



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AMBLİYOPİDE LATERAL GENİKÜLAT  
NÜKLEUSTAKİ METABOLİT DEĞİŞİMLERİNİN  
MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Semih ÖNER**

Ankara, 2019

T.C.  
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AMBLİYOPİDE LATERAL GENİKÜLAT  
NÜKLEUSTAKİ METABOLİT DEĞİŞİMLERİNİN  
MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Semih ÖNER**

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Fatma YÜLEK

Ankara, 2019

**T.C.  
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**AMBLİYOPİDE LATERAL GENİKÜLAT NÜKLEUSTAKİ METABOLİT  
DEĞİŞİMLERİNİN MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Semih ÖNER

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi  
19/09/2019

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma YÜLEK

Jüri üyeleri

Prof. Dr. Nurullah ÇAĞIL Prof. Dr. Fatma YÜLEK Doç. Dr. Tamer TAKMAZ

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Uzmanlık derecesi için  
gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz

Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik  
ederim.

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Tarih (19 /09/ 2019)

Semih ÖNER



## TEŞEKKÜR

Uzun yıllarda elde ettiği cerrahi ve klinik tecrübelerini asistanlık sürecinde bizimle koşulsuz paylaşarak bize verdiği değeri her fırsatta hissettiren, ilk cerrahi deneyimlerimizde sorumluluk alan ve özgüven aşıl原因 ve bize örnek olan sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nurullah ÇAĞIL'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, tez hazırlık sürecinde güncel literatür bilgisi, objektifliği, tecrübesi ve güler yüzü ile çalışmama ışık tutan ve üzerimde büyük emeği olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Fatma YÜLEK'e,

Eğitimim süresince iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren, her türlü imkanı sağlayan, insani ve ahlaki değerleriyle de hem hekim hem insani açıdan örnek aldığım bilgi ve tecrübelerini sürekli aktarıırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Özge SARAÇ İLHAN, Doç. Dr. Tamer TAKMAZ, Doç. Dr. Yasin TOKLU, Doç. Dr. Emine AKÇAY, Doç. Dr. Nagihan UĞURLU, Uzm. Dr. Nihal ONURSEVER, Uzm. Dr. Sema YÜZBAŞIOĞLU, Doç. Dr. Mücella ARIKAN YORGUN, Doç. Dr. Pınar NALÇACIOĞLU, Uzm. Dr. Yelda YILDIZ TAŞÇI, Doç. Dr. Nilay YÜKSEL'e

Asistanlığımın ilk yıllarında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansı bulduğum değerli hocalarım Uzm. Dr. Piraye Zeynep KÜRKÇÜOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mehtap ÇAĞLAYAN'a,

Manyetik rezonans spektroskopi çekimleri ve analizlerinde bana yardımcı olan ve çalışmamızda büyük emeği olan Radyoloji A.D. dan Yrd. Doç. Dr. Özlem ÜNAL'a,

Zorlukları beraber göğüslediğimiz ve güzel anlar biriktirdiğimiz, bana yol arkadaşı olan ve hep sevgiyle hatırlayacağım asistan arkadaşlarıma,

Birlikte ve huzurla çalıştığımız güler yüzlü tüm hemşire, sekreter ve sağlık personelimize,

Hayatımın her döneminde desteklerini ve sevgilerini her daim hissettiren, iyi yapabildiğim herşeyde emeği olan özverili biricik aileme,

Hayatıma girdiği ilk günden bugüne kadar samimi ve derin sevgisini hissettiğim, sabır, saygı ve hoşgörüsuyle hep yanımda olan, her yönden örnek aldığım, hayat arkadaşım, çok değerli eşim Fatma Semanur KORKMAZ ÖNER'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Semih ÖNER, 2019,  
Ankara



# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	i
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ .....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Ambliyopi.....	3
2.1.1. Ambliyopi Tanımı .....	3
2.1.2. Ambliyopi Sıklığı .....	3
2.1.3. Ambliyopide Görsel Sistem Yapısı ve Gelişimi .....	4
2.1.4. Kritik Periyod .....	5
2.1.5. Ambliyopinin Patofizyolojisi .....	5
2.1.6. Ambliyopinin Histopatoloji.....	6
2.1.6.1. Konfüzyon .....	8
2.1.6.2. Diplopi .....	8
2.1.6.3. Supresyon .....	9
2.1.6.4. Anormal Retinal Korrespondans .....	9
2.1.7. Binoküler Görme .....	10
2.1.8. Ambliyopi Etyolojisi .....	12
2.1.8.1. Tek Taraflı Ambliyopi Oluşturan Faktörler .....	12
2.1.8.2. İki Taraflı Ambliyopi Oluşturan Faktörler .....	12
2.1.9. Ambliyopinin Sınıflandırılması.....	12
2.1.9.1. Strabismik Ambliyopi.....	13
2.1.9.2. Anizometropik Ambliyopi.....	14
2.1.9.3. Vizüel Deprivasyon Ambliyopisi .....	15
2.1.9.4. İdiyopatik Ambliyopi .....	16
2.1.9.5. Nistagmusa Bağlı Ambliyopi .....	17
2.1.9.6. Organik Ambliyopi .....	17
2.1.9.7. Ametropik Ambliyopi.....	17

2.1.9.8. Meridyonel Ambliyopi .....	18
2.1.9.9. Mikst Tip Ambliyopi .....	18
2.1.10. Ambliyopi Kliniği .....	18
2.1.11. Ambliyopi Tanısı.....	19
2.1.12. Ambliyopide Elektrofizyolojik Testler.....	22
2.1.12.1. Elektoretinografi (ERG).....	22
2.1.12.2. Elektroküloğrafi (EOG).....	22
2.1.12.3. Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP =Visual Evoked Potential).....	23
2.1.12.4. VEP Kayıt Prosedürleri .....	24
2.1.13. Ambliyopi Tedavisi .....	25
2.1.13.1. Refraksiyon Kusurunun Düzeltilmesi .....	26
2.1.13.2. Kapama Tedavisi .....	27
2.1.13.3. Farmakolojik ve/veya Optik Penalizasyon .....	30
2.1.13.4. Medikal Tedavi.....	31
2.1.13.5. Pleoptik Tedavi.....	32
2.1.13.6. Cambridge Stimülatörü Tedavisi (CAM Tedavisi) .....	32
2.1.13.7. Nörovizyon Tedavisi (Dikoptik Tedavi) .....	33
2.1.13.8. Cerrahi Tedavi .....	33
2.1.13.9. Yeni Tedavi Modaliteleri.....	34
2.1.14. Ambliyopi ve MR.....	35
2.2. Manyetik Rezonans Spektroskopisi .....	37
2.2.1. Proton ( <sup>1</sup> H) MRS .....	38
2.2.2. MRS’de İncelenen Metabolitler .....	40
2.2.2.1. N-asetil Aspartat (NAA).....	42
2.2.2.2. Kolin (Cho).....	43
2.2.2.3. Kreatin ve Fosfokreatin (Cr).....	44
2.2.2.4. Laktat (Lac) .....	44
2.2.2.5. Myo-inositol (mI) .....	44
2.2.2.6. Glutamat ve Glutamin (Glx).....	45
2.2.2.7. Alanin (Ala).....	46
2.2.2.8. Lipidler .....	46



3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	47
3.1. MRS Tekniği .....	48
3.2. Verilerin Değerlendirilmesi.....	50
3.2.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	51
3.2.1.1. ROC (Receiver Operating Characteristics) Analizi .....	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA .....	68
6. SONUÇLAR .....	76
7. KAYNAKLAR .....	77
8. EKLER.....	99
Ek-1. Etik Kurul Onayı .....	99
Ek-2. Özgeçmiş .....	100

## ÖZET

### **Ambliyopide Lateral Genikülat Nükleustaki Metabolik Değişiklikler**

**AMAÇ:** Ambliyopi olgularının lateral genikülat nükleusundaki (LGN) metabolit konsantrasyonlarını proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) tekniği ile araştırmaktır.

**MATERYAL-METOD:** Bu çalışmada; 49 olguya (unilateral ambliyop 18 olgu, bilateral ambliyop 8 olgu ve kontrol grubu 23 olgu olmak üzere) lateral genikülat nükleuslarına 3.0 Tesla Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) cihazı ile tek-voksel proton manyetik rezonans spektroskopisi tekniği uygulandı. Lateral genikülat nükleus bölgesine standart 12x12 mm ROI yerleştirildi. Ambliyop gözler ile sağlıklı gözler arasında metabolit konsantrasyonu ve metabolit konsantrasyon oranı için ortalama ve çoklu grup karşılaştırmaları yapıldı.

**BULGULAR:** N-Asetil aspartat (NAA) / kreatin (Cr) düzeyleri gruplar arasında anlamlı olarak farklıyken ( $p = 0,022$ ), kolin (Cho)/kreatin (Cr) ve myo-inositol (mI)/kreatin (Cr) oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Post hoc analizi, tek taraflı ve bilateral ambliyopi gruplarındaki gözler karşılaştırıldığında NAA / Cr oranlarında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir ( $p = 0.017$ ). ROC analizi NAA / Cr için eğri altında yüksek bir alan ((AUC) = 0,739) ortaya koymaktadır. Unilateral ambliyopi, bilateral ambliyopi ile karşılaştırıldığında NAA / Cr için cut-off değeri 1.785 olarak bulunmuştur. (duyarlılık=% 71 ve özgüllük =% 81). Unilateral ve bilateral ambliyopi karşılaştırıldığında, NAA / Cr oranının 1.785'ten daha fazla olması, tek taraflı ambliyopi için 10.4 kat daha fazla risk ortaya koymaktadır (OR=10,40; %95 GA=2,03-53,20;  $p=0,005$ ).

**TARTIŞMA:** Unilateral ambliyopik gözlerin LGN'sinde bilateral olanlara göre NAA / Cr oranında artış bulduk. Unilateral ambliyoplarda, kontrol gözlerine ve bilateral ambliyopik gözlere göre seviyeleri yüksekti, ancak kontrol gözleriyle olan fark anlamlı bulunmadı. Metabolit oranları (NAA/Cr, Cho/Cr ve mI/Cr) ambliyopik gözler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermedi. Tartışmalı sonuçları olmakla birlikte glokomda ve yaşa bağlı maküler dejenerasyonda görsel yollarda metabolit konsantrasyonlarıyla ilgili az sayıda çalışma vardır. Glokomda ve yaşa bağlı

maküler dejenerasyonda oksipital kortekste bakılan NAA / Cr, Glu + Gln / Cr ve Cho / Cr metabolit değişikliklerinde anlamlı fark izlenmemiştir. Glokomatöz olguların LGN ve vitreuslarında Glu + Gln / Cr oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Diğer yandan, glokom hastalarının striat ve genikülokalkarin korteksteki NAA / Cr ve Cho / Cr oranlarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak azalma görülmüştür. Unilateral ambliyoplarda yüksek NAA / Cr oranının klinik önemi bilinmemektedir, ancak muhtemelen unilateral ve bilateral ambliyopik hastalar arasında LGN'deki metabolitlerde farklılıklar olabilir. Bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığında, bilateral ambliyopik deneklerin sayısının düşük olmasıdır. Unilateral ve bilateral ambliyopik olgular arasındaki metabolik ve yapısal değişiklikler daha ileri çalışmalar ile doğrulanabilir.

**Sonuç:** Unilateral ve bilateral ambliyopik gözler arasındaki NAA / Cr oranı farkı, en azından bu iki patolojide LGN düzeyindeki farklılıklara işaret edebilir. Diğer yandan, MRS gibi non invaziv bir teknikle saptanan NAA / Cr oranı, özellikle tanısında şüphe olan hastalarda, unilateral ambliyopi açısından potansiyel bir biyobelirteç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ambliyopi, Lateral Genikülat Nucleus, Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi

# ABSTRACT

## Metabolic Changes in LGN in Amblyopia

**AIM:** To investigate the metabolite concentration of lateral geniculate nucleus in amblyopic patients using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy ( $^1\text{H}$ -MRS).

**MATERIAL-METHODS:** Utilising the Single-Voxel Spectroscopy (MVS) technique  $^1\text{H}$ -MRS was performed using a 3.0 Tesla MRI on lateral geniculate nucleus (LGN) of 49 subjects (18 from unilateral and 8 from bilateral amblyopic subjects and 23 from healthy subjects). A standardised Region of Interest (ROI) of  $12 \times 12$  mm was placed in the region of LGN. Mean and multiple group comparisons for metabolite concentration and metabolite concentration ratio between amblyopic eyes and healthy eyes were obtained.

**RESULTS:** N acetyl aspartate/creatinine (NAA/Cr) levels were significantly different between groups ( $p=0,022$ ) while Choline/Cr and myoinositol/Cr ratios were not significantly different. Post hoc analysis revealed that eyes in unilateral and bilateral amblyopia groups had a significant difference in NAA/Cr ( $p=0.017$ ). ROC analysis demonstrate a high area under curve ((AUC) =0,739) for NAA/Cr. The cut off value for NAA/Cr was 1.785 for diagnosing unilateral amblyopia as opposed to bilateral amblyopia (sensitivity= 71% and specificity=81%). Having a NAA/CR ratio more than 1.785 implicated 10.4 times more risk for unilateral amblyopia (OR=10.40, 95 % CI= 2.03-53.20,  $p=0.005$ ) when comparing unilateral and bilateral amblyopia.

**DISCUSSION:** We found increased NAA/Cr in LGN of unilateral amblyopic eyes as compared to bilateral ones. The levels were high in unilateral amblyopes as compared to control eyes and bilateral amblyopic eyes, but the difference with the control eyes was not significant. The metabolite level ratios (NAA/Cr, Cho/Cr, and Mins/Cr) were not significantly different between amblyopic eyes and control subjects. There are few studies on metabolite concentrations in the visual pathways in glaucoma and age related macular degeneration with controversial results. The metabolite changes for NAA/Cr Glu+Gln/Cr and Cho/Cr in occipital cortex in glaucoma and age related macular degeneration were not significantly different. In LGN and vitreous of glaucomatous subjects Glu+Gln /Cr was significantly low. On the

other hand NAA/Cr and Cho/Cr were significantly reduced in the geniculocalcarine and striate areas of glaucoma subjects compared with healthy subjects.

The clinical significance of high NAA/Cr in unilateral amblyopes is not known, but probably there may be differences in metabolites and changes in LGN between unilateral and bilateral amblyopic patients. An important limitation of this study is the low count of bilateral amblyopic subjects. The metabolic and structural changes between unilateral and bilateral amblyopic subjects can be further studied to confirm these changes.

**CONCLUSION:** The NAA/Cr ratio difference between unilateral and bilateral amblyopic eyes may implicate differences in these two pathologies at least at LGN level. On the other hand NAA/Cr ratio provided by a noninvasive technique like MRS may also be a potential biomarker for unilateral amblyopia especially in patients with suspected diagnosis.

**Keywords:** Amblyopia, Lateral Geniculate Nucleus, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ARK	: Anormal retinal korrespondans
CAM	: Cambridge Stimulatörü Tedavisi
Cho	: Kolin
Cho/Cr	: Kolin/Kreatin
Cr	: Kreatin
CSI	: Chemical Shift Imaging
DRESS	: Depthresolved surface coil spectroscopy
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
EOG	: Elektrokülografi
ERG	: Elektoretinografi
FLAİR	: Fluid attenuated inversion recovery
fMRG	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GABA	: $\gamma$ -Aminobütirik asit
Gln	: Glutamin
Glu	: Glutamat
Glx	: Glutamat-Glutamin
Gly	: Glisin
HRT	: Heidelberg Retina Tomografi
Hz	: Hertz
Lac	: Laktat

LGN	: Lateral genikülat nükleus
LogMAR	: Logarithm of the minimum angle of resolution
M	: Magnoselüler
mI	: Myo-inositol
mI/Cr	: Myo-inozitol/Kreatin
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopi (MRS)
msn	: Milisaniye
NAA	: N-Asetil aspartat
NAA/Cr	: N-Asetil Aspartat/Kreatin
NRK	: Normal retinal korrespondans
OKT	: Optik koherens tomografi
P	: Parvoselüler
ppm	: Parts per million
PRESS	: Point-resolved surface coil spectroscopy
PVEP	: Patern VEP
RF	: Radyofrekans
ROI	: Region of interest
SNR	: Signal noise ratio
SPARS	: Spatially resolved spectroscopy
STEAM	: Stimulated-echo method

TEs : Echo Time  
VBM : Voxel bazlı morfometri  
VEP : Görsel uyarılmış potansiyel  
VOI : Volume of interest





## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 3.1.</b> T2A koronal kesit 3 mm proton yoğunluğu ağırlıklı görüntü ve mavi eğik çizgiler LGN height ölçümlerini göstermektedir.....	49
<b>Şekil 3.2.</b> Koronal T2A Flair 1mm görüntü ve mavi eğik çizgiler LGN height ölçümlerini göstermektedir.....	49
<b>Şekil 3.3.</b> Koronal T2A Flair kesitte ROI'nin yerleştirildiği alan (mavi kutucuk).....	50
<b>Şekil 3.4.</b> ROI'nin yerleştirildiği alandan alınan tek voksel MR spektroskopi görüntüsü .....	50
<b>Şekil 4.1.</b> Grupların NAA/Cr oranı değerlerine ait Box-Plot Grafiği.....	60
<b>Şekil 4.2.</b> NAA/Cr oranına ait ROC eğrisi .....	61
<b>Şekil 4.3.</b> Grupların NAA/CR oranı değerlerine ait Box-Plot grafiği. ....	65
<b>Şekil 4.4.</b> NAA/Cr oranına ait ROC eğrisi (Ambliyopi tipi).....	66

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> NAA konsantrasyonunun arttığı ve azaldığı durumlar .....	41
<b>Tablo 2.2.</b> Total Cr konsantrasyonunun arttığı ve azaldığı durumlar.....	41
<b>Tablo 2.3.</b> Kolinin konsantrasyonunun arttığı ve azaldığı durumlar.....	42
<b>Tablo 2.4.</b> Myo-inositol konsantrasyonunun arttığı ve azaldığı durumlar .....	42
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya katılan bireylerin bazı tanımlayıcı özelliklerine göre unilaterale ambliyop, bilateral ambliyop ve kontrol grubu olma durumunun değerlendirilmesi.....	53
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyetlere göre NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi.....	54
<b>Tablo 4.3.</b> Ambliyopi grubu ve kontrol grubu arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi .....	55
<b>Tablo 4.4.</b> Ambliyopi grubu (sağlam gözler hariç) ve Kontrol grubu arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr Oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi.....	56
<b>Tablo 4.5.</b> Unilaterale ambliyop hastaların sağlam gözleri ve kontrol grubu arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi .....	57
<b>Tablo 4.6.</b> Unilaterale ambliyop hastaların ambliyop gözleri, bilateral ambliyop hastalar ve kontrol grubunun arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr Oranları, LGN height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi .....	59
<b>Tablo 4.7.</b> Unilaterale ambliyop gözleri bilateral ambliyop gözlerden ayırmada NAA/Cr oranının tanı koyabilme yeteneği.....	61
<b>Tablo 4.8.</b> Ambliyop gözlerin NAA/Cr oranlarına göre tek değişkenli (Univariate) lojistik regresyon analizleri (Univariate binary logistic regresyon analizi) ile değerlendirilmesi .....	62
<b>Tablo 4.9.</b> Unilaterale ambliyop hastaların sağlam gözleri ve ambliyop gözlerinin NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr Oranları, LGN height değerlerinin değerlendirilmesi.....	62

<b>Tablo 4.10.</b> Kontrol grubunun sağ gözleri ve sol gözlerinin NAA/Cr, Cho/Cr, ml/Cr oranları, LGN height değerlerinin değerlendirilmesi.....	63
<b>Tablo 4.11.</b> Anizometropik ambliyop gözler ve strabismik ambliyop gözlerin NAA/Cr, Cho/Cr, ml/Cr Oranları, LGN height değerlerinin değerlendirilmesi.....	64
<b>Tablo 4.12.</b> Anizometropik gözleri Strabismik gözlerden ayırmada NAA/Cr oranının tanı koyabilme yeteneği.....	66
<b>Tablo 4.13.</b> Ambliyop gözlerin NAA/Cr oranlarına göre Tek değişkenli(univariate) lojistik regresyon analizleri (univariate binary logistic regresyon analizi) ile değerlendirilmesi.....	67



## 1. GİRİŞ

Ambliyopi, arka görme yolları veya gözün yapısal anomalileriyle doğrudan ilgisi bulunmayan tek taraflı veya daha az sıklıkla her iki gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalmadır. Ambliyopi çocukluk çağındaki düşük görme keskinliğinin en sık nedenidir. Tüm dünyada ambliyopi insidansı %1-5 olup, 40 yaş altı bireylerde en sık monoküler görme kaybı nedenidir[1-3]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %0,6-3,5 arasında değişen oranlar bildirilmiştir[4-7]. Ambliyopi insan hayatında çok önemli psikolojik ve sosyoekonomik yönleri olan dikkatle yaklaşılması gereken bir problem olarak karşımıza çıkar. Hayatın erken dönemlerinde, bütün çocuklarda aile, hekim ve öğretmen arasında güçlü bir iş birliği yapılmalı, en ufak şüpheli göz problemleri bulunan olgular ciddiye alınıp, gerekli muayeneleri ve tedavileri en kısa zamanda yapılmalıdır. Bu nedenle ambliyopinin daha erken teşhisi konusunda yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Görsel tecrübeler sonucunda kortikal nöronların birtakım fonksiyonel özellikler elde etmesine nöral plastisite denir. Burada görsel gelişim boyunca nöral plastisitenin devam ettiği "kritik dönem" olarak isimlendirilen bir zaman dilimi mevcut olduğunu vurgulamak gerekir. Çünkü, bu dönem içinde uygun bir tedavi ile görsel sistemin fizyolojik ve anatomik özellikleri değişebilir. Fakat bu dönem bittikten sonra görsel deprivasyon kısmi olarak düzelebilir veya hiç düzelmeyebilir. Ambliyopi tanısı konulmuş olgularda, lateral genikülat nükleusta (LGN) etkilenen gözden uyarı alan laminalardaki hücrelerde küçülme, geri kalan hücrelerin ise uyarılara cevap kalitesinde düşme olduğu, striat kortekste ise etkilenen göze cevap veren hücrelerde ve binoküler cevap veren hücrelerde azalma olduğu gösterilmiştir[8]. Bizim çalışmamızda bu amaçla, normal olgulardan oluşan kontrol grubu, unilateral ambliyopi hasta grubu ve bilateral ambliyopi hasta gruplarının LGN yapıları manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) yöntemi ile incelenilerek, N-Asetil Aspartat (NAA)/Kreatin (Cr), Kolin (Cho)/Kreatin (Cr) ve Myo-inositol (mI)/Kreatin (Cr) gibi çeşitli metabolitler ve LGN height gibi parametreler değerlendirildi. MRS, nöronal/aksonal yaşama kabiliyeti, hücre membranı durumu ve hücresel kuvvet gibi dokuların biyokimyasal yapısıyla ilgili çok önemli bilgiler sağlayan ve metabolitlerini non-invaziv olarak ölçebilen ve bir

spektrumda ortaya koyabilen tanı yöntemidir[9]. MRS böylece normal ve patolojik dokuları ayırt etmede bize yol gösterir. Bu yüzden, MRS'nin çeşitli beyin hastalıklarının tanı ve takibinde giderek kullanımını artmaktadır[10]. Ambliyopide, LGN'de plastisitenin nörokimyasal değişikliklerle nasıl desteklendiğini açıklamak için literatürde yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bizde buradan yola çıkarak ambliyopide bazı nörokimyasal metabolik değişikliklerin olabileceğini düşünerek, LGN'deki metabolit değişimlerini MRS tekniği ile incelemeyi planladık. Böylece ambliyopinin hücresel düzeyde tanısında bu tekniğin faydalı olup olamayacağını araştırdık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ambliyopi

#### 2.1.1. Ambliyopi Tanımı

Ambliyopi terimini Yunanca “donuk görme” anlamına gelen “amblys” ve “göz” anlamındaki “ops” sözcükleri oluşturmaktadır[11, 12]. Albrecht Von Graefe ise daha sonra “klinisyen hiçbir şey görmez ve hasta çok az görür” şeklinde ambliyopiyi tanımlamıştır [13, 14]. Ambliyopi; organik olarak herhangi bir neden olmadan görsel yoksunluk yada anormal binoküler etkileşim sonucu gelişen, görsel gelişim döneminde tedavi ile düzelebilen tek veya iki taraflı görme keskinliğindeki azalmayı ifade etmektedir[15, 16]. Klinik uygulamada ise; tek gözde Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)  $\leq 0.8$  yada her iki göz EİDGK arasında Snellen eşeline göre  $\geq 2$  sıra fark olması olarak kabul edilmektedir [12]. Ambliyopi iki göz arasında Snellen eşeline göre iki sıra fark olarak tanımlansa da ambliyopide görme keskinliği, tam sırada birkaç harf görememekten el hareketi düzeyine kadar değişebilir[16, 17]. Hafif; görme keskinliği 6/9 ile 6/12 arasında (0.2 ile 0.3 logMAR arası),orta; görme keskinliği 6/12 ile 6/36 arasında (0.3 ile 0.8 logMAR arası),şiddetli; görme keskinliği 6/36'dan kötü olanlar( veya 0.8 logMAR) olarak kabul edilmektedir[18].

#### 2.1.2. Ambliyopi Sıklığı

Ambliyopi çocukluk çağındaki düşük görme keskinliğinin en sık nedenidir. Tüm dünyada ambliyopi insidansı %1-5 olup, 40 yaş altı bireylerde en sık monoküler görme kaybı nedenidir[1-3]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise % 0,6-3,5 arasında değişen oranlar bildirilmiştir[4-7].Ülkemizde yapılan çalışmalarda ambliyopi sıklığını Erdem ve ark. % 2,97, Ekinciler ve ark. % 1-3 olarak bildirmişlerdir [17, 19]. Demirel ve arkadaşları ilköğretim çağındaki çocuklar arasında yaptıkları çalışmada şaşılığın olan çocukların neredeyse yarısında ambliyopinin de beraberinde bulunduğunu saptamışlardır[20]. Düşük doğum ağırlığı olanlarda (%15,9) ve Down sendromlularında (%22) ambliyopi daha sık görülmektedir[21, 22].Yine başka bir çalışmada nazolakrimal kanal tıkanıklığı olan çocuklarda ambliyopinin anizometri nedeniyle

daha sık rastlandığı bildirilmiştir[23]. Kırk beş yaş altı görme eksikliği nedenlerinde, görme eksikliğinin nedeni olarak ambliyopi travmaya bağlı oküler hastalıklar ve diğer oküler hastalıklardan daha sık izlenmektedir[12]. Gelişme geriliği olan çocuklarda prematüre doğanlarda ve doğum sırasında veya sonrasında kafa travması hikayesi olan bebeklerde, ambliyopinin daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir[24, 25]. Aile hikayesinin varlığı da ambliyopi için bir risk faktörüdür[25].

### **2.1.3. Ambliyopide Görsel Sistem Yapısı ve Gelişimi**

Görme iki basamakta gerçekleşir. İlk basamakta ışığın retinaya kadar ulaşması ve fotoreseptörlerce elektriksel uyarıya dönüştürülmesi gerçekleşir. İkinci basamak ise elektriksel uyarının beyinde kortekste yer alan görme merkezlerine iletilmesidir. Optik sinir, görsel reflekslerle ilgili olarak pretektal alana, süperior kollikulusa ve görsel algı ile ilgili olarak talamusun spesifik çekirdeklerinden lateral genikulat nükleusa projekte olur. LGN görme bilgisinin işlenmesinde başlıca subkortikal tabakadır. Retinadaki yaklaşık 1 milyon ganglion hücresinin %90'ı LGN'de sonlanır. LGN 6 saf monoküler laminadan oluşur (Dört dorsal parvoselüler, iki ventral magnoselüler lamina ile bunları ayıran koniyoselüler lamina). LGN 'de bu iki ayrı görme yolunun hücreleri olan parvoselüler (P) ve magnoselüler (M) hücrelerinin nükleusları bulunur. Her bir tabaka bir gözden girdi alır. İkinci, üçüncü ve beşinci tabakalar aynı taraf temporal retinadan, birinci, dördüncü ve altıncı tabakalar karşı taraf nazal retinadan girdi alır. Her bir LGN karşı taraf görme alanının tam bir bilgisini taşır[26]. P nöronları, foveadan ve santral görme alanından görme uyarıları alır. Renklere, ince iki nokta ayırımına, ince stereopsise, yüksek uzaysal frekansa hassastır. M nöronları ise harekete, kaba stereopsise, kaba binoküler ayırma hassastır. Periferel ve parafoveal retinayla ilişkilidir[26]. LGN'deki retinal girdileri alan postsinaptik nöronlar optik radyasyoyu oluştururlar. Daha sonra primer görme korteksine (Broadman 17. alanı, striat (çizgili) kortekse V1) projekte olur. Striat kortekste M ve P hücrelerinin projekte olduğu bölgeler farklıdır. M hücrelerindeki uyarım parieto-oksipital bölgeye, P hücrelerindeki görsel uyarı ise temporo- oksipital kortekse iletilir ve iki bölge birbiriyle etkileşim halindedir[26, 27]. Striat korteksin içerdiği bu hücreler elektrofizyolojik açıdan her bir göze ayrı ayrı ve her iki göze birden cevap veren hücreler olarak gruplandırılır. Bu oluşumlar oküler dominans kolonları olarak adlandırılır[11].

#### **2.1.4. Kritik Periyod**

Görsel tecrübeler sonucunda kortikal nöronların birtakım fonksiyonel özellikler elde etmesine nöral plastisite denir. Nöral plastisitenin devam ettiği dönem, ambliyopinin gelişmesi için sensitif veya kritik periyod olarak adlandırılır[28, 29]. Kritik periyod aynı zamanda tedavi ile görmenin artabileceği dönemi belirler. Bu dönem çeşitli çalışmalara göre 6-12 yaşına kadar sürmektedir [30]. Doğum sonrası 6-7 yaşına kadar görsel sistemi oluşturan retina, LGN ve korteks gelişimine devam etmektedir[31, 32]. Görmenin en hızlı geliştiği, dolayısıyla ambliyopi gelişme riskinin en yüksek olduğu dönem ilk 6 aydır[33]. Kritik periyod tüm görsel sistem fonksiyonları için farklıdır; uzaysal rezolüsyon için 2 yıla kadar, spektral sensitivite için 3-6 ay, binoküler fonksiyonlar için daha uzun kritik periyodlardan söz edilebilir. Epelbaum'un görüşüne göre şaşılığı olan ambliyop hastalarda kritik periyod üç yaşa kadar önemlidir. Fakat 8-12 yaşa kadar devam etmektedir[29]. Erişkin yaşta sağlam gözlerini herhangi bir nedenle kaybeden ambliyop olgularda, ambliyop gözde görme artışı tespit edilmiştir. Bu klinik tecrübelerle göre 7 yaş sonrasında ambliyopi tedavisine cevap veren olguların olması, nöronal plastisitenin, hızı azalmakla birlikte kritik periyod sonrasında da devam edebileceği fikrini desteklemektedir[34, 35].

#### **2.1.5. Ambliyopinin Patofizyolojisi**

Ambliyopinin patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. İlk öne sürülen hipotezde ambliyopinin retinal bir patoloji sonucu ortaya çıkabileceği düşünülmüş fakat von Noorden ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda retinanın anatomik olarak normal olduğunu göstermişlerdir[36]. Ayrıca son yıllarda retina ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda da ambliyop gözlerde retinal sinir lifi tabakasının, normal gözlerden daha ince olabileceği hipotezi öne sürülmüş, fakat optik koherens tomografi (OKT) ile ölçülen fovea kalınlıkları ve retina sinir lifi kalınlıkları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır[37]. Ayrıca Heidelberg Retina Tomografi (HRT) cihazı kullanılarak yapılan optik disk ölçümlerinde ambliyop gözlerle normal gözler arasında optik disk ölçüm parametreleri açısından bir fark bulunamamıştır[38]. Hubel ve Wiesel tarafından radyoaktif işaretli amino asitler kullanılarak yapılan bir çalışmada oküler dominans kolonlarının doğumda oluşmamış olduğu gösterilmiştir[11]. Oküler dominans kolonları normalde % 85 binoküler % 15 monoküler cevap veren



hücrelerden oluşur. Ambliyopi tanısı konulmuş olgularda, LGN’de etkilenen gözden uyarı alan laminalardaki hücrelerde küçülme, geri kalan hücrelerin ise uyarılara cevap kalitesinde düşme olduğu, striat kortekste ise etkilenen göze cevap veren hücrelerde ve binoküler cevap veren hücrelerde azalma olduğu gösterilmiştir[8]. Strabismus deneysel modeli geliştirilen kedilerde, normalde % 85 olan binoküler fragmanın % 20’ye düştüğü ve kalan hücrelerin de monoküler olarak paylaşıldığı ortaya çıkarılmıştır. Von Noorden ve Crawford postmortem çalışmalarında özellikle aynı taraf LGN’de strabismik ambliyop gözle ilgili projeksiyonlardaki hücrelerde küçülmeyi insanda göstermişlerdir[8, 39, 40].

### **2.1.6. Ambliyopinin Histopatoloji**

Normal görsel gelişim esnasında her iki göze ait aynı uyarıyı taşıyan afferent yollar, vizüel korteksteki nöronların kontrolü için sürekli bir rekabet halindedir. Her iki gözden gelen afferent yollar, korteksin alıcı tabakası olan dördüncü dominans kolonlarında birleşmektedir. Bu afferent yollar, granüler tabakanın üstündeki veya altındaki nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece vizüel korteks kontrolünü ele geçirmeye çalışırlar. Bunun sonucunda vizüel korteksteki nöronlar binoküler olarak uyarılmış olurlar. Dördüncü katmanın üst veya altındaki bölgeyi kontrol eden göz ise, dominant göz haline gelmektedir. Her iki göz eşit etkinlik gösterdiğinde gözler tarafından uyarılan nöron sayısı eşittir. Fakat deprivasyon unilateral olarak oluştuğunda binoküler cevap veren hücre kaybı yanında, sağlam gözün açıkça görünen bir baskınlığı ile karşılaşılır. Monoküler görsel deprivasyon sonucu etkilenen göze cevap veren hücre sayısında azalma görülür, fakat diğer göze cevap veren hücre kolonunda kompensatuar artma olur. Yani potansiyel olarak kortikal hücrelerden her iki göze bağlantı yapma yeteneği olanlar, ambliyop olmayan göz tarafından çalınır[12]. Deprive olan gözden gelen uyarıları alan lateral genikülat nükleus tabakalarındaki hücrelerde minör azalma olur. Fakat bu hücreler görsel uyarıya iyi yanıt verir, bu da lateral genikülat nükleus tabakalarındaki hasarın ambliyopiye neden olmadığını gösterir. Monoküler görsel deprivasyon, striat kortekste deprive olan göze ait oküler dominans kolonlarının daha dar olması ile sonuçlanır. Bunun açıklaması iki gözün korteksteki sinaptik bağlantılar için rekabet etmesi şeklindedir. Maymunlarda yapılan bir çalışmada her iki göz görsel uyarıdan yoksun bırakıldığında binoküler yarış etkilenmemekte ve her iki göz anlamlı sayıda nöronu

uyarmaya devam etmektedir[41]. Buradan yola çıkarak binoküler ambliyopinin monoküler tipe göre daha hafif seyirli olduğu gösterilmiştir[42, 43]. Yine manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında anizometropik ve strabismik ambliyoplar arasında farklılıklar gösterilmiştir. Anizometropik ambliyopide kalkarin aktivite, yüksek uzaysal frekans paterninde azalma gözlenirken, strabismik olgularda düşük frekans paterninde azalma izlenmektedir[11]. Son olarak MRG çalışmalarında anizometropik ambliyopi saptanan olan olgularda LGN’de kontrol gözle kıyaslandığında aktivitede azalma tespit edilmiştir[44]. Elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak (Görsel uyarılmış potansiyel - VEP) ambliyopik gözlerde vizuel kortekste anormal cevap oluştuğu gösterilmiştir. Ambliyopide patern uyararla genlik azalması ve latansta uzama şeklinde değişimler kaydedilmiştir[45]. Fakat flash VEP’te bir anomali izlenmemiştir. Primer görme korteksi, kalkarin fissür alanında, her bir oksipital korteksin medial bölümünde yerleşir. Oksipital kortekse doğru projekte olur ve gözlerden gelen görsel girdilerin en son noktasıdır. Maküla oksipital kutbun yakınında sonlanır. Fovea ise görme keskinliğinde önemli olduğu için primer görme korteksinde perifer retina göre daha fazla yer kaplamaktadır. Retinanın üst bölümü yukarıda, alt bölümü de aşağıda temsil edilir. Sekonder görme alanları ise primer görme korteksinin anterior, lateral, superior ve inferiorunda yerleşmektedir. Sekonder sinyaller, görme alanlarının analizi için önemlidir. Bu sinyaller görsel assosiasyon alanlarına ( V2 = Brodmann’ın 18. Alanı, V3, V4) gönderilir. Doğum sonrası 6-7 yaşına kadar görsel sistem; retina, LGN ve korteks gelişmeye devam etmektedir[31, 32].

Ambliyopinin nedeni henüz tam aydınlatılmamış olmakla beraber, gelişiminde iki faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Özetle bu iki temel mekanizma;

1) Foveada tam veya kısmi görsel uyarı yoksunluğu nedeniyle retina üzerinde keskin sınırlarla odaklanmış görüntünün oluşmaması ile form vizyonun gelişiminin kısıtlanması (deprivasyon)

2) Her iki gözden ulaşan görüntünün kalite ve yönelimindeki farklılıktan kaynaklanan uyumsuzluk nedeniyle aktif kompetatif binoküler etkileşim, binoküler füzyonu engellemektedir. Böylece bir gözden gelen uyarıların monoküler bakış

sırasında da devam edecek şekilde üst merkezlere iletimi baskılanmaktadır (supresyon-inhibisyon)[46].

Ambliyopi patofizyolojisinin anlaşılması için şu mekanizmalar bilinmelidir:

1. Konfüzyon
2. Diplopi
3. Supresyon
4. Anormal retinal korrespondans

#### **2.1.6.1. Konfüzyon**

Farklı cisimlere ait olan hayallerin her iki gözün retinalarının birbirlerine uyan korrespondan noktalarına düşürülmesiyle bu iki farklı cismin görüntülerinin üst üste çakışmış ve eş zamanlı şekilde algılanmasıdır. Hastanın tolere etmesi çok zordur. Strabismik gözde supresyon gelişir. Klinikte anlamlı görsel konfüzyon nadirdir[8].

#### **2.1.6.2. Diplopi**

Diplopi ya da çift görme, bir görüntünün eş zamanlı şekilde bir gözün foveasına diğer gözün ise fovea dışı bir noktasına düşmesine nedeniyle oluşur. Genelde görsel eksenlerin paralelliğinin sonradan bozulmasından kaynaklanır. Şaşılık nedeni ile binoküler görmenin sürdürülemediği sonucu oluşmaktadır[14]. Çocukluk dönemlerinde başlayan komitan, yani nonrestriktif ve nonparalitik kaymalarda diplopiyi önlemek amacıyla iki tür savunma mekanizması gelişebilir. Diplopiyi önlemek için geliştirilen bu duyusal adaptasyon mekanizmalarının biri anormal retinal korrespondans (ARK) diğeri ise supresyondur. Hangi adaptasyon mekanizmasının gelişeceği kaymanın miktarına bağlıdır[14]. Fakat bu adaptasyon ve savunma mekanizmaları diplopi ve konfüzyonu ortadan kaldırırken ambliyopi gelişimine neden olurlar.

### **2.1.6.3. Supresyon**

Görüntünün bir gözde baskılanması veya binoküler görsel aktivite sırasında bilince ulaşımının engellenmesi sonucu meydana gelen görsel duyu değişimidir. Böylece Retinalardan biri üzerine düşen görüntü aktif kortikal inhibisyona uğrar. Bu kortikal inhibisyon patolojik veya fizyolojik olabilir. Fizyolojik supresyon zaten normal binoküler tek görme için gereklidir. Patolojik supresyon ise konfüzyon, şaşılık, anizometri ve diplopi gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Patolojik supresyon santral ve periferik olarak ikiye ayrılır. Periferik supresyonda kayan gözün periferik retinasına düşen görüntü ihmal edilirken santral supresyonda ise kayan gözün foveasından gelen görüntü ihmale uğramaktadır. Supresyon sabit şaşılıklarda sadece kayan gözde izlenir fakat alternan şaşılıklarda her iki gözde de gelişebilir. Supresyonun en önemli özelliği sadece binoküler görme koşullarında görülmesidir. Monoküler bakışta supresyon söz konusu değildir. Supresyon çocukluğun erken döneminde hızla yerleşir. Erişkin dönemi şaşılıklarında ise supresyon gelişebilme ihtimali çocukluk dönemine göre çok daha azdır. Fakat supresyon gelişimi için belirli bir üst yaş limiti yoktur. Aynı şekilde erişkin dönemde anormal retinal korrespondans ve ambliyopi gelişme ihtimali oldukça düşüktür. Bu nedenle erişkin dönemde karşımıza çıkan akkiz şaşılıklarda diplopi gelişme ihtimali çok yüksektir. Sonuç olarak bir hastada şaşılık ve normal retinal korrespondans beraberliğinde diplopi izlenmediyse supresyon gelişmiş demektir[8].

### **2.1.6.4. Anormal Retinal Korrespondans**

Anormal retinal korrespondans; kayan gözde ekstrafoveal bir retina alanının kaymayan gözün foveasıyla eşleşmesi sonucu meydana gelir. Bu adaptasyonda kaybedilen binoküler tek görmenin yeniden kazanılması amaçlanmaktadır. ARK'da, korrespondan olmayan retinal elemanların kortikal yön değerleri yeniden oluşturulmaktadır. Uzun süren ARK geri dönüşsüz olduğu için yerleşmiş ARK olgularında cerrahi sonrası gözler ortotropik hale getirildiği takdirde hastada kalıcı diplopi gelişebilir.

### 2.1.7. Binoküler Görme

Binoküler görme her iki göz tarafından görülen bir nesnenin, tek olarak algılanmasıdır. Binoküler görmenin varlığı füzyonun mevcut olduğunu gösterir. Binoküler görme, bir nesnenin hem tek olarak algılanmasını hem de her iki gözün aynı anda kullanımı ile horizontal olarak yaklaşık 120 derecelik geniş bir görme alanı sağlamaktadır. Böylece görüntü kalitesi artırılarak tek gözle daha belirsiz görülen nesnelerin daha net görülmesi sağlanırken aynı zamanda derinlik hissinin gelişebilmesine olanak verilir[8]. Hayatın ilk 3-5 ayında binoküler duyarlılık ve duyuşal füzyon henüz gelişmemiştir[47, 48]. Füzyonal verjans ve göz hareketlerinin matürasyonu da aynı dönemde başlar[49, 50]. Binoküler görme hayatın ilk birkaç yılında kazanılır ve gelişimi için bazı şartların oluşması gerekmektedir;

1. Her iki gözden berrak bir görüntü gelmesi
2. Birbirinden hafifçe farklı iki görüntünün füzyonunu temin edebilmek için, beyindeki görme alanlarının gerekli beceriye sahip olması
3. Her iki gözün bütün bakış pozisyonlarına koordine olmasıdır[51].

Füzyon, her iki göz tarafından farklı algılanan tek bir nesneye ait iki görüntünün, korteksteki görme merkezlerinde birleştirilip üst üste karşılaştırılmasıdır [52]. Füzyon beyin tarafından gerçekleştirilir fakat ilk basamağı, her iki gözün retinasına düşen görüntülerle oluşur. Bu nedenle, her iki gözün retinal korrespondans denilen uyum içinde olması gerekir. Görme aksı her göz için temporal görme alanındaki objelerin görüntüsünün foveola nazaline, nazal görme alanındaki objelerin ise foveola temporaline düştüğü sekonder aksların merkezini oluşturur. Benzer şekilde, alt görme alanındaki objelerin görüntüsü foveola üstüne, üst görme alanındaki objelerin ise foveola altına düşer. Görme aksı merkez alınmak üzere diğer objelerin görme alanındaki lokalizasyonları tayin edilir. Bu duruma oküloentrik lokalizasyon denir. Bir gözdeki her retinal bölge veya noktanın, başka bir ifadeyle elemanın, diğer gözde ortak görsel yönü paylaştığı bir eş retina elemanı mevcuttur. Korrespondan retina elemanları, her iki gözde binoküler görmeye neden olan ve ortak subjektif görme yönlerini bölüşen elemanlardır. Birbirine korrespondans gösteren retina elemanları artık diğer gözdeki bütün retina elemanları için nonkorrespondandır. Bundan dolayı aynı ortak sübjektif görme yönünü paylaşmaz. Ortotropik bir kişide ise her iki foveola

aynı ortak sübjektif görme yönünü paylaşır, yani korrespondandır. İşte bu uyuma normal retinal korrespondans (NRK) denir[8].

Herhangi bir fiksasyon mesafesindeki nesnelerin her iki gözün korrespondan noktaları için uzayda oluşturduğu arka horopter denir. Horopter üzerinde yer almayan nesneler korrespondan noktaları uyardığından dolayı diplopiye neden olurlar. Horopter, her iki gözün rotasyon merkezleri ve fiksasyon objesinden geçen bir daire şeklindedir. Görme sistemi horopterin hemen önünde veya arkasında bulunan nesnelerin tek olarak algılanmasına izin vermektedir. Bu dar alana Panum adı verilir. Panum alanı içine düşen nesneler tek ve binoküler olarak algılanırlar. Panum sahası en dar fiksasyon noktasındadır fakat periferde doğru biraz daha genişler. Panum sahası dışındaki nesneler nonkorrespondan noktaları uyarır. Görüntüleri korrespondan noktalara düşürmek, yani duyuşsal füzyonu gerçekleştirmek için verjans denilen zıt yönde füzyonal göz hareketi olur. Bu duruma motor füzyon denir [53].Füzyonun olup olmaması şaşılığın tanı, tedavi ve prognozunda çok önemlidir. Füzyon kaybı diplopiye neden olur. Hastada füzyon yoksa, şaşılık operasyonu sonrası binoküler görme oluşturulamaz. Bu nedenle füzyonu olmayan hastalarda cerrahi planlanırken dikkatli olmak gerekir. Panum sahasının sınırları içinde bulunan üç boyutlu bir nesne her iki göz arasındaki uzaklık (interpupiller mesafe) nedeniyle her iki gözde birbirinden çok az farklı (bir gözde foveola, diğesinde hemen foveola yanı) retina noktalarına düşer. İşte bu birbirinden çok az farklı görüntülerin füzyonu stereopsis denilen üç boyutlu algılamaya neden olur. Stereopsis, derinlik hissinin sinonimi değildir. Çünkü derinlik hissi monoküler ipuçları sayesinde de algılanabilir. Stereopsis doğum da yoktur, kabaca 3. ayda gelişmeye başlar[47, 48, 54, 55]. Ve en az 3 yaşına kadar matürasyon süreci devam eder[56, 57]. Stereopsis, 5-6 yaşlarında normal erişkin düzeyi olan 60 sn/ark değerine ulaşır[8]. Stereopsis binoküler görmenin en gelişmiş formudur ve iki gözün horizontal korrespondan olmayan retina elemanlarının aynı zamanlı uyarılması ile oluşmaktadır. İki gözün nonkorrespondan retina elemanlarından gelen birbirine uyumsuz bu görüntüler, sağlam işleyen füzyon mekanizması sayesinde derinlikle birlikte algılanırlar ve sonuç olarak stereopsis gerçekleşir [58]. Ambliyopide tek ya da çift taraflı görme azalması nedeniyle stereopsiste de azalma gözlenir. Yaşamın erken döneminde gelişen şaşılığın stereopsis kaybı ile sonuçlandığı gösterilmiştir [59, 60]. Bebeklik dönemindeki şaşılık stereopsiste ciddi kayıplara neden olurken, 2 yaştan sonra oluşan şaşılık daha iyi

stereopsisle sonuçlanır[60, 61]. Bu nedenle ambliyopide ilk hasar gören görsel fonksiyonlardan biri stereopsis olduğu için, görme keskinliği muayenesi yapılamayacak kadar küçük olan çocuklarda ambliyopi tanısı için stereopsis testleri kullanılabilir[53]. Ancak derin ambliyopide stereopsisin olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Diplopi ve Konfüzyon, şaşılık nedeni ile ortaya çıkan ve ambliyopinin fizyopatolojisinin açıklanmasında yardımcı klinik terim ve bulgulardır. Sonuç olarak; konfüzyondan korunmada santral supresyon gelişir. Diplopiden korunmak için ise ARK ve/veya periferik supresyon gelişir. Hem santral hem de periferik supresyon, ambliyopi ile sonuçlanır.

### **2.1.8. Ambliyopi Etyolojisi**

Ambliyopiye yol açabilecek durumlar temelde iki ana başlıkta incelenir.

#### **2.1.8.1. Tek Taraflı Ambliyopi Oluşturan Faktörler**

Anizometropi, şaşılık, pupil aralığını tam kapatan pitoz, uzun süreli tek taraflı blefarospazm, kornea opasiteleri, hifema, katarakt, vitreus bulanıklığı olarak sıralanabilir[17, 51]. Ayrıca uzun süreli kontrolsüz kapama ve uzun süreli tek taraflı farmakolojik penalizasyon gibi iyatrojenik nedenlerde tek taraflı ambliyopiye neden olabilir.

#### **2.1.8.2. İki Taraflı Ambliyopi Oluşturan Faktörler**

Görsel deprivasyon, iki taraflı eşit yoğunlukta katarakt, iki taraflı düzeltilmemiş yüksek hipermetropi (izoametropik ambliyopi) olarak kabul edilmektedir.

### **2.1.9. Ambliyopinin Sınıflandırılması**

Von Noorden'in önerdiği sınıflama şöyledir[12];

1. Şaşılık ambliyopisi
2. Anizometropik ambliyopi

3. Nistagmusa bağlı ambliyopi
4. İdiopatik ambliyopi
5. Organik ambliyopi
6. Vizüel deprivasyon ambliyopisi

Burian ise ambliyopiyi fonksiyonel ve organik (görme kaybının geri dönme olasılığı daha düşük olan formu) olarak ikiye ayırır[12]. Ambliyopi nedenleri içerisinde 1/3 vakanın anizometriyi yine aynı sıklıkta 1/3 ünün şaşılık ambliyopisi vakalarından oluştuğu, geriye kalan 1/3 ünün ise anizometriyle birlikte şaşılık tanısı olan ambliyop vakalardan oluştuğu bildirilmiştir[62]. Deprivasyon ambliyopisinin ise en az görülen ( $\leq \%3$ ) ambliyopi tipi olduğu belirtilmiştir [1, 31]. Ambliyopi etyolojisini araştırmak için yapılan çalışmaların bazılarında anizometri en sık neden, bazılarında ise şaşılık en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmalardaki farklılık sosyoekonomik düzeydeki farklılığa bağlanmıştır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda taramalar erken yaşlarda tamamlandığı için anizometri tedavi edilmekte ve ambliyopi gelişimi önlenmiş olmaktadır. Bu yüzden sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda anizometrik ambliyopisi, sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda şaşılık ambliyopisi daha sık görülmektedir[63].

### **2.1.9.1. Strabismik Ambliyopi**

Gözlerdeki paralelliğin bozulmasıyla beraber her iki gözden gelen farklı görüntülerin foveada üst üste gelmesi sonucunda, fonksiyon dışı kalan gözün foveasından gelen uyarıların retinokortikal yolda aktif inhibisyonu nedeni ile oluşur. Her zaman tek taraflıdır. Şaşılık hastaları genellikle fiksasyon için bir gözlerini tercih etmektedir. Bu yüzden fikse edemeyen gözde ambliyopi gelişir. Hem anizotropisi hem de şaşılığı olan bir hastada alternasyon az görüldüğü için ambliyopi oluşma riski daha fazladır[64]. Şaşılık ne kadar erken başlayıp ne kadar uzun süre tedavisiz kalırsa, kayma miktarından bağımsız ambliyopi derinliği de o oranda yüksek olur[65]. Ambliyopi içe kayması olanlarda dışa kayması olanlardan daha sık saptanmıştır[15]. Bu durum olasılıkla fiksasyon tercihine bağlıdır. Dışa kayması olan olgularda fiksasyon sıklıkla alternan ve intermitan olduğundan dolayı ambliyopi daha az sıklıkta gelişmektedir[66]. İçe kaymada ambliyopi gelişme oranının yüksek olması,



retinokortikal projeksiyonların nazotemporal asimetrisi ile ilişkilidir. İçe kaymada kayan gözün foveası, diğer gözün kuvvetli temporal yarısı ile dışa kaymada ise kayan gözün foveası, daha zayıf kontralateral nasal yarı ile rekabet halindedir [15, 67]. Dışa kaymadaki ambliyopi kritik dönemdeki anizometriye bağlıdır [68]. Hipertropyalarda sıklıkla baş pozisyonu sayesinde füzyon sağlandığı için ambliyopi nadir oluşur [12]. Şaşılığın olan olgularda ambliyopi gelişme oranı 14.7 kat artmaktadır[69]. Şaşılık etiyojisi halen kesinlik kazanmamıştır. Fakat şaşılığın ortaya çıkmasında hipermetropik görme kusuru, düşük doğum ağırlığı, gebelikte sigara içilmesi, irksal farklılıklar gibi hazırlayıcı faktörler öne sürülmüştür. Çalışmalar kalıtsal etiyojiiye vurgu yapmaktadır[12]. Şaşılık ambliyopisi doğumdan 5.5 yaşına kadar oluşabilir. Başarılı bir şekilde takip ve tedavisi yapılmadığı takdirde 9-10 yaşına kadar tekrar oluşabilir. Kayması olan çocuklarda fiksasyon tercihinin belirlenmesi en sık bir yaşında olmaktadır (9 ay ile 2 yaş arasında değişmektedir), fakat 8-9 yaşına kadar da oluşabilir[70].

### **2.1.9.2. Anizometropik Ambliyopi**

İki göz arasındaki refraktif değerin farklı olması, kırma kusurunun yüksek olduğu gözdeki retinada hayalin bulanıklaşmasına neden olur. Yüksek kırma kusuruna bağlı olarak anizometropik gözden gelen net olmayan görüntü ile diğer gözden gelen net görüntü görsel kortekste birleştirilemez bunun sonucunda bulanık görüntü suprese edilir. Anizometropinin şiddetli olduğu durumlarda kırma kusurunun düzeltilmesiyle beraber her iki gözden kaynaklanan görüntüler arasında büyüklük farkı ortaya çıkar ve bu duruma "anizekoni" denir. Anizekoni de ambliyopiye neden olabilir[12, 71]. Anizometropik ambliyopi hipermetropik gözlerde daha sık görülür[16, 72]. Miyopik anizometri, iki göz arasında kırıcılık farkının 5 dioptriden fazla olmadığı sürece genellikle belirgin ambliyopiye neden olmaz. Fakat hipermetropik anizometri sıklıkla şiddetli ambliyopi ile ilişkilidir. 1,5D gibi küçük hipermetropi farkları bile belirgin ambliyopiye neden olabilirken, 3D gibi farklar görme keskinliğini 0,1 düzeyine düşürebilen şiddetli ambliyopiye neden olabilir. Miyopik anizometropik ambliyopi kliniği genellikle hafiftir. Geç çocukluk döneminde bile tedaviye cevap verebilir. Fakat hipermetropik ambliyopiyi 4-5 yaşlarından sonra tedavi etmek oldukça zordur. Bu farklılığın muhtemel iki nedeni vardır. Birincisi, myopi genellikle kritik periyottan sonra ortaya çıktığı için görsel gelişime izin vermektedir. İkinci neden ise

miyoplar, refraksiyonu yüksek olan gözü yakın için, diğer gözü ise uzak için kullanır ve her iki gözde akomodasyon da kullanıldığı için ambliyopi riski düşüktür. Hipermetropide ise bir gözde netlik sağlandığında diğer gözde netlik sağlanması için akomodasyon uyarısı oluşmaması bu durumda hipermetrop olan gözde ambliyopi gelişmesine neden olmaktadır. Ambliyopinin ağırlığı anizotropinin derecesi ile koreledir. Anizotropik ambliyopide, iki gözün kırıcılık değerleri arasındaki farkın artmasıyla ambliyopi riski ve derinliği de artar[73]. Anizometri iki göz arasında 2 dioptri ve üzeri sferik fark ve/veya 1 dioptri ve üzeri silindirik fark olması olarak tanımlanabilir[74]. Ambliyopi oluşturabilecek anizometri değerleri ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda, her iki göz arasındaki fark  $\geq 1D$ ,  $\geq 1,5D$  ve  $\geq 2D$  olarak farklı dioptri değerleri olarak saptanmıştır[75-77]. Anizotropik ambliyopi, anizometri iki yıldan daha uzun bir süre mevcut olmadıkça nadiren ortaya çıkar[8]. Tek taraflı olarak refraksiyon kusurunun; hipermetropi için  $\geq 1 D$ , astigmat için  $\geq \pm 2D$ , miyopi için  $\geq 3D$  üzerinde olması, ambliyopi için risk oluşturur. Çift taraflı olarak refraksiyon kusurunun: hipermetropi için  $\geq 4 D$ , astigmat için  $\geq \pm 2.5 D$ , miyopi için  $\geq 5D$  üzerinde olması yine ambliyopi için risk oluşturmaktadır. Anizotropik ambliyopi, şaşılık ambliyopisiyle kombine olabilir. Ambliyopinin primer (anizometriye bağlı) veya sekonder (şaşılığa bağlı) ya da ikisinin bir kombinasyonu olup olmadığını izah etmek güçtür. Anizotropik ambliyopide binokülerite olumsuz yönde etkilenmektedir[78]. Ambliyopi gelişiminde fikse eden gözdeki hipermetropi düzeyi ve ekzantrik fiksasyonun olup olmaması da önemlidir[74]. Farklı büyüklükteki retinal görüntüler füzyon için olumsuzluk teşkil ederler[14]. Anizotropik ambliyopide kontrast duyarlılıkta periferik retinanın da etkilendiği genel bir azalma olmaktadır[79].

### **2.1.9.3. Vizüel Deprivasyon Ambliyopisi**

Yenidoğan döneminden yedi, sekiz yaş dönemine kadar ki herhangi bir dönemde gözün uyarılardan yoksun kalması sonucu gelişen görme keskinliğindeki geriye dönüşümsüz azalmadır[80]. Deprivasyonun oluşmasına, korneal lökom, konjenital ve travmatik kataraktlar, üveit, vitritis, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gibi optik saydamlığı engelleyen durumlar neden olmaktadır[17, 51]. Yine pitozis, kapaklarda hemanjioma gibi görme aksını kapatan nedenler de etyolojik diğer faktörlerdir. Hubel ve Wiesel yaptıkları hayvan deneylerinde kortikal hücrelerde binokülerite fonksiyonun kazanılabilmesi için her iki gözden uyarı gelmesi gerektiğini

göstermişlerdir[81]. Ambliyopinin seviyesi optik aksı kapatan patoloji ortadan kaldırıldıktan sonra kırıcılık tashihi tam yapıldığında belirlenebilir. Deprivasyon ambliyopisinin günümüzde en sık görülen sebebi pupil aralığının kapanmasına neden olan 3 mm'den büyük lens opasitelerinin olmasıdır. Retinoskopi yapılmasına engel olmayan küçük polar kataraktlar hafif ve orta dereceli ambliyopiye sebep olurlar ya da görme gelişimine hiç etki etmezler. İki taraflı doğumsal olan kataraktlar 10. haftaya kadar beklenebilir, fakat iki göze yapılan ameliyatların arasında 1 haftadan daha uzun süre olmamalıdır. Daha önce ikinci gözün ameliyatı bitene kadar her iki gözün kapatılması önerilirken artık bu uygulamadan vazgeçilmiştir çünkü bu yaklaşım santral görme yollarının gelişimini olumsuz etkilemektedir[8]. Visüel deprivasyon ambliyopisi en az sıklıkta olup tedaviye en dirençli olanıdır, ambliyopik olguların %3'lük bölümünü oluşturmaktadır[8, 31, 72, 82]. Çocuklar döneminde yapılan bilinçsiz uzun süreli kapama tedavisi ya da tek taraflı farmakolojik penalizasyon tedavileri sonrası sağlam gözlerde deprivasyon ambliyopisi kolayca gelişebilmektedir[23, 83]. Bu duruma oklüzyon ambliyopisi denilmektedir. Kapatılan gözün retinası ve bu gözden görsel girdileri alan LGN'deki hücrelerin fizyolojik özellikleri normaldir. Bununla birlikte, lateral genikulat nükleustaki hareket hücrelerinin dalları (Y hücreleri) normalden daha küçük, ince detay hücrelerinin dalları (X hücreleri) normalden daha büyüktür[84]. Monoküler deprivasyonda sağlam gözden çıkan kortikal yollarda genişleme olurken, etkilenen gözden çıkan kortikal yollarda daralma olduğu gösterilmiştir[41, 85]. Binoküler deprivasyonda kortikal hücrelerin üçte birlik kısmı tek gözle veya her iki göz ile uyarılmaktadır, bu nedenle tek taraflı deprivasyon durumu çift taraflı olana göre daha derin ambliyopiye sebep olmaktadır[42, 43, 59, 86, 87]. Deprivasyon ambliyopisine genelde şaşılık da eşlik etmektedir. Ayrıca küçük yaşlarda tek gözün herhangi bir nedenle kapatılmasıyla tedavisi mümkün olmayan duyuusal deprivasyon nistagmusunun ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

#### **2.1.9.4. İdiyopatik Ambliyopi**

Binoküler tek görmesi olan ve yanlış düzeltilmiş kırma kusuru, şaşılık veya görme yoksunluğu anomalisi gibi ambliyojenik nedenlere sahip olmayan hastalarda bu tanım kullanılmaktadır. En nadir görülen ve tedaviye en zor cevap veren gruptur[88]. Bebeklik döneminde bifoveal fiksasyonu engelleyen geçici anizometri ya da yüksek

astigmatizma gibi nedenlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir[89]. Bunlar hayatın ilerleyen dönemlerinde gerileseler de, mevcut oldukları gözde ambliyopi devam etmektedir[90, 91]. Düzeltilmemiş kırma kusurları, şaşılık hikayesi veya görsel yoksunluk oluşturan bir neden tespit edilemeyen kişilerde (ambliyopiye neden olabilecek etken yokluğunda) gelişen çok nadir görülen tek taraflı ambliyopidir ve tanı olası patolojik nedenler ekarte edildikten sonra konabilir[15].

#### **2.1.9.5. Nistagmusa Bağlı Ambliyopi**

Nistagmus, gözlerin ritmik titreşimi olarak bilinen istem dışı göz hareketleridir. Nistagmusun görme eksikliğinin sonucu mu yoksa nedeni mi olduğunu belirlemek genellikle zordur[92]. Bazı çalışmalarda nistagmusa bağlı ambliyopi çoğunlukla organik ambliyopi sınıfı içinde tutulmaktadır[92].

#### **2.1.9.6. Organik Ambliyopi**

Herhangi bir göz patolojisine bağlı olarak ambliyopinin ortaya çıkmasıdır. Burada ambliyopinin tedavisi çok zordur. Organik ambliyopi tüm ambliyopilerin %10' unu oluşturur. Organik ambliyopi bir çeşit deprivasyon ambliyopisidir. Organik ambliyopi ile deprivasyon ambliyopisinin net bir ayrımı mevcut değildir. Kushner optik sinir hipoplazisi ve optik sinir kısmi kolobomu olan hastaların da kapama tedavisine cevap verdiğini farketmiştir[17, 93]. Sonuç olarak bazı organik patolojilerin yalnız olmadıklarını fark edip tedavinin yine de yapılması gerektiğini savunmuştur [17].

#### **2.1.9.7. Ametropik Ambliyopi**

Küçük çocuklarda her iki gözde yaklaşık olarak eşit ve düzeltilmemiş yüksek kırma kusurları sonucu genelde nispeten hafif görme keskinliğinde azalmadır. Her iki gözdeki refraksiyon kusurunun: miyopi için  $\geq 6$  D, astigmat için  $\geq \pm 2$  D, hipermetropi için  $\geq 5$  D üzerinde olması, izoametropik ambliyopi için risk oluşturmaktadır[94].

### **2.1.9.8. Meridyonel Ambliyopi**

Tek ya da iki taraflı düzeltilmemiş yüksek astigmatizmaya bağlı olarak gelişir. 3-5 yaş grubundaki astigmatizmaların uygun refraksiyonla düzeltilmesinin ilerde ambliyopi gelişimini önlediği gösterilmiştir [95]. Kurala uygun astigmatizmada dikey meridyenin kırıcılığı daha fazla iken kurala aykırı astigmatizmada ise yatay meridyenin kırıcılığı daha fazla olmaktadır. Kurala aykırı miyopik ya da hipermetropik astigmatizması olanların tedavilere daha kötü yanıt verdikleri görülmüştür [96]. Kurala aykırı astigmatizmalı olgularda ve oblik astigmatizmalı olgularda meridyonel ambliyopi gelişme riski daha fazla bulunmaktadır.

### **2.1.9.9. Mikst Tip Ambliyopi**

Şaşılık ve anizometropik ambliyopinin birlikteliğine mikst ambliyopi denir. Ambliyopi prevelansı üzerine yapılan çalışmalarda ambliyopi nedeni olarak %50 anizometri, %19 şaşılık, %27 mikst ve %4 deprivasyon gösterilmiştir[97]. Anizometri ve şaşılığın birlikte olması şaşılık etiolojisinde karışıklığa neden olmaktadır. Ambliyopinin primer (anizometriye bağlı) veya sekonder (şaşığa bağlı) ya da ikisinin bir kombinasyonu olup olmadığını izah etmek güçtür. Bazı kaynaklarda şaşılığa ambliyopinin neden olmadığı, alternan fiksasyonu engelleyecek anizometri ve inkomitan kaymanın neden olduğu belirtilmiştir[17, 27, 98]. Yapılan bir çalışmada anizotropinin binokülerite gelişiminde bariyer olduğu, sonuçta şaşılığa neden olduğu belirtilmiştir. Bnooks ve arkadaşları, ambliyopi ve binoküleriteyi değerlendirmiş ve 1,00 D anizotropinin dahi binokülerite kaybına neden olduğunu ve anizometri değeri arttıkça binoküler fonksiyonlarda da kaybın arttığını vurgulamışlardır[99]. Bu çalışmayı destekleyen çeşitli çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir[100]. Ingram ve arkadaşları ise anizotropinin ambliyopi ile ilişkili olduğunu belirterek, çocukta kayma olmasının ambliyopi insidansını etkilemediğini, ancak ambliyopi derinliğini arttırdığını vurgulamışlardır [101].

### **2.1.10. Ambliyopi Kliniği**

Ambliyopi; organik olarak herhangi bir neden olmaksızın anormal binoküler etkileşim veya görsel yoksunluk sonucunda oluşan, görsel gelişim döneminde tedavi ile düzelebilen tek veya iki taraflı görme keskinliğinde azalmayı ifade eder[15, 16].

Ambliyopinin kalabalıklaşma fenomeni (crowding fenomen) ve nötral yoğunluk filtre etkisi olarak isimlendirilen iki farklı klinik özelliği mevcuttur[102]. Kalabalıklaşma fenomeni snellen eşelindeki sembollerin hastaya tek tek gösterilmesiyle, ambliyop gözde lineer gösterimde elde edilen görme keskinliğine göre belirgin artış olmasıdır. Nötral yoğunluk filtre etkisi ise, filtre kullanılarak yapılan görme keskinliği muayenesinde, ambliyop gözle normal göz arasında ki görme farkının azalmasıdır. Ambliyop gözün görme keskinliği nötral yoğunluk filtresi ile değişmez hatta artabilir, oysa normal gören gözde filtre yardımı ile ortalama iki snellen eşeli sırası görme kaybı izlenir. Ambliyopide esas etkilenen fonksiyon görme keskinliği olmakla birlikte bu olguların binoküler fonksiyonları da bozulmaktadır. Ambliyopide ilk bozulan görsel fonksiyonlardan biri stereopsistir. Bu nedenle özellikle küçük çocukların görsel patolojilerinin tanısını erken dönemde koymada stereopsis testlerinin tarama yöntemi olarak kullanılabilmesi savunulmuştur. Bir gözdeki görme keskinliği düzeyi snellene göre 1/10 ve altına düştüğünde, o hastada stereopsis tama yakın kaybolmaktadır[17]. Strabismik ambliyopide, kayma derecesini miktarı ile o gözdeki ambliyopi derinliği arasında hiçbir korelasyon yoktur. Fakat şaşılığın süresi ile ambliyopi derinliği arasında yakın bir ilişki vardır. Şaşılık ne kadar erken yaşta başlar ve tedavisiz kalırsa, ambliyopi derinliği de o kadar yüksek olacaktır. Ambliyoplarda yakın akomodasyon noktasının uzaklaştığı ve artı camlarla beraber yakın görme keskinliğinde artış olduğu gözlenmektedir. Bu gözlem, ambliyoplarda akomodasyonun etkilendiği fikrini düşündürmektedir. Ambliyop gözlerle normal gözler arasında kontrast duyarlılık açısından fark vardır[83]. Ambliyopide kontrast duyarlılık ölçümlerinde şaşılığa bağlı ambliyopide yüksek frekanslarda değişen ölçülerde defekt saptanırken, anizotropik ambliyopide tüm kontrast duyarlılık frekanslarında defekt izlenmiştir[103].

### **2.1.11. Ambliyopi Tanısı**

Ambliyopi tanısında;

- 1- Görme keskinliğinin her iki gözde ayrı ayrı ölçümü
- 2- Sikloplejik ajanlar kullanılarak tam refraksiyona bakılması (skiaskopi ve otorefraktometri)
- 3- Detaylı şaşılık muayenesi

4- Ayrıntılı biyomikroskopik muayene

5- Detaylı göz dibi muayenesi

6- Kontrast duyarlılık testi

7- Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) kullanılmalıdır.

Ambliyopi tanısı koymada kullanılan özgün bir test veya bulgu bulunmamaktadır. Ambliyopide en önemli bulgu olan görme keskinliğinin iki göz için de ölçümü yapılmalıdır. Fakat çocuğun yaşı net bir şekilde görme keskinliği ölçmek için uygun değilse, çocuğun herhangi bir nesneye foveasıyla bakıp fikse edip edemediği ve bu fiksasyonun devamlılığı, bunun ardından hareket halindeki nesneyi izleyip izleyemediği dikkatlice değerlendirilmelidir. Bazı merkezlerde bebeklerin görme keskinliğini ölçmek için Teller kartları ile ölçüm yapılmaktadır. Bebeklerin düz yüzeylerdense üzerinde şekiller bulunan yüzeylere baktığı bilinmektedir. Bu prensip de gözetildiğinde Teller görme kartları üretilmiştir. Bu testte her bir kartın bir tarafında uzaysal frekansı gittikçe artan, yani üzerindeki dikine çizgilerin genişliği gittikçe azalan kartlar bulunmaktadır. Bebeğe hem düz gri renk hem de çizgili kart gösterilmektedir. Bebek eğer çizgili karta başını çevirerek bir tepki veriyorsa bebeğin kartın çizgilerini gördüğü düşünülür ve bebeğin gördüğü en ince çizgiler görme keskinliği olarak değerlendirilir. Kendini ifade edebilen büyük yaştaki ve koopere çocuklarsa LEA, Allen şekilleri, HOTV, E ve Landolt C harfleriyle daha sonra okul çağındaysa ETDRS, Snellen ve diğer eşellerle görme keskinliği ölçülebilir. Optotip testleri için Crowding (kalabalıklaşma) fenomenini hatırlamak faydalıdır. Crowding fenomeni, optotiplerin kalabalık veya grupça gösterilmesiyle belirlenen görme keskinliğinin, aynı optotiplerin tek başına gösterilmesiyle elde edilene göre daha düşük olmasıdır. Bu fenomen sadece ambliyopiye özgü değildir. Aynı zamanda görme keskinliğini azaltan birçok durumda görülebilmektedir [12]. Bu durum lateral retinal inhibisyon olarak tanımlanır. Lateral inhibisyonda çevre aydınlatmasının artırılmasıyla merkezi aydınlanmaya olan yanıt inhibe edilmiş olur. Yani bu tür inhibisyonda belli bir nöral birim etkinleştirilirken komşu birimlerin etkinlikleri inhibisyona uğrar. Ambliyopi tedavisi sırasında, izole harf keskinliğinin sıra keskinliğinden daha hızlı düzeldiği bilinmektedir. Tedavi sonunda, ambliyop gözün görme keskinliği tama ulaşırsa ya da harf keskinliği ile sıra keskinliği arasındaki fark

azalır, ambliyop gözün elde etmiş olduğu görme keskinliğini koruyabileceği ileri sürülmektedir. Bu nedenle bu fenomen tedavi için prognostik önem taşımaktadır[12]. Nötral yoğunluk filtresi, şekil üzerine gelen ışığın miktarını düşürür. Bu filtre ile glokomda ve organik santral retinal lezyonlarda görme keskinliğinde belirgin bir düşüş görülürken, ambliyopide azalma olmaz hatta bir miktar artma izlenebilir. Kontrol grubu ile şaşılık ambliyopisi olan olgular karşılaştırıldığında nötral yoğunluk filtresi kullanılarak görme keskinliğinde artış görülürken, görme alanı muayenesinde değişiklik olmamıştır [104]. Ambliyopide uzak ve yakın görme değerleri için tartışma olmasına karşın orta dereceli anizotropik ambliyopisi olan yada şaşılık ambliyopisi olan 2-6 yaş arası bireylerde benzer sonuçlara rastlanmıştır [105]. Ambliyop olgularda akomodasyon problemi görülebileceği hatta ağır ambliyop olgularda hafif derecede afferent pupil defekti olabileceği bilinmelidir. Şaşılık ambliyopisinde yüksek uzaysal frekanslarda kontrast duyarlılıkta belirgin azalma görülür ve kontrast görme fonksiyonu ile görme keskinliği arasında kesin bir ilişki yoktur. Görme keskinliği az olan olgularda düşük frekanslarda normal kontrast görme ile karşılaşılabilir. Anizotropik ambliyopide ise bütün frekanslarda kontrast görme fonksiyonu düşmüştür ve görme keskinliğiyle paralellik izlenir. Ambliyopili olguların sağlam gözleri normal bireyler ile kıyaslandığında o gözde de kontrast duyarlılıkta azalma görülmüştür. Şaşılık ambliyopisinde anizotropik amblyopiye kıyasla kontrast duyarlılığın daha iyi olduğu gözlenmektedir. Kapama tedavisi sonrası normal gözde kontrast duyarlılıkta düşüş görülmez [106]. Görme alanı muayenesinde, kayan göze ait santral skotom (supresyon skotomu) oluşur. Skotom çok dardır (0,1-0,8 logaritmik ünite derinlikte). Perifer görme alanında, duysal ve renk görme düzeyinde, genel bir düşüş gözlenir [107]. Kontrast duyarlılık ve renkli görmenin algılanması benzer şekilde etkilenmiştir [108]. VEP testinde amplitüde düşüş ve latansta uzama izlenir. Ancak VEP'teki amplitüd farklılıkları ve ambliyopinin derecesi arasında bir ilişki yoktur. Elektoretinografi (ERG) prensip olarak ışık uyarılarına retinanın verdiği cevaptır. Ambliyopide ERG'de değişiklikler olduğunu gösteren çalışmalar bulunsa bile genel olarak anlamlı bulunmamıştır. Elektrookülografi retina fonksiyonlarını ortaya koyan bir başka yöntemdir ancak normal göz hareketleri gerektirdiğinden ambliyop olgularda kullanılmaz. Ambliyopisi bulunan vakalarda lateral genikulat çekirdekte ve görme korteksinde histopatolojik değişiklikler izlenmektedir. Retinanın etkilenip etkilenmediği ise tartışmalıdır. Heidelberg Retinal Tomografi II ile şaşılık ambliyopisi veya anizotropik amblyopi olan olgularda



retina sinir lifi kalınlığı ve optik sinir başı normal gözlerle kıyaslanmıştır. Her iki grupta da retina sinir lifi tabakasının kalınlığı, vakaların ambliyopisi olmayan sağlam gözleriyle ve aynı yaştaki kontrol grubuyla kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmüştür. Yine şaşılık ambliyopisi olanlarda rim volümü, anizometropik ambliyoplarda cup alanı ve volümü aynı şekilde düşük olduğu görülmüştür[109]. Aquirre ve ark.[110] ise ametropik ambliyopili olgularda Optik Koherens Tomografi (OKT) ile retinanın bütün alanlarda normal gözlere göre kalın olduğunu göstermiştir. Ergan ve ark. [111] ise OKT ile şaşılık ambliyopisi ile anizometropik ambliyopisi olan olgularda retina sinir lifi tabakası kalınlığını değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak normal gözlerle karşılaştırıldığında bir azalma olmadığını göstermişlerdir. Anizometropik gruptaki retina sinir tabakası kalınlığı sonuçlarına bakıldığında kırma kusuruyla orantılı olarak değiştiği görülmektedir. Xu ve ark.[112] içe kaymaya bağlı ambliyopisi olan çocuklarda OKT ile maküla kalınlıklarını ve retina sinir tabakası kalınlığını değerlendirmişler; normal gözlerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulamamışlardır.

## **2.1.12. Ambliyopide Elektrofizyolojik Testler**

### **2.1.12.1. Elektroretinografi (ERG)**

ERG'de ambliyop hastalarda normal ya da anormal yanıtlar elde edilebilir. Bunun nedeni olarak ERG'de retinanın total cevabının gösterilmesi ve retinanın lokal olarak değerlendirilememesinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden ambliyopi tanısında ve takibinde yer alamamıştır[12].

### **2.1.12.2. Elektrookülografi (EOG)**

Retina fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan EOG ile 12 ambliyop hastada yapılan bir çalışmada anormal EOG sonuçları bulunmuştur. Bu sonuçlar başlarda ambliyopideki retinal bir patolojiyle (pigment epitel tabakası patolojisi) alakalı olduğu düşünülmüş, fakat ambliyopide herhangi bir primer retinal patolojinin bulunmadığı yönündeki genel yargı nedeniyle bu sonuç ambliyopi ile ilişkilendirilememiştir[113].

### 2.1.12.3. Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP =Visual Evoked Potential)

Görsel uyarılar ile beyinde oluşan elektroensefalografik sinyallerin kaydedilmesi esasına dayanır. Görsel uyarı potansiyelleri (VEP) olarak isimlendirilir ve oksipital bölgede saçlı deriden yüzeyel elektrodlarla kaydedilir[114]. Monoküler VEP kaydı, prekiazmatik, kiazmal ve postkiazmal yolların değerlendirilmesine olanak sağlar[114]. Rutin klinik uygulamadaki VEP kayıt standartlarını uluslararası Klinik Görsel Elektrofizyoloji Derneği (ISCEV) belirlemiştir[115]. Klinikte oftalmolojik muayene yöntemleri ile objektif bir bulgu saptanamayan görme kaybı olan hastalarda görme yollarındaki muhtemel problemleri ortaya çıkarmak için VEP kullanılır. Görme yolları boyunca optik sinir, retina veya beyinde yer alan yeterince büyük bir lezyon, VEP sonuçlarında anormal bulgulara sebep olabilir. Bu yüzden anormal VEP sonuçları lezyonun yerini belirlemede tek başına yeterli olmayabilir[116, 117]. Oksipital lopta lokalize görme merkezindeki (brodmann 17. alanı) kortikal aktiviteler VEP cevabı oluşumunda primer olarak etkilidir. VEP testi, öncelikle santral görme fonksiyonunu yansıtır. Bunun üç nedeni vardır. Birincisi, striat korteksteki retinotopik haritada santral retinadan projekte olan lifler oksipital kortekste yüzeyel bölgelerde yerleşimli iken, periferal bölgeden projekte olan lifler kalkarin sulkusta derin bölgelerde yerleşmiştir. İkincisi, santral retinada her bir fotoreseptör, bir ganglion hücresi ile bağlantılı iken, periferik retinada birden fazla fotoreseptör tek bir ganglion hücresine uyarılarını iletmektedir. Böylece primer görme merkezinde yer alan kortikal hücrelerin yarısı santral 10 dereceden gelen uyarıları almaktadır. Üçüncü neden ise, küçük desen uyarıların başlıca santral retina tarafından çözümlenebilmesidir[118]. Tek başına latans değeri, tek başına amplitüd değerine göre daha güvenilirdir. De Voe ve ark.[119], PVEP kayıtlarında aynı seansta ve farklı seanslardaki kayıtlar arasındaki latansta %2–5 arasında bir değişkenlik bulurken, amplitüd de bu oranın kişiler arasında ve aynı kişide %25'lere kadar çıktığını gözlemlemişlerdir. Latansta değerler hastanın kendi yaş grubu normalleri ile karşılaştırılırken amplitüde ise, daha çok iki göz arasındaki farklılıklar değerlendirilir[119]. Bir VEP kaydı raporlanırken yaş, pupil çapı ve hastanın kırma kusuru mutlaka belirtilmelidir. Pupil çapı azaldıkça retinal lüminansta azalma görülür. Böylece P100 latansı uzayacaktır. Pupil çapı 1 mm'den 9 mm'ye çıktığında ise latans ortalama 20ms kısalmaktadır. Bu yüzden pitozis, tilte lens gibi retinal lüminansı azaltan nedenler, VEP yorumlanırken mutlaka dikkate alınmalıdır.

#### 2.1.12.4. VEP Kayıt Prosedürleri

VEP başlıca iki farklı uyararla elde edilmektedir:

a) **Patern VEP** Ambliyopinin küçük çocuklarda günümüzde tanı, tedavi ve takipte kullanılan testlerden biri patern VEP'tir. VEP'te genel olarak ambliyopide amplitüde azalma, ileri düzey ambliyoplarda ise latans uzaması görüldüğü bilinmektedir[120-126] ve bu değişikliklerin görme keskinliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[125] fakat genel kanı ambliyopide görme keskinliği ve VEP amplitüdü arasında açık bir ilişki bulunmadığıdır[127-130]. VEP ve görme keskinliği arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma yapılmıştır[127, 128, 131]. Çalışma prensibi olarak, dama tahtası şeklinde siyah ve beyaz karelerden oluşur ve siyah ile beyaz karelerin saniyede 1–3 kez sıklıkla yer değiştirdiği görsel uyarılara karşı elde edilir. Klinik pratikte en çok pattern reversal VEP kullanılır[116].

Patern VEP'in klinikte kullanımı;

-Açıklanamayan görme kayıpları

-Optik sinir hastalıkları

-Nörolojik hastalıklar

-Simülasyon ve histeri

-Hemianopik alan defektleri

-Vasküler hastalıklar

-Şüpheli intrakranial lezyonlar

Bütün bu kullanım alanlarında ve optik sinir fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan VEP oldukça güvenli bir testtir[116]. İki göz arasındaki görme keskinliği farkı 3 sıra ve üzerinde olması durumunda PVEP hassasiyeti %100 olmaktadır.

b) **Flaş VEP:** Standart flaş uyarı ile elde edilen VEP dalgasını ifade eder[116]. Başlıca endikasyonları genellikle az gören, fiksasyonu zayıf, nistagmuslu hastalardır. Kiazmatik ve retrokiazmatik yolların da değerlendirilmesi istendiğinde

okspital bölgeye iki lateral elektrod (O1, O2) daha yerleştirilmesi gerekir. Flaş VEP N1, P1, N2, P2, N3 ve P3 diye adlandırılan pozitif ve negatif bileşenlerden oluşur. Küçük bebek ve çocuklar veya koopere olamayan hastalardan flaş VEP kaydı alınması daha uygun gözükmektedir[132, 133].

### **2.1.13. Ambliyopi Tedavisi**

Ambliyopi, hekim, çocuk ve aile arasında iyi bir iş birliği ve uzun süreli takip gerektiren bir sağlık problemidir. Tedavi başarısının temelinde tedaviye uyum vardır. Tedaviye başlama yaşı ve hastanın tanı aldığı anda başlangıç görme keskinliği ambliyopi tedavisindeki en önemli noktalar. İlk 5 yaşta tedaviye başlanan vakalarda yanıt en üst seviyede iken, 10 yaşına doğru tedaviye yanıt çok daha azdır[14]. Tedavi 9-10 yaşına kadar sürdürülmelidir[134]. Bu nedenle erken yaşta yapılan toplum taramaları çok önemlidir. Beraberinde olan refraksiyon kusurunu belirlemek için mutlaka siklopleji sonrası retinoskopi yapıp uygun düzeltme yapılmalıdır. Ambliyopi tanısı tam olarak konmadan önce 18. haftaya kadar gözlük verilip refraktif düzeltme yapılırsa görme artışı sağlanabilir[135]. Tedavinin amacı her iki gözdeki görme keskinliğini tama çıkarmak olmalıdır. Kıрма kusuru eğer uygun olursa 10. ayda, uygun değilse 12. ayda proflaktik olarak düzeltilmesi neticesinde, erken başlangıçlı akomodatif ezotrope ve ambliyopi oranını önemli oranda düşürdüğü gösterilmiştir[8, 136]. Genel kanı tarama ve tedavilerin 9. aydan önce başlamasıdır[137]. Ambliyopi tedavisinin prognozu ambliyopinin tipine ve derinliğine bağlıdır. Yapılan çalışmalara göre genel olarak prognoz iyiden kötüye doğru anizometropik, şaşılık ve strabismik anizometropik(mikst) ambliyopi şeklinde gitmektedir[14]. Tedavide ki amaç, fiksasyon yapan gözün görmeye olan etkisinin ortadan kaldırılmasıyla birlikte az gören gözün kullanılmaya mecbur bırakılmasıdır. Böylece fikse eden gözün uyarılması ile ortaya çıkan etki ile ambliyop gözü etkileyen inhibitör etki ortadan kaldırılıp ambliyop gözle mümkün olan en kısa sürede en net foveal görüntü oluşturulur[8].

Tedavinin bu aşamasına yönelik farklı yaklaşımlar vardır

Tedavi Yöntemleri:

1. Refraksiyon kusurunun düzeltilmesi
2. Kapama tedavisi
3. Farmakolojik ve/veya optik penalizasyon
4. Medikal tedavi
5. Pleoptik tedavi
6. Cambridge Stimülatörü tedavisi (CAM tedavisi)
7. Nörovizyon Tedavisi
- 8- Cerrahi tedavi
- 9- Yeni tedavi modaliteleri

#### **2.1.13.1. Refraksiyon Kusurunun Düzeltilmesi**

Genelde, ambliyopik gözler için optik reçete siklopleji ile saptanan kırma kusuruna bakılarak verilmelidir. Ambliyop gözlerde akomodasyon gücü azaldığı için tam olarak düzeltilmemiş hipermetropi kompanse edilemez[138]. Hipermetropi ve ezotrophia varlığında, düzeltilmemiş hipermetropi gözün akomodasyon yapmasına ve konverjans ile birlikte kaymayı artırır. Bu nedenle hipermetropi tespit edilen tüm ambliyop gözlerle sikloplejik değer tam olarak verilmelidir. Aynı şekilde daha nadir görülen yüksek miyopiye bağlı ambliyopide de tedavi öncesinde mutlaka refraksiyon tam olarak düzeltilmeli ve diğer ambliyopi tedavisi yöntemlerine geçilmelidir[139]. Yüksek hipermetropiye bağlı ambliyopi vakalarının tedaviye verdiği yanıt, yüksek miyopiye bağlı ambliyopi vakalarının tedaviye verdiği yanıtla daha iyidir. Her türlü ambliyopi çeşidinin tedavisinde ilk yapılması gereken hastanın mevcut kırma kusurunun tam olarak düzeltilmesidir[139].

Hipermetropik anizometropide 1D, miyopik anizometropide 3D ,astigmatik anizometropide 1D üzeri potansiyel ambliyojenik risk oluşturur ve mutlaka

düzeltilmelidir[140]. Hipermetrop çocuklarda kayma yoksa ölçülen kırma kusuru değeri, varsa iki göz arasındaki anizometropik fark da korunarak 1,5-2,0 D azaltılarak verilebilir

[141]. Hipermetropi ile beraber ekzotropyada mevcut ise hipermetropi 2-2,5 D azaltılarak reçete edilebilir. Miyop çocuklarda ise kayma yoksa okul öncesi dönemde astenopik şikayetler görülebileceğinden yine iki göz arasındaki farka da bakılarak 2-3 D daha az verilebilir. Ekzotropya ile beraber miyopide mevcutsa, miyopiyi düzeltmenin kaymaya da faydası olacağından tam düzeltme yapılmalıdır. Astigmatizma kurala uygun, 1,5 D ve üzerinde ise ya tam ya da 0,5 D daha düşük olarak düzeltilmelidir. Kurala uygun olmayan astigmatizmalarda ise (oblik akslarda astigmatizma mevcut ise veya hipermetrop astigmatizma horizontal aksta ise) 1 D ve üzerinde tam olarak ya da 0,5 D daha düşük olarak verilebilir[16]. İki göz arasındaki kırma kusuru farkı, çocuklarda öğrenme dönemi olduğundan tam olarak verilir. Erişkin dönemde tanı alan vakalarda ise anizokoni nedeniyle zor tolere edileceği için sıklıkla 2-3 D'nin üzerinde sferik, 2 D'nin üzerinde ise silindirik değer verilmesi zordur[141]. Tedavide, kontakt lens ile anizometropinin düzeltilmesi bu hastalarda seçeneklerinden biridir. Kontakt lens kullanımında belirlenmiş bir yaş sınırı olmamakla birlikte en iyi sonuçların 5-12 yaş aralığında alındığı ön görülmektedir. Anizokoniye engellemek için kontakt lens uygulaması yapılan hastaların dahil edildiği çalışmada günde 12 saat kullananlarda görme keskinliğinde 2 sıra ve üzeri artış görülmüştür[142]. En iyi sonuçlar 6 D miyopik anizometropik hastalarda alınmıştır. Daha yüksek anizometropik hastalarda ise görme keskinliğinde artış izlenmemiştir. Üç-10 yaş arası bilateral refraktif ambliyopisi olan çocuklarda yapılan çalışmada ise tek başına refraktif düzeltme ile bir yılın sonunda vakaların %60'ında stereopsiste ve görme keskinliğinde en az iki sıra artış izlenmiştir[143]. Görme keskinliğinde artış genel olarak ilk altı ay içinde görülür. Ortotropi sağlanması ambliyop gözde refraksiyon kusurunda azalmayı sağlarken, ambliyop olmayan gözde ise refraksiyon üzerine herhangi bir faydası olmaz[144].

### **2.1.13.2. Kapama Tedavisi**

Ambliyopi tedavisinde en sık uygulanan, en basit fakat en etkili tedavi şeklidir. Daha iyi gören gözün kapatılması, ambliyopik gözün görmesini arttırmak için zorlanması tedavinin temel ilkesini oluşturur. Kapama yaparken yara bandına

benzeyen şekilde tasarlanmış kapama bantları önerilmektedir. Bu bantlara karşı alerji görülebilir. Bu durumda ise gözlüğe takılan kapama bantları ya da film (Bangarter filtresi) önerilmektedir. Kapama süresince ambliyop göz kitap okumak, bilgisayar oyunları oynamak ve küçük şekillerin içini boyamak gibi yakındaki parlak renkli ve dikkat çekici cisimler ya da şekillerle ilgilenmeye zorlanmalıdır. Kapama tedavisinin başarısı hastanın yaşı , ambliyopinin tipi ve ambliyopinin derinliğine bağlıdır[145, 146]. Kapama tedavisinin gün içinde ne kadar süre ile yapılması ve toplamda ne kadar uygulanması gerektiği konusunda bir fikir birliği henüz yoktur.

Fakat klinikte kullanılan başlıca üç tip kapama tedavisi vardır:

a) Tam gün kapama

b) Kısa süreli kapama

c) Kısmi kapama

a) Tam gün kapama: Hasta tarafından uygulanabilirliği oldukça azdır, bebeklerde ve küçük çocuklarda iyatrojenik deprivasyon ambliyopisi gelişme riski vardır. Ancak ağır ambliyopi vakalarında veya füzyon potansiyeli olmayan olgularda uygulanmalıdır.

b) Kısa süreli kapama: Özellikle binoküler görmesi olan çocuklarda tam gün kapama yerine daha kısa süreli kapama tedavisi ile binoküler görmeye destek sağlanmalıdır. Tedavi sonrasında görme keskinliği artışında düşüş saptanan olgularda tekrar görme keskinliğini arttırmak için kısa süreli kapama tedavisine başlanabilir.

c) Kısmi kapama: İyi gören gözde görmeye kısmen izin veren ancak görme keskinliğini önemli ölçüde azaltan bir yöntemdir. Sağlam gözün görme keskinliğini düşürmekte optik dansite filtreleri, tırnak cilası, kontakt lens vb. kullanılabilir. Kapama tedavisi ile başarılı sonuç elde edilirse idame tedavisi olarak denenebilir. İyatrojenik deprivasyon ambliyopisi gelişme riskinden dolayı dikkat edilmelidir. Tam gün veya kısmi kapama tercih edilebilir. Sağlam gözün tam gün kapatılması, uyanık olduğu saatler boyunca kapanmasını tanımlar. Yarım gün kapamada günde 1-6 saat kapama yapılır. Tam günle aynı sonuçları verdiği saptanmıştır. Orta-ciddi ambliyopi için en azından günde 6 saat kapama yapılması önerilir. Özellikle erken çocukluk döneminde ve tam gün kapama yapılan gözde hızla ambliyopi gelişebileceğinden,

tedavi sırasında hastanın her iki gözünün görme keskinliği poliklinikte sık aralıklarla kontrol edilmeli ve gerekirse kapama tedavisine haftada bir ya da iki gün ara verilmelidir[147].Kapama tedavisine yanıt veren vakalarda tedavi bırakıldıktan sonra ambliyopi tekrarlayabilir. Bunun için 10–11 yaşına kadar muayeneler aksatılmamalı ve gerekirse kapama tedavisi sürdürülmelidir[147]. Kapama tedavisi birden kesilmemeli, azaltılarak kesilmelidir. Tedavi bırakıldıktan sonra 1 yıl içerisinde 1/4 oranında regresyon görülmektedir. Bu sebeple tedavi kesildikten sonra çocuklar en az 1 yıl kadar yakından takip edilmeli sonra senelik takip edilmelidir.

Literatürde ambliyopi tedavisinde kullanılan farklı kapama tedavi yöntemlerinden bahsedilmiştir. Yapılan bazı çalışmalara göre görme keskinliği artışı ve toplam kapama miktarı arasındaki ilişki doğru orantılı olarak bulunmuştur. Kapama tedavisi sırasında görme keskinliğinde meydana gelen artışın %80'inin ilk 6 hafta içinde görüldüğü gösterilmiştir[148]. Kapama tedavisi süresi hastanın yaşı, ambliyopinin derinliği ve tedaviye verilen yanıtı bakılarak hekim tarafından belirlenir[149]. Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG) tarafından yapılan rasgele, ileriye dönük bir çalışmada; ciddi ambliyopisi olan olgularda yapılan 6 saat/gün kapama tedavisi ile tam gün (hastanın tüm uyanık olduğu saatler) yapılan kapama tedavileri karşılaştırılmıştır. Dört aylık tedavi sonrasında görme keskinlikleri değişimi açısından anlamlı fark bulunamamıştır[150]. Bu durum ambliyopi iyileşmesinde optimal bir sürecin olduğu ve bu durumun oküler-kortikal yollardaki biyokimyasal aktivite ile açıklanabileceği ve daha kısa süreli kapamanın ise bazı çocuklarda maksimum iyileşme için yeterli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır[151]. Yine PEDIG tarafından yapılan bir çalışmada orta derece ambliyopisi olan yedi yaş ve altında 2 saat / gün kapama ve 6 saat/ gün kapama uygulanarak tedavi edilen çocukların tedavi sonrası görme keskinlikleri değişimi benzer bulunmuştur[152]. Fakat bu çalışmaya sadece 3-7 yaş arasındaki hem anizotropik hemde şaşılık ambliyopisi olan çocuklar dahil edilmiştir. Daha önce tedavi almamış büyük çocuklarda da gözlük ile birlikte kapama tedavisi verilmesi sonrası olumlu sonuçlar alınabilir[153]. 3-7 yaş arasındaki orta-ağır dereceli ambliyopisi olan çocuklarda sadece gözlük kullanan grup ile iki saatlik kapama tedavisi sırasında bir saate yakın görsel aktivite yaptırılan çocuklar kıyaslanmıştır. Bunun sonucunda kapamanın gözlüğe göre daha etkili olduğu bildirilmiştir. Sadece gözlük ile görme keskinliğinde artış olan çocuklarda ek olarak kapamanın yararlı olacağı gösterilmiştir[154]. Ambliyopide kapama tedavisi



etkinliğini ve tedavi sonuçlarını etkileyen klinik risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada; farklı ambliyopi çeşitlerine sahip olan olgularda (şaşıklık, şaşılık-anizometropik ve anizometropik ambliyopili hastalarda) ve farklı sürelerdeki (tüm gün yada günün bir kısmında) kapama tedavisi sonrası, son görme keskinlikleri sonuçları karşılaştırılmıştır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı tek faktörün başlangıç düzeltilmiş görme keskinliği olduğu gösterilmiştir[155]. Görme keskinliği her iki gözde eşitlenene kadar ya da kayma ile birlikte olan olgularda alternan fiksasyon yapana kadar devam edilmelidir. Özellikle erken çocukluk döneminde yapılan kapama sonrası gözde hızla ambliyopi gelişebileceğinden dolayı hasta sık aralıklarla muayene edilmeli ve gerekirse kapama tedavisine haftanın bir ya da iki günü ara verilmesi gerekir[14]. Ancak kapama yapılan gözde ambliyopi gelişimi oldukça nadir görülen bir durumdur. Kapama bırakıldıktan sonra ise kısa sürede geriye dönüşü mümkündür.

### **2.1.13.3. Farmakolojik ve/veya Optik Penalizasyon**

İyi gören gözün optik olarak bozulmasını ve ambliyop gözden daha kötüleşmesini içeren optik bozulmadır. Optik penalizasyonda yöntem olarak ambliyopi bulunmayan göze yüksek hipermetrop cam ya da diffüz filtreler uygulanarak ambliyop göze oranla daha bulanık görmeye zorlanmaktadır[147]. Avantajı kapama tedavisini uygulayamayacak hastalarda, kullanımın daha kolay olması ve çocuğun duygusal olarak daha az etkilenmesidir. Farmakolojik penalizasyonda ise bir sikloplejik ajan iyi gören göze uygulanır böylece akomodasyon yapamaz. Tedavide genelde %1 atropin veya %5 homatropin kullanılır. Sonuç olarak iyi gören göz yakında net göremez ayrıca düzeltilmemiş hipermetropi varlığında uzağı da net göremez. Penalizasyonun kelime anlamı cezalandırmaktır. İlk kez Vort tarafından ambliyopi tedavisinde denenmiştir, sağlam göze atropin damlatarak ambliyop gözde görme keskinliğinin arttığını ifade etmiştir. PEDIG tarafından yapılan çalışmada 3- 7 yaş arası orta derece ambliyopisi (0.25-0.5) olan olgularda % 1' lik atropin 1 damla / gün dozunda 4 ay süre ile sağlam göze uygulanmıştır. 6 saat/gün kapama tedavisi ile karşılaştırıldığında; sonuç görme keskinliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat hasta uyumunun atropin penalizasyonunda daha iyi olduğu gösterilmiştir[156]. Penalizasyonun binokülariteyi daha fazla artırdığına dair pek çok çalışma yapılmıştır. Randomize kanıta dayalı çalışmalarda ilk 5 haftada kapatma tedavisi yapılarak penalizasyona göre daha hızlı yanıt alınmıştır. Aradaki fark 16.

haftadan sonra azalmış olup 2. yılda klinik olarak önemsiz bir hale gelmiştir. Bu çalışmalarda ilk 6 ayın belirleyici olduğu gösterilmiştir[157]. PEDIG tarafından yapılan başka bir çalışmada ise ciddi ambliyopisi olan olgularda günlük atropin kullanımı ile haftada 2 kez atropin kullanımı karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak görme keskinliğindeki artış her iki grupta ortalama 2-3 sıra olarak bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından hafta sonu atropin kullanımının günlük atropin kullanımı ile eşdeğer etkide olduğu belirtilmiştir[158]. PEDIG grubundan çıkan başka bir çalışmada ise rezidü ambliyopisi olan vakalarda kombine kapama ve atropin tedavisinin etkinliğine bakılmıştır. Ancak görme keskinliğinde anlamlı bir artış elde edilemeyeceği gibi bu çalışmanın genellenemeyeceği bildirilmiştir[159]. Penalizasyona hafif-orta dereceli ambliyop olgularda başvurulmalıdır. Aynı zamanda takiplerde hastanın ambliyop gözle fiksasyon yaptığından emin olunmalıdır[8]. Penalizasyon tedavisinin ilaca karşı alerji gelişme riski, intoksikasyon gibi ciddi ilaç yan etkileri olmasından dolayı dikkatli olunmalıdır.

#### **2.1.13.4. Medikal Tedavi**

Dopamin retinal amakrin hücrelerde, interpleksiform hücrelerde ve beyinde bulunan bir nörotransmitterdir. PEDİG 8-18 yaş grubu çocuklarda yüksek ve düşük doz levodopa/carbidopa ile kapama tedavisini beraber vermiştir. Rezidü ambliyopisi olan çocuklarda görmenin bir miktar artırılabilirdiği ve tedavinin iyi tolere edildiği gösterilmiştir[160]. Fakat tedavi sonrası görme keskinliğinde düşüş olduğu görülmüştür. Kapama tedavisi ile kombine edildiğinde daha hızlı ve daha yüksek oranda düzelme görülür. Görme keskinliğinde gerileme kapamayla beraber yapılanlarda daha azdır. Levodopanin vizüel korteksin plastisitesini etkileyerek fayda gösterdiği düşünülmektedir. Oral levodopa tedavisi sonrası ambliyopik gözün uyarılmasıyla korteks aktivasyonundaki artış fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) cihazı gösterilebilmektedir[161]. Levodopaya bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma, yorgunluk, baş dönmesi, ağız kuruluğu gibi hafif yan etkiler görülebilir. Yan etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmamıştır. Levodopa ve karbidopanin etkinliğinin yeterli olup olmadığını anlamada daha uzun süreli takipler gereklidir[162, 163]. Sistemik olarak kullanılan Levodopa, ambliyopik gözde dopaminerjik fonksiyon üzerinden etki gösterir. Başlıca görme gelişimi tamamlanmamış daha ileri yaştaki vakalarda veya kapama uygulanamayacak kadar

görmesi az olan vakalarda görme keskinliğini bir miktar arttırabilir. Böylece kapamaya uyumu arttırmada denenebilir. Leguire ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, ambliyopi tedavisinde karbidopa veya levodopa kullanımının, fiksasyon skotomlarında belirgin bir azalma meydana getirdiği gösterilmiştir. Ancak bu tedavinin görme keskinliği üzerindeki uzun dönem sonuçları şüphelidir[164]. CDP-Cholin, Citicolin ve tiroid hormonları sistemik kullanım için önerilmiş ancak etkisi tam olarak gösterilememiş olup yan etkilerinden endişe duyulmuştur. Beta-blokerlerin norepinefrin sistemi üzerinden etkileşerek nöral plastisiteyi arttırdıkları da ileri sürülmüştür[165]. Yine medikal tedavide B vitamini, barbitüratlar ve vazodilatör ajanlar, oksijen inhalasyonu, etanol, striknin kullanılmıştır. Fakat hiçbiri ambliyopi tedavisinde etkili bulunmamıştır.

#### **2.1.13.5. Pleoptik Tedavi**

Pleptofor denilen oftalmoskop yardımıyla parlak bir ışıkla fovea korunumlu maküla uyarılması prensibine dayanır. Parlak ışıkla ekzantrik fiksasyon bölgesi uyarılır, böylece santral skotom azaltılır, fiksasyonun santral olması sağlanır. Kapama tedavisi ile kombine edilebilir. Pratik olmadığı için ve sosyoekonomik nedenlerle terk edilmiştir[153]. Tarihsel önemi vardır.

#### **2.1.13.6. Cambridge Stimülatörü Tedavisi (CAM Tedavisi)**

Ambliyop gözün yavaş dönen ve 7 dakika süre ile, farklı uzaysal frekansta ve yüksek kontrastta siyah beyaz çizgiler ile uyarılması prensibine dayanır. Tedavi esnasında ambliyopik gözün uyarılması için normal göz kapatılır. CAM görme uyararı, kapama ve diğer ambliyopi tedavilerinin denendiği fakat bu tedavilerden istenilen sonuçlara ulaşamamış vakalarda alternatif olarak kullanılmıştır[166]. Amaç, yüksek kontrastlı çizgisel uyarılar kullanılarak görsel sistemde fonksiyon kaybına uğramış hücrelerin tekrar fonksiyon kazanmasını sağlamaktır[167]. Ancak kapama tedavisine üstünlüğü olmadığı için sonradan bırakılmıştır. Ayrıca CAM tedavisiyle görme keskinliğinin artması, bu tedavi boyunca sağlam gözün kısa süreli kapatılmasına bağlanmıştır.

### **2.1.13.7. Nörovizyon Tedavisi (Dikoptik Tedavi)**

NeurovisionTM (Nörovizyon) ambliyopide etkisi kanıtlanmış Amerika'da FDA (Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi) onaylı bir tedavi yöntemidir. Tedavi, bilgisayar sistemine yüklenen bir program ile yapılmaktadır. Bu uygulamadaki görsel uyaranlar direkt beyindeki görme merkezini uyarır, kontrast duyarlılığı artırarak görme keskinliğini ve kalitesini artırır. Göz yapısı uygun bulunan 9-55 yaş arasındaki görme düzeyi %15-20'nin üzerinde olan ve kayma düzeyi 8 prizmanın altında olan kişilere uygulanır. Bilgisayar teknolojisi ile beyine görmeyi yeniden öğretme ve bu yöntemle görmede artış sağlanması amaçlanmaktadır. Tedavi, bir bilgisayar ekranı önünde gerçekleştirilen yaklaşık 40 göz egzersizini içerir[168]. Her bir seans yaklaşık 30-40 dakika olup hasta bu seansların çoğunu evinde yapar[14].

İnsanda görme algısı kenar algılaması sayesinde olur. Bu yüzden optik olarak kenar algısı betimlemesi için Gabor filtresi fikri öne sürülmüştür. Nörovizyon tedavisi bu görselleri kullanarak beyinde harekete duyarlı hücrelerin uyarılması prensibine dayanmaktadır. Ayrıca nörovizyon yönteminde iyi gören gözden ödün vermeden ambliyopik göz tedavi edilebilmektedir. Kapama yöntemlerine uyumun %50 civarında düşük olması, bu hastalarda kullanılabileceğini düşündürmüştür[169]. Ayrıca ambliyop hastalarda yapılan 3 pilot çalışmada da planlanan tedaviyi tamamlamış olan hastalarda yaklaşık 2 sıra görme artışı gösterilmiştir[170, 171]. Yapılan bir çalışmada dikoptik iPad oyun grubu ile sham iPad oyun grubu ile karşılaştırılmıştır. Dikoptik tedavi grubunda yaklaşık 4 sıra gibi belirgin görme artışı saptanmıştır. Buna rağmen sham grubunda belirgin artış saptanmamıştır[172]. Yine yapılan başka bir çalışmada dikoptik tedavi verilen hastalarda kontrast duyarlılığın da arttığı gösterilmiştir[173]. Dikoptik tedavi ambliyopide uygun bir tedavi olup ilk yapılan çalışmalarda kapama yöntemine üstünlüğü gösterilmemiştir. Fakat bu alanda daha fazla araştırma gereklidir[174]. Sadece ambliyopide değil aynı zamanda presbiyopi, miyopi ve Laser Assisted in-Situ Keratomileusis (LASIK) uygulanmış vakalarda da kullanılabilir.

### **2.1.13.8. Cerrahi Tedavi**

Korneal opasite, katarakt ya da pitozis gibi altta yatan nedenlere yönelik cerrahi tedavi en kısa zamanda planlanmalıdır. Bilateral konjenital kataraktı bulunan

vakalarda cerrahinin zamanlamasındaki her 3 haftalık gecikmenin görme keskinliğinde 1 sıra düşüğe neden olduğu bildirilmiştir[175]. Şaşılığı bulunan vakalarda kaymanın düzeltilmesi tedavide faydalıdır. Ancak cerrahi öncesi kapama tedavisi ile görme keskinliğinin artırılması cerrahi başarının artması için gereklidir[14]. Refraktif cerrahi yaklaşımlar özellikle tedaviye cevapsız veya yüksek kırma kusuru farkı sebebiyle düzeltmenin yeterli miktarda yapılamadığı tek taraflı yüksek miyopi ( $\geq 6$  PD) ya da hipermetropi ( $\geq 3-6$  PD) vakalarında düşünülebilir. 9-10 yaşında refraktif cerrahi ( PRK, LASIK, LASEK ) düşünülebilir[176, 177]. Ancak çocuklarda göz kaşımaya bağlı flep dislokasyonu, korneal bulanıklık, işlem sonrası uzun dönem kullanılan steroid içeren damlalar nedeniyle oluşabilecek glokom ve katarakt, gözün aksiyel uzunluğu yaşla birlikte artacağı için ve refraksiyonun da ileri yaşlarda değişebilmesinden dolayı uygulanması tartışmalıdır[178, 179]. Beş ile 14 yaş aralığındaki 24 anizotropik ambliyopisi mevcut olan vaka LASIK tedavisinden sonra değerlendirildiğinde, 24 hastanın 17'sinde görme keskinliğinde iki sıra ve üzerinde artış bildirilmiştir[178]. Aufrata ve arkadaşları yüksek miyopik anizotropik ambliyopisi bulunan çocuklarda, kontakt lens tedavisiyle LASEK/PRK cerrahisinin etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Cerrahi uygulanan grupta stereopsisin, düzeltilmiş görme keskinliği ve binoküler görmenin daha yüksek değerlerde olduğu ifade edilmiştir[179]. Kontakt lens tedavisine uyum sağlayamayan ailelerde, yüksek anizotropisi bulunan miyoplar için fakik göz içi lens uygulanması iyi bir seçenektir. Fakik göz içi lens cerrahisinde en sık karşılaşılan komplikasyon %3-7 arasında kornea endotel hücre kaybıdır[53].

#### **2.1.13.9. Yeni Tedavi Modaliteleri**

Akupunktur uygulamasının şaşılık ya da refraktif ambliyopisi bulunan vakalar üzerinde kapama tedavisi kadar etkin olduğu bildirilmiştir. Akupunkturun etki mekanizması henüz bilinmemekle birlikte, oküler ve serebral kan akımını artırarak retinal büyüme faktörlerinin salınımını uyarıp ve merkezi sinir sisteminde metabolik değişikliklere neden olarak etki gösterdiği düşünülmektedir[180]. Makülaya uygulanan düşük dozda lazer tedavisinin yetişkin ve adölesan ambliyopisi bulunan vakalarda görme keskinliğini arttırdığı gösterilmiştir. Refraktif ve şaşılık ambliyopisi bulunan 178 vakalık bir çalışmada, konjontivaya 1 cm uzaklıktan, 30 sn boyunca

makûlaya uygulanan lazer ışını (780 nm, 292 Hz, 7,5 mW; spot büyüklüğü 3 mm) ile görme keskinliğinde artış bildirilmiştir[181].

#### **2.1.14. Ambliyopi ve MR**

Günümüzde uygulanan beyin görüntüleme çalışmaları strabismik ve anizotropik ambliyopide kortekste primer ve sekonder görme alanları dahil olmak üzere, ventral temporal kortekste ve paryetooksipital korteks aktivasyon düzeylerinde azalma olduğunu göstermektedir[8]. Nöronal aktivite ile kan oksijen düzeylerindeki farktan kaynaklanan fMRG'de , normal kişilerle ambliyop vakalar karşılaştırıldığında, anlamlı aktivite azalmaları bildirilmiştir[182, 183]. Bu durum anizotropik ambliyopili vakalarda Brodmann'ın 17'nci alanında izlenirken, şaşılık ambliyopisi bulunan vakalardaysa 18 ve 19'uncu alanında izlenmiştir. Ambliyopide görülen kortikal defekti analiz etmek için nörolojik görüntüleme yöntemlerinden fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, magnetoencefalografi (MEG) ve pozitron emisyon tomografi (PET)'den yararlanılmıştır. Striat kortekste, ambliyop olan gözden gelen uyarıları alan kortikal hücrelerin miktarında görece düşüş izlenmiştir. LGN'de ise oküler dominans kolonlarının değiştiği gösterilmiştir[81]. MRG çalışmalarında oküler dominans kolonları haritalanabilmektedir. İki yaşından küçük olan ambliyop kişilerde ambliyop gözden, iyi göze doğru dominans kolonlarında bir kayma söz konusudur ancak bu kayma geç dönemde (kritik periyod sonrası) ambliyopi geliştirmiş erişkinlerde görülmemiştir[8]. Yine MRG çalışmalarında strabismik ve anizotropik ambliyoplar arasında farklar gösterilmiştir. Anizotropik ambliyopide yüksek uzaysal frekans paternde kalkarin aktivitede azalma oluşurken, strabismik olgularda düşük uzaysal frekans paternde azalma oluşmaktadır. Sonuç olarak MRG çalışmalarında anizotropik ambliyopi bulunan olgularda LGN'de kontrol göze kıyasla aktivitede azalma gösterilmiştir[8, 39, 40]. MRG, insan beyninin işlevini, yapısını ve nörokimyasını değerlendirmek amacıyla non invaziv bir yöntem olarak günümüzde sıkça tercih edilmektedir. İnsan beynindeki korteksin yaklaşık % 20'si, oksipital lobu kaplayan, paryetal ve temporal bölgelere uzanan görsel işlemeye ayrılmıştır[184]. Son yıllarda MRG teknolojisindeki yenilikler, daha yüksek çözünürlüğe sahip görüntülerin daha iyi doku kontrastı ve <1 mm uzaysal çözünürlüklerle tespit edilmesini sağlamıştır[185]. Bu tür yenilikler, araştırmacıların, görsel defisitler ve kortikal mimari arasındaki olası ilişkiyi, özellikle de LGN ve beyaz

cevher optik radyasyonlarını içeren daha ince taneli yapıları, bunların kaynağını veya sonucunu yansıtabilecek olası ilişkileri araştırmasına olanak vermiştir. MRG'de, beyin yapılarını değerlendirmek için T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı olmak üzere iki çeşit tarama vardır. 90° RF pulsusu verildikten sonra, eksternal manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63'ünün tekrar elde edilmesi için gereken süre T1 relaksasyon zamanı olarak nitelendirilir. 90° RF verildikten sonra maksimum düzeye ulaşan transvers manyetizasyonun %37 seviyesine inmesine kadar geçen süreye T2 relaksasyon zamanı olarak nitelendirilir. Diğer görsel patolojilerden çok, ambliyopiye sahip çocuklarda yapısal beyin anormalliklerini inceleyen bir araştırma çeşitliliği mevcuttur. Çünkü ambliyopi uzun süre kortikal bir olgu olarak kabul edilmiştir. Xiao ve arkadaşları, refraktif anizometropik veya strabismik subtipleri olan çocuklarda voxel bazlı morfometri (VBM) kullanarak gri madde hacmini kıyaslamışlardır. Sonuçlar, her iki ambliyopi subtipinde bilateral sol hemisfer orta frontal girus, inferior temporal girus ve parahipokampal girusta sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında azalmış gri madde kümelerini göstermiştir[186]. Difüzyon tensor görüntüleme çalışmaları, beyaz madde içindeki mikro-yapısal patolojileri ortaya koymuştur. Bu da ambliyopik çocukların optik radyasyonları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında özellikle de arka bölgede, yapısal bütünlüğün azaldığına işaret eden, önemli ölçüde daha düşük fraksiyonel anizotropi'ler tespit edilmiştir[187]. Erişkin ambliyoplarda benzer endikasyonlarla çekilen görüntülerde yapısal bütünlükte azalma gösterilmiş olup, optik radyasyonlarda korpus kallozum ,dikey oksipital fasikül ve inferior longitudinal fasikülünde artmış ortalama difüzivite (MDi) değerleri gösterilmiştir[188, 189]. MRG ve VBM analizi, ambliyopik çocuklarla (ya şaşılık ya da anizometropik alt tiplerle) ve muhtemelen düzeltici tedavi verilmeyen ya da tam olarak tedavi edilmeyen yetişkinler arasındaki yapısal farklılıkları araştırmak için de kullanılmıştır. Mendola ve ark. yukarıda belirtilen çalışmalara benzer şekilde, çocuk ambliyoplarının, görsel korteksinde, özellikle de kalkarin ve parakalkarin kortekslerinde, ventral temporal kortekste ve hem medyal hem de lateral paryetal oksipital bileşkede azalmış gri madde kümeleri olduğunu bulmuştur[190]. Anizometropik subtipler, sadece sağ hemisferde önemli azalmalar gösteren şaşılık alt tipleri ile kıyaslandığında gri cevherde görece daha fazla azalma göstermiştir. Benzer şekilde, her iki alt tipin yetişkin ambliyopları, ambliyopik çocuklarla karşılaştırıldığında daha az ciddi ve yaygın olmakla birlikte, gri madde kümelerinin azaldığını göstermiştir, ancak yazarlar bu durumu iki grup arasındaki iyileşme farklılıklarından kaynaklanan hastalık şiddeti

farklılıkları ile açıklanabileceğini düşünmüşlerdir. Benzer şekilde, MRG verileri üzerinde tekrar VBM kullanan Chan ve ark. şaşılık ambliyopisi olan yetişkinlerde hem görsel olmayan hem de görsel kortikal alanlarda gri madde kümelerinin azaldığını keşfetti[191]. Sonuç olarak, araştırmalar göz ve görme yollarındaki patolojilerin beyindeki beyaz ve gri maddenin yapısı üzerinde önemli bir etkileşime sahip olabileceğini işaret etmektedir.

## 2.2. Manyetik Rezonans Spektroskopisi

MRG, beyin yapıları ile ilgili bilgi vermesine rağmen, beyin metabolizması ve biyokimyası hakkında çok az bilgi verir ya da hiçbir bilgi vermez. MRS farklı metabolitlerin doku düzeylerini değerlendirebilmektedir. Bu yüzden biyokimyasal ve metabolik bilgi veren tek non invaziv yöntemdir. MRS, MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının spesifik olmadığı birçok vakada tanıya yardımcı olabilir. İlk defa 1946 yılında Bloch ve Purcellin temel ilkelerini belirlemesinden sonra, MRS, 20 yıldan fazla süredir, in vivo biyokimyanın değerlendirilmesinde tercih edilmektedir [192, 193]. MRS dokuların metabolitlerini ve biyokimyasal yapısını non invaziv olarak ölçebilen ve bir spektrum olarak gösterebilen tanı yöntemidir[194]. MRS ve MRG arasındaki temel fark, MRG'de yüksek çözünürlüklü görüntüler sayesinde görsel veriler oluştururken, MRS ise dokular ile ilgili sayısal değerlerle grafikler çıkararak kimyasal metabolitler hakkında bilgi verir. MRG sinyali bir manyetik alan gücünde su protonlarından elde edilir. MRS sinyalleri ise küçük konsantrasyondaki metabolitlerden elde edilir. Canlılarda ilk spektroskopi incelemeleri eksize edilmiş dokular ve kırmızı kan hücreleri gibi spektrometre sistemlerinin alabileceği kadar küçük dokularda denenmiştir. İlk çalışmalar fosfor çekirdeği kullanılarak yapılmıştır[195]. MRS, MRG ile incelenen patolojik veya anatomik dokunun biyokimyasal yapısı ve doku özelliklerini bir spektrumda gösteren tanı yöntemidir. Spektrumdaki her pik, bulunan kimyasal metabolitin miktarıyla orantılıdır. Hangi kimyasal metabolitin ne oranda bulunduğunu tespit etmek bu yöntemin ana prensibini oluşturur. Homojen manyetik bir alana radyofrekans (RF) pulsü gönderilip kesildikten sonra protonların sinyalleri geri toplanırken metabolitlerin oluşturduğu farklı relaksasyon süreleri ve rezonans frekansları saptanmaktadır. Protonların rezonans frekansı dış manyetik alanın gücü yanı sıra, kimyasal moleküllerin yapılarına da bağlıdır. Kompleks moleküllerin içerdiği protonların davranışları çevredeki



elektronlardan etkilenebilmektedir. Bu yüzden su ve yağ gibi farklı yapılardaki moleküllerin hidrojen protonları farklı rezonansa sahiptirler. Bu duruma, yani aynı protonların ortam değişince farklı salınım frekansı göstermesine “kimyasal kayma” etkisi denir[196].

MRS ile doku hakkında elde edilebilecek bilgilerden aşağıda bahsedilmiştir[196].

1. Metabolitlerin tanınması
2. Metabolitlerin sayısal analizi
3. Metabolitlerin çeşit ve miktarlarındaki dinamik değişiklikler
4.  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  gibi eksojen metabolitlerin belirlenmesi
5. Ph, hücre içi katyonlar, ısı gibi hücresel çevre ve doku hakkında bilgi edinilmesi

Meydana gelen spektrum, bütün nükleer rezonansları frekanslarının fonksiyonu olarak gösterir. Spektrumda bulunan her bir pik belirli bir bileşikteki atomik çekirdeğini ifade eder. Her bir pikin altında bulunan alan bu piki meydana getiren çekirdek sayısı ile orantılıdır. Kimyasal kayma manyetik alanın gücüne bağlıdır[197]. MRS rezonans frekansları mutlak birimlerle (Hertz) gösterilmez[198]. Referans bir bileşiğin rezonans frekansıyla ilgili göreceli birimler (parts per million, ppm) ile gösterilir ve ppm manyetik alan gücüyle ilişkisizdir. Bu sayede farklı manyetik alan gücüyle elde edilmiş incelemeler birbirleriyle kıyaslanabilir[199]. Rezonans fenomeni gösteren bu çekirdekler (H, P, Na ve C, N, O, F) in vivo spektroskopide kullanılır[195, 199].

### **2.2.1. Proton ( $^1\text{H}$ ) MRS**

Proton ( $^1\text{H}$ ) MRS'de multivoksel ve tek voksel olmak üzere iki temel görüntüleme yöntemi bulunmaktadır. Tek voksel görüntüleme, homojen lezyona sahip hastalara lokalize bir alanda yapılırken, multivoksel görüntülemeye ise geniş bir alanda lezyonun farklı bölümlerinden çoklu spektrumlar gösterilebilmektedir[196]. Homojen bir manyetik alandaki protonların RF pulsusu ile uyarılmaları sonucunda alıcı

sarmallar relaksasyon zaman içerisindeki değişik noktadaki voltaj farklılıklarını tespit ederler. Manyetik alan gücü önceden bilinen bir ortamda, farklı çekirdekler rezonans frekansları ile tanımlanabilir. Rezonans frekanslarındaki farklılık intensite–zaman eğrisi biçiminde olup bu zaman içinde toplanan verilerin Fourier transformasyonu ile farklı Larmor frekanslarına sahip değişik pikler bir spektrumda meydana gelir. Bu pikler metabolitlerdeki protonların rezonans frekanslarını ifade eder. İncelenen bölgedeki her metabolitin spektrumunda değişik karakteristik yeri vardır. Genel olarak spektrumun oluşturulmasında hidrojen çekirdeği kullanılmaktadır. Bu tür incelemeye Proton ( $^1\text{H}$ ) MRS ismi verilir. Proton ( $^1\text{H}$ ) MR Spektrumundaki bütün pikler ile hangi metabolitin varlığı ve ne oranda olduğu belirlenebilmektedir. Spektral grafide yağ düşük frekansta, su yüksek frekanstadır. Metabolitlerin çoğu su ve yağ arasında rezonans yaparlar ve bunların piki su ve yağ arasında yer alır. Pikin yeri, metabolitin kimyasal ortamının su protonlarına ayarlı esas sistemde MRG frekansı ile farkını (kimyasal kaymasını) ifade eder. Ana manyetik alanın gücü ne kadar fazla ise spektrumun rezolüsyonunda o kadar artar. Lokal manyetik alandaki en küçük farklılıklar spektruma etki eder. Proton ( $^1\text{H}$ ) MRS ile anlamlı bir spektrum kazanabilmek için incelenmesi planlanan volümde manyetik alan homojenitesinin elde edilmiş olması gerekir. İnhomojenite incelenen hacmin farklı kısımlarındaki aynı moleküllerin Larmor frekansını değiştirir. Bu rezonans piklerinde genişlemeye neden olur. Sinyal gürültü oranı (SNR) azalır ve birbirine komşu olan iki farklı metabolite ait piklerin ayrımı yapılamaz. İyi bir shim daha iyi spektral rezolüsyon, daha dar metabolit pikleri ve artmış SNR sağlar[198, 199]. Klinik bir MRS’de en sık kullanılan lokalizasyon yöntemleri; DRESS (depthresolved surface coil spectroscopy), SPARS (spatially resolved spectroscopy), PRESS (point-resolved surface coil spectroscopy), STEAM (stimulated-echo method)’dir. Voksel terimi, örneklenen volüm anlamına gelir. Bu volüm unsurunun, bir uzunluğu, genişliği ve derinliği mevcuttur. Klinik spektroskopide, vokselin büyüklüğü genelde  $2\text{-}8\text{ cm}^3$  arasındadır. Ancak yeni cihazlarda  $1\text{ cm}^3$  kadar olabilir. Daha küçük vokseller, dokuların daha küçük miktarını ifade ederler. Bir voksel, patolojik alandan olabilecek olan en fazla miktarı, normal beyin dokusundan da az bir miktarı içermelidir.  $^1\text{H}$ -NMRS, tek voksel veya multivoksel görüntüleme teknikleri kullanılarak uygulanabilir. Tek voksel MRS’de, herhangi bir zaman diliminde önceden belirlenen tek bir beyin bölgesinden bilgiler toplanır[196]. Bu durumun en önemli avantajı, kısa bir zaman diliminde spektrumun alınması, dezavantajı ise, çalışılan bölgenin heterojen ve geniş doku içermesidir. Bazı

doku özellikleri, spektrumu değiştirebilirler (kalsifikasyon, kanama ve kistik lezyon gibi). Multivoksel manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme, spektrum pek çok değişik beyin volümünden aynı zaman diliminde elde edilir. Sonuçlar iki boyutlu bir topografik formatta ifade edilir. Spektrumu elde etmek için fazla zamana ihtiyaç vardır. Fakat voksel daha homojen ve daha küçük bir dokuyu içerir. Spektrum, uzun (örneğin 135 veya 270 msn) veya kısa (örneğin 10 veya 20 msn) echo zamanı kullanılarak elde edilebilir. Eğer uzun bir echo zamanı tercih edilmişse, elde edilen spektrumda daha az metabolit işareti görülür. Birçok modern klinik MRS cihazında, echo zamanı (TEs) 20 msn kadar kısadır. Fakat buna rağmen, uygun MR spektrumu TEs'nin 136-272 msn kadar uzun olmasıyla da elde edilebilir. Uzun yankı süreleri (TE) kullanıldığında (135 veya 270 msn) proton (<sup>1</sup>H) MR spektrumunda meydana gelen başlıca spektrum pikleri; kolin (Cho), kreatin (Cr), N-Asetil Aspartat (NAA) ve laktattır (Lac). Kısa TE tercih edildiğinde myo-inositol, glutamin/glutamat, glisin, makromoleküller ve lipid varlığı saptanabilir[200, 201].

### **2.2.2. MRS'de İncelenen Metabolitler**

Metabolitlerin beyindeki yoğunlukları yaşa bağlı olarak orantılı farklılık gösterir. Bu farklılıklar hayatın ilk 3 ayında daha belirgindir. Neonatal beyinde dominant olan metabolit kolin (Cho), yetişkin beyinde ise N-asetil aspartattır (NAA). Bu değişimler, nöronal matürasyonu ve aksonların, dentritlerin, sinapsların sayısında bir artışı gösterebilmektedir. İleri yaşlara doğru, önemli değişimlerin olup olmadığı hala açıklık kazanamamıştır. Metabolitlere ait spektral pik pozisyonları 0-4 ppm aralığında görülmekte olup skala sağdan sola doğrudur[196]. Kimyasal şifreler, NAA ya göre (2.00 ppm) göreceli olarak her milyonda bölüm olarak ifade edilir[198, 202].

**Tablo 2.1.** NAA konsantrasyonunun arttığı ve azaldığı durumlar.

<b>N-asetil aspartat (NAA) konsantrasyonunun arttığı durumlar (Nadir görülür!)</b>	<b>N-asetil aspartat (NAA) konsantrasyonunun azaldığı durumlar</b>
Hiperosmolaritenin olduğu durumlar Kraniyal travma sonrası MELAS (Mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve stroke) Multipl Skleroz (aksonal iyileşme) Canavan hastalığı	Bebeklik dönemi Büyüme ve gelişme geriliği Hipoksi, Anoksi, Boğulma, Kapalı kraniyal travma İskemi, İntrakraniyal hemoraji , İnme Demans, Alzheimer Hastalığı Epilepsi Malignite, Lenfoma Multipl Skleroz, Lökoensefalopati Diyabet Toxoplazma, HSV2, kriptokok enfeksiyonları Hiponatremi, Uygunsuz ADH sendromu

**Tablo 2.2.** Total Cr konsantrasyonunun arttığı ve azaldığı durumlar.

<b>Total kreatinin (Cr) arttığı durumlar</b>	<b>Total kreatinin (Cr) azaldığı durumlar</b>
Hiperosmolarite ile ilgili durumlar Yaşın ilerlemesi . Hipometabolik durumlarda (travma, tümör, hipoksi vb.)	İnme Hipoksi Hipermetabolik durumlarda Malignite , Lenfoma Bebeklik dönemi Travma Toxoplazma, Kriptokok enfeksiyonları Hiponatremi, Uygunsuz ADH sendromu

**Tablo 2.3.** Kolinin konsantrasyonunun arttığı ve azaldığı durumlar.

<b>Kolinin (Cho) arttığı durumlar</b>	<b>Kolinin (Cho) azaldığı durumlar</b>
Yenidoğan dönemi Yaşın ilerlemesi Travma Diyabet Karaciğer nakili sonrası Malignite Hiperosmolar durumlar, inflamasyon İnme, beyin ölümü, kafa travması, Kronik hipoksi Multipl skleroz Dializ, Böbrek yetmezliği Radyasyon,	Asemptomatik karaciğer hastalığı Hepatik ensefalopati Nonspesifik demans Toxoplazma ve Kriptokok enfeksiyonu Hiponatremi, Uygunsuz ADH sendromu

**Tablo 2.4.** Myo-inositol konsantrasyonunun arttığı ve azaldığı durumlar.

<b>Myo-inositolün (mI) arttığı durumlar</b>	<b>Myo-inositolün (mI) azaldığı durumlar</b>
Hiperosmolar durumlar Yenidoğan dönemi Demans, Alzheimer Böbrek yetmezliği Diyabet Baş boyun tümörleri	Kronik dönem hepatik ensefalopati İnme Toxoplazma, Kriptokok enfeksiyonu Lenfoma, Düşük grade malignite Lityum kullanımı Galaktazemi geç komplikasyonları

### **2.2.2.1. N-asetil Aspartat (NAA)**

2.02 ppm'de (CH<sub>3</sub>'den kaynaklanan) görülür. En yüksek olan piktir. 2.6 ppm'de CH<sub>2</sub>'den kaynaklı ikinci NAA piki, 2.5 ppm'de üçüncü NAA piki bulunmaktadır. Merkezi sinir sisteminde yüksek yoğunlukta, diğer dokularda eser miktardadır. Merkezi sinir sistemi dışında mevcut değildir. Yetişkin beyinde nöronlarda ve aksonlarda yerleşir. Nöronal marker olarak bilinmektedir. Beyin hastalıklarında aksonal iyileşme sonrası NAA seviyelerinde parsiyel düzelme olabilir. Bu yüzden NAA azalması doğrudan nöronal kaybı göstermez. Bununla beraber NAA

seviyesinde düzelmenin aksonal iyileşmeden mi, hasarlanmış dokunun uzaklaştırılmasıyla oluşan doku kontraksiyonundan mı kaynaklandığını ayırt etmek zordur. Geçici metabolik depresyonda ve azalmış mitokondrial enerji üretiminde NAA'de geçici düşüşler görülebilir[203, 204]. Tümör, infarkt, birçok lökoensefalopati, Multipl Skleroz (MS), epilepsi, demans gibi nöronal ve aksonal hasara neden olan pek çok patolojide azalır. Merkezi sinir sistemi dışında bulunmaz. Canavan hastalığı NAA'nın arttığı tek patolojidir [205-207]. Beyin matürasyonu oluştuğunda NAA/Cr oranı artar. Aynı zamanda Cr oranında artma ve Cho/Cr oranında azalma görülür. Bu değişimler, nöronal matürasyonu yani dentrit, akson ve sinapsların sayısında bir artışı gösterebilir. İleri yaşa doğru, önemli değişikliklerin olup olmadığı tam olarak bilinmez. Beyinde NAA'nın kesin rolü bilinmez. Hem NAA hem de glutamat, Nasetil-aspartil glutamatın yıkılması sonucu meydana gelir ve sonrasında NAA'nın yıkılması sonucu aspartat oluşur. Bu bileşikler eksitator olup iskemi ile artan aminoasitlerdir.

#### **2.2.2.2. Kolin (Cho)**

3.22 ppm'de (3 adet CH<sub>3</sub>'den kaynaklanan) görülür. Total kolin, gliserofosforilkolinin ve fosforil-kolinin toplamıdır. Fosfatidilkolin ve sfingomyelin de katkıda bulunan diğer kolin içeriği olan fosfolipilerdir. Asetilkolin de suda çözünen bir bileşik olmasına rağmen düşük konsantrasyondadır. Aynı yükseklikte bulunan Cr ve Cho pikleri benzer metabolit konsantrasyonları demek değildir çünkü Cho pikini 3 kat daha fazla (9 adet) proton meydana getirir. Kolin hücre zarında bulunan fosfolipidlerin metabolizmasında bulunmaktadır. Hücre membranının proliferasyonunda fosfatidilkolin yıkımı sonucu serbest kolin meydana gelir. Kolin hücre membranları, miyelin ve diğer kompleks beyin lipidlerinden çeşitli patolojik süreçlerden sonra serbestleşerek MRS'de görülebilecek duruma gelmektedir. Yüksek hücresel yoğunluk ve enflamasyon, beyin gelişimi, myelinizasyon, demyelinizasyon, tümör gibi artmış membran dönüşümünde Cho seviyesi yükselir [197, 207]. Tümör, enflamasyon, multipl skleroz, dializ, inme, hipoksi, beyin ölümü, kafa travması, radyasyon, diyabet, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, osmotik olaylar ve karaciğer transplantasyonu sonrasında artabilir. Enfeksiyonlarda ve hepatik ensefalopatilerde azalır[202, 207, 208].

### **2.2.2.3. Kreatin ve Fosfokreatin (Cr)**

3.02 ppm'de (CH<sub>3</sub>'den kaynaklanan) görülür. Total kreatin ve fosfokreatinin miktarını göstermektedir. 3.9 ppm'de CH<sub>2</sub> grubundan kaynaklanan ikinci Cr piki görülür. İntakt beyin enerji metabolizmasının güvenilir göstergelerindendir. Beyindeki hücrelerin enerji bağımlı sistemlerinin korunması ile ilişkili bir metabolittir. Karaciğerde sentez edilir ve sabit bir metabolittir. Bu sayede karşılaştırma ve kontrol amacıyla kullanılır. Fakat patolojik durumların varlığında kreatin her zaman sabit kalmaz ve bu nedenle oranlama yapılırsa yanlış çıkarımlarda bulunulabilir. Hipometabolik durumlarda artmaktadır (travma, tümör, hipoksi vb.), hipermetabolik durumlarda ise azalmaktadır [198, 209]. Glialarda Cr konsantrasyonunun relatif olarak yüksek olması sebebiyle glioziste Cr artmaktadır. Cr sadece intrasellüler bulunmaktadır ve aynı zamanda hücresel yoğunluğun bir göstergesidir. Kreatin kinaz içermeyen tümörlerin beyin metastazlarında (beyin metastazlarının çoğunda) Cr de görülmez [203, 210].

### **2.2.2.4. Laktat (Lac)**

Laktat, glikolizde son üründür ve oksidatif metabolizmanın enerji gereksinimini karşılayamadığı durumlarda birikimi gözlenir. Bazı beyin neoplazilerinde, glikolizin hızının fazla olması nedeniyle, laktat düzeylerinin de arttığı görülebilmektedir. Laktat 1,32 ppm'de pik yapar ve normalde beyinde saptanabilen değerlerin altındadır (<0.7mM). Fakat beyin omurilik sıvısında (BOS) laktat ve glukoz bulunur ve atrofi, araknoid kist gibi hastalıklarda yanlış olarak artmış olarak değerlendirilebilir. Laktatın enerji metabolizmasında önemli bir yeri vardır. Krebs siklusu kesintiye uğradığında (mitokondriyal hasar), pirüvat dehidrogenaz bulunmadığında veya inhibisyonunun varlığında, anaerobik glikoliz arttığında (tümör ve hipoksik dokular) laktat artış gösterir [207, 211]. Makrofajlarda enerji üretimi anaerobik glikoliz yolu ile olduğundan, aktif demyelinizasyon ve doku nekrozu gibi makrofaj infiltrasyonunu gösteren durumlarda laktat artış göstermektedir [197, 207].

### **2.2.2.5. Myo-inositol (mI)**

Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte yalnız glial hücrelerde bulunduğu ve glial hücreleri belirlemek amacıyla kullanılabilceği düşünülmektedir.

Kısa TE çekimlerde en belirgindir ve 3.6 ppm'de pik yapar. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Önemli bir görevi de osmoregülasyondur. Bu yüzden osmolit marker olarak tanımlanabilir. Diabetes mellitusta inositol fosfat, özellikle polinöropati olmak üzere, sekonder komplikasyonların mediatörü olarak kabul edilir. Galaktozemide bazı geç komplikasyonların nedeni mI değerinde azalma olarak düşünülür. Hepatik ensefalopatide mI değerinde düşüş görülür[197, 203]. Glukuronik asit prekürsörü olan bir metabolit olduğu ve ksenobiyotiklerin konjugasyon ile detoksifikasyonunda da rol aldığı düşünülür. Alzheimer, baş boyun tümörleri gibi durumlarda artar. Hipoksi, infarkt, lityum tedavisi gibi durumlarda ise azalır[197, 212-214].

#### **2.2.2.6. Glutamat ve Glutamin (Glx)**

Glutamat mitokondrial metabolizmada eksite edici nörotransmitter olarak rol alır. Glutamin nörotransmitter detoksifikasyonu ve aktivitelerinin düzenlenmesinde çok önemli bir yer tutar. Bu iki metabolitin rezonans piki birbirine çok yakın olup 2.1 ve 2.5 ppm arasında lokalizedir ve toplamları Glx ile ifade edilir. NAA'den hemen sonra, 2.05 ppm ile 2.5 ppm arasında glutamat ve glutamin, j-coupling nedeniyle çoklu spektral pikler şeklinde gözlenir. 3.65 ppm ile 3.8 ppm arasında yine j-coupling nedeniyle iki veya üç pik şeklinde izlenen ikinci bir glutamat ve glutamin ( $\alpha$ -Glx) piki izlenir. 1.5 T cihazlarda bu metabolitler birbirinden ayıramaz ve Glx olarak gösterilir. 3-4 T gibi yüksek spektral rezonanslara olanak veren cihazlarda birbirinden ayırt edilebilir. Glutamin, mI gibi, glial belirteçtir. Glutamat en temel eksitatör nörotransmitter olmakla birlikte bunun dekarboksilasyonu sonucu oluşan GABA ise en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Glutamin, glutaminaz ile presinaptik nöronda glutamata çevrilir. Glutamat, glutamik asit dekarboksilaz aracılığıyla GABA'ya çevrilir yada sinaptik aralığa salınır. Glutamat salındıktan sonra, astrosit tarafından alınır ve glutamin sentetaz ile glutamine çevrilir ve oluşan glutamin presinaptik nörona geri döner. Serebral glutaminde artış karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopatide ve Reye sendromunda kan amonyak düzeyleri artar ve bunun sonucunda glutamin sentezinde artış meydana gelir[200, 215, 216]. Hiperamonyemi, muhtemelen glutaminazı ya da astrosit tarafından glutamat alımını inhibe ederek, glutamin sentetaz ile glutamin sentezini indükler. Hiperamonyemide glutamin artar, glutamat azalır spektrumda Glx piki artar. Glutamat Krebs döngüsünde önemli bir yer tutar. Glutamat konsantrasyonu nörotransmisyon için gereken miktarı aştığında



nörotoksin gibi davranır. İskemik ve hipoksik durumlarda Glx artar. Fakat Glx laktat gibi bir prognostik medyatör değildir. Glx artışı aslında, glutamatın toksik birikiminin relatif olarak daha az zararlı glutamine dönüşümünü yani astrositin koruyucu görevini gösterir[197, 203, 210, 217].

#### **2.2.2.7. Alanin (Ala)**

Laktat artışı sekonder olarak alanin artışına neden olur ve 1.47 ppm'de laktata yakın olarak gözlenir. Bu nedenle laktat varlığı ile gölgelenebilir. Alanin laktata benzer şekilde, TE 136 msn'den 272 msn'ye değiştiğinde ters döner. Menejiomlarda görülmesi spesifikdir [218].

#### **2.2.2.8. Lipidler**

Beyinde bulunan membran lipidlerinin çok kısa relaksasyon zamanları vardır ve çok kısa TE'ler kullanılmadıkça, normalde izlenmezler. Bu metabolitler, yüksek dereceli astrositomlarda ve menenjiomlarda artabilirler ve aynı zamanda nekrotik proseslere işaret edebilirler[219, 220]. 0.9 ppm ve 1.3 ile 1.4 ppm'de izlenen büyük, geniş tabanlı pikler belirgin olduğu zaman patolojiktir. Yenidoğanda daha sık görülmek üzere, beyinin kuru ağırlığının %20'si membran içeriğinde olan (myelin, sfingomyelin, fosfolipid ve lesitin) lipidlerdir. Lipid sinyali erken infantil dönemde beyin hasarına (hipoksi, travma, viral enfeksiyon) eşlik ederler.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi- Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.10.2018 tarih ve 204 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra Göz Hastalıkları Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık kliniğinde Ekim 2018 – Ocak 2019 tarihleri arasında, kesitsel çalışma olarak yapıldı. Çalışma Helsinki Deklerasyonunda yer alan etik prensiplere uygun olarak planlandı. Unilateral ambliyopi tanısı almış 18 olgu (grup 1), bilateral ambliyopi tanısı almış 8 olgu (grup 2) ve kontrol grubu olarak alınan 23 olgu (grup 3) olarak çalışmaya dahil edildi. Ambliyopi grubunu ambliyopi tanısı almış ve ambliyopi tedavisine yönlendirilen hastalar oluştururken, kontrol grubunu bu dönemde polikliniğe rutin göz muayenesi için gelen herhangi bir sistemik ve göz hastalığı bulunmayıp sadece refraksiyon kusuru olan bireyler oluşturmaktaydı. Çalışmaya başlamadan önce, hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında detaylı bilgiler verilerek, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Hastalara otorefraktometre (KR-3500, Topcon Corporation, Tokyo, Japan) ile refraksiyon (sferik, silindirik, aks, sferik ekivalan) ölçümü sonra eş zamanlı olarak Snellen Eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayenesi, şaşılık yönünden değerlendirmesi rutin uygulamanın bir parçası olarak yapıldı. Çalışmaya katılan hiçbir hastaya sedasyon verilmedi. Katılımcılara yüksek kontrastlı dama tahtası uyarıcılarını göstererek MRS görüntüleme yapıldı. Hasta ve kontrol grubu, gebelik ve doğum öyküsü, doğum ağırlığı, aile hikayesi, akraba evliliği travma, ateşli hastalık öyküsü, sistemik hastalık, alerji, kapama tedavisi öyküsü önceden geçirilen oküler cerrahi, kullandığı topikal ve sistemik ilaçlar yönünden sorgulandı.

- Vücudunda bulunan implant nedeniyle MR çekilemeyecek olanlar
- 100 kg ve üstünde vücut ağırlığı olanlar
- Nefes darlığı, kalp yetmezliği bulunanlar
- Çeşitli nedenlerle sırt üstü yatamayanlar
- Oküler ve sistemik olarak aktif enfeksiyöz ya da inflamatuvar hastalığı olanlar
- Biyomikroskop ile lens ve retina muayenesinde başka patoloji saptananlar

- Gebelik ya da emzirme döneminde olanlar
- Prematür doğum, hipoksik doğum, travma öyküsü olan hastalar
- Kraniyal MRG sonrası ambliyopi tanısı ekarte edilen hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

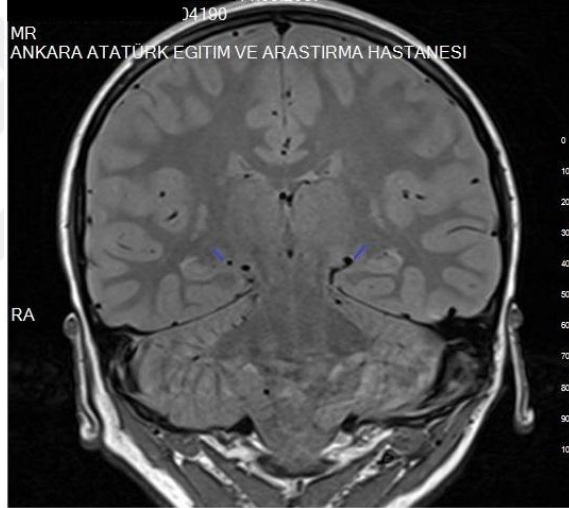
### 3.1. MRS Tekniği

Çalışmamızda olgular iki gruba ayrıldıktan sonra Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında MRS öncesinde rutin konvansiyonel MRG kesitleri alındı (3T MAGNETOM Skyra; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Aksiyel planda T1A (TR 450 msn, TE: 10 msn), aksiyel T2A (TR 4366 msn, TE: 120 msn), koronal FLAIR (TR 6000 msn, TE:110 msn, TI: 2000), sagittal T2 A (TR 4366 ms, TE:120 ms) görüntüler elde edildi. T1A ve T2A görüntülerde kesitlerin kalınlığı 3 mm alınır iken koronal FLAIR görüntülerde kesit kalınlığı 1 mm alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların MRG incelemesi öncelikle santral sinir sisteminde var olabilecek patoloji açısından değerlendirildi ve hiçbir hastada santral sinir sisteminde herhangi bir patoloji saptanmadı.

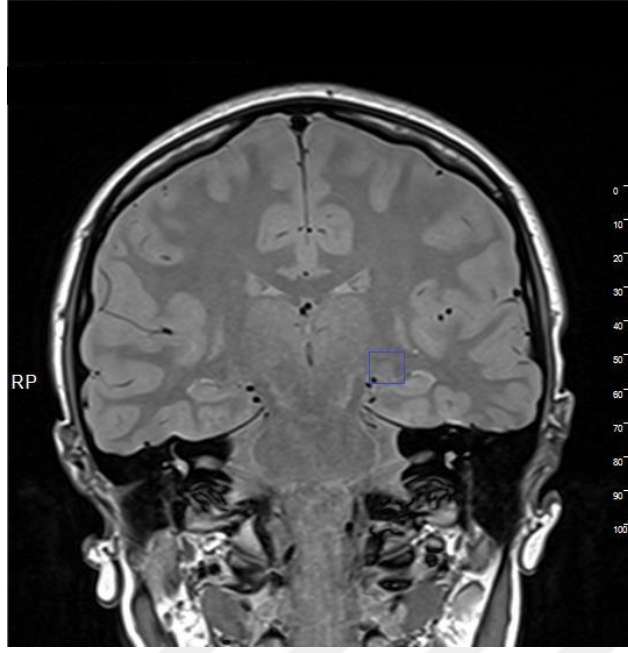
Tek voksel MRS incelemesi vakaların lateral genikülat nükleusuna ROI (Region of interest) yerleştirilerek yapıldı. ROI yerleştirilirken damar, hava, kemik ve yağ ile ilişkisi olmamasına dikkat edildi. Chemical Shift Imaging (CSI) tekniği kullanılarak, lateral genikülat nükleusa (TE:136 msn) 12x12 mm ROI yerleştirildi. Lateral genikülat nükleus (LGN), 3 plan ince kesit manyetik rezonans görüntüler ile anatomik olarak lokalize edildikten sonra ROI yerleştirildi. Spektral inceleme öncesinde alan homojenitesini elde etmek için shimming yapıldı. Daha sonra su baskılamasını yapmak için chemical-shift-selective saturation pulsu kullanıldı. Spektral tarama aralığı 1024 nokta data boyutu ve 1000 Hz olarak ayarlandı. Tüm veriler elde edildikten sonra bilgi kodlaması ve işlemleri gerçekleştirmek için firmanın sağladığı software kullanıldı. Tüm olgularda spektral patern elde edildikten sonra gerekli düzeltmeler için “baseline ve phase correction” işlemleri gerçekleştirildi. Her bir olgunun lateral genikülat nükleusundaki Cho, Cr, NAA değerleri ölçüldü ve mI/Cr, NAA/Cr, Cho/Cr oranları ve LGN height değerleri hesaplandı.



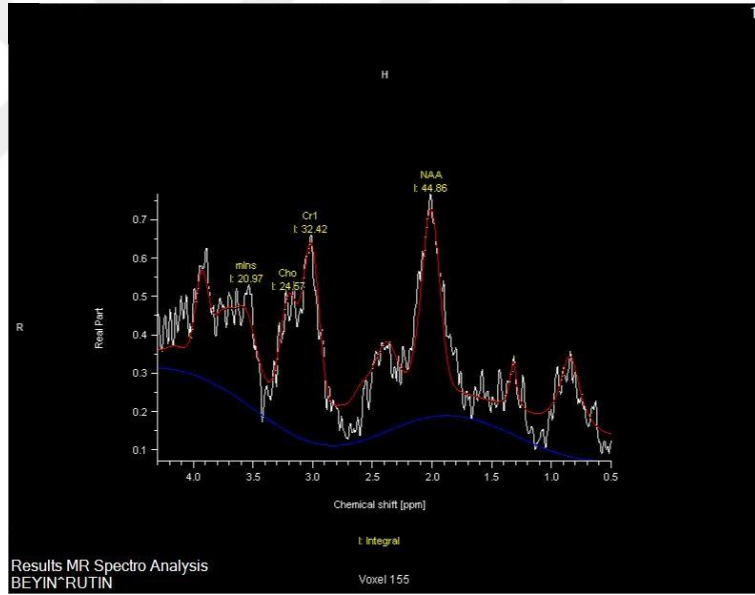
**Şekil 3.1.** T2A koronal kesit 3 mm proton yoğunluğu ağırlıklı görüntü ve mavi eğik çizgiler LGN height ölçümlerini göstermektedir.



**Şekil 3.2.** Koronal T2A Flair 1mm görüntü ve mavi eğik çizgiler LGN height ölçümlerini göstermektedir.



Şekil 3.3. Koronal T2A Flair kesitte ROI'nin yerleştirildiği alan (mavi kutucuk).



Şekil 3.4. ROI'nin yerleştirildiği alandan alınan tek voksel MR spektroskopi görüntüsü.

### 3.2. Verilerin Değerlendirilmesi

İşlemler tamamlandıktan sonra spektrum tek bir radyolog tarafından değerlendirildi. Sagittal, aksiyal ve koronal kesitler içerisinde LGN'nin en iyi lokalize edildiği koronal kesitlerden spektral analiz yapıldı. Spektrumdaki rezonans pikleri NAA (N-asetil aspartik asit) 2,02 ppm, Cr (kreatin) 3,0 ppm, Cho(kolin)3,2 ppm olarak

belirlendi. Piklerin altındaki alan, piklerin alt sınırları kursor ile işaretlenerek makine tarafından otomatik olarak ölçüldü ve NAA/Cr, Cho/Cr ve mI/Cr oranları otomatik olarak hesaplandı.

### 3.2.1. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerden LGN height ve mI/Cr oranlarının gruplar arasında normal dağıldığı saptanmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, 3 grup ve üzerindeki karşılaştırma analizleri için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Üç grup arasında yapılan karşılaştırma analizlerinde, Kruskal Wallis Testleri sonucu anlamlı fark saptanan durumlar ( $p < 0,05$ ) için ikili gruplar arasında Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulanarak anlamlı farkın hangi iki gruptan kaynaklandığı incelenmiştir. Bonferroni Düzeltmesine göre  $p < 0,017$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Yapılan tüm çoklu grup karşılaştırmalarında, Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi uygulanmıştır).

Normal dağılıma uyan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent sample testi, 3 grup ve üzerindeki karşılaştırma analizleri için one way ANOVA testi kullanılmıştır.

Unilateral Ambliyop olan hastaların hasta gözleri ile sağlam gözlerine ait NAA/Cr, Cho/Cr, LGN height ve mI/Cr oranlarını karşılaştırmak için öncelikle normal dağılıma uygunluğu incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler paired sample t testi ile normal dağılım göstermeyen veriler Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır.

Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Pearson ki-kare testi, Fisher Ki-kare testi ve Continuity Correction ki-kare testi kullanılmıştır.

### **3.2.1.1. ROC (Receiver Operating Characteristics) Analizi**

NAA/Cr, Cho/Cr, LGN height ve mI/Cr oranlarının, ambliyopi hastalarını ayırt etmede iyi bir sınır değeri (cut-off) olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Anlamlı bulunan sınır değerlerin sensitivite (duyarlılık), spesifisite (seçicilik), pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. ROC eğrisinin altında kalan alan (Area Under Curve) hesaplanmıştır.

**Univariate binary logistic regresyon analizi:** ROC analizi sonucunda bulunan cut off değerlere göre hasta gözler yeniden gruplanmıştır. Tek değişkenli binary lojistik regresyon analizleri ile tahmini rölatif risk (OR) hesaplanmıştır.

Bu çalışmada Bonferroni düzeltmeli durumlar hariç istatistik anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan bireylerin bazı tanımlayıcı özelliklerine göre unilateral ambliyop, bilateral ambliyop ve kontrol grubu olma durumunun değerlendirilmesi.

	<b>Unilateral Ambliyop Hastalar(G<sub>1</sub>) N= 18 hasta</b>	<b>Bilateral Ambliyop Hastalar(G<sub>2</sub>) N=8 hasta</b>	<b>Kontrol Grubu(G<sub>3</sub>) N=23 hasta</b>	<b>P</b>
<b>Yaş, yıl</b>				
Ortalama ±standart sapma	12,44±3,03 12,00(6,00-20,00)	11,62±1,50 11,50(9,00-14,00)	12,00±1,53 12,00(9,00-14,00)	0,597 <sup>1</sup>
Ortanca (min-maks)				
<b>Cinsiyet, n (%)</b>				
Kadın	9(50,0)	2(25,0)	2(8,7)	<b>0,012<sup>2</sup></b>
Erkek	9(50,0)	6(75,0)	21(91,3)	

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis testi Testi

<sup>2</sup> Pearson Kİ-kare testi

Tablo 4.1’de Çalışmaya katılan grupların bazı tanımlayıcı özelliklerine göre unilateral ambliyop, bilateral ambliyop ve kontrol grubu olma durumunun değerlendirilmesi sunulmuştur. Yaş ortanca değeri unilateral ambliyop hastalar için 12 (6-20), bilateral ambliyop hastalar için 11,5 (9-14), kontrol grubu için 12 (9-14) bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,597). Cinsiyete göre unilateral ambliyop hasta, bilateral ambliyop hasta ve kontrol grubu olma durumuna bakıldığında unilateral ambliyopların %50’si erkek, bilateral ambliyopların %75’i erkek, kontrol grubunun %91,3’ünün erkek olduğu saptanmıştır ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,012).



**Tablo 4.2.** Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyetlere göre NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi.

	<b>Kız</b> N=26 göz(13 hasta)	<b>Erkek</b> N= 72 göz(36 hasta)	<b>P</b>
<b>NAA/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,67±0,42	1,78±0,28	
Ortanca (min-maks)	1,79(0,98-2,44)	1,74(1,09-2,75)	0,748 <sup>1</sup>
<b>LGN Height</b>			
Ortalama ±standart sapma	3,43±0,48	3,31±0,57	
Ortanca (min-maks)	3,45(2,70-4,20)	3,30(2,10-4,70)	0,356 <sup>2</sup>
<b>Cho/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,05±0,22	1,06±0,28	
Ortanca (min-maks)	1,05(0,46-1,48)	1,03(0,62-2,99)	0,785 <sup>1</sup>
<b>mI/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,03±0,37	0,92±0,36	
Ortanca (min-maks)	1,03(0,25-1,82)	0,91(0,15-1,75)	0,187 <sup>2</sup>
<b>Sferik</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,12±1,81	1,11±0,06	
Ortanca (min-maks)	0,12(-2,50-4,75)	0,25(-1,0-6,50)	0,614 <sup>1</sup>
<b>Silendirik</b>			
Ortalama ±standart sapma	-0,56±1,36	0,17±1,13	
Ortanca (min-maks)	-0,12(-3,75-2,0)	0(-5,50-3,50)	0,001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney U Testi

<sup>2</sup> Independent sample t testi

Tablo 4.2’de Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyetlere göre NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi sunulmuştur. NAA/Cr oranı ortanca değeri kızlarda 1,79 (0,98-2,44), erkeklerde ise 1,74 (1,09-2,75) bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,748). LGN Height ortalama değeri kızlarda 3,43±0,48, erkeklerde ise 3,31±0,57 bulunmuştur ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,356). Cho/Cr oranı ortanca değeri kızlarda 1,05 (0,46-1,48), erkeklerde ise 1,03 (0,62-2,99) bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,785). mI/Cr oranı ortalama değeri kızlarda 1,03±0,37 erkeklerde ise 0,92± 0,36 bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,187). Sferik ortanca değeri kızlarda 0,12 (-2,50-4,75), erkeklerde ise 0,25 (-1,0-6,50) bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,614).

Silendirik ortanca değeri kızlarda -0,12 (3,75-2,0), erkeklerde ise 0 (-5,50-3,50) bulunmuştur ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

**Tablo 4.3.** Ambliyopi grubu ve kontrol grubu arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi.

	<b>Ambliyop Grubu</b> N=52 göz(26 hasta)	<b>Kontrol Grubu</b> N= 46 göz(23 hasta)	<b>P</b>
<b>NAA/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,75±0,39	1,78±0,24	
Ortanca (min-maks)	1,76(0,98-2,75)	1,74(1,43-2,47)	0,761 <sup>1</sup>
<b>LGN Height</b>			
Ortalama ±standart sapma	3,40±0,61	3,27±0,48	
Ortanca (min-maks)	3,40(2,20-4,70)	3,30(2,10-4,10)	0,268 <sup>2</sup>
<b>Cho/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,08±0,34	1,03±0,15	
Ortanca (min-maks)	1,04(0,46-2,99)	1,03(0,74-1,32)	0,567 <sup>1</sup>
<b>mI/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	0,99±0,37	0,91±0,36	
Ortanca (min-maks)	0,95(0,25-1,82)	0,90(0,15-1,58)	0,293 <sup>2</sup>
<b>Sferik</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,87±2,40	-0,59±0,36	
Ortanca (min-maks)	1,25(-2,50-6,50)	0(-0,75-0,50)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Silendirik</b>			
Ortalama ±standart sapma	-0,04±1,70	0	
Ortanca (min-maks)	0(-5,50-3,50)	0	0,206 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mann-Whitney U Testi

<sup>2</sup>Independent sample t testi

Tablo 4.3’de Ambliyopi grubu ve kontrol grubu arasında MR spektroskopisi sonucu hesaplanan NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesine ait sonuçlar sunulmuştur. NAA/Cr oranı ortanca değeri ambliyopi grubunda 1,76 (0,98-2,75), kontrol grubunda ise 1,74 (1,43-2,47) bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,761). LGN Height ortalama değeri ambliyopi grubunda 3,40±0,61, kontrol grubunda ise 3,27±0,48 bulunmuştur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,268). Cho/Cr oranı ortanca

değeri ambliyopi grubunda 1,04 (0,46-2,89) kontrol grubunda ise 1,03 (0,74-1,32) bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,567). mI/Cr oranı ortalama değeri ambliyopi grubunda 0,99±0,37 kontrol grubunda ise 0,91±0,36 bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,293). Sferik ortanca değeri ambliyopi grubunda 1,25 (-2,50-6,50) kontrol grubunda ise 0 (-0,75-0,50) bulunmuştur. Ambliyop grubun sferik ortanca değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001). Silendirik ortanca değeri ambliyopi grubunda 0 (-5,50-3,50), kontrol grubunda ise 0 bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,206).

**Tablo 4.4.** Ambliyopi grubu (sağlam gözler hariç) ve kontrol grubu arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr Oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi.

	<b>Ambliyop Grubu(sağlam gözler hariç)</b> <b>N=34 göz(26 hasta)</b>	<b>Kontrol Grubu</b> <b>N= 46 göz(23 hasta)</b>	<b>P</b>
<b>NAA/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,74±0,43	1,78±0,24	
Ortanca (min-maks)	1,76(0,98-2,75)	1,74(1,43-2,47)	0,846 <sup>1</sup>
<b>LGN Height</b>			
Ortalama ±standart sapma	3,32±0,64	3,27±0,48	0,699 <sup>2</sup>
Ortanca (min-maks)	3,25(2,20-4,50)	3,30(2,10-4,10)	
<b>Cho/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,10±0,39	1,03±0,15	
Ortanca (min-maks)	1,05(0,62-2,99)	1,03(0,74-1,32)	0,489 <sup>1</sup>
<b>mI/Cr oranı, %</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,00±0,40	0,91±0,36	0,299 <sup>2</sup>
Ortanca (min-maks)	0,94(0,25-1,82)	0,90(0,15-1,58)	
<b>Sferik</b>			
Ortalama ±standart sapma	2,42±2,68	-0,59±0,36	
Ortanca (min-maks)	1,25(-2,50-6,50)	0(-0,75-0,50)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Silendirik</b>			
Ortalama ±standart sapma	-0,01±1,98	0	
Ortanca (min-maks)	0,50(-5,50-3,50)	0	0,122 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney U Testi

<sup>2</sup> Independent sample t testi

Tablo 4.4’de Ambliyopi Grubu (sağlam gözler hariç) ve kontrol grubu arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi sunulmuştur. NAA/Cr oranı ortanca değeri ambliyopi grubunda (sağlam gözler hariç) 1,76(0,98-2,75), kontrol grubunda ise 1,74 (1,43-2,47) bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır

(p=0,846). LGN Height ortalama değeri ambliyopi grubunda (sağlam gözler hariç) 3,32±0,64, kontrol grubunda ise 3,27±0,48 bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,699). Cho/Cr oranı ortalama değeri ambliyopi grubunda (sağlam gözler hariç) 1,05(0,62-2,99) kontrol grubunda ise 1,03 (0,74-1,32) bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,489). mI/Cr oranı ortalama değeri ambliyopi grubunda (sağlam gözler hariç) 1,00±0,40 kontrol grubunda ise 0,91± 0,36 bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,299). Sferik ortalama değeri ambliyopi grubunda (sağlam gözler hariç) 1,25 (-2,50-6,50) kontrol grubunda ise 0 (-0,75-0,50) bulunmuştur. Ambliyop grubun sferik ortalama değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001). Silendirik ortalama değeri ambliyopi grubunda (sağlam gözler hariç) 0,50 (-5,50-3,50), kontrol grubunda ise 0 bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(p=0,122).

**Tablo 4.5.** Unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri ve kontrol grubu arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr Oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi.

	<b>Unilateral Ambliyop hastaların Sağlam gözleri N= 18 göz(18 hasta)</b>	<b>Kontrol Grubu N= 46 göz(23 hasta)</b>	<b>P</b>
<b>NAA/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,69±0,31	1,78±0,24	
Ortanca (min-maks)	1,76(1,00-2,18)	1,74(1,43-2,47)	0,733 <sup>1</sup>
<b>LGN Height</b>			
Ortalama ±standart sapma	3,53±0,54	3,27±0,48	0,065 <sup>2</sup>
Ortanca (min-maks)	3,55(2,70-4,70)	3,30(2,10-4,10)	
<b>Cho/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,03±0,22	1,03±0,15	
Ortanca (min-maks)	1,03(0,46-1,48)	1,03(0,74-1,32)	0,895 <sup>1</sup>
<b>mI/Cr oranı, %</b>			
Ortalama ±standart sapma	0,97±0,33	0,91±0,36	0,561 <sup>2</sup>
Ortanca (min-maks)	1,00(0,38-1,47)	0,90(0,15-1,58)	
<b>Sferik</b>			
Ortalama ±standart sapma	0,81±1,22	-0,59±0,36	
Ortanca (min-maks)	0,50(-1,00-3,75)	0(-0,75-0,50)	<b>0,001<sup>1</sup></b>
<b>Silendirik</b>			
Ortalama ±standart sapma	-0,11±1,01	0	
Ortanca (min-maks)	0(-2,75-1,75)	0	0,625 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney U Testi

<sup>2</sup> Independent sample t testi

Tablo 4.5’de Unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri ve kontrol grubu arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi sunulmuştur. NAA/Cr oranı ortanca değerü unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri grubunda 1,76 (1,00-2,18), kontrol grubunda ise 1,74 (1,43-2,47) bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,733). LGN Height ortalama değerü unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri grubunda 3,53±0,54, kontrol grubunda ise 3,27±0,48 bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,065). Cho/Cr oranı ortanca değerü unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri grubunda 1,03 (0,46-1,48) kontrol grubunda ise 1,03 (0,74-1,32) bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,895). mI/Cr oranı ortalama değerü unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri grubunda 0,97±0,33 kontrol grubunda ise 0,91± 0,36 bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,561). Sferik ortanca değerü unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri grubunda 0,50 (-1,00-3,75) kontrol grubunda ise 0 (-0,75-0,50) bulunmuştur. Unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri grubunun sferik ortanca değerü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,001). Silendirik ortanca değerü unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri grubunda 0 (-2,75-1,75), kontrol grubunda ise 0 bulunmuştur. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,625).

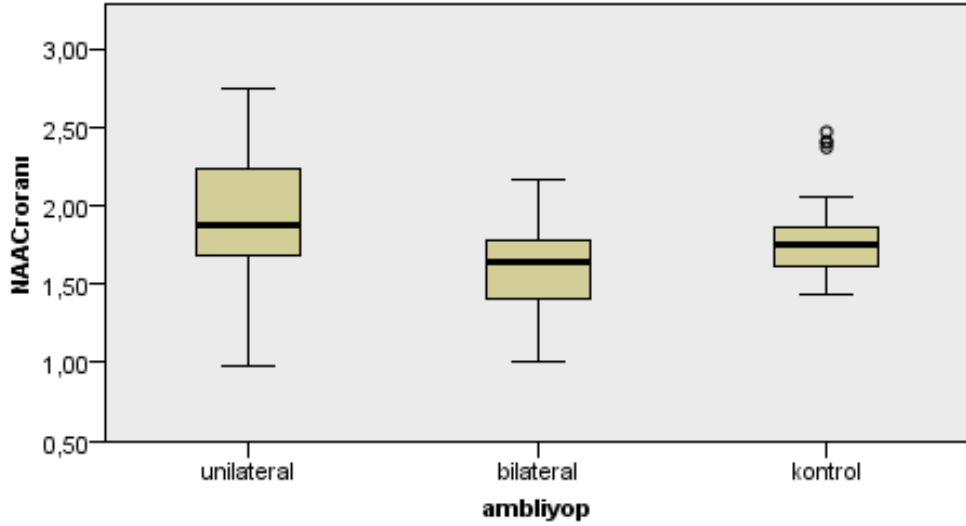
**Tablo 4.6.** Unilateral ambliyop hastaların ambliyop gözleri, bilateral ambliyop hastalar ve kontrol grubunun arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr Oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi.

	Unilateral Ambliyop Hastaların Ambliyop gözleri(G <sub>1</sub> ) N= 18 göz(18 hasta)	Bilateral Ambliyop Hastalar N= 16 Göz (8 hasta) (G <sub>2</sub> )	Kontrol Grubu N= 46 göz(23 hasta) (G <sub>3</sub> )	P
<b>NAA/Cr oranı</b>				
Ortalama ±standart sapma	1,89±0,47	1,58±0,33	1,78±0,24	
Ortanca (min-maks)	1,87(0,98-2,75)	1,64(1,00-2,16)	1,74(1,43-2,47)	<b>0,022<sup>1</sup></b> G <sub>1</sub> vs. G <sub>2</sub> : <b>0,017<sup>2</sup></b> G <sub>1</sub> vs. G <sub>3</sub> :0,413 <sup>2</sup> G <sub>2</sub> vs. G <sub>3</sub> :0,190 <sup>2</sup>
<b>LGN Height</b>				
Ortalama ±standart sapma	3,39±0,56	3,25±0,74	3,27±0,48	0,712 <sup>3</sup>
Ortanca (min-maks)	3,45(2,50-4,40)	2,95(2,20-4,50)	3,30(2,10-4,10)	
<b>Cho/Cr oranı</b>				
Ortalama ±standart sapma	1,14±0,50	1,06±0,21	1,03±0,15	
Ortanca (min-maks)	1,07(0,62-2,99)	1,02(0,71-1,43)	1,03(0,74-1,32)	0,774 <sup>1</sup>
<b>mI/Cr oranı, %</b>				
Ortalama ±standart sapma	1,01±0,47	0,99±0,31	0,91±0,36	0,577 <sup>3</sup>
Ortanca (min-maks)	0,89(0,25-1,82)	0,98(0,37-1,52)	0,90(0,15-1,58)	
<b>Sferik</b>				
Ortalama ±standart sapma	2,11±2,37	2,78±3,03	-0,59±0,36	
Ortanca (min-maks)	1,75(-2,50-6,25)	2,87(-2,00-6,50)	0(-0,75-0,50)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Silendirik</b>				
Ortalama ±standart sapma	-0,35±1,93	0,37±2,03	0	0,264 <sup>1</sup>
Ortanca (min-maks)	0,25(-5,50-2,00)	0,75(-3,50-3,50)	0	

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis testi Testi<sup>2</sup>Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U testi(Bu test için anlamlılık düzeyi p<0,017)

<sup>3</sup> One-Way Anova testi

Tablo 4.6'da Unilateral ambliyop hastaların ambliyop gözleri, bilateral ambliyop hastalar ve kontrol grubunun arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi sunulmuştur. Unilateral Ambliyop gözler (sağlam taraf hariç), Bilateral ambliyop gözler ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda LGN Height, Cho/Cr ve mI/Cr oranlarının üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı saptanmıştır (sırasıyla p=0,712; p=0,774; p=0,577). Unilateral Ambliyop gözler (sağlam taraf hariç), Bilateral ambliyop gözler ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda NAA/Cr oranının ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu saptanmıştır (p=0,022). Gruplar arasındaki bu farkın, hangi iki grup arasındaki farktan kaynaklandığını anlamak amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmesine göre Unilateral ambliyop gözlerin NAA/Cr oranlarının bilateral ambliyop gözler göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,017), ( Tablo 4.6)

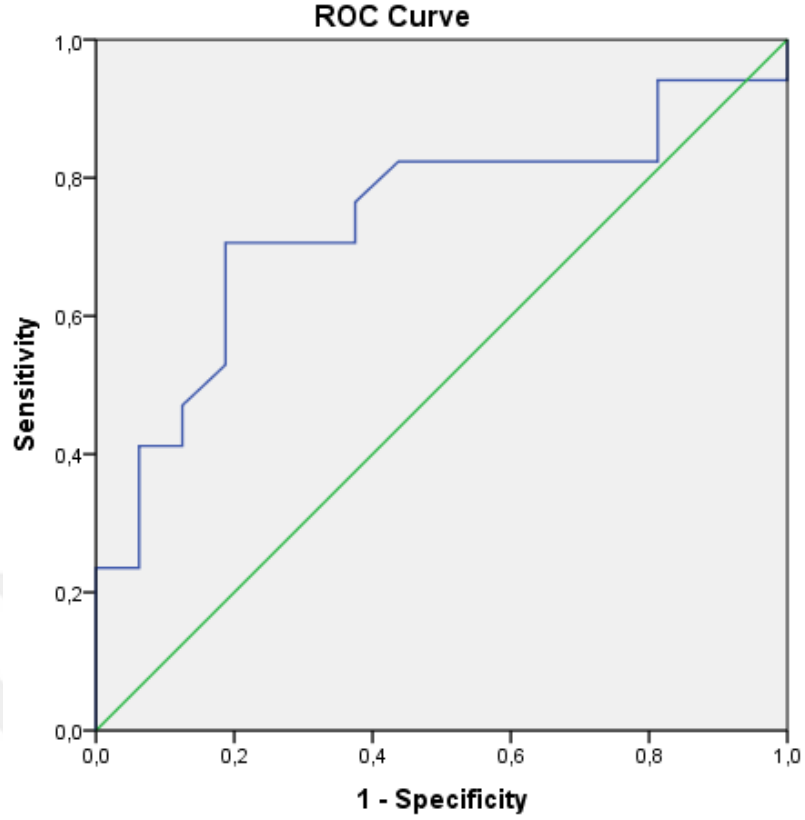


**Şekil 4.1.** Grupların NAA/Cr oranı değerlerine ait Box-Plot Grafiği

Yapılan univariate analizler sonucu Unilateral ambliyop gözlerin NAA/Cr oranlarının bilateral ambliyop gözlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır, Ambliyop gözlerin NAA/Cr oranlarının unilateral ya da bilateral olma durumunu ayırt etmede anlamlı bir sınır değerinin olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. ROC eğrisinin altında kalan alan (Area Under Curve) ne kadar büyük ise durumun tahmin edilmesinde test o kadar iyidir. AUC 0,5 ise test tanı koyduramaz, tanı koydurabilir bir testin olası AUC değerleri 0.5'ten (tanı konulamaz) 1.0'e (mükemmel tanı konulabilir) kadar değişim gösterir (Hanley ve McNeil, 1982; Grove, 2006).

Elde edilen sonuca göre eğri altında kalan alanın (AUC) =0,739 olduğu ve NAA/Cr oranları için bu AUC değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0,019). ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda NAA/Cr oranlarının unilateral ambliyopiyi bilateral ambliyopiden ayırt etmede tanısallık değeri olduğu görülmüştür. Bu değerler için AUC (area under the curve), %95 güven aralığı ve P değerleri ve sınır değer ve bu sınır değerlere ait duyarlılık ve seçicilik sonuçları tablo olarak sunulmuştur (Tablo 4.7, şekil 4.2)

NAA/Cr oranının Ambliyopi hastalarında unilateraliteyi ön görmeye tanısallık değeri olduğu ve sınır değerinin 1,785 (duyarlılık %71 seçicilik %81) olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.2 NAA/Cr oranına ait ROC eğrisi

**Tablo 4.7.** Unilateral ambliyop gözleri bilateral ambliyop gözlerden ayırmada NAA/Cr oranının tanı koyabilme yeteneği.

Parametre	AUC(%95 GA)	P	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik	PP	NP
NAA/Cr oranı	<b>0,739(0,562-0,916)</b>	<b>0,019</b>	$\geq 1,785$	%71	%81	%80	%72,2

Duyarlılık= Gerçekte unilateral olanların testin cut off değerine göre ne kadarı unilateral

Seçicilik= Gerçekte bilateral olanların testin cut off değerine göre ne kadarı bilateral

PP=Pozitif prediktif değer: Cut-off değerinin unilateral dediklerinin gerçekte ne kadarı unilateral

NP=Negatif prediktif değer: Cut-off değerinin bilateral dediklerinin gerçekte ne kadarı bilateral



**Tablo 4.8.** Ambliyop gözlerin NAA/Cr oranlarına göre tek değişkenli (Univariate) lojistik regresyon analizleri (Univariate binary logistic regresyon analizi) ile değerlendirilmesi.

	Unilateral Ambliyop Göz N*	Unilateral Ambliyop göz (%)	OR (%95 GA)**	P Değeri
NAA/Cr oranı				
<1,785	5/18	27,8	1,00(ref)	
≥1,785	12/15	80,0	10,40(2,03-53,20)	<b>0,005</b>

\*Unilateral ambliyop göz sayısı/Tüm Ambliyop göz sayısı

\*\* OR: Tahmini rölatif risk

Tablo 4.8’de Ambliyop gözlerin NAA/Cr oranlarına göre tek değişkenli (univariate) lojistik regresyon analizleri (univariate binary logistic regresyon analizi) ile değerlendirilmesi sunulmuştur. ROC analizi ile NAA/Cr oranına ait bulunan cut off değere göre ambliyop gözler yeniden gruplandı. Bu grup incelendiğinde NAA/Cr oranı 1,785 ve üzerinde olanlarda unilateral ambliyop göz olma sıklığı %80 (12/15) saptandı. Bu çalışmada NAA/Cr oranı 1,785 altında olanlara göre NAA/Cr oranı 1,785 ve üzerinde olan gözlerin unilateral olma olasılığı 10,4 kat fazla bulunmuştur. (OR=10,40; %95 GA=2,03-53,20; p=0,005) (tablo 4.8).

**Tablo 4.9.** Unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri ve ambliyop gözlerinin NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr Oranları, LGN height değerlerinin değerlendirilmesi.

	Unilateral Ambliyop hastaların Sağlam gözleri N= 18 göz(18 hasta)	Unilateral Ambliyop Hastaların Ambliyop gözleri N=18(18 hasta)	P
<b>NAA/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,69±0,31	1,89±0,47	0,056 <sup>1</sup>
Ortanca (min-maks)	1,76(1,00-2,18)	1,87(0,98-2,75)	
<b>LGN Height</b>			
Ortalama ±standart sapma	3,53±0,54	3,39±0,56	<b>0,011<sup>1</sup></b>
Ortanca (min-maks)	3,55(2,70-4,70)	3,45(2,50-4,40)	
<b>Cho/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,03±0,22	1,14±0,50	0,897 <sup>2</sup>
Ortanca (min-maks)	1,03(0,46-1,48)	1,07(0,62-2,99)	
<b>mI/Cr oranı, %</b>			
Ortalama ±standart sapma	0,97±0,33	1,01±0,47	0,728 <sup>1</sup>
Ortanca (min-maks)	1,00(0,38-1,47)	0,89(0,25-1,82)	

<sup>1</sup> Paired sample t testi

<sup>2</sup> Wilcoxon Testi

Tablo 4.9’da Unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri ve ambliyop gözlerinin NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr Oranları, LGN Height değerlerinin

değerlendirilmesi sunulmuştur. Unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri ve ambliyop gözlerini karşılaştırmak için yapılan analizler sonucunda NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranlarının bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farkının olmadığı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,056$ ;  $p=0,897$ ;  $p=0,728$ ). LGN Height ortalama değeri unilateral ambliyop hastaların sağlam gözlerinde  $3,53\pm0,54$ , ambliyop gözlerindeyse  $3,39\pm0,56$  bulunmuştur. Hastaların sağlam gözlerinde LGN Height ortalama değerinin daha yüksek saptandığı görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,011$ ).

**Tablo 4.10.** Kontrol grubunun sağ gözleri ve sol gözlerinin NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN height değerlerinin değerlendirilmesi.

	<b>Kontrol sağ gözler</b> N= 23 göz(23 hasta)	<b>Kontrol sol gözler</b> N=23(23 hasta)	<b>P</b>
<b>NAA/Cr oranı</b>			
Ortalama $\pm$ standart sapma	1,74 $\pm$ 0,20	1,82 $\pm$ 0,27	0,410 <sup>1</sup>
Ortanca (min-maks)	1,73(1,43-2,37)	1,76(1,51-2,47)	
<b>LGN Height</b>			
Ortalama $\pm$ standart sapma	3,30 $\pm$ 0,48	3,24 $\pm$ 0,48	0,673 <sup>2</sup>
Ortanca (min-maks)	3,20(2,10-4,10)	3,30(2,20-4,10)	
<b>Cho/Cr oranı</b>			
Ortalama $\pm$ standart sapma	1,06 $\pm$ 0,15	1,00 $\pm$ 0,15	0,220 <sup>2</sup>
Ortanca (min-maks)	1,11(0,74-1,28)	0,97(0,77-1,32)	
<b>mI/Cr oranı, %</b>			
Ortalama $\pm$ standart sapma	0,93 $\pm$ 0,38	0,88 $\pm$ 0,34	0,645 <sup>2</sup>
Ortanca (min-maks)	0,93(0,22-1,58)	0,83(0,15-1,48)	

<sup>1</sup> Wilcoxon Testi

<sup>2</sup> Paired sample t testi

Tablo 4.10'da Kontrol grubunun sağ gözleri ve sol gözlerinin NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height değerlerinin değerlendirilmesi sunulmuştur. NAA/Cr oranı ortalama değeri kontrol sağ gözler grubunda  $1,74\pm0,20$ , sol gözlerde  $1,76$  ( $1,51-2,47$ ) bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,410$ ). LGN Height ortalama değeri kontrol sağ gözlerde  $3,30\pm0,48$ , sol gözlerde ise  $3,24\pm0,48$  bulunmuştur ve grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,673$ ). Cho/Cr oranı ortanca değeri kontrol sağ gözlerde  $1,11$  ( $0,74-1,28$ ), sol gözlerde  $0,97$  ( $0,77-1,32$ ) saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,220$ ). mI/Cr oranı ortalama değeri kontrol sağ gözler grubunda  $0,93\pm0,38$ , kontrol sol gözler grubunda ise  $0,88\pm0,34$  bulunmuştur. Grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,645$ ).

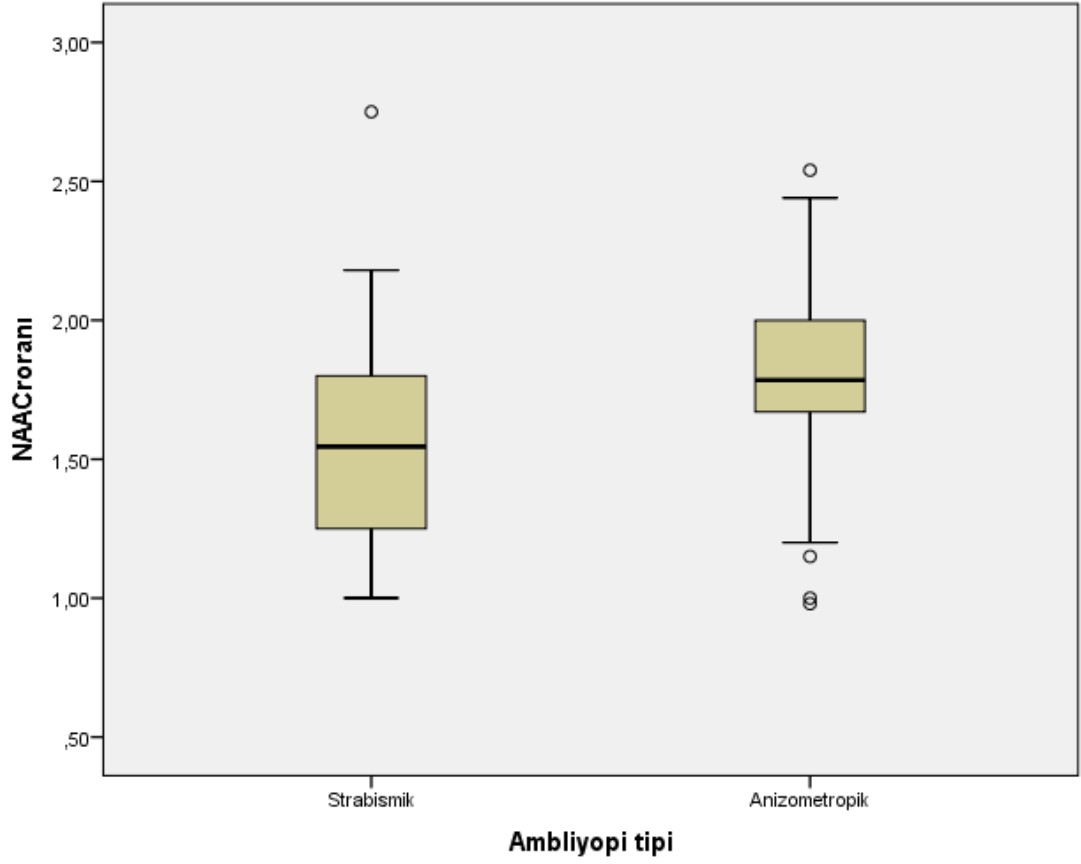
**Tablo 4.11.** Anizometropik ambliyop gözler ve strabismik ambliyop gözlerin NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr Oranları, LGN height değerlerinin değerlendirilmesi.

	<b>Anizometropik Ambliyop Gözler</b> N= 36 Göz(18 hasta)	<b>Strabismik Ambliyop Gözler</b> N=14 göz(7 hasta)	<b>P</b>
<b>NAA/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,78±0,35	1,57±0,49	<b>0,046<sup>1</sup></b>
Ortanca (min-maks)	1,78(0,98-2,54)	1,54(1,00-2,75)	
<b>LGN Height</b>			
Ortalama ±standart sapma	3,38±0,56	3,50±0,75	0,564 <sup>2</sup>
Ortanca (min-maks)	3,30(2,50-4,50)	3,65(2,20-4,70)	
<b>Cho/Cr oranı</b>			
Ortalama ±standart sapma	1,11±0,36	0,98±0,27	0,434 <sup>1</sup>
Ortanca (min-maks)	1,03(0,70-2,99)	1,02(0,46-1,43)	
<b>mI/Cr oranı, %</b>			
Ortalama ±standart sapma	0,99±0,39	1,01±0,32	0,844 <sup>2</sup>
Ortanca (min-maks)	0,97(0,25-1,82)	0,94(0,63-1,63)	
<b>Sferik</b>			
Ortalama ±standart sapma	0,27±2,48	-0,17±2,03	
Ortanca (min-maks)	1,50(-2,50-6,50)	1,0(-2,0-5,0)	0,288 <sup>1</sup>
<b>Silendirik</b>			
Ortalama ±standart sapma	-0,11±1,76	0,33±1,50	
Ortanca (min-maks)	0,37(-5,50-3,25)	0(-2,0-3,50)	0,905 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney U Testi

<sup>2</sup> Independent sample t testi

Tablo 4.11’ de Anizometropik ambliyop gözler ve strabismik ambliyop gözler arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi sunulmuştur. Anziometropik ambliyop gözler ve strabismik ambliyop gözler arasında yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda LGN Height, Cho/Cr ve mI/Cr oranlarının iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı saptanmıştır (sırasıyla p=0,564;p=0,434;p=0,844). Anizometropik ambliyop gözler ve strabismik ambliyop gözler arasında yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda NAA/Cr oranının ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu saptanmıştır (p=0,046). (Şekil 4.3, Tablo 4.11)

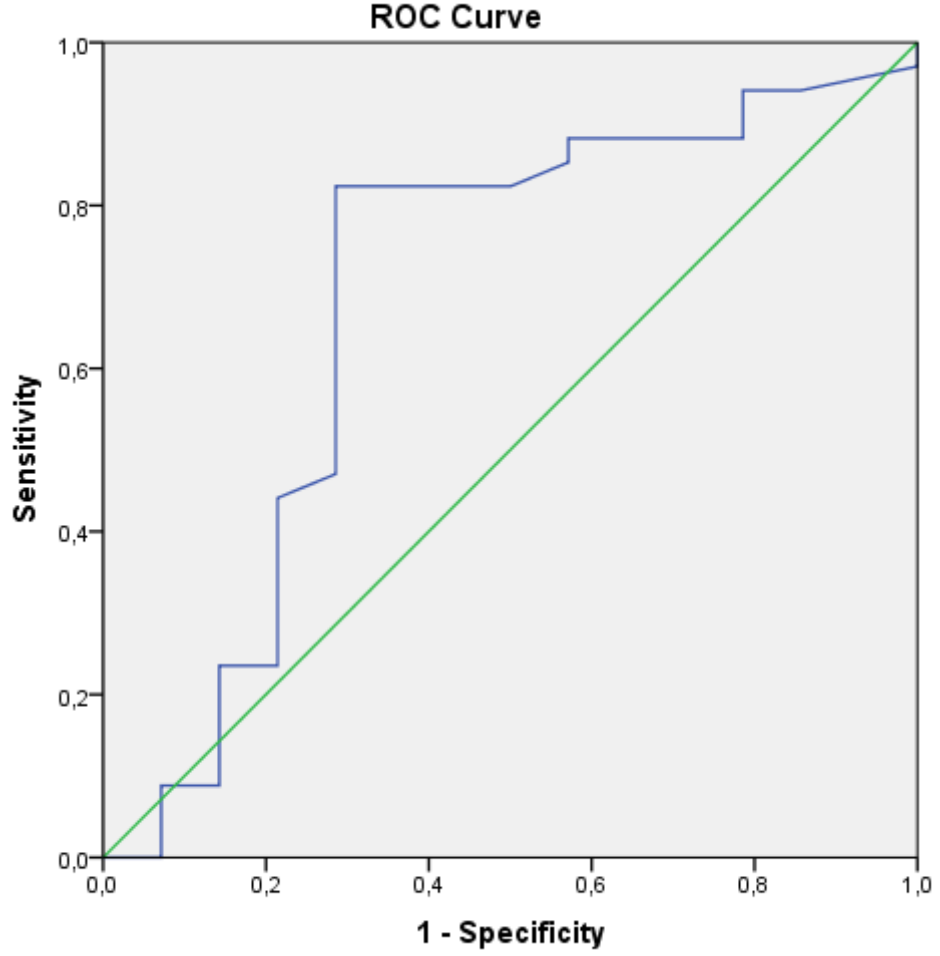


**Şekil 4.3.** Grupların NAA/Cr oranı değerlerine ait Box-Plot grafiği.

Yapılan univariate analizler sonucu NAA/Cr oranının Anizometrik gözlerde, strabismik gözlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır, Ambliyop gözlerin NAA/Cr oranlarının ambliyopi tipini ayırt etmede anlamlı bir sınır değerinin olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır.

Elde edilen sonuca göre eğri altında kalan alanın (AUC) =0,685 olduğu ve NAA/Cr oranları için bu AUC değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0,046). ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda NAA/Cr oranlarının Anizometrik ambliyopiyi strabismik ambliyopiden ayırt etmede tanısal değerleri olduğu görülmüştür. Bu değerler için AUC (area under the curve), %95 güven aralığı ve P değerleri ve sınır değer ve bu sınır değerlere ait duyarlılık ve seçicilik sonuçları tablo olarak sunulmuştur (Tablo 4.12, Şekil 4.4)

NAA/Cr oranının Ambliyopi hastalarında anizometrik tipi strabismik tipten ayırt etmede tanısal değer olduğu ve sınır değerinin 1,645 ( duyarlılık %82 seçicilik %71) olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.4. NAA/Cr oranına ait ROC eğrisi (Ambliyopi tipi)

**Tablo 4.12.** Anizometropik gözleri Strabismik gözlerden ayırmada NAA/Cr oranının tanı koyabilme yeteneği.

Parametre	AUC(%95 GA)	P	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik	PP	NP
NAA/Cr oranı	0,685(0,496-0,874)	0,046	≥1,645	%82	%71	%88	%63

PP=Pozitif prediktif değer:NP= Negatif prediktif değer

**Tablo 4.13.** Ambliyop gözlerin NAA/Cr oranlarına göre Tek değişkenli(univariate) lojistik regresyon analizleri (univariate binary logistic regresyon analizi) ile değerlendirilmesi

	<b>Anizometropik Ambliyop Göz N*</b>	<b>Anizometropik Ambliyop Göz (%)</b>	<b>OR (%95 GA)**</b>	<b>P Değeri</b>
NAA/Cr oranı				
<1,645	6/16	37,5	1,00(ref)	
≥1,645	28/32	87,5	11,66(2,71-50,07)	<b>0,001</b>

\* Anizometropik Ambliyop göz sayısı/Tüm Ambliyop göz sayısı

\*\* OR: Tahmini rölatif risk

Tablo 4.12’de ROC analizi ile NAA/Cr oranına ait bulunan cut off değere göre ambliyop gözler yeniden gruplandı. Bu grup incelendiğinde NAA/Cr oranı 1,645 ve üzerinde olanlarda Anizometropik ambliyop göz olma sıklığı %87,5(28/32) saptandı. Bu çalışmada NAA/Cr oranı 1,645 altında olanlara göre NAA/Cr oranı 1,645 ve üzerinde olan gözlerin Anizometropik olma olasılığı 11,6 kat fazla bulunmuştur. (OR=11,66; % 95 GA=2,71-50,07; p=0,001) (Tablo 4.13).

## 5. TARTIŞMA

Son 20 yıldır manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, nörolojik araştırmalarda sağlıklı ve patolojik beyin dokusunun yapısal ve fonksiyonel değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Görme araştırması ile ilgili olarak, MRG'nin ortaya çıkmasından önce, araştırmacılar, göz hastalığının görsel korteks ve bağlantı yapıları üzerindeki etkisini değerlendirmek için hayvan deneyleri ve postmortem çalışmalara başvurmuşlardır. MR'ın günlük rutine girmeye başlamasıyla görsel patolojilerin LGN, striat ve ekstra striat korteksi de içinde barındıran tüm görsel yollardaki etkilerini non invaziv olarak yapısal, kimyasal ve fonksiyonel olarak değerlendirme şansı bulunmuştur[221]. Yapısal MRG görsel veya görsel olmayan alanlardaki hem gri hem de beyaz madde yoğunluklarında bulunan anormallikleri tespit edebilmektedir. Fonksiyonel MRG çalışmaları ise, özellikle ambliyopide olmak üzere, görsel kaybın ardından tüm görme yolları boyunca fonksiyonel değişikliklerin kanıtlarını ortaya koymaya imkan sağlamıştır. MRS oftalmoloji dünyasında uzun zamandır kullanılmasına rağmen yaptığımız literatür araştırmalarında ambliyopi ile ilgili herhangi bir MRS çalışmasına rastlanmamıştır.

İlk olarak Berkowitz ve ark. MRS kullanarak bir optik nöropatili hastanın ve dört normal kişinin vitreus yapılarındaki laktat miktarını ölçmüşlerdir[222]. Bu anlamda sağlıklı bireylerde, retina ve optik sinir metabolizmasının değerlendirilmesinde non invaziv bir yöntem olarak MRS kullanımının önünü açmışlardır.

Hubel ve Wiesel'in hayvan deneylerinde mikroelektrotlar kullanılarak görsel yönden henüz gelişimi tamamlanmamış maymunlarda ambliyopideki beyinde meydana gelen değişimleri incelemişlerdir[223]. Ambliyop maymunların LGN'lerinde yapılan histolojik araştırmalarda ambliyop gözden gelen iletileri alan tabakalarda belirgin azalma olduğu bildirilmiştir[223-226]. Yine Hubel ve Wiesel'in kedilerde yaptıkları başka hayvan deneylerinde yeni doğmuş kedilerin göz kapakları sütüre edilerek iyatrojenik ambliyopi modeli oluşturulmuştur. Açık olan gözden gelen uyarılara verilen kortikal cevabın normal olduğu, kapalı olan gözden gelen uyarılara ise çok az cevap verildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca LGN hücrelerinde aktivitede düşüş ve atrofi meydana geldiğini göstermişlerdir. Buna dayanarak kortikal hücrelerde

binokülerite fonksiyonun gelişebilmesi için her iki gözden uyarı alınmasına ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir[227]. Aynı çalışmada ambliyopide LGN'de oküler dominans kolonlarının değiştiği gösterilmiştir[81]. MRG çalışmalarında oküler dominans kolonları haritalanabilmektedir. İki yaşından küçük olan ambliyop kişilerde ambliyop gözden, iyi göze doğru dominans kolonlarında bir kayma söz konusudur ancak bu kayma geç dönemde (kritik periyod sonrası) ambliyopi geliştirmiş erişkinlerde görülmemiştir[8]. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), insan beyninin işlevini, yapısını ve nörokimyasını değerlendirmek amacıyla non invaziv bir yöntem olarak günümüzde sıkça tercih edilmektedir. LGN'nin görsel gelişimde önemli bir rol oynadığı göz önüne alındığında, ambliyopideki rolünün önemini ortaya koymaktadır. LGN'de izlenen defisitlerin, LGN'nin içindeki yerel etkilerin bir sonucu mu, yoksa korteks ile anormal bir bağlantının sonucu mu olduğu henüz açıklanamamıştır[228, 229]. LGN'deki nörokimyasal mekanizmalara ışık tutması açısından çapraz modal plastisite kavramını iyi anlamak gerekmektedir. Yapılan çalışmalar beyinin cross-modal plasticity (çapraz modal plastisite) özelliğini ortaya koymaktadır. Anoftalmi ve erken körlük, plastisitenin gelişiminin anlaşılması için oldukça kullanışlı bir modeldir. Çünkü erken yaşamdan beri bir duyu olmadığı zaman, genellikle o belirli duyu ile ilişkili beyin bölgelerinin, kalan modaliteler tarafından sıklıkla geri alınma kendini yeniden düzenleme ve duysal açığı telafi etmek için fonksiyonel değişiklikler yapma kabiliyeti mevcuttur[230, 231]. Erken kör bireylerin oksipital korteksinde çapraz modal cevaplar ve daha yüksek fonksiyonel bağlantı seviyeleri bulunmuştur[232]. Bununla birlikte K.E. Weaver ve ark. yaptığı çalışmaya göre, çapraz modal değişimlerin erken dönem kör bireylerde ortaya çıkan bu fonksiyonel cevaba nasıl aracılık edebildiği henüz net değildir. Bir hipoteze göre, oksipital korteks içerisindeki inhibe edici, uyarıcı ve nöromodülatör biyokimyasal yollardaki değişiklikler, fonksiyonel cevaplardaki değişiklikleri yönetir[233]. Erken körlük yaşayan bireylerde oksipital kortekste metabolik konsantrasyonların etkilerini incelemek için MRS kullanımı ile yapılan bir çalışmada, myo-inositol, Cho ve Cr konsantrasyonlarında artış, GABA konsantrasyonlarında ise azalma görülmüştür[233]. NAA veya Glu konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik olmamıştır. Buradan erken körlüklerde oksipital biyokimyasal yollarda meydana gelen temel değişikliklerin çapraz modal cevaplar sonucu meydana geldiği sonucuna varılmıştır[233]. Takao K Hensch ve ark. hayvan modelleri üzerinde yaptığı



çalışmalar, uyarıcı ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengenin korteks içindeki plastisite düzeyini yönetebileceğini açıkça göstermektedir[234].

Ancak, bu değişimlerin plastisitenin nörokimyasal değişikliklerle nasıl desteklendiğini açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Görme eksikliğinin bu bireylerdeki etkilerini incelemek, anoftalminin diğer nörolojik bozukluklarla ilişkili olmaması nedeniyle idealdir. Bu nedenle, anoftalminde yapılan araştırmalar, tam görsel yoksunluğun sağlıklı beyin dokusu üzerindeki etkilerini ortaya çıkarabilir. Her ne kadar araştırmalar, anoftalmi sonucu görsel korteksin yapısal ve fonksiyonel olarak büyük miktarda yeniden düzenlendiğini göstermiş olsa da, çapraz modal plastisitenin altında yatan nörokimyasal değişiklikler hala net olarak açıklanamamıştır[235, 236]. G.S.L Coullon ve ark. yaptığı bir çalışmada hem MRS hem de MRG dahil edilerek anoftalmik hastalarda perikalkarin kortekste yapı ve metabolit konsantrasyonundaki farklılıklar araştırılmıştır. Sonuçlar, kontrol grubuna göre yüksek Cho, Cr, Gln, Glu ve myo -inositol seviyelerini ortaya koyarak artmış plastisite markerları bulunduğunu doğrulamaktadır. Yüksek metabolit seviyeleri ayrıca, önemli ölçüde daha büyük gri madde hacmiyle ilişkilendirilmiştir[235]. Metabolik konsantrasyondaki bu yükselme, çapraz-modal tepkilere aracılık edebilecek veya maskeleyebilecek gelişmiş plastisite veya hassasiyete doğru bir kaymayı yansıtabilir. Hem erken hem de doğuştan körlük durumlarında, araştırmalar, çapraz modalite plastisitesinin kanıtlarına dikkat çekmiş, böylece beyin bölgeleri, bilgileri işlemek için diğer alanlar tarafından yeniden düzenlenmiştir. MRS, bu çapraz-modal cevabın bir sonucu olarak kimyasal olarak meydana gelen değişiklikleri göstermek için MRG araştırması ile entegre edilmiştir. E.Angelie ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada beyin matürasyonu ile ilgili olarak en önemli değişiklikler NAA/Cr oranının artışı ile Cho/Cr oranının düşüşü olarak bulunmuştur. Bu değişimler nöronal matürasyonu dolayısıyla, dentritlerin, aksonların ve sinapsların sayısının artışı göstermektedir[237]. Çocuklarda proton (<sup>1</sup>H) MRS yetişkinlere benzer olarak aynı endikasyonlarla kullanılabilir. Aynı zamanda çocukluk çağı dejeneratif hastalıklarında kullanıma girmiştir. Çocukluk çağı nörodejeneneratif hastalıklarının MRG özellikleri nonspesifiktir. Proton (<sup>1</sup>H) MRS, metabolitleri non invaziv olarak belirleyerek bu sayede dejenerasyonun erken ve daha spesifik bir şekilde tanınmasını sağlar[238]. Çocuklarda NAA/Cr oranları erişkinler ile kıyaslandığında yaklaşık %10-20 daha fazladır (pik değerleri 10-14 yaş). Yaşlılarda ise NAA/Cr oranları erişkinler ile kıyaslandığında yaklaşık %10-20 daha az olup

ortalama Cho/Cr oranı %10 daha yüksektir[197, 198, 202]. NAA doğumda düşük olmasına rağmen NAA/Cr oranı ve mutlak NAA değerlerinin doğumdan sonra arttığı görülmektedir. En hızlı artış ilk yılda izlenir, çocukluk çağında yavaş bir artış olur, 10 yaş civarında ise final değerine ulaştığı görülür. NAA artışı nöronal olgunlaşma sürecine (dentrit, akson, sinaptik bağlantı sayısında artış) dayandırılır[198].

Çalışmamızda ambliyopi grubu (sağlam gözler hariç) ve kontrol grubu arasında MRS'de LGN'de NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,846$ ). Bunun üzerine unilateral ambliyop hastaların ambliyop gözleri, bilateral ambliyop hastalar ve kontrol grubunun arasında NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr oranları, LGN Height ve sferik, silendirik refraksiyon değerlerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Unilateral Ambliyop gözler (sağlam taraf hariç), bilateral ambliyop gözler ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda LGN Height, Cho/Cr ve mI/Cr oranlarının üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,712$ ;  $p=0,774$ ;  $p=0,577$ ). Ancak unilateral ambliyop gözlerin NAA/Cr oranlarının bilateral ambliyop gözlere göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,017$ ). Bu fark unilateral ambliyopi ile bilateral ambliyopinin birbirinden tamamen farklı iki patoloji olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Çünkü bilateral ambliyop hastaların NAA/Cr oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre de düşük olduğu izlenmiştir. Ancak bilateral ambliyop hasta grubundaki hasta sayısı arttırılırsa bu oranın anlamlı olup olmadığı değerlendirilebilir. Nitekim NAA/Cr oranındaki düşüklük ve unilateral ambliyoplardaki yükseklik, hem unilateral hemde bilateral ambliyoplarda LGN'deki farklı nörokimyasal yolak ve mekanizmalara işaret edebilir. Hubel ve Wiesel tarafından radyoaktif işaretli amino asitler kullanılarak yapılan bir çalışmada oküler dominans kolonlarının doğumda oluşmamış olduğu gösterilmektedir[8]. Oküler dominans kolonları normalde %85 binoküler %15 monoküler cevap veren hücrelerden oluşmaktadır. Ambliyopi tanısı konulmuş olgularda, LGN'de etkilenen gözden uyarı alan laminalardaki hücrelerde küçülme, geri kalan hücrelerin ise uyaranlara cevap kalitesinde düşme olduğu, striat kortekste ise etkilenen göze cevap veren hücrelerde ve binoküler cevap veren hücrelerde azalma olduğu gösterilmiştir[8]. Fakat deprivasyon unilateral olarak oluştuğunda binoküler cevap veren hücre kaybı yanında,

sağlam gözün açıkça görünen bir baskınlığı ile karşılaşılır. Monoküler görsel deprivasyon sonucu etkilenen göze cevap veren hücre sayısında azalma görülür, fakat diğer göze cevap veren hücre kolonunda kompensatuar artma olmaktadır. Yani potansiyel olarak kortikal hücrelerden her iki göze bağlantı yapma yeteneği olanlar, ambliyop olmayan göz tarafından çalınmaktadır[12]. Deprive olan gözden gelen uyarıları alan lateral genikülat tabakalardaki hücrelerde minör azalma olur. Maymunlarda yapılan bir çalışmada her iki göz görsel uyarandan yoksun bırakıldığında binoküler yarış etkilenmemekte ve her iki göz anlamlı sayıda nöronu uyarmaya devam etmektedir. Burdan yola çıkarak binoküler ambliyopinin monoküler tipe göre daha hafif seyirli olduğu gösterilmiştir[42, 43]. [41, 84]. Monoküler deprivasyonda sağlam gözden çıkan kortikal yollarda genişleme olurken, etkilenen gözden çıkan kortikal yollarda daralma olduğu gösterilmiştir[41, 85].

Çalışmamızda NAA/Cr oranlarının unilaterale ambliyopiyi bilaterale ambliyopiden ayırt etmede tanısal değerleri olduğu görülmüştür. NAA/Cr oranının ambliyopi hastalarında unilateraleiteyi ön görmeye tanısal değeri olduğu ve sınır değerinin 1,785 (duyarlılık %71 seçicilik %81) olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada diğer bir önemli nokta unilaterale ambliyop hastaların sağlam gözleri ve ambliyop gözlerinin NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr Oranları, LGN Height değerleri yönünden karşılaştırılmasıdır. Yapılan analizler sonucunda LGN Height ortalama değeri unilaterale ambliyop hastaların sağlam gözlerinde  $3,53 \pm 0,54$ , ambliyop gözlerindeyse  $3,39 \pm 0,56$  bulunmuştur. Hastaların sağlam gözlerinde LGN Height ortalama değerinin daha yüksek saptandığı görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,011$ ). Bu farklılık bize iki olasılığı düşündürmektedir.

1- Sağlam tarafta kompensatuar artış olabileceği,

2- Unilaterale ambliyopların ambliyop taraflarının ilgili LGN bölgesinde, sağlam taraflarının ilgili LGN bölgesine göre atrofi gelişebileceği

Birinci durum literatürde şu şekilde yer almıştır; Strabismus deneysel modeli geliştirilen kedilerde, normalde %85 olan binoküler fragmanın %20'ye düştüğü ve kalan hücrelerin de monoküler olarak paylaşıldığı ortaya çıkarılmıştır. Her iki göz eşit etkinlik gösterdiğinde gözler tarafından uyarılan nöron sayısı eşittir. Fakat deprivasyon unilaterale olarak oluştuğunda binoküler cevap veren hücre kaybı yanında,

sağlam gözün açıkça görünen bir baskınlığı ile karşılaşılır. Monoküler görsel deprivasyon sonucu etkilenen göze cevap veren hücre sayısında azalma görülür, fakat diğer göze cevap veren hücre kolonunda kompensatuar artma olur. Yani potansiyel olarak kortikal hücrelerden her iki göze bağlantı yapma yeteneği olanlar, ambliyop olmayan göz tarafından çalınır[12].

İkinci durumu destekleyen ambliyopi ile ilgili çalışma yoktur. Fakat H. Dai ve ark. yaptığı glokomla ilgili 52 olguluk bir çalışmada çalışmaya katılanların LGN height ve volümlerine bakılmıştır ve ölçümler değerlendirilirken glokomun klinik şiddeti ve görme alanı parametreleri korele edilmiştir. Hasta grupta hem LGN height hemde LGN volümünün, glokomun klinik evresiyle korele olduğu bulunmuştur ( $P < 0.05$ )[239]. Yine N. Gupta ve ark. yaptığı başka bir çalışmada glokoma sekonder bilateral görme alanı kaybı olan 10 hasta ve 8 sağlıklı kontrole MR tetkiki yapılmış ve LGN height sonuçları raporlanmıştır. Glokomlu olguların ve kontrol grubunun bilateral LGN height değerleri kombine edilerek karşılaştırılmıştır. Glokom grubunda LGN height değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur ( $p = 0.005$ )[240]. Bu iki çalışmada glokoma sekonder LGN’de atrofi olduğuna ve bu yüzden LGN height değerlerinin düşük bulunduğunu göstermektedir. Aynı şekilde ambliyopiye sekonder LGN’de atrofi söz konusu olabilir. Ayrıca LGN’yi ilgilendiren daha ileri nörolojik görüntülemeler, progresif göz hastalıklarında hastalığın şiddetini belirlemede potansiyel biyomarker olarak umut vaat etmektedir. Bilateral ambliyopi grubu, unilateral ambliyopi (sağlam gözler hariç) ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında LGN height değerleri düşük bulunmuştur. Fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ama yine de bu düşüklük bilateral LGN’de atrofiye işaret edebilir. Bu yüzden daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Bilateral ambliyop olguların sayısının düşük olması dışında çalışmanın diğer bir kısıtlılığında, bazı teknik yetersizliklerden dolayı glutamat, glutamin, lipit, laktat gibi MRS’de değerlendirilebilen diğer önemli metabolitlere bakılamamasıdır.

Anizometropik ambliyop gözler ve strabismik ambliyop gözler arasında yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda NAA/Cr oranının anizometropik ambliyopide daha yüksek olmak üzere, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ( $p=0,046$ ).

Von Noorden ve Crawford postmortem çalışmalarında özellikle aynı taraf LGN'de strabismik ambliyop gözle ilgili projeksiyonlardaki hücrelerde küçülmeyi insanda göstermişlerdir[8, 39, 40]. Benzer şekilde, MRG verileri üzerinde tekrar VBM kullanan Chan ve ark. şaşılık ambliyopisi olan yetişkinlerde hem görsel olmayan hem de görsel kortikal alanlarda gri madde kümelerinin azaldığını keşfetti[191]. Son olarak anizotropik ambliyopilerde yapılan MRG çalışmalarında olgularda LGN'de kontrol gözle kıyaslandığında aktivitede azalma tespit edilmiştir[8, 39, 40]. Günümüzde uygulanan beyin görüntüleme çalışmaları strabismik ve anizotropik ambliyopide kortekste primer ve sekonder görme alanları dahil olmak üzere, ventral temporal kortekste ve paryetooksipital korteks aktivasyon düzeylerinde azalma olduğunu göstermektedir[8].

Yine MRG çalışmalarında anizotropik ve strabismik ambliyoplar arasında farklılıklar gösterilmiştir. Anizotropik ambliyopide kalkarin aktivite, yüksek uzaysal frekans paterninde azalma gözlenirken, strabismik olgularda düşük frekans paterninde azalma izlenmektedir[11].

Xiao ve arkadaşları, refraktif anizotropik veya strabismik subtipleri olan çocuklarda voxel bazlı morfometri (VBM) kullanarak gri madde hacmini kıyaslamışlardır. Sonuçlar, her iki ambliyopi subtipinde bilateral sol hemisfer orta frontal girus, inferior temporal girus ve parahipokampal girusta, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında azalmış gri madde kümelerini göstermiştir[186]. Mendola ve ark. yukarıda belirtilen çalışmalara benzer şekilde, çocuk ambliyoplarının, görsel korteksinde, özellikle de kalkarin ve parakalkarin kortekslerinde, ventral temporal kortekste ve hem medyal hem de lateral paryetal oksipital bileşkede azalmış gri madde kümeleri olduğunu bulmuştur[190]. Anizotropik subtipler, sadece sağ hemisferde önemli azalmalar gösteren şaşılık alt tipleri ile kıyaslandığında gri cevherde görece daha fazla azalma göstermiştir. Sonuç olarak, araştırmalar her iki subtipin beyindeki beyaz ve gri maddenin yapısı üzerinde farklı etkileşimlere sahip olabileceğini işaret etmektedir. Bizde LGN'de yaptığımız MRS analizleri sonucunda ortaya çıkan her iki subtip NAA/Cr oranında ki bu farkın, anizotropik ve strabismik ambliyopideki nörobiyokimyasal ve moleküler anlamda farklı mekanizmalardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. MR spektroskopisi de hem glokomda hem de yaşa bağlı maküler dejenerasyonda metabolit konsantrasyonlarında bazı

anormallikler ortaya çıkabildiğini göstermiştir. Gelecekte MRS, göz hastalıklarının görsel yol üzerindeki etkisini ve zaman içinde nasıl ilerlediğini değerlendirmede önemli bir rol oynayacaktır. Bu yüzden MRS ambliyopideki hücresel değişimleri anlamamızda ve tanıda ümit vaat etmektedir.



## 6. SONUÇLAR

- Çalışmayı planlarken MRS'nin ambliyoplar ile sağlıklı bireyleri ayırabilen bir test olabileceği öngörülmüştür. Ancak çalışmamızda ambliyoplar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

- Çalışmamızda unilateral ambliyop hastaların LGN'sinde bilateral olanlara göre NAA/Cr oranında artış gözlenmiştir. Unilateral ambliyoplarda, kontrol grubu ve bilateral ambliyop olgulara göre NAA/Cr oranı yüksek, ancak kontrol gözlerle arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum bize NAA/Cr oranlarının unilateral ambliyopiyi bilateral ambliyopiden ayırt etmede tanısal değerleri olabileceğini gösterir.

- Yapılan literatür incelemelerinde ambliyopiyle ilgili herhangi bir MRS çalışması bulunamamıştır. Ancak glokomda ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hakkında görme yollarındaki metabolit konsantrasyonları ile ilgili tartışmalı sonuçlarla birlikte az sayıda çalışma vardır.

- Unilateral ambliyop hastaların sağlam gözleri ve ambliyop gözlerini karşılaştırmak için yapılan analizler sonucunda hastaların sağlam gözlerinde LGN Height ortalama değerinin daha yüksek saptandığı görülmektedir.

- Anizometropik ambliyop gözler ve strabismik ambliyop gözler arasında yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda NAA/Cr oranı anizometropik ambliyopilerde yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda anizometrik ambliyopiyi strabismik ambliyopiden ayırt etmede tanısal değerleri olduğu görülmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. Vasconcelos, G.C. and M.F.d. Costa, *Current treatment of amblyopia: where are we?* Arquivos brasileiros de oftalmologia, 2013. **76**(4): p. V-VI.
2. Baroncelli, L., L. Maffei, and A. Sale, *New perspectives in amblyopia therapy on adults: a critical role for the excitatory/inhibitory balance.* Frontiers in cellular neuroscience, 2011. **5**: p. 25.
3. Eibschitz-Tsimhoni, M., et al., *Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia.* Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2000. **4**(4): p. 194-199.
4. Ekinciler, Ö., et al., *Kayseri ili merkez ilkokullarında kırma kusurları, şaşılık, ambliyopi ve konverjans yetmezliği yönünden bir araştırma.* XVIII. Ulusal Kongre Bülteni, 1998: p. 392-5.
5. İdil, A. and D.N.O.Ç.E. Merkezi, *göz hastalıkları taraması.* Oftalmoloji, 1994. **1**(4): p. 362-5.
6. Sanaç, A., *Kırsal bölgede 1000 ilkokul çocuğunda refraksiyon kusuru araştırması.* İzmir: XI Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni, 1986: p. 347-8.
7. Turaçlı, M., G. Aktan, and K. Dürük, *Ankara bölgesinde farklı bölgelerde ana ve ilkokullarda göz taraması sonuçları.* T Oft Gazetesi, 1995. **25**: p. 3-8.
8. Şahin<sup>1</sup>, T. and Y.B. Özkurt, *erleme d.*
9. Achten, E., et al., *Value of single-voxel proton MR spectroscopy in temporal lobe epilepsy.* 1997. **18**(6): p. 1131-1139.
10. Sahin, I., et al., *Evaluation of in vivo cerebral metabolism on proton magnetic resonance spectroscopy in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus.* 2008. **22**(4): p. 254-260.



11. Şahin, T. and Y.B.J.O.T.D. Özkurt, *Çocuklarda Ambliyopi ve Ülkemizdeki Görme Tarama Programı*. 2017. **9**(2): p. 79-87.
12. Von Noorden, G.K. and E.C. Campos, *Binocular vision and ocular motility: theory and management of strabismus*. Vol. 6. 2002: Mosby St. Louis.
13. Holmes, J.M., R.W. Beck, and M.X. Repka, *Amblyopia. Current clinical studies*. Ophthalmology Clinics of North America, 2001. **14**(3): p. 393-398.
14. Şahin, T. and Y.B. Özkurt, *Çocuklarda ambliyopi ve ülkemizdeki görme tarama programı*. Ortadogu Medical Journal/Ortadogu Tip Dergisi, 2017. **9**(2).
15. Von Noorden, G., *Amblyopia: a multidisciplinary approach. Proctor lecture*. Investigative ophthalmology & visual science, 1985. **26**(12): p. 1704-1716.
16. Koçak, G. and Y. Duranoğlu, *Ambliyopi ve tedavisi*. Turk J Ophthalmol, 2014. **44**: p. 228-236.
17. FAKÜLTESİ, T. and G.H.A. DALI, *STRABİSMUS OLGULARINDA RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ*.
18. Williams, C., *Amblyopia*. BMJ clinical evidence, 2009. **2009**.
19. Akyol, N., et al., *Elazığ İl Merkezinde Ambliyopi ve Ambliyojenik Faktörlerin Prevalansı Üzerine Bir Çalışma*. Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology, 2000. **9**(2): p. 77-82.
20. Demirel, S., et al., *Strabismus Prevalence in Primary Schools' Children in Malatya*. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2012. **2**: p. 39-41.
21. Tsiaras, W.G., et al., *Amblyopia and visual acuity in children with Down's syndrome*. British journal of ophthalmology, 1999. **83**(10): p. 1112-1114.
22. O'Connor, A., et al., *Strabismus in children with birth weight less than 1,701 g*. Evidence-Based Eye Care, 2003. **4**(1): p. 44-45.

23. Ozgur, O.R., et al., *Prevalence of amblyopia in children undergoing nasolacrimal duct irrigation and probing*. Indian journal of ophthalmology, 2013. **61**(12): p. 698.
24. Campbell, L.R. and E. Charney, *Factors associated with delay in diagnosis of childhood amblyopia*. Pediatrics, 1991. **87**(2): p. 178-185.
25. Woodruff, G., et al., *The presentation of children with amblyopia*. Eye, 1994. **8**(6): p. 623.
26. *American Academy of Ophthalmology, Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık*. 2010-2011: p. 42-49.
27. Duman, R. and H. Atilla, *Farklı ambliyopi tiplerinde klinik seyir ve tedaviye cevap*.
28. Hockfield, S. and P.J. Lombroso, *Development of the cerebral cortex: IX. Cortical development and experience: I*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1998. **37**(9): p. 992-993.
29. Epelbaum, M., et al., *The sensitive period for strabismic amblyopia in humans*. Ophthalmology, 1993. **100**(3): p. 323-327.
30. Von Noorden, G., *The near complex*. Binocular vision and ocular motility, 1996.
31. Duman, R. and H. Atilla, *Farklı Ambliyopi Tiplerinde Klinik Seyir ve Tedavi*. Turkish Journal of Ophthalmology/Turk Oftalmoloji Dergisi, 2013. **43**(5).
32. Martin, E., et al., *Visual processing in infants and children studied using functional MRI*. Pediatric Research, 1999. **46**(2): p. 135.
33. Elston, J. and C. Timms, *Clinical evidence for the onset of the sensitive period in infancy*. British journal of ophthalmology, 1992. **76**(6): p. 327-328.
34. Mintz-Hittner, H.A. and K.M. Fernandez, *Successful amblyopia therapy initiated after age 7 years: compliance cures*. Archives of ophthalmology, 2000. **118**(11): p. 1535-1541.

35. Rahi, J.S., et al., *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): p. 597-602.
36. Cleland, B., et al., *Normality of spatial resolution of retinal ganglion cells in cats with strabismic amblyopia*. The Journal of physiology, 1982. **326**(1): p. 235-249.
37. Kee, S.-Y., S.-Y. Lee, and Y.-C. Lee, *Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children*. Korean Journal of Ophthalmology, 2006. **20**(3): p. 177-181.
38. Miki, A., et al., *Optic disc measurements using the Heidelberg Retina Tomograph in amblyopia*. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ), 2010. **4**: p. 1025.
39. Von Noorden, G., M. Crawford, and R. Levacy, *The lateral geniculate nucleus in human anisometric amblyopia*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1983. **24**(6): p. 788-790.
40. von Noorden, G.K. and M.L. Crawford, *The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia*. Investigative ophthalmology & visual science, 1992. **33**(9): p. 2729-2732.
41. Crawford, M., et al., *Bilateral form deprivation in monkeys. Electrophysiologic and anatomic consequences*. 1991. **32**(8): p. 2328-2336.
42. Prusky, G.T., P.W. West, and R.M. Douglas, *Experience-dependent plasticity of visual acuity in rats*. European Journal of Neuroscience, 2000. **12**(10): p. 3781-3786.
43. Lunghi, C., D.C. Burr, and M.C. Morrone, *Long-term effects of monocular deprivation revealed with binocular rivalry gratings modulated in luminance and in color*. Journal of vision, 2013. **13**(6): p. 1-1.
44. ŞAHİN, T. and Y.B.J.O.T.D. ÖZKURT, *Çocuklarda Ambliyopi ve Ülkemizdeki Görme Tarama Programı*. **9**(2): p. 79-87.

45. Parisi, V., et al., *Electrophysiological detection of delayed postretinal neural conduction in human amblyopia*. Investigative ophthalmology & visual science, 2010. **51**(10): p. 5041-5048.
46. Balci, M.B.C., et al., *Factors affecting treatment success of staghorn calculi: stone burden or stone locations/Staghorn taslarinin tedavisinde basariyi etkileyen faktorler: Tas yuku ya da tas dagilimi*. Turkish Journal of Urology, 2011. **37**(3): p. 217-223.
47. Fox, R., et al., *Stereopsis in human infants*. Science, 1980. **207**(4428): p. 323-324.
48. Birch, E.E., J. Gwiazda, and R. Held, *Stereoacuity development for crossed and uncrossed disparities in human infants*. Vision research, 1982. **22**(5): p. 507-513.
49. Birch, E.E., J. Gwiazda, and R. Held, *The development of vergence does not account for the onset of stereopsis*. Perception, 1983. **12**(3): p. 331-336.
50. Birch, E., S. Shimojo, and R. Held, *Preferential-looking assessment of fusion and stereopsis in infants aged 1-6 months*. Investigative ophthalmology & visual science, 1985. **26**(3): p. 366-370.
51. Şaşılık, B.Ü., *4. baskı*. Ankara: Palme Yayıncılık, 1998: p. 229-246.
52. Lin, Z.-N., J. Chen, and H.-P. Cui, *Characteristics of corneal dystrophies: a review from clinical, histological and genetic perspectives*. International journal of ophthalmology, 2016. **9**(6): p. 904.
53. Sanaç, A.Ş., *Şaşılık ve Tedavisi.2.Baskı Ankara 2002*: p. 75-121,235- 267.
54. Held, R., E. Birch, and J. Gwiazda, *Stereoacuity of human infants*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1980. **77**(9): p. 5572-5574.
55. Petrig, B., et al., *Development of stereopsis and cortical binocularity in human infants: electrophysiological evidence*. Science, 1981. **213**(4514): p. 1402-1405.
56. Birch, E.E. and S. Salomão, *Infant random dot stereoacuity cards*. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus, 1998. **35**(2): p. 86-90.

57. Birch, E., et al., *Breast-feeding and optimal visual development*. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus, 1993. **30**(1): p. 33-38.
58. Richards, W., *Stereopsis and stereoblindness*. Experimental Brain Research, 1970. **10**(4): p. 380-388.
59. Wiesel, T.N. and D.H. Hubel, *Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens*. Journal of neurophysiology, 1965. **28**(6): p. 1029-1040.
60. Ing, M.R., *Outcome Study of Surgical Alignment before Six Months of Age for Congenital Esotropia*. Ophthalmology, 1995. **102**(12): p. 2041-2045.
61. WRIGHT, K., *High grade stereoacuity after early surgery for congenital esotropia*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993. **34**: p. 710.
62. Repka, M.X., et al., *The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years*. Archives of Ophthalmology, 2002. **120**(3): p. 281-287.
63. Vital-Durand, F. and L. Ayzac, *Tackling amblyopia in human infants*. Eye, 1996. **10**(2): p. 239.
64. Campos, E., *Amblyopia*. Survey of ophthalmology, 1995. **40**(1): p. 23-39.
65. Sanaç, A.Ş., *Şaşılık ve Tedavisi. 2. Baskı. Ankara. 2002: p. 75-121; 235-267*.
66. Ansons, A.M. and H. Davis, *Diagnosis and management of ocular motility disorders*. 2014: Wiley Online Library.
67. Fahle, M., *Naso-temporal asymmetry of binocular inhibition*. Investigative ophthalmology & visual science, 1987. **28**(6): p. 1016-1017.
68. Diamond, G.R., H.M. Eggers, and S.M. Podos, *Strabismus and pediatric ophthalmology*. 1993: Mosby.
69. Sjöstrand, J. and M. Abrahamsson, *Risk factors in amblyopia*. Eye, 1990. **4**(6): p. 787.

70. Diamond, G., *Ocular manifestastion-amblyopia*. Yanoff on CD-ROOM edition. Barcelona, Spain: Mosby international Ltd, 1996. **12**: p. 1-6.
71. Lubkin, V., et al., *Aniseikonia in relation to strabismus, anisometropia and amblyopia*. Binocular vision & strabismus quarterly, 1999. **14**(3): p. 203-207.
72. Weakley Jr, D.R., *The association between nonstrabismic anisometropia, amblyopia, and subnormal binocularity*. Ophthalmology, 2001. **108**(1): p. 163-171.
73. Donahue, S.P., *The relationship between anisometropia, patient age, and the development of amblyopia*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 2005. **103**: p. 313.
74. Lennerstrand, G. and A. Rydberg, *Results of treatment of amblyopia with a screening program for early detection*. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 1996. **74**(S219): p. 42-45.
75. Wong, T.Y., et al., *Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore*. Investigative ophthalmology & visual science, 2000. **41**(9): p. 2486-2494.
76. Phelps, W.L. and J. Muir, *Anisometropia and strabismus*. American Orthoptic Journal, 1977. **27**(1): p. 131-133.
77. Voo, I., D.A. Lee, and F.O. Oelrich, *Prevalences of ocular conditions among Hispanic, white, Asian, and black immigrant students examined by the UCLA Mobile Eye Clinic*. Journal of the American Optometric Association, 1998. **69**(4): p. 255-261.
78. Moore, B., S. Lyons, and J. Walline, *Hyperopic Infants' Study Group*. A clinical review of hyperopia in young children. J Am Optom Assoc, 1999. **70**: p. 215-24.
79. Sireteanu, R. and M. Fronius, *Different patterns of retinal correspondence in the central and peripheral visual field of strabimics*. Investigative ophthalmology & visual science, 1989. **30**(9): p. 2023-2033.

80. von Noorden, G.K., *Application of basic research data to clinical amblyopia*. Ophthalmology, 1978. **85**(5): p. 496-504.
81. Hubel, D.H. and T.N. Wiesel, *The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens*. The Journal of physiology, 1970. **206**(2): p. 419-436.
82. Noorden, G.v., *Amblyopia.: Multidisciplinary approach*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1985. **26**.
83. Erşan, İ., *Anizometropik ve strabismik ambliyop olgularda retina sinir lifi tabakasının optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi*. 2008, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi.
84. Sur, M., A.L. Humphrey, and S.M. Sherman, *Monocular deprivation affects X- and Y-cell retinogeniculate terminations in cats*. Nature, 1982. **300**(5888): p. 183.
85. Hubel, D., T. Wiesel, and S. LeVay. *Functional architecture of area 17 in normal and monocularly deprived macaque monkeys*. in *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1976. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
86. Crawford, M., et al., *Bilateral form deprivation in monkeys. Electrophysiologic and anatomic consequences*. Investigative ophthalmology & visual science, 1991. **32**(8): p. 2328-2336.
87. Wiesel, T.N. and D.H. Hubel, *Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye*. Journal of neurophysiology, 1963. **26**(6): p. 1003-1017.
88. GK, V.N., In: *Lampert R. (Eds). Binocular vision and ocular motility. 6 th ed. St Louis: CV Mosby Company*. 2002: p. 246-97.
89. GK., V.N., *Idiopathic amblyopia*. *Am J Ophthalmol* 1985 100: p. 214-117.
90. von Noorden, G.K., *Idiopathic amblyopia*. American journal of ophthalmology, 1985. **100**(1): p. 214-217.

91. Von Noorden, G., *Binocular Vision and Ocular Motility: Examination of Patient -III Sensory Signs Symptoms and Adaptation in Strabismus*. St. Louis: Mosby Co, 1990: p. 219-231.
92. McKee, S.P., et al., *The classification of amblyopia on the basis of visual and oculomotor performance*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1992. **90**: p. 123.
93. Kushner, B.J., *Functional amblyopia associated with abnormalities of the optic nerve*. Archives of Ophthalmology, 1984. **102**(5): p. 683-685.
94. Group, M.-E.P.E.D.S., *Prevalence and causes of visual impairment in African-American and Hispanic preschool children: the Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study*. Ophthalmology, 2009. **116**(10): p. 1990-2000. e1.
95. Dobson, V., et al., *Amblyopia in astigmatic preschool children*. Journal of Vision, 2002. **2**(10): p. 48-48.
96. Somer, D., et al., *Against-the-rule (ATR) astigmatism as a predicting factor for the outcome of amblyopia treatment*. American journal of ophthalmology, 2002. **133**(6): p. 741-745.
97. Von Noorden, G. and E. Campos, *Principles of nonsurgical treatment*. Binocular vision and ocular motility: theory and management of strabismus, 1996: p. 546-547.
98. Campos, E., C. Schiavi, and P. Benedetti. *Suppression alone is not the cause of amblyopia in strabismus*. in *INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE*. 1992. LIPPINCOTT-RAVEN PUBL 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106.
99. Kutschke, P.J., W.E. Scott, and R.V. Keech, *Anisometropic amblyopia*. Ophthalmology, 1991. **98**(2): p. 258-263.
100. Gordon, R.A. and P.B. Donzis, *Refractive development of the human eye*. Archives of ophthalmology, 1985. **103**(6): p. 785-789.



101. Spencer JB, M.M., *Refractive abnormalities in childhood. Ophthalmol Clin of North Am* 1990; 3: p. 265-79.
102. Foreword BY, P.M., *Paediatric Ophthalmology, second edition.* p. 13-28.
103. Abrahamsson, M. and J. Sjöstrand, *Contrast sensitivity and acuity relationship in strabismic and anisometropic amblyopia.* British journal of ophthalmology, 1988. **72**(1): p. 44-49.
104. Habeeb, S.Y., B.W. Arthur, and W. Martin, *The effect of neutral density filters on testing in patients with strabismic amblyopia.* Canadian Journal of Ophthalmology, 2012. **47**(4): p. 348-350.
105. Christoff, A., et al., *Distance versus near visual acuity in amblyopia.* Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2011. **15**(4): p. 342-344.
106. Yang, G., M. Liao, and L. Liu, *Contrast sensitivities of the fellow eyes in children with anisometropic and strabismic amblyopia.* Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Sichuan University. Medical science edition, 2010. **41**(4): p. 652-655.
107. Donahue, S.P., et al., *Automated perimetry in amblyopia: a generalized depression.* American journal of ophthalmology, 1999. **127**(3): p. 312-321.
108. Bradley, A., et al., *A comparison of color and luminance discrimination in amblyopia.* Investigative ophthalmology & visual science, 1986. **27**(9): p. 1404-1409.
109. Duranoglu, Y., *Optic nerve head topographic analysis and retinal nerve fiber layer thickness in strabismic and anisometropic amblyopia.* Annals of Ophthalmology, 2007. **39**(4): p. 291-295.
110. Aguirre, F., et al., *Comparison of normal and amblyopic retinas by optical coherence tomography in children.* European journal of ophthalmology, 2010. **20**(2): p. 410-418.

111. Ersan, I., et al., *Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with anisometropic and strabismic amblyopia using optical coherence tomography*. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus, 2012. **50**(2): p. 113-117.
112. Xu, J., et al., *Retinal nerve fibre layer thickness and macular thickness in patients with esotropic amblyopia*. Clinical and Experimental Optometry, 2013. **96**(3): p. 267-271.
113. Williams, C. and D. Papakostopoulos, *Electro-oculographic abnormalities in amblyopia*. British journal of ophthalmology, 1995. **79**(3): p. 218-224.
114. Odom, J.V., et al., *Visual evoked potentials standard (2004)*. Documenta ophthalmologica, 2004. **108**(2): p. 115-123.
115. Odom, J.V., et al., *ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update)*. Documenta ophthalmologica, 2010. **120**(1): p. 111-119.
116. GÜNDÜZ, M.K., et al., *Stargardt Hastalığının Elektrofizyolojik Özellikleri ve Bir Olguda Progresyonun Optik Koherens Tomografi, Elektroretinografi ve Elektrokülografi ile Araştırılması*. Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous, 2015. **23**(2).
117. Kolb, H., *The neural organization of the human retina*. Principles and practices of clinical electrophysiology of vision, 1991: p. 25-52.
118. Gündoğan, F.Ç., et al., *Pattern visual evoked potential test: our normal values*. GULHANE MEDICAL JOURNAL, 2005. **47**(4).
119. DeVoe, R., H. Ripps, and H. Vaughan Jr, *Cortical responses to stimulation of the human fovea*. Vision Research, 1968. **8**(2): p. 135-147.
120. Mtanda, A., et al., *Evaluation of colour vision, mesopic vision, visual evoked potentials and lightness discrimination in adult amblyopes*. Documenta ophthalmologica, 1986. **62**(3): p. 247-264.
121. Sanac, A. and P. Watson, *Restoration of the visually evoked potential to normal after intensive visual stimulation: a case report*. Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom, 1979. **99**(3): p. 455.

122. Arden, G., W. Barnard, and A. Mushin, *Visually evoked responses in amblyopia*. The British journal of ophthalmology, 1974. **58**(3): p. 183.
123. Bornstein, Y., " *Visual evoked response" in strabismus amblyopia*. Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde, 1976. **172**(2-3): p. 188-193.
124. Kubová, Z., et al., *Is the motion system relatively spared in amblyopia? Evidence from cortical evoked responses*. Vision Research, 1996. **36**(1): p. 181-190.
125. Yu, M., B. Brown, and M.H. Edwards, *Investigation of multifocal visual evoked potential in anisometropic and esotropic amblyopes*. Investigative ophthalmology & visual science, 1998. **39**(11): p. 2033-2040.
126. Campos, E., *Some functional abnormalities in amblyopia*. Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom, 1979. **99**(3): p. 413-418.
127. WANGER, P. and H.E. PERSSON, *Visual evoked responses to pattern-reversal stimulation in childhood amblyopia*. Acta ophthalmologica, 1980. **58**(5): p. 697-706.
128. Wildberger, H., *POTENTIALS (VEPs) AND VISUAL ACUITY IN AMBLYOPIA*. Techniques in Clinical Electrophysiology of Vision, 1982. **31**: p. 385.
129. Sjöström, A. and M. Abrahamsson, *Patterned light flash evoked short latency activity in the visual system of visually normal and in amblyopic subjects*. Acta ophthalmologica, 1994. **72**(2): p. 195-202.
130. Watts, P.O., et al., *Visual evoked potentials in successfully treated strabismic amblyopes and normal subjects*. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2002. **6**(6): p. 389-392.
131. Birch, E.E. and A.R. O'Connor. *Preterm birth and visual development*. in *Seminars in Neonatology*. 2001. Elsevier.
132. Celesia, G.G., *Role of clinical neurophysiology in assessing both normal and pathological processing of visual information*, in *Handbook of Clinical Neurophysiology*. 2005, Elsevier. p. 231-248.

133. Seren, B.B., *İşitme engellilerde görsel duyarlılığın uyandırılmış ve olaya bağlı uyandırılmış potansiyeller ile incelenmesi*. 2008, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi.
134. Sanaç, A.Ş., *Şaşılık ve Tedavisi*. 2. Baskı. Ankara. 2002: p. 75-121: 235-267.
135. H., A., *Ambliyopi ve tedavisi*. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2010;3. 2010: p. 1-8.
136. Kushner, B.J., *Discussion by*. *Ophthalmology*, 2003. **8**(110): p. 1637-1638.
137. EE.Cass, *Types of strabismus occurring among Indians and Eskimos of northwest territories, in Shephard R (ed). Circumpolar Health. Toronto, Health and Welfare Canada, Medical Services Branch, Northwest Territories Region. Toronto, University of Toronto Pres* 1976: p. 373-82.
138. Ingram, R., L. Gill, and T. Lambert, *Effect of spectacles on changes of spherical hypermetropia in infants who did, and did not, have strabismus*. *British journal of ophthalmology*, 2000. **84**(3): p. 324-326.
139. Cotter, S.A., et al., *Treatment of strabismic amblyopia with refractive correction*. *American journal of ophthalmology*, 2007. **143**(6): p. 1060-1063.
140. Rowe, F.J., *Clinical orthoptics*. 2012: John Wiley & Sons.
141. Yaşar, E., *Ambliyopide Son Durum/Amblyopia Last Status*. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2017. **39**(1): p. 117-121.
142. Roberts, C. and G. Adams, *Contact lenses in the management of high anisometropic amblyopia*. *Eye*, 2002. **16**(5): p. 577.
143. Wallace, D.K., et al., *Treatment of bilateral refractive amblyopia in children three to less than 10 years of age*. *American journal of ophthalmology*, 2007. **144**(4): p. 487-496.
144. Kulp, M.T., et al., *Effect of ocular alignment on emmetropization in children < 10 years with amblyopia*. *American journal of ophthalmology*, 2012. **154**(2): p. 297-302. e1.

145. Rivakani, F., et al., *The Sensitivity, Specificity and Predictive Values of Snellen Chart Compared to the Diagnostic Test in Amblyopia Screening Program in Iran*. International Journal of Pediatrics, 2015. **3**(6.2): p. 1125-1133.
146. Hiscox, F., et al., *Occlusion for amblyopia: a comprehensive survey of outcome*. Eye, 1992. **6**(3): p. 300.
147. Sanaç, A.Ş., *Şaşılık ve Tedavisi. 2. Baskı. Ankara. 2002: p. 75-121: 235-267*.
148. Stewart, C.E., et al., *Treatment dose-response in amblyopia therapy: the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS)*. Investigative ophthalmology & visual science, 2004. **45**(9): p. 3048-3054.
149. K.Pamukçu, *Şaşılıkların cerrahi dışı tedavi prensipleri. MN Oftalmoloji. 1997;4: p. 414-419*.
150. Stewart, C.E., et al., *Objectively monitored patching regimens for treatment of amblyopia: randomised trial*. Bmj, 2007. **335**(7622): p. 707.
151. Greenberg, M.F., *Patching regimens*. Ophthalmology, 2004. **111**(5): p. 1063-4; author reply 1064-6.
152. Repka, M.X., et al., *A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children*. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960), 2003. **121**(5): p. 603-611.
153. Scheiman, M.M., et al., *Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years*. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960), 2005. **123**(4): p. 437-447.
154. Wallace, D.K. and P.E.D.I. Group, *A randomized trial to evaluate 2 hours of daily patching for strabismic and anisometropic amblyopia in children*. Ophthalmology, 2006. **113**(6): p. 904-912.
155. Arikan, G., A. Yaman, and A.T. Berk, *Efficacy of occlusion treatment in amblyopia and clinical risk factors affecting the results of treatment*. Strabismus, 2005. **13**(2): p. 63-69.

156. Group, P.E.D.I., *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): p. 1632-1637.
157. Group, P.E.D.I., *The course of moderate amblyopia treated with atropine in children: experience of the amblyopia treatment study*. American journal of ophthalmology, 2003. **136**(4): p. 630-639.
158. Group, P.E.D.I., *Risk of amblyopia recurrence after cessation of treatment*. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2004. **8**(5): p. 420-428.
159. Group, P.E.D.I., *Randomized trial to evaluate combined patching and atropine for residual amblyopia*. Archives of Ophthalmology, 2011. **129**(7): p. 960-962.
160. Repka, M.X., et al., *Pilot study of levodopa dose as treatment for residual amblyopia in children aged 8 years to younger than 18 years*. Archives of ophthalmology, 2010. **128**(9): p. 1215-1217.
161. Yang, C.-I., et al., *Functional MRI of amblyopia before and after levodopa*. Neuroscience letters, 2003. **339**(1): p. 49-52.
162. Bhartiya, P., et al., *Levodopa-carbidopa with occlusion in older children with amblyopia*. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2002. **6**(6): p. 368-372.
163. Pandey, P., et al., *Effect of levodopa and carbidopa in human amblyopia*. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus, 2002. **39**(2): p. 81-89.
164. Leguire, L.E., et al., *Long-term follow-up of L-dopa treatment in children with amblyopia*. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus, 2002. **39**(6): p. 326-330.
165. Atilla H, E.N., *Gelişim dönemi sonrası uzun süreli Levodopa kullanımının görsel fonksiyonlara etkisi MN Oftalmoloji 2004;11(2)*. p. 157-161.
166. Gilven, S., et al., *Ambliyopi Tedavisinde CAM Gorme Uyaramnm Etkinligi. T. Oft. Gaz, 2007. 37: p. 149-55.*

167. AŞ., S., *Ambliyopi ve tedavisi. Şaşılık ve tedavisi. Ankara: Pelin ofset ve типо matbacılık Ltd.*. 2001: p. 83-93.
168. Polat, U., et al., *Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004. **101**(17): p. 6692-6697.
169. Wallace, M.P., et al., *Compliance with occlusion therapy for childhood amblyopia*. Investigative ophthalmology & visual science, 2013. **54**(9): p. 6158-6166.
170. Cleary, M., et al., *Assessment of a computer-based treatment for older amblyopes: the Glasgow Pilot Study*. Eye, 2009. **23**(1): p. 124.
171. Herbison, N., et al., *Interactive binocular treatment (I-BiT) for amblyopia: results of a pilot study of 3D shutter glasses system*. Eye, 2013. **27**(9): p. 1077.
172. Birch, E.E., et al., *Binocular iPad treatment for amblyopia in preschool children*. J aapos, 2015. **19**(1): p. 6-11.
173. Li, J., et al., *Dichoptic training improves contrast sensitivity in adults with amblyopia*. Vision research, 2015. **114**: p. 161-172.
174. Foss, A.J., *Use of video games for the treatment of amblyopia*. Current opinion in ophthalmology, 2017. **28**(3): p. 276-281.
175. Birch, E.E. and D.R. Stager, *The critical period for surgical treatment of dense congenital unilateral cataract*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1996. **37**(8): p. 1532-1538.
176. Nucci, P. and A.V. Drack, *Refractive surgery for unilateral high myopia in children*. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2001. **5**(6): p. 348-351.
177. Trief, D. and L.H. Suh, *Refractive Surgery in Pediatric Patients*. Current Ophthalmology Reports, 2017. **5**(3): p. 216-224.

178. Lin, X.-m., et al., *Long-term efficacy of excimer laser in situ keratomileusis in the management of children with high anisometropic amblyopia*. Chinese medical journal, 2009. **122**(7): p. 813-817.
179. Autrata, R. and J. Rehurek, *Laser-assisted subepithelial keratectomy and photorefractive keratectomy versus conventional treatment of myopic anisometropic amblyopia in children*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2004. **30**(1): p. 74-84.
180. Bienkowska, A., A. Starbuck, and A. Churchill, *The management of amblyopia in children: the results of a national survey of orthoptists*. International Journal of Ophthalmic Practice, 2014. **5**(2): p. 74-78.
181. Wallace, M., et al., *Monitored Occlusion Treatment Amblyopia Study (MOTAS) Cooperatives; Randomized Occlusion Treatment Amblyopia Study (ROTAS) Cooperatives. Compliance with occlusion therapy for childhood amblyopia*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(9): p. 6158-6166.
182. Barnes, G.R., et al., *Decreased gray matter concentration in the lateral geniculate nuclei in human amblyopes*. Investigative ophthalmology & visual science, 2010. **51**(3): p. 1432-1438.
183. Hess, R.F., et al., *Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia*. European Journal of Neuroscience, 2009. **29**(5): p. 1064-1070.
184. Wandell, B.A., S.O. Dumoulin, and A.A. Brewer, *Visual field maps in human cortex*. Neuron, 2007. **56**(2): p. 366-383.
185. Shaw, G.M., et al., *Epidemiologic characteristics of anophthalmia and bilateral microphthalmia among 2.5 million births in California, 1989–1997*. American journal of medical genetics Part A, 2005. **137**(1): p. 36-40.
186. Xiao, J.X., et al., *Detection of abnormal visual cortex in children with amblyopia by voxel-based morphometry*. American journal of ophthalmology, 2007. **143**(3): p. 489-493.



187. Li, Q., et al., *Grey and white matter changes in children with monocular amblyopia: voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study*. British Journal of Ophthalmology, 2013. **97**(4): p. 524-529.
188. Duan, Y., et al., *The structural properties of major white matter tracts in strabismic amblyopia*. Investigative ophthalmology & visual science, 2015. **56**(9): p. 5152-5160.
189. Allen, B., et al., *Altered white matter in early visual pathways of humans with amblyopia*. Vision research, 2015. **114**: p. 48-55.
190. Mendola, J.D., et al., *Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia*. Human brain mapping, 2005. **25**(2): p. 222-236.
191. Chen, W.W., et al., *Structural brain abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma: a study with 3T MR imaging*. Investigative ophthalmology & visual science, 2013. **54**(1): p. 545-554.
192. Purcell, E.M., H.C. Torrey, and R.V. Pound, *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*. Physical review, 1946. **69**(1-2): p. 37.
193. Proctor, W. and F. Yu, *The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound*. Physical Review, 1950. **77**(5): p. 717.
194. Kaya, T., B. ADAPINAR, and Y. ÖZKAN, *Temel radyoloji tekniği*. Nobel Kitabevi, İstanbul, 1997.
195. Lee S.H., R.K., Zimmerman R.A., *Cranial MRI and CT. In: Physics and Instrumentation: Magnetic Resonance Imaging*. The McGraw-Hill Companies, 1999: p. 45-75.
196. Oyar, O., *Gülsoy UK Tibbi görüntüleme fiziği*. Ankara: Rekmay, 2003: p. 235-66.
197. Van der Knaap, M.S. and J. Valk, *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. 2005: Springer Science & Business Media.

198. Salibi, N. and M.A. Brown, *Clinical MR spectroscopy: first principles*. 1998: Wiley-Liss New York:.
199. Edelman R, Z.M., Hesselink JR., *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: p. 3-379.
200. Yaman, A., et al., *Beyin tümörlerinin MR spektroskopisi ile değerlendirilmesi*. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji, 2000. **6**: p. 275-282.
201. Warren, K.E., *NMR spectroscopy and pediatric brain tumors*. The oncologist, 2004. **9**(3): p. 312-318.
202. Danielsen, E.R. and B. Ross, *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases*. 1999: CRC Press.
203. Moore, G.J., *Proton magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology*. Pediatric radiology, 1998. **28**(11): p. 805-814.
204. Zimmerman, R.A. and Z.J. Wang, *The value of proton MR spectroscopy in pediatric metabolic brain disease*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**(10): p. 1872-9.
205. Angelie, E., et al., *Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic imaging study*. American Journal of Neuroradiology, 2001. **22**(1): p. 119-127.
206. Smith, J., et al., *Proton magnetic resonance spectroscopy of brain-stem lesions*. Neuroradiology, 2002. **44**(10): p. 825-829.
207. Alkan, A., et al., *Adrenolökodistrofi: tek voksel MR spektroskopisi bulguları*. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 10: 200, 2004. **203**.
208. Kanamori, M., et al., *201 Tl-SPECT, 1 H-MRS, and MIB-1 labeling index of central neurocytomas: three case reports*. Acta neurochirurgica, 2002. **144**(2): p. 157-163.
209. İncesu, L., *Proton MR-Spektroskopisi ve kraniyal patolojilerde klinik uygulamalar*. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji, 1998. **4**: p. 305-311.

210. Hunter, J.V. and Z.J. Wang, *MR spectroscopy in pediatric neuroradiology*. Magnetic resonance imaging clinics of North America, 2001. **9**(1): p. 165-89, ix.
211. Haki, C., et al., *Proton magnetic resonance spectroscopy study of bilateral thalamus in juvenile myoclonic epilepsy*. Seizure, 2007. **16**(4): p. 287-295.
212. Gutowski, N., et al., *Oligodendroglial gliomatosis cerebri: 1 H-MRS suggests elevated glycine/inositol levels*. Neuroradiology, 1999. **41**(9): p. 650-653.
213. Castillo, M., J.K. Smith, and L. Kwok, *Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas*. American Journal of Neuroradiology, 2000. **21**(9): p. 1645-1649.
214. Alkan, A., et al., *Early-and late-state subacute sclerosing panencephalitis: chemical shift imaging and single-voxel MR spectroscopy*. American Journal of Neuroradiology, 2003. **24**(3): p. 501-506.
215. Erden, İ., *Kraniyospinal manyetik rezonans*. M. Ağildere: Proton manyetik rezonans spektroskopisi. Manyetik rezonans derneği, 2003: p. 165-73.
216. Mark, L.P., et al., *Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging*. American journal of neuroradiology, 2001. **22**(10): p. 1813-1824.
217. Zimmerman, R.A. and Z.J. Wang, *The value of proton MR spectroscopy in pediatric metabolic brain disease*. American journal of neuroradiology, 1997. **18**(10): p. 1872-1879.
218. Sibtain, N., F. Howe, and D. Saunders, *The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours*. Clinical radiology, 2007. **62**(2): p. 109-119.
219. Castillo, M., L. Kwok, and S.K. Mukherji, *Clinical applications of proton MR spectroscopy*. American journal of neuroradiology, 1996. **17**(1): p. 1-15.
220. E., T., *Klinik Radyoloji. 2. Baskı*. Ankara: Nobel & Güneş Basım; . 2008: p. 106-151.

221. Brown, H.D., et al., *Using magnetic resonance imaging to assess visual deficits: a review*. 2016. **36**(3): p. 240-265.
222. Rucker, J.C., et al., *Detection of lactate in the human vitreous body using proton magnetic resonance spectroscopy*. 2003. **121**(6): p. 909-911.
223. Hubel, D.H. and T.N.J.T.J.o.p. Wiesel, *Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex*. 1968. **195**(1): p. 215-243.
224. Headon, M. and T.J.J.o.a. Powell, *Cellular changes in the lateral geniculate nucleus of infant monkeys after suture of the eyelids*. 1973. **116**(Pt 1): p. 135.
225. von Noorden, G.K.J.I.O. and V. Science, *Histological studies of the visual system in monkeys with experimental amblyopia*. 1973. **12**(10): p. 727-738.
226. von Noorden, G.K., P.R.J.I.o. Middleditch, and v. science, *Histology of the monkey lateral geniculate nucleus after unilateral lid closure and experimental strabismus: further observations*. 1975. **14**(9): p. 674-683.
227. Hubel, D.H. and T.N.J.T.J.o.p. Wiesel, *The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens*. 1970. **206**(2): p. 419-436.
228. Hess, R.F., et al., *Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia*. 2009. **29**(5): p. 1064-1070.
229. Li, X., et al., *Effective connectivity anomalies in human amblyopia*. 2011. **54**(1): p. 505-516.
230. Merabet, L.B. and A.J.N.R.N. Pascual-Leone, *Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change*. 2010. **11**(1): p. 44.
231. Voss, P.J.F.i.p., *Sensitive and critical periods in visual sensory deprivation*. 2013. **4**: p. 664.
232. Noppeney, U.J.N. and B. Reviews, *The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain*. 2007. **31**(8): p. 1169-1180.

233. Weaver, K.E., et al., *Neurochemical changes within human early blind occipital cortex*. 2013. **252**: p. 222-233.
234. Hensch, T.K.J.N.R.N., *Critical period plasticity in local cortical circuits*. 2005. **6**(11): p. 877.
235. Coullon, G.S., et al., *Neurochemical changes in the pericalcarine cortex in congenital blindness attributable to bilateral anophthalmia*. 2015. **114**(3): p. 1725-1733.
236. Watkins, K.E., et al., *Language networks in anophthalmia: maintained hierarchy of processing in 'visual' cortex*. 2012. **135**(5): p. 1566-1577.
237. Angelie, E., et al., *Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic imaging study*. 2001. **22**(1): p. 119-127.
238. Hunter, J.V. and Z.J.J.M.r.i.c.o.N.A. Wang, *MR spectroscopy in pediatric neuroradiology*. 2001. **9**(1): p. 165-89, ix.
239. Dai, H., et al., *Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3T MR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma*. 2011. **32**(7): p. 1347-1353.
240. Gupta, N., et al., *Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging*. 2009. **93**(1): p. 56-60.

## 8. EKLER

### Ek-1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996 / 238

03.10.2018

KONU :03 10.2018 Tarih ve 204 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Prof. Dr. Fatma YÜLEK  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz “Ambliyopide Kraniyal MR Görüntüleme” isimli Dr.Semih ÖNER’in tez çalışması **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzman görüşü alınarak** Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun **03.10.2018** tarih ve **204** sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur

(13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan “İlaç Ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” gereği klinik araştırmaların etik kurul onayı alındıktan sonra yılda en az bir ara raporunun, araştırma sonlandırıldıktan sonra bir yıl içerisinde sonuç raporunun Etik Kurula geri bildirimini gerekmektedir. Gerekli bildirim yapmayanların sonraki Etik Kurul başvuruları kabul edilmeyecektir.)

Bilgilerinize rica ederim

Yrd. Doç Dr. Halil KARA  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul  
Başkanı

## Ek-2. Özgeçmiş

<b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>	
Adı Soyadı	Semih ÖNER
Doğum tarihi	19.09.1989
Doğum yeri	İzmit
Medeni hali	Evli
Uyruğu	T.C.
Adres	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
Tel	0536 392 9480
Faks	
E-mail	drsemihoner@gmail.com
<b>EĞİTİM</b>	
Lise	24 Kasım Anadolu Lisesi
Lisans	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yüksek lisans	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Doktora	
<b>YABANCI DİL BİLGİSİ</b>	
İngilizce	Orta düzey
<b>ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR</b>	
Türk Oftalmoloji Derneği	