TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GÖRME GELİŞİMİNİ TAMAMLAMIŞ AMBLİYOPİ OLGULARINDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aylin TOSUN

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Huban ATİLLA

ANKARA
2020

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Aylin Tosun	**Sınav tarihi:** 18 / 05 / 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Göz Hastalıkları AD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Hüban Atilla	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Görme Gelişimini Tamamlamış Ambliyopi Olgularında Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulgularının Değerlendirilmesi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Hüban Atilla
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Oya Tekeli
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Nurten Ünlü
Jüri Üyesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göz Hastalıkları Kliniği

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince eğitimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, çalışmamın her aşamasında emeğini ve yardımlarını esirgemeyen, değerli tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Huban Atilla'ya,

Eğitimim süresince bilgi birikimlerini ve deneyimlerini bana aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Figen Şermet, Prof. Dr. Şefay Aysun İdil, Prof. Dr. Ahmet Kaan Gündüz, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Oya Tekeli, Prof. Dr. Melek Banu Hoşal, Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ, Doç. Dr. Sibel Demirel'e ve başta Uzm. Dr. Pınar Bingöl Kızıltunç olmak üzere değerli uzmanlarımız Uzm. Dr. Esra Şahlı, Uzm.Dr. Özge Yanık Odabaş'a

Hayatımın her aşamasında karşılıksız sevgi ve desteğini hissettiğim anneme ve babama,

Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, uzman doktorlarımıza, kliniğimiz hemşire ve personel ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aylin Tosun

Ankara, 2020

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY…….....……i
ÖNSÖZ…….....……ii
İÇİNDEKİLER…….....…..iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ…….....….....v
RESİMLER DİZİNİ…….....….vii
TABLOLAR DİZİNİ…….…...…….....viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ …….....1
2. GENEL BİLGİLER…….....……5
2.1. Anatomi…….....…..5
2.1.1. Retinanın Anatomisi…….....……5
2.1.2. Retinanın Kan Dolaşımı…….....…..6
2.1.2.1. Arterler…….....……..6
2.1.2.2. Venler…….....……7
2.1.2.3. Kapillerler …….....……7
2.1.3. Kan-Retina Bariyeri…….....……8
2.1.4. Optik Sinir Başının Anatomisi…….....……8
2.1.5. Optik Sinir Başının Kan Dolaşımı…….....……...9
2.1.5.1. Arterler…….....……..9
2.1.5.2. Venler…….....……9
2.1.5.3. Kapillerler…….....……..9
2.2. Retina Görüntüleme Teknikleri …….....……10
2.2.1. Optik Koherens Tomografi (OKT)….....……..……...10
2.2.2. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)…….....11
2.3. Ambliyopi…….....13
2.3.1. Ambliyopi Tanımı…….....13
2.3.2. Ambliyopi Prevalansı…….....14
2.3.3. Ambliyopi Risk Faktörleri……...…….14
2.3.4. Ambliyopide Görsel Sistem Yapısı Ve Gelişimi…….....14
2.3.5. Ambliyopi Patofizyolojisi…….....16

2.3.6. Ambliyopi Etyolojisi…….....19
2.3.7. Ambliyopi Sınıflandırılması……...……..19
2.3.7.1. Şaşılık Ambliyopisi…….....….20
2.3.7.2. Refraktif Ambliyopi……...…20
2.3.7.3. Deprivasyon Ambliyopisi…….....…...22
2.3.7.4. Organik Ambliyopi…….....22
2.3.7.5. İdiyopatik Ambliyopi…….....23
2.3.8. Ambliyopide Klinik Özelikler…….....23
2.3.9. Ambliyopi Tedavisi……...24
2.3.9.1. Kapama Tedavisi…….....25
2.3.9.2. Penalizasyon Tedavisi…….....26
2.3.9.3. Sistemik İlaçlar……..…27
2.3.9.4. Cerrahi Tedavi…….....27
3. GEREÇ ve YÖNTEM…….....…29
3.1. Araştırma Grubu ve Veri Toplama…….....29
3.2. OKTA Görüntüleri ve Kantitatif Veriler…….....31
3.3. İstatistiksel Analiz…….....35
4. BULGULAR…….....36
4.1. Demografik Veriler…….....36
4.2. Ambliyopi Hastalarının Ambliyopik Gözlerinin OKTA Bulgularının, Ambliyop Olmayan Gözleri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması…….....38
4.3. Ambliyopi Derecesine Göre Hafif, Orta, Şiddetli Ambliyopi Gruplarının OKTA Bulgularının Ambliyop Olmayan Gözleri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması……..44
4.4. Ambliyopi Etyolojisine Göre Anizometropiye, Şaşılığa, Anizometropi ve Şaşılığa Bağlı Ambliyopi Gruplarının OKTA Bulgularının Ambliyop Olmayan Gözleri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması…….....……49
5. TARTIŞMA…….…..55
6. SONUÇLAR……..66
ÖZET…….68
SUMMARY……..……70
KAYNAKLAR……..72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

µm : Mikrometre

mm : Milimetre

mm^2 : Milimetrekare

% : Yüzde

KISALTMALAR

AA : Anizometropiye bağlı ambliyopi

ADA : Ağır dereceli ambliyopi

AG : Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri

AOG : Ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri

AŞA : Anizometropi ve şaşılığa bağlı ambliyopi

AU : Aksiyel uzunluk

BCVA : Best corrected visual acuity

CRT : Central retinal thickness

DCP : Deep capillary plexus

DKP : Derin kapiller pleksus

EDI : Enhanced depth imaging

EİDGK : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FAZ : Foveal avasküler zon

HDA : Hafif dereceli ambliyopi

HRT : Heidelberg retina tomografi

KG : Kontrol grubu

LGN : Lateral genikulat nükleus

logMAR : Minimum çözünürlük açısının logaritması

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

OCTA : Optical coherence tomography angiography

ODA : Orta dereceli ambliyopi

ODY : Ortalama damar yoğunluğu

OKT : Optik koherens tomografi

OKTA : Optik koherens tomografi anjiyografi

PEDIG : Pediatric Eye Disease Investigator Group

PET : Pozitron emisyon tomografi

RNFL : Retinal nerve fiber layer

RPE : Retina pigment epiteli

RPK : Radyal peripapiller kapiller

RSLT : Retina sinir lifi tabakası

SCP : Superficial capillary plexus

SD-OKT : Spektral domain optik koherens tomografi

SFK : Santral foveal kalınlık

SSADA : Splitspectrum amplitude decorrelation angiography

ŞA : Şaşılığa bağlı ambliyopi

VD : Vessel density

VEP : Visuel evoked potentials (görsel uyarılmış potansiyel)

YKP : Yüzeyel kapiller pleksus

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Makulanın topografik anatomisi…….....6
Resim 2.2. OKT'de retinanın çok katlı yapısı…….....10
Resim 2.3. OKTA'da damarlanma haritasının oluşturulması……11
Resim 2.4. Makula OKTA'da segmentasyon tabakaları ve kapiller pleksuslar……..12
Resim 2.5. Disk OKTA'da segmentasyon tabakaları ve kapiller pleksuslar……...12
Resim 3.1. OKTA'da retinal FAZ alanı ölçümü……..33
Resim 3.2. OKTA'da YKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY ölçümü…….....33
Resim 3.3. OKTA'da DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY ölçümü…….....34
Resim 3.4. OKTA'da intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY ölçümü……..…34
Resim 4.1. Farklı çalışma gruplarında OCTA ile mikrovasküler parametrelerin değerlendirilmesi: AG (1), AOG (2) ve KG (3) gruplarında yer alan hastalara ait OCTA kesitlerinde; FAZ alanı 1a'da 258 mm², 2a'da 264 mm², 3a'da 271 mm² ölçüldü; YKP ve DKP'de ODY (%) foveal, parafoveal ve perifoveal alanda AG'de (2a,3a) AOG ve KG'den (2b,2c,3b,3c) düşük saptandı; intradisk, tüm kesit disk ölçümleri açısından AG, AOG ve KG arasında fark saptanmadı (4a,4b,4c) …….....43

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri……37
Tablo 4.2. Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubunun EİDGK ve kırma kusuru ölçümleri…….....38
Tablo 4.3. Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubunun SFK; RSLT kalınlığı ve disk OKTA ölçümleri……..39
Tablo 4.4. Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubunun makula OKTA ölçümleri…….....40
Tablo 4.5. Ambliyopi derecesine göre HDA, ODA ve ADA alt gruplarının SFK, RSLT kalınlığı ve disk OKTA ölçümleri…….....45
Tablo 4.6. Ambliyopi derecesine göre HDA, ODA ve ADA alt gruplarının makula OKTA ölçümleri…….....46
Tablo 4.7. Ambliyopi etyolojisine göre AA, ŞA, AŞA alt gruplarının SFK, RSLT kalınlığı ve disk OKTA ölçümleri…….....50
Tablo 4.8. Ambliyopi etyolojisine göre AA, ŞA, AŞA alt gruplarının makula OKTA ölçümleri…….....51

1. GİRİŞ

Ambliyopi, çocuklarda ve genç erişkinlerde tek gözde görme kaybının en sık nedenini oluşturmaktadır ve farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda prevalansının % 1 ile 5.6 arasında değiştiği bildirilmiştir (1-7). Ambliyopi; gözde ve görme yollarında yapısal bir bozukluk olmaksızın tek taraflı ambliyopide iki göz arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) açısından ≥ 2 sıra fark olması, iki taraflı ambliyopide ise 5 yaş üzerinde her iki göz EİDGK ≤ 0,7 olması olarak tanımlanır (8). Klinik olarak az görmenin yanı sıra görme sisteminin kontrast duyarlılık, füzyon ve stereopsis gibi daha karmaşık fonksiyonlarında da etkilenme olmaktadır (9-11). Yapılan çalışmalarda ambliyopinin % 59 ile % 95 arasında değişen oranlarda tek taraflı görüldüğü, daha az sıklıkla her iki gözü de etkileyebileceği bildirilmiştir (4, 12-16). Tek taraflı ambliyopi etyolojisinin en sık nedenlerini; şaşılık, anizometropi veya şaşılık ve anizometropinin birlikteliği oluşturmaktadır (17).

Ambliyopi patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Histopatolojik çalışmalarda Hubel ve Weisel, deprivasyon ambliyopisi oluşturdukları yenidoğan hayvan modellerinde, ambliyopik gözden uyarı alan görme korteksinde aktivite azalması ve lateral genikulat nükleusta (LGN) hücre boyutlarında küçülme olduğunu göstermişlerdir (18, 19). Erişkin hayvan modellerinde ise, deprivasyon maruziyetinin görme korteksi ve LGN'da benzer değişikliklere yol açmadığı saptanmış ve görme gelişimi açısından görsel deneyimler ile kortikal nöronların fonksiyonel özelliklerinin değişebildiği kritik periyodun olduğu gösterilmiştir (20-22). von Noorden ve ark. ise, insanlarda yaptıkları histopatolojik çalışmalarda şaşılığa ve anizometropiye bağlı ambliyopide de benzer şekilde ambliyopik gözden uyarı alan LGN'daki hücre boyutlarında küçülme olduğunu göstermişlerdir (23, 24). Yapılan histopatolojik çalışmalarda ise retinada anatomik olarak değişiklik saptanmamıştır (19, 25). Pozitron emisyon tomografisi (PET), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve magnetoencephalografi (MEG) ile yapılan çalışmalarda ambliyopik gözden uyarı alan parvoselüler yolda, primer ve sekonder görme kortekslerinde aktivite azalması olduğu saptanmıştır (26-29). Elektrofizyolojik yöntemlerle (Görsel uyarılmış potansiyel - VEP) ambliyopik gözlerde amplitud azalması ve latansda uzama olduğu gösterilmiştir (30).

Ambliyopinin patofizyolojisinde ambliyopik gözden uyarı alan parvoselüler yolda, primer ve sekonder görme korteklerinde aktivite azalması, LGN'daki hücre boyutlarında küçülme olduğu gösterilmiş olmakla birlikte bu çalışmalarda kullanılan görüntüleme yöntemleri retinanın detaylı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamamaktadır (18, 19, 23, 24, 30, 31). Gelişen teknoloji ile retinanın ayrıntılı görüntülenmesine olanak sağlayan optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografinin (OKTA) yaygın klinik kullanım bulması sayesinde ambliyopi hastalarında OKT, Heidelberg Retina Tomografi (HRT) ve Enhanced depth imaging (EDI) OKT ile yapılan çalışmalarda patoloji retina, makula ve optik disk düzeyinde araştırılmıştır. Ambliyop hastaların HRT ile değerlendirildiği çalışmalarda; retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı açısından ambliyopik gözlerin sağlıklı gözlerden istatistiksel anlamlı fark göstermediği saptanmıştır; EDI-OKT ile değerlendirildiği çalışmalarda ise ambliyopinin artmış subfoveal koroid kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32-38). Ancak ambliyop gözlerin santral foveal kalınlık (SFK) açısından değerlendirildiği OKT çalışmalarıda birbirinden farklı sonuçlar saptanmıştır ve bu nedenle en geniş hasta sayılarına sahip çalışmaların dahil edildiği bir derlemede sonuçlardaki farklılığın kullanılan OKT cihazlarında zaman içinde görülen gelişmelere ve önceki çalışmalarda aksiyel uzunluk (AU) gibi ölçüm sonuçlarına etki eden faktörlere göre düzeltme yapılmamış olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (39).

Son yıllarda klinik kullanıma giren OKTA; optik sinir, retina ve koroiddeki kapiller yapının kontrast madde gerekmeden, noninvaziv bir şekilde görüntülenmesine olanak sağlamıştır. Bu yöntemde spektral domain OKT (SD-OKT) taraması kullanılarak retinada aynı lokalizasyondan elde edilen ardışık ölçümler birbirleriyle karşılaştırılır ve eritrositlerin hareket kontrastı algılanır (40-42). Bu sayede retinal kan akımının derinliği kodlanmış, yüksek çözünürlükte, detaylı vasküler haritası oluşturulur (40-42). Segmentasyon özelliği sayesinde OKTA'da; yüzeyel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) ayrı ayrı tabakalar halinde görüntülenebilmekte ve biyomikroskopta dilate fundus muayenesinde görülemeyen mikrovasküler değişiklikler tespit edilebilmektedir. Son yıllarda klinik pratikte yerini alan OKTA'nın, vasküler yapıların in vivo olarak görüntülenmesine ve kantitatif ölçümler alınabilmesine olanak sağlaması, invaziv bir yöntem olmaması,

tekrarlanabilir olması ve kısa zamanda çekimin tamamlanması kullanımını yaygınlaştırmıştır (43-45). Ambliyopisi olan çocukların makula OKTA ile değerlendirildiği çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ambliyopi tanılı çocuklarda, ambliyopik gözlerde makula OKTA ile ölçülen ortalama damar yoğunluğu (ODY) ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla azalma olduğunu bildiren veya değişiklik saptanmadığını bildiren çalışmalar vardır (46-48). Bu çalışmalarda ambliyopi tanılı çocuklarda gözlenen makula OKTA bulguları değerlendirilmiştir ancak görme gelişimini tamamlamış erişkin ambliyopi hastalarında OKTA bulgularını değerlendiren çalışma sayısı azdır. Ayrıca bu çalışmalarda kırma kusuru ve yaş açısından geniş bir aralıkta yer alan ambliyop hastaların dahil edildiği heterojen çalışma grupları değerlendirilmiştir ancak ölçülen OKTA parametreleri AU'a göre düzeltilmemiştir. Yapılan çalışmalarda OKTA'da ölçülen foveal avasküler zon (FAZ) alanı ve ODY parametrelerinin yaşa ve kırma kusuruna bağlı değişim gösteren AU'un görüntülerde yol açtığı büyütmeden etkilendiği gösterilmiştir ve çocuklarda OKTA sonuçları OKT'de olduğu gibi normatif data değerlerine sahip değildir (49-59). Erişkin hastalarda ise çocuklardan farklı olarak görme gelişimi tamamlanmıştır ve kırma kusurları daha stabildir. Ayrıca bu çalışmalarda ambliyopi etyolojisine ve derecesine göre alt grupların OKTA parametreleri ayrı ayrı değerlendirilmemiştir ve farklı etyolojiye bağlı, farklı şiddetteki ambliyopi hastaları aynı çalışma grubu içinde değerlendirilmiştir.

Bu tez çalışmasında amacımız; şaşılığa, anizometropiye, şaşılık ve anizometropiye bağlı tek taraflı ambliyopi tanısıyla takipli görme gelişimini tamamlamış, erişkin hastaların ambliyopik gözlerinin makula ve disk OKTA bulgularını değerlendirerek ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubuyla karşılaştırmaktır. Bu amaçla çalışmamızda erişkin ambliyopi hastalarının makula ve disk OKTA ile FAZ alanı; YKP ve DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY; intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY değerlendirilmiştir ve ölçüm sonuçları AU'ya göre düzeltilerek ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Ayrıca önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda ambliyop gözler etyolojilerine göre anizometropiye, şaşılığa, anizometropi ve şaşılığa bağlı ambliyopi olarak; ambliyopi derecesine göre hafif, orta, ağır ambliyopi olarak alt

gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir ve ambliyopi alt gruplarının makula ve disk OKTA bulguları ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

2.1.1. Retinanın Anatomisi

Retina, globun arka 2/3'lük kısmında bulunan ora serratadan optik diske kadar uzanan ince, şeffaf bir dokudur. Retina, içte nöral veya duyu retina ve dışta retina pigment epiteli (RPE) olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır ve nöral retina ve RPE arasındaki potansiyel boşluk 'subretinal alan' olarak isimlendirilmektedir. Ora serrata ve optik diskte, nöral retina ve RPE sıkı yapışıklık göstermektedir.

Nöral retina, görsel uyaranları algılayan, görme sinyallerini işleyen ve optik sinir aracılığıyla beyindeki görme merkezlerine iletimine yardımcı olan birçok hücre tabakasından oluşmuştur. Nöral tabakanın bittiği, sinir dokusunun olmadığı ön kısım ora serrata olarak adlandırılır. Nöral retina ile koroid arasında bulunan tek sıra halindeki hücreler RPE'ni oluşur.

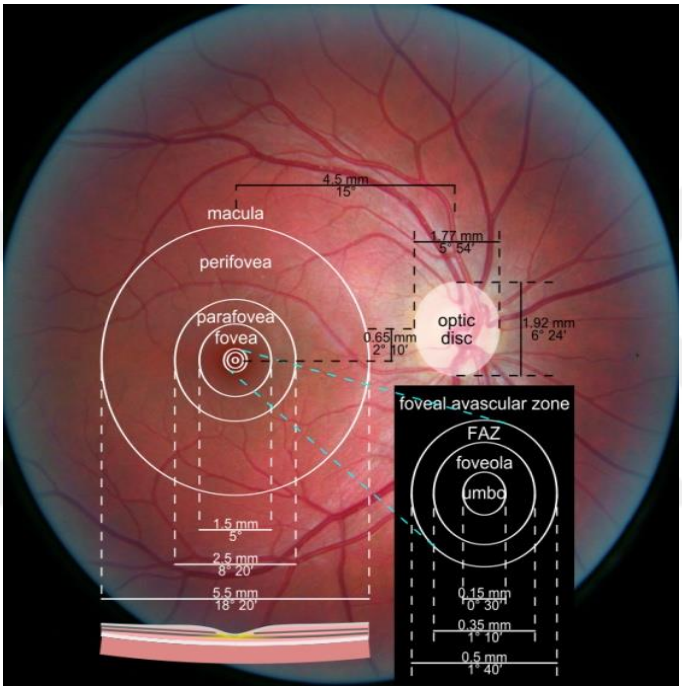
Makula, alt ve üst temporal vasküler arkadlar arasında, optik diskin temporalinde yer alan 4.5-6 mm çapa sahip alandır ve görme alanının merkezindeki 15-18.3 derecelik alana karşılık gelmektedir. Makulada, diğer retina bölgelerinden farklı olarak iki veya daha fazla sıra ganglion hücre tabakası bulunur ve sinir lifi tabakası bulunmaz.

Fovea (makula lutea, sarı nokta), makula merkezindeki yaklaşık 1.5-1.85 mm çaplı bölgedir ve görme alanının merkezindeki 5 derecelik alana karşılık gelmektedir. Fovea özellikle renkli görme ve keskin görme açısından önemli fonksiyona sahiptir. Foveada rod ve mavi koni hücresi bulunmaz; kırmızı ve yeşil koni yoğunluğu ise maksimum düzeydedir. Foveada saydamlığı sağlamak için ve ışık dağılımını azaltmak amacıyla kan damarı, iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, gangliyon hücreleri ve sinir lifi tabakası gibi bazı yüzey tabakaları bulunmamaktadır. FAZ, makulanın merkezinde bulunan, 0.4 mm çapa sahip ve retinal kapillerlerden yoksun alandır.

Foveola, makulanın merkezindeki 350 mikrometre (μm) çaplı alandır ve merkezi 1 derecelik görme alanına karşılık gelmektedir. Foveolada ganglion hücre tabakası, İNL ve kapiller bulunmaz. Umbo ya da Clivus ise makulanın merkezindeki

yaklaşık 150-200 µm çapa sahip, fundus muayenesinde ışık reflesinin alınmasını sağlayan küçük çukurluktur ve en yüksek görme keskinliğine karşılık gelen noktadır.

Parafoveal alan, foveayı çevreleyen 500 µm genişliğindeki dairesel bölgeye; perifoveal alan ise parafoveal bölgeyi çevreleyen 1500 µm genişliğindeki halkasal bölgeye karşılık gelir. Parafoveal alanda, 4-6 sıra ganglion hücresi ve 7-10 sıra bipolar hücre bulunmaktadır ve perifoveal alanda birkaç sıra ganglion hücre ve 6 sıra bipolar hücre tabakası vardır (Resim 2.1).



Resim 2.1. Makulanın topografik anatomisi

2.1.2. Retinanın Kan Dolaşımı

2.1.2.1. Arterler

Karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arterin majör dallarını; santral retinal arter, posterior siliyer arterler ve göz kaslarına giden arterler oluşturur. Medial ve lateral olmak üzere iki posterior siliyer arter vardır ve posterior siliyer arterler çok sayıda kısa posterior siliyer arter ve 2 uzun posterior siliyer arterlere ayrılır. Posterior koriokapillaris kısa posterior siliyer arterlerden, anterior koriokapillaris uzun posterior

siliyer ve anterior siliyer arterlerden beslenir. Santral retinal arter, oftalmik arterin ilk dalıdır ve çapı yaklaşık 0,3 mm'dir. Oftalmik arterden ayrıldıktan sonra, optik sinirin dışında, dura kılıfına yapışık olarak öne doğru gelir ve göz küresinin yaklaşık 10-12 mm gerisinden dura ve araknoidi delerek ve onlardan birer kılıf alarak optik sinirin alt medial kısmına geçer. Sonra subaraknoid boşlukta öne doğru eğilip, kısa bir mesafe sonra pia materi deler ve pia materden de bir kılıf alıp optik sinire dik açıyla girer. Optik sinirin merkezine vardığında sempatetik pleksusa sarılı olarak ven ile birlikte lamina kribrozadan göz küresine girer ve elastik laminasını kaybeder. Santral retinal arter daha sonra üst ve alt dallar olmak üzere iki dala ayrılır ve sonrasında üst ve alt dallar da üst ve alt nazal ve temporal dallara ayrılırlar. Silioretinal arter ise, normal popülasyonda %6-20 sıklıkta bulunan, makula bölgesini besleyen damardır. Koroidal dolaşımdan kaynaklanır ve floresein anjiografide koroid ile beraber vasküler dolum gösterir.

Retinanın yüzeyel katmanları santral retinal arterden, derin katmanları koroidal dolaşımdan beslenir ve her iki dolaşım da oftalmik arterin dallarıyla oluşmuştur. Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar olan 1/3 dış kısmının, koni ve basillerin beslenmesi kısa posterior siliyer arterlerin dallarıyla oluşan koroidal dolaşım ve koryokapillaristen diffüzyonla olmaktadır. Retinanın 2/3 yüzeyel kısmının beslenmesi ise santral retinal arterin dalları tarafından olmaktadır.

2.1.2.2. Venler

Retinal venler, ekvatordan itibaren arterler ile birlikte seyreder ve papillada toplanıp santral retinal veni oluşturarak arterlerin girdiği yerden optik siniri terk eder. Optik sinirde ven arterin lateralinde yer alır ve santral retinal venin çapı arterin çapından %-30 daha büyüktür. Ven, artere göre daha uzak bir mesafede dural kılıftan çıkarak kavernöz sinüse ya da üst oftalmik vene drene olur.

2.1.2.3. Kapillerler

Retinada arter ve venler arasında şantlar bulunmaz, damar sistemi birbirine kapillerlerle bağlanmaktadır. Kapiller duvarında sadece endotel hücreleri, intramural

perisitler ve bazal zar bulunur ve endotel hücreleri arasındaki kesintisiz sıkı bağlantılar kan retina bariyerini oluşturur.

2.1.3. Kan Retina Bariyeri

Dış kan retina bariyeri, RPE hücreleri arasındaki zonula okludens ve zonula adherens adı verilen sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. İç kan retina bariyeri ise retina kapillerlerindeki, bazal membran içinde bulunan, endotelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

Endotel hücreleriyle perisitlerin bazal membranları ortaktır ve perisitler bazal membran içinde dağınık yerleşim gösterirler. Endotel hücreleri, retinal kan akımı otoregülasyonunda görev alan vazoaktif moleküller salgılarlar. Bu vazoaktif moleküllerin reseptörleri perisitlerde bulunmaktadır ve perisitler kontraktil özelliğe sahiptir. Retina damarlarında perisit oranı, beyin dahil olmak üzere, vücuttaki diğer dokulardan çok daha fazladır ve perisitlerin otoregülasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (60, 61).

2.1.4. Optik Sinir Başının Anatomisi

Optik sinir başı nöral doku, gliyal doku, ekstraselüler matriks ve kan damarlarından oluşmaktadır ve anatomik olarak yüzeyel tabaka (sinir lifleri katı), prelaminer tabaka, laminer tabaka ve retrolaminer tabaka olmak üzere 4 bölümden oluşur. Yüzeyel tabakayı, sinir lifleri tabakası ve bu tabakayı destekleyen astrositler oluşturur.

Prelaminer tabakada, ganglion hücre aksonları retina düzleminden posteriyora doğru açı yaparak optik sinire girerler ve klinik muayenede sadece optik çanak santralinde görülebilir.

Laminer tabaka, lamina kribroza alanıdır ve burada gözden çıkan sinirlere 200-400 arası fenestrasyonlu bir bağ dokusu ve astrosit uzantıları eşlik eder.

Retrolaminer tabaka, optik sinirin lamina kribrozadan çıktıktan sonraki bölümüdür ve bu bölgede optik sinir miyelin kılıf ile kaplandığından çapı yaklaşık olarak iki katına çıkar.

Gövdeleri retina gangliyon hücreleri tabakasında olan yaklaşık 1,2 milyon akson optik sinir başında toplanarak optik siniri oluşturur. Retina sinir lifleri optik sinir başına girerken, optik sinirden en uzaktaki lifler en derinde, en yakındaki lifler ise en yüzeyde yerleşir. Papillomaküler demet, makuladan gelen retina sinir liflerinden oluşur ve temporalden mekik şeklinde bir yol izleyerek optik sinir başına girer.

Makulanın üst ve alt temporalinden gelen retina sinir lifleri yatay meridyende birleşmezler ve papillamaküler demet etrafından arkuat şeklinde dolanıp optik sinir başına girerler. Nazal lifler ise radyal olarak ilerleyip optik sinire girerler.

2.1.5. Optik Sinir Başının Kan Dolaşımı

2.1.5.1. Arterler

Santral retinal arter, optik sinir ile göze girer ve optik sinirin içinde dallarına ayrılır. Optik sinir yüzeyel sinir lifi tabakasının beslenmesi santral retinal arterden sağlanmaktadır ancak temporal sinir lifleri tabakasının beslenmesinde kısa posteriyor siliyer arterler de rol alır.

Prelaminer ve laminer tabakaların beslenmesi kısa posteriyor siliyer arterlerden sağlanırken retrolaminer tabakanın beslenmesi santral retinal arterin santrifugal dalları ve pial arterin dallarından sağlanır.

2.1.5.2. Venler

Radyal peripapiller kapillerl (RPK) ağ, optik diskin retinal venül veya venlerine drene olur. Sonrasında santral retinal veni oluşturarak optik sinir içerisinde gözü terk eder ve kavernöz sinüse ya da üst oftalmik vene drene olur.

2.1.5.3. Kapillerler

Santral retinal arter, optik sinirin içinde dallarına ayrılır ve optik sinirin beslenmesini sağlayan kapiller ağı oluşturur. RPK ağ, peripapiller retinal arteriyollerden beslenir. Retinanın primer kapiller ağları; sinir lifi ve ganglion hücre

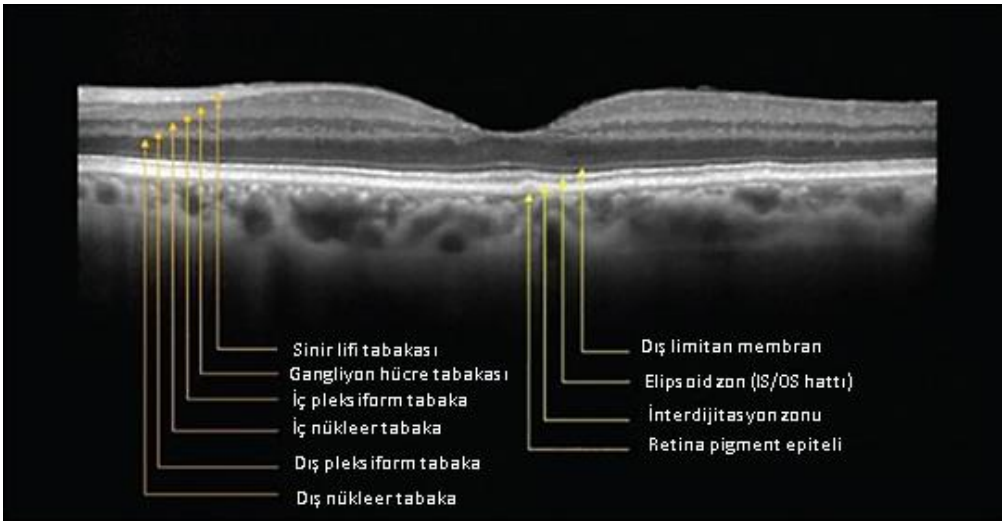
tabakası ile iç nükleer tabaka (İNL) içinde yer alır. RPK ağ, diğer kapiller tabakalardan daha yüzeyeldir. RPK ağ, optik disk çevresine yakın yerleşmiştir ve arkuat sinir lifleri dağılımı içinde yüzeyel sinir lifleri tabakasının en dış kısmında yer alır. RPK ağ, radyal olarak organize olmuş uzun, düz kapillerlerden oluşur ve bu kapillerler arasında anastomoz nadiren görülür.

2.2. Retina Görüntüleme Teknikleri

2.2.1. Optik Koherens Tomografi - OKT

Retina, koroid ve optik sinir başının detaylı kesitsel görüntülerini in vivo olarak oluşturan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir (62). Çalışma prensibi ultrasonografiye benzer. Ultrasonografi, ses dalgalarını kullanılarak dokunun akustik geri yansıma özellikleri değerlendirilirken; OKT'de 840 nm diod lazer kullanılarak dokuların optik geri yansıma özellikleri değerlendirilmektedir (62).

OKT'de izlenen retinanın çok katlı yapısı Resim 2.2.'de gösterilmektedir. Sistem optik yansıma prensibine dayandığı için korneal ödem, katarakt, vitreus hemorajisi gibi ortam opasitelerinin varlığı görüntü kalitesinde azalmaya neden olmaktadır.

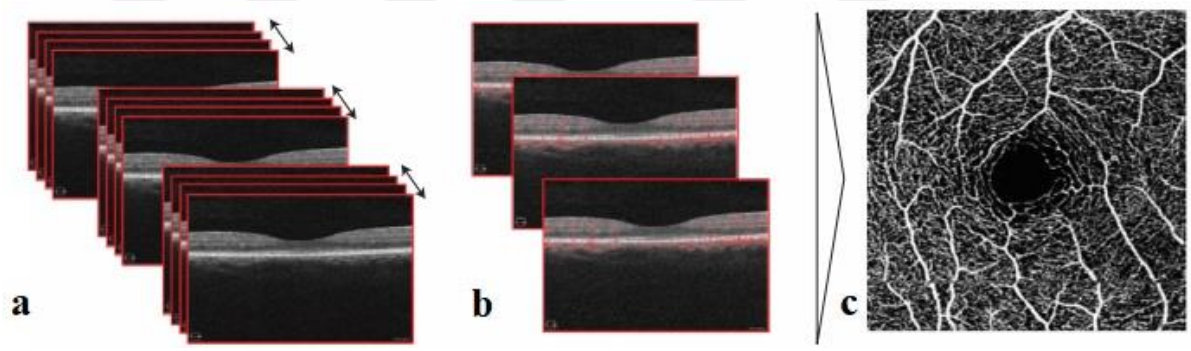


Resim 2.2. OKT'de retinanın çok katlı yapısı

2.2.2. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi - OKTA

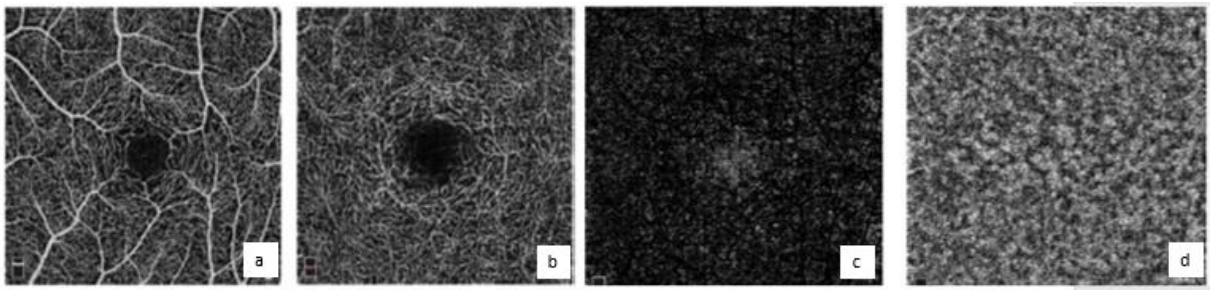
Son yıllarda klinik kullanıma giren OKTA; optik sinir, retina ve koroiddeki kapiller yapının noninvaziv bir şekilde görüntülenmesine olanak sağlamıştır. bu yöntem ile kontrast boya maddesi gerekmeden, eritrositlerin hareket kontrastı kullanılarak, retinal kan akımının derinliği kodlanmış, 3 boyutlu, yüksek çözünürlükte, detaylı vasküler haritası oluşturulabilir (42). Retinanın belli bir alanından SD-OKT ile elde edilen ardışık ölçümlerin birbirleriyle karşılaştırılmasıyla damar lümeni içindeki eritrositlerin hareketi saptanarak görüntüler oluşturulmaktadır (40-42).

OKTA'da aynı retina bölgesinden yapılan ardışık ve tekrarlayıcı OKT taramaları birbirleriyle karşılaştırılarak damar lümeni içinde eritrositlerin hareketi saptanır (Resim 2.3a). Görüntü kalitesini iyileştirmek için tek B-taramasından çoklu kesitler de elde edilir ve bu kesitler arasındaki farklılık saptanır (Resim 2.3b). Bu farklılığın işlenmesi ve birleştirilmesi sonucunda retina ve koroidin detaylı damarlanma haritası oluşturulur (Resim 2.3c).



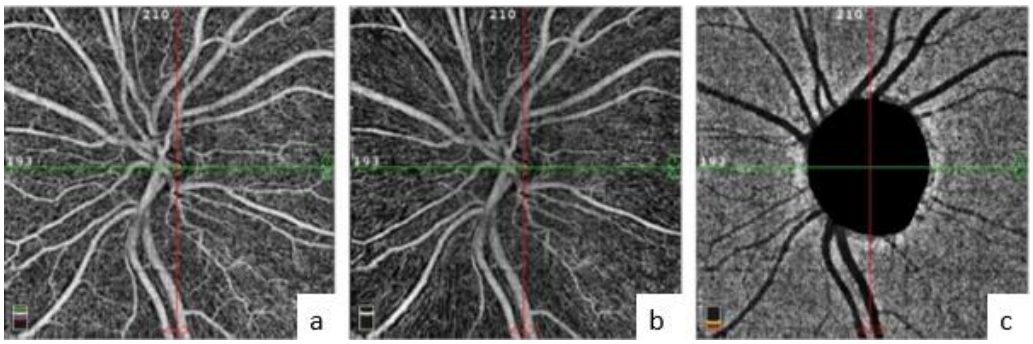
Resim 2.3. OKTA'da damarlanma haritasının oluşturulması

Makula OKTA'da retina ve koroidde farklı derinliklerde bulunan vasküler pleksusların üç boyutlu görüntülerinin yorumlanabilmesi için; iç limitan membran, iç pleksiform tabakanın dış sınırı, dış pleksiform tabakanın dış sınırı ve Bruch membranı referans hatlar olarak kullanılarak segmentasyon oluşturulur. İç limitan membran ve iç pleksiform tabaka arasında yer alan YKP; iç pleksiform tabaka ve dış pleksiform tabaka arasında yer alan DKP, dış retina ve koryokapillaris tabakaları cihazda bulunan yazılım ile otomatik olarak segmente edilir (Resim 2.4).



Resim 2.4. Makula OKTA'da segmentasyon tabakaları ve kapiller pleksuslar
a: Yüzeyel kapiller pleksus, b: Derin kapiller pleksus, c: Dış retina d: Koryokapillaris

Disk OKTA'da üç boyutlu görüntülerinin yorumlanabilmesi için; dış pleksiform tabaka, iç limitan membran ve RPE referans hatlar olarak kullanılarak segmentasyon oluşturulur. Dış pleksiform tabakanın alt sınırını oluşturduğu alan vitreus/retina tabakası, iç limitan membran ile iç limitan membranın 100 µm inferioru arasında kalan RSLT içindeki alan RPK tabaka, RPE'nin inferioru koroid tabakası olarak cihazda bulunan yazılım ile otomatik segmente edilir (Resim 2.5).



Resim 2.5. Disk OKTA'da segmentasyon tabakaları ve kapiller pleksuslar
a: Vitreus/retina, b: Radyal peripapiller kapiller pleksus, c: Koroid

OKTA, vasküler yapıların en-face olarak görüntülenmesine ve kantitatif ölçümler alınabilmesine olanak sağlamaktadır. OKTA ile FAZ alanı; foveal, parafoveal, perifoveal, intradisk, peripapiller ODY ölçümü gibi kantitatif değerlendirmeler de yapılabilmektedir.

OKTA invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir ve intravenöz kontrast madde kullanılmadığından kontrast maddeye ait advers reaksiyonlar izlenmemektedir (41, 42). Ayrıca biyomikroskopik muayene ile görülenemeyen retinal kapiller ağ ve retina perfüzyonunu; eritrositlerin hareket kontrastını kullanarak yüksek çözünürlükte detaylı olarak görüntüleyebilmektedir ve retinanın metabolik durumunu değerlendirme olanağı sağlamaktadır (41, 42, 63, 64). Bu sayede histopatolojik çalışmalarda hayvan modellerinde ve insanda postmortem çalışmalarda elde edilen bulgulara ek olarak retina mikrosirkülasyonu insan gözünde fizyolojik ve patolojik şartlarda in vivo olarak değerlendirme olanağı sağlamıştır.

Son yıllarda klinik pratikte yerini alan OKTA'nın daha önceki görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilemeyen mikrovasküler değişiklikleri tespit edebilmesi, kantitatif ölçümler sağlaması, invaziv bir yöntem olmaması, tekrarlanabilir olması ve kısa zamanda çekimin tamamlanması kullanımını yaygınlaştırmıştır (42-45).

OKTA'nın en önemli dezavantajı ise cihazda bulunan yazılım sayesinde azaltılabilse de; korneal ödem, katarakt, vitreus hemorajisi gibi ortam opasitelerine; göz hareketlerine bağlı olarak veya damar gölgelenmesi sonucu ortaya çıkabilen artefaktlar nedeniyle görüntü kalitesinde azalma olabilmesidir.

2.3. Ambliyopi

2.3.1. Ambliyopi Tanımı

Ambliyopi, gözde ve görme yollarında yapısal bir bozukluk olmaksızın tek veya her iki gözde EİDGK 'nin az olması olarak tanımlanır (65). Klinik olarak ise tek taraflı ambliyopi iki göz arasında EİDGK açısından ≥ 2 sıra fark olması, iki taraflı ambliyopi ise 5 yaş üzerinde her iki göz EİDGK ≤ 0,7 olması olarak kabul edilmiştir (8).

Yunanca 'bulanık' anlamına gelen 'amblyos' ve 'görüntü' anlamındaki 'ops' kelimelerinin birleşiminden oluşmuştur. Albrecht von Graefe, ambliyopiyi 'hasta çok az görür, hekim hiçbir şey görmez' ifadesiyle tanımlamaktadır (66).

2.3.2. Ambliyopi Prevalansı

Çocuklarda ve genç erişkinlerde tek gözde görme kaybının en sık nedenini ambliyopi oluşturmaktadır (1, 3). Ambliyopi prevelansı toplumlara ve yaş gruplarına göre değişkenlik gösterir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda % 1 ile 5,6 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (2, 4-6). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise ambliyopi prevansı % 2,97 ile 5,5 arasında değişmektedir (67-69).

2.3.3. Ambliyopi Risk Faktörleri

Ambliyopide en önemli risk faktörlerini; şaşılık veya ambliyopi aile öyküsü, refraksiyon kusurları (anizometropi ya da yüksek kırma kusuru), prematüre (<32 hafta), düşük doğum ağırlığı (<1500), nörolojik hastalıklar ve gelişimsel bozukluklar oluşturur (1, 70).

2.3.4. Ambliyopide Görsel Sistem Yapısı ve Gelişimi

Görmenin ilk basamağında retinaya gelen ışık fotoreseptörler tarafından elektriksel uyarıya dönüştürülür, ikinci basamağında ise oluşan elektriksel uyarı kortekste yer alan görme merkezlerine optik sinir ile iletilir. Görsel bilginin değerlendirildiği temel subkortikal alan LGN'dir. Görme refleksleri optik sinir aracılığıyla pretektal alana ve süperior kollikulusa projekte olurken görsel algı LGN'a projekte olur.

Retinada P ve M gangliyon hücreleri olmak üzere iki çeşit gangliyon hücresi bulunmaktadır. P gangliyon hücreleri renklere, yüksek uzaysal frekansa, ince iki nokta ayrımına ve ince stereopsise duyarlıdır ve LGN'un parvosellar kısmına projekte olur (71). Foveadan görme uyarılarını alan ve yüksek görme keskinliğini sağlayan P ganglion hücreleridir, dolayısıyla P nöronları santral görme alanından ve foveadan görme uyarılarını alır. M gangliyon hücreleri ise harekete, kaba binoküler ayrıma ve kaba stereopsise duyarlıdır ve LGN'un magnosellüer kısmına projekte olur (71). Parafoveal ve periferal retinadan görme uyarıları alır. M ve P hücrelerinin nükleusları

LGN ‘de bulunur ve magnosellüer yol görsel objenin nerede olduğunu, parvosellar yol ise ne olduğunu algılar (72).

LGN’dan primer görme korteksine (Broadman 17.alanı = V1) projekte olan postsinaptik nöronlar optik radyasyoyu oluşturur. Primer görme korteksi, kalkarin fissür alanında, her bir oksipital korteksin medial bölümünde yer alır ve görme sinyallerinin son değerlendirildiği noktadır. Primer görme korteksinde retinanın üst bölümü yukarıda, alt bölümü de aşağıda temsil edilir ve görme keskinliğinde önemli olan fovea perifer retinaya göre daha fazla geniş alanda temsil edilir. Striat kortekste, magnosellüer yol parietooksipital bölgeye, parvosellar yol temporooksipital bölgeye projekte olur ve iki bölgede birbiriyle etkileşim halindedir. Burada oluşan sekonder sinyaller, görme anlamlarının analizi için görsel assosiasyon alanlarına (V2 = Brodmann’ın 18 Alanı, V3, V4, V5) gönderilir.

Görme alanındaki bütün konumlar, görme korteksinde dikey uyum sütunları halinde temsil edilir ve oküler baskın sütunlar bulunur (73). Görme korteksinde bir gözden gelen görsel bilgiyi alan hücreler ile diğer gözden gelen görsel bilgiyi alan hücreler ard arda dizilir. Bu dizilim sayesinde iki gozden gelen görsel bilgi birleştirilerek (oküler baskın sütunlar) görsel bilgi çeşitli konumlarda (uyum sütunları) algılanır ve renk hakkındaki bilgiyi şekil ve hareketle ilgili olandan ayırt edilir (73).

Hubel ve Wiesel Nobel ödülü aldıkları çalışmalarında görme gelişimi açısından kritik periyod olduğunu göstermişlerdir (22). Doğumda santral sinir sisteminde görme yolları ve merkezlerinin gelişimi tamamlanmamıştır ve normal görme gelişiminin devam etmesi için görme sisteminin aynı netlikte ve benzerlikte uyaranlar alması gerekmektedir (22, 74). Nöral plastisitenin devam ettiği bu dönem, görsel deneyimler ile kortikal nöronların fonksiyonel özelliklerinin değişebildiği dönemdir ve ambliyopi gelişimi açısından kritik periyodu oluşturur (20, 21). Bu dönem görme sisteminin normal gelişimdeki genikülokortikal aksonların olgunlaştıkları ve oküler dominans sütunları şeklinde organize oldukları döneme karşılık gelmektedir (75). Görme korteksinin gelişebilmesi için her iki gözden gelen görüntülerin benzer şekil ve büyüklükte olması ve görme yollarının görme uyarılarını kortekse sağlıklı bir şekilde iletmesi gerekmektedir (76). Görme gelişiminin insanda ne kadar süre devam ettiği ile ilgili araştırmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Bazı kaynaklarda kritik periyodun 6-7 yaşına kadar devam ettiği belirtilirken başka kaynaklarda bu sürenin 10-

12 yaşına kadar sürdüğü belirtilmektedir (3, 74, 77). Ambliyopi gelişimi açısından en önemli risk faktörü immatür görme sistemidir ve ambliyopi risk faktörlerine maruz kalınan zaman ve maruziyet süresi önemlidir (21, 22). Gelişmekte olan beyin son derece duyarlıdır ve yaşamın ilk yıllarında ambliyopi risk faktörlerine maruz kalmak daha kısa sürede görme kaybıyla sonuçlanmaktadır (22). Çocuklar ilk 2-3 yıl içinde özellikle de görmenin en hızlı geliştiği ilk 6 ay içinde ambliyopi risk faktörlerine çok duyarlıdır, daha geç başlangıçlı ambliyopide tedaviye daha olumlu yanıt alınır (78). Kritik periyodda ambliyopi tedavisi ile görme keskinliğinde artış sağlanabilir ve farklı görsel fonksiyonlar için bu süre farklıdır (20, 78). Spektral sensitivite açısından kritik periyod 3-6 ay, uzaysal rezolüsyon açısından 2 yıl iken binoküler fonksiyonlar açısından kritik periyod 6-12 yaşına kadar sürmektedir (20). Dolayısıyla stereopsis gelişimi açısından kritik periyod çok daha erken tamamlanırken görme keskinliği açısından bu süre daha uzundur. Erişkin yaşta sağlam gözlerini herhangi bir nedenle kaybeden ambliyop olgularda, ambliyop gözde görme artışı olduğunu ve 7 yaş sonrasında ambliyopi tedavisine cevap veren olguların olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (79, 80). Bu bulgular nöral plastisitenin erişkin yaşta azalmakla birlikte devam ettiği fikrini desteklemektedir.

2.3.5. Ambliyopi Patofizyolojisi

Görme gelişiminin devam ettiği dönemde, her iki gözden gelen ve füzyon yapılamayan görsel bilgiyi taşıyan nöronların yarışması nedeniyle, kortikal görme merkezlerinde fiksasyon yapan göz dominant hale gelirken, fiksasyon yapmayan gözden gelen uyarıların kronik olarak kortikal baskılanması (supresyonu) sonucunda ambliyopi geliştiği kabul edilmektedir (18, 81). Ambliyopi gelişiminde temel olarak rol oynayan faktörler foveada görsel uyarı yoksunluğu (deprivasyon) ve anormal binoküler etkileşim ve yarışmadır (supresyon-inhibisyon). Her iki gözde aynı yönü paylaşan retinal noktalar korrespondan noktalardır. Korrespondan retina noktalarının uyarılması ile oluşan görüntüler füzyon sayesinde kortekste birleştirilerek, tek bir görüntü olarak algılanır. Füzyon oluşabilmesi için görüntülerin benzer şekil ve büyüklükte olması gerekmektedir. Her iki gözün şaşılık nedeniyle korrespondan olmayan retinal elemanlarının uyarılması sonucu diplopi oluşur. Korrespondan

noktaların farklı cisimler tarafından eş zamanlı uyarılması üst üste binmiş iki ayrı görüntünün algılanmasına neden olur ve konfüzyon olarak adlandırılır. Diplopi, konfüzyon ve bulanık görüntü, binoküler koşullarda gözlerden birinde oluşan görüntünün aktif kortikal inhibisyonuna neden olarak supresyon ile sonuçlanır. Aynı gözde sürekli foveal supresyonun varlığı, retinal yarışı engelleyerek duyusal baskılanmaya ve binoküler görmenin gelişmemesine neden olmaktadır. Görme korteksinin sağlıklı gelişebilmesi için görme yolları ve gözün kortekse görme uyarılarını sağlıklı bir şekilde iletebilmesi gerekir (18, 22, 76, 81).

Hubel ve Weisel, yeni doğmuş kedilerin göz kapaklarının sütürasyonu ile deprivasyon ambliyopisi oluşturdukları hayvan modellerinde; normal gözden gelen uyarılara normal kortikal cevap oluşurken, ambliyop gözden gelen uyarılara kortikal cevabın azaldığını, LGN hücrelerinde atrofi oluştuğunu ve aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (18, 19). Primer görme korteksinde, ambliyop gözden gelen uyarıları alan kortikal hücrelerin azaldığı, LGN'de oküler baskın sütunların değiştiği saptanmıştır ve kortikal hücrelerin binoküler fonksiyonları kazanabilmesi için her iki gözden aynı netlikte ve benzerlikte uyaranlar alması gerektiğini bildirmişlerdir (18, 19, 81).

Yeni doğmuş kedilerin ve maymunların göz kapaklarının dikilerek deprivasyon ambliyopisi oluşturulduğu hayvan modellerinde primer görme korteksinde; kortikal hücrelerin çoğunun dominant gözden gelen uyarılara cevap verdiği; ambliyop gözden gelen uyarıları alan kortikal hücrelerin azaldığı ve ambliyop gözden gelen uyarılara oluşan kortikal cevabın azaldığı saptanmıştır (18, 82, 83).

Hayvan modellerinde kortikal eksikliklere ek olarak, dominant gözlere kıyasla görsel deprivasyonun olduğu ambliyopik gözlerde LGN'taki tabakaların daha az geliştiği, LGN hücrelerinde atrofi oluştuğu, aktivitesinin azaldığı, LGN'de oküler baskın sütunların değiştiği, sinaps sayısının azaldığı ve morfolojisinin değiştiği gösterilmiştir (19, 84).

von Noorden ve ark. insanlarda yaptıkları histopatolojik çalışmalarda şaşılığa ve anizometropiye bağlı ambliyopide de benzer şekilde ambliyopik gözden uyarı alan LGN'daki hücre boyutlarında küçülme olduğunu göstermişlerdir (23, 24). Yapılan histopatolojik çalışmalarda ise retinada anatomik olarak değişiklik saptanmamıştır (19, 25).

Hayvan modellerinde görme deprivasyonunun; görme korteksi ve LGN'ta etkisinin daha fazla olduğu kritik bir period olduğu, ancak erişkin hayvan modellerinde benzer değişikliklere yol açmadığı belirtilmiştir ve kritik periodda kortikal hücrelerin binoküler fonksiyonları kazanabilmesi için benzer şekil ve büyüklükte uyaranlar alması gerektiği bildirilmiştir (22). Şaşılığa ve anizometropiye bağlı ambliyopik maymunların görme korteksinde her iki gözden gelen sinyallerin kombinasyonunun sağlıklı maymunlardan farklı olduğu, ambliyop maymunlarda kortekste binoküler aktivitede baskılanma ve ambliyop göze bağlı kortikal aktivitede ambliyopi şiddetiyle uyumlu bir azalma olduğu gösterilmiştir (85).

Hayvan modellerinde erken postnatal dönemde görme korteksinin ablasyonunun ipsilateral temporal ve kontralateral nasal retinada ganglion hücrelerinde dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir ve bu dejenerasyonun özellikle kontralateral nasal retinada ve tek sinaps hedefi dorsal LGN olan ganglion hücre alt tiplerinde daha fazla olduğu, farklı sinaptik kollateralleri olan ganglion hücrelerde dejenerasyonun daha az izlendiği belirtilmiştir (86-88).

Ayrıca hayvan modellerinde görsel deneyimin doğum sonrası retina farklılaşmasını şekillendirdiği; görsel deprivasyonun primer görme korteksinde ve retinada gen ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu, retinada fonksiyonel, hücresel ve moleküler seviyelerde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (31, 89, 90).

Nöral plastisite dönemi, değişken çevrenin optimal bir nöral temsilini oluşturmak için nöral devrelerin geliştiği ve deneyimlerle yeniden yapılandırıldığı dönemdir. Hayvan modellerinde bu dönemde görsel deprivasyonun primer görme korteksi ve retinada gen ekspresyonunu etkileyerek hücresel, moleküler ve fonksiyonel seviyelerde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (31, 89, 90). Retinada ve diğer organlarda beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi büyüme faktörlerinin hücre çoğalmasını, promitotik ve apoptotik genlerin ekspresyonunu etkilediği ve monoküler deprivasyonun büyüme faktörlerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (91-94).

İnsanlarda yapılan görüntüleme çalışmalarında; fonksiyonel MRG, PET, MEG ile ambliyopik gözden uyarı alan parvoselüler yolda, primer ve sekonder görme kortekslerinde aktivite azalması olduğu gösterilmiştir (26). Diffüzyon MRI ile yapılan

çalışmalarda ambliyop gözlerde talamokortikal yolların yapısının kontrol grubundan farklı olduğu saptanmıştır(95, 96). Elektrofizyolojik yöntemlerle (Görsel uyarılmış potansiyel - VEP) ambliyopik gözlerde amplitud azalması ve latansda uzama olduğu saptanmıştır (30). Başka bir çalışmada ambliyopik gözlerde patern VEP'te parvoselüler yolun selektif olarak etkilendiği, magnoselüler yolun sağlıklı kontrollerden istatistiksel anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (97).

2.3.6. Ambliyopi Etyolojisi

Tek taraflı ve çift taraflı ambliyopiye neden olan faktörler farklılık gösterir. Anizometropisi ve/veya şaşılığı olan çocukların yarısında ambliyopi geliştiği saptanmıştır ve tek taraflı ambliyopi etyolojisinin en sık nedenlerini; şaşılık, anizometropi veya şaşılık ve anizometropinin birlikteliği oluşturmaktadır (17, 98). Yapılan bir çalışmada ambliyopi nedenlerinin yaklaşık %38'ini şaşılık, %37'sini anizometropi, %24'ünü ise anizometropi ve şaşılığın birlikte oluşturduğu saptanmıştır (17). Pupil aralığını kapatan pitoz, uzun süreli tek taraflı blefarospazm, kornea opasiteleri, katarakt, vitreus bulanıklığı, uzun süreli kontrolsüz kapama ve atropinizasyon daha tek taraflı ambliyopinin daha az sıklıkla görülen diğer nedenleri oluşturur.

İki taraflı ambliyopinin en sık nedenlerini ise bilateral düzeltilmemiş yüksek hipermetropi, miyopi veya astigmatizmanın (izoametropik ambliyopi) oluşturduğu saptanmıştır (4, 99-101). Yapılan çalışmalarda olguların % 78'inde etyolojide yüksek hipermetropi ve astigmatizma olduğu saptanmıştır (102). İki taraflı ambliyopiye neden olan diğer faktörler ise; görsel deprivasyon, bilateral eşit yoğunlukta katarakt veya pitozdur.

2.3.7. Ambliyopi Sınıflandırılması

Ambliyopinin etyolojiye göre sınıflandırılması şu şekildedir:

1- Şaşılık ambliyopisi

2- Refraktif ambliyopi

3- Deprivasyon ambliyopisi

4- Organik ambliyopi

5- İdiyopatik ambliyopi

2.3.7.1. Şaşılık Ambliyopisi

Şaşılığı olan hastalarda kayan gözden gelen uyarıların supresyonu ile ambliyopi oluşmaktadır. Şaşılık hastaları içinde ezotropya hastalarında, ekzotropya hastalarına göre ambliyopinin daha sık görüldüğü saptanmıştır ve bunun fiksasyon tercihine bağlı olabileceği belirtilmiştir (65). İntermitan ve alternan kaymalar nadiren ambliyopiye neden olmaktadır ve ekzotropyası olan hastalarda sıklıkla alternasyon ve intermitan kayma görülmektedir. Ezotropyası olan hastalarda yüksek oranda ambliyopi gelişiminde etkili olan diğer faktör retinokortikal projeksiyonların nazotemporal asimetrisidir. Ezotropyada kayan gözün foveası, diğer gözün daha kuvvetli temporal yarısı ile rekabet halindedir. Ekzotropyada ise kayan gözün foveası, diğer gözün daha zayıf nasal yarısı ile rekabet halindedir (103). Vertikal kayma durumunda genellikle anormal baş pozisyonu ile füzyon yapılabildiği için daha az ambliyopi gelişmesi beklenir (104). Daha küçük yaşta başlayan şaşılık, ambliyopi açısından daha yüksek risk taşır. Şaşılık ile birlikte olan ambliyopide ekzantrik fiksasyon da görülebilir. Ekzantrik fiksasyonda, ambliyop göz fovea dışındaki bir alanı fiksasyon için kullanılır Ekzantrik fiksasyon ezotropyada nazalde yer alırken ekzotropyada temporalde yer alır ve ekzantrik fiksasyonun derecesi ile görme keskinliği orantılı değildir.

2.3.7.2. Refraktif Ambliyopi

Refraksiyon kusuruna bağlı gelişen ambliyopi, anizometropik ve izoametropik olarak iki grupta değerlendirilir. Anizometropik ambliyopi, her iki gözdeki refraksiyon kusurunun birbirinden farklı olması sonucu oluşur ve görüntünün bir gözün retinasının dışında odaklanmasına neden olur. İzoametropik ambliyopi ise her iki gözde optik düzeltme uygulanmamış, simetrik, yüksek dereceli refraksiyon kusuru varlığında, her iki foveada net görüntü oluşamamasına bağlı oluşur ve bilateral ambliyopiye neden olur. Hipermetropi için ≥4 D, miyopi için ≥5D, astigmatizma için ≥+/- 2,5 D lik kırma kusuru olduğunda ambliyopi riski artmaktadır.

Düzeltilmemiş yüksek astigmatizmaya bağlı tek taraflı veya her iki gözde meridyonel ambliyopi görülebilir ve genellikle 3 yaşından sonra görülmektedir. Dikey meridyende kırıcılık daha fazla ise kurala uygun astigmatizma, yatay meridyende kırıcılık daha fazla ise kurala aykırı astigmatizma adını alır. Kurala aykırı astigmatizma ve oblik astigmatizma, meridyonel ambliyopi açısından daha yüksek riskidir.

Anizometropi; iki gözün kırma gücünün farklı olmasıdır ve foveaya düşen görüntülerin boyut ve niteliklerindeki farklılık nedeniyle daha yüksek ametrop olan gözde supresyona yol açarak ambliyopiye neden olur. Tek taraflı olarak kırma kusurunun: hipermetropi için ≥1 D, astigmat için ≥+/-2D, miyopi için ≥3D olması ambliyopi açısından riski arttırmaktadır. Anizometropi için genel olarak kabul edilen iki göz arasında 1 D sferik veya silendirik kırma kusuru farkı olmasıdır ve fark arttıkça ambliyopi riski de artmaktadır.

Anizomiyopiye kıyasla daha düşük düzeydeki hipermetropik ve astigmatik fark ambliyopiye yol açabilir (105). Akomodasyon her iki gözde eş zamanlı olarak eşit miktarda oluşur ve gözler birbirinden bağımsız akomodasyon yapamazlar. Anizohipermetropide, daha az hipermetropik gözün foveasında net bir görüntü oluştuğunda daha hipermetropik gözdeki görüntünün netleşmesi için akomodasyonu sağlayan bir uyaran yoktur. Dolayısıyla daha hipermetropik olan gözde hiçbir zaman net görüntü oluşmadığı için ambliyopi gelişme riski yüksektir. Anizomiyopide yakın görme daha az etkilendiğinden ve çocuğun ilgi alanı yakında olduğundan ambliyopi riski anizohipermetropiye göre daha düşüktür. Anizomiyopide 3 D ve üzerindeki farklarda ambliyopi riski artmaktadır (106).

Anizometropi tedavisinde ambliyopi riskini azaltmak için her iki gözde tam optik düzeltme yapılarak net retinal görüntü oluşturmak amaçlanır. Şiddetli anizometropide kırma kusuru düzeltildikten sonra her iki gözün retinasında oluşan görüntüler arasında büyüklük farkı ortaya çıkar ve bu duruma "anizekoni" denir. Anizekoni de ambliyopi açısından risk taşıyan bir faktördür (107).

Anizometropik ambliyopi, şaşılık ambliyopisiyle birlikte bulunabilir. Bu durumda ambliyopinin primer (anizometropiye bağlı), sekonder (şaşılığa bağlı) veya ikisinin bir kombinasyonu olup olmadığını ayırmak güçtür.

2.3.7.3. Deprivasyon Ambliyopisi

Hayvan modellerinde kortikal hücrelerin binokülarite fonksiyonunu kazanılabilmesi için her iki gözden görsel uyarı gelmesi gerektiği gösterilmiştir (22). Deprivasyon ambliyopisi, hayatın erken döneminde bir veya her iki gözün normal görsel uyarıdan yoksun kalması sonucunda gelişir. Optik aksı kapatan konjenital katarakt, kornea opasitesi, pitozis, göz kapağı hemanjiomu, uzun süreli kapama tedavisi gibi etyolojik faktörler deprivasyon ambliyopisine neden olabilir (65, 108). Deprivasyon ambliyopisi, en ağır görme kaybına yol açan ve tedavisi en zor olan ambliyopi tipidir. Tüm ambliyopik olguların yaklaşık %3' ünü oluşturur ve en nadir görülen alt gruptur (3, 108). Ambliyopinin seviyesi optik aksı kapatan patoloji ortadan kaldırıldığında ve eşlik eden kırma kusuru tam olarak düzeltildiğinde belirlenebilir. Pupil aralığını kapatan 3 mm den büyük lens opasiteleri deprivasyon ambliyopisinin günümüzde sık nedenidir ancak retinoskopi yapılmasına olanak veren küçük polar kataraktlar çoğunlukla anizometropiye ve buna bağlı hafif ve orta dereceli ambliyopiye neden olurlar veya görme gelişimini etkilemezler. Monooküler deprivasyon ambliyopisi, binoküler deprivasyon ambliyopisine kıyasla daha derin görme kaybı yapar. Binoküler doğumsal kataraktlarda ameliyat için 10. haftaya kadar beklenebilir ancak iki göze yapılan ameliyatların arasında geçen süre 1 haftadan daha uzun olmamalıdır. Daha önce ikinci gözün ameliyatı yapılana kadar her iki göze kapama önerilirken günümüzde bu uygulama santral görme yollarının gelişimini olumsuz etkilediği için yapılmamaktadır (105). Deprivasyon ambliyopisine şaşılık ve duyusal deprivasyon nistagmusu eşlik edebilir.

2.3.7.4. Organik Ambliyopi

Organik ambliyopi bir çeşit deprivasyon ambliyopisidir ve organik ambliyopiyle deprivasyon ambliyopisi arasında tam bir ayrım mevcut değildir. Mikroftalmi, kolobom, optik sinir hipoplazisi gibi gözdeki ve görme yollarındaki patolojilerde veya kortikal nedenlere bağlı patolojilerde görülen ambliyopi ile ilişkili görme kaybıdır. Kushner optik sinir hipoplazisi ve optik sinir kısmi kolobomu olan hastaların da kapama tedavisine cevap verdiğini ve görme kaybında hem organik

patolojinin, hem ambliyopinin etkisi olduğunu bildirmiştir (109, 110). Kırma kusurunun düzeltilmesi ve ambliyopi tedavisinden sonra düzeltilemeyen görme kaybı organik patolojiye bağlı olan görme kaybıdır ve organik ambliyopide görme kaybının geri döndürülmesi zordur (108). Bu nedenle bazı organik patolojilerde görme kaybının sadece organik patolojiden kaynaklanmadığını, işlevsel görme kaybının da birlikte bulunduğu göz önüne alarak ambliyopi tedavisi ihmal edilmemelidir.

2.3.7.5. İdiyopatik Ambliyopi

Şaşılık, düzeltilmemiş kırma kusuru, görsel deprivasyon gibi ambliyopiye neden olabilecek neden tespit edilemeyen kişilerde görülen tek taraflı ambliyopidir. Diğer ambliyopi tiplerinde olduğu gibi sağlam göze kapama yapılmasıyla görme keskinliğinde artma görülürken, tedavi bırakıldığında görme keskinliği tekrar azalabilmektedir. Çok nadir görülür ve olası patolojik etkenler ekarte edildikten sonra idyopatik ambliyopi tanısı konulabilir (111). Bebeklik döneminde olup ve sonraki dönemde düzelmiş astigmatizma ve anizometropinin etken olabileceği ileri sürülmüştür (111).

2.3.8. Ambliyopide Klinik Özelikler

Klinik olarak tek taraflı ambliyopi iki göz arasında EİDGK açısından 2 sıra veya daha fazla fark olması, iki taraflı ambliyopi ise 5 yaş üzerinde her iki göz EİDGK $\leq$ 0,7 olması olarak kabul edilmiştir (8).

Yapılan çalışmalarda ambliyopinin % 59 ile % 95 arasında değişen oranlarda tek taraflı görüldüğü, daha az sıklıkla her iki gözü de etkileyebileceği bildirilmiştir (4, 12-16, 100, 101, 112).

Ambliyopi hastalarına, harfler tek tek okutulduğunda elde edilen EİDGK, tüm sıra olarak gösterildiğinde elde edilen EİDGK'den daha iyidir ve buna kalabalıklaşma fenomeni adı verilir.

Nötral dansite filtresi, şekil üzerine düşen ışık miktarını azaltarak normal gözlerde görme keskinliğini azaltmaktadır. Bu filtreyle organik santral retinal lezyonlarda ve glokomda görme keskinliğinde belirgin azalma izlenirken, ambliyopide

azalma olmaz hatta bir miktar artış görülebilir (113). Ambliyop hastalarda, nötral dansite filtresi konulduğunda ambliyopik göz ve ambliyop olmayan göz arasındaki görme keskinliği farkının azalması özgün bir bulgudur ve ambliyopiyi organik retinal lezyonlar ve glokomdan ayırma olanağı sağlar (113).

Ambliyopide klinik olarak görme keskinliğinin yanı sıra görme sisteminin kontrast duyarlılık, füzyon ve stereopsis gibi daha karmaşık fonksiyonlarında da etkilenme olmaktadır (9-11). Supresyon; gözlerden birinde oluşan görüntünün aktif kortikal inhibisyonuna bağlı oluşur dolayısıyla binoküler koşullarda oluşmaktadır. Ambliyopide binoküler fonksiyonların bozulduğu bilinmektedir ve stereopsis ilk bozulan görsel fonksiyonlardan olduğu için görme sistemi patolojilerinin erken tanınması amacıyla küçük çocuklarda stereopsis testlerinin tarama testi olarak kullanılabileceği de ileri sürülmüştür.

Ambliyopide kontrast duyarlılık ölçümlerinde de etkilenme olmaktadır. Şaşılığa bağlı ambliyopide yüksek frekanslarda değişen ölçülerde azalma izlenirken, anizometropiye bağlı ambliyopide tüm kontrast duyarlılık frekanslarında azalma izlenmektedir (114, 115). Derin ambliyopide ekzantrik fiksasyon eşlik edebilir.

2.3.9. Ambliyopi Tedavisi

Ambliyopi tedavisinde başarıyı etkileyen en önemli faktörler hastanın tedavi başlangıcındaki yaşı ve görme keskinliğidir, teşhis konulduğunda yaşı ne kadar küçükse ve görme keskinliği ne kadar yüksekse, tedavi başarısı o kadar iyidir. Ambliyopi tedavisinde; supresyonu engellemek için ambliyopiye yol açan etyolojik faktörlerin ortadan kaldırılması, görsel uyaranın kalitesinin yükseltilmesi ve her iki gözün retinasında net görüntünün oluşturulması amaçlanır. Gelişmekte olan beyin ambliyojenik faktörlere çok duyarlıdır, bu nedenle ambliyopi tedavisinde başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden biri tedavinin erken yaşta başlanmasıdır. Tüm ambliyopi çeşitlerinin tedavisinde ilk olarak yapılması gereken sikloplejili retinoskopi yapılarak eşlik eden refraksiyon kusurunun belirlenmesi ve düzeltilmesidir. Tedavide her iki gözdeki EİDGK'ni tam düzeyine çıkarmak amaçlanır. Gözlük verilerek refraksiyon kusurunun düzeltilmesi ile 18. haftaya kadar refraktif adaptasyon ile görme artışı sağlanabilmektedir (105). Bu nedenle öncelikle eşlik eden refraksiyon

kusuru tespit edilip tam olarak düzeltilmelidir ve refraktif adaptasyon ile görme artışı sağlanamadığı tespit edildikten sonra ambliyopi tanısı konulmalıdır. Ambliyopi tedavisindeki yaklaşımlar:

1. Kapama tedavisi
2. Penalizasyon tedavisi
3. Sistemik ilaçlar
4. Cerrahi tedavi

2.3.9.1. Kapama Tedavisi

Ambliyopi tedavisinde en etkili ve en çok uygulanan tedavidir. Daha kötü gören gözden gelen uyarıların aktif kortikal inhibisyonuyla supresyon gelişmesini engellemek amacıyla; daha iyi gören göz kapatılarak daha az gören ambliyop gözün görmesini arttırmak amacıyla çalıştırmak tedavinin temelini oluşturur. Kapama için yara bandı şeklinde tasarlanmış kapama bantları kullanılabilir. Banda karşı alerjisi olanlarda gözlüğe takılan kapama bantları veya film (Bangarter filtresi) kullanılabilir. Kapama uygulanırken açık kalan gözü çalıştırmak amacıyla kitap okuma, küçük şekillerin içini boyama gibi yakın görme çalışmaları yapılması önerilmektedir. Literatürde ambliyopi tedavisinde farklı kapama tedavi yöntemleri bildirilmiştir ve bazı çalışmalarda, görme keskinliği artışının toplam kapama miktarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Kapama tedavisi uygulanırken görme keskinliği artışının %80'inin ilk 6 hafta içinde olduğu bildirilmiştir (116). Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG) tarafından yapılan bir çalışmada; ağır ambliyopisi olan hastalarda 6 saat/gün kapama tedavisi ile tam gün kapama tedavisi karşılaştırılmış ve 4 aylık tedavi sonrası iki grup arasında görme keskinliği değişimi açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (117). PEDIG tarafından yapılan diğer bir çalışmada orta derece ambliyopisi olan hastalarda 2 saat/gün kapama ve 6 saat/gün kapama tedavisi sonrası görme keskinlikleri değişimi açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (118). Yapılan çalışmalarda, daha kısa süreli kapama tedavisinin bazı çocuklarda maksimum iyileşme için yeterli olması, görme keskinliğinin iyileşmesinde optimal bir sürecin olması ve bunun okülokortikal yollardaki biyokimyasal aktivitelere bağlı olması şeklinde yorumlanmıştır (117, 119, 120). Anizometropiye bağlı, şaşılığa bağlı,

anizometropi ve şaşılığa bağlı ambliyopi tiplerinde; farklı sürelerde (tüm gün veya günün bir kısmında) kapama tedavisi sonrası, tedavisi sonuçlarını etkileyen klinik risk faktörlerini değerlendiren bir çalışmada; son görme keskinliğine etki eden istatistiksel olarak anlamlı tek faktörün başlangıç EİDGK olduğu saptanmıştır (121).

Tam gün kapama, kısa süreli kapama ve kısmi kapama olmak üzere klinikte kullanılan başlıca üç tip kapama tedavisi vardır. Tam gün kapamaya hasta uyumu daha azdır, bebeklerde ve küçük çocuklarda uygulandığında kapatılan gözde iatrojenik deprivasyon ambliyopisi gelişimi açısından risk taşır. Bu nedenle sadece ağır ambliyopi hastalarında veya füzyon potansiyeli olmayan hastalarda uygulanabilir. Kısa süreli kapama, binoküler görmeye olanak sağladığından özellikle binoküler görmesi olan çocuklarda tercih edilmelidir. Kısmi kapamada; iyi gören gözün önüne görme keskinliğini önemli ölçüde azaltan ancak görmesine izin veren, optik dansite filtreleri, tırnak cilası, kontakt lens bir yöntemler kullanılır. Kapama tedavisi ile görme keskinliği artışı sağlandıktan sonra idame tedavisi olarak uygulanabilir ancak tedavi sonrasında görme keskinliği artışında gerileme saptanırsa tekrar görme keskinliğini arttırmak için kısa süreli kapama tedavisi yapılabilir. Kısmi kapamada da iatrojenik deprivasyon ambliyopisi gelişme riski göz ardı edilmememelidir ve yaşı daha küçük olan hastalar sık aralıklarla takip edilmelidir. Kapama tedavisine görme keskinliği her iki gözde eşitlenene dek veya kayma ile birlikte olan olgularda alternan fiksasyon yapana dek devam edilmelidir. Kapama tedavisinin gün içinde ne kadar süre ve toplamda ne kadar süre uygulanması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur bu nedenle kapama tedavisi süresi hastanın yaşı, ambliyopinin derinliği, ailenin ve çocuğun uyumuna ve tedaviye verilen yanıta göre hekim tarafından belirlenir (122).

2.3.9.2. Penalizasyon Tedavisi

Penalizasyon ambliyopi tedavisinde ilk kez Vort tarafından kullanılmıştır, ambliyop gözün güçlü fiksasyonunu sağlamak için sağlam gözün görmesinin sikloplejik ilaçla bulanıklaştırılması temeline dayanır. PEDIG tarafından yapılan çalışmada; 3- 7 yaş arası, orta derece ambliyopisi olan hastalarda, 6 saat/gün kapama tedavisi ile % 1'lik atropin 1 damla/gün tedavisi karşılaştırılmış ve 4 aylık tedavi sonrası iki grup arasında görme keskinliği değişimi açısından anlamlı fark olmadığı

saptanmıştır; ancak hasta uyumunun atropin penalizasyonunda daha iyi olduğu belirtilmiştir (123). PEDIG tarafından yapılan başka bir çalışmada; ciddi ambliyopisi olan hastalarda, günlük atropin kullanımı ile haftada 2 kez atropin kullanımı arasında görme keskinliği değişimi açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ve araştırmacılar tarafından hafta sonu atropin kullanımının günlük atropin kullanımı ile benzer etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (124). Penalizasyon ambliyopi tedavisinde kapama tedavisine uyum gösteremeyen hastalarda kullanılabilecek bir tedavi yöntemidir. Penalizasyonun hafif-orta dereceli ambliyopi hastalarında tercih edilmesi ve takipler sırasında hastanın ambliyop gözle fiksasyon yaptığından emin olunması önerilmektedir (105). Tedavi sürecinde ilaca karşı alerji gelişimi, intoksikasyon gibi ciddi ilaç yan etkileri açısından dikkatli takip edilmesi gerekmektedir.

2.3.9.3. Sistemik İlaçlar

Sistemik olarak kullanılan Levodopa ambliyopik gözde dopaminerjik fonksiyon üzerinden etki gösterrir. Levodopa, özellikle görme gelişimini tamamlamamış daha ileri yaştaki hastalarda ya da görmesi keskinliği kapama yapamayacak kadar düşük olan hastalarda görme keskinliğini arttırarak kapama tedavisine uyumu arttırmak amacıyla kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, ambliyopi tedavisinde karbidopa ve levodopa ile fiksasyon skotomlarında belirgin bir azalma olduğu saptanmıştır ancak görme keskinliği üzerindeki uzun dönemdeki etkisi tartışmalıdır (125-127). Kullanım süresi ve dozunun tam olarak belirlenmemiş olması ve yan etkileri kullanımını sınırlayan bir diğer nedendir. CDP-Cholin, Citicoline ve tiroid hormonları sistemik kullanım için önerilmiş ancak etkisi tam olarak gösterilememiş, yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlı ilaçlardır. Beta blokor ilaçların, norepinefrin sistemine etki ederek nöral plastisiteyi arttırdıkları ileri sürülmüştür (127).

2.3.9.4. Cerrahi Tedavi

Gelişmekte olan beyin ambliyojenik faktörlere son derece duyarlı olduğu için katarakt, korneal opasite veya pitozis gibi ambliyopi etyolojisinde rol oynayan patolojilere yönelik cerrahi tedavi en kısa sürede uygulanmalıdır. Şaşılığı bağlı

ambliyopi hastalarında şaşılık ameliyatı ile kaymanın düzeltilmesi tedavide etkilidir ancak cerrahi öncesi dönemde kapama tedavisi uygulayarak görme keskinliğini arttırmak, cerrahi başarıyı arttırmak açısından önemlidir (105). Tedavinin başarısız olduğu, yüksek kırma kusuru farkı nedeniyle düzeltmenin yeterli düzeyde yapılamadığı tek taraflı yüksek miyopi (≥6 PD) veya hipermetropi (≥ 3-6 PD) hastalarında gözlük ve kontakt lens seçenekleri ile sonuç alınamadığında refraktif cerrahi uygulanabilir (127-129).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grubu ve Veri Toplama

Çalışmaya Ağustos 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birimi'nde tek taraflı ambliyopi tanısıyla izlem ve tedavisi yapılmış olan 35 ambliyopi olgusunun 70 gözü ile rutin kontrol için polikliniğe başvuran sağlıklı 35 kontrol olgusunun 35 gözü olmak üzere toplam 105 göz dahil edildi ve bulguları kesitsel olarak değerlendirildi. Çalışma için etik kurul izni İ1-68-20 kayıt numaralı kararı ile Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak organize edildi ve yürütüldü. Ambliyopi kriteri olarak, tek taraflı ambliyopide iki göz arasında EİDGK açısından ≥ 2 sıra fark olması olarak kabul edildi.

Ambliyopi grubuna 18-45 yaş arasında tek taraflı ambliyopi tanısı ile takipli; etyolojisi anizometropi, şaşılık veya anizometropi ve şaşılığın birlikte olduğu hastalar dahil edildi. Deprivasyon ambliyopisine eşlik eden yapısal patolojilerin OKTA bulgularını etkileyebilmesi nedeniyle deprivasyon ambliyopisi hastaları değerlendirilmeye alınmadı. Oküler travma öyküsü olan, ön veya arka segment muayene bulgularında refraksiyon kusuru dışında oküler patolojisi olan, görme keskinliğini azaltan herhangi bir organik göz patolojisi olan; üveit, glokom, retina ve optik sinir hastalığı bulunan; diyabetik retinopati ve hipertansif retinopati gibi vasküler dansite değişikliğine sebebiyet verebilecek retinal vasküler hastalıkları bulunan, makula ve peripapiller alanda OKTA ölçümlerinde yanlış sonuca sebep olabilecek retinal patoloji ve skarları olan, daha önce göz içi cerrahi ve alt oblik geriletme ameliyatı geçiren, son 1 yıl içinde şaşılık ameliyatı geçiren, belirgin kornea veya lens opasitesi bulunan, nistagmusu olan, ekzantrik fiksasyonu olan, anizometropi ve şaşılık ambliyopisi dışında ambliyopi etyolojisi olan, bilateral ambliyopisi bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubuna 18-45 yaş arasındaki, emetrop, şaşılığı olmayan, görme keskinliği tam, ön ve arka segment muyeneleri doğal olan bireylerin sağ gözleri dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve kontrol grubunun OKTA tetkikiyle aynı gün değerlendirilmiş olan detaylı oftalmolojik muayene bulguları ve demografik

özellikleri kaydedildi. Tüm hastaların ve kontrol olgularının tıbbi kayıtlarından; cinsiyet ve yaş bilgileri, sferik, silindirik ve sferik ekivalan değerleri; EİDGK, alternan kapama prizma örtme testi ile kayma derecesi, göz hareketleri muayenesi, Worth 4 Nokta testi ve Titmus testi ile binoküler fonksiyonların düzeyi, biyomikroskobik ön segment ve dilate fundus muayene bulguları ve Carl Zeiss IOL Master V.7.1 Optical Biometri ile ölçülmüş AU ölçümleri kaydedildi. EİDGK değerlerinin logMAR karşılıkları belirlenerek kaydedildi.

Tüm hastaların ve kontrol olgularının RTVue XR spektrumlu alan SD-OKT cihazının AngioVue OKTA yazılımı (RTVue XR Avanti, Optovue, Inc., Fremont, CA) kullanılarak elde edilen 6x6 mm makula OKTA ve 4,5x4,5 mm disk OKTA görüntü kayıtları incelendi ve makula OKTA ile retinal FAZ alanı; YKP ve DKP'deki foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY; disk OKTA ile intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY ölçümleri kaydedildi. Tüm hastaların ve kontrol olgularının SD-OKT (RTVue XR Avanti, Optovue, Inc., Fremont, CA) ile SFK, RSLT kalınlığı ölçümleri kaydedildi.

Dahil edilen gözler; ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri (AG), ambliyop olmayan gözleri (AOG) ve kontrol grubu gözleri (KG) olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Ambliyop gözler, ambliyopi etyolojisine ve ambliyopi derecesine göre 3 alt gruba ayrılarak makula ve disk OKTA kantitatif verileri karşılaştırıldı ve alt gruplar içindeki ilişki değerlendirildi. Ambliyopi derecesine göre sınıflamada PEDIG ambliyopi tedavisi çalışmalarında ambliyop gözleri derecesine göre sınıflamada belirlenen EİDGK sınır değerleri logMAR'a çevrilerek kullanıldı (16, 117, 123, 124).

Ambliyop gözde logMAR ile EİDGK; 0,3'ün altında olan gözler hafif dereceli ambliyopi (HDC), 0,3-0,6 olan gözler orta dereceli ambliyopi (ODA), 0,6'nın üzerinde olan gözler ağır dereceli ambliyopi (ADA) olarak 3 gruba ayrıldı.

İki göz arasında sferik ve/veya silindirik farkın 1 D ve üzerinde olması anizometropi olarak değerlendirildi. Anizometropik ambliyopi (AA) grubuna şaşılığı olan hastalar, şaşılık ambliyopisi (ŞA) grubuna ise anizometropisi olan hastalar dahil edilmedi. Anizometropi ve şaşılığın birlikte olduğu hastalar anizometropi ve şaşılığa bağlı ambliyopi (AŞA) olarak ayrı bir gruba dahil edildi.

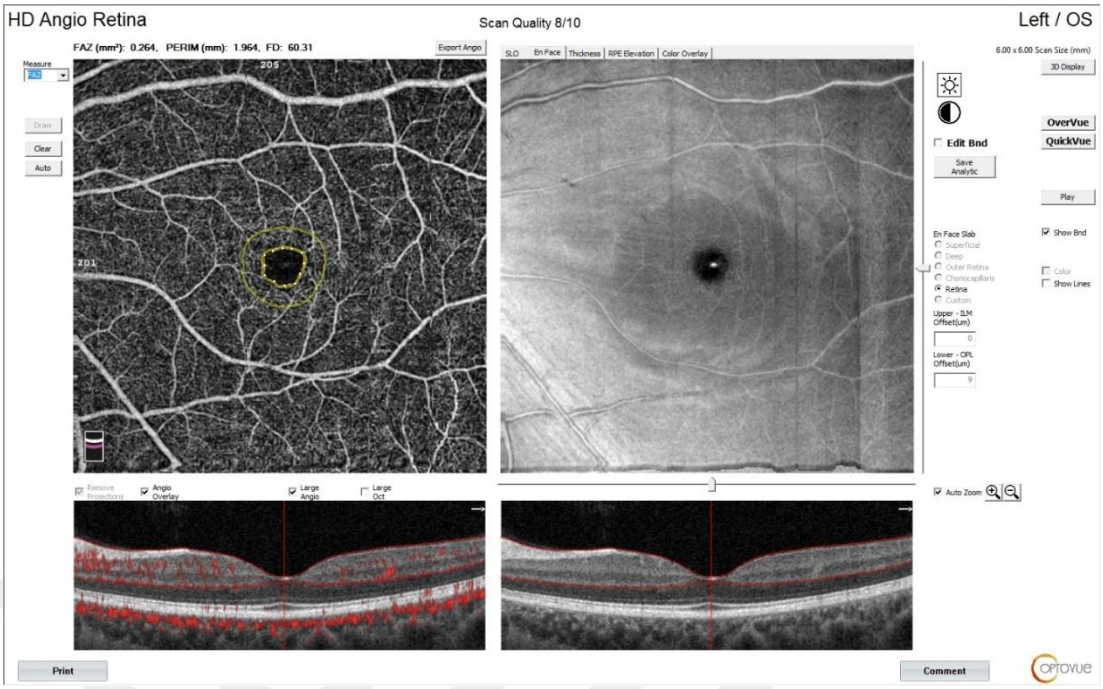
3.2. OKTA Görüntüleri ve Kantitatif Veriler

Araştırmaya dahil edilen tüm ambliyopi hastaları ve kontrol grubunun, RTVue XR spektrumlu alan SD-OKT cihazının AngioVue OKTA yazılımı (RTVue XR Avanti, Optovue, Inc, Fremont, CA) kullanılarak elde edilen OKTA görüntüleri kayıtlar üzerinden değerlendirilmiştir. Bu cihaz, 840 nm dalga boyu ışık kullanarak saniyede 70.000 A-mod tarama yapabilmektedir ve ardışık SD-OKT taramalar arasındaki OKT sinyal amplitüdündeki değişimleri ölçerek vasküler lümendeki hareketi algılamaktadır. Bu sayede OKTA hem yapısal hem de vasküler değişiklikleri görüntüleme olanağı sağlamaktadır. Parçalı spektrumlu amplitüd ilintisizleştirme anjiyografi (SplitSpectrum Amplitude Decorrelation Angiography-SSADA) algoritması sayesinde, ardışık OKT taramalarındaki her OKT taraması bir sonraki ile karşılaştırılarak sinyal/gürültü oranı yükseltilir ve daha kısa sürede, daha kaliteli görüntülerin elde edilmesini sağlanır. Günümüzde mevcut olan en yüksek kaliteli OKTA görüntüleri SSADA algoritması sayesinde elde edilmektedir ve AngioVue yazılımı ile taranan alandaki retinal vasküler yapılar, otomatize olarak segmente edilebilmektedir. Güncellenmiş yazılım ile DKP'deki yanlış kan akımı sinyallerini kaldırmak için 3D projeksiyon artefaktı kaldırma algoritmaları (Optovue, Inc.) uygulanmıştır. Tüm taramalar segmentasyonun doğruluğu açısından değerlendirilmiştir ve görüntü kalitesi endeksi ≥ 7 kayıtlar değerlendirmeye alınmıştır, düşük kaliteli taramalar analizden çıkarılmıştır.

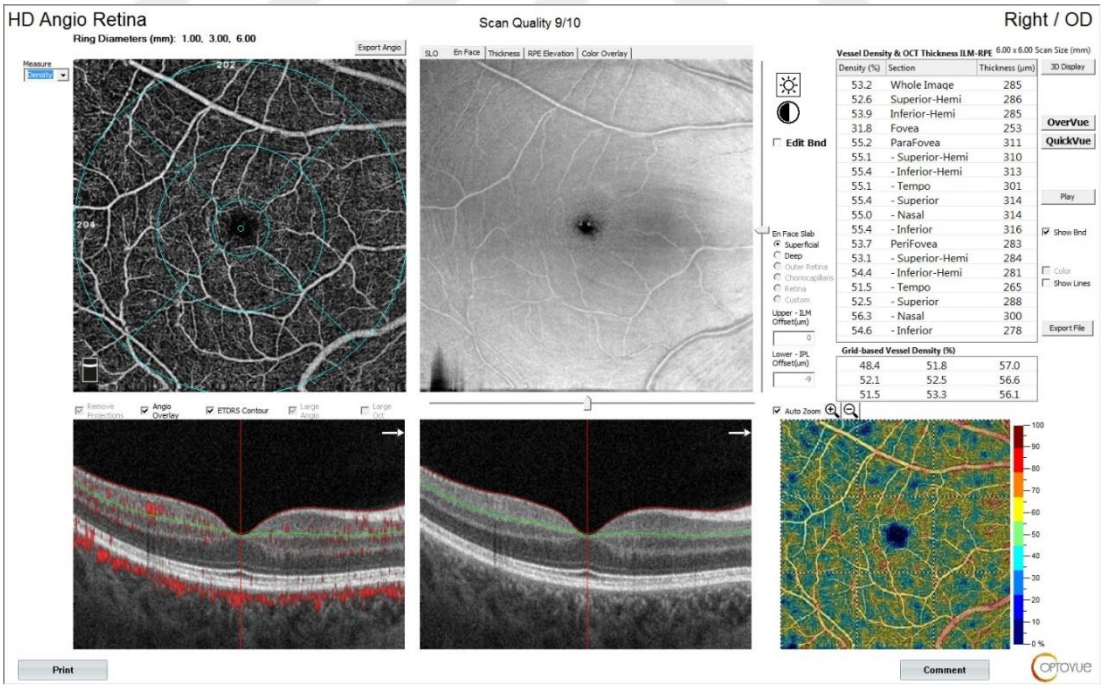
Kliniğimizde kullanılan OKTA yazılımı ile daha geniş alanları değerlendirme amacı ile 6x6 mm'lik makula OKTA ölçümleri yapılmaktadır ve ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 9 zon haritasının otomatik olarak fovea merkezli yerleştirilmesi ile ölçüm yapılacak kadranlar oluşturulmaktadır. İç içe geçmiş 3 halka görünümündeki bu yapıda; en iç kısımda bulunan 1 mm çaplı alan foveayı, ortadaki 3 mm çaplı halka ile en iç 1 mm çaplı halka arasındaki alan parafovea, ortadaki 3 mm çaplı halka ile en dışarıdaki 6 mm çaplı halka ile arasındaki alan perifoveayı, 6x6 mm'lik alan ise tüm kesit makula ölçümlerini temsil etmektedir. Retinanın vasküler tabakalarının segmentasyonu OKTA'da kullanılan yazılım tarafından iç limitan membran ve iç pleksiform tabaka arasında yer alan YKP; iç

pleksiform tabaka ve dış pleksiform tabaka arasında yer alan DKP olarak otomatik olarak oluşturulmaktadır. Kullanılan yazılım ile makula OKTA ölçümlerinden retinal FAZ alanı (Resim 3.1); YKP ve DKP'daki foveal, parafoveal, perifoveal ve tüm kesit makula ODY (Resim 3.2 ve 3.3) ölçümleri otomatik olarak hesaplanmaktadır. SFK cihazda, yazılım tarfından otomatik olarak ölmüştür (RTVue XR Avanti, Optovue, Inc., Fremont, CA).

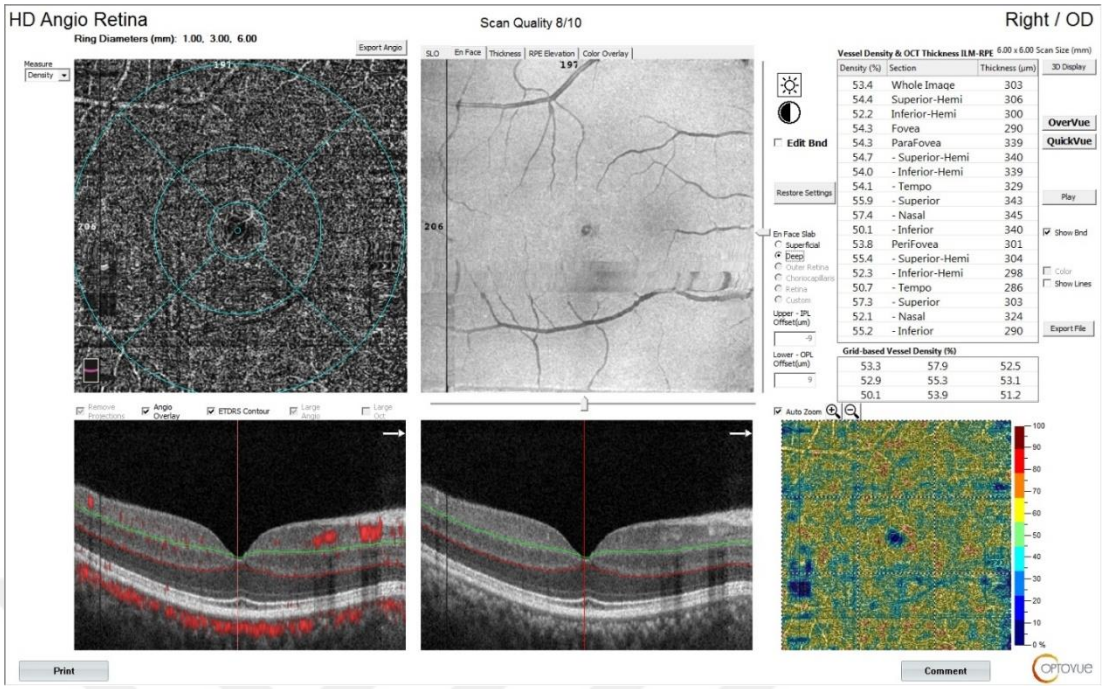
Kliniğimizde kullanılan OKTA sistemi ile disk OKTA ölçümleri, disk merkezini esas alan 2 mm ve 4 mm'lik iki halka kullanılarak gerçekleştirilmektedir ve toplam görüntü alanı olarak 4.5x4.5 mm'lik alan kullanılmaktadır. İki mm'lik alanın iç kısmı intrapapiller, 2 mm ve 4 mm'lik halkaların arasındaki alan peripapiller, 4.5x4.5 mm'lik kesitteki tüm alan ise tüm kesit disk ODY olarak değerlendirilmektedir. Disk OKTA görüntülerinde kullanılan yazılım ile ILM ve RSLT alt sınırı arasında yer alan radyal peripapiller kapiller (RPK) ağın tespiti ve RPK ODY ölçümleri otomatik olarak hesaplanmaktadır. Kullanılan yazılım ile hem sadece kapiller ağın ODY ölçülebilmekte, hem de kapiller ağ ve büyük damarların toplam ODY ölçülebilmektedir ancak RSLT'nin vasküler ağının değerlendirilmesi açısından çalışmada sadece kapiller dansiteler kullanılacaktır. Kullanılan yazılım ile RPK ağın intrapapiller, peripapiller ve tüm kesit disk ODY (Resim 3.4) otomatik olarak hesaplanmaktadır. Araştırmaya dahil edilen tüm ambliyopi hastaları ve kontrol grubunun 6x6 mm makula OKTA ve 4.5x4.5 mm disk OKTA görüntü kayıtlarından kantitatif ölçümleri kaydedilmiştir. Makula OKTA kayıtlarından; retinal FAZ alanı (mm^2), YKP ve DKP'de fovea, parafovea, perifovea ve tüm kesit makula ODY (%) ölçümleri; disk OKTA kayıtlarından RPK'de intradisk, peripapiller ve tüm kesit disk ODY (%) ölçümleri çalışmaya dahil edilmiştir. RSLT kalınlığı cihazda, yazılım tarfından otomatik olarak ölmüştür (RTVue XR Avanti, Optovue, Inc., Fremont, CA).



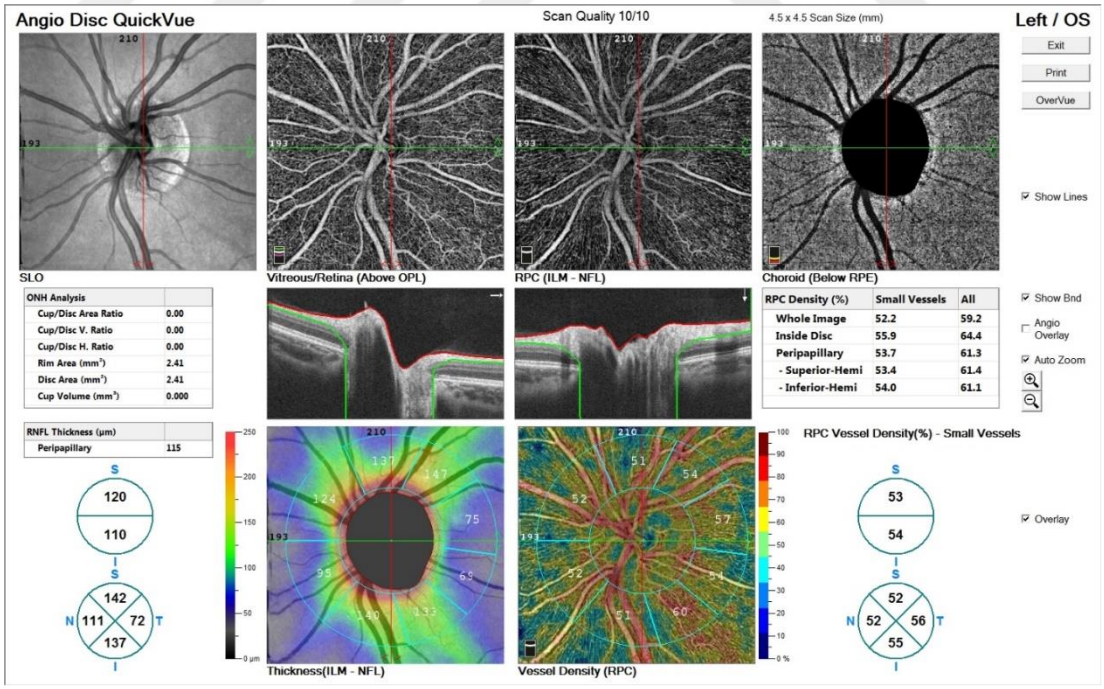
Resim 3.1. OKTA'da retinal FAZ alanı ölçümü



Resim 3.2. OKTA'da YKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY ölçümü



Resim 3.3. OKTA'da DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY ölçümü



Resim 3.4. OKTA'da intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY ölçümü

3.3. İstatistiksel Analiz

Örneklem büyüklüğü, G Power 3.1.9.2 yazılımı kullanılarak hesaplandı (Franz Faul, University of Kiel, Kiel, Germany). Tip 1 Hata (α)=0,05, Güç (1-β)=%90 olarak alındığında ambliyopi grubu ile kontrol grubu arasındaki etki büyüklüğü =0,8 olarak seçildiğinde ambliyopi grubunda 34 kişi, kontrol grubunda 34 kişi olmak üzere çalışmaya alınması gereken kişi sayısı toplamda en az 68 kişi olarak saptandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi. Grup sayısı iki olduğunda, gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği T testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırıldı. Grup sayısı üç olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi testi (ANOVA) ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Ambliyopi ve kontrol gruplarında, AU'ya bağlı karşılaştırma dengesizlikleri için Kovaryans testi (ANCOVA) kullanıldı. Farklılık bulunan gruplarda, bonferroni testi ile ikili karşılaştırmalar ile farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. $p< 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4. 1. Demografik Veriler

Çalışmaya anizometropi ve/veya şaşılığa bağlı tek taraflı ambliyopi tanısı ile takipli 35 hastanın 70 gözü ve 35 sağlıklı bireyin 35 gözü olmak üzere toplam 105 göz dahil edildi. Ambliyopi tanılı olguların 16'sı kadın (%45,7), 19'u erkekti (%54,3). Kontrol grubunun ise 17'si kadın (%48,6), 18'i erkekti (%51,4). Ortalama yaş ambliyopi tanılı grupta 23,83±4,55 yıl, kontrol grubunda ise 23,11±4,04 yıl olarak belirlendi. Yaş ve cinsiyet açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; T testi p=0,489 ve Pearson Chi-Square testi p: 0,811). Çalışma kapsamına alınan ambliyopi ve kontrol olgularının hiçbirinde sistemik hastalık mevcut değildi. Şaşılık ambliyopisi grubundaki hastalar ortalama 3,8 yıl önce ameliyat geçiren ve horizontal rektus cerrahisi yapılan hastalardı.

Ambliyopi derecesine göre değerlendirildiğinde; olguların 12'si (%34,29) hafif, 10'u (%28,57) orta dereceli, 13'ü (%37,14) ağır ambliyop idi. Ambliyopi etyolojisine göre ise; olguların 12'si (%34,29) şaşılığa, 12'si (%34,29) anizometropiye, 11'i (%31,42) ise şaşılık ve anizometropiye bağlı ambliyopi idi. Hastalara ait demografik veriler tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri

	Ambliyopi grubu	Kontrol grubu
Hasta sayısı	35	35
Ortalama yaş (yıl) Ortalama±standart sapma	23,83±4,55	23,11±4,04
Erkek/kadın	19/16	18/17
Ambliyopi etyolojisi (%)		
• Şaşılık	34,29	
• Anizometropi	34,29	
• Şaşılık ve anizometropi	31,42	
Ambliyopi derecesi (%)		
• Hafif	34,29	
• Orta	28,57	
• Ağır	37,14	

Ortalama EİDGK logMAR ile ambliyopi hastalarının ambliyopik gözlerinde 0,4 (0,3-1,0) saptandı, kontrol grubunda ve ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözlerinde 0,0 (tam) idi.

Kırma kusuruna göre ambliyopi ile takipli hastaların ambliyopik gözleri, ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Sferik, silindirik ve sferik ekivalan değerleri açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla; Kruskal Wallis testi p: 0,000, p: 0,000, p: 0,000). Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözlerinde; sferik, silindirik ve sferik ekivalan değerlerinin ortanca değeri, ambliyop olmayan gözlerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözlerinde de; sferik, silindirik ve sferik ekivalan değerlerinin ortanca değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ambliyopi hastalarının tamamında hipermetropik kırma kusuru vardı. Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubunun EİDGK ve kırma kusuru ölçümleri tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubunun EİDGK ve kırma kusuru ölçümleri

	AG	AOG	KG
EİDGK (logMAR)			
Medyan (ortanca)	0,4	0,0	0,0
(Minimum-Maksimum)	(0,3-1.0)	(0,0-0,0)	(0,0-0,0)
Sferik değer			
Medyan (ortanca)	+2,75	+1,00	+0,25
(Minimum-Maksimum)	(+0,50-+6,50)	(0,00-+2,00)	(-0,50-+0,75)
Silindirik değer			
Medyan (ortanca)	+1,50	+1,00	0,00
(Minimum-Maksimum)	(+0,50-+4,50)	(0,00-+1,50)	(-0,50-+0,50)
Sferik ekivalan değeri			
Medyan (ortanca)	+4,00	+1,50	+0,25
(Minimum-Maksimum)	(+0,75-+7,00)	(+0,50-+2,50)	(-0,50-+0,75)

AG: ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, AOG: ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, KG: kontrol grubu

4.2. Ambliyopi Hastalarının Ambliyopik Gözlerinin OKTA Bulgularının, Ambliyop Olmayan Gözleri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen gözler, ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri (n=35 göz), ambliyop olmayan gözleri (n=35 göz) ve kontrol grubu gözleri (n=35 göz) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grubun makula ve disk OKTA görüntü kayıtları üzerinden SFK; RSLT kalınlığı; retinal FAZ alanı; YKP ve DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal bölge, tüm kesit makula ODY; RPK ağın intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY ölçümleri değerlendirildi. Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubunun SFK; RSLT kalınlığı; makula ve disk OKTA ölçüm sonuçları tablo 4.3 ve 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubunun SFK, RSLT kalınlığı ve disk OKTA ölçümleri

Ortalama±SD	AG	AOG	KG	p değeri
SFK (μm)	245,26±17,42	245,03±17,34	247,54±19,98	0,218
RSLT kalınlığı (μm)	124,11±26,45	124,03±26,94	119,97±9,87	0,617
İntradisk RPK ODY (%)	50,989±3,341	50,789±3,127	50,817±3,807	0,737
Peripapiller RPK ODY (%)	53,294±1,834	53,354±1,909	52,503±2,812	0,256
Tüm kesit RPK ODY (%)	50,920±2,744	51,786±2,946	51,249±3,082	0,335

AG: ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, AOG: ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri, KG: kontrol grubu, ODY: ortalama damar yoğunluğu, OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, RPK: radyal peripapiller kapiller, RSLT: retina sinir lifi tabakası, SD: standart deviasyon, SFK: santral foveal kalınlık
p değeri, aksiyel uzunluğa göre düzeltilmiştir, Bonferroni testi
$p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.4. Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubunun makula OKTA ölçümleri

Ortalama±SD	AG	AOG	KG	p değeri		
FAZ alanı (mm²)	0,266 ±0,076	0,265 ±0,092	0,247 ±0,078	AG ve AOG	AG ve KG	AOG ve KG
Foveal YKP ODY (%)	20,491 ±2,382	27,374 ±3,026	26,540 ±3,013	0,000*	0,000*	0,653
Foveal DKP ODY (%)	37,637 ±3,882	41,480 ±5,933	42,680 ±6,634	0,010*	0,001*	1,000
Parafoveal YKP ODY (%)	49,006 ±1,941	55,631 ±2,444	55,909 ±2,615	0,000*	0,000*	1,000
Parafoveal DKP ODY (%)	50,029 ±2,358	58,100 ±2,807	55,866 ±2,551	0,000*	0,000*	0,001
Perifoveal YKP ODY (%)	49,271 ±1,999	57,749 ±2,336	57,277 ±2,537	0,000*	0,000*	1,000
Perifoveal DKP ODY (%)	50,114 ±2,250	57,034 ±2,586	57,374 ±2,533	0,000*	0,000*	1,000
Tüm kesit YKP ODY (%)	49,003 ±2,012	56,200 ±2,615	56,134 ±2,620	0,000*	0,000*	1,000
Tüm kesit DKP ODY (%)	49,889 ±2,285	57,171 ±2,616	57,077 ±2,721	0,000*	0,000*	1,000

AG: ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, AOG: ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri, DKP: derin kapiller pleksus, FAZ: foveal avasküler zon, KG: kontrol grubu, ODY: ortalama damar yoğunluğu, OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, SD: standart deviasyon, YKP: yüzeyel kapiller pleksus
p değeri, aksiyel uzunluğa göre düzeltilmiştir, Bonferroni testi
p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir
* istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır

Ortalama AU, ambliyopi hastalarının ambliyopik gözlerinde 21,55±0,24 mm, ambliyopi olmayan gözlerinde 21,77 ±0,17 mm ve kontrol grubunda 21,78±0,23 mm idi. Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözlerinde ortalama AU, ambliyopi olmayan gözlerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu

(ANOVA testi sırasıyla; p=0,000, p=0,000). Ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubu arasında, ortalama AU açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (ANOVA testi p=0,963). Ortalama AU'da saptanan bu fark ambliyopik gözlerde daha yüksek hipermetropik kırma kusuru görülmesiyle ilişkili olarak değerlendirildi. Gruplar arasında AU açısından olan fark nedeniyle SFK; RSLT kalınlığı; makula ve disk OKTA'da ODY ölçümleri AU'nun etkisi kontrol edilerek karşılaştırıldı.

Ortalama SFK ve RSLT kalınlığı açısından; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (ANCOVA testi sırasıyla; p=0,218, p=0,617).

Disk OKTA ölçümlerinden intradisk ODY, peripapiller ODY, tüm kesit disk ODY değerlendirildi ve ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu birbirleriye karşılaştırıldı. Disk OKTA ölçümlerinde; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra intradisk ODY, peripapiller ODY ve tüm kesit disk ODY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi sırasıyla; p=0,737, p=0,256, p=0,335).

Makula OKTA ölçümlerinden ortalama retina FAZ alanı açısından; ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu birbirleriye karşılaştırıldı ve AU'nin etkisi kontrol edildikten sonra gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi p=0,679).

Foveal ODY YKP ve DKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; ambliyopi hastalarının ambliyopik gözlerinde, ambliyopi olmayan gözlerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANCOVA testi YKP'de sırasıyla; p=0,000, p=0,000; DKP'de sırasıyla; p=0,010, p=0,001). Ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubu arasında ise YKP ve DKP'de foveal ODY açısından, AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi sırasıyla; p=0,653, p=1,000).

Parafoveal ODY YKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; ambliyopi hastalarının ambliyopik gözlerinde, ambliyopi olmayan gözlerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANCOVA testi sırasıyla; p=0,000, p=0,000). Ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol

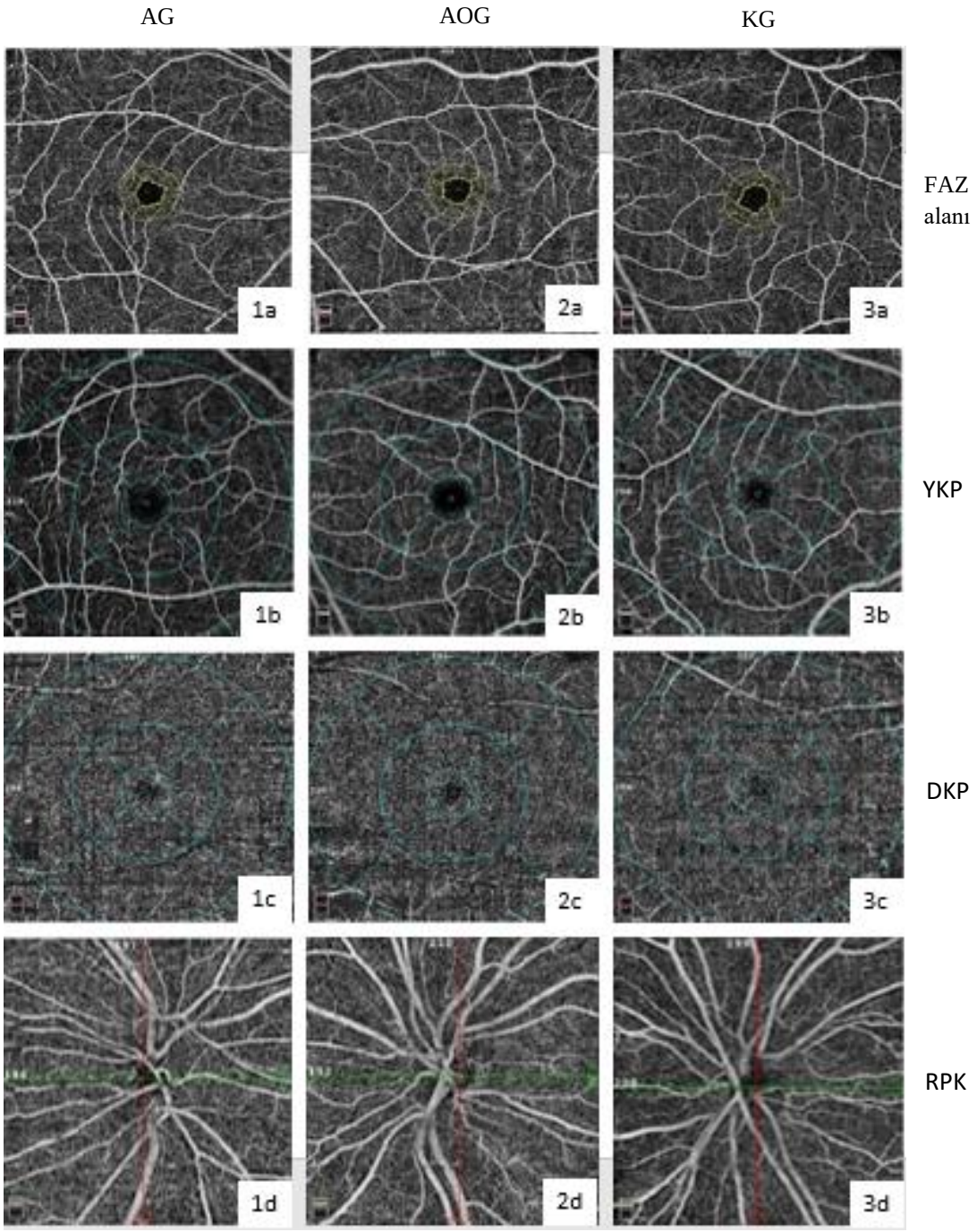
grubu arasında, AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi p=1,000).

Parafoveal ODY DKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; ambliyopi hastalarının ambliyopik gözlerinde, ambliyopi olmayan gözlerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANCOVA testi sırasıyla; p=0,000, p=0,000). Parafoveal YKP'den farklı olarak DKP'de ODY açısından, ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubu arasında da fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Parafoveal ODY DKP'de; ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözlerinde kontrol grubuna kıyasla AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (ANCOVA testi p=0,001).

Perifoveal ODY YKP ve DKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; ambliyopi hastalarının ambliyopik gözlerinde, ambliyopi olmayan gözlerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANCOVA testi YKP'de sırasıyla; p=0,000, p=0,000; DKP'de sırasıyla; p=0,000, p=0,000). Ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubu arasında ise YKP ve DKP'de perifoveal ODY açısından, AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi sırasıyla; p=1,000, p=1,000).

Tüm kesit makula ODY YKP ve DKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; ambliyopi hastalarının ambliyopik gözlerinde, ambliyopi olmayan gözlerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANCOVA testi YKP'de sırasıyla; p=0,000, p=0,000; DKP'de sırasıyla; p=0,000, p=0,000). Ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubu arasında ise YKP ve DKP'de tüm kesit makula ODY açısından, AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi sırasıyla; p=1,000, p=1,000).

Farklı çalışma gruplarında AG, AOG ve KG gruplarında yer alan hastalara ait OCTA ile mikrovasküler; FAZ alanı; foveal, parafoveal ve perifoveal alanda YKP ve DKP'de ODY; intradisk, tüm kesit disk ölçümleri ODY parametrelerin değerlendirildiği OKTA kesitleri Resim 4.1'de gösterilmiştir.



Resim 4.1. Farklı çalışma gruplarında OCTA ile mikrovasküler parametrelerin değerlendirilmesi: AG (1), AOG (2) ve KG (3) gruplarında yer alan hastalara ait OKTA kesitlerinde; FAZ alanı 1a'da 258 mm², 2a'da 264 mm², 3a'da 271 mm² ölçüldü; YKP ve DKP'de ODY (%) foveal, parafoveal ve perifoveal alanda AG'de (2a,3a) AOG ve KG'den (2b,2c,3b,3c) düşük saptandı; intradisk, tüm kesit disk ölçümleri açısından AG, AOG ve KG arasında fark saptanmadı (4a,4b,4c)

4.3. Ambliyopi Derecesine Göre Hafif, Orta, Şiddetli Ambliyopi Gruplarının OKTA Bulgularının Ambliyop Olmayan Gözleri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri; ambliyopi derecesine göre hafif dereceli ambliyopi (HDA), orta dereceli ambliyopi (ODA) ve ağır dereceli ambliyopi (ADA) olarak 3 alt gruba ayrıldı. Ambliyopi derecesine göre 3 alt grubun SFK; RSLT kalınlığı, makula ve disk OKTA ölçümleri ambliyopi tanılı hastaların ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Ambliyopi olgularının %34,29'u HDA, %28,57'si ODA ve %37,14'ü ADA idi. Yaş ve cinsiyet açısından HDA, ODA ve ADA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; ANOVA p=0,598 ve Pearson Chi-Square Test p: 0,983).

Ortalama AU, HDA grubunda 21,60±0,28 mm, ODA grubunda 21,45 ±0,26 mm ve ADA grubunda 21,57±0,19 mm idi. Ortalama AU; ODA ve ADA gruplarında; ambliyopi ile takipli hastaların ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANOVA testi sırasıyla; ODA ve AOG p=0,001, ODA ve KG p=0,000, ADA ve AOG p=0,044, ADA ve KG p=0,026). Diğer gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (ANOVA testi sırasıyla; HDA ve KG p=0,091, HDA veAOG p=0,139, HDA ve ODA p=0,491, HDA ve ADA p=0,997, ADA ve ODA p=0,674).

Ambliyopi derecesine göre HDA, ODA ve ADA alt gruplarının SFK; RSLT kalınlığı, makula ve disk OKTA ölçüm sonuçları tablo 4.5 ve 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Ambliyopi derecesine göre HDA, ODA ve ADA alt gruplarının SFK, RSLT kalınlığı ve disk OKTA ölçümleri

Ortalama±SD	HDA	ODA	ADA	p değeri
SFK (μm)	241,92±17,90	246,50±22,93	247,38±12,41	0,475
RSLT kalınlığı (μm)	128,17±39,61	119,10±14,33	124,23±18,79	0,790
İntradisk RPK ODY (%)	50,825±3,023	51,540±3,976	50,715±3,322	0,868
Peripapiller RPK ODY (%)	52,783±1,907	53,410±1,428	53,677±2,057	0,457
Tüm kesit RPK ODY (%)	50,608±3,752	51,050±2,899	51,108±1,104	0,677

ADA: ağır dereceli ambliyopi, HDA: hafif dereceli ambliyopi, ODA: orta dereceli ambliyopi, ODY: ortalama damar yoğunluğu, OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, RPK: radyal peripapiller kapiller, RSLT: retina sinir lifi tabakası, SD: standart deviasyon, SFK: santral foveal kalınlık
p değeri, aksiyel uzunluğa göre düzeltilmiştir, Bonferroni testi
$p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
* istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır

Tablo 4.6. Ambliyopi derecesine göre HDA, ODA ve ADA alt gruplarının makula OKTA ölçümleri

Ortalama±SD	HDA	ODA	ADA	p değeri		
FAZ alanı (mm^2)	0,270 ±0,079	0,262 ±0,090	0,265 ±0,068	HDA ve KG HDA ve AOG	ODA ve KG ODA ve AOG	ADA ve KG AD ve AOG
Foveal YKP ODY (%)	20,950 ±2,398	20,020 ±2,574	20,431 ±2,332	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Foveal DKP ODY (%)	37,675 ±3,656	37,150 ±3,003	37,977 ±4,835	0,060 0,311	0,046* 0,204	0,073 0,376
Parafoveal YKP ODY (%)	49,142 ±2,454	48,960 ±1,917	48,915 ±1,541	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Parafoveal DKP ODY (%)	49,558 ±2,643	50,090 ±2,043	50,415 ±2,416	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Perifoveal YKP ODY (%)	49,258 ±2,372	49,420 ±2,145	49,169 ±1,639	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Perifoveal DKP ODY (%)	49,550 ±2,420	50,250 ±1,795	50,531 ±2,456	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Tüm kesit YKP ODY (%)	48,975 ±2,425	49,110 ±2,147	8,946 ±1,616	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Tüm kesit DKP ODY (%)	49,383 ±2,467	49,920 ±1,738	50,331 ±2,546	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*

ADA: ağır dereceli ambliyopi, AOG: ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri, DKP: derin kapiller pleksus, FAZ: foveal avasküler zon, HDA: hafif dereceli ambliyopi, KG: kontrol grubu, ODA: orta dereceli ambliyopi, ODY: ortalama damar yoğunluğu, OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, SD: standart deviasyon, YKP: yüzeyel kapiller pleksus
p değeri, aksiyel uzunluğa göre düzeltilmiştir, Bonferroni testi
$p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir
* istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır

Ortalama SFK ve RSLT kalınlığı açısından; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; HDA, ODA, ADA alt grupları, ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (ANCOVA testi sırasıyla; p=0,475 ve p: 0,790).

Disk OKTA ölçümlerinden intradisk ODY, peripapiller ODY, tüm kesit disk ODY değerlendirildi ve HDA, ODA, ADA alt grupları, ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu birbirleriye karşılaştırıldı. Disk OKTA ölçümlerinde; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra intradisk ODY, peripapiller ODY ve tüm kesit disk ODY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi sırasıyla; p=0,868, p=0,457, p=0,677).

Makula OKTA ölçümlerinden ortalama retina FAZ alanı açısından; HDA, ODA, ADA alt grupları, ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu birbirleriye karşılaştırıldı ve AU'nin etkisi kontrol edildikten sonra gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi p=0,918).

Foveal ODY YKP'de; HDA, ODA, ADA alt gruplarının üçünde de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözlerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANCOVA testi sırasıyla; HDA ve AOG p=0,000, HDA ve KG p=0,000, ODA ve AOG p=0,000, ODA ve KG p=0,000, ADA ve AOG p=0,000, ADA ve KG p=0,000). Ancak ambliyopi şiddetine göre HDA, ODA ve ADA alt grupları arasında ikili karşılaştırmalarda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi sırasıyla; HDA ve ODA p=1,000, HDA ve ADA p=1,000, ODA ve ADA p=1,000).

Foveal ODY DKP'de; sadece ODA grubunda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANCOVA testi p=0,046). Ancak diğer gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi sırasıyla; HDA ve AOG p=0,311, HDA ve KG p=0,060, HDA ve ODA p=1,000, HDA ve ADA p=1,000, ODA ve AOG p=0,204, ODA ve ADA p=1,000, ADA ve AOG p=0,376, ADA ve KG p=0,073).

Foveal ODY YKP'de; HDA, ODA ve ADA alt gruplarının üçünde de kontrol grubuna ve ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözlerine kıyasla istatistiksel

anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ancak foveal DKP'de; YKP'den farklı olarak; ODY açısından sadece ODA ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Parafoveal ODY YKP ve DKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; HDA, ODA ve ADA alt gruplarının üçünde de ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; HDA ve AOG p=0,000, HDA ve KG p=0,000, ODA ve AOG p=0,000, ODA ve KG p= p=0,000, ADA ve AOG p=0,000, ADA ve KG p=0,000; DKP için sırasıyla; HDA ve AOG p=0,000, HDA ve KG p=0,000, ODA ve AOG p=0,000, ODA ve KG p=0,000, ADA ve AOG p=0,000, ADA ve KG p=0,000). Ancak YKP ve DKP'de parafoveal ODY açısından, ambliyopi şiddetine göre HDA, ODA ve ADA alt grupları arasında ikili karşılaştırmalarda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; HDA ve ODA p=1,000, HDA ve ADA p=1,000, ODA ve ADA p=1,000, DKP için sırasıyla; HDA ve ODA p=1,000, HDA ve ADA p=1,000, ODA ve ADA p=1,000).

Perifoveal ODY YKP ve DKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; HDA, ODA ve ADA alt gruplarının üçünde de ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; HDA ve AOG p=0,000, HDA ve KG p=0,000, ODA ve AOG p=0,000, ODA ve KG p= p=0,000, ADA ve AOG p=0,000, ADA ve KG p=0,000; DKP için sırasıyla; HDA ve AOG p=0,000, HDA ve KG p=0,000, ODA ve AOG p=0,000, ODA ve KG p=0,000, ADA ve AOG p=0,000, ADA ve KG p=0,000). Ancak YKP ve DKP'de perifoveal ODY açısından, ambliyopi şiddetine göre HDA, ODA ve ADA alt grupları arasında ikili karşılaştırmalarda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; HDA ve ODA p=1,000, HDA ve ADA p=1,000, ODA ve ADA p=1,000, DKP için sırasıyla; HDA ve ODA p=1,000, HDA ve ADA p=1,000, ODA ve ADA p=1,000).

Tüm kesit makula ODY YKP ve DKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; HDA, ODA ve ADA alt gruplarının üçünde de ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük

saptandı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; HDA ve AOG p=0,000, HDA ve KG p=0,000, ODA ve AOG p=0,000, ODA ve KG p= p=0,000, ADA ve AOG p=0,000, ADA ve KG p=0,000; DKP için sırasıyla; HDA ve AOG p=0,000, HDA ve KG p=0,000, ODA ve AOG p=0,000, ODA ve KG p=0,000, ADA ve AOG p=0,000, ADA ve KG p=0,000). Ancak YKP ve DKP'de tüm kesit makula ODY açısından, ambliyopi şiddetine göre HDA, ODA ve ADA alt grupları arasında ikili karşılaştırmalarda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; HDA ve ODA p=1,000, HDA ve ADA p=1,000, ODA ve ADA p=1,000, DKP için sırasıyla; HDA ve ODA p=1,000, HDA ve ADA p=1,000, ODA ve ADA p=1,000).

4.4. Ambliyopi Etyolojisine Göre Anizometropiye, Şaşılığa, Anizometropi ve Şaşılığa Bağlı Ambliyopi Gruplarının OKTA Bulgularının Ambliyop Olmayan Gözleri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri; ambliyopi etyolojisine göre anizometropiye bağlı ambliyopi (AA), şaşılığa bağlı ambliyopi (ŞA), şaşılık ve anizometropiye bağlı ambliyopi (AŞA) olarak 3 alt gruba ayrıldı. Ambliyopi etyolojisine göre 3 alt grubun SFK; RSLT kalınlığı, makula ve disk OKTA ölçümleri ambliyopi tanılı hastaların ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Ambliyopi etyolojisine göre gruplandığında olguların %34.29'u AA, %34.29'u ŞA, %31.42'si AŞA idi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; ANOVA p=0,346 ve Pearson Chi-Square Test p: 0,357).

Ortalama AU, AA grubunda 21,47±0,23 mm, ŞA grubunda 21,75 ±0,10 mm, ve AŞA grubunda 21,42±0,20 mm idi. Ortalama AU; AA ve AŞA gruplarında; ambliyopi ile takipli hastaların ambliyopi olmayan gözleri, kontrol grubu ve ŞA grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANOVA testi sırasıyla; AA ve ŞA p=0,030, AA ve AOG grubu p=0,016, AA ve KG p=0,014, AŞA ve ŞA p=0,002, AŞA ve AOG p=0,001, AŞA ve KG p=0,001). Ortalama AU açısından, AA ve AŞA grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (ANOVA test; p=0,983). ŞA grubundaki hastaların, ambliyop gözleri, ambliyopi olmayan

gözleri ve kontrol grubu arasında da ortalama AU açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (ANOVA testi sırasıyla; ŞA ve KG p=0,929, ŞA ve AOG p=0,969).

Ambliyopi etyolojisine göre AA, ŞA, AŞA alt gruplarının SFK, RSLT kalınlığı makula ve disk OKTA ölçümleri tablo 4.7 ve 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Ambliyopi etyolojisine göre AA, ŞA, AŞA alt gruplarının SFK, RSLT kalınlığı ve disk OKTA ölçümleri

Ortalama±SD	AA	ŞA	AŞA	p değeri
SFK (µm)	248,50±20,57	236,25±17,95	251,55±7,62	0,369
RSLT kalınlığı (µm)	122,92±18,90	121,58±11,36	128,18±42,62	0,763
İntradisk RPK ODY (%)	50,358±4,193	51,625±32,77	50,982±2,416	0,914
Peripapiller RPK ODY (%)	52,783±1,907	53,410±1,428	53,677±2,057	p=0,329
Tüm kesit RPK ODY (%)	54,125±1,741	52,717±1,497	53,018±2,078	p=0,437

AA: anziometropiye bağlı ambliyopi, AŞA: anziometropi ve şaşılığa bağlı ambliyopi, ODY: ortalama damar yoğunluğu, OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, RPK: radyal peripapiller kapiller, RSLT: retina sinir lifi tabakası, SD: standart deviasyon, SFK: santral foveal kalınlık, ŞA: şaşılığa bağlı ambliyopi
p değeri, aksiyel uzunluğa göre düzeltilmiştir, Bonferroni testi
p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
* istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır

Tablo 4.8. Ambliyopi etyolojisine göre AA, ŞA, AŞA alt gruplarının makula OKTA ölçümleri

Ortalama±SD	AA	ŞA	AŞA	p değeri		
FAZ alanı (mm²)	0.297 ±0.080	0.257 ±0.063	0.241 ±0.080	HDA ve KG HDA ve AOG	ODA ve KG ODA ve AOG	ADA ve KG AD ve AOG
Foveal YKP ODY (%)	19,483 ±2,476	21,958 ±2,237	19,991 ±1,724	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Foveal DKP ODY (%)	37,592 ±3,369	37,308 ±4,100	38,046 ±4,468	0,059 0,271	0,048* 0,277	0,134 0,511
Parafoveal YKP ODY (%)	48,683 ±1,585	49,333 ±2,493	49,000 ±1,722	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Parafoveal DKP ODY (%)	49,817 ±2,630	50,417 ±2,507	49,836 ±2,026	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Perifoveal YKP ODY (%)	49,008 ±1,728	49,467 ±2,419	49,346 ±1,933	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Perifoveal DKP ODY (%)	49,883 ±2,697	50,467 ±2,281	49,982 ±1,802	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Tüm kesit YKP ODY (%)	48,850 ±1,621	49,358 ±2,604	48,782 ±1,786	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*
Tüm kesit DKP ODY (%)	49,567 ±2,677	50,292 ±2,275	49,800 ±1,962	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*	0,000* 0,000*

AA: anziometropiye bağlı ambliyopi, AŞA: anziometropi ve şaşılığa bağlı ambliyopi, DKP: derin kapiller pleksus, FAZ: foveal avasküler zon, ODY: ortalama damar yoğunluğu, OKTA: optik koherens tomografi anjiyografi, SD: standart deviasyon, ŞA: şaşılığa bağlı ambliyopi, YKP: yüzeyel kapiller pleksus
p değeri, aksiyel uzunluğa göre düzeltilmiştir, Bonferroni testi
p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir
* istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır

Ortalama SFK ve RSLT kalınlığı açısından; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; AA, ŞA, AŞA alt grupları, ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (ANCOVA testi sırasıyla; p=0,369, p=0,763).

Disk OKTA ölçümlerinden intradisk ODY, peripapiller ODY, tüm kesit disk ODY değerlendirildi ve AA, ŞA, AŞA alt grupları, ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu birbirleriye karşılaştırıldı. Disk OKTA ölçümlerinde; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra intradisk ODY, peripapiller ODY ve tüm kesit disk ODY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi sırasıyla; p=0,914, p=0,329, p=0,437).

Makula OKTA ölçümlerinden ortalama retina FAZ alanı açısından; AA, ŞA, AŞA alt grupları, ambliyopi hastalarının ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu birbirleriye karşılaştırıldı ve AU'nin etkisi kontrol edildikten sonra gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi p=0,452).

Foveal ODY YKP'de; AA, ŞA ve AŞA alt gruplarının üçünde de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözlerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANCOVA testi sırasıyla; AA ve AOG p=0,000, AA ve KG p=0,000, ŞA ve AOG p=0,000, ŞA ve KG p=0,000, AŞA ve AOG p=0,000, AŞA ve KG p=0,000). Ancak ambliyopi etyolojisine göre AA, ŞA ve AŞA alt grupları arasında ikili karşılaştırmalarda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi sırasıyla; AA ve ŞA p=1,000, AA ve AŞA p=1,000, ŞA ve AŞA p=1,000).

Foveal ODY DKP'de; sadece ŞA grubunda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (ANCOVA testi p=0,048). Ancak diğer gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi sırasıyla; AA ve AOG p=0,271, AA ve KG p=0,059, AA ve ŞA p=1,000, AA ve AŞA p=1,000, ŞA ve AOG p=0,277, ŞA ve AŞA p=1,000, AŞA ve AOG p=0,511, AŞA ve KG p=0,134).

Foveal ODY YKP'de; AA, ŞA ve AŞA alt gruplarının üçünde de kontrol grubuna ve ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözlerine kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ancak foveal DKP'de; YKP'den farklı olarak;

ODY açısından sadece ŞA ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Parafoveal ODY YKP ve DKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; AA, ŞA ve AŞA alt gruplarının üçünde de ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; AA ve AOG p=0,000, AA ve KG p=0,000, ŞA ve AOG p=0,000, ŞA ve KG p=0,000, AŞA ve AOG p=0,000, AŞA ve KG p=0,000; DKP için sırasıyla; AA ve AOG p=0,000, AA ve KG p=0,000, ŞA ve AOG p=0,000, ŞA ve KG p=0,000, AŞA ve AOG p=0,000, AŞA ve KG p=0,000). Ancak YKP ve DKP'de parafoveal ODY açısından, ambliyopi etyolojisine göre AA, ŞA ve AŞA alt grupları arasında ikili karşılaştırmalarda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; AA ve ŞA p=1,000, AA ve AŞA p=1,000, ŞA ve AŞA p=1,000, DKP için sırasıyla; AA ve ŞA p=1,000, AA ve AŞA p=1,000, ŞA ve AŞA p=1,000).

Perifoveal ODY YKP ve DKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; AA, ŞA ve AŞA alt gruplarının üçünde de ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; AA ve AOG p=0,000, AA ve KG p=0,000, ŞA ve AOG p=0,000, ŞA ve KG p=0,000, AŞA ve AOG p=0,000, AŞA ve KG p=0,000; DKP için sırasıyla; AA ve AOG p=0,000, AA ve KG p=0,000, ŞA ve AOG p=0,000, ŞA ve KG p=0,000, AŞA ve AOG p=0,000, AŞA ve KG p=0,000). Ancak YKP ve DKP'de perifoveal ODY açısından, ambliyopi etyolojisine göre AA, ŞA ve AŞA alt grupları arasında ikili karşılaştırmalarda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; AA ve ŞA p=1,000, AA ve AŞA p=1,000, ŞA ve AŞA p=1,000, DKP için sırasıyla; AA ve ŞA p=1,000, AA ve AŞA p=1,000, ŞA ve AŞA p=1,000).

Tüm kesit makula ODY YKP ve DKP'de; AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra; AA, ŞA ve AŞA alt gruplarının üçünde de ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözleri ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; AA ve AOG p=0,000, AA ve KG p=0,000, ŞA ve AOG p=0,000, ŞA ve KG p=0,000, AŞA ve AOG p=0,000, AŞA ve KG p=0,000; DKP için sırasıyla; AA ve AOG p=0,000, AA ve KG p=0,000, ŞA ve

AOG p=0,000, ŞA ve KG p=0,000, AŞA ve AOG p=0,000, AŞA ve KG p=0,000). Ancak YKP ve DKP'de tüm kesit makula ODY açısından, ambliyopi etyolojisine göre AA, ŞA ve AŞA alt grupları arasında ikili karşılaştırmalarda AU'nun etkisi kontrol edildikten sonra istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (ANCOVA testi YKP için sırasıyla; AA ve ŞA p=1,000, AA ve AŞA p=1,000, ŞA ve AŞA p=1,000, DKP için sırasıyla; AA ve ŞA p=1,000, AA ve AŞA p=1,000, ŞA ve AŞA p=1,000).

5. TARTIŞMA

Son yıllarda klinik pratikte yerini alan OKTA'nın daha önceki görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilemeyen mikrovasküler değişiklikleri tespit edebilmesi, kantitatif ölçümler sağlaması, tekrarlanabilir olması ve kısa zamanda çekimin tamamlanması kullanımını yaygınlaştırmıştır (42-45). Diğer görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik çalışmalara avantajı; OKTA'nın retina mikrosirkülasyonunu yüksek çözünürlükte görüntüleyebilmesi ve invaziv bir yöntem olmamasıdır (130). OKTA damar lümeni içindeki eritrositlerin hareket kontrastını algılayarak retinanın vasküler haritasını oluşturmaktadır (130). OKTA statik dokulardan gelen sinyalleri ortadan kaldırarak retinanın anatomik olarak sahip olduğu tüm kapiller ağın değil sadece içerisinde kan akımı olan kapiller ağın haritasını çıkarmaktadır, bu sayede retina kapillerindeki perfüzyon bilgisini ve retinanın metabolik durumunu da değerlendirme olanağı sağlamıştır (63). İşaretlenmiş kontraktil moleküller ile OKTA'nın birlikte kullanıldığı bir çalışmada retinal kapiller akımın metabolik ihtiyaca göre düzenlendiği gösterilmiştir (63). Bu sayede hayvan modellerinde histopatolojik çalışmalarda ve postmortem çalışmalarda elde edilen bulgulara ek olarak retina kapiller ağını ve perfüzyonunu insan gözünde fizyolojik ve patolojik koşullarda in vivo olarak değerlendirme olanağı sağlamıştır (63). Bu nedenlerle ambliyopide OKTA bulguları son yıllarda dikkat çeken bir konu olmuştur ve yapılan çalışmalarda ambliyopisi olan, görme gelişiminin devam ettiği çocuklarda gözlenen OKTA bulguları değerlendirilmiştir. Ancak görme gelişimini tamamlamış, erişkin ambliyopi hastalarını değerlendiren çalışma sayısı azdır. Ayrıca bu çalışmalarda kırma kusuru ve yaş açısından geniş bir aralıkta yer alan ambliyop hastaların dahil edildiği heterojen çalışma grupları değerlendirilmiştir ancak ölçülen OKTA parametreleri AU'a göre düzeltilmemiştir. Yapılan çalışmalarda yaşa ve kırma kusuruna bağlı değişim gösteren AU'nun OKTA'da FAZ alanı ve ODY ölçümlerinin sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir ve FAZ alanı, ODY ölçümlerinin AU'ya göre düzeltilmesi önerilmiştir (49-59). Ayrıca bu çalışmalarda ambliyopi etyolojisine ve derecesine göre alt grupların OKTA parametreleri ayrı ayrı değerlendirilmemiştir ve farklı etyolojiye bağlı, farklı şiddetteki ambliyopi hastaları aynı çalışma grubu içinde değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak; erişkin ambliyopi hastalarında makula ve disk OKTA ile FAZ alanı; YKP ve DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY; intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY ölçümleri değerlendirilmiştir ve sonuçlar AU'ya göre düzeltilerek ambliyopik gözler, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Ayrıca önceki çalışmalardan farklı olarak; ambliyopik gözler etyolojilerine ve ambliyopinin derecesine göre alt gruplara ayrılarak ayrı ayrı değerlendirilmiş ve ambliyopi alt grupları makula ve disk OKTA paramereleri açısından, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, ambliyopi etyolojine ve derecesine göre alt grupların OKTA bulgularını karşılaştıran literatürdeki bilinen ilk çalışmadır.

Çalışmamızda erişkin ambliyopi hastalarını makula OKTA ile değerlendirdiğimizde; YKP ve DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY'nin, AU'ya göre düzeltildiğinde, ambliyopik gözlerde kontrol grubuna ve ambliyopi olmayan gözlere kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğunu saptadık. Bu bulguların ambliyopik gözden uyarı alan görme yollarında, primer ve sekonder görme kortekslerinde saptanan nöral aktivitedeki azalmanın ve supresyonun benzerinin bu sinaptik yolun devamı olan retinadaki nöronların da aktivitesinde azalmayla sonuçlanmasına bağlı olabileceğini ve dokunun metabolik ihtiyacındaki azalmanın kan akımındaki azalmaya neden olabileceğini düşünmekteyiz. OKTA retinanın içerisinde kan akımı olan kapiller ağının haritasını çıkararak retina mikrosirkülasyonunun perfüzyon bilgisini ve retinanın metabolik durumunu değerlendirme olanağı sağlamıştır ve işaretlenmiş kontraktil moleküller ile OKTA'nın birlikte kullanıldığı bir çalışmada retinal kapiller akımın metabolik ihtiyaca göre düzenlendiği gösterilmiştir (63). Mikrosirkülasyondaki kan akımı, sınırlı kan dolaşımı ile vücuttaki trilyonlarca hücrenin metabolik ihtiyacını karşılayabilmek için büyük damarlardan farklı özelliklere sahiptir, herhangi bir zamanda toplam kan hacminin sadece küçük bir kısmı kapiller dolaşımdadır ve tüm kapiller damarlar perfüze olmamaktadır (131-133). Retina, beyin ve pekçok diğer dokuda kapiller perfüzyonun doku içinde hücrelerin metabolik talebine göre heterojen dağılım gösterdiği saptanmıştır (63, 131, 132, 134-136). Retina dokusunun gram başına enerji talebinin beyinden daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ve santral sinir sisteminde işlenen diğer duyusal uyarılardan farklı olarak görsel uyarı retina içinde

işlendikten sonra beyne iletilmektedir (137). Bu nedenle retina nöronlarının yoğun görsel uyarıları işleyebilmesi için metabolik ihtiyaçlarının karşılanması ve retinanın homeostatik olarak stabil bir ortama sahip olması gereklidir (138). Retina mikrosirkülasyonu optik ortamın saydamlığını engellemeden retinanın yüksek metabolik talebini karşılayabilmek için hücrelerle ardışık pleksuslar halinde organize olmuştur ve retinal kan akımı lokal mediatörlerle sıkı kontrol altında tutulmaktadır (64, 137, 139, 140). Retinada da santral sinir sisteminde olduğu gibi nörovasküler ünitelerde nöronlar ve vasküler yapılar arasında fonksiyonel etkileşimler olduğu; nöral aktivite arttığında salgılanan vazoaktif sinyallerin nöronların enerji ihtiyaçlarına göre bölgesel kan akımını düzenlediği gösterilmiştir (141-143). Retina dolaşımında diğer dokulardan farklı olarak otonom innervasyon bulunmamaktadır ve retina mikrosirkülasyonu tamamen lokal kontrol mekanizmaları tarafından hücrelerin metabolik talebine göre düzenlenmektedir (140, 144). Flicker stimülasyon esnasında metabolizmanın hızlanması sonucu, retinada artan metabolik ihtiyacı karşılamak için, kan akımının vazodilatasyon yoluyla arttığı bilinmektedir ve elektrofizyolojik çalışmalarda şaşılığa ve anizometropiye bağlı ambliyopik gözlerde sağlıklı gözlere kıyasla amplitud azalması, latansda uzama olduğu ve aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (35, 145-150). Dolayısıyla ambliyopide azalan nöral aktivitenin foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY'de azalmayla sonuçlandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY'de ambliyopik gözlerde ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı azalma saptanırken intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulguların ise ambliyopide retina santralinin fonksiyonlarının periferine kıyasla daha fazla etkilenmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ambliyopik gözlerde supresyonun görme alanının santralinden periferine doğru azaldığı, periferik görme alanında normal gözlere kıyasla anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir ve elektrofizyolojik testlerde de santral görme alanından görme uyarılarını alan parvoselüler yolun selektif olarak etkilendiği saptanmıştır (30, 97, 151-154). Görme alanını topogrofik olarak değerlendirme olanağı sağlayan multifokal VEP'te ambliyop gözlerde normal gözlere kıyasla santral görme alanında amplitudun azaldığı, periferik görme alanı açısından ise normal gözlere göre anlamılı fark olmadığı saptanmıştır (155, 156). Multifokal

VEP ile kapama tedavisi sonrası görme keskinliğinde artış olan ambliyopik gözlerde ise periferik görme alanında anlamlı değişiklik izlenmezken, santral görme alanının amplitudunun tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (157, 158). Bu bulguların santral görme alanının keskin görmeden sorumlu olması, periferik görme alanında görme keskinliğinin azalması nedeniyle, kritik periodda retinada bulanık görüntü oluşumunun retina santralinin gelişimini etkilerken periferik retinanın gelişimini devam ettirebilmesiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (157, 158). Çalışmamızda ambliyopik gözlerde foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY'de azalma olurken intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY açısından açısından gruplar arasında fark olmamasının ambliyojenik faktörlere makulanın daha duyarlı olmasıyla ilişkili olabileceğini, ambliyopik gözlerin disk OKTA parametreleri açısından ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubundan anlamlı fark göstermemesinin periferik retinanın etkilenmemesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda dahil edilen hastaların kırma kusurları açısından homojen olması, tamamının hipermetrop olması, miyop hasta bulunmaması ve AU'a göre ODY parametrelerinin düzeltilmesi disk OKTA ODY'e etki edebilecek diğer faktörlerin ortadan kaldırılmasını sağlamıştır.

Ambliyopi patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte ambliyopide görme korteksi, LGN ve görme yollarında değişikliklerin oluştuğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (18, 19, 23, 24, 30, 31). İlk kez Hubel ve Weisel, hayvan modelleriyle deprivasyon ambliyopisinde LGN'daki hücre boyutlarının küçüldüğünü ve sinaps sayısının azaldığını göstermiştir (19, 22). von Noorden ve ark. ise aynı bulguların şaşılığa ve anizometriye bağlı ambliyopisi olan insan gözlerinde de izlendiğini saptamıştır (23, 24). Hayvan modellerinde, ambliyopide LGN'de oküler baskın sütunların değiştiği, ambliyopik gözden uyarı alan tabakaların daha az gelişirken dominant gözden uyarı alan tabakaların kompensatuar olarak genişlediği gösterilmiştir (19, 84, 159). Benzer şekilde primer görme korteksinde de; dominant gözden gelen uyarılara cevap veren kortikal hücre sayısı artarken ambliyop gözden gelen uyarılara cevap veren kortikal hücre sayısının azaldığı saptanmıştır (18, 82, 83, 85). Hayvan modellerinde ambliyopide büyüme faktörlerinin ekspresyonunun azaldığı; görme korteksi ve retinada promitotik, apoptotik genlerin ekspresyonunun değiştiği; hücresel, moleküler ve fonksiyonel seviyelerde de

değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (31, 89-94). İnsanlarda yapılan görüntüleme çalışmalarında; fonksiyonel MRG, PET, MEG ile ambliyopik gözden uyarı alan parvoselüler yolda, primer ve sekonder görme kortekslerinde aktivite azalması olduğu gösterilmiştir (26-29). Elektrofizyolojik yöntemlerle ise ambliyopik gözlerde patern VEP'te amplitud azalması ve latansda uzama olduğu; parvoselüler yolun selektif olarak etkilendiği, magnoselüler yolun ise sağlıklı kontrollerden istatistiksel anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (30, 97). Ambliyopinin patofizyolojisinde ambliyop gözden uyarı alan görme yolları ve beyinde aktivitede azalma saptanmış olmakla birlikte ambliyop retinada da benzer şekilde aktivite azalması görülüp görülmediği merak uyandırmaktadır ancak bu çalışmalarda kullanılan görüntüleme yöntemleri retina mikrosirkülasyonunun detaylı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamamaktadır (18, 26, 30, 82, 83, 85, 97). Biyomikroskopik muayenede, ambliyopik gözlerde değişiklik izlenmemektedir ancak bu karmaşık nörogelişimsel hastalığı anlayışımız, görme yollarındaki patofizyolojiyi görüntüleyebilme yeteneğimizle sınırlıdır. Son yıllarda görüntüleme teknolojisinin gelişmesi ve klinik olarak yaygın kullanım bulması sayesinde, OKT ve OKTA ile retina ve optik sinirin biyomikroskopik muayenede saptanamayan yapısal ve mikrovasküler bulgularını detaylı bir şekilde değerlendirme olanağı bulunmuştur. Ambliyopi hastalarında OKT, HRT ve EDI OKT ile yapılan çalışmalarla patoloji retina, makula ve optik disk düzeyinde araştırılmıştır. Bu gelişmeler sayesinde ambliyopik gözlerde OKT ile retinadaki değişiklikleri değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Ambliyopik gözlerde makula değerlendirildiğinde; çalışmamızda ambliyopik gözler, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubu arasında SFK açısından istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Ambliyopi etyolojisine göre değerlendirdiğimizde de şaşılığa, anizometropiye, şaşılık ve anizometropiye bağlı ambliyopi alt grupları, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Daha önce yapılan ambliyop hastaların SD-OKT ile değerlendirildiği en geniş hasta sayısına sahip çalışmada, 101 erişkin anizometropik ambliyopi hastası değerlendirilmiş ve çalışmamızla uyumlu şekilde ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri ve ambliyop olmayan gözleri arasında SFK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (160). Şaşılığa ve anizometropiye bağlı ambliyopi hastalarının dahil edildiği diğer pekçok çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde SFK açısından

ambliyop gözler, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (34, 161-164). Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak, ambliyopik gözleri ambliyopi şiddetine göre hafif, orta, ağır ambliyopi olmak üzere ayrı gruplara ayırarak değerlendirdik ve ambliyopi alt gruplarının üçünde de SFK açısından ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Ancak çalışmamızdan farklı olarak, ambliyopik gözlerde SFK'nin kontrol grubu ve ambliyop olmayan gözlere kıyasla daha fazla olduğunu bildiren daha eski tarihli bazı çalışmalar da bulunmaktadır (36, 165). Kullanılan OKT cihazlarında zaman içinde görülen gelişmeler ve önceki çalışmaların sonuçlarındaki heterojenite nedeniyle 2019 yılında yapılan bir derlemede; en geniş hasta sayısına sahip, en güncel çalışmalar incelenmiş ve yapısal OKT bulgularının daha önce yapılmış histolojik çalışmaların bulgularıyla ilişkisi değerlendirilmiştir (39). Bu derlemede çalışmamızla uyumlu şekilde SFK açısından ambliyopi hastalarının ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ve daha eski tarihli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmesinin kullanılan OKT cihazlarının farklı olması ya da SFK ölçümlerini etkilediği gösterilmiş olan AU'ya göre düzeltme yapılmamış olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (39). Çalışmamızda SFK; RSLT kalınlığı ölçümleri AU'a göre düzeltilmiştir ve kırma kusurundaki farklılığın sonuçları etkilememesi için sadece hipermetrop hastalar dahil edilmiştir.

Şaşılık ve anizometropiye bağlı ambliyopi hastalarının RSLT kalınlığı açısından değerlendirildiği daha önce yapılan çalışmalarda ise; çalışmamızla uyumlu şekilde ambliyop hastaların ambliyopik gözlerinin, ambliyop olmayan gözleri ve kontrol grubundan istatistiksel anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (32-36). Çalışmamızda önceki yapılan çalışmalara ek olarak, ambliyopik gözleri ambliyopi şiddetine ve etyolojisine göre ayrı alt gruplara ayırarak değerlendirdik ve alt gruplarda da RSLT kalınlığı açısından ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Ambliyopi hastalarının RSLT kalınlığıyla birlikte disk alanı, cup alanı ve hacmi, rim alanı ve hacmi, cup alanı /disk alanı oranının değerlendirildiği çalışmalarda da ambliyop gözler ve normal gözler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (33, 38).

Erişkin ambliyopi hastalarını disk OKTA bulguları açısından değerlendirdiğimizde; intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY açısından ambliyop gözler, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Ambliyopisi olan çocuklarda yapılan bir araştırmada da çalışmamızda erişkin hastalarda saptadığımız sonuçlar ile uyumlu şekilde intradisk ve peripapiller ODY ölçümlerinde ambliyopik gözler, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (166). Çalışmamızda 4,5x4,5 mm tüm kesit disk ODY de değerlendirilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Erişkin ambliyopi hastalarını makula OKTA ile değerlendirdiğimizde ise; YKP ve DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY'nin ambliyopik gözlerde, ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğunu saptadık. Çalışmamızda intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken; YKP ve DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY'nin ambliyopik gözlerde ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla azalmış olmasının ambliyopide retina santralinin fonksiyonlarının periferine kıyasla daha fazla etkilenmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sobral ve ark. şaşılığa ve anizometropiye bağlı ambliyopi tanılı, yaş ortalaması 9 (5-15 yaş) olan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında; çalışmamıza benzer şekilde ambliyopik gözlerde YKP'de ODY'nin, kontrol grubuna ve ambliyopi olmayan gözlere kıyasla daha az olduğunu saptamışlardır (166). Ancak çalışmamızdan farklı olarak DKP'de ODY açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını ve FAZ alanının ambliyopi olan gözlerde genişlemiş olduğunu belirtmişlerdir (166). Bu çalışmada görüntü kalitesi ≥ 4 olan OKTA kayıtlarının değerlendirmeye alınmasının ve projeksiyon artefaktlarının sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. DKP'de yüzeyel damarların artefaktı ODY'nin hatalı ölçülmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda DKP'deki projeksiyon artefaktlarının giderilmesi için 2018'de OKTA'nın güncellenmiş yazılımı kullanılmıştır ve görüntü kalitesi ≥ 7 olan ölçümler çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıkların; dahil edilen hastaların yaşı, etnik köken farklılıkları, kırma kusuru açısından heterojen grupların çalışmalara dahil

edilmesi, AU'a göre FAZ alanı ve ODY'de düzeltme uygulanmaması, sinyal/gürültü oranı düşük hastaların çalışmalara dahil edilmesine bağlı görüntülelerdeki projeksiyon artefaktlarının ölçümlere etkisinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Lonngi ve ark. şaşılığa ve anizometropiye bağlı ambliyopi tanılı, yaş ortalaması 8 (4-17 yaş) olan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında; çalışmamızda erişkin hastalarda saptadığımız bulgularla uyumlu şekilde çocuklarda da ambliyopik gözlerde YKP ve DKP'de ODY'nin ambliyopi olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla daha az olduğunu, FAZ alanı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını saptamışlardır (47). Ancak bu çalışmada -14,00 D ile +13,50 D arasındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir, kırma kusuru ve AU'daki farklılıkların sonuçlara etkisi değerlendirilmemiştir. Yapılan çalışmalarda yaşa ve kırma kusuruna bağlı değişim gösteren AU'nun OKTA'da FAZ alanı ve ODY ölçüm sonuçlarına etki ettiği gösterilmiştir ve FAZ alanı ve ODY'nin AU'a göre düzeltilmesini önermişlerdir (167, 168). Çalışmamızda FAZ alanı ve ODY ölçümlerine etki edebilecek faktörleri azaltmak ve daha homojen gruplar oluşturabilmek için kırma kusuru sadece hipermetrop olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir ve FAZ alanı, ODY ölçümleri AU'a göre düzeltilmiştir. Miyop hastalarda retinada eşlik eden değişiklikler ölçüm sonuçlarını etkileyebileceği için çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Yılmaz ve ark. ise şaşılığa bağlı ambliyopi tanılı, yaş ortalaması 8 (5-14 yaş) olan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında; çalışmamıza benzer şekilde ambliyopik gözlerde YKP ve DKP'de ODY'nin kontrol grubuna ve ambliyopi olmayan gözlere kıyasla daha az olduğunu, FAZ alanı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını saptamışlardır (46). Bu sonuçlar çalışmamızda erişkin hastalarda saptadığımız bulgular ile uyumludur. Ancak bu çalışmada ve diğer çalışmalarda ambliyopi derecesi ve etyolojisine göre farklı özelliklerdeki hastalar aynı çalışma grubu içinde değerlendirilmiştir; anizometropiye, şaşılığa, anizometropi ve şaşılığa bağlı ambliyopi alt gruplarının ayrı ayrı analizi yapılmamıştır. Çalışmamızda önceki çalışmalardan faklı olarak ambliyopi etyolojisine göre anizometropiye, şaşılığa, şaşılık ve anizometropiye bağlı ambliyopi alt gruplarını ayrı ayrı değerlendirdiğimizde; erişkinlerde her üç ambliyopi etyolojisinde de YKP ve DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY'nin ambliyopik gözlerde, ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla daha az olduğunu; FAZ alanı,

intradisk, peripapiller, tümimaj disk ODY açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını saptadık. Anizometropi ve şaşılık gibi farklı ambliyojenik etkenlere bağlı gelişen ambliyopi tiplerinde makula ve disk OKTA ölçümlerinin birbirine benzer çıkması bize ambliyopik gözlerde makula ODY'de saptanan azalmanın ambliyopi patogenezinde yer alan bir süreçten çok ambliyopi sonucunda gelişen bulgular olabileceğini düşündürmektedir.

Chen. ve ark. OKTA ile şaşılığa ve anizometropiye bağlı ambliyopi tanılı, yaş ortalaması 8 (5-12 yaş) olan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında; YKP'de ODY'nin; ambliyopik gözlerde kontrol grubuna göre foveada ve parafoveada daha az olduğunu saptamışlardır; FAZ alanı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır (169). Bu sonuçlar çalışmamızla benzer olmasına karşın bizim çalışmamızdan farklı olarak çocuklarda DKP'de ODY açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır (169). Doğuizi ve ark. ise anziometropik ambliyopi tanılı, yaş ortalaması 13 (9-17 yaş) olan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında; hem YKP hem DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal ODY'nin; ambliyopik gözlerde kontrol grubuna göre AU'a göre düzeltildikten sonra da daha az olduğunu saptamışlardır ve bu sonuçlar bizim çalışmamızda erişkin ambliyopi hastalarında saptadığımız bulgularla uyumludur (170). Her iki çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde dahil edilen hastaların tamamının kırma kusuru hipermetroptur ve ODY ölçümleri AU'ya göre düzeltilmiştir (169, 170). Çalışmaya dahil edilen hastalarının yaş ortalaması Chen. ve ark. çalışmalarında 8 yaş iken Doğuizi ve ark. daha ileri yaştaki çocukları çalışmalarına dahil etmişlerdir ve hastalarının yaş ortalaması 13 yaştır. Bu sonuçlar çocuklarda yaşa göre zaman içinde ve ambliyopi tedavisi sonrası ODY'da değişiklik izlenebileceğini düşündürmektedir. OKTA'da ölçülen parametreler yaşa ve kırma kusuruna bağlı değişkenlerden etkilenmektedir ve çocuklarda OKTA sonuçları OKT'de olduğu gibi normatif data değerlerine sahip değildir (49-59). Erişkin hastalarda ise çocuklardan farklı olarak görme gelişimi tamamlanmıştır ve kırma kusurları daha stabildir. Çalışmamızda görme gelişiminin tamamlandığı erişkin ambliyopi hastaları değerlendirilmiştir.

Karabulut ve ark. şaşılığa ve anizometropiye bağlı ambliyopi tanılı, yaş ortalaması 18 (8-26 yaş) olan çocuk ve erişkin hastaları birlikte değerlendirdikleri çalışmalarında; bizim çalışmamızla uyumlu şekilde hem YKP hem DKP foveal,

parafoveal, perifoveal ODY'nun kontrol grubuna kıyasla azaldığı saptanmıştır ancak sonuçlarda AU'a göre düzeltme yapılmamıştır (171). Çalışmaya dahil edilen hastalarının yaş ortalaması 18 iken bizim çalışmamızda ise 24 yaştır. Bu da görme gelişiminin tamamlandığı çocuk, adölesan ve genç erişkinlerde görme gelişimi devam eden çocuklardan farklı olarak AU ve kırma kusurlarının da daha stabil olmasının etkisiyle ODY ölçümlerinin daha tutarlı saptanabileceğini düşündürmektedir. Chen ve ark. daha küçük yaştaki (yaş ortalaması 8) çocukları dahil ettikleri çalışmalarında DKP ODY açısından çalışmamızdan farklı sonuçlar saptamışken; Doğuizi ve ark. daha ileri yaştaki çocuklarda (yaş ortalaması 13), Karabulut ve ark. adölosan çocukları ve genç erişkinlikleri birlikte dahil ettikleri (yaş ortalaması 18) çalışmalarında bizim çalışmamızda saptadığımız sonuçlarla uyumlu bulgular bulmuşlardır (169-171). Daha küçük çocuklarda farklı sonuçlar bildirilmesi görme gelişimi devam ederken ve kapama tedavisiyle OKTA bulgularında değişiklik olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca daha büyük çocuk, adölosan ve erişkinlerin dahil edildiği farklı yaş gruplarını değerlendiren çalışmalarda foveal, parafoveal, perifoveal YKP ve DKP'nin ambliyop gözlerde azalmış saptanması bu bulguların görme gelişimi tamamlandıktan sonra devam eden bulgular olduğunu düşündürmektedir (170, 171).

Retina kapiller yapısı ve perfüzyonu ile ilgili daha önceki görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilemeyen detaylı bilgiler sağlamasının yanında OKTA'nın birtakım dezavantajları da bulunmaktadır. Tarama alanı göreceli olarak küçük olduğundan OKTA, periferik retinanın görüntülenmesinde yetersiz kalmaktadır. Ortam opasiteleri varlığı, hastanın fiksasyonunun zayıf olması ve istemsiz göz hareketleri OKTA'da artefakt oluşumuna neden olarak rezolüsyon kalitesinin düşmesine ve damar yapılarının ayrıntılı görüntülenmesinin zorlaşmasına sebep olabilmektedir. Bu durumlarda segmentasyon algoritmaları olumsuz etkilenerek hatalı sonuçlar alınabilmektedir. Projeksiyon artefaktlarının daha derinde yer alan retinal vasküler yapıların görüntülenmesi üzerindeki etkisi önemli bir konudur. Bu nedenle 2018'de OKTA'nın güncellenmiş yazılımında (Optovue, Inc.) YKP ve DKP sınırları yeniden tanımlanmıştır. 3D projeksiyon artefaktlarının kaldırılması böylece DKP'deki yanlış kan akımı sinyallerinin giderilmesi için algoritmalar uygulanmıştır. Çalışmamızda da DKP'deki projeksiyon artefaktlarının giderilmesi için güncellenmiş yazılım kullanılmıştır. Ayrıca artefaktların ölçümler üzerindeki etkisinin giderilmesi

için tüm görüntülerin segmentasyonunun doğruluğu kontrol edilmiş ve görüntü kalitesi ≥ 7 olan ölçümler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızın olumlu yönü görme gelişimini tamamlamış, kırma kusurları çocuklara kıyasla stabil olan erişkin ambliyopi hastalarının OKTA bulguları değerlendirilmiştir. Diğer olumlu yönü ise çalışma gruplarının kırma kusuru ve yaş açısından homojen olması için sadece hipermetrop hastalar çalışmaya dahil edilmiştir, miyop hastalarda eşlik eden retina bulguları sonuçları etkileyebileceği için dahil edilmemiştir. Yaşa ve kırma kusuruna bağlı değişim gösteren AU'nun SFK; RSLT kalınlığı, FAZ alanı ve ODY'e etkisini gidermek için ölçümlerde AU'ya göre düzeltme yapılmıştır ve karıştırıcı faktörlerin sonuçlar üzerindeki etkisinin giderilmesi sağlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda önceki çalışmalardan faklı olarak ambliyopi etyolojisine göre anizometropiye, şaşılığa, anizometropi ve şaşılığa bağlı ambliyopi; ambliyopi derecesine göre hafif, orta, şiddetli ambliyopi alt grupları ayrı ayrı değerlendirilerek makula ve disk OKTA parametreleri ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubuyla karşılatırılmıştır. Bu çalışma ambliyopi etyolojisi ve derecesine göre alt grupları karşılaştıran literatürdeki bilinen ilk çalışmadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle ambliyop gözlerde; foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula YKP ve DKP ODY'de ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla saptanan azalmanın ambliyopinin patofizyolojisinde yer alan bir süreç mi yoksa sonucunda oluşan bulgular mı olduğu neden-sonuç ilişkisi açısından değerlendirilememiştir. Bir diğer kısıtlılığı ise kesitsel olması nedeniyle, ambliyopik gözde makula ve disk OKTA parametrelerinde zaman içerisinde olabilecek değişiklikler ve kapama tedavisinin etkisi değerlendirilememiştir. Ambliyopi tedavisinin ve tedavi sonrası görme keskinliğinde artışın makula ve disk OKTA parametreleri üzerindeki etkisinin araştırılması, neden sonuç ilişkilerinin değerlendirilmesi açısından ambliyopi tedavisi başlanan çocukların uzun dönem takip sonuçlarını OKTA ile değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Görme gelişimini tamamlamış erişkin ambliyopi hastaları makula OKTA ile değerlendirildiğinde; YKP ve DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY; ambliyopik gözlerde, ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak azalmış saptanmıştır, FAZ alanı açısından ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulguların ambliyopik gözden uyarı alan görme yollarında, primer ve sekonder görme kortekslerinde saptanan nöral aktivitedeki azalmanın ve supresyonun benzerinin bu sinaptik yolun devamı olan retinadaki nöronların da aktivitesinde azalmayla sonuçlanmasına bağlı olabileceğini ve dokunun metabolik ihtiyacındaki azalmanın kan akımındaki azalmaya neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Ambliyopik gözler etyolojisine göre anizometropiye, şaşılığa, şaşılık ve anizometropiye bağlı ambliyopi olarak ve derecesine göre hafif, orta ve şiddetli ambliyopi olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde de; YKP ve DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY; ambliyopi alt gruplarının hepsinde, ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak azalmış saptanmıştır. Bu çalışma, ambliyopi etyolojisine ve derecesine göre alt grupların makula ve disk OKTA bulgularını değerlendiren ve karşılaştıran literatürdeki bilinen ilk çalışmadır.

Görme gelişimini tamamlamış erişkin ambliyopi hastaları disk OKTA ile değerlendirildiğinde; intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY açısından ambliyopik gözler, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun ambliyopik gözlerde supresyonun görme alanının santralinden periferine doğru azalması nedeniyle retina santralinin fonksiyonlarının periferine kıyasla daha fazla etkilenmesiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ambliyopi etyolojisi ve derecesine göre alt gruplar değerlendirildiğinde de intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY açısından; ambliyop olmayan gözler, kontrol grubu ve ambliyopi alt grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Çocuklarda ve erişkinlerde disk OKTA bulguları uyumluyken makula OKTA bulguları farklılıklar göstermektedir. Bu bulguların ambliyopi patogenezinde yer alan bir süreç mi, yoksa ambliyopi sonucunda gelişen değişiklikler mi olduğunu anlamak,

neden sonuç ilişkisini değerlendirmek açısından; ambliyopi olgularının farklı yaşlarda OKTA ile takibinin yapıldığı, zaman içinde OKTA bulgularında oluşan değişimi değerlendiren ve kapama tedavisinin OKTA bulguları üzerindeki etkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Görme Gelişimini Tamamlamış Ambliyopi Olgularında Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulgularının Değerlendirilmesi

Amaç: Görme gelişimini tamamlamış erişkin ambliyopi hastalarının makula ve disk OKTA bulgularını değerlendirmek ve ambliyopik gözleri, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubuyla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ağustos 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birimi'nde tek taraflı ambliyopi tanısıyla izlem ve tedavisi yapılmış olan 35 ambliyopi olgusunun toplam 70 gözü ile 35 kontrol olgusunun toplam 35 gözü dahil edilmiştir. Ambliyopi kriteri olarak, tek taraflı ambliyopide iki göz arasında EİDGK açısından ≥ 2 sıra fark olması olarak kabul edilmiştir. Ambliyopi grubuna sadece şaşılık ve/veya anizometropiye bağlı tek taraflı ambliyopi tanısı olan 18-45 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiştir. Daha önce göz içi cerrahi geçiren, oküler travma öyküsü olan, ön veya arka segment muayene bulgularında refraksiyon kusuru dışında oküler patolojisi olan, üveit, glokom, retina ve optik sinir hastalığı bulunan; diyabetik retinopati ve hipertansif retinopati gibi retinal vasküler hastalıkları bulunan, OKTA görüntü kalitesi ≥7 olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Ambliyopik gözler ambliyopi derecesine göre hafif, orta, ağır ambliyopi; ambliyopi etyolojisine göre anizometropiye, şaşılığa, şaşılık ve anizometropiye bağlı ambliyopi olmak üzere alt grublara ayrılmıştır. Fovea, parafovea, perifovea, tüm kesit makula ODY, intradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY, FAZ alanı, SFK, RSLT kalınlığı ölçümleri aksiyel uzunluğa göre düzeltilmiştir ve ambliyopik gözler, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubu bu parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ambliyopi hastalarının ambliyopi olan gözü, ambliyopi olmayan gözü ve kontrol grubu arasında SFK, RSLT kalınlığı, FAZ alanı, intradisk, peripapiller, tüm kesit ODY açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ambliyopi etyolojisine ve derecesine göre ambliyopi alt grupları ile ambliyopi olmayan gözler ve kontrol grubunu arasında da SFK, RSLT kalınlığı, FAZ alanı, intradisk, peripapiller, tüm kesit ODY açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ambliyopi ile takipli hastaların ambliyopik gözlerinde; foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY YKP'de ve DKP'de; ambliyopi olmayan gözlerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Ambliyopi etyolojisine göre alt grupların makula OKTA ile ODY değerlendirildiğinde; parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY YKP'de ve DKP'de, foveal ODY YKP'de; anizometropiye, şaşılığa, şaşılık ve anizometropiye bağlı ambliyopi alt gruplarının üçünde de kontrol grubuna ve ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözlerine kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Ancak ambliyopi etyolojisine göre ambliyopi alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Foveal bölgede ODY DKP'de; sadece şaşılığa bağlı ambliyopi ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). İkili karşılaştırmalarda diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ambliyopi şiddetine göre alt grupların makula OKTA ile ODY değerlendirildiğinde; parafoveal, perifoveal, tüm

kesit makula ODY YKP'de ve DKP'de, foveal ODY YKP'de; hafif, orta ve ağır ambliyopi gruplarının üçünde de kontrol grubuna ve ambliyopi hastalarının ambliyopi olmayan gözlerine kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Ancak ambliyopi şiddetine göre hafif, orta ve ağır ambliyopi alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İkili karşılaştırmalarda DKP'de foveal ODY açısından; hafif, orta, ağır ambliyopi alt grupları, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Görme gelişimini tamamlamış, erişkin ambliyopi hastalarında YKP ve DKP'de foveal, parafoveal, perifoveal, tüm kesit makula ODY ambliyop olmayan gözlere ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak azalmış saptanmıştır. İntradisk, peripapiller, tüm kesit disk ODY, FAZ alanı açısından ambliyopik gözler, ambliyop olmayan gözler ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulguların ambliyopik gözlerde supresyona bağlı nöral aktivitede ve metabolik ihtiyaçtaki azalmayla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ambliyopide OKTA bulgularında yaşa bağlı değişiklikleri değerlendirmek ve ambliyopi tedavisinin etkisini araştırmak açısından olguların OKTA ile uzun süreli takip sonuçlarını değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ambliyopi, anizometropi, damar yoğunluğu, optik koherens tomografi anjiyografi, şaşılık

SUMMARY

Evaluation of Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Amblyopia Patients Who Have Completed Vision Development

Purpose: To evaluate macula and disc optical coherence tomography angiography (OCTA) findings of adult amblyopia patients who have completed visual development and compare amblyopic eyes with sound eyes and control group.

Material and Methods: This study included a total of 70 eyes of 35 amblyopia patients and 35 eyes of 35 healthy control cases that were followed-up and treated with the diagnosis of unilateral amblyopia in Ankara University Faculty of Medicine, Ophthalmology Department, Pediatric Ophthalmology and Strabismus Unit between August 2018 and December 2019. Amblyopia was defined as a difference of visual acuity ≥ 2 lines between amblyopic and sound eye without organic cause for decreased vision. Patients with unilateral amblyopia due to strabismus and/or anisometropia between ages 18-45 years were included in the study population. Patients with uveitis, glaucoma, retina and optic nerve disease, retinal vascular diseases such as diabetic retinopathy and hypertensive retinopathy, ocular pathology in anterior or posterior segment examination other than refractive error, history of intraocular surgery or ocular trauma were excluded. Only patients with OCTA images quality ≥ 7 were included. Amblyopic eyes were divided into subgroups as mild, moderate, severe amblyopia according to the amblyopia severity. Also amblyopic eyes were divided into subgroups as anisometropic, strabismic and mixed amblyopia as according to the amblyopia etiology. Amblyopic eyes, sound eyes and control group were compared in terms of OCTA findings such as FAZ area; foveal, parafoveal, perifoveal, whole macula mean VD; intradisc, peripapillery, whole disc mean VD, CRT, RNFL thickness and the results were adjusted for axial length measurements.

Results: There was a similar distribution between the groups in terms of age and gender. There was no statistically significant difference between amblyopic eyes, sound eyes and eyes in the control group in terms of CRT, RNFL thickness, FAZ area, intradisc, peripapillary and whole image disc mean VD. When we evaluated according to amblyopia etiology and severity, there was no statistically significant difference between amblyopia subgroups and sound eyes and control group in terms of CRT, RNFL thickness, FAZ area, intradisc, peripapillary and whole image disc mean VD. Foveal, parafoveal, perifoveal, whole image macula mean VD in SCP and DCP were significantly lower in the amblyopic eyes than sound eyes and control group ($p<0.001$). When we also evaluated according to amblyopia etiology, parafoveal, perifoveal, whole image macula mean VD in SCP and DCP and also foveal mean VD in SCP were significantly lower in the strabismic, anisometropic and mixed amblyopia subgroups than sound eyes and eyes in the control group ($p<0.001$). But there was no statistically significant difference between strabismic, anisometropic and mixed amblyopia subgroups in terms of foveal, parafoveal, perifoveal and whole image macula mean VD in SCP and DCP. Foveal mean VD in DCP was not statistically significant in binary comparison except for the difference between strabismic amblyopia and control group. We also evaluated according to amblyopia severity and parafoveal, perifoveal, whole image macula mean VD in SCP and DCP and also foveal mean VD in SCP were significantly lower in the mild, moderate and severe amblyopia

subgroups than sound eyes and eyes in the control group ($p<0.001$). But there was no statistically significant difference between mild, moderate and severe amblyopia subgroups in terms of foveal, parafoveal, perifoveal and whole image macula mean VD in SCP and DCP. Foveal mean VD in DCP was not statistically significant in binary comparison.

Conclusion: Foveal, parafoveal, perifoveal, whole image macula mean VD in SCP and DCP were significantly lower in the amblyopic eyes than sound eyes and control group. There was no statistically significant difference between amblyopic eyes, sound eyes and control group in terms of FAZ area, intradisc, peripapillary and whole image disc mean VD. We assumed that these findings may be associated with a decrease in neural activity and metabolic demand due to suppression in amblyopic eyes. Studies evaluating the long-term follow-up results of patients with OCTA are needed to evaluate age-related changes in OCTA findings in amblyopia and to investigate the effect of amblyopia treatment.

Keywords: Amblyopia, anisometropia, optical coherence tomography angiography, strabismus, vessel density

KAYNAKLAR

1. Webber AL, Wood J. Amblyopia: prevalence, natural history, functional effects and treatment. Clinical and experimental optometry. 2005;88(6):365-75.
2. Lai Y-H, Hsu H-T, Wang H-Z, Chang S-J, Wu W-C. The visual status of children ages 3 to 6 years in the vision screening program in Taiwan. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2009;13(1):58-62.
3. Holmes JM, Clarke MP. Amblyopia. The Lancet. 2006;367(9519):1343-51.
4. Fu J, Li SM, Li SY, Li JL, Li H, Zhu BD, Yang Z, Li L, Wang NL. Prevalence, causes and associations of amblyopia in year 1 students in Central China. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. 2014;252(1):137-43.
5. Elflein HM, Fresenius S, Lamparter J, Pitz S, Pfeiffer N, Binder H, Wild P, Mirshahi A. The prevalence of amblyopia in Germany: data from the prospective, population-based Gutenberg Health Study. Deutsches Ärzteblatt International. 2015;112(19):338.
6. Drover JR, Kean PG, Courage ML, Adams RJ. Prevalence of amblyopia and other vision disorders in young Newfoundland and Labrador children. Canadian Journal of Ophthalmology. 2008;43(1):89-94.
7. Krueger DE. Report on the National Eye Institute's visual acuity impairment survey pilot study: Office of Biometry and Epidemiology, National Eye Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, Department of Health and Human Services. 1984.
8. Wallace DK, Morse CL, Melia M, Sprunger DT, Repka MX, Lee KA, Christiansen SP. Pediatric eye evaluations preferred practice pattern: I. Vision screening in the primary care and community setting; II. Comprehensive ophthalmic examination. Ophthalmology. 2018;125(1):184-227.
9. Bradley A, Dahlman C, Switkes E, De Valois K. A comparison of color and luminance discrimination in amblyopia. Investigative ophthalmology & visual science. 1986;27(9):1404-9.
10. Brooks SE, Johnson D, Fischer N. Anisometropia and binocularity. Ophthalmology. 1996;103(7):1139-43.

11. Öztürk F, Kurt E, Emiroğlu L. Strabismik ve anizometropik ambliyopide füzyon ve stereopsis karşılştırılması. Medical Network Oftalmoloji. 1999;63:69-71.
12. Medghalchi A, Dalili S. A randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2011;13(8):578.
13. Menon V, Shailesh G, Sharma P, Saxena R. Clinical trial of patching versus atropine penalization for the treatment of anisometropic amblyopia in older children. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2008;12(5):493-7.
14. Felius J, Chandler DL, Holmes JM, Chu RH, Cole SR, Hill M, Huang K, Kulp MT, Lazar EL, Matta NS. Evaluating the burden of amblyopia treatment from the parent and child's perspective. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2010;14(5):389-95.
15. Alotaibi AG, Fawazi SM, Alenazy BR, Abu-Amero KK. Outcomes of 3 hours part-time occlusion treatment combined with near activities among children with unilateral amblyopia. Saudi medical journal. 2012;33(4):395-8.
16. Committee PEDIGW. A randomized trial comparing Bangerter filters and patching for the treatment of moderate amblyopia in children. Ophthalmology. 2010;117(5):998-1004.
17. Repka MX, Beck RW, Kraker RT, Cole SR, Holmes JM, Birch EE, Tien DR, Astle WF, Cotter SA. The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years. Archives of Ophthalmology. 2002;120(3):281-7.
18. Wiesel TN, Hubel DH. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. Journal of neurophysiology. 1963;26(6):1003-17.
19. Wiesel TN, Hubel DH. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. Journal of neurophysiology. 1963;26(6):978-93.
20. Hockfield S, Lombroso PJ. Development of the cerebral cortex: X. Cortical development and experience: II. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 1998;37(10):1103-5.

21. Epelbaum M, Milleret C, Buisseret P, Duffer JL. The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. Ophthalmology. 1993;100(3):323-7.
22. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. The Journal of physiology. 1970;206(2):419-36.
23. von Noorden GK, Crawford ML. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. Investigative ophthalmology & visual science. 1992;33(9):2729-32.
24. Von Noorden G, Crawford M, Levacy R. The lateral geniculate nucleus in human anisometropic amblyopia. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1983;24(6):788-90.
25. Cleland B, Crewther D, Crewther S, Mitchell D. Normality of spatial resolution of retinal ganglion cells in cats with strabismic amblyopia. The Journal of physiology. 1982;326(1):235-49.
26. Anderson SJ, Swettenham JB. Neuroimaging in human amblyopia. Strabismus. 2006;14(1):21-35.
27. Choi MY, Lee K-M, Hwang J-M, Choi DG, Lee DS, Park KH, Yu YS. Comparison between anisometropic and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging. British journal of ophthalmology. 2001;85(9):1052-6.
28. Demer JL, Grafton S, Marg E, Mazziotta JC, Nuwer M. Positron-emission tomographic study of human amblyopia with use of defined visual stimuli. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 1997;1(3):158-71.
29. Anderson SJ, Holliday IE, Harding GF. Assessment of cortical dysfunction in human strabismic amblyopia using magnetoencephalography (MEG). Vision Research. 1999;39(9):1723-38.
30. Parisi V, Scarale ME, Balducci N, Fresina M, Campos EC. Electrophysiological detection of delayed postretinal neural conduction in human amblyopia. Investigative ophthalmology & visual science. 2010;51(10):5041-8.
31. Prokosch-Willing V, Zu Hoerste MM, Mertsch S, Stupp T, Thanos S. Postnatal visual deprivation in rats regulates several retinal genes and proteins, including

differentiation-associated fibroblast growth factor-2. Developmental neuroscience. 2015;37(1):14-28.
32. Sahin G, Dal D. Analysis of retinal nerve fiber layer thickness in anisometropic amblyopia via optic coherence tomography. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2019;257(10):2103-10.
33. Yakar K, Kan E, Alan A, Alp MH, Ceylan T. Retinal nerve fibre layer and macular thicknesses in adults with hyperopic anisometropic amblyopia. Journal of ophthalmology. 2015;2015.
34. Wang BZ, Taranath D. A comparison between the amblyopic eye and normal fellow eye ocular architecture in children with hyperopic anisometropic amblyopia. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2012;16(5):428-30.
35. Tugcu B, Araz-Ersan B, Kilic M, Erdogan ET, Yigit U, Karamursel S. The morpho-functional evaluation of retina in amblyopia. Current eye research. 2013;38(7):802-9.
36. Dickmann A, Petroni S, Perrotta V, Salerni A, Parrilla R, Aliberti S, Savastano MC, Centra D, Discendenti S, Balestrazzi E. A morpho-functional study of amblyopic eyes with the use of optical coherence tomography and microperimetry. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2011;15(4):338-41.
37. Liu Y, Dong Y, Zhao K. A meta-analysis of choroidal thickness changes in unilateral amblyopia. Journal of ophthalmology. 2017.
38. Miki A, Shirakashi M, Yaoeda K, Kabasawa Y, Ueki S, Takagi M, Abe H. Optic disc measurements using the Heidelberg Retina Tomograph in amblyopia. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2010;4:1025.
39. Gaier ED, Gise R, Heidary G, editors. Imaging Amblyopia: Insights from Optical Coherence Tomography (OCT). Seminars in ophthalmology. 2019.
40. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. The Journal of the American Medical ophthalmology. 2015;133(1):45-50.

41. Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, Kashani AH. OCT angiography in healthy human subjects. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. 2014;45(6):510-5.
42. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). International journal of retina and vitreous. 2015;1(1):5.
43. Odabas ÖY, Demirel S, Özmert E, Batioglu F. Repeatability of automated vessel density and superficial and deep foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography: diurnal findings. Retina. 2018;38(6):1238-45.
44. Lei J, Durbin MK, Shi Y, Uji A, Balasubramanian S, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Repeatability and reproducibility of superficial macular retinal vessel density measurements using optical coherence tomography angiography en face images. The Journal of the American Medical ophthalmology. 2017;135(10):1092-8.
45. Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, Pradhan ZS, Dasari S, Riyazuddin M, Puttiah NK, Rao DA, Devi S, Mansouri K. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. British Journal of Ophthalmology. 2018;102(3):352-7.
46. Yilmaz I, Ocak OB, Yilmaz BS, Inal A, Gokyigit B, Taskapili M. Comparison of quantitative measurement of foveal avascular zone and macular vessel density in eyes of children with amblyopia and healthy controls: an optical coherence tomography angiography study. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2017;21(3):224-8.
47. Lonngi M, Velez FG, Tsui I, Davila JP, Rahimi M, Chan C, Sarraf D, Demer JL, Pineles SL. Spectral-domain optical coherence tomographic angiography in children with amblyopia. The Journal of the American Medical ophthalmology. 2017;135(10):1086-91.
48. Kaur S, Singh SR, Katoch D, Dogra MR, Sukhija J. Optical Coherence Tomography Angiography in Amblyopia. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. 2019;50(11):294-9.

49. Sampson DM, Gong P, An D, Menghini M, Hansen A, Mackey DA, Sampson DD, Chen FK. Axial length variation impacts on retinal vessel density and foveal avascular zone area measurement using optical coherence tomography angiography. In: International Conference on Biophotonics V. International Society for Optics and Photonics. 2017;1034017.
50. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. Investigative ophthalmology & visual science. 2016;57(13):5780-7.
51. Savini G, Barboni P, Parisi V, Carbonelli M. The influence of axial length on retinal nerve fibre layer thickness and optic-disc size measurements by spectral-domain OCT. British Journal of Ophthalmology. 2012;96(1):57-61.
52. Kang SH, Hong SW, Im SK, Lee SH, Ahn MD. Effect of myopia on the thickness of the retinal nerve fiber layer measured by Cirrus HD optical coherence tomography. Investigative ophthalmology & visual science. 2010;51(8):4075-83.
53. Ghassemi F, Fadakar K, Bazvand F, Mirshahi R, Mohebbi M, Sabour S. The quantitative measurements of vascular density and flow areas of macula using optical coherence tomography angiography in normal volunteers. Ophthalmic surgery, lasers and imaging retina. 2017;48(6):478-86.
54. Shahlaee A, Samara WA, Hsu J, Say EAT, Khan MA, Sridhar J, Hong BK, Shields CL, Ho AC. In vivo assessment of macular vascular density in healthy human eyes using optical coherence tomography angiography. American journal of ophthalmology. 2016;165:39-46.
55. Park SH, Cho H, Hwang SJ, Jeon B, Seong M, Yeom H, Kang MH, Lim HW, Shin YU. Changes in the Retinal Microvasculature Measured Using Optical Coherence Tomography Angiography According to Age. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(3):883.
56. Gómez-Ulla F, Cutrin P, Santos P, Fernandez M, Abraldes M, Abalo-Lojo JM, Gonzalez F. Age and gender influence on foveal avascular zone in healthy eyes. Experimental eye research. 2019;189:107856.

57. Jo YH, Sung KR, Shin JW. Effects of age on peripapillary and macular vessel density determined using optical coherence tomography angiography in healthy eyes. Investigative ophthalmology & visual science. 2019;60(10):3492-8.
58. Chang R, Nelson AJ, LeTran V, Vu B, Burkemper B, Chu Z, Fard A, Kashani AH, Xu BY, Wang RK. Systemic Determinants of Peripapillary Vessel Density in Healthy African Americans: The African American Eye Disease Study. American journal of ophthalmology. 2019;207:240-7.
59. Hsu ST, Ngo HT, Stinnett SS, Cheung NL, House RJ, Kelly MP, Chen X, Enyedi LB, Prakalapakorn SG, Materin MA. Assessment of Macular Microvasculature in Healthy Eyes of Infants and Children Using OCT Angiography. Ophthalmology. 2019;126(12):1703-11.
60. Archer DB, Gardiner TA, Stitt AW. Functional anatomy, fine structure and basic pathology of the retinal vasculature. Retinal vascular disease: Springer; 2007;3-23.
61. Hayreh SS. Physiological anatomy of the retinal vasculature. 2010;431-8.
62. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia (New York, NY). 2000;2(2):9.
63. Yu D-Y, Cringle SJ, Paula KY, Balaratnasingam C, Mehnert A, Sarunic MV, An D, Su E-N. Retinal capillary perfusion: spatial and temporal heterogeneity. Progress in retinal and eye research. 2019.
64. Yu D-Y, Cringle SJ. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. Progress in retinal and eye research. 2001;20(2):175-208.
65. Von Noorden G. Amblyopia: a multidisciplinary approach. Proctor lecture. Investigative ophthalmology & visual science. 1985;26(12):1704-16.
66. Revell MJ. Strabismus: a history orthoptic techniques: Random House Business. 1971.
67. Toygar O, Öğüt M, Kazokoğlu H. İstanbul'da ilköğretim çağı çocuklarında yapılan göz taraması sonuçları. Turk J Ophthalmol. 2003;33:585-91.
68. Gursoy H, Basmak H, Yaz Y, Colak E. Vision screening in children entering school: Eskisehir, Turkey. Ophthalmic epidemiology. 2013;20(4):232-8.

69. Erdem Ü, Mutlu F, Tatar K, Altınsoy H. Investigation of the prevelance and causes of amblyopia in preschool children. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2004;3(9):202-12.
70. Panel S. Amblyopia. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. For updated version (2012). 2007.
71. Ganong W. Görme. Tıbbi Fizyoloji 20th ed İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. 2001:144-65.
72. Ikeda H. Visual acuity, its development and amblyopia. Journal of the Royal Society of Medicine. 1980;73(8):546-55.
73. Grigg J, Thomas R, Billson F. Neuronal basis of amblyopia: a review. Indian journal of ophthalmology. 1996;44(2):69.
74. Olitsky SE, Nelson BA, Brooks S. The sensitive period of visual development in humans. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. 2002;39(2):69-72.
75. Huberman AD, Feller MB, Chapman B. Mechanisms underlying development of visual maps and receptive fields. Annu Rev Neurosci. 2008;31:479-509.
76. Birch EE. Amblyopia and binocular vision. Progress in retinal and eye research. 2013;33:67-84.
77. Garey L. Structural development of the visual system of man. Human neurobiology. 1984;3(2):75-80.
78. O'Dwyer P, YA A. Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık: Pediatrik Oftalmoloji. Temel Göz Hastalıkları 2nd ed Ankara. 2010:750-2.
79. Rahi JS, Logan S, Timms C, Russell-Eggitt I, Taylor D. Risk, causes, and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study. The Lancet. 2002;360(9333):597-602.
80. Mintz-Hittner HA, Fernandez KM. Successful amblyopia therapy initiated after age 7 years: compliance cures. Archives of ophthalmology. 2000;118(11):1535-41.
81. Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. Journal of neurophysiology. 1965;28(6):1029-40.

82. Hyvärinen J, Carlson S, Hyvärinen L. Early visual deprivation alters modality of neuronal responses in area 19 of monkey cortex. Neuroscience letters. 1981;26(3):239-43.
83. Hyvärinen J, Hyvärinen L. Blindness and modification of association cortex by early binocular deprivation in monkeys. Child: care, health and development. 1979;5(6):385-7.
84. Tieman SB. Effects of monocular deprivation on geniculocortical synapses in the cat. Journal of Comparative Neurology. 1984;222(2):166-76.
85. Hallum LE, Shooner C, Kumbhani RD, Kelly JG, García-Marín V, Majaj NJ, Movshon JA, Kiorpes L. Altered balance of receptive field excitation and suppression in visual cortex of amblyopic macaque monkeys. Journal of Neuroscience. 2017;37(34):8216-26.
86. Pearson HE, Labar DR, Payne BR, Cornwell P, Aggarwal N. Transneuronal retrograde degeneration in the cat retina following neonatal ablation of visual cortex. Brain research. 1981;212(2):470-5.
87. Payne B, Pearson HE, Cornwell P. Transneuronal degeneration of beta retinal ganglion cells in the cat. Proceedings of the Royal society of London Series B Biological sciences. 1984;222(1226):15-32.
88. Rowe MH. Evidence for degeneration of retinal W cells following early visual cortical removal in cats. Brain, behavior and evolution. 1990;35(5):253-67.
89. Nakadate K, Imamura K, Watanabe Y. Effects of monocular deprivation on the spatial pattern of visually induced expression of c-Fos protein. Neuroscience. 2012;202:17-28.
90. Nakagami Y, Watakabe A, Yamamori T. Monocular inhibition reveals temporal and spatial changes in gene expression in the primary visual cortex of marmoset. Frontiers in neural circuits. 2013;7:43.
91. Zhao S, Tian H, Ma L, Yuan Y, Yu CR, Ma M. Activity-dependent modulation of odorant receptor gene expression in the mouse olfactory epithelium. PLoS One. 2013;8(7).
92. Mandolesi G, Menna E, Harauzov A, Von Bartheld CS, Caleo M, Maffei L. A role for retinal brain-derived neurotrophic factor in ocular dominance plasticity. Current Biology. 2005;15(23):2119-24.

93. Firszt JB, Reeder RM, Holden TA, Burton H, Chole RA. Changes in auditory perceptions and cortex resulting from hearing recovery after extended congenital unilateral hearing loss. Frontiers in systems neuroscience. 2013;7:108.
94. Seki M, Nawa H, Fukuchi T, Abe H, Takei N. BDNF is upregulated by postnatal development and visual experience: quantitative and immunohistochemical analyses of BDNF in the rat retina. Investigative ophthalmology & visual science. 2003;44(7):3211-8.
95. Allen B, Spiegel DP, Thompson B, Pestilli F, Rokers B. Altered white matter in early visual pathways of humans with amblyopia. Vision research. 2015;114:48-55.
96. Duan Y, Norcia AM, Yeatman JD, Mezer A. The structural properties of major white matter tracts in strabismic amblyopia. Investigative ophthalmology & visual science. 2015;56(9):5152-60.
97. Shan Y, Moster ML, Roemer RA, Siegfried JB. Abnormal function of the parvocellular visual system in anisometropic amblyopia. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. 2000;37(2):73-8.
98. Repka MX, Beck RW, Holmes JM, Birch EE, Chandler DL, Cotter SA, Hertle RW, Kraker RT, Moke PS, Quinn GE. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. Archives of ophthalmology 2003;121(5):603-11.
99. Holmes JM, Kraker RT, Beck RW, Birch EE, Cotter SA, Everett DF, Hertle RW, Quinn G, Repka M, Scheiman M. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. Ophthalmology. 2003;110(11):2075-87.
100. Group M-ePEDS. Prevalence of amblyopia and strabismus in African American and Hispanic children ages 6 to 72 months: the Multi-ethnic Pediatric Eye Disease Study. Ophthalmology. 2008;115(7):1229-36.
101. Chia A, Dirani M, Chan Y-H, Gazzard G, Eong K-GA, Selvaraj P, Ling Y, Quah B-L, Young TL, Mitchell P. Prevalence of amblyopia and strabismus in young Singaporean Chinese children. Investigative ophthalmology & visual science. 2010;51(7):3411-7.

102. Pascual M, Huang J, Maguire MG, Kulp MT, Quinn GE, Ciner E, Cyert LA, Orel-Bixler D, Moore B, Ying G-s. Risk factors for amblyopia in the vision in preschoolers study. Ophthalmology. 2014;121(3):622-9.
103. Fahle M. Naso-temporal asymmetry of binocular inhibition. Investigative ophthalmology & visual science. 1987;28(6):1016-7.
104. Von Noorden GK. Binocular vision and ocular motility. Theory and management of strabismus. 1990.
105. Atilla H. Ambliyopi ve tedavisi. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji-özel sayısı. 2010;3:1-8.
106. Weakley Jr DR. The association between nonstrabismic anisometropia, amblyopia, and subnormal binocularity. Ophthalmology. 2001;108(1):163-71.
107. Lubkin V, Kramer P, Meininger D, Shippman S, Bennett G, Visintainer P. Aniseikonia in relation to strabismus, anisometropia and amblyopia. Binocular vision & strabismus quarterly. 1999;14(3):203-7.
108. Hatt MS, Antonio-Santos A, Powell C, Vedula SS. Interventions for stimulus deprivation amblyopia. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(3):5136.
109. Kushner BJ. Functional amblyopia associated with organic ocular disease. American journal of ophthalmology. 1981;91(1):39-45.
110. Kushner BJ. Functional amblyopia associated with abnormalities of the optic nerve. Archives of Ophthalmology. 1984;102(5):683-5.
111. von Noorden GK. Idiopathic amblyopia. American journal of ophthalmology. 1985;100(1):214-7.
112. Friedman DS, Repka MX, Katz J, Giordano L, Ibironke J, Hawse P, Tielsch JM. Prevalence of amblyopia and strabismus in white and African American children aged 6 through 71 months: the Baltimore Pediatric Eye Disease Study. Ophthalmology. 2009;116(11):2128-34.
113. Habeeb SY, Arthur BW, Martin W. The effect of neutral density filters on testing in patients with strabismic amblyopia. Canadian Journal of Ophthalmology. 2012;47(4):348-50.

114. Abrahamsson M, Sjöstrand J. Contrast sensitivity and acuity relationship in strabismic and anisometropic amblyopia. British journal of ophthalmology. 1988;72(1):44-9.
115. Yılmaz N, Atilla H, Erkam N. Şaşılık ambliyopide ve anizometropik ambliyopide görme keskinliği, mezopik görme ve kontrast duyarlılık testleri. Medikal Network Oftalmoloji. 2002;9(3):290-4.
116. Stewart CE, Moseley MJ, Stephens DA, Fielder AR. Treatment dose-response in amblyopia therapy: the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). Investigative ophthalmology & visual science. 2004;45(9):3048-54.
117. Group PEDI. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. Ophthalmology. 2003;110(11):2075-87.
118. Repka MX, Beck RW, Holmes JM, Birch EE, Chandler DL, Cotter SA, Hertle RW, Kraker RT, Moke PS, Quinn GE. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. Archives of ophthalmology. 2003;121(5):603-11.
119. Von Noorden GK, Campos EC. Patching regimens. Ophthalmology. 2004;111(5):1063.
120. Greenberg MF. Patching regimens. Ophthalmology. 2004;111(5):1063-4.
121. Arikan G, Yaman A, Berk AT. Efficacy of occlusion treatment in amblyopia and clinical risk factors affecting the results of treatment. Strabismus. 2005;13(2):63-9.
122. Mazow ML, Chuang A, Vital MC, Prager T. Outcome study in amblyopia: treatment and practice pattern variations. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2000;4(1):1-9.
123. Group PEDI. A comparison of atropine and patching treatments for moderate amblyopia by patient age, cause of amblyopia, depth of amblyopia, and other factors. Ophthalmology. 2003;110(8):1632-7.
124. Group PEDI. Risk of amblyopia recurrence after cessation of treatment. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2004;8(5):420-8.

125. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson PD, McGregor ML. Levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. Investigative ophthalmology & visual science. 1993;34(11):3090-5.
126. Leguire LE, Komaromy KL, Nairus TM, Rogers GL. Long-term follow-up of L-dopa treatment in children with amblyopia. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. 2002;39(6):326-30.
127. Duman R, Atilla H. Farklı Ambliyopi Tiplerinde Klinik Seyir ve Tedavi. Turk Oftalmoloji Dergisi. 2013;43(5).
128. Nucci P, Drack AV. Refractive surgery for unilateral high myopia in children. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2001;5(6):348-51.
129. Trief D, Suh LH. Refractive Surgery in Pediatric Patients. Current Ophthalmology Reports. 2017;5(3):216-24.
130. Yu J, Jiang C, Wang X, Zhu L, Gu R, Xu H, Jia Y, Huang D, Sun X. Macular perfusion in healthy Chinese: an optical coherence tomography angiogram study. Investigative ophthalmology & visual science. 2015;56(5):3212-7.
131. Tuma RF, Durán WN, Ley K. Microcirculation: Academic Press; 2011.
132. Pries AR, Secomb TW. Origins of heterogeneity in tissue perfusion and metabolism. Cardiovascular research. 2009;81(2):328-35.
133. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology with Student Consult Online Access. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006.
134. Hoffman J. Heterogeneity of myocardial blood flow. Basic research in cardiology. 1995;90(2):103-11.
135. Deussen A, Lauer T, Sonntag M, Schrader J, Flesche CW. Spatial heterogeneity of blood flow in the dog heart. II. Temporal stability in response to adrenergic stimulation. Pflügers Archiv. 1996;432(3):451-61.
136. Deussen A. Blood flow heterogeneity in the heart. Basic research in cardiology. 1998;93(6):430-8.
137. Ames III A. Energy requirements of CNS cells as related to their function and to their vulnerability to ischemia: a commentary based on studies on retina. Canadian journal of physiology and pharmacology. 1992;70(S1):S158-S64.

138. Chalupa LM, Werner JS. The visual neurosciences, Vols. 1 & 2: MIT press; 2004.
139. Anderson B, Saltzman HA. Retinal oxygen utilization measured by hyperbaric blackout. Archives of ophthalmology. 1964;72(6):792-5.
140. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. Progress in retinal and eye research. 2012;31(5):377-406.
141. Anderson CM, Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. Trends in neurosciences. 2003;26(7):340-4.
142. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann K-A, Pozzan T, Carmignoto G. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. Nature neuroscience. 2003;6(1):43-50.
143. Filosa JA, Iddings JA. Astrocyte regulation of cerebral vascular tone. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2013;305(5):609-19.
144. Yu D-Y, Su E-N, Cringle SJ, Paula KY. Isolated preparations of ocular vasculature and their applications in ophthalmic research. Progress in retinal and eye research. 2003;22(2):135-69.
145. Pournaras C, Donati G. Retinal and choroidal circulations. Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology 3rd edn Philadelphia: Elsevier Saunders2008;75.
146. Pournaras CJ, Riva CE. Retinal blood flow evaluation. Ophthalmologica. 2013;229(2):61-74.
147. Pournaras CJ. Autoregulation of ocular blood flow. Ocular Blood Flow: Karger Publishers; 1996;40-50.
148. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. Progress in retinal and eye research. 2008;27(3):284-330.
149. Heravian J, Daneshvar R, Dashti F, Azimi A, Moghaddam HO, Yekta A, Esmaily H. Simultaneous pattern visual evoked potential and pattern electroretinogram in strabismic and anisometropic amblyopia. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2011;13(1):21.

150. Schiavi C, Tassi F, Finzi A, Strobbe E, Cellini M. Steady-state pattern electroretinogram and frequency doubling technology in anisometropic amblyopia. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2016;10:2061.
151. Kirschen DG, Flom MC. Visual acuity at different retinal loci of eccentrically fixating functional amblyopes. American journal of optometry and physiological optics. 1978;55(3):144-50.
152. Levi DM, Klein SA, Aitsebaomo P. Detection and discrimination of the direction of motion in central and peripheral vision of normal and amblyopic observers. Vision research. 1984;24(8):789-800.
153. Babu RJ, Clavagnier S, Bobier WR, Thompson B, Hess RF. Regional extent of peripheral suppression in amblyopia. Investigative ophthalmology & visual science. 2017;58(4):2329-40.
154. Babu RJ, Clavagnier SR, Bobier W, Thompson B, Hess RF. The regional extent of suppression: strabismics versus nonstrabismics. Investigative ophthalmology & visual science. 2013;54(10):6585-93.
155. Jeon JH, Kyung SE. The change of multifocal visual evoked potential in unilateral Anisometropic amblyopia before and after occlusion treatment. Journal of the Korean Ophthalmological Society. 2012;53(12):1851-6.
156. Kim HD, Park SH, Ohn Y-H. Multifocal visual evoked potential in normal subjects. Journal of the Korean Ophthalmological Society. 2010;51(4):532-41.
157. Jang J, Kyung SE. Assessing amblyopia treatment using multifocal visual evoked potentials. BMC ophthalmology. 2018;18(1):196.
158. Yu M, Brown B, Edwards MH. Investigation of multifocal visual evoked potential in anisometropic and esotropic amblyopes. Investigative ophthalmology & visual science. 1998;39(11):2033-40.
159. Tychsen L. Binocular Vision. In: Hart WM, editor. Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application: Mosby-Year Book, St. Louis, Mo; 1992;795–7.
160. Singh N, Rohatgi J, Gupta VP, Kumar V. Measurement of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and macular thickness in anisometropia using spectral domain optical coherence tomography: a prospective study. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2017;11:429.

161. Kee S-Y, Lee S-Y, Lee Y-C. Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children. Korean Journal of Ophthalmology. 2006;20(3):177-81.
162. Altintas Ö, Yüksel N, Özkan B, Çaglar Y. Thickness of the retinal nerve fiber layer, macular thickness, and macular volume in patients with strabismic amblyopia. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. 2005;42(4):216.
163. Yoon SW, Park WH, Baek S-H, Kong SM. Thicknesses of macular retinal layer and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with hyperopic anisometropic amblyopia. Korean Journal of Ophthalmology. 2005;19(1):62-7.
164. Araki S, Miki A, Goto K, Yamashita T, Takizawa G, Haruishi K, Ieki Y, Kiryu J, Yaoeda K. Macular retinal and choroidal thickness in unilateral amblyopia using swept-source optical coherence tomography. BMC ophthalmology. 2017;17(1):167.
165. Rajavi Z, Sabbaghi H, Behradfar N, Yaseri M, Aghazadeh Amiri M, Faghihi M. Macular thickness in moderate to severe amblyopia. Korean Journal of Ophthalmology. 2018;32(4):312-8.
166. Sobral I, Rodrigues TM, Soares M, Seara M, Monteiro M, Paiva C, Castela R. OCT angiography findings in children with amblyopia. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2018;22(4):286-9.
167. Cheung CY, Li J, Yuan N, Lau GYL, Chan AYF, Lam A, Tang FY, Tham CC, Pang C-P, Chen LJ. Quantitative retinal microvasculature in children using swept-source optical coherence tomography: the Hong Kong Children Eye Study. British Journal of Ophthalmology. 2019;103(5):672-9.
168. Sampson DM, Gong P, An D, Menghini M, Hansen A, Mackey DA, Sampson DD, Chen FK. Axial length variation impacts on superficial retinal vessel density and foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography. Investigative ophthalmology & visual science. 2017;58(7):3065-72.
169. Chen W, Lou J, Thorn F, Wang Y, Mao J, Wang Q, Yu X. Retinal Microvasculature in Amblyopic Children and the Quantitative Relationship Between Retinal Perfusion and Thickness. Investigative ophthalmology & visual science. 2019;60(4):1185-91.

170. Doğuizi S, Yılmazoğlu M, Kızıltoprak H, Şekeroğlu MA, Yılmazbaş P. Quantitative analysis of retinal microcirculation in children with hyperopic anisometropic amblyopia: an optical coherence tomography angiography study. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2019;23(4):201.
171. Karabulut M, Karabulut S, Sül S, Karalezli A. Microvascular changes in amblyopic eyes detected by optical coherence tomography angiography. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2019;23(3):155.