler, preterm bebeklerin hayatta kalma oranını artırmıştır, ancak mortalitenin azalması, uzun dönemde tıbbi sekeli olan bebeklerin sayısında bir artışa neden olmuştur.¹ Oküler yapıların gelişimindeki bozukluklara bağlı görme bozuklukları preterm popülasyonda sık görülmektedir.² Preterm bebeklerde en sık görülen oftalmolojik komplikasyonlardan bazıları prematüre retinopatisi (ROP), şaşılık, refraksiyon kusuru ve görme keskinliğinde (GK) azalmadır.^{2,3,4,5,6}



ROP, prematüre bebeklerde görülen vazoproliferatif bir hastalıktır. Çoğu hastada kendiliğinden gerilese de, ROP tedavi edilmediğinde ciddi sekellere neden olabilir ve çocukluk çağında körlüğün ana nedeni olmaya devam etmektedir.⁷ ROP'un uzun dönem komplikasyonları arasında görme bozukluğu, miyopi, anizometri, şaşılık, nistagmus, katarakt, glokom, maküler ektoپی ve retina dekolmanı sayılabilir.^{8,9}

Şaşılık oranı, özellikle şiddetli akut faz ROP izlenen preterm bebeklerde, termde doğan bebeklere göre daha yüksektir.^{10,11} Önceki çalışmalarda preterm bebeklerde şaşılık için bildirilen diğer risk faktörleri anormal fiksasyon davranışı, ambliyopi öyküsü, anormal göz yapısı, nörogelişimsel anomaliler, anizometri, düşük gebelik haftası (GH) ve düşük doğum ağırlığıdır (DA).^{10,11,12,13}

Şiddetli ROP'a bağlı sikatrisyel retinopati görülen preterm bebeklerde vitreoretinal fibrozis sonucu maküler ektoپی gelişebilir. Maküler ektoپili hastalarda GK çok değişkenlik gösterse de, sağlıklı bireylere kıyasla genellikle GK'nin daha düşük olması beklenir.¹⁴ Mevcut literatürde maküla deplasmanının derecesi ile şaşılık derecesi arasındaki ilişki hakkında veriler yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı, ROP hastalarında şaşılık ile ilişkili faktörleri incelemek ve şaşılık şiddeti ile maküler ektoپی arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma ROP sevk merkezi olan kliniğimizde yürütüldü. Haziran 2002-Mart 2018 tarihleri arasında ROP nedeni ile takip edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 19.12.2017/10).

Evre 4-5 ROP için lazer veya vitreoretinal cerrahi yapılan veya spontan regresyon izlenen tüm ROP hastalarının tıbbi kayıtları dahil edilme kriterleri açısından incelendi. ROP sınıflaması Uluslararası ROP Sınıflamasına ("International Classification of Retinopathy of Prematurity", ICROP) uygun olarak yapıldı.¹⁵ Evre 4 ve 5 ROP sırasıyla parsiyel (ekstrafoveal: evre 4A ve foveal: evre 4B) ve total retina dekolmanına karşılık gelmektedir. Çalışmaya en az 1 yıl takibi olan 18 yaş altı hastalar dahil edildi. İntraventricüler kanama, mental ve psikomotor gelişme geriliği, kranial sinir paralizisi gibi görme bozukluğuna yol açabilecek nörolojik sekeli olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar 3 gruba ayrıldı: Grup 1'e spontan regresyon izlenen hastalar; Grup 2'ye cerrahi yapılmamış ancak tek taraflı veya bilateral lazer fotokoagülasyon (LFK) yapılmış hastalar; Grup 3'e ise bir veya her iki göze ROP nedeniyle cerrahi tedavi yapılan hastalar dahil edildi. Grup 3, Grup 3a (evre 4A ROP'lu hastalar) ve Grup 3b (evre 4B veya evre 5 ROP'lu hastalar) olarak iki alt gruba ayrıldı. Tedavi modaliteleri ve uzun dönem komplikasyonlar değerlendirildi.

GK değerlendirmesi mümkünse E-eşeli, Lea sembol testi veya Snellen eşeli ile yapıldı ve LogMAR'a çevrildi. Standart kart testlerini yapamayan hastalar için fiksasyon ve bir nesneyi takip etme değerlendirildi.

Heterotropi varlığı, paterni ve miktarı Hirschberg testi, Krimsky yöntemi ve prizma örtme testi ile değerlendirildi. Sikloplejik refraksiyon ölçümleri, topikal tropikamid (Tropamid %1, Bilim İlaç, İstanbul, Türkiye) veya siklopentolat (Sikloplejin, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) ardışık olarak üç kez uygulandıktan 60 dakika sonra retinoskop (Heine Optotechnik GmbH & Co., Gilching, Almanya) veya el tipi otorefraktometre (Retinamax, Nikon Corp., Tokyo, Japonya) kullanılarak yapıldı. Gözler arasında refraksiyon kusuru farkının >2,00 dioptri (D) olması anizometri olarak kabul edildi. Ambliyopi, GK testi yapılamayan hastalarda oküler oklüzyona itiraz veya fiksasyonun başlatılamaması veya sürdürülememesi veya GK testi yapılabilen hastalarda iki göz arasında iki veya daha fazla satır fark olması olarak tanımlandı. Refraksiyon ölçümlerini standardize etmek için refraksiyon kusurlarının istatistiksel analizinde afak gözler hariç tutuldu.

Maküler ektoپی ve diğer retinal patolojiler, 20 D lens kullanılarak binoküler indirekt oftalmoskopi ile standart fundus muayenesi yapılarak saptandı. Sadece maküler ektoپisi klinik olarak belirgin olan hastalara fundus görüntülenmesi Zeiss Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec Inc., Oberkochen, Almanya), Nikon Optos (Nikon Corp., Tokyo, Japonya) veya Natus Retcam III (Natus Medical Inc., Pleasanton, CA, ABD) cihazları ile yapıldı. Foveanın merkezi ile diskin merkezi arasındaki uzaklık olan disk-fovea mesafesi (DFM), cihazın manuel kalibre ölçüm yazılımı kullanılarak milimetre cinsinden ölçüldü. Her iki gözde GK en az 3 metreden parmak sayma ve maküler ektoپisi olan hastalarda şaşılık derecesi ve tipi ile DFM arasındaki ilişki değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 21,0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Şaşılığı etkileyen faktörlerin analizinde ikili lojistik regresyon yapıldı ve sonuçlar olasılık oranı olarak sunuldu. Nicel veriler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyonu ile analiz edildi. Ortoforik ve strabismik hastalar arasında DFM ve GK'yi ve tedavi grupları arasında GK ve sferik eşdeğeri karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Çoklu post-hoc karşılaştırmalarında ise Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 206 ROP hastası dahil edildi. Bu hastaların 95'i (%46) kız, 111'i (%53) erkekti. Gruplar arasında GH, DA veya yaş açısından anlamlı bir fark yoktu. Gruplardaki hastaların demografik özellikleri [Tablo 1](#)'de sunulmuştur.

Gruplar arasında ROP evrelerinin dağılımı farklılık gösterdi. Grup 1'deki hastaların çoğunda evre 1 ROP (%75,5), Grup 2'deki hastaların çoğunda evre 3 ROP (%84,2) mevcuttu. En şiddetli ROP olguları Grup 3'te yer alıyordu (%39,5 evre 4A, %40,6 evre 4B ve %19,7 evre 5).

Hastaların ortalama sferik eşdeğeri Grup 1'de +0,20±2,90 D (aralık: -9,00 ila +8,00 D, medyan: 0,50 D), Grup 2'de -1,71±5,13 D (aralık: -2,00 ila +12,50 D, medyan: -5,00 D),

Grup 3a'da $-4,37 \pm 4,06$ D (aralık: -11,00 ila +7,50 D, medyan: -0,75 D) ve Grup 3b'de $-3,62 \pm 3,47$ D (aralık: -15,00 ila +0,50, medyan: -3,00 D) idi. Bonferroni düzeltmesi ile çoklu post-hoc karşılaştırmalarda ortalama sferik eşdeğer Grup 1'de en düşük bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Snellen eşeli kullanılabilen hastaların GK ortalamaları Grup 1'de $0,093 \pm 0,254$ LogMAR (n=31), Grup 2'de $0,345 \pm 0,497$ LogMAR (n=55), Grup 3a'da $0,55 \pm 0,37$ LogMAR (n=14), Grup 3b'de $0,98 \pm 0,39$ LogMAR (n=18) idi. Bonferroni düzeltmesi ile çoklu post-hoc karşılaştırmalarda ortalama GK Grup 3b'de diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0,001$). Grup 1'deki 28 gözün 27'sinde (%96,42), Grup 2'deki 30 gözün 28'inde (%93,33) ve Grup 3'teki 118 gözün 98'inde (%83,05) eşeller ile GK ölçülemeyen hastalar fiksasyon ve izleme ile değerlendirildi. Gruplar arasında sferik eşdeğer ve GK karşılaştırmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların temel özellikleri				
	Grup 1 n=45	Grup 2 n=70	Grup 3 n=91	p değeri*
Doğum GH (hafta)	29,12±2,53 (24-34)	27,88±2,39 (22-34)	28,35±2,87 (23-36)	0,063
DA (g)	1,214±555,5 (660-2.500)	1,161±405 (600-2.250)	1,223±422 (580-2.500)	0,698
Yaş (yıl)	4,27±3,6 (1-13)	5,25±2,79 (1-12)	4,30±2,89 (1-13)	0,110

GH: Gestasyon haftası, DA: Doğum ağırlığı, Grup 1: Spontan regresyon, Grup 2: Lazer tedavisi, Grup 3: Cerrahi tedavi. *Ki-kare testi. Veriler ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

Grup 3'te anizometri, ambliyopi ve nistagmus oranları diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Total retina dekolmanı, arka kutupta diffüz skar ve soluk optik sinir gibi görme bozukluğuna neden olan retina patolojilerinin oranları ve maküler ektopi varlığı da Grup 3'teki hastalarda anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Gruplar arasında ROP'un uzun süreli sekel insidansının karşılaştırması Tablo 3'te özetlenmiştir.

Genel olarak 206 hastanın 94'üne (%45,6) şaşılık tanısı konuldu. Grup 1 ve Grup 2'de şaşılık insidansı sırasıyla %28,9 ve %31,4 idi. Grup 3'teki hastaların %69'unda şaşılık mevcuttu ve bu oran diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Gruplara göre tanı konulan şaşılık tiplerinin karşılaştırması Tablo 4'te verilmiştir.

Strabismusu olan hastalarda anizometri, ambliyopi, afaki, nistagmus, maküler ektopi ve retina patolojilerinin (sırasıyla %63,8, %71,2, %26,5, %21,2, %60,6 ve %38,2) ortoforik hastalardan (sırasıyla %33, %33, %7,1, %8,9, %25,8 ve %11,6) daha sık görüldüğü saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 5). Bu patolojiler arasında çok değişkenli analizde ambliyopi ($p = 0,012$), maküler ektopi ($p = 0,005$) ve retina patolojileri ($p = 0,005$) şaşılık için en güçlü risk faktörleri olarak belirlendi. Ambliyopili hastalarda şaşılık 2,9 kat daha fazla görüldü (olasılık oranı: 2,9; güven aralığı: 1,4-6,1). Maküler ektopisi olan hastalarda 2,8 kat daha fazla şaşılık görüldü (olasılık oranı: 2,82; güven aralığı: 1,4-5,8). Retina patolojisi olan hastalarda şaşılık 2,7 kat daha fazla görüldü (olasılık oranı: 2,71; güven aralığı: 1,1-6,7).

Kırk hastanın renkli fundus fotoğraflarından maküler ektopi ölçülebildi. Bu hastaların 15'i ortoforik, 20'si ezotropya ve 5'i ekzotropya idi. Vertikal şaşılık maküler ektopisi olan hiçbir hastada görülmedi. Maküler ektopisi olan hastalarda ortalama DFM $6,22 \pm 1,67$ mm (aralık: 3-13 mm) ve ortalama şaşılık

Tablo 2. Gruplar arasında ortalama sferik eşdeğer ve görme keskinliğinin karşılaştırılması					
	Grup 1	Grup 2	Grup 3a	Grup 3b	p değeri*
Sferik eşdeğer (D) ortalama ± SS (min-maks.)	+0,20± 2,90D (-9,00 ila +8,00G) n=41	-1,71±5,13 (-22,00 ila +12,50G) n=58	-4,37±4,06 (-11,00 to +7,50D) n=27	-3,62±3,47 (-15,00 to +0,50D) n=18	<0,001 1 ile 2,3a,3b
GK (LogMAR) ortalama ± SS	0,093±0,254 n=31	0,345±0,497 n=55	0,55±0,37 n=14	0,98±0,39 n=18	<0,001 3b ve 1,2,3a

D: Diyoptri, GK: Görme keskinliği, Grup 1: Spontan regresyon, Grup 2: Lazer tedavisi, Grup 3a: Cerrahi tedavi/evre 4A ROP, Grup 3b: Cerrahi tedavi/evre 4B veya evre 5 ROP, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum
*Bonferroni düzeltmeli çoklu post-hoc karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 3. ROP uzun dönem sekellerinin gruplar arası dağılımı					
Patoloji	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Toplam n (%)	p değeri*
Anizometri	12 (26,7)	20 (28,6)	68 (74,7)	100 (48,5)	<0,001
Ambliyopi	13 (28,9)	26 (40,6)	71 (85,5)	110 (53,3)	<0,001
Nistagmus	2 (4,7)	4 (5,7)	30 (42,3)	36 (17,4)	<0,001
Afaki	0	0	31 (43,1)	31 (15)	-
Maküler ektopi	5 (11,4)	20 (28,6)	64 (71,9)	89 (43,2)	<0,001
Retina patolojileri	0	3 (4,3)	49 (55,7)	52 (25,2)	<0,001

ROP: Prematüre retinopatisi, Grup 1: Spontan regresyon, Grup 2: Lazer tedavisi, Grup 3: Cerrahi tedavi, *Ki-kare testi

Şaşılık tipi	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Toplam n (%)	p değeri*
Ezotropya	9 (20)	15 (22,4)	48 (55,2)	72 (34,9)	<0,001
Ezotropya	4 (8,9)	6 (9)	12 (13,8)	22 (10,6)	<0,001
Toplam	13 (28,9)	21 (31,4)	60 (69)	94 (45,6)	<0,001

Grup 1: Spontan regresyon, Grup 2: Lazer tedavisi, Grup 3: Cerrahi tedavi, *Ki-kare testi

Patoloji	Şaşılık, n (%)	Ortoforiya, n (%)	p değeri*
Anizometri	60 (61,8)	37 (38,1)	0,005
Ambliyopi	67 (64,4)	37 (35,5)	<0,001
Afaki	25 (75,7)	8 (24,2)	<0,001
Nistagmus	20 (66,6)	10 (33,3)	0,009
Maküler ektopi	57 (66,2)	29 (33,7)	<0,001
Retina patolojisi	36 (73,4)	13 (26,5)	<0,001

ROP: Prematüre retinopatisi, *Ki-kare testi

miktarı $18,90 \pm 17,23$ PD (aralık: 0-50 PD) idi (ekzotropyalı hastalarda $22 \pm 8,16$ PD [aralık: 10-30 PD]; ezotropyalı hastalarda $31,25 \pm 12,23$ PD [aralık: 10-50 PD]). Bu hasta grubunda DFM ile şaşılık miktarı arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,364$). Ezotropyalı hastalarında ortalama DFM, ortoforik hastalarla benzerdi (sırasıyla $5,77$ mm ve $5,92$ mm). Ancak, ortoforik ve ezotropyalı hastalara kıyasla ekzotropyalı hastalarda ortalama DFM anlamlı olarak yüksekti ($7,69$ mm, $p=0,001$).

Snellen eşeli kullanılabilen maküler ektopili hastaların iki gözünün GK ortalaması ortoforik hastalarda $0,169 \pm 0,278$ LogMAR ($n=6$), ezotropyalı hastalarda $0,61 \pm 0,463$ LogMAR ($n=12$), ekzotropyalı hastalarda ise $0,513 \pm 0,325$ LogMAR ($n=3$) idi. GK ortalaması ortoforik hastalarda ezotropyalı ve ekzotropyalı hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,027$). Fiksasyon yapamayan gözler arasında yapılan karşılaştırmada da ortoforik hastalarda ezotropyalı ve ekzotropyalı hastalara göre GK anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,033$). Ezotropyalı hastalarda GK ekzotropyalı hastalara göre daha düşüktü ancak aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,729$).

Tartışma

Prematürite, oküler büyümedeki bozukluk nedeniyle çocuklarda refraksiyon kusurlarının gelişmesinde etkiye sahiptir.¹⁶ Hafif ROP, prematüriteden kaynaklanan refraktif kusurlara katkıda bulunmaz, ancak şiddetli ROP nedeniyle tedavi edilen çocuklarda, başta miyopi olmak üzere refraksiyon kusuru gelişme riski yüksektir.¹⁷ Çok Merkezli Prematüre Retinopatisi için Kriyoterapi ("Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity", Cryo-ROP) çalışmasında yüksek miyopi prevalansının artmış ROP şiddeti ve düşük DA ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹⁸ Holmström ve ark.,¹⁹ İsveç'te Aşırı Prematüre İnfantlar ("Extremely Preterm

Infants in Sweden", EXPRESS) çalışmasında, ROP nedeniyle tedavi edilen GH'si 27 haftanın altında olan hastaların göz ve görme bozukluğu gelişme riskinin en yüksek olduğunu göstermişlerdir. Tedavinin miyopi üzerine etkileri ile ilgili ileri sürülen öneriler tartışmalıdır. Quinn ve ark.²⁰ ve Connolly ve ark.²¹ yaptıkları çalışmalarda şiddetli ROP'un kendisinin miyopinin ana nedeni olduğunu ve tedavinin sürece herhangi bir ek katkı sağlamadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar da mevcut literatürle uyumludur. Serimizde ileri evre cerrahi gerektiren ROP hastalarında (Grup 3) miyopi anlamlı olarak daha sıkı ($p<0,001$).

Larsson ve ark.¹⁷ 10 yaşındaki preterm çocuklarda yaptıkları prospektif çalışmada preterm ve term çocuklarda 1-2 D anizometri oranını sırasıyla %3,8 ve %0,9 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada preterm çocukların %5,2'sinde ≥ 2 D anizometri mevcuttu ve kriyoterapi alan ROP hastalarında risk en yüksekti (%28). Gursoy ve ark.²² 1,00 D'den fazla anizometri insidansının evre 1 ROP'ta %14, evre 2 veya tedavi endikasyonu olmayan evre 3 ROP'ta %18, ROP tedavisi alan hastalarda ise %48 olduğunu bildirmişlerdir. Ziyal ve ark.,²³ anizometri oranlarının transpupiller diyet LFK ile tedavi edilen eşik ROP hastalarında (%43,1) spontan olarak gerileyen ROP hastalarına (%6,9) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ETROP sonuç ölçütleri ile uyumlu olarak refraksiyon kusuru farkının $>2,00$ D olması anizometri olarak kabul edildi.¹⁰ Serimizde vitreoretinal cerrahi ile tedavi edilen şiddetli ROP hastalarında (Grup 3) anizometri oranı, LFK ile tedavi edilen daha az şiddetli ROP hastalarına (Grup 2) ve spontan regresyona sahip olanlara (Grup 1) kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Ambliyopi insidansı da Grup 3'te diğer gruplara göre daha yüksekti, bu da bu gruptaki hastalarda ileri evre ROP, anizometri, şaşılık ve afaki oranlarının yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Şaşılık gelişimi için risk faktörleri erken doğum, şiddetli ROP, düşük DA ve nörolojik bozukluklardır.^{11,24,25,26} VanderVeen ve ark.'nın¹⁰ çalışmasında DA <1.251 gr olan preterm bebeklerin %14,7'sinde yaşamın ilk yılında şaşılık izlendiği bildirilmiştir. On yıla kadar şaşılığın doğal seyri üzerine yapılan popülasyon temelli bir çalışma, şaşılığın başlangıcının çocukların üçte birinde 3,5 yaşından sonra olduğunu ortaya koymuştur.²⁶ Yapılan bir takip çalışmasında 10-12 yaş arası şaşılık prevalansı normal popülasyonda yaklaşık %3 iken preterm çocuklarda bu oran %20'lere kadar çıkmaktadır.²⁴ ROP varlığı ile şaşılık gelişimi arasında anlamlı bir ilişki vardır.¹⁰ Ayrıca ROP evresi ilerledikçe şaşılık prevalansının arttığı bildirilmiştir.²⁴ Sahni ve ark.¹² evre 3 ROP'lu çocukların %50'sinde şaşılık geliştiğini

bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda daha önce şiddetli ROP nedeniyle tedavi alan hastalarda şaşılık oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Toplum temelli bir çalışmada şiddetli ROP nedeniyle kriyoterapi alan hastaların %36'sında şaşılık geliştiği bildirilmiştir.²⁶ Şaşılık oranı, ETROP randomize çalışmasına dahil edilen bireyler 9 aylıkken %30 bulunmuş ve bu oran 6 yaşta %42,2'ye yükselmiştir. Kümülatif prevalans %59,4 olarak saptanmışken^{10,13} bizim serimizde genel şaşılık oranı %45,6 idi. İnsidans spontan regresyon grubunda %28,9, lazer uygulanan grupta ise %31,4 bulundu. Cerrahi tedavi uygulanan grupta bu oran daha yüksekti (%69). Doksan dört strabismik hastanın 72'sinde (%76,5) ezotropeya, 22'sinde (%23,4) ekzotropeya mevcuttu. Bu sonuç, Holmström ve ark.'nın²⁷ preterm çocukların %77,4'ünde ezotropeya ve %22,6'sında ekzotropeya gördüklerini bildirdikleri çalışmalarının bulguları ile uyumludur. Ekzotropeya normal popülasyonda daha da nadir görülür; prematür çocuklarda bu oranın yüksek olması, bu bireylerde eşlik eden nörolojik bozuklukların prevalansının yüksek olmasına bağlanmaktadır.^{24,26}

Bir veya iki gözde anormal fiksasyon davranışı, ambliyopi ve yapısal anormallik, hem 1 yaşında hem de 6 yaşında şaşılık ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Ayrıca anizometri öyküsü de şaşılık ile pozitif ilişkilidir.^{10,12,13,28} Çalışmamızda da anizometri, ambliyopi, afaki, nistagmus, maküler ektopi ve retina patolojileri şaşılığı olan hastalarda anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür. Bu patolojiler arasında çok değişkenli analizde ambliyopi, maküler ektopi ve retina patolojilerinin şaşılık için en güçlü risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur. Ambliyopili hastalarda şaşılık oranı 2,9 kat artmışken maküler ektopi ve retina patolojisi olanlarda şaşılık oranı sırasıyla 2,8 kat ve 2,7 kat yüksek bulunmuştur.

Preterm çocuklarda çeşitli nörolojik bozukluklar şaşılık ve görme kaybı ile ilişkilidir.^{11,25,29} Aşırı preterm çocuklarda görme bozukluğu ve körlük retinal veya serebral bozukluklara veya her ikisinin bir kombinasyonuna bağlı olabilir. Homojen gruplar oluşturmak için intraventriküler kanama, kognitif veya psikomotor gelişme geriliği veya kranial sinir paralizisi gibi görme bozukluğuna yol açabilecek nörolojik hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Şiddetli ROP'a bağlı sikatrisyel retinopati görülen preterm bebeklerde vitreoretinal fibrozis sonucu maküler ektopi gelişebilir. Çalışmamızda maküler ektopi ile şaşılık arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir. Ayrıca DFM'nin şaşılık derecesi ile ilişkili olabileceğini düşündük. Bildiğimiz kadarıyla bu ilişki ile ilgili güncel literatürde veri bulunmamaktadır. Korelasyon analizi için maküler ektopi ve GK her iki gözde en az 3 metre mesafeden parmak sayma olan bir grup hasta değerlendirildi. Bu hasta grubunda ortalama DFM 6,22±1,67 mm (aralık: 3-13 mm) ve ortalama şaşılık derecesi 18,90±17,23 PD (aralık: 0-50 PD) idi. DFM ile şaşılık şiddeti arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Williams ve Wilkinson³⁰ yaptıkları çalışmada 20-30 yaş arası 446 sağlıklı erişkinde sağ ve sol gözde ortalama DFM'nin sırasıyla 4,93±0,33 mm ve 4,88±0,36 mm

olduğunu bildirmişlerdir. De Silva ve ark.³¹ postmenstrüel 32-50 hafta arasında doğan 51 bebeğin rutin taramasında DFM'yi değerlendirmiş ve bu bebeklerde ortalama DFM'nin 4,4±0,4 mm olduğunu saptamışlardır. Hasta serimizde, maküler ektopili hastalarda ortalama DFM, söz konusu çalışmalarla belirlenen normal sınırlardan daha yüksekti. Ekzotropeyalı hastalarda DFM, ezotropeyalı ve ortoforik hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti (7,69 mm, p=0,001), bu da ekzotropeyanın görme ekseninin temporal retinaya doğru kaymasına sekonder olabileceği fikrini destekleyebilir. Bununla birlikte, DFM'nin şaşılık şiddeti üzerinde bir etkisi olmamıştır.

Ezotropeyalı hastalarda DFM ortoforik hastalarla benzerdi (sırasıyla 5,77 mm ve 5,92 mm). GK düzeyleri ezotropeya ve ekzotropeyalı hastalarda ortoforik hastalara göre anlamlı olarak azalmıştı (p=0,027). Maküler ektopili birçok hastanın ortoforik olması, GK'nin yeterince iyi olması durumunda maküler ektopinin bir dereceye kadar tolere edilebileceğini düşündürmektedir. Ezotropeyalı hastaların ortalama DFM değeri ortoforik hastalarla benzer olsa da, maküler ektopi ortoforik hastalarda olduğu kadar iyi tolere edilememiştir, bunun nedeni olasılıkla ortoforik hastalara kıyasla ezotropeyalı hastalarda GK'nin anlamlı derecede düşük olmasıdır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ezotropeyalı hastalarda GK, ekzotropeyalı hastalara göre daha düşüktü; bu nedenle ezotropeyanın düşük GK ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız ROP sekeli olan çocuklarda şaşılık ve maküler ektopi ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. Ancak çalışmanın retrospektif olması ve alt gruplarda hasta sayısının kısıtlı olması gibi bazı kısıtlılıkları mevcuttur. ROP sekeli olan çocuklarda şaşılık ile maküler ektopi arasındaki ilişki hakkında daha kesin tespitler yapılabilmesi için daha geniş serilerle yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Spontan regresyonu olan hastalarda fonksiyonel sonuçlar en iyiydi. Orta derecede ROP için LFK ile tedavi edilen hastalarda da tatmin edici sonuçlar elde edildi. Nistagmus, şaşılık, ambliyopi, anizometri ve maküler ektopi gibi uzun süreli komplikasyonların en yüksek oranda görüldüğü ve en kötü sonuçların alındığı hasta grubu ileri evre ROP olan ve cerrahi tedavi gerektiren hastalardı. Şaşılık prevalansı ROP şiddeti ile korele idi. ROP hastalarında maküler ektopi, retina patolojileri ve ambliyopi varlığı şaşılık gelişimi için en güçlü risk faktörleriydi. Ekzotropeya daha çok yüksek DFM ile ilişkiliydi ve ezotropeya ile düşük GK arasında olası bir ilişki vardı.

Etik

Etik Kurul Onayı: Gazi Üniversitesi Etik Kurulu (19.12.2017/10).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.Ö., Konsept: Ş.Ö., H.T.A., S.Ş.K., Dizayn: Ş.Ö., H.T.A., S.Ş.K., Veri Toplama veya İşleme: S.Ş.K., Analiz veya Yorumlama: Ş.Ö., H.T.A., S.Ş.K., Literatür Arama: S.Ş.K., Yazan: S.Ş.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Teşekkürler: Bu çalışmada yer alan istatistiksel analizlerdeki yardımları için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Asiye Uğraş Dikmen'e teşekkür ederiz. Çalışmanın ön baskısı online olarak yayınlanmıştır (Strabismus in Retinopathy of Prematurity: Risk Factors and the Effect of Macular Ectopia, DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-553257/v1>).

Kaynaklar

- Cooke RW. Preterm mortality and morbidity over 25 years. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91:F293-294.
- Ying GS, Bell EF, Donohue P, Tomlinson LA, Binenbaum G, Group GRR. Perinatal Risk Factors for the Retinopathy of Prematurity in Postnatal Growth and Rop Study. Ophthalmic Epidemiol. 2019;26:270-278.
- Yu CW, Popovic MM, Dhoot AS, Arjmand P, Muni RH, Tehrani NN, Mireskandari K, Kertes PJ. Demographic Risk Factors of Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review of Population-Based Studies. Neonatology. 2022;119:151-163.
- Chen D, Li R, Li X, Huang D, Wang Y, Zhao X, Zhang X, Sun Q, Hao Q, Tong H, Yao X, Fan W, Lu W, Dang J, Zhu H, Liu H. Prevalence, incidence and risk factors of strabismus in a Chinese population-based cohort of preschool children: the Nanjing Eye Study. Br J Ophthalmol. 2021;105:1203-1210.
- Hennin L, de Alba Campomanes A. Longitudinal Analysis of Refractive Errors in Premature Children during the First Three Years of Life. J Binocul Vis Ocul Motil. 2020;70:170-176.
- O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. Eye (Lond). 2007;21:1254-1260.
- Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. Arch Dis Child. 2017;102:853-857.
- Hsieh C-j, Liu J-w, Huang J-s, Lin K-c. Refractive outcome of premature infants with or without retinopathy of prematurity at 2 years of age: a prospective controlled cohort study. Kaohsiung J Med Sci. 2012;28:204-211.
- Schiariti V, Matsuba C, Houbé J, Synnes A. Severe retinopathy of prematurity and visual outcomes in British Columbia: a 10-year analysis. J Perinatol. 2008;28:566.
- VanderVeen DK, Coats DK, Dobson V, Fredrick D, Gordon RA, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, Steidl SM, Tung B. Prevalence and course of strabismus in the first year of life for infants with prethreshold retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. Arch Ophthalmol. 2006;124:766-773.
- Pennefather PM, Clarke MP, Strong NP, Cottrell DG, Dutton J, Tin W. Risk factors for strabismus in children born before 32 weeks' gestation. Br J Ophthalmol. 1999;83:514-518.
- Sahni J, Subhedar N, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. Br J Ophthalmol. 2005;89:154-159.
- VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, Rogers DL, Tung B, Good WV. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus [JAAPOS]. 2011;15:536-540.
- Soong GP, Shapiro M, Seiple W, Szlyk JP. Macular structure and vision of patients with macular heterotopia secondary to retinopathy of prematurity. Retina. 2008;28:1111-1116.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123:991-999.
- Holmstrom G, Larsson E. Outcome of retinopathy of prematurity. Clin Perinatol. 2013;40:311-321.
- Larsson EK, Rydberg AC, Holmstrom GE. A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. Arch Ophthalmol. 2003;121:1430-1436.
- Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, Buckley E, Flynn JT, Palmer EA. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology. 1992;99:329-340.
- Holmström GE, Källén K, Hellström A, Jakobsson PG, Serenius F, Stjernqvist K, Tornqvist K. Ophthalmologic outcome at 30 months' corrected age of a prospective Swedish cohort of children born before 27 weeks of gestation: the extremely preterm infants in Sweden study. JAMA Ophthalmol. 2014;132:182-189.
- Quinn GE, Dobson V, Siatkowski R, Hardy RJ, Kivlin J, Palmer EA, Phelps DL, Repka MX, Summers CG, Tung B, Chan W, Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. Ophthalmology. 2001;108:343-347.
- Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. Ophthalmology. 2002;109:936-941.
- Gursoy H, Basmak H, Bilgin B, Erol N, Colak E. The effects of mild-to-severe retinopathy of prematurity on the development of refractive errors and strabismus. Strabismus. 2014;22:68-73.
- Ziylan S, Ozturk V, Yabas-Kiziloglu O, Ciftci F. Myopia, visual acuity and strabismus in the long term following treatment of retinopathy of prematurity. Turk J Pediatr. 2014;56:518-523.
- O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. Arch Ophthalmol. 2002;120:767-773.
- Torp-Pedersen T, Boyd HA, Poulsen G, Haargaard B, Wohlfahrt J, Holmes JM, Melbye M. Perinatal risk factors for strabismus. Int J Epidemiol. 2010;39:1229-1239.
- Holmstrom G, Rydberg A, Larsson E. Prevalence and development of strabismus in 10-year-old premature children: a population-based study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2006;43:346-352.
- Holmström G, El Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. Br J Ophthalmol. 1999;83:143-150.
- Bremer DL, Palmer EA, Fellows RR, Baker JD, Hardy RJ, Tung B, Rogers GL. Strabismus in premature infants in the first year of life. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol. 1998;116:329-333.
- Slidsborg C, Bangsgaard R, Fledelius HC, Jensen H, Greisen G, la Cour M. Cerebral damage may be the primary risk factor for visual impairment in preschool children born extremely premature. Arch Ophthalmol. 2012;130:1410-1417.
- Williams TD, Wilkinson JM. Position of the fovea centralis with respect to the optic nerve head. Optom Vis Sci. 1992;69:369-377.
- De Silva DJ, Cocker KD, Lau G, Clay ST, Fielder AR, Moseley MJ. Optic disk size and optic disk-to-fovea distance in preterm and full-term infants. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:4683-4686.