

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE DOĞAN BEBEKLERDE RETİNOPATİ GELİŞİM
SIKLIĞI VE TEDAVİ SONUÇLARI**

Dr. Emine ÇİNİCİ

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Orhan BAYKAL**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2009**

İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
A-Tarihçe.....	2
B-Epidemiyoloji	3
C-Patogenez.....	4
D-Risk Faktörleri.....	9
E-Sınıflama	16
F-Komplikasyonlar	24
G-Ayrıcı Tanı	26
H-Tedavi	28
I-Hasta Takibi.....	35
J-Prognoz.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ.....	61
7. KAYNAKLAR	62

ONAY YAZISI

Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Emine Çinici'nin **“Prematüre Doğan Bebeklerde Retinopati Gelişim Sıklığı ve Tedavi Sonuçları”** konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığınca görüşülmüş ve 13.02.2009 tarih, 1 sayılı oturumunun 17 no'lu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığınca 15.04.2009 tarih, 1 sayılı oturumunun 7 no'lu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları A.B.D’da yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince ve yaptığım tez çalışmalarım sırasında bana her konuda destek vererek değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde katkıları bulunan hocalarım sayın Prof. Dr. Orhan BAYKAL, Prof. Dr. İbrahim KOÇER, Yrd. Doç. Dr. İlknur Akyol Salman, Yrd. Doç. Dr. Orhan Ateş’e ve Prof.Dr. Gülay Güllülü’ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda bulunduğum süre içinde her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm çalışma arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve klinik personeline ayrıca teşekkürler ediyorum.

Çalışmalarımın her aşamasında bana sonsuz sabır ve destek gösteren eşim ve aileme de manevi desteklerinden ötürü teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Emine ÇİNİCİ

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde takip ettiğimiz prematüre bebeklerdeki retinopati gelişim sıklığının saptanması ve ROP(Retinopathy of Prematurity) gelişen olgularda uygulanan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2005 – Haziran 2009 tarihleri arasında kliniğimizde düzenli takipleri yapılan 750 prematüre infant çalışmaya alındı. Tüm hastalara ilk muayeneleri doğumdan sonra 1.ayda yapıldı. Hastalar 44. haftalarını doldurana kadar takibe alındı. Threshold hastalık gelişenlere lazer fotokoagülasyon uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 750 prematüre infantın 179'unda (% 23,8) çeşitli evrelerde ROP tespit edildi. Bu vakaların 108 tanesi (% 14.4'ü) Evre I ROP, 44 tanesi (% 5.8'i) Evre II ROP, 27 tanesi (% 3.6'sı) Evre III ROP olarak tespit edildi. Alt grup incelemelerinde 1500 gramdan ağır bebeklerde % 12,3, 1250-1500 gram arasında doğanlarda % 16.4, 1001- 1250 gram arasında doğanlarda % 34.8, 1000 gram altında doğan bebeklerinse % 77.7'sinde ROP izlendi. 32 hafta ve daha büyük doğum ağırlıklı bebeklerin % 15.7'sinde, 28-31 hafta arasında doğan bebeklerin % 26.2'sinde, 28 hafta ve altında doğan bebeklerin ise % 82.5'unda ROP gelişti. Evre I ROP'ların hepsinde, Evre II ROP'ların % 90'nında spontan regresyon izlenirken Evre III POP'lu olguların 4 tanesinde (% 14.8) regresyon izlendi. Threshold hastalık gelişen 23 olguya lazer fotokoagülasyon uygulandı ve % 86.9 oranında başarılı sonuç elde edildi.

Sonuç: Çalışmamızda ROP sıklığı % 23,8 olarak saptandı. 28 haftadan küçük ve 1000 gramın altında doğan infantlarda daha yüksek oranda ROP izlendi. Evre I ve II ROP' da yüksek oranda spontan regresyon izlenirken threshold hastalık gelişen Evre III ROP' larda lazer fotokoagülasyon ile başarılı sonuçlar alındı.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, lazer fotokoagülasyon

SUMMARY

Aim: To determine the prevalence of development of retinopathy in premature infants we followed up in our clinic and to evaluate the efficacy of the treatment applied to the cases in whom ROP(Retinopathy of Prematurity) occurred

Material and Method: 750 premature infants followed regularly in our clinic between the dates September 2005 and June 2009 were included in the study. The first examinations for all the patients were made the first month after the born. The patients were taken to the follow until they completed 44. Weeks. Laser photocoagulation was applied to those in whom threshold disease developed.

Results: ROP in various stages was detected in 179 of 750 premature infants included in the study(23,8 %). 108 of these cases were detected as ROP stage I and 44 of them were ROP stage II and 27 of them were ROP III. In the investigation of subgroups, ROP was observed in the infants heavier than 1500 gr 12,3 %, in those between 1250-1500 gr 16,4 % and in those between 1001-1250 gr 77,7 %. ROP occurred in 15,7 % of the infants 32 weeks and heavier labor weight, 26,2 % of the infants being born between 28-31 weeks and 82,5 % of the infants being born 28 week or under 28 weeks. While spontaneous regression was followed in all stage I Rops, 90 % of stage II ROPs and four of the cases with stage III ROP indicated regression(14,8 %). Laser photocoagulation was applied to 23 cases in whom threshold disease occurred and successful result at the rate of 86,9% was obtained.

Conclusion: In our study, the prevalence of ROP was detected as 23,8 %. In the infants over 1000 grams and under 28 weeks, ROP was observed at higher rate. While high rate spontaneous regression was followed in stage I and stage II ROP, thanks to laser photocoagulation, successful results were obtained in the cases stage III ROP in whom threshold disease occurred.

Key Words: Retinopathy of prematurity, Laser photocoagulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre Retinopatisi (Retinopathy of prematurity= ROP), erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen, patogenezi tam olarak bilinmeyen retinal damarların normal olmayan proliferasyonu ile seyreden ve Terry tarafından 1940 yılında tanımlanan proliferatif vitreoretinopatidir(1). Hastalığın patogenezi birçok neden suçlanmıştır. Bunların başında düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşı, uzamış oksijen tedavisi ve immatür retinal damarların varlığı gelmektedir. Ayrıca A ve E vitamini yetersizliği, kan değişimi, respiratuvar distres sendromu (RDS), tekrarlayan apne, bradikardi, hiperkapni, patent duktus arteriosus (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD), sepsis, genetik yatkınlık gibi birçok farklı sebebin hastalığın gelişiminde ve prognozunda rol oynadığı belirtilmektedir. Son yıllarda yeni doğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak tüm dünyada ROP insidansında bir artış izlenmektedir. Türkiye’de ROP insidansı % 26,4-31,8 olarak bildirilmektedir. Tedavi edilmediği takdirde tam körlük veya miyopi, strabismus, ambliyopi, makula ektopisi, retina dekolmanı, açı kapanması glokomu, pupilla bloğu gibi ciddi komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır. ROP’un tedavisinde, prematüre doğum eyleminin geciktirilmesi, sepsis gelişimini önleyici tedbirlerin alınması, iyi monitörize edilmiş oksijen tedavisi, E vitamini uygulamaları gibi önleyici yaklaşımlar uygulanır. Oluşan retinopatinin ilerlemesini engellemek için periferik avasküler retinanın ablasyonuna dayanan kriyoterapi ve lazer tedavileri, ilerleme engellenememiş ve retina dekolmanı gelişmiş vakalarda ise skleral çökeltme, vitrektomi gibi cerrahi tedaviler uygulanır.

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda takip ettiğimiz prematüre bebeklerdeki retinopati gelişim sıklığını ve tedavi sonuçlarımızı araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

A-TARİHÇE

Prematüre retinopatisi ilk kez 1942 yılında Theodore Terry tarafından “damarların ve fibroblastik dokunun lensin arkasında gelişmesi ve erken doğan bebeklerde körlük yapması” şeklinde tanımlanmış ve “retrolental fibroplazi” olarak isimlendirilmiştir. Sonraki 10 yıl içerisinde prematüre retinopatisi çocukluk çağı körlüklerinin en sık nedenleri arasında yerini almış ve 1942-1954 yılları arasında yaklaşık 10.000’ den fazla prematüre bebeğin kör olmasına yol açmıştır(1, 2, 3, 4, 5).

Prematüre bebekleri etkileyen bu epidemik körlüğün etiolojisinde başlangıçta ışığa maruz kalma, viral veya bakteriyel infeksiyon, anoksi, anemi, hiperkapni, elektrolit dengesizliği, vitamin eksikliği, hipervitaminozis, demir eksikliği, inek sütü kullanımı ve hormon eksikliği gibi pek çok faktör sorumlu tutulmuştur. Yenidoğanlarda oksijen desteğinin etiolojide etken olduğu ilk defa 1951 yılında Campbell tarafından öne sürülmüş ve 1940 - 1950 yılları arasında kontrolsüz oksijen desteği verilen prematüre infantlar arasında “1. Epidemik” dönemi yaşanmıştır. Araştırmacılar yüksek konsantrasyondaki oksijenin immatür retinada hasar oluşturarak neovaskülarizasyona ve görme kaybına sebep olduğunu göstermişlerdir(6, 7, 8, 9).

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında yüksek oksijen konsantrasyonuna maruziyet ile prematüre retinopatisine benzer vasküler değişiklikler saptanmıştır. Bu nedenle 1960-1970 yılları arasında kullanılan oksijen dozu azaltılarak retinopati sıklığında bir azalma yaşanmış ve bu durum “1. Sessiz period” olarak isimlendirilmiştir. Ancak yetersiz oksijen desteği alan preterm infantlarda mortalite ve morbidite de artış izlenmiştir(10, 11). Oksijen desteği alan preterm infantlarda kan gazı takip edilerek parsiyel oksijen basıncı kontrol altına alınmış ve bununla retinopati önlenmeye çalışılmıştır. Ancak çalışmalardan istenen sonuç elde edilememiş ve retinopati sıklığı artmaya devam etmiştir. 1970’li yıllarda yapılan çalışmalarda parsiyel oksijen basıncı seviyeleri ile prematüre retinopatisi arasındaki ilişki araştırılmış ve oksijen kullanım süresinin retinopati gelişimi ile ilişkili olduğu ancak parsiyel oksijen basıncı ve basınçdaki dalgalanmalarla ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda prematüre retinopatisi ile en güçlü ilişkinin düşük doğum ağırlığı ve doğum haftası

olduğu görülmüştür(12, 13, 14).

1970 - 1980 yılları arasında mekanik ventilatör desteğinin yaygınlaşması, 750-999 gr ağırlığındaki preterm infantların yaşatılması sonrasında “2. Epidemiyoloji” dönemi yaşanmıştır. Buna karşın yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi, antenatal steroid kullanımı ve postnatal sürfaktan uygulanmasına bağlı olarak 1990-2000 yılları arasında retinopati sıklığında belirgin azalma görülmüş ve bu dönem “2. Sessiz period” olarak adlandırılmıştır(3, 4, 15, 16, 17).

Günümüzde yetersiz antenatal izlem oranlarının prematüre doğum oranında artışa yol açması ve temel yenidoğan bakım koşullarının düşük doğum ağırlıklı(≤ 1500 gr) bebeklerin yaşatılabilmesini sağlayacak düzeyde olması fakat morbititelerini önleyecek kalitede bulunmamasından dolayı Latin Amerika(4, 18), Doğu Avrupa(19) ve Asya(4, 20) ülkeleri gibi orta düzeyde gelişmiş ülkelerde “3. Epidemiyoloji” yaşanmaktadır.

B-EPİDEMİYOLOJİ

Çalışmalarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen infantlarda % 11-60 oranında prematüre retinopatisi geliştiği saptanmıştır. Phelps 1979 yılında A.B.D.’de yaklaşık 546 bebekte ROP’ a bağlı körlük görüldüğünü ifade etmiştir(164). Fielder ve arkadaşları 1700 gram veya altında doğan 572 bebekte yaptıkları çalışmada akut ROP insidansını % 50.9 olarak tespit etmişler ve hastalığın insidans ve şiddetinin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş azaldıkça arttığını ifade etmişlerdir(165). Campbell ve arkadaşları(166) yeni doğan yoğun bakım ünitesinde inceledikleri ve çalışmaya aldıkları 2484 bebekten 72 tanesinde (% 2,9) akut ROP geliştiğini göstermişlerdir. ROP gelişen 72 bebeğin 60’sının (% 83) 1500 gramın altında olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada 1000 gramın altındaki bebeklerde akut ROP insidansı (% 28), 1001-1500 gram arasında olan bebeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla (% 10,1) bulunmuştur. ROP’a sekonder olarak gelişen körlük insidansına baktığımızda ise Campbell ve arkadaşlarının 2484 bebek ile yaptıkları çalışmada bu oran 1000 gramın altındaki bebeklerde % 4,5, 1000-1500 gram arasındaki bebeklerde ise % 1,2 olarak bulunmuştur.

Prematüre retinopatisinde kriyoterapi ile ilgili prospektif, randomize, çok merkezli en geniş çalışmada (CRYO-ROP) doğum ağırlığı 1251 gr’dan küçük 4099

yenidoğan incelenmiş ve bir veya iki gözde herhangi bir evredeki ROP sıklığı % 65.8 olarak bildirilmiştir(17). Doğum ağırlığı 750 gr'dan küçük olan yenidoğanların % 90'ında ROP bulunurken, doğum ağırlığı 750-999 gram olanların % 78'inde ve doğum ağırlığı 1000- 1250 gr arasında olanların ise % 47'sinde ROP tespit edilmiştir. Aynı çalışmada gebelik yaşı 31 haftadan büyük olan yenidoğanların % 29.5'inde ve gebelik yaşı 28-31 hafta olanların % 55.3'ünde ROP geliştiği bildirilirken, gebelik yaşı 27 hafta ve altında olan yenidoğanların ise % 83.4'ünde ROP tespit edilmiştir.

Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity [ETROP]), doğum ağırlığı 750 gr'ın altında olan yenidoğanların % 92.7'sinde, doğum ağırlığı 750-999 gr olanların % 75.8'inde ve doğum ağırlığı 1000-1250 gr olan yenidoğanların ise % 43.7'sinde ROP geliştiği bildirilmiştir(21, 22). Doğum ağırlığı 1251 gr'dan az olan tüm yenidoğanlar için ROP sıklığı % 68 olarak bildirilmektedir. Gebelik yaşı 27 hafta ve altında olan yenidoğanların % 89'unda ROP bulunurken, 28-31 hafta gebelik yaşı olanlarda % 51.7, gebelik yaşı 32 hafta ve üzerinde olan yenidoğanlarda ise % 14.2 oranında ROP görülmüştür.

Her iki çalışmada da ROP sıklığı benzer olup, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı arttıkça sıklık azalmaktadır. Bazı yeni çalışmalarda (24, 25) CRYO-ROP ve ETROP çalışmalarına (21, 22, 26) göre daha düşük oranlarda ROP sıklığı bildirilmiştir. Bazı başka çalışmalarda ise çok immatür ve yüksek riskli yenidoğanlarda aynı oranda, hatta daha yüksek sıklıkta ROP geliştiği bildirilmektedir(21, 23, 27, 28, 29). Bu durum, modern neonatoloji yöntemlerindeki ilerlemelere bağlı olarak ileri derecede immatür olup daha önce yaşamayan yenidoğanların sağ kalım oranlarının artması sonucu olabilir. Çalışmalardaki düşük sıklık değerleri ise çalışmaya alınan yenidoğan sayısının yetersiz sayıda olmasına bağlı olabilir.

C-PATOGENEZ

Normal Matürasyon:

Embriyonik retina fetal gelişimin 4. ayına kadar vaskülerdir. Bu dönemde gelişen lens ve ön segmenti hyaloid arter besler. Hyaloid arter başlangıçta hiçbir yan dal

vermediği için gelişmekte olan retina koroidal damarlardan difüzyon yolu ile beslenir.

Normal insan retinal vasküler gelişimi 2 fazda gerçekleşir. İlk faz endotelial prekürsör hücrelerden kan damarlarının oluştuğu “vaskülogenezis” tir. Postmenstrüel 14-15. haftalarda mezenşimal kökenli içsi hücreler optik sinir başından mitozla çoğalarak retinanın sinir lifi tabakasına doğru göç etmeye başlar. Işınsal tarzda göç eden hücreler ora serrataya doğru ilerleyen çevresel bir önlük oluşturur. İçsi hücreler nöroglial hücrelerdir ve fonksiyonları retinanın damar yapısı gelişene kadar retinaya enerji sağlamaktır. Daha posterior da bu hücreler kordonlar oluşturur ki bu kordonlar sonradan primitif vasküler tüplere dönüşecektir. İçsi hücreler retina periferine ya da foveal zona göç etmezler ve normal gelişimde postmenstrüel 21. haftadan sonra görülmezler. Vasküler Endotelial Büyüme faktörü (VEGF) aracılığı ile doku hipoksisi sonucu kan damarı oluşumu retinal vasküler gelişimin bu fazında önem arz etmektedir(31).

İnsan retinal vasküler gelişiminin ikinci fazı “anjiogenezis” vasıtasıyla olmaktadır. Anjiogenezis var olan kan damarlarından tomurcuklanma ile yeni kan damarları oluşumu demektir. Postmenstrüel 17-18. haftadan itibaren anjiogenezis ile radial kan damarları arasında ve retinal vasküler gelişimin periferal ucundan kapiller ağlar oluşmaya başlar. Anjiogenezis ile oluşan kapillerler başlangıç uçlarında uzantılar gösterir ve var olan diğer kapillerlere ve daha büyük kan damarlarına doğru filizlenirler. Postmenstrüel 25. haftadan sonra retinal kapillerlerin başlangıç uçlarında arteriyel ve venöz damarları birleştiren birçok bağlantı mevcuttur. Bu kapillerler destekleyici glial astrositlerle yakından ilişkilidir. Bu astrositler postmenstrüel 18-25. haftalar arasında retina periferine doğru ilerlerler. İmmatür retinanın ora serrata'ya kadar tamamen vaskülarizasyonu nazalde yaklaşık 32. gebelik haftasında, daha geniş olan temporalde ise genellikle 40-42. haftalarda tamamlanır.

Anjiyogenez aracılı retinal vasküler gelişim, iç retinal vasküler sistemin periferal kısımlarından, dış retinal vasküler sistemin tamamından ve perifoveal vasküler sistemden sorumludur. Anjiyogenezis relatif doku hipoksisi ile harekete geçiyor gibi görünmektedir. Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör -1 (HIF-1) Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) için transkripsiyon etkeni olarak rol oynayan nükleer bir proteindir. Normal doku koşullarında HIF hızlı bir biçimde yıkılır fakat hipoksik

koşullarda yıkım zamanı uzar böylece nükleustaki miktarı artar. VEGF primer olarak retinal astrositlerden ve Müller hücrelerinden salgılanır. Retinal vasküler sistemin oluşumunda astrositler endotelial hücrelerle yakından ilişkilidir. VEGF endotelial hücre anjinogenezisini uyarır. Oksijen terapisine bağlı relatif hiperoksi gibi HIF seviyelerini düşüren herhangi bir postnatal faktör anjiyogenezis aracılı retinal vasküler gelişimi zayıflatır ve dolayısıyla geciktirir.

ROP'un önceki hayvan modelleri hastalığın patogenezinde o zamanki yaklaşımı yansıtmaktaydı. 1950'lerde sınırlandırılmamış oksijen terapisi prematüre neonatallerin tedavisinde kullanılırdı ve o zamanlarda kedi yavrusu modelleri sürekli yüksek oksijen seviyelerine maruz bırakılıp retinal vazobliterasyon meydana getirilmekteydi. Daha sonra büyük postnatal yaşlardaki infantlar oda havasında bakılmaktaydı ve retrolental fibroplazi gelişmekteydi. Oksijene maruz bırakıldıktan sonra oda havasına bırakılan kedi yavrusu modellerinde bir vazoproliferatif cevap gözlenmiştir. Birçok hayvan modeli örneği bu yaklaşımı veya birbiri ardına gelen relatif ekstrem hipoksik ve hiperoksik periyotları kullanmıştır.

Ancak artık bu ekstrem koşullar klinik prematüriteyi modellememektedir. Son dönemde yapılan bir klinik vaka kontrol çalışması göstermiştir ki ROP hayatın ilk 2 haftasındaki transkutanöz oksijen "değişkenliğiyle" ilişkilidir halbuki çalışma sırasındaki maksimum ya da minimum oksijen seviyesiyle ilişkili değildir(31, 36). Bu bilgiyi kullanarak ROP patogenezinin daha iyi anlamak için bir rat yavrusu modeli geliştirilmiştir. Rat yavruları doğumda immatürdür, postmenstrüel 28 haftalık olan prematüre bir yeni doğana denk gelir. Bir rat yavrusunun hayatının ilk 14 günü bir insan infantının 28 ile 40 hafta arasındaki postmenstrüel dönemine eşittir. "Endinburgh" modeli 6-10 kPa ile "normal" hedef transkutanöz oksijen seviyeleriyle takip edilen ve Evre IV ROP gelişen bir infanttın elde edilen inip-çıkan oksijen profilinden oluşmaktadır. Bu profil ile takip edilen rat yavruları bir bilgisayar kontrolündeki atmosferde, ortalama kan oksijen seviyeleri insan yenidoğanındaki 8 kPa 'a eşit olacak şekilde tutulmuştur. 14 gün sonra kontrol grubundakilerle kıyasla retinal vaskülarizasyon gecikmiştir. Gelişmekte olan kapiller yatağın kenarında anormal, immatür kan damarları görülmüştür. Gerçek neovaskülarizasyon meydana gelmemiştir. Değişken oksijen atmosferine maruz bırakılmanın dışında söz konusu yavruların diğer

tüm fizyolojik çevreleri normaldi. Deneyle göstermiştir ki, bir rat yavrusu modelinde değişken oksijen atmosferi tek başına klinik olarak ROP'da görülene benzer retinal vasküler sistem anormalliklerine neden olabilmektedir. Böylece ROP, retinal vasküler sistem gelişmekteyken anormal oksijen şartlarına maruziyet ile açıklanabilir.

Buna ek olarak, ortalama oksijen seviyeleri insan yenidoğanında 10 kPa'a denk gelecek şekilde hafifçe yükseltildiğinde retinal vasküler sistemde daha büyük anormallikler gözlenmiştir. Retinal vaskülarizasyon daha çok gecikmiş ve gelişmekte olan kapiller yatağın kenarında daha çok sayıda anormal kan damarları görülmüştür. Ortalama oksijen seviyeleri insan yenidoğanında 6 kPa'a denk gelecek şekilde hafifçe düşürüldüğünde ise retinal vaskülarizasyon normal olarak gerçekleşmiş kontrol grubuna kıyasla büyük bir fark gözlenmemiştir(149).

ROP'un patogenezi prematür doğumun retinal vaskülarizasyonun normal sürecini bozmakta olduğudur. Postnatal olarak gelişmekte olan retina daha az kararlı ve relatif olarak hiperoksik oksijen koşullarına maruz kalmaktadır. Hipoksi uyarısı altında olan retinal kan damarı gelişim stimülasyonu azalmaktadır. Retinal vaskülarizasyon süreci gecikmektedir. Ancak programlanmış retinal nöral hücre gelişimi proliferasyon, diferansiyasyon ve artmış metabolik aktivite ile devam etmektedir. Birkaç haftalık bir periyodun ardından periferik, avasküler retina kritik bir biçimde hipoksik hale gelmektedir. Artmış VEGF üretimi anormal anjiyogenezise yol açar. Bir yandan normal vaskülarizasyon sürecinin düzelmesi görülebilirken, kritik derecede ekstraretinal neovaskülarizasyon gelişebilir ki bu da retinal ayrılmaya ve körlüğe yol açar. Bu bağlamda ROP'un patolojisinde anahtar olay erken yaştaki gecikmiş vaskülarizasyondur. Bunu takip eden patolojik anjiyogenezis basitçe iskemik doku sonucu ortaya çıkan son ortak yoldur(150).

Bunula birlikte ROP patogenezindeki bu bakış açısı olayı gereğinden fazla basite indirgemekte ve klinik ROP'da görülen anomali çeşitliliğini açıklayamamaktadır. ROP patogenezinde retinal endotelial hücrelerde, astrositlerde, düz kas hücrelerinde, perisitlerde, mikrogliyalarda ve dopaminerjik amacrine-like hücre fonksiyolarında görülebilecek anormallikler henüz izah edilememektedir.

Vasküler endotelial büyüme faktörünün(VEGF) normal anjiogenezde ve

patolojik koşullarda ki retinada anormal neovaskülarizasyonda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. VEGF geni oksijen basıncına duyarlıdır ve hipoksi durumunda uyarılır. Gelişen retinada artan metabolik ihtiyaç retinal damarların önünde lokal fizyolojik bir hipoksiye neden olur. Oksijen bağımlı VEGF olgunlaşan avasküler retinada fizyolojik hipoksiye yanıt olarak astrositlerden ve mezenkimal iğsi hücrelerden salınır ve insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1) gibi bazı büyüme faktörleriyle beraber etkili olur. Prematüre bebeklerde doğumdan hemen sonra ve postnatal yaşamın ilk günlerinde maruz kalınan hiperoksi apoptoz ve aşırı kapiller regresyonla retinanın iskemik kalmasına neden olur(Dönem-1 hiperoksik vasoobliterasyon). Bu dönemde ek oksijen tedavisi hiperoksiyi artırıp mevcut damarlardaki vasoobliteratif evreyi ilerletir. Gelişmekte olan retinanın artan metabolik ihtiyacı immatür alanları daha hipoksik hale getirerek VEGF' ün aşırı üretimini uyarır ve retinada anormal vaskülarizasyona yol açar(Dönem-2 hipoksi – vasoproliferasyon).

IGF de VEGF'ün aktivasyonunun kontrol edilmesinde rol oynamaktadır. IGF-1 düşük düzeyde kalırsa damarlar gelişmez. İntrauterin olarak ikinci ve üçüncü trimesterde düzeyleri artan fetal IGF-1, başlıca plasenta tarafından üretilir. Bu nedenle oksijenden bağımsız IGF-1 ve oksijen bağımlı VEGF birbirini tamamlayıcı etki gösterir. Serum IGF-1 düzeyinin düşüklüğü ROP gelişimini öngörebilir ancak IGF-1 pek çok farklı dokudan salgılanmakta olup IGF-1'in serum düzeylerindeki düşüklük retinal hastalığın spesifik bir göstergesi olmaktan çok ROP riski taşıyan bebekler için genel bir gösterge olabilir. Sonuçta oksidatif bir zedelenme oluşmakta ve normal damar gelişimi engellenmektedir. Tüm bu mekanizmalar başlangıç döneminde hiperoksinin neden bu kadar önemli olduğunu ve oksijenin düzenlediği VEGF salgılanması sonucunda nasıl vasküler bozulma olduğunu açıklamaktadır(32).

Anormal Retinal Vasküler Gelişim

ROP'un oftalmoskopik morfolojisi hakkında flourescein anjiyografili veya anjiyografisiz birçok klinik çalışma yapılmıştır. ROP kabartısı(ridge) arteriovenöz şant damarları içermektedir. Bazı ağır vakalarda, nonperfüze kılcallarla ve yeni damarlarla birleşen alanlar ridge'in arkasında görülebilir. Plus disease posterior retinal arteriollerin bükülmesi ve posterior retinal venüllerdeki dilatasyon olarak görülür.

İnsanlardaki ROP histopatolojisi hakkındaki araştırmalar kısıtlı sayıdadır. Dallas'ta bir seri elektron mikroskopi çalışması yapılmış ve bu çalışma 1980'lerde yayınlanmıştır(150). Söz konusu seriler iç Őeklindeki “nc” hücrelerin anteriordan immatür vasküler hücrelerin “ardına” doğru g ettiklerini göstermiştir. Aktif ROP'da, iç hcrlerinde ultrastrüktürel değişimler gözlenmiştir. Miyofibroblastların ROP kabartısında retina düzleminden dışarıya doğru migrasyonları görülmüş ve bu hücrelerin takip eden kontraksiyonlarının retina dekolmanına yol açtığı izlenmiştir.

Bununla birlikte klinik olarak ROP görünümünün altında yatan selüler ve moleküler oluşumlar tam olarak anlaşılamamıştır. Evre I, II ve III ROP ' da görülen mezenşimal dokunun kabarıklığı immatür astrositlerden oluşmuş gibi görünmektedir ama astrosit proliferasyonunun ve diferensiyasyonunun nedeni ve gelişmekte olan endotelial hücrelerle olan anormal ilişkileri izah edilememiştir. Evre III ROP' da ekstraretinal neovaskülarizasyon görülmektedir. Hayvan modellerinde ve insan çalışmalarında astrositlerin normal destekleyici fonksiyonlarındaki kaybın ekstraendotelial hücre büyümesine yol açtığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır ve vitröz fibriller daha sonra damar gelişimi büyümesi için bir iskelet görevi grrlenir. Plus disease arteriyovenöz Őantlardan artmış kan akımı, sekrete edilen VEGF'in parakrin etkisi ve nitröz oksit (NO) otoregülasyon etkileri gibi faktörlerden kaynaklanabilmesine rağmen plus disease hakkındaki bilgiler kısıtlıdır(31).

D-RİSK FAKTÖRLERİ

1-Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı:

CRYO-ROP çalışmasında eşik hastalık (threshold) gelişimi için bağımsız risk faktörleri; beyaz ırk, düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşının küçük olması, çoğul gebelik ve araştırma merkezi dışında doğmuş olmak Şeklinde belirlenmiştir(4, 45). Her ne kadar ROP ile ilgili çok sayıda faktör bildirilmişse de düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşı dışındakiler konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Günümüzde ROP çok düşük gebelik haftalarında (24-27 hafta) ve ileri derece de düşük doğum ağırlığı (< 1000 gr) olan yenidoğanlarda daha sık ve daha Şiddetli biçimde karşımıza çıkmaktadır(4, 30). Doğum ağırlığı ve gebelik haftası ROP gelişimi ile yüksek oranda ilişkili gibi görünmektedir ancak özellikle çok immatür olan yenidoğanlarda intrauterin

büyüme geriliği nedeniyle gebelik yaşının değerlendirilmesi yanıltıcı olabilir. Shah ve arkadaşları(33) doğum ağırlığı, maternal preeklampsi, pulmoner hemoraji, ventilasyon süresi ve devamlı pozitif basınçlı ventilasyonu, eşik ROP gelişimi için esas risk faktörleri olarak bildirmişlerdir. Gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde, daha matür yenidoğanlarda tedavi gerektiren şiddetli ROP meydana geldiği de unutulmamalıdır. Bu da ROP gelişiminde doğum ağırlığı ve gebelik yaşı haricinde, sosyoekonomik durum ve temel neonatal bakım olanakları gibi başka bazı faktörlerin de etkili olabileceğini göstermektedir.

2-Oksijen, hipoksi, hiperoksi ve karbondioksit:

ROP patogeneziyle ilgili olarak, neonatal yaşamın erken döneminde oksijen uygulaması ve hiperoksinin kanıtlanmış risklerini gösteren çok sayıda kontrollü çalışma vardır(24, 32, 34, 35, 47-49). Geç dönemde (en az iki haftadan sonra) ve daha serbest neonatal oksijen uygulamasının etkilerinin araştırıldığı çok merkezli, prospektif, randomize klinik bir çalışmada eşik öncesi ROP hastalığı olan yenidoğanlarda ilave oksijen tedavisinin riski ve etkinliğinin ortaya konması amaçlanmıştır(47). ROP gelişimi veya şiddetli (eşik) ROP'a ilerleyiş oranı konvansiyonel oksijen tedavisi alan yenidoğanlarda (nabız oksimetride % 89-94 saturasyon hedeflenen) % 48, ek oksijen tedavisi alan yenidoğanlarda (nabız oksimetride % 96-99 saturasyon hedeflenen) % 41 oranında tespit edilmiş olup, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır(47). Oksijen tedavisinin uygulanma süresi de ROP gelişiminde uzun zamandır kabul görmüş bir risk faktörüdür. Daha kısa süreli ve daha düşük konsantrasyonlarda oksijen uygulaması yüksek riskli hasta gruplarında ROP sıklığında belirgin azalma sağlamış olup(24, 34) bu hipotez hâlâ geçerlidir. Eşik ROP gelişiminde günümüzde yaygın olarak kabul gören teori, arteriyel oksijen düzeyinde dalgalanmalar olmasıdır(35). Hiperoksi ve hipoksi arasında değişkenlik gösteren tekrarlayan oksijen değişiklikleri, artmış total ve patolojik VEGF düzeyleri ve retinal vaskülarizasyonda gecikme ile sonuçlanır(48). Doğumla birlikte monitörizasyona başlama, hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması ROP gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerdir(24). Başka bir çalışmada, daha sonradan ROP gelişen preterm bebekler ROP gelişmeyen prematüre bebeklerle karşılaştırıldığında; doğumda fetal eritropoezin

bir göstergesi olarak çekirdekli kırmızı küre sayılarının artmış olduğu saptanmış ve buradan hareketle uzun süren fetal hipoksi ve/veya iskeminin ROP için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir(49).

3-Hipokarbi-Hiperkarbi:

Prematüre retinopatisi gelişiminde **hipokarbi** veya **hiperkarbinin** rolü ile ilgili olarak birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Hiperkarbinin vasodilatasyon ve dokulara oksijen taşınmasının artmasına yol açması beklenirdi ancak hiperkapni şiddetli ROP riskinin artmasına sebep olmaktadır(31, 53), ancak başka bir çalışmada böyle bir ilişki saptanmamıştır(54).

4-Büyüme faktörleri VEGF, IGF-I :

ROP iki evreli bir hastalıktır; birinci evre hiperoksik damar obliterasyonu ve ikinci evre ise neovaskülarizasyon evresidir. VEGF, fizyolojik anjiyogenez için gerekli olan, mikrovasküler ve makrovasküler endotel hücreleri için güçlü bir mitojendir ve doku hipoksisi ile regüle edilir. VEGF düzeyleri retina hipoksik olduğunda yükselir, ancak oksijenizasyon arttığında azalır(48). IGF-I diğer bir önemli büyüme faktörü olup, düzeyleri doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile çok yakın korelasyon gösterir. Normal damar gelişiminde anahtar rol oynar; retinal neovaskülarizasyonu, VEGF aktivitesini oksijenizasyondan bağımsız olarak kontrol ederek düzenler. ROP'u olan prematüre yenidoğanların ROP'u olmayan aynı yaştaki yenidoğanlarla karşılaştırıldığında daha düşük serum IGF-I düzeylerinin bulunduğu bildirilmiştir(37). VEGF veya IGF-I'in doğum sonrası erken inhibisyonu normal damar gelişimini engelleyerek hastalık gelişimini uyarabilir; halbuki ikinci evrede oluşacak inhibisyon, neovaskülarizasyondan koruyucu olabilir. Bu bilgiyle uyumlu olarak, prematüre doğumdan sonra IGF-I düzeylerindeki düşüklük retinal damar kaybı ve ROP'a neden olabilir ve IGF-I düzeylerinin düzeltilerek intrauterin dönemde bulunan düzeylere yükseltilmesi, ROP'dan korunmada yardımcı olabilir(38). Prematüre doğumdan sonra IGF-I düzeyleri düşüklüğünün devam etmesi, ROP ve diğer prematürite komplikasyonlarının gelişimi ile ilişkili olabilir(151). Ayrıca ROP oluşturulmuş sıçan modelinde retinoik asit uygulamasının VEGF ekspresyonunda azalma ile VEGF bağımlı retinopati ile sonuçlanan neovaskülarizasyondan korunmada etkili olduğu gösterilmiştir(50). Daha da

ötesi, ROP gelişimine genetik bir yatkınlık olduğu ileri sürülmektedir(58). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ROP'un eşik ROP'a ilerlemesi veya ilerleyici ROP riski, VEGF üretimindeki VEGF-634, VEGF T-460C ve VEGF G+405C gibi genetik polimorfizmler ile ilişkili olabilir(59, 60).

5-Irksal, etnik ve genetik faktörler:

ROP gelişiminin genetik kontrolüne yönelik ilgi gittikçe artmaktadır(58, 60). Retina vaskülarizasyonunun gelişimi genetik kontrol altındadır ve bu işleyişteki yukarıda belirtilen VEGF üretimindeki genetik polimorfizm [VEGF-634, VEGF T-460C ve VEGF G+405C] gibi herhangi bir eksiklik, ROP gelişimi ile bağlantılı olabilir(59, 60). Yang ve arkadaşları(61) siyah olmayan ırk, erkek cinsiyet ve “bebekler için klinik risk indeksi” (“CRIB”) skorlarının yüksek olmasının cerrahi müdahale gerektirecek düzeyde ROP varlığının göstergeleri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna karşın, bu hipotezin tersini iddia eden yayınlar da vardır(33, 62). Her ne kadar ROP'un farklı etnik gruplardaki etkileri çok ilgi çekmemiş olsa da, Vietnam(27) ve Hindistan(20) kaynaklı bazı çalışmalarda daha matür prematüre bebeklerde daha yüksek sıklık ve şiddette ROP vakaları bildirilmiştir; bu durum muhtemelen yenidoğan yoğun bakım üniteleri ve uzmanların standart bakım koşullarına sahip olmamalarından kaynaklanıyor olabilir. Norrie hastalığı ve ailevi eksüdatif vitreoretinopati genlerindeki mutasyonlar gibi diğer bazı genetik faktörler de şiddetli ROP ile ilişkili olabilir(63). Ancak, bu genlerdeki mutasyonların ROP ortaya çıkması ve ilerlemesindeki patojenik rolü sırrını korumaktadır.

6-Steroid tedavisi:

Antenatal steroidlerin klinik kullanımı ROP gelişiminden koruyucu gibi görünmektedir(64), ancak akciğer hastalığına yönelik olarak postnatal steroid kullanımının ROP sıklığı üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmektedir(65).

7-Prostaglandin sentetaz inhibitörleri:

Patent duktus arteriyozusa yönelik olarak profilaktik indometazin kullanımının 500-1000 gr ağırlığındaki yenidoğanlarda ROP gelişimi üzerine olumsuz etkisi yoktur(55), ancak deneysel bir çalışmada ibuprofenin hasar evresiyle eş zamanlı olarak

uygulandığında normal retinal gelişimi etkilemeden oksijene bağlı oluşan ROP'u azalttığı gösterilmiştir(56). Bununla birlikte, postnatal yaşamın ilk üç gününde profilaktik ibuprofen kullanımı, prematüre bebeklerde ROP sıklığında azalma sağlamamıştır(57).

8-Serum bilirubin düzeyleri:

Daha önce bildirilen çelişkili klinik sonuçlara rağmen, iki adet iyi organize edilmiş prospektif çalışmada serum bilirubin düzeyleri ile ROP arasında bir ilişki gösterilememiştir(71, 72).

9-Erken dönemde ışıktan kaçınma:

Retinal ışık maruziyetini azaltmak için gözlük kullanımının araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada(73) ve başka bir metaanalizde(74) ışığa maruziyetin azaltılmasının ROP sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir.

10-Kan transfüzyonları:

Her ne kadar bir çalışmada ROP ile kan transfüzyonları arasında ilişki gösterilmişse(29) de, bu birliktelik başka prospektif ve randomize bir çalışmada doğrulanmamıştır(45).

11-Rekombinan eritropoetin tedavisi:

Kümülatif rekombinan eritropoetin kullanımının ROP riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir(30).

12-Vitamin A:

ROP patogenezi oldukça karmaşıktır ve gelişmekte olan retinaya serbest radikallerin oksidatif zedelenmesi de patogeneizde rol oynayabilir; bu nedenle A vitaminin antioksidan özelliklerinden teorik olarak yararlanılabilir. Bu bilgiyle uyumlu olarak, iki çalışmada A vitaminin plazma düzeylerindeki düşüklük ROP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur(75, 76). Haftada üç kez 10.000 IU intramüsküler A vitamini verilen ileri derecede düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda eşik ROP sıklığı belirgin olarak

azalmıştır(77) ve ROP ile ilgili verilerin değerlendirildiği üç çalışmadan yapılan bir metaanalizde, A vitamini desteği uygulanan yenidoğanlarda ROP sıklığının azalma eğiliminde olduğu öne sürülmüştür(78).

13-Vitamin E:

E vitamini desteği ile ilgili randomize çalışmalardan yapılan metaanalizlerde çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakma kriterlerine göre çelişkili sonuçlar bildirilmektedir(79, 80). Halihazırda, ROP gelişimini önleme amaçlı E vitamini desteği önerilmemektedir, hatta bu uygulama nekrotizan enterokolit gelişme riskini artırmaktadır.

14-İnositol:

Serum inositol düzeylerindeki düşüklük, ROP sıklığında artış ile ilişkilidir(81).

15- Dopamin :

Retinada bulunan α adrenerjik reseptörleri uyararak oksijen tedavisi uygulanan infant retinal damarlarında oksijen ile birlikte vazokonstrüksiyon ve retinal iskemi oluşturur. Ayrıca dopamin, kan-retina bariyerinin düzenlenmesi, vazoproliferatif faktörlerin salınımını ve retinal nöromodülasyonu etkiler. Yapılan bir çalışmada, neonatal dönemde dopamin kullanımının threshold ROP sıklığını arttırdığı gösterilmiştir(82).

16 - Eritrosit glutatyon durumu:

Vücudun doğal antioksidan içeriğinin önemli bir göstergesidir ve çoğunlukla indirgenmiş formda (GSH) bulunur. Farklı nedenler ile gerçekleşen oksidatif stres durumunda okside glutatyonun indirgenmiş forma dönüşümü azalır ve eritrosit membran bütünlüğü bozularak oksidatif hemolize yatkınlık artar. Aktif ROP izlenen prematüre infantlarda indirgenmiş glutatyon düzeyleri belirgin azalır iken okside glutatyon düzeylerinin arttığı, yanısıra indirgenmiş glutatyon (GSH)-okside glutatyon (GSSG) oranının ise azaldığı gösterilmiştir. Daha önce ROP gelişen olgularda da oksidatif stres sonrası defektif glutatyon siklusu izlenmekte ve bu da oksidatif hemolize yatkınlık oluşturmaktadır(83).

17-Metabolik Asidoz:

Yenidoğan ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada **metabolik asidozisin** ROP benzeri neovaskularizasyona neden olduğu saptanmıştır. ROP gelişiminde olası bu biyokimyasal mekanizmada yüksek karbondioksit düzeylerinin neovaskularizasyonu uyardığı ve asidozisin ROP gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür(84).

18-Demir:

ROP etiolojisinde oksidan rolü bilinen **demirin** de etkileri araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada transfüze edilen kan volümünün bağımsız risk faktörü olduğu, fakat serum demir, transferin, ferritin düzeyinin etkili olmadığı saptanmıştır. Inder ve ark. tarafından yapılan bir çalışma çok düşük doğum ağırlığına sahip infantlara yedi günden daha fazla eritrosit transfüzyonu yapılmasının serum demirinde ve tranferrin saturasyonunda artışa neden olarak gestasyonel yaş, postnatal steroid kullanımı ve oksijen tedavisi gün sayısından bağımsız olarak ROP riskini arttırdığı saptanmıştır. Serum demiri hidrojen peroksit ve süperoksit gibi düşük reaktiviteye sahip radikalleri yüksek reaktiviteye sahip hidroksil radikaline çevirerek lipid peroksidasyonunu tetikleyen güçlü bir oksidatif hasar etkenidir. Yaşamın ilk haftasında, demirin aracılık ettiği serbest radikal hasarında infantın fizyolojik instabilitesi, yüksek oksijen düzeylerine maruz kalma ve belirgin yüksek askorbat düzeyleri gibi demiri aktif formuna çevirebilen bir çok neden etkili olmaktadır. Sonuç olarak hasta infantlarda fizyolojik instabilite ve yüksek demir düzeyi kombinasyonunun varlığı en büyük riski oluşturmaktadır(85).

19-Candida albicans korioretiniti:

Candida albicans korioretiniti sonrası koroidal neovaskularizasyon gelişmesi nedeni ile ROP patogenezinde candida sepsisinin de etkili olduğu ileri sürülmüştür. Candida albicans farklı yollar ile endotel hücrelerini etkilemektedir. Fagositozu, endotelial hücre hasarını uyardığı ve bu hücrelerden sitokin ve prostanoidlerin salınımına neden olduğu saptanmıştır. Sistemik candidal enfeksiyon, retina da yeni gelişen damarlarda hasara, proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak şiddetli

ROP gelişimine yatkınlık yaratmaktadır. Hasarlanma vasküler endotel düzeyinde olduğu için oftalmolojik incelemede endoftalmi bulguları saptanamamaktadır. Fakat, candida albicans tarafından uyarılan anjiogenesisin kesin mekanizması ortaya konamamıştır. Anjiogenik maddelerin salınımının (örn; VEGF) etkili olabileceği ileri sürülmüştür(86).

20-Diğer (öne sürülen) risk faktörleri: Bronkopulmoner displazi(66), serebral palsi(67), postnatal yetersiz kilo alımı(68), sepsis(69), maternal preeklampsi(70), çoğul gebelik(87) ve inotropik ajana (mizoguchi, allegaert) ihtiyaç duyulması gibi diğer bazı risk faktörlerinin ROP gelişimine katkıda bulunduğu iddia edilmiştir. Ancak, bu faktörlerin ROP için bağımsız birer risk faktörü mü, yoksa immatüritenin başka göstergeleri mi olduğu belli değildir.

E-SINIFLAMA

Özellikle son 3 dekatta hastalıkla ilgili çok önemli gelişmeler olmuş ve bu sayede hastalığın, akut fazları da teşhis edilebilir olmuştur. Bu nedenle geçmişte hastalığın sınıflandırmasında kullanılan Reese ve diğer sınıflandırma sistemleri, hastalığın artık günümüzde rahatlıkla teşhis edilebilen erken evrelerini sınıflandırmakta yetersiz kalmıştır(194). Hastalığın sınıflandırılması 1984 yılında kabul edilen ve 1987 yılında geliştirilen ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yapılmaya başlanmıştır(195). En son olarak 2005 yılı Temmuz ayında uluslar arası sınıflandırmanın düzeltilmiş şekli yayınlanmıştır. Bu son şekil orjinal ICROP sınıflandırmasını ve 6 ülkeden 15 oftalmolog tarafından oluşturulan değişiklikleri içermektedir(167).

Uluslararası sınıflandırma sistemi aşağıda belirtilen 3 klinik parametreyi temel almaktadır:

Aktif prematüre retinopatisinin şiddeti;

- 1) Tutulumun yeri
- 2) Yaygınlığı
- 3) Evreleri

Ayrıca “artı hastalığının” olup olmayışına bağlı olarak aşağıdaki şekilde değerlendirilir.

1)Tutulunun yeri merkezinde optik disk bulunan üç zona göre belirlenmektedir.

Retina, lokalizasyon olarak üç farklı zon bölgesine ayrılmakta ve her bir zon ardışık olarak 360 derece konsantrik retinal koniyi kapsamaktadır. Bu zon bölgeleri kolay tanımayı kolaylaştırmak için seçilmiştir.

Zon I: Optik sinir merkezli olup, yarıçapı disk-makula mesafesinin iki katıdır.

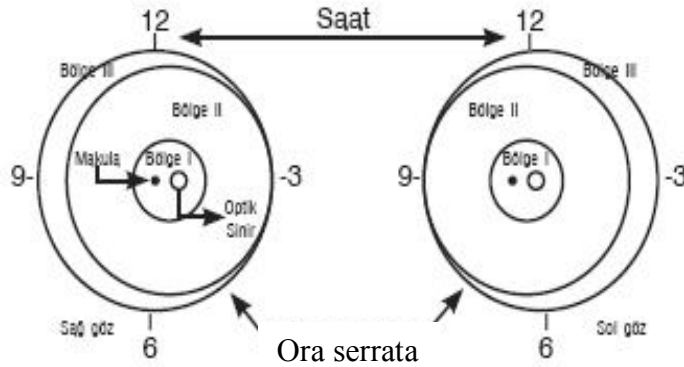
Zon II: Zon I sınırından başlar, nazalde ora serrataya kadar uzanır, temporalde ekvatorun hemen ilerisinde sonlanır.

Zon III: Zon II dışında bulunan temporal yarım ay bölgesi, temporal ora serrata sonlanır.

Sınıflamada retinal damarların lokalize olduğu en yüksek zon kullanılır. Zon III ROP olgularında görsel prognoz çok iyidir. Tanı konduğu zaman posterior zondaki bir patolojinin varlığında prognoz daha kötüdür.

2)Tutulunun yaygınlığı saat kadranı şeklinde tutulan dilimlerin sayısıyla belirlenir.

Bu sınıflamada kolaylıkla saptanabilen dört tane anatomik odak noktası vardır; "optik sinir, makula, nazal ora serrata ve temporal ora serrata".



Şekil 1. Prematüre retinopatisinin bölgeleri ve hastalığın boyutu (yayılımı).

Vaskularizasyon tüm sektörlerde zon II bölgesine ulaşana dek "zon I" olarak değerlendirilir. "Zon II" nin temporal sınırı midperiferal olup ayırt edici, güvenilir anatomik özelliğe sahip değildir. Bu nedenle zon II ile III ayırımı pratik olarak nazal retinada sonlanan damar pozisyonunun klinik izlemine göre yapılır. Normal vaskularizasyon nazal ora serrata yakınına kadar ulaştığında temporal damarlar (veya hastalık bulgusu) zon II-III arasında bulunur. Temporal damarlar, eğer normal damarlar nazal ora serrataya ulaşmamış ise zon II bölgesinde, ulaşmış ise zon III bölgesindedir. Retinal damarlar nazal ora serrataya bir disk mesafesi kadar yaklaşmış ve nazalde iki saat kadranında ROP bulguları yok ise "zon III" olarak kabul edilir. Nazal retina tam olarak vaskularize olduktan sonra gözün herhangi bir bölgesinde vasküler sonlanma izlenirse zon III, zon I dışında nazal bölge yakınında ROP bulguları varsa zon II olarak sınıflanır.

Fetal retinada normal vaskularizasyon optik sinirden başlar, simetrik olarak santrpedal dağılım ile periferik ilerler. Nazal ora serrataya temporale kıyasla daha erken ulaşır. Bu nedenle gerçek anatomik merkez makula olmasına rağmen bu sınıflamada göz merkezi optik sinir olarak kabul edilmiştir.

3)Evrelendirme belirli olarak görsel açıdan tehlikeli hastalık evrelerine dek ilerler.

Evre I (Demarkasyon hattı) : Ön avasküler retina bölgesini arka vasküler retina bölgesinden ayıran yassı, ince, beyazımsı, keskin kenarlı demarkasyon hattı ile bunun arkasında anormal dallanma gösteren küçük damarlar.

Evre II (Yükselmiş kenar) : Demarkasyon hattı daha belirginleşmiş ve hacmi artmıştır, fakat proliferatif doku intraretinaldir. Ridge pembe veya beyaz renktedir. Küçük yeni damarlar ridge arkasında retina yüzeyinde görülebilir ancak 3. evrede görülen ridge yüzeyindeki fibrovasküler doku oluşumu yoktur.

Evre III (Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonlu yükselmiş kenar) : Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon. Bu doku ridge alanı veya hemen arkası ile birleşerek vitreus içine doğru uzanır.

Evre IV (Subtotal retina dekolmanı) : Parsiyel eksudatif veya traksiyonel retina dekolmanı

Evre V : Total retina dekolmanı

Normalde vasküler-avasküler retina arasındaki sınır bellibelirsiz, ince, nonlineer olup kenarı tüye benzer. Evre I ROP' da sınır yatışık iken evre II' de yükseklik ve hacim kazanır. Ridge pembe veya beyaz renktedir, retinal yüzeyden kaynaklanan damarlar ridge içine girer. Küçük damar kümeleri (popcorn" lezyon) ridge posterior kenarında bulunur fakat ridge içine girmez.

Evre III gerçek neovaskülarizasyon (ekstraretinal NV) varlığı ile ayırt edilir, kan damarları internal limiting membran üzerinde gelişim gösterir. Proliferatif doku ridge posteriorunda ve içinde bulunur. Evre III ROP olgularında neovasküler shunt arterlerden vene doğru gelişim gösterir. Periferik yerleşim gösteren shuntlar daha küçük boyutta olup minimal skar ile spontan iyileşme gösterir. Aktif shunt varlığında retinal damarlarda dilatasyon ve artmış tortuosite vardır. Bunlara ek olarak mikrovasküler anomaliler(örneğin; mikroanevrizma, kapiller nonperfüzyon bölgeleri, dilate damarlar) shunt arka kısmında gözlenebilir. Aktif hastalık sırasında shunta yaklaşan retinal damarlarda artış ve anormal sonlanma mevcuttur.

Vazoproliferatif dönemde shuntın hemen posteriorunda bulunan retinal damarlardan yeni damarlar gelişir. Bu yeni damarlar boyut ve uzunluk olarak oldukça değişkenlik gösterirler. Posterior hyaloid yüzeye yapışarak vitreous jelin kontraksiyonuna neden olurlar.

Ekstraretinal vaskülarizasyon histolojik olarak plakoid, polipoid, pedinküllü olarak ayrılır. En sık ve en önemlisi placoid olup, retina dekolman gelişimi ile yakın ilişki gösterir. Ekstraretinal damarlar proliferasyon gösteren endotelial hücrelerden oluşur, vasoformatif mezenşimal "spindle" hücreler bulunmamaktadır. Ayrıca histolojik olarak evre III ROP olgularında vitreousta synchysis ve kondansasyon saptanmıştır.

Evre IV ROP olgularında evre III ROP bulgularına ilave olarak retina dekolmanı gelişmektedir. Dekolman gelişiminde bir takım faktörler rol oynar;

1- Ridge dokusunda bulunan damarların duvarları geçirgen olduğundan vitreus boşluğuna ve subretinal alanda proteinöz sıvı birikimi olur.

2- Vitreus boşluğuna yeni damarlar ilerler ve bunlardan kanama olur

3- Optik disk ve ridge bölgesinden salınan immatür nöroglial hücreler kortikal vitreus kollagenini damarlı retinaya sıkıca tutunacak şekilde organize eder.

Retina mezenşimal doku proliferasyonu ile çekildikçe elastik olmayan kortikal vitreus damarlar üzerine traksiyon uygulayarak traksiyonel retina dekolmanına, subretinal alanda biriken proteinöz sıvı ise eksudatif retina dekolmanına sebep olur.

Rhegmatogenos retina dekolmanı nadir olup laser veya kriyoterapi sonrası geç dönemde gözlenir. Retinal yüzeyden ridge üzerine doğru ilerleme gösteren retinal damarlar tek başına retinal dekolman oluşturamaz. Traksiyonel retina dekolmanı olgularında da eksudatif özelliklerin saptanması ile morfoloji, lokalizasyon ve yaygınlığa bağlı olarak retina dekolman sınıflaması geliştirilmiştir.

ROP dekolman sınıflaması

-Evre IV Parsiyel eksudatif veya traksiyonel retina dekolmanı

-IVA Makulanın etkilenmediği periferal, konkav, traksiyonel retina dekolmanıdır. Dekolman genellikle anterior zon II veya zon III'de gözlenir. Periferal retinada 360 derece çepeçevre veya segmental olarak bulunur. Posterior yayılım olmadıkça prognoz iyidir.

-IVB Foveanın etkilendiği parsiyel retina dekolmanı segmental olup, zon I' de optik diskten başlayıp zon II ve zon III' e doğru gelişim gösterir. Prognoz diğer parsiyel dekolman tipine göre daha kötüdür.

-Evre V Total retina dekolmanı

-Anterior tünel Posterior tünel

Açık Açık

Dar Dar

Açık Dar

Dar Açık

Kapalı tünel tipi total dekolmanda retina 360 derece kollabe olarak optik sinir ile lens arasında lineer kitle oluşturur. Açık tünel tipinde lensten optik sinire kadar uzanan açıklık retina dekolmanı ile çevrilidir. Kapalı tünel retina dekolmanı tipinde fonksiyonel vitreus kavitesi çok az veya yoktur, açık tünel tipinde ise fonksiyonel vitreus kavitesi bulunur. Kapalı tünel tipi retina dekolmanı daha sık gözlenir.

Hastalığın yayılım derecesi ve genişliği ise 1-12 arası saat kadrantları veya 30° 'lik sektörlerle ifade edilir. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadrantı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Yayılım devamlı veya kesintili olabilir.

Evre IV ve V retina dekolmanının sınıflandırılmasında bazı fiziksel bulgulara dikkat edilmesi gerekir

1. Retrolentiküler alanın görünümü: Bu bölgede oldukça vaskülarize translusent doku bulunabilir ve hastalığın aktif fazını gösterir. Hastalık gerileyince bu doku beyaz, avasküler şekle döner.

2. Periferik oluk: Dar tünel tipi total retina dekolmanında periferik kırmızı refleksin varlığı yatışık veya sığ dekole avasküler, gerilmiş ve nonfonksiyonel periferik retina varlığını gösterir.

3. Ön segment: Ön segment etkilenmesi ileri evre ROP olgularında gözlenir. Bu değişiklikler;

3.1. Sığ ön kamara ve korneal ödem: Ön kamara sığlığı prematüre infantlarda normal olabilir. Retina dekolmanı ile birlikte progresif ön kamara sığlığı önemli bulgudur. Bazı olgularda kapalı-açılı glom, korneal dekompanasyon gelişir.

3.2. İris atrofisi, posterior sineşi, ektropion uvea: İris rijit olup dilate edilemez. Anterior lens kapsülüne adezyon, pupiller membran persistansı, iris ön

yüzeyine iris pigment epitel migrasyonu gözlenebilir.

4. Diğer dokular: Subretinal kan ve eksüda ultrasonografik olarak saptanır. Subretinal membran genellikle cerrahi sırasında tanınır.

4) Artı Hastalığı: Sınıflamada arka kutup damarlarında en az iki saat kadranında arterlerde tortuosite artışı ve venlerde dilatasyon varlığı da önemlidir. İris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonlarında azalma(pupiller rijidite), vitreous bulanıklığı ve retinal hemorajinin bulunması gerekli değildir. Artı hastalığı varlığı evre numarasından sonra "+", yokluğu ise "-" işareti ile belirtilir. Artı hastalığı varlığı klinik olarak önemli olup şiddetli hastalığın göstergesidir ve kötü görsel sonuç ile ilişkilidir. Artı hastalığı zon ve evreye bağlıdır. Yüksek evre, düşük zon ROP olgularında gözlenir.

Rush hastalık : Zon I veya zon II bölgesinde bulunan herhangi bir evre ile birlikte plus hastalık varlığı olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda çok hızlı progresyon izlendiği için 48 saat ara ile inceleme yapılması önerilmektedir. Rush hastalığın agresif görünümü ve kötü prognoz, aşırı düşük doğum ağırlıklı infantların özelliğidir. Bu olgularda periferik vasküler ağ bazen tipik Evre III' deki ridge şeklinde elevasyon oluşturmaz. Bu nedenle plus hastalık ile birlikte periferde neovaskülarizasyon varlığında Zon I prematüre retinopatisi Evre III olarak sınıflandırılır.

Hot Dog Lezyon: Yükselmiş vasküler kenar alanında yer alan kırmızı lezyon olup, aktif ridge göstergesidir.

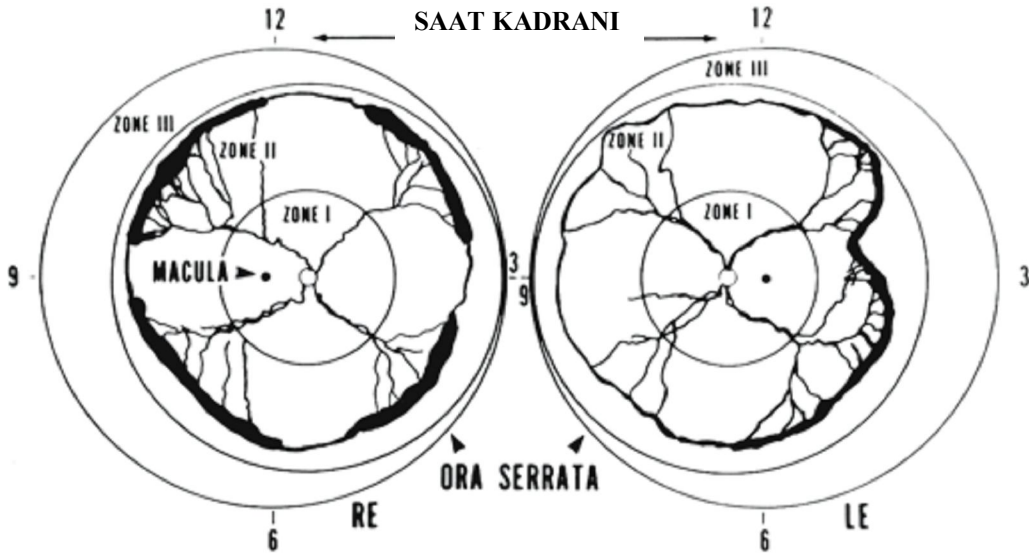
Popcorn lezyon : Regrese neovaskülarizasyonun göstergesidir. Küçük damar kümeleri(popcorn lezyon) ridge posterior kenarında bulunur fakat ridge içine girmez. Bu skatrisyel değişiklik genellikle 1-2 hafta içinde tamamen geriler(26, 88, 93, 94, 95).

CRYO-ROP çalışması ile yeni bir sınıflama kavramı yaratılmıştır. Bunlar prethreshold ve threshold hastalıklar olup hastalığın doğal seyrini anlamada önemlidir.

Prethreshold hastalık : Herhangi evre III veya zon I hastalık ile eş anlamlı kullanılır. Prethreshold ROP;

- 1 - Zon I' de threshold ROP' dan daha düşük evreli olgular
- 2 - Zon II' de evre II ile beraber plus hastalık varlığı
- 3 - Zon II' de artı hastalığın eşlik etmediği evre III- ROP olguları
- 4 - Zon II' de evre III (+) (evre III + sektör sayısı threshold ROP' dan daha az olan) olguları kapsar.

Threshold hastalık, Zon I veya II bölgesinde artı hastalık varlığında ardışık beş saat kadranı (30 derecelik sektör) boyunca veya birbirinden ayrı toplam sekiz kadranı içine alan neovaskülarizasyon bulunan evre III ROP olgularını tanımlar.



Şekil 2. Evre 3 ile birlikte plus hastalık varlığında, zon 1 veya zon 2'de ardışık 5 saat kadranı veya aralıklı 8 saat kadrannı içine alan neovaskülarizasyon

Aralık 2003 tarihinde ET-ROP (Early Treatment of Retinopathy of Prematurity) çalışma grubu tarafından çok düşük doğum ağırlıklı ve yüksek riskli prethreshold infantların tanınması için yeni bir kavram tanımlanmıştır. Buna göre ekstraretinal neovaskülarizasyon ve gerçek ridge olmadan vakaların şiddet derecesine göre tedaviye karar vermek için iki tip önerilmiştir;

1– Tip 1 (çok şiddetli) :

- a) Zon I’de plus hastalık varlığında herhangi bir evrede prematüre retinopatisi olması
- b) Zon I’de plus hastalık olsun veya olmasın Evre III prematüre retinopati olması
- c) Zon II’de plus hastalıkla birlikte Evre II veya III mevcudiyeti

2 – Tip 2 :

- a) Zon I’de plus hastalık olmadan Evre I veya II prematüre retinopatisi olması
- b) Zon II’de plus hastalık olmadan Evre III mevcudiyeti

Bu vakalarda tipik arteriovenöz şant olmaksızın plus hastalık sıklıkla vardır. Hızlı progresyon göstererek vitreoretinopati ve skatrisyel prematüre retinopatisi tablosunun yerleşmesine yol açabilir(89, 90, 95).

F-KOMPLİKASYONLAR

Prematüre retinopatisi oküler yapıların fizyolojik yapılarında değişiklik oluşturarak çeşitli hastalıklara (yüksek miyopi, anizometri, ambliyopi, katarakt, glokom gibi) yatkınlık oluşturur.

Prematüre retinopatisi anormal rod fotoreseptör fonksiyonuna neden olmaktadır. Rod fotoreseptörlerinin dış segmentinin hızla uzaması preterm yaşlarda gözlenir. Dış segment gelişimi sırasında fototransdüksiyon süreci, dış segment turnoveri, fotoreseptör sodyum pompası için oksijen ihtiyacı artması kalan retinada hipoksinin atmasıyla

sonuçlanır. Yeterli oksijen desteğinin sağlanamazsa fotoreseptör hasarı gelişir. Prematüre retinopatisi şiddeti arttıkça rod fotoreseptörlerinde fototransdüksiyon aktivasyonu daha fazla etkilenir. Prematüre retinopatisi şiddeti ile rod reseptör hasarı arasında ilişki bulunmamasına rağmen neden-sonuç ilişkisi kesin olarak anlaşılamamıştır. Fotoreseptörlerin enerji ve oksijen ihtiyacının artması retinal hipoksiyi artırarak prematüre retinopatisi gelişimine katkıda bulunuyor olabilir(104).

-Görme azlığı :

24 ay boyunca izlenen Evre II ve Evre III ROP olgularında 12. ayda benzer görme keskinliği saptanmış ve sonuçlar Evre I ROP ve ROP olmayan infantlardan düşük bulunmuş. İzlem süresi 18-24 aya uzatıldığında Evre III ROP olgularında görme keskinliğinde belirgin bir azalma tesbit edilmiş. Bu nedenle ROP gelişen olgularda görme erken dönemde bozulabileceğinden görme keskinliği düzenli takip edilmelidir(105).

-Miyopi :

Tedavi uygulanmayan olgulardan % 20'sinde miyopi, % 5 vakada da yüksek miyopi tesbit edilmiş. Düşük doğum ağırlığı ve yüksek dereceli ROP yüksek miyopinin habercisidir. Evre III Zon 2 vakalarda % 50'den fazla miyopi ve yüksek miyopi gelişmektedir. Eğer hastalık en az dokuz saat kadranı büyüklüğünde ise 24. ayda olguların %80'nin de miyopi ve %54'ünde yüksek miyopi mevcuttur. Diğer bir çalışmada 5.5 yıl izlenen vakalarda miyopi ve yüksek miyopi sıklığı % 19.3 ve % 6.1 olarak bulunmuşken ROP gelişmeyen olgularda bu oran % 8.9 ve % 2.1 olarak tesbit edilmiştir(106).

-Strabismus ve Ambliyopi :

Yapılan bir çalışmada strabismus oranı üç ve onikinci aylarda % 6.6 ve % 12.8 olarak bulunmuş. Strabismus oranı daha ileri evre ve daha posterior yerleşimle paralellik arzeder. Ambliyopi ise gelişen refraktif kusura ve strabismusa bağlı olabilir.

-Katarakt ve Glokom :

Sıklıkla ileri evre ROP olgularında skatrisyel vakalarda izlenmektedir. Ön

kamara sığılığı bulunan ileri evre ROP vakalarında akut veya subakut glokom geliŒebilir. ROP glokomu tipik olarak kapalı açılı glokomdur. GeniŒ lense bağlı pupilller blok ve tüm iris lens diaframının ne gelmesine bağlı korneal temas izlenir. Glokomun iridotomiye iyi cevap vermesine rağmen bazen lensektomi de gerekli olabilir. Regresyon gösteren olgularda ileride kapalı açılı glokom geliŒtirebilir bu nedenle sıkı takip edilmelidirler. Katarakt bu gözlerde normal fizyoloji deđiŒikliđe uğradığında primer olarak oluŒabilir.

-Kontrast Duyarlılıkta azalma :

Özellikle threshold geliŒen ve kriyoterapi ile ablasyonu yapılan vakalarda gsterilmiŒtir. 10 yıl sonra değerlendirilen hastalarda kontrast duyarlılığın azaldığı ama bunun kriyoterapi ile bağlantısını olmadığı anlaŒılmıŒ. Aynı hastalarda ROP geliŒiminin periferik görme alanında daralmaya da yol açtığı gsterilmiŒ(107).

Regresyon gösteren ROP olgularında nistagmus, periferal retinal yırtık, mikrokornea, keratokonus, bant keratopati ve akut hidrops geliŒimi artar(97).

-Total körlük :

ROP önemli derecede fibrovasküler doku üretimine neden olduğu için oluŒan skar dokusu kontraksiyona bağlı retinal distorsiyon oluŒturabilmekte ve traksiyon ve retina dekolmanı geliŒebilmektedir. Bu durumda görme çok azalmıŒ olsa dahi tam körlük oluŒmamaktadır. Çocukluk ve adolosan döneminde regresyon geliŒen gözlerde bile göz geliŒimi ile retina dekolmanı sıklığı artıŒ gösterir. Fibrovasküler skar veya laser ve kriyoterapi uygulamaları sonrasında skar kenarına yapıŒan retinal bölgelerde traksiyon artıŒına bağlı retinal yırtık oluŒabilmektedir. Bu nedenle ROP yks bulunanlara adolosan ve eriŒkin dönemde yıllık retina incelemesi yapılmalıdır.

G-AYIRICI TANI

Prematüre retinopatisinin ayırıcı tanısı hastalığın bulunduğu evreye göre deđiŒir. Erken evrelerde periferik retinada vasküler deđiŒikliklere ve retinal çekinti oluŒumuna yol açan hastalıklara, ileri evrelerde ise lkokoriye sebep olan hastalıklara dikkat edilmelidir.

Genelde hastalığın klinik görünümü ve anamnez tanının konulması için yeterlidir. Ancak zamanında gerekli takip altına alınmayan ve daha ileri dönemlerde retinal vaskülarizasyon durumu değerlendirilemeyen lökokorili bebeklerde ayırıcı tanı önem kazanır.

1-Familiyal eksudatif vitreoretinopati: X'e bağlı, otozomal dominant ve otozomal resesif geçebilen, periferik retinayı etkileyen bir hastalıktır. Vakaların %80'i asemptomatiktir. Her iki göz etkilenir, fakat genellikle asimetriktir. Hastalığa sahip bireylerin retina damarlarında, temporal ekvatorunda dantel tarzında ani olarak kesinti görülür. Avasküler alanın posteriorundaki kapiller yatakta belirginleşme, dilatasyon artışı ve neovaskülarizasyon görülür.

2-Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Sendromu) : X'e bağlı dominant olarak geçen kız çocuklarında görülen bir hastalıktır. Hastalık erkek çocuklarında öldürücüdür. Doğum sonrası ilk ay içerisinde bebeklerin periferik retinalarında nonperfüze, dilate, kıvrımlar artmış damarlar görülür.

3-X'e bağlı retinoskizis : Doğum sonrası ilk yıl içerisinde vitre içi kanamalara bağlı retinal çekinti oluşabilir. Aile hikayesi mevcuttur.

Evre V ROP'ta lökokori meydana gelir, lökokori ayırıcı tanısında;

1-Retinoblastom : İmmatür retina hücrelerinden kaynaklanan primer malign intraoküler bir tümör olup, en sık görülen belirtisi lökokoridir. ROP % 80 oranında bilateral ve simetrik iken, retinoblastom % 70 oranında tek taraflı görülür. Bilateral görülen retinoblastom vakaları ise sıklıkla asimetriktir. Retinoblastom genellikle miadında doğmuş bebeklerde görülürken, prematüre retinopatisi miadından önce doğmuş bebeklerde görülür.

2-Persistan hiperplastik primer vitreus: Persistan fetal vasküler sendrom da denilen ve hyaloid vasküler sistem ve primer vitreusun gerileyememesi sonucu gelişen nadir konjenital bir anomalidir. Retrolental yoğun membranla birlikte görülen lökokori ve/veya retina dekolmanı en ciddi belirtisidir.

3-Konjenital Katarakt: Unilateral veya bilateral olabilir. Sistemik hastalıklarla birlikte

görülebilmektedir. Fundusun seçilemediği olgularda USG tanıda yararlıdır.

4-Norrie Hastalığı: X'e bağlı resesif geçiş gösteren, nadir görülen retinal displazi sendromudur. Mental retardasyon ve koklear sağırılık ile ilişkili konjenital infantil körlüğe yol açan bir hastalıktır.

Bunlardan başka oküler toksokariasis, intermediate üveit, Coat's hastalığı, ileri dönem X'e bağlı retinoskizis ve koroid kolobomu da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

H-TEDAVİ

CRYO – ROP çalışma grubunun 1988 yılında yaptığı çalışma tedavi ile ileri evre prematüre retinopatili olgularda traksiyonel retina dekolmanı gelişiminin % 50 oranında azaldığı gösterilmiştir(111). Akut ROP gelişen olguların çoğunda spontan regresyon izlenir ancak progresyon gösteren olguların tedavi edilmesi gerekmektedir.

ROP tedavisi üç ana başlık altında değerlendirilir;

- Proflaktik tedavi
- Durdurucu tedavi
- Düzeltilici tedavi

Proflaktik tedavide amaç ROP gelişimine meydana gelmişse hızlı seyretmesine engel olmaktır. Proflaktik tedavi ilk olarak 1950'li yıllarda ROP ile solunan oksijen arasındaki ilişkinin ortaya konması ile gündeme gelmiştir. Oksijen tedavisinin kontrollü uygulaması sonucunda ROP sıklığında belirgin azalma kaydedilmiştir(23, 38, 108, 152).

E vitamini hücre membranına saldıran oksijen kökenli serbest radikalleri nötralize ederek etkilerini önleyen liposolubl bir serbest radikal yakalayıcısıdır. Çoklu doymamış yağ asidinden zengin beyin, göz gibi dokular için oldukça önemlidir. Ancak ROP' da kullanımı tartışmalıdır(113, 114).

İnositol içeriği yüksek mamalarla beslenen ve kan inositol düzeyi yüksek infantlarda ROP sıklığının daha düşük olduğu bildirilmiştir(115).

Yapılan diğer çalışmalarda nimodipin, ginkgo-biloba ve dipiridamol uygulaması ile anjiogenezin inhibe olduğu, hipoksik durumlarda artış gösteren retinal ve vitreus büyüme faktör (PDGF, VEGF, TGF b2) düzeylerinin belirgin olarak azaldığı saptanmıştır(112). İndometazin(116), methimazol(92) ve ketorolak gibi antienflamatuvar ajanların da(117) neovaskülarizasyonu azalttığı ileri sürülmüştür.

Prematüre retinopatili ratlarda yapılan çalışmalar adenoviral vektörler aracılığı ile verilecek gen transferinin normal retinal anjiogenezise engel olmadan patolojik retinal neovaskülarizasyonu engellediği gösterilmiştir(118).

Durdurucu tedavi de ise amaç ciddi görsel sekel gelişmeden akut prematüre retinopatisinin seyrinin değiştirilmesidir. Periferik retinanın kriyoterapi ve laser ile ablasyonu iskemik retinanın ortadan kalkmasına, vasoproliferatif faktörlerde azalmaya, neovaskülarizasyonda gerilemenin hızlanmasına neden olur(118).

KRİYOTERAPİ :

Kriyoterapi, ROP tedavisinde ilk defa 1971 yılında Japonlar tarafından kullanılmaya başlanmış ve ilk kez Ben Sira tarafından etkinliği savunulmuştur(122).

Prethreshold hastalık gelişenlerde tedavi uygulanmaması halinde körlük meydana gelme oranı % 50' dir. Bu nedenle 3 gün içinde uygulanmalıdır. Kriyoterapi transkonjunktival olarak genel veya lokal anestezi ile uygulanabilir. Tedavi öncesi pupilla dilate edilir. Posterior yerleşimli hastalıklarda (zon 1 veya zon 2 posterior) kriyoterapinin yeterince uygulanabilmesi için konjunktiva insizyonu yapmak gerekmektedir(120). Ön segment değişiklikleri ya da vitreus hemorajisi nedeni ile fundusu seçilemeyen olgulara kriyoterapi uygulanamaz. Kriyoterapi tedavisi standart retinal prob, pediatrik prob veya katarakt probu ile yapılabilir. Kapak spekulumu yerleştikten sonra kriyo probu ile ridge ve ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonun anteriorunda kalan avasküler alana 360 derece kriyoterapi uygulanır. Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon alanının direk tedavisinden kaçınmak gerekir. Kriyo avasküler alan beyazlaşmaya kadar uygulanmalıdır. İki dondurma işlemi arasında posterior segment kan akımının düzelmesi için bir süre beklenmesi gerekir. Genellikle 20-30 sn. lik zaman süresinde 30-50 dondurma yapılır(179).

Uygulama sonrası bebek neonatolog tarafından gözetim altında bulundurulmalıdır.

Gözler enfeksiyon belirtileri yönünden günlük olarak muayene edilmelidir. Postoperatif topikal tedaviye gerek duyulduğuna dair kanıtlanmış bilgiler bulunmasa da, topikal antibakteriyel bir ilaç kullanmak akıllıcadır. Erken postoperatif periyotta posterior sineşi ciddi bir problem olmasa da midriatik ajan ile pupilla dilatasyonu faydalı olup, ağrının giderilmesini de sağlamaktadır. Müdahaleyi takip eden 5-7. günler içinde atlanmış bölgelerin varlığının araştırılması için fundus muayenesi gerçekleştirilir. Eğer atlanmış alanlar persistan plus hastalığı ile ilişkili olarak ridge bölgesinin yakınında ise ve aynı kadranda ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonda progresyon veya segmental sığ bir dekolman tespit ediliyorsa tedavi edilmemiş avasküler retina bölgesinin tedavi edilmesi gerekir. Kriyoterapi sonrası plus hastalıkta birkaç gün içinde, ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonda ise 10-21 gün içinde gerileme gözlenir. Kriyo sonrası birinci haftada ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonda ve plus hastalıkta azalma gözlenir. Olgular tedavi sonrası birer haftalık periyotlarla takip edilir ve gerekirse ikinci defa kriyo uygulanır.

Kriyoterapi sırasında saptanan oküler komplikasyonlar ;

- Retinal, preretinal ve vitreus hemorajisi (% 22,3), subkonjonktival hematom (% 11,7)
- Konjonktival laserasyon (% 5,3)
- Retinal yırtık (% 3,1)
- Santral retinal arterde geçici tıkanıklık (% 0,4)
- Hedef bölge dışının dondurulması (% 0,8)
- Tunika vaskülosa lentisin dilatasyonu (% 0,4)
- Görme alanında daralma

Kriyoterapi sırasında saptanan sistemik komplikasyonlar ise bradikardi (% 9,4),

siyanoz (% 1,1), solunum depresyonu ve konvülzyondur(99,100,120).

LASER FOTOKOAGÜLASYON :

Lazer fotokoagülasyon akut prematüre retinopatisinin tedavisinde ilk kez 1967 yılında Nagata ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır(180). Nagata bu amaçla xenon fotokoagülasyonu kullanmıştır. Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyon uygulaması 1980'li yılların sonlarında indirek oftalmoskopun rutin kullanıma girmesi ile yaygınlaşmıştır(122). Threshold hastalıkta avasküler retinanın lazer fotokoagülasyonu tercih edilen bir yöntem olmuştur. Yapılan çalışmalarla diod lazer fotokoagülasyonun kriyoterapiye ve argon lazer fotokoagülasyona üstünlüğü gösterilmiştir(123).

Lazer fotokoagülasyonun kriyoterapiye olan üstünlükleri aşağıdaki gibidir:

-Kriyoterapi uygulanmış gözlerde damarlarda distorsion görülme olasılığı daha fazladır(181).

-Kriyoterapi sonrası dondurulmuş retina bölgelerinde pigment epiteli ve koroidal kapiller tabakadaki atrofinin eşlik ettiği ince glial skar oluşumu görülür(182).

-Kriyoterapi ile kıyaslandığında lazer fotokoagülasyon tedavisi ile iç retinal tabakalarda hasarlanma görülmez(122).

-Lazer fotokoagülasyonun ile kıyaslandığında kriyoterapi tedavisi ile kan retina bariyeri daha çok hasar görür(122).

Lazer tedavisinin komplikasyon oranının az olması ve yüksek başarı sağlaması nedeniyle, prethreshold prematüre retinopatisi döneminde de uygulanmasının faydalı olabileceği öne sürülmüştür.

Kriyoterapiye göre lazer fotokoagülasyon için daha fazla saydam ortama ihtiyaç vardır. Ön segment değişiklikleri, katarakt, korneal bulanıklık ve vitre içi hemoraji gibi nedenler lazer fotokoagülasyon tedavisine engeldir.

Lazer fotokoagülasyon genel anestezi altında veya intravenöz sedasyon ile

kombine lokal anestezi ile uygulanabilir(124). Lokal infiltrasyon anestezi kullanılmaz. Scleral depresyonla avasküler alanlara laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanır. Tedavi sırasında laser ışınlarının vaskülarize retina alanına, kornea, iris ve lense gelmemesine dikkat edilmelidir.

Laser tedavisi ekstraretinal fibrovasküler ridge ön kenarında bulunan avasküler retinaya, ora serrataya kadar 360 derece diot veya argon lazer kullanılarak yapılır. Diot lazer genellikle orta yoğunlukta, gri-beyaz yanıt elde edilecek şekilde 810 nm dalga boyunda 150 – 400 mW güçte, 0.1-0.3 saniye süre ile yarım spot aralıkta uygulanır. Ridge posterior yayılımına ve spot genişliğine bağlı olarak 410 – 1556 atış yapılır. Argon lazer ise 514 nm dalga boyunda, 600 µm spot çapında, 130 - 350 mW güçte, 0.1 saniye süre ile 400 – 3550 adet atış uygulanabilir. Her iki lazer içinde istenilen etkinin elde edilebilmesi için güç yavaş yavaş artırılmalıdır.

Lazerle tedavisi sonrası topikal steroid uygulanır. Plus hastalık ve fibrovasküler proliferasyonda regresyon gözlenene kadar her hafta kontrol edilmelidir. Genelde tam involüsyon için iki haftadan daha fazla zaman gerekmektedir. Daha sonra ise üç aya kadar 2-4 hafta ara ile takibe devam edilir. Plus hastalık devam ediyor ve avasküler alanlar mevcut ise ek laser tedavisi uygulanır(125).

Laser fotokoagülasyon tedavisinde lokal ve sistemik komplikasyonlar oluşabilir. Sistemik riskler standart anestezi riskidir. İşlem sırasında bradikardi ve oksijen saturasyon düşüklüğü gelişebilir ve işleme ara verildiği zaman normale döner(127).

Laser fotokoagülasyon sırasında makuler yanık, kornea, iris ve lens üzerinde ısı hasarı oluşabilir. Direk ısı etkisine bağlı olarak gelişen küçük fokal lens opasiteleri spontan olarak gerileyebilir. Katarakt gelişimine neden olan diğer bir etken persistant tunika vaskülosa lentisin laser absorpsiyonu olup lens total olarak opaklaşır. Laser tedavisi sırasında saat 3 ve 9 meridyenlerinde bulunan uzun posterior silyer arter hasarı, ön segment iskemisi yaratır ve ön segment hasarına (korneal opasifikasyon, pupiller membran, sığ ön kamara, posterior sineşi, katarakt ve hifema) neden olabilir(127). Uzun siliar arterlerin ablasyonuna sebep olan anterior segment iskemi riskini azaltmak için, lazer spotları arasında daha fazla boşluk bırakılması, ya da horizontal meridyen saatleri arasında confluent tedaviden çok kriyo-spotlar kullanılması önerilmektedir(161). Laser

fotokoagülasyon sırasında vitreus hemorajisi ve Bruch membran rüptürüne bağlı olarak koroidal hemoraji oluşabilir.(124).

Panretinal fotokoagülasyon göz içi basıncı(GİB) artırabilir. GİB yüksekliği koroidal efüzyona bağlı açılı kapanmasına veya dışı akımda geçici azalmaya bağlı olarak görülebilir(123).

Retina dekolmanlarının çoğu laser tedavisinden 3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Vitreus likefaksiyonu, vitreus membranı ve vitreoretinal adhezyon oluşumu vitreoretinal traksiyona katkıda bulunarak retinal yırtık ve dekolmana yol açabilir(128).

Anti-VEGF terapileri

VEGF, ROP' nin gelişiminde önemlidir ve retinal neovaskülarizasyonu bloklamak için VEGF inhibitörlerinin kullanıldığı yeni terapiler, ROP' nin tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmektedir.

Çeşitli anti-VEGF tedavileri, küçük bir grupta hastaya, hem intravitreal injeksiyon ve hem de gözün ön kamarasına injeksiyon kullanılarak yapılmıştır. Bu tedaviler tam olarak değerlendirilmemiş olsa da, ciddi rahatsızlığı bulunan hastalarda ve lazerden sonra ya da anterior segmentin dahil olduğu durumlarda lazer tedavi tehlikeli ise tek tedavi olarak kullanılabilir(133).

Gen terapisi

Lokal, oküler anti-VEGF terapi üretmek için başka bir metod ise uygun gen taşıyan bir kontrol vektörüne bir intravitreal injeksiyon yardımıyla gen transferi yapılmasıdır. Söz konusu bu tedavinin hayvan testlerinde iyi sonuçlar gösterdiği rapor edilmiştir, bununla birlikte insanlarda henüz uygulanmamıştır.

Bazı infantlarda zamanında ve derinlemesine ablazyona rağmen genellikle zayıf bir anatomik ve görme prognozuna sahip retina dekolmanı gelişir(133). ROP' da en sık total retina dekolmanı gelişir, parsiyel dekolman nadirdir. Evre IV ROP'a progresyon riski persistent vitroz bulanıklık, 6 ve daha fazla saat kadranında ridge elevasyonu ve plus disease' in 2 ve daha fazla kadrandaki olmasıyla, neovaskülarizasyon Evre IV

ROP' un progresyonu için prediktör değildir(133, 153). Her ne kadar bu vakaları tedavi edebilmek için birkaç operasyon tanımlanmış olsa da, hastalığın yönetimine rehberlik edecek randomize prospektif veriler bulunmamaktadır. Tanımlanmış bu çeşitli prosedürler: açık vitrektomi, skleral çökertme prosedürleri (SÇPs, 154), kapalı vitrektomi ile SÇPs' li ya da SÇPs' siz lensektomidir(155). Ciddi komplikasyonlara neden olması ve etkinliğinin kesin olarak ortaya konamaması nedeniyle scleral çökertme operasyonlarının 18 yaşından küçük hastalara uygulanması önerilmemektedir. Komplikasyonları aritmiye bağlı ölümler, serklaj bandının sclera içine gömülmesi ve konjonktival hasar gelişimidir. Eğer serklaj bandı konmuşsa gözün büyümesini temin etmek ve scleral erozyona engel olmak için 6 -12 ay sonra alınmalıdır. Evre IV A ROP olgularının çoğu stabildir ve spontan regresyon gelişebilmektedir. Bu nedenle operasyon sadece makula bölgesini etkileyen geniş foldlara sahip hastalara uygulanmalıdır. Scleral çökertme tercih edilir. Subretinal sıvı drenajı sadece retinal yırtık varlığında uygulanmalıdır. Bazı yazarlar tarafından parsiyel retina dekolmanı için skleral çökertmesiz lens koruyucu vitrektomi(LSV) tavsiye edilmiştir(133, 155). Vitreus traksiyonu, ridge bölgesinden başlayarak hem dairesel hem de anteroposterior olarak genişleme eğilimindedir. SÇP' ler vitroretinal katlantı güçlerini tespit etmede yeterli değildirler ve gözün normal olarak büyümesini sağlayan çevre bandını bölmek ya da çıkartmak için ikincil bir prosedüre ihtiyaç duymaktadırlar. Tek taraflı SÇP' ler ciddi miyop, anizometri ve fonksiyonel başarıyı oldukça sınırlayan ambliyopiye neden olabilmektedir. LSV' nin vitreus traksiyonunun involüsyonunu kesintiye uğratarak retina dekolmanının progresyonunu önlediği düşünülmektedir. LSV' nin anatomik başarı oranı SÇP' ler kullanılarak elde edilen % 60-75' lik oran ile karşılaştırıldığında, yaklaşık olarak % 90' dır(133, 156, 157). LSV' nin görme sonuçları ümit vericidir ancak değişkenlik gösterebilir. LSV' nin potansiyel komplikasyonları endoftalmi (rapor edilmemiştir), iatrojenik retinal yırtıklar, katarakt ve glokomdur. Katarakt, LSV uygulanan infantlarda % 5-15 oranında rapor edilmiştir ve vitroz cerrahi uygulanan infantlarda yaygın değildir. Anatomik başarısına rağmen zayıf fonksiyonel sonuca neden olabilmekte ve kontrol edilemeyen intraoküler basınç için daha ileri cerrahilere ihtiyaç duyulmasına neden olabilmektedir(133). Bu nedenle yapısal ve fonksiyonel başarı arasındaki farklılıkları tartışmak ve ebeveynlere anlatmak oldukça önemlidir.

I-HASTA TAKİBİ

Prematüre retinopatisi sıklığının toplumların gelişmişlik düzeyine göre değişmesi topluma özgü tarama rehberleri oluşturulması gerekliliğini göstermektedir. Yüksek gelire sahip çok gelişmiş ülkelerde (Birleşmiş Milletler Gelişmişlik Programı'nda 28 İnsani Gelişim İndeksi'ne göre üst sıralarda yer alan), ROP ve de özellikle tedavi gerektiren olgular, hemen sadece doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan ileri derecede düşük doğum ağırlıklı immatür yenidoğanlarda görülür(21, 108). Öte yandan, Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin yayınladığı son bildiri de doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan veya gebelik haftası 32 haftadan küçük olan tüm yenidoğanların ROP açısından taranması önerilmektedir. Doğum ağırlığı 1500–2000 gr arasında olup veya gebelik yaşı 32 haftadan büyük olup da, klinik durumu stabil olmayan, solunum/dolaşım desteğine ihtiyaç duyan ve izleyen neonatolog/pediatri uzmanı tarafından yüksek riskli olduğu değerlendirilen yenidoğanlar için de ROP taraması önerilmektedir(109). Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise, gelişmiş ülkelere oranla daha büyük doğum ağırlığı olan ve daha matür yenidoğanlarda ciddi ROP gelişmekte ve tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır(18, 23, 27). Şiddetli ROP'un başlangıcı, postnatal yaştan çok postmenstrüel yaşla daha iyi korelasyon gösterir. Yani, gebelik yaşı daha küçük olan prematüre bebekte ROP gelişmesi daha geç olmaktadır. Prematüre bebekte gelişebilecek ROP'un % 99 güvenle tespit edilebilmesini sağlayacak ve potansiyel olarak travmatik muayene sayısını en aza indirecek gebelik yaşına göre en uygun ilk tarama muayenesi zamanı Tablo I'de özetlenmiştir (4).

Tablo I. Doğumdaki gebelik yaşına göre önerilen ilk göz muayenesi zamanı.

Doğumdaki gebelik yaşı (hafta)	Postmenstrüel	Kronolojik
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

Literatürdeki çalışmalarda ROP bulgularının gelişimi açısından 32.-36. gestasyonel haftaların kritik öneme sahip haftalar olduğu belirtilmekte fakat buna karşın doğumdan sonra geçen haftaların daha iyi bir belirleyici olduğu konusunda da görüşler ileri sürülmektedir. Eğer doğum haftaları normalin altında kalırsa 32-36 hafta aralığını beklemek hastalığa geç müdahaleye neden olabilir bu yüzden doğumdan sonraki 4. haftada taramaya başlamak çoğu hasta için kritik periyodu yakalamak açısından önemlidir. Özellikle postnatal 4-6. haftalar kritik periyottadır(26, 108).

Hasta takip aralığına ilk muayene bulgularına göre izleyen oftalmolog tarafından karar verilir. Muayene sıklığı hastanın bulgularına göre değişkenlik gösterebilmekle beraber, önerilen bazı özel durumlar aşağıda belirtildiği gibidir (109):

- Bir hafta veya daha kısa aralıkla muayene

- Zon I de Evre I veya II ROP
- Zon II de Evre III ROP

- Bir veya iki hafta aralıkla izlem

- İmmatür vaskülarizasyon: Zon I’de ROP yok
- Zon II’de Evre II ROP
- Zon I’de gerileyen ROP varlığı

- İki hafta aralıkla izlem

- Zon II’de Evre I ROP varlığı
- Zon II’de gerileyen ROP

- İki veya üç hafta aralıkla izlem

- İmmatür vaskülarizasyon: Zon II’de ROP yok
- Zon III de Evre I veya II ROP
- Zon III de gerleyen ROP

Muayene ve takibin azaltılmasına veya sonlandırılmasına aşağıdaki bulgulara göre karar verilir(109):

– Daha önce zon I veya II’de ROP olmaksızın zon III’de retinal vaskülarizasyon tamamlanmışsa (Bölge konusunda şüphe varsa veya postmenstrüel 35 hafta tamamlanmamışsa tekrar muayene gerekebilir).

– Tam retinal vaskülarizasyon

– Eşik öncesi (“prethreshold”) hastalık (Zon II’de evre III ROP veya zon I’deki herhangi bir evre ROP’a karşılık gelir) yokken postmenstrüel yaşı 45 haftaya ulaşması.

– ROP’un gerilemesi (Reaktivasyon ve ilerleme gösterebilecek anormal vasküler doku kalmadığından emin olunmalıdır).

Ardışık 3 kontrolde değişikliğin bulunmadığı tam vaskülarize olgularda son inceleme 4-8 hafta sonra tekrarlanarak vasküler gelişimin stabilitesi tam olarak ortaya konmalıdır. Takiplerde ROP bulguları olmaksızın vaskülarizasyonda zon III'e ilerleme yoksa periferik retinal durum stabilize olana kadar 4- 8 hafta ara ile incelemeye devam edilir.

Daha önce de bahsedildiği gibi prematüre retinopatisi gelişmese dahi toplumun diğer bireylerine oranla miyopi, strabismus, katarakt ve ambliyopi gibi oftalmolojik problemlerin gelişme riski daha fazladır(106, 110). Bu nedenle retinal damarlanması tamamlanan bebeklerin yılda bir kez olacak şekilde takiplerine devam edilmelidir.

Hayatta kalan çok düşük doğum ağırlıklı ve genellikle 23-25 gestasyonel haftalık infantlar üzerinde yapılan çalışmalarda anlamlı retinopati oluşumu 31-33. postkonsepsiyonel haftalardan önce tespit edilmiştir. Hutcheson bu takip kriterlerinin daha güvenli modifiye edilmesini ve 27. gestasyon haftadan daha küçük infantların 4. kronolojik haftada muayenelerinin gerçekleştirilmesini önermiştir(168). Ayrıca literatürdeki çalışmalarda ROP bulgularının gelişimi açısından 32-36. gestasyonel haftaların kritik öneme sahip haftalar olduğu belirtilmektedir fakat buna karşın doğumdan sonra geçen haftaların daha iyi bir belirleyici olduğu konusunda da görüşler mevcuttur. Eğer doğum haftaları normalin altında kalırsa 32-36 hafta aralığını beklemek hastalığa geç müdahaleye neden olabilir bu yüzden doğumdan sonraki 4. haftada taramaya başlamak çoğu hasta için kritik periyodu yakalamak açısından önemlidir. Özellikle postnatal 4-6. haftalar kritik periyoddur(26, 108). Yapılan çalışmalarda Evre III ROP'un bir vaka dışında 31. postmenstrual haftadan önce görüldüğü bildirilmemiştir(169). Aynı şekilde Evre III hastalığın 44-47. postmenstrual haftadan daha geç görüldüğü de bildirilmemiştir(165, 170). Reynolds ve arkadaşları CRYO-ROP çalışması ve Light ROP çalışmasını değerlendirmişler ve her iki çalışmada da prethreshold ve threshold hastalıkların 30,9 postmenstrual haftadan ve 4,7 hafta postnatal yaştan daha erken ve 46,3 postmenstrual haftadan ve 18,7 postnatal yaştan daha geç ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir(171). Birçok çalışma kritik evrenin 32-42. gestasyonel haftalar arasında görüldüğünü bildirmektedir. Bu haftalar içinde 37. postmenstrual haftada maksimum insidans görülmektedir. Çalışmaların hemen hemen tümünde 31. postmenstrual haftadan önce tedavi ihtiyacı doğmamıştır(26, 169, 173). En

geç ise 48.haftada threshold hastalık görülmüş ve tedavi planlaması yapılmıştır(169).

J-PROGNOZ

Prematüre retinopatisinin aktif evreleri 3-6 ay sürebilir ve progresyon herhangi bir evrede durabilir. Regresyon akut hastalık progresyonunun durması, hastalığın daha sakin ve daha az aktif olması ve hastalık bulgularında azalmaya neden olan işlemlerin başlamasıdır. Spontan regresyon olguların % 85'inde gözlenir(91, 92, 96). Birkaç hafta içinde retina stabilize olur ve daha önce hasara uğrayan bölgelerde normal vaskülarizasyon gelişebilir. Regresyon ile istenmeyen anatomik ve görsel sonuçlar oluşmayabilir veya ciddi skatris ve kötü görsel sonuçlar gelişebilir.

Regresyon sonrası rezidüel değişiklikler periferik retinayı ve posterior fundusu etkileyenler olarak sınıflandırılır.

Periferik retinada pigmenter değişiklikler, vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri, retinada incelme ve katlantılar, vitreus membranları, lattis benzeri dejenerasyon, retinal yırtıklar, traksiyonel veya regmatogenöz retina dekolmanı, periferik vasküler yapılarda yetersizlik, retinal damarlarda anormal dallanma ve telenjektazik damarlar, posterior vasküler yapılarda kıvrım artışı, temporal damar arkadında düzleşme, posterior retinada pigmenter değişiklikler, makulada distorsiyon ve ektopi, makulanın periferik doğru gerilmesi ve katlantı oluşumu, optik diske doğru retinal çekinti izlenir(97).

Regresyon ile anormal vasküler şant yapıları iki şekilde ortadan kaybolur;

1-Normal damar yapıları şantı çaprazlayarak periferik retinaya doğru ilerleme gösterir.

2-Neovasküler şantın kendisi retine periferine doğru ilerleme gösterir. Şant ora serrataya ulaştığı zaman kaybolarak geride iz bırakmaz. Bu tip regresyon daha sık izlenir.

Prognoz üzerine sistemik faktörlerden ziyade lokal oküler faktörlerin daha etkili olduğu bulunmuştur(45). Bu faktörler;

1-Ridge veya demarkasyon hattının anterior-posterior lokalizasyonu : Zon

III ROP olgularında görsel prognoz iyi, Zon I varlığında prognoz kötüdür. Olumsuz makular sonuç riski Zon I hastalarında Zon II hastalarından 8.2 kat daha yüksektir(45, 98, 99).

2-Plus hastalık varlığı veya yokluğu: Postkonsepsiyonel 33-34. haftalarda Evre III (+) ROP' lu hastalarda % 62, Evre III (-) hastalarda ise %3 oranında olumsuz makular sonuç gelişir(26, 45, 98, 99).

3-Prematüre retinopati evresi: Evre artışıyla threshold hastalık gelişim riski artar.

4-Hastalığın çevresel yayılımı: Evre III olgularında olumsuz makular sonuç riski 5 saat kadranından sonraki ilave her bir saat kadranında %26 oranında artar(45, 99, 100, 101)

4-Progressyon hızı : Threshold hastalık gelişimi olumsuz makular sonuca sahip bebeklerde daha kısa sürede meydana gelir. ROP başlangıcından threshold hastalık gelişimine kadar geçen her ilave bir haftada olumsuz makular sonuç riski % 35 oranında azalma gösterir(32, 45, 90, 98, 100).

İleri evre prematüre retinopatisi bulgularının gelişmesi için retinal damar matüritesi gereklidir. Bu nedenle farklı doğum ağırlıklarına sahip hasta gruplarında paralel postkonsepsiyonel(gestasyonel yaş + kronolojik yaş) yaşlarda ileri evre prematüre retinopatisi görülür. Prethreshold hastalığın ortalama 36.1, threshold hastalığın ise ortalama 36.9 postkonsepsiyonel haftada geliştiği, Evre I, II, III ve plus hastalığın ise ortalama sırası ile 34.3 , 35.4 , 36.6 ve 36.3 postkonsepsiyonel haftada geliştiği bulunmuştur(26, 102).

İleri evre prematüre retinopatisi olgularında gelişimsel ve fonksiyonel kısıtlılık oluşmaktadır. Evre IV prematüre retinopatisi olgularda retina yatıştırılsa bile şiddetli görme kaybının olduğu ERG (Elektoretinografi) çalışmaları ile desteklenmiştir(103).

Tam bir görme kaybı diyebilmek için klinik olarak bilateral retina dekolmanı olmalı ve görme keskinliği ışık hissi veya daha kötü olmalıdır(99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2005 - Haziran 2009 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları A.B.D. yenidoğan ünitesi başta olmak üzere çeşitli kliniklerden servisimize gönderilen 750 prematüre bebeğin retinopati gelişimi açısından taramaları yapıldı.

Takip kriteri olarak 32. gestasyonel haftadan önce doğan, 1500 gr'dan daha az doğum ağırlığı olan, 32 haftadan sonra doğmuş veya 1500-2000 gr arası ağırlığı olan, ilave oksijen tedavisi almış intrakraniyal kanama gibi sistemik hastalıkları olan bebeklerin tümü ile yenidoğan uzmanının riskli bulduğu bebekler çalışmaya dahil edildi.

Prematüre bebeklerin ilk muayeneleri doğumdan sonraki 4. haftada yapıldı. Anamnez alındıktan doğum ağırlıkları ve gestasyonel yaşları kaydedildikten sonra ön segment muayenesi yapıldı. Fundus muayenesinden 1 saat önce 5 dakika ara ile üç kez % 0.5'lik tropikamid ve %2,5' luk fenilefrin kullanılarak pupil dilate edildikten sonra (lokal anestezi altında oksibuprokain damlatılarak) kapak spekulumu takıldı, indirekt oftalmoskop ve +20 D'lik lens yardımı ile optik disk ve makula daha sonra indentasyon yardımı ile periferik retinaları incelendi. Hastaların bulguları uluslararası ROP sınıflamasına uygun olarak kaydedildi. Bebekler retinopatinin ağırlığına ve hastalığın seyrine göre haftalık veya iki haftalık aralarla takibe alındı. Retinal damar gelişimi tamamlanmaya kadar veya retinopati gelişen olgularda durum stabilleşinceye kadar takiplere devam edildi. Takip muayenelerinde:

- Göz matür ve prematüre retinopatisi yoksa 3.ve 12.ayda kontrole çağrıldı.

- Prematüre retinopatisi saptanmayan ancak retinal damarlanması tamamlanmamış bebekler 2-4 hafta ara ile retinal damarlanma tamamlanana kadar takip edildi.

- Evre I veya II prematüre retinopatisi saptanan fakat prethreshold hastalık saptanmayan bebekler hastalığın gerilediğine karar verilene kadar 1-2 hafta ara ile kontrol edildi. Retinal damarlanma tamamlanana kadar ayda bir, sonra 3. ve 12. aylarda takip yapıldı.

- İlk muayenede Evre III veya prethreshold hastalık saptandı ise hastalık gerileyene kadar veya threshold hastalığa ilerleyene kadar haftada 2 kez takip yapıldı.

- Threshold hastalık saptanan hastalara ise bebeğin ailesine bilgi verilip anestezi konsültasyonu yapıldıktan sonra 72 saat içinde green laser fotokoagülasyon uygulandı. Yeterli pupil genişliği sağlandıktan sonra skleral depresör ve 20 Diopter lens kullanılarak tüm avasküler retina alanlarına 200-500 mw gücünde, 0.2-0.5 sn süreli yarım spot aralıklarla 500-1500 laser yanığı oluşturularak ablasyon uygulandı. Ridge üzerine laser uygulanmadı.

- Laser uygulaması yapılan bebeklere postoperatif bir hafta süreli topikal antibiyotik ve steroid verildi ve 7. günde fundus takip muayeneleri yapıldı.

- Laser uygulaması sonrası Threshold hastalıkta gerileme saptanan hastalar 3 aylık olana kadar haftada bir, 6 aylık olana kadar 6 haftada bir, 1 yaşına gelene kadar 2 ayda bir takip edildi.

4. BULGULAR

Eylül 2005 – Haziran 2009 tarihleri arasında kliniğimizde düzenli takipleri yapılan 750 prematüre infantın 1500 gözü çalışmaya alındı. 410'u erkek (% 54.6'sı) 340'ı kız (% 45.3) idi(Tablo II). Toplam 179 (% 23.8) bebekte çeşitli evrelerde ROP tespit edildi(Tablo III). Bu vakaların 108 tanesi (tüm gözlerin % 14.4'ü ROP gelişen vakalarınsa % 60.4' ü) Evre I ROP, 44 tanesi (tüm gözlerin % 5.8'i ROP gelişen vakalarınsa % 24.6'sı) Evre II ROP, 27 tanesi (tüm gözlerin % 3.6'sı ROP gelişen vakaların % 15' i) Evre III ROP olarak tespit edildi(Tablo IV- Şekil 3). Çalışmamıza katılan hastaların ortalama gestasyonel yaşları 28.8 (26 – 36 hafta) ortalama doğum ağırlıkları 1036.4 gram (600 – 3000 gr) idi.

Tablo II. Cinsiyet dağılımı.

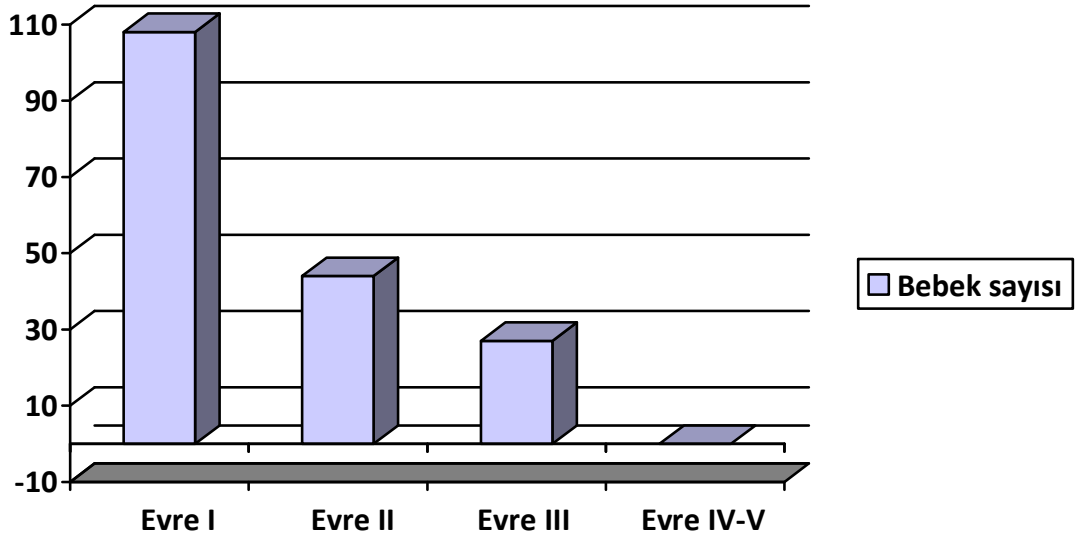
Cinsiyet	Bebek Sayısı	%
Erkek	410	54,7
Kız	340	45,3

Tablo III. Prematüre retinopatisi sıklığı.

	Bebek Sayısı	%
Prematüre retinopatisi	179	24
Normal	571	76
Toplam	750	100

Tablo IV. Prematüre retinopatili olguların evrelere göre dağılımı.

	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV-V	Toplam
Bebek sayısı	108	44	27	0	179
%	60.4	24.6	15	0	100



Şekil 3 : Prematüre retinopatili olguların evrelere göre dağılımı.

Evre I ROP gelişen olguların ortalama doğum haftaları 29.61 hafta (28 – 32 hafta), ortalama doğum ağırlıkları 1310.1 gr (830-1940 gr) olarak saptandı.

Evre II ROP gelişen vakaların ortalama doğum haftaları 28.4 hafta (26 – 29 hafta), ortalama doğum ağırlıkları 1016.5 gram (840 – 1290) olarak saptandı.

Evre III ROP gelişen vakaların ortalama doğum haftaları 27.3 (26 – 29 hafta), ortalama doğum ağırlıkları 976.2 gram (600 – 1080 gram) olarak saptandı.

Evre IV-V olgulara takiplerimiz sırasında ilk muayenede rastlamadık(Tablo V).

Tablo V. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda evrelere göre ortalama doğum ağırlığı ve ortalama gestasyonel yaş.

Prematüre retinopati evresi	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV-V
Ortalama doğum ağırlığı	1310.1 gr (830-1940)	1016.5 gr (840-1290)	976.2 gr (600-1080)	
Ortalama gestasyonel yaş	29.6 hafta (28-32)	28.4 hafta (26-29)	27.3 hafta (26-29)	

Doğum ağırlığına göre yapılan sınıflandırmada;

-1500 gramdan ağır 265 bebeğin 32'sinde(% 12.3) Evre I ROP tesbit edildi.

-1251-1500 gram arasındaki 225 bebeğin 37' sinde(% 16.4) çeşitli evrelerde ROP gelişti. Bu bebeklerin 29'unda(% 12.9) Evre I ROP, 8'inde(% 3.5) Evre II ROP gelişti.

-1001 – 1250 gram arasında doğum ağırlığına sahip 215 olgunun 75' inde (% 34.8) çeşitli evrelerde ROP gelişti, 42 bebekte(% 19.5) Evre I ROP, 23'ünde(% 10.7) Evre II ROP, 10'nunda(%4.6) Evre III ROP tesbit edildi.

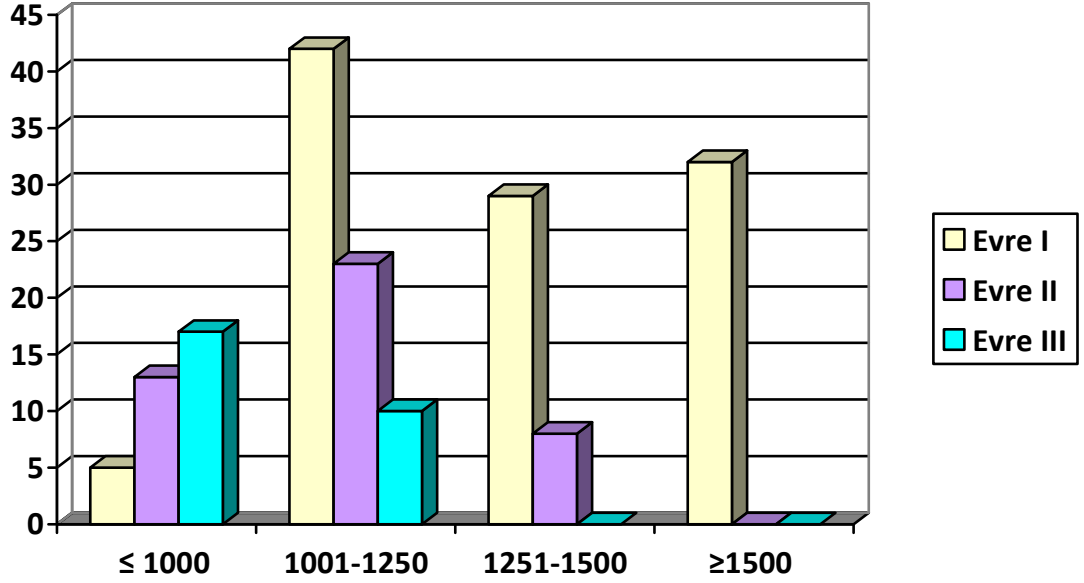
-1000gram altında doğan 45 bebeğin 35'inin(% 77.7) gözünde çeşitli evrelerde ROP izlendi. Bunların 5' inde(% 11.1) Evre I ROP, 13' ünde(% 28.8) Evre II ROP, 17'sinde (% 37.8) Evre III ROP mevcuttu.(Tablo VI, VII - Şekil 4)

Tablo VI. Doğum ağırlığına göre Prematüre Retinopati sıklığı.

Doğum ağırlığı (gram)	Bebek sayısı	Prematüre retinopatili bebek sayısı	%
≤ 1000	45	35	77,7
1001 - 1250	215	75	34,8
1251-1500	225	37	16,4
>1500	265	32	12,3

Tablo VII . Doğum ağırlığına göre prematüre retinopatili olguların evrelere göre dağılımı.

Doğum Ağırlığı (gram)	Evre I	%	Evre II	%	Evre III	%
≤ 1000	5	11.1	13	28.8	17	37.8
1001 - 1250	42	19.5	23	10.7	10	4.6
1251-1500	29	12.9	8	3.5	0	0
>1500	32	12.3	0	0	0	0



Şekil 4. Doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi sıklığı.

Gestasyonel yaş dikkate alınarak yapılan sınıflandırmada:

-32 hafta ve daha büyük doğum ağırlıklı 382 bebeğin 60'ında(% 15.7) değişik evrelerde ROP izlendi. Bunların 55' i(% 14.4) Evre I ROP, 5 tanesi(% 1.3) Evre II ROP idi.

-28-31 hafta arasında doğan 328 bebeğin 86'sında (% 26.2) çeşitli evrelerde ROP tesbit edildi, 53'ünde(%16.1) Evre I ROP, 29'unda(% 8.8) Evre II ROP, 4'ünde de (% 1.2) Evre III ROP tesbit edildi.

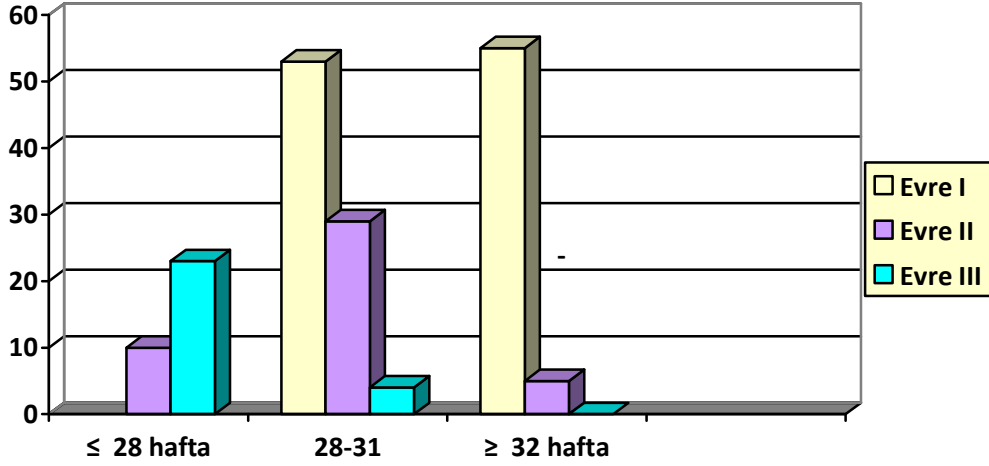
-28 hafta ve altında doğan 40 hastanın 33'ünde(% 82.5) ROP gelişti, 10' unda(% 25) Evre II ROP, 23'ünde (% 57.5) Evre III ROP izlendi(Tablo VIII, IX – Şekil 5).

Tablo VIII. Gestasyon Yaşına göre Prematüre Retinopati sıklığı.

Gestasyon yaşı (hafta)	Bebek sayısı	Prematüre retinopatili bebek sayısı	%
≤ 28 hafta	40	33	82.5
28 – 31 hafta	328	86	26.2
≥ 32 hafta	382	60	15.7

Tablo IX . Gestasyon yaşına göre prematüre retinopatili olguların evrelere göre dağılımı.

Gestasyon yaşı (hafta)	Evre I	%	Evre II	%	Evre III	%
≤ 28 hafta	0	0	10	25	23	57,5
28 – 31 hafta	53	16,1	29	8,8	4	1,2
≥ 32 hafta	55	14,4	5	1,3	0	0



Şekil 5. Gestasyonel yaşa göre prematüre retinopatisinin dağılımı.

Bütün hastaların ilk muayeneleri doğumdan sonraki 4. haftada yapıldı. Evre I ROP teşhisi alan hastaların çoğunluğu 4-5. haftalarda tanı aldı. Bu da doğumdan sonraki 33-34. haftaya tekabül etmektedir. Evre II ROP vakalarının çoğunluğu 5-5,5. haftalardan sonra tanı aldılar bu da yaklaşık 33-34. gestasyonel yaşa tekabül eder. Evre III ROP teşhisi alan vakalar ise doğumdan sonraki 6. hafta da teşhis aldılar yaklaşık 33. gestasyonel yaşa tekabül etmektedir.

Evre I ROP gelişen vakaların tümünde, Evre II ROP gelişen hastalarımızın ise 40'ında regresyon izlendi. Evre II ROP tesbit edilen hastaların 4' ü Evre III'e ve sonrasında threshold retinopatiye ilerledi ve lazer fotokoagülasyon uygulandı. Bu hastaların tümünün gestasyon yaşı 31. haftadan daha küçük ve ağırlıkları 1250 gramın altında idi. Evre III ROP gelişen olguların 4'ünde spontan regresyon izlenirken diğerleri threshold ROP aşamasına ulaştınca her iki gözlerine lazer fotokoagülasyon uygulandı.. Lazer tedavisi uygulanan 3 hastanın takiplerinde her üçünün de bir gözünde Evre IV B ROP gelişmesi üzerine ileri bir merkeze refere edildi. Lazer tedavisi uygulanan 20 hastanın ilk haftaki muayenelerinde plus'ta belirgin gerileme, ikinci haftadan sonra ise plus'ın yokluğu ve lazer spotlarında skarlaşma izlendi. Hastalarımızın hiçbirine ikinci seans lazer uygulanmadı.

Evre I ROP vakaları ortalama 26 saat, Evre II ROP vakalarının ortalama 60 saat ve Evre III ROP vakaları ise uzun süre (ortalama 27 günden fazla) oksijen tedavisi

aldığı, Evre III ROP vakalarının en az 7.8 gün ventilasyon destek tedavisi aldığı hepsine sürfaktan veya steroid uygulandığı öğrenildi.

5. TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi, günümüzde önde gelen çocukluk çağı görme kaybı nedenlerindedir. Dünyada son iki dekatta neonatal bakımdaki gelişmelere paralel olarak çok daha düşük doğum ağırlığına sahip bebekler yaşama şansına kavuşmakta ve bunun sonucu olarak prematüre retinopatisi insidansı giderek artmaktadır(5, 16).

Eylül 2005 - Haziran 2009 tarihleri arasında kliniğimizde düzenli takipleri yapılan 750 prematüre infantı kapsayan çalışmamızda prematüre retinopatisi sıklığı % 23.8 olarak bulundu. Şimdiye kadar prematüre retinopatisi sıklığı üzerinde birçok çalışma yapılmış ve değişik sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 11- 60'ında prematüre retinopatisi geliştiği bildirilmektedir. Sıklığı belirleyen en önemli parametre taramaya alınan hastaların doğum ağırlığı ve doğum haftası seçimidir. Bazı seriler tekrar gözden geçirilip hafta ve ağırlık parametreleri azaltılınca hastalığın sıklığı artmakta tam tersine artırınca da hastalık oranı düşmektedir. Clark ROP insidansını 1500 gr altındaki prematürelere % 51 olarak bildirmiştir(188). Darlow ise 1500 gr altındaki prematürelere bu sıklığı % 21 olarak bildirmiştir(189). Flynn 1300 gr altındaki prematürelere ise % 55.6 olarak tespit etmiştir. NewYork genelinde yapılan çalışmada 15,691 infantın 2284'ünde (% 14.6) prematüre retinopatisi tesbit edilmiştir(13). Hindistandaki yüksek riskli popülasyon arasında prematüre retinopatisi insidansı % 20 - 42.27 arasında bildirilmiştir(159). Ülkemizde prematüre retinopatisi sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte; Demirkol ve arkadaşları 2370 gr altındaki 52 prematüre bebek üzerinde yaptıkları çalışmada ROP sıklığını % 3.8 olarak bildirirken(190), Özcan ve arkadaşları % 14.4(191), Gezer ve arkadaşları ise % 26.4 (192) olarak bildirmiştir. Bizim olgularımız daha düşük gestasyonel yaşa ve daha düşük doğum ağırlığına sahip olmalarına rağmen retinopati sıklığı benzer bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ortalama doğum ağırlığı 1518 gram, ortalama gestasyonel yaşı 31.7 hafta olan 236 prematüre olguda retinopati sıklığı % 23.3 (% 46.3 Evre I) olarak bulunmuştur(7). Karadeniz ve ark.(134) ülkemizde prematüre retinopatisi sıklığını % 27.8 olarak bulurken, Karaçorlu ve ark.'nın(135) yaptığı çalışmada prematüre retinopatisi insidansı ortalama doğum ağırlığı 1001-1250 gram arasında olanlarda % 33, 1251-1500 gram arasında % 16 olarak bulunmuştur. Satar ve ark.'nın(136) 1995-1997 yılları arasında

yaptığı çalışmada 37 gestasyonel haftadan küçük ve 2500 gramın altında doğan 97 bebeğin % 14'ünde prematüre retinopatisi saptanmıştır.

Hutchinson ve ark.(137) tarafından 1993-1999 yılları arasında 1250 gramdan ağır 1118 bebek taranmış bu hastaların 697'si 1500 gramın üzerinde bulunmuş, 933 bebekte prematüre retinopatisi saptanmazken, 119 (% 11)'unda Evre I, % 35'inde (% 3) Evre II, 30'unda (% 3) Evre III ve 1 infantta Evre IV prematüre retinopatisi geliştiği görülmüştür. Palmer (26), 2699 prematüre bebeği içeren geniş çaplı araştırmasında prematüre retinopatisi gelişen bebeklerin % 25.2'sinde Evre I, % 21,2' sinin Evre II ve % 18.3' ünün Evre III' de olduğunu bildirmiştir. Altunbaş ve ark.(138) yaptıkları çalışmada prematüre retinopatisi gelişen 75 bebeğin % 36' sının Evre I, % 28' inin Evre II, % 32'sinin Evre III ve % 4' ünün Evre IV-V olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda prematüre retinopatisi saptanan 179 bebeğin 108 tanesinde (% 60.4) Evre I ROP, 44 tanesinde (% 24.6) Evre II ROP, 27 tanesinde (% 15) Evre III ROP tespit edildi. Evre IV-V hiçbir vakada izlenmedi.

Prematüre retinopatisi patogenezi ve patogenezi etkileyebilen faktörler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu faktörler arasında bulunan ve retina immatüritesi gösteren düşük doğum ağırlığı ve gestasyon yaşına sahip bebekler, prematüre retinopatisi gelişimi açısından yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. CRYO-ROP grubunun yaptığı çalışmada 1986 -1987 yılları arasında doğan 1251 gramın altındaki bebeklerde % 65.8, 1000 gramın altındakilerde % 81.6 oranında prematüre retinopatisi insidansı bildirilmiştir(139). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ; Altunbaş ve ark.(138) 1000 gram veya altında doğan bebeklerde prematüre retinopatisi insidansını % 78.9, 1001-1250 gram arasında % 35.8, ve 1500 gramın üzerindekiilerde % 12.6 olarak bildirirken, Hızarcıklioğlu ve ark.(140) sırasıyla % 37.5, % 50, % 7.5 ve % 5 olarak, Apil ve ark.(141)sırasıyla % 50, % 44, % 27.2 ve % 16.7, Karaçorlu ve ark.(135) sırasıyla % 56, % 33, % 16 ve % 10 olarak bildirmişlerdir. Doğum ağırlığına göre prematüre retinopatili olguları sınıflandırdığımızda, 1000 gram veya altında olan 45 bebeğin 35'inde(% 77,7) çeşitli evrelerde ROP izlendi. 1000 – 1250 gram arasındaki 215 olgunun 75'inde(% 34,8) çeşitli evrelerde ROP gelişti. 1250-1500 gram arasındaki 225 bebeğin 37'sinde (% 16,4) ve 1500 gramdan ağır 265 bebekten 32' inde (% 12.3) prematüre retinopatisi saptandı. Diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da doğum

ağırlığı arttıkça prematüre retinopatisi sıklığının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür($\chi^2=113,3$ $p<0,001$).

Çok sayıda çalışmada çok küçük bebeklerde prematüre retinopatisi şiddetinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Threshold hastalık sıklığı en düşük doğum ağırlığına sahip olanlarda % 15, en yüksek doğum ağırlığına sahip olanlarda ise % 2' dir(87, 112). Doğum ağırlığındaki artış threshold hastalık gelişim olasılığını azaltmaktadır. Doğum ağırlığındaki her 100 gramlık artış ile threshold hastalık gelişim riskinde % 22 azalma olmaktadır(45). Threshold hastalık gelişiminde lokal oküler faktörlerin daha etkili olduğu görülmektedir. Hastalık zonu, etkilenen sektör sayısı önemli prognostik faktörlerdir. Carden ve ark.(142) Zon III prematüre retinopatisinin de şiddetli görsel bozulmaya yol açabileceğini rapor etmiş bu durumun nasal prematüre retinopatisi olmadan da kötü fonksiyonel sonuçlara yol açabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda prematüre retinopatisi saptanan gözlerdeki retinopatinin lokalizasyonu Zon III' de 140(% 78,2), Zon II'de 39(% 21.8) hasta idi.

Karadeniz ve ark.(134) yaptıkları çalışmada 1500 gram üzerinde doğan bebeklerde prematüre retinopatisi sıklığını % 10.3 olarak saptamış ve 2 olguya kriyoterapi uygulamışlardır. Altunbaş ve ark.ları 1500 gram üzerindeki prematüre retinopatisi sıklığını % 12.6 olarak bulmuş ve bunların 3 tanesine kriyoterapi yapmışlardır. İçağasıoğlu ve ark.(143) yaptığı çalışmada ise 1500 gram üzerinde doğan prematüre bebekler irdelenmiş; 240 bebeğin46 (% 19) tanesinde retinopati saptanmış ve 6 hastaya (% 2.5) kriyoterapi uygulanmıştır. . Çalışmamızda 1500 gram üzerinde doğan bebeklerde prematüre retinopatisi sıklığı % 12.3 olarak saptandı ve hiçbir bebekte threshold hastalık gelişmedi. Literatürde prematüre retinopatisi riski açısından üst tarama sınırı olarak 1500 gram ya da gestasyon yaşı olarak 30-32 hafta kullanılmaktadır(111). Bizim çalışma grubumuz da bunu destekler niteliktedir. Ancak ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bu sınırların üzerindeki bebeklerde de threshold hastalık gelişebildiği bildirilmiştir. Bu durumdan ülkemizde halen prematüre bebeklerde yüksek sepsis oranı, kontrolsüz oksijen tedavisi ve sık kan transfüzyonu gibi ek risk faktörlerinin etkili olduğu düşünülebilir.

Gestasyon yaşına göre prematüre retinopatisi sıklığı değerlendirildiğinde ; AAP(American Academy of Pediatrics), AAPOS(American Academy of Pediatrics

Ophthalmology and Strabismus) ve AAO(American Academy of Ophthalmology)1997 yılında bir araya gelerek prematüre retinopatili 28 hafta ve daha küçük bebekler tarama kriterlerine dahil edilmiştir(109). Palmer ve ark.(26) 32 hafta altında doğan bebeklerde % 68.4, 32 hafta ve üzerinde ise % 29.5 oranında prematüre retinopatisi geliştiğini bildirirken, Fledelius(193), 28 haftadan küçük prematürelere ROP insidansını % 72 ve 29-30 haftalık prematürelere % 17, 31-32 haftalık olanlarda ise % 8 olarak bildirmiştir. Fielder ve ark(165) ROP sıklığını 32 hafta ve altında doğan bebeklerde % 67.2, 32 hafta üzerinde ise % 26 oranında bulurken Clark ve ark(188) gestasyon yaşı 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde ROP saptamamışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Altunbaş ve ark.(138) 28 haftadan küçük bebeklerde % 70.4, 29-32 haftalar arasında % 37,5 ve 33 hafta ve daha büyük bebeklerde % 6.8 olarak bildirmiştir. Apil ve ark.'ı yaptıkları çalışmada 26-36 gestasyonel haftalar arasında doğan 525 prematüre bebeğin % 41.7'sinde değişik evrelerde prematüre retinopatisi saptamıştır(144). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda ; Karaçorlu ve arkadaşları (135) ≤ 35 gestasyonel hafta ve ≤ 1750 gram doğum ağırlığına sahip infantları, Özcan ve ark. (136) ≤ 37 gestasyonel hafta prematürelere, Hızarcıklıoğlu ve arkadaşları (140)≤ 34 gestasyonel hafta ile ≤ 1750 gram doğum ağırlığına sahip bebekleri, Apil ve arkadaşları (141) ≤ 1250 gram ile ≤ 32 gestasyonel haftada doğan bebekleri tarama kriteri olarak kullanmayı önermişlerdir. İçağasıoğlu ve arkadaşlarına göre (143) ülkemizde 28.gestasyonel haftadan büyük bebeklerde de Evre III ve üstü prematüre retinopatisi gözlenmiştir. Tüm bu verilere dayanarak risk faktörü taşıyan tüm prematürelere taranması gerektiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda gestasyonel yaş dikkate alındığında 32 hafta ve daha büyük doğum ağırlıklı 382 bebeğin 60'ında (% 15.7), 28-31 hafta arasında doğan 328 bebeğin 86'sında(% 26.2), 28 hafta ve altında doğan 40 hastanın 33'ünde(% 82.5) ROP gelişti. Prematüre retinopatisi sıklığının gestasyonel yaş arttıkça anlamlı olarak azaldığını tespit ettik($X^2=90,68$, $p<0.001$).

Hastaların ilk muayene zamanı olarak 4-6 haftalar veya 31-33 haftalar şeklinde takip konseptleri mevcuttur. Çalışmamızdaki hastaların ilk muayeneleri doğumdan sonra 4.haftada yapıldı. Evre I ROP teşhisi alan hastaların çoğunluğu 4-5. haftalarda tanı aldı. Bu da doğumdan sonraki 33-34. haftaya tekabül etmektedir. Evre II ROP

vakalarının çoğunluğu 5-5.5. haftalardan sonra tanı aldılar bu da yaklaşık 33-34. gestasyonel yaşa tekabül eder. Evre III ROP teşhisi alan vakalar ise doğumdan sonraki 6. hafta da teşhis aldılar yaklaşık 33. gestasyonel yaşa tekabül etmektedir. Damarsal gelişimin belli dönemleri izlemesi gerektiğinden dolayı ROP gelişimi için 4-6 haftalık bir zaman dilimi geçmesi gerekmektedir. Diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi damarsal gelişime paralel seyretmesi açısından ileri evre ROP gelişimi için doğumdan sonra daha fazla süre geçmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda bu bilgileri destekler niteliktedir. Dolayısıyla ilk muayene zamanının doğumdan sonraki 4. hafta olarak belirlenmesi yeterli görünmektedir.

Yapılan çalışmalar prematüre retinopatisinin aktif evrelerinin 3-6 ay sürebileceğini, akut prematüre retinopatisi progresyonunun herhangi bir evrede durabileceğini ve spontan regresyonun olguların % 85'inde izlendiğini göstermiştir(92, 145). Gündüz ve ark.(96) akut prematüre retinopatisli olgularda % 50-80 oranında kendiliğinden gerileme olduğunu bildirmiştir. Apil ve ark.'nın(144) 2000-2001 yılları arasında yaptığı çalışmada prematüre retinopatisi saptanan gözlerin % 83.34'ünde spontan regresyon tespit etmiştir. Regresyon en fazla (% 67.99) Zon III'te olup % 33.64 ile en fazla Evre I de izlenmiştir. Zon II'de regresyon oranı % 16.35 olup en fazla (% 10.74) ile Evre II'de izlenirken Zon I'de spontan regresyon izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise Evre I olguların hepsinde, Evre II olgularının ise %90'nında spontan regresyon gelişirken Evre III olgularında bu oranın % 14.8 olduğu görüldü. Prematüre retinopatisi şiddeti arttıkça gerileme oranının anlamlı olarak azaldığını tespit ettik. Çalışmamızda Zon III'de prematüre retinopatisi saptanan 140 bebeğin 138'inde(% 98), Zon II prematüre retinopatisi saptanan 39 bebeğin 14'ünde (% 35,8) kendiliğinden regresyon izlendi. Takiplerimizde Zon I' de retinopati izlenmedi.

Prematüre retinopatisi gelişiminde anterior avasküler retinadan salınan ve neovaskülarizasyonu uyaran vasoproliferatif madde salınımı sorumlu tutulmaktadır. İskemik retina ablasyon uygulayarak vasoproliferatif madde salınımının durdurulmaya çalışılması en yaygın kullanılan tedavi metodudur. Ablasyon kriyoterapi veya daha yaygın olarak laser fotokoagülasyonla sağlanmaktadır. Kriyoterapi tedavisi ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmış ve değişik görüşler bildirilmiştir . Ben Sira ve arkadaşları aktif retinopatisli 9 hastanın 18 gözünde avasküler alana kriyoterapi

uygulamışlar ve tüm gözlerde regresyon görüldüğünü bildirmişlerdir(172). Hindle hem ridge bölgesine, hem de avasküler alana kriyoterapi uyguladığı çalışmasında başarılı sonuçlar bildirmiştir(174). Bununla birlikte ROP tedavisinde kriyoterapinin etkinliği ile ilgili farklı sonuçlar da bildirilmiştir(175, 176, 177). Haris ve McCornick 10 hastanın 10 gözüne tedavi uygulamış ve tedavinin zararlı olmadığını fakat faydalı da olmadığını tespit etmişlerdir(175). Kingham akut retrolental fibroplazili 12 hastanın 14 gözüne kriyoterapi uygulamış ve 2 gözde tedavinin gerekliliğini göstermiş fakat kalan 12 gözde ise tedavinin inefektif veya zararlı olduğunu ifade etmiştir(177). Retinopatili gözlerde kriyoterapi ile gözlemi kıyaslayan randomize çalışmalar da mevcuttur(178). Tasman ve arkadaşları bir gözüne kriyoterapi uygulayıp bir gözünü kontrol grubu olarak değerlendirdikleri bilateral simetrik Evre III ROP olan 28 hastada kriyoterapinin tedavisiz bırakılan gözlere göre daha etkili sonuçlar verdiğini ifade etmiştir(178). Kriyoterapinin etkinliği ile ilgili çelişen bu sonuçlar, hasta sayısının az olması, tedavi zamanlamasındaki farklılıklar, ortak klasifikasyon sisteminin yokluğu, kontrol grubunun yokluğu ve tedavi tekniğindeki farklılıklar gibi çalışmalardaki değişkenlerin çeşitliliği ile ilgilidir.

Kriyoterapinin etkinliği konusundaki çelişkileri sona erdirmek ve bu tedavinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek için CRYO-ROP çalışması yapılmıştır. 3. ayda kontrol grubunda % 51.4 oranında olumsuz sonuç elde edilirken, bu oran tedavi edilen grupta % 31.1 olarak tespit edilmiştir. 12. ayda yapılan muayene sonrasında ise kontrol grubunda olumsuz sonuç oranı % 47.4 iken tedavi edilen grupta bu oran % 25.7 olarak tespit edilmiştir(99, 100, 111). 3,5 yıllık takip sonrasında CRYO-ROP çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Sonuçlar şiddetli ROP tedavisinde kriyoterapi tedavisinin uzun dönem etkin ve güvenilir olduğu fikrini desteklemektedir. Kriyoterapi kötüye gidişi % 50 oranında azaltmaktadır(6). Kriyoterapi ile retina dekolmanın da ve körlük insidansında anlamlı azalma görülmesine rağmen tedavi edilen gözlerin 10 yıllık takiplerinde % 44.4 oranında 20/200 veya daha kötü görme keskinliği elde edilmiştir(121).

“Kabul edilmez sonuç” CRYO – ROP çalışma grubu tarafından ;

- Makulayı da içine alan retinal fold varlığı

- Arka kutbu da kapsayan retina dekolmanı gelişim
- Retrolental kitle gelişimi olarak tanımlanmıştır.

Tedavi uygulanmayan Zon I olgularında başarısız sonuç oranı % 92, kriyoterapi uygulanan hastalarda ise % 75 olarak saptanmıştır. Bu yüksek orandaki başarısızlık nedeni posterior lokalizasyon gösteren ridge sınırlarına ulaşmada yaşanan teknik zorluk ve daha geniş avasküler retina bölgesinin hasarlanmasıdır(111). Lazer tedavisinin Zon 1 hastalıkta kriyoterapiye üstünlükleri mevcuttur. CRYO-ROP çalışmasında Zon1 hastalıkta tedavi edilen grupta % 75 oranında istenmeyen sonuç elde edilmiştir. Bu oran kontrol grubunda ise % 91.7 oranında bulunmuş(169). Capone ve arkadaşları Zon 1 threshold hastalığa sahip 17 hastanın 30 gözünü diod lazer ile tedavi ettikleri çalışmada 25 gözde (% 83.3) iyi sonuç elde etmişlerdir(183). Lazer Çalışma Grubu kriyoterapi uygulanmış gözlerle kıyaslandığında lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmış gözlerde görmede belirgin artış olduğunu göstermiştir(181). Landers ve arkadaşları argon lazer ile tedavi ettikleri ve 6 ay takip ettikleri threshold ROP' a sahip hastalarda % 73 oranında başarılı sonuç bildirmişlerdir(184). Mc Namara ve arkadaşları threshold ROP' a sahip hastalarda kriyoterapi ile lazer fotokoagülasyonun etkinliklerini kıyaslamışlar ve sonuçta lazer fotokoagülasyon tedavisinin ROP tedavisinde en az kriyoterapi kadar etkili olduğu sonucuna varmışlardır(122). Çeşitli yazarlar da lazer fotokoagülasyon ve kriyoterapi tedavisinin sonuçlarını karşılaştırmış ve lazer fotokoagülasyon ile kriyoterapiye oranla daha iyi anatomik sonuç elde edilebileceğini ifade etmişlerdir(181, 185, 186).Yapılan bir çalışmada anatomik başarı oranının lazer fotokoagülasyon sonrası % 93, kriyoterapi sonrası % 69 olduğunu, ancak lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılan olguların yaklaşık % 60'ında, kriyoterapi yapılan hastaların ise sadece % 33'ünde görme keskinliğinin normal sınırlar içinde olduğunu tespit etmişlerdir(186). Yapılan bir başka çalışmada bilateral ROP bulgusu bulunan gözlerde, bir göze kriyoterapi diğer göze ise lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmış ve hastalar 7 yıl takip edilmiştir. Ortalama geometrik görme keskinlikleri 20/33 olarak saptanmış ve ortalama refraksiyon kusuru -6.5 D olarak belirlenmiştir(187). Lazer ROP çalışma grubu tarafından threshold ROP olan olgularda başarısız sonuç oranı kriyoterapi uygulananlarda %19, lazer fotokoagülasyon uygulanan grupta ise % 8 olarak saptanmıştır(188). Periferik retinanın ablasyonu sonucu oluşan doku destrüksiyonu,

zonüller, siliyer cisim ve lens maturasyonunu etkilemektedir. Kriyoterapi gelişim dönemindeki sclera, koroid kan akımı ve retina pigment epiteli üzerine daha fazla olumsuz etkiye yol açmaktadır. Kriyoterapiye bağlı aşırı doku destrüksiyonu, yüksek miyopiden sorumludur. Lazer fotokoagülasyon sonrası daha sınırlı doku hasarının oluşması görsel başarı farklılığının nedeni olarak ileri sürülmüştür(6, 129, 130).

Lazer tedavisinin komplikasyon oranının az olması ve yüksek başarı sağlaması nedeniyle, prethreshold prematüre retinopatisi döneminde de uygulanmasının faydalı olabileceği öne sürülmüştür. 1999 yılında ETROP; yüksek riskli olarak kabul edilen prematürelere (Tip I), erken müdahalenin hem görme keskinliği hem de yapısal sonuçlar açısından yararlı olduğunu ortaya koymuştur(121). Takip oranları; görme keskinliği sonuçları için % 96.6, yapısal sonuçlar için % 97.9 başarılı olarak bulunmuştur(124, 125).

Lazer tedavisi ekstraretinal fibrovasküler ridge ön kenarında bulunan avasküler retinaya, ora serrataya kadar 360 derece diot veya argon lazer kullanılarak yapılır. Fazla miktarda ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon varlığında retina üzerinde traksiyon oluşabilmektedir. Bu nedenle kan damarlarına dikkat edilerek ridge posterior kenarına ilave lazer fotokoagülasyon yapılması koryoretinal adezyon oluşturarak Evre IV A olgularında progresyona engel olur(124). Diot lazer argon lazere oranla daha etkilidir. Diot lazer primer olarak koroid melanin pigmenti ve retina pigment epiteli tarafından absorbe edilir. Argon lazer ise iç ve dış retinal tabakalarda hasarlayıcı etki oluştururken, koroid üzerinde çok az etki yaratır. Diot lazer hemoglobin tarafından absorbe edilmez, argon lazer ise edilir. Bu nedenle tunika vasküloza lentis varlığında diot lazer tercih edilmelidir(122).

Çalışmamızda prematüre retinopatisi saptanan ve takiplerinde threshold hastalık gelişen 23 bebeğe ailesinden onay alındıktan sonra 72 saat içinde anestezi konsültasyonu yapıldı ve genel anestezi altında green lazer fotokoagülasyon uygulandı. Hiçbir bebeğe kriyoterapi yapılmadı. Banach ve ark.(127) diot lazer tedavisini ekstraretinal fibrovasküler ridge ön kenarında bulunan avasküler retinaya, ora serrataya kadar 360 derece, genellikle orta yoğunlukta, gri-beyaz yanıt elde edecek şekilde 150-400 mW güçte, 0.2-0.3 sn süre ile yarım spot aralıklı spot genişliğine bağlı olarak ortalama 410-1556 adet uygulamıştır. Noonan ve ark.(132) lazer tedavisini gri-beyaz

reaksiyon oluşturmak için lazer gücünü 200-1200 mW, süresini 0.1-0.2 sn uygulamış ve bir spot aralıklı yaklaşık 327-1441 adet lazer atışı yapmışlardır. Siegel ve ark.(146) fazla miktarda ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon varlığında retina üzerinde traksiyon oluşabildiğini bu nedenle kan damarlarına dikkat edilerek ridge posterior kenarına ilave lazer fotokoagülasyon yapılmasının koryoretinal adhezyon oluşturarak Evre IV A olgularında progresyona engel olduğunu bildirmiştir. Biz vakalarımızda yeterli pupil genişliği sağlandıktan sonra skleral depresör ve 20 D lens kullanarak tüm avasküler retina alanlarına 200-500 mW gücünde, 0.2-0.5 sn süreli, bir spot genişliğinde yaklaşık 400-1400 adet lazer yanığı oluşturarak fotokoagülasyon uyguladık. Ridge posterioruna ve üzerine lazer uygulanmadı. Banach ve ark.(127) işlem sırasında bradikardi ve oksijen saturasyon düşüklüğü gelişebildiğini bildirmiş ve işleme ara verilince normale döndüğünü tespit etmiştir. Bizim işlemlerimizin hiçbirinde bu bulgular gözlenmedi.

Lazer fotokoagülasyon esnasında maküler yanık, vitreus ve koroidal hemoraji gelişebileceği kornea, iris ve lens üzerinde ısı zararı oluşabileceği bildirilmiştir. Saat 3 ve 9 meridyenlerinde bulunan uzun posterior silier arter hasarının ön segment iskemisi yaratarak katarakt gelişimine neden olduğu ileri sürülmüştür(127, 147). Biz lazer uygulamalarımızda 3-9 meridyenlerini lazer spotundan koruduk ve hastalarımızın hiçbirinde katarakt veya postoperatif vitreus hemorajisi gözlemedik.

Foroozan ve ark.(126) tarafından threshold prematüre retinopatisi olgularında lazer fotokoagülasyon sonrası anatomik başarı oranı % 91 olarak bildirilmiştir. Pearce ve ark.(129) ise lazer sonrası anatomik başarı oranının % 93 olduğunu ve bu olguların % 60'ında görme keskinliğinin normal sınırlar içinde olduğunu saptamıştır. Noonan ve ark.(132) anterior-orta Zon II prematüre retinopatisi olgularında kriyoterapi sonrası başarısız anatomik sonuç oranını % 6, lazer tedavisinde % 2 olarak saptamıştır. Hikichi ve ark.(148) akut fazda fotokoagülasyon ile tedavi edilen prematüre retinopatisinde skatrisyel dönemde görülen vitreus likefaksiyonu, likefiye vitreus kavitesi içinden geçen vitreus membranı ve kötüleşmiş periferik retinanın kenarında oluşan sert vitreoretinal adhezyonun vitreoretinal traksiyona katkıda bulunarak retinal yırtık ve dekolmana yol açabileceğini bildirmiştir. Coats ve ark.(128) zamanında lazerle periferik retinal ablasyona rağmen thresholdlu gözlerde anlamlı oranda elverişsiz sonuç oluşabileceğini ve prematüre retinopatisi skarlarının şiddetli görme bozukluğu ve körlüğe yol açtığını

bildirmiştir. Çalışmamızda laser tedavisi uygulanan 23 hastanın 20'sinin (% 86.9) takiplerinde periferde laser skarları haricinde herhangi bir retinal değişikliğin olmadığı gözlemlendi. 3 hastanın (%13) takiplerinde Evre IV-V' e ilerlediği görülerek ileri bir merkeze refere edildi. Çalışmamızda başarı kriteri anatomik açıdan retinanın yatışıklığının ve stabilitesinin sağlanması olarak belirlendi ve yüksek bir başarı oranı tespit edildi. Fonksiyonel başarının izlenmesi daha uzun bir çalışma gerektirir.

Banach ve ark.(127) laserle tedavi edilen gözlerde tam gerileme için 2 haftadan daha fazla zaman gerektiğini, plus hastalık ve fibrovasküler proliferasyonda regresyon gözlenene kadar her hafta kontrolü ve daha sonra üç aya kadar 2-4 hafta ara ile incelemeye devam edilmesini önermişler ve iki hafta sonra plus hastalık devam ediyor ve avasküler periferel alanlar mevcut ise ilave tedavi uygulaması gerektiğini bu sayede hastalık progresyonunda uygulanacak vitrektomi sırasında vitreus hemorajisi sıklığının azalacağını bildirmişlerdir. Çalışmamızda laser uygulaması yapılan bebekler postoperatif 1 hafta süreli topikal antibiyotik ve steroid verildi 7. günde fundus muayeneleri yapıldı. Ek laser tedavisi hiçbir hastaya uygulanmadı.

6. SONUÇ

Takip ve tedavisindeki tüm ilerlemelere rağmen prematüre retinopatisi görmeyi tehdit eden bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Etiyolojisi ve tedavisi tam olarak aydınlatılmadığından bu konuda yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Olası anatomik ve fonksiyonel kayıpları önleyebilmek için prematüre infantların uygun şekilde tarama programlarına alınması gerekmektedir. Biz bu konuda 32.gestasyon haftasından önce doğan, 1500 gramın altında doğum ağırlığına sahip tüm bebeklerin veya daha büyük gestasyonel yaşa ve doğum ağırlığına sahip yenidoğan uzmanı tarafından riskli bulunan tüm bebeklerin doğumdan sonraki 4. haftalarında muayene edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Takip aralıkları ise muayene eden hekim tarafından mevcut muayene bulgularına göre belirlenir. Takip esnasında damarlanması Zon III'e ulaşan, 44.haftasını doldurmuş bebekler rutin tarama programlarından çıkarılarak polikliniğe yönlendirilir. Genel olarak infantlarda damarlar Zon III' e 40-42. haftada ulaşır. Takipler esnasında threshold hastalık gelişen vakalara vakit kaybetmeden müdahale edilmelidir. Biz threshold hastalık gelişen 23 bebeğin her iki gözüne lazer fotokoagülasyon uyguladık ve 20 bebekte başarılı anatomik sonuç elde ettik. 3 hasta Evre IV ROP'a ilerlediğinden ileri müdahale için sevk edildi.

Hastalar rutin ROP kontrolünden çıkarılsalar bile, bu gözlerde fizyoloji değişikliğe uğradığı için diğer oküler dokuları da etkileyen komplikasyonlar gelişebileceğinden aralıklı olarak göz polikliniğinde muayene edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Öner A, Özkırış A, Güneş T ve ark. Prematüre retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. Erciyes Tıp dergisi 2005; 27: 104-09.
2. Streinkuller PG, Du L, Gilbert C et al. Childhood blindness. J AAPOS 1999; 3: 26-3.
3. Gilbert C. Retinopathy of prematurity - the “second lull” ? Br J Ophthalmol 2001; 85: 1017-1019.
4. Sarıcı S.Ümit, Mutlu F.Mehmet, Altınsoy H.İbrahim, Prematüre Retinopatisi. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 51-61.
5. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün E ve ark. Prematüre Retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler. Türkiye Klinikleri 2003; 12: 1-8.
6. Yaman A, Çetin E, Berk A.T ve ark. Prematür Retinopatisinde Tedavi Sonuçlarımız. Ret - Vit 2004; 12: 122-5.
7. Özkan H, Köksal N. Prematüre Retinopatisi. Güncel Pediatri 2005; 2: 24-8.
8. Arsan S. Prematüre Retinopatisi. T Klin Pediatri 2004; 2: 382-6.
9. Steinmetz RL, Brooks HL Jr. Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity. Retina 2002; 22: 48-52.
10. Avery M.E, Oppenheimer E.H. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. J Pediatr 1960; 57: 553-559.
11. McDonald A.D. Cerebral palsy in children of very low birth weight. Arch Dis Child 1963; 38: 579-582.
12. Kinse V.E, Arnold H.J, Kalina R.E et al. PaO2 levels and retrolental fibroplasia. A report of the cooperative study. Pediatrics 1977; 60: 655-668.
13. Michael F. Chiang, Raymond R. Arons, John T. Et al. Incidence of Retinopathy of Prematurity from 1996 to 2000. Ophthalmology 2004; 111: 1317-1325.

14. Wheatley C.M, Dickinson J.L, Mackey D.A et al. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 696-701.
15. Article by C. Corina Gerontis Retinopathy of Prematurity *e-Medicine* 2002; 1; 15.
16. Crofts B.J, King R, Johnson A. The contribution of low birth weight to severe vision loss in a geographically defined population. *British Journal of Ophthalmology* 1998; 82: 9-13.
17. Quinn G.E. What do you do about ROP screening in big babies? *Br J Ophthalmology* 2002; 86: 1072-1074.
18. Munoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 498-504.
19. Kocur I, Kuchynka P, Rodni S et al. Causes of severe visual impairment and blindness in children attending schools for the visually handicapped in the Czech Republic *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1149-1152
20. Gopal L, Sharma T, Shanmugan M et al. Surgery for stage 5 retinopathy of prematurity: the learning curve and evolving technique. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 101-106
21. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial: revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684-1696
22. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116: 15-23
23. Jalali S, Matalia J, Hussain A et al. Modification of screening criteria for retinopathy of prematurity in India and other middle-income countries. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 966-968

24. Chow LC, Wright KW, Sola A. CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003; 111: 339-345
25. Rowlands E, Jonides AC, Chinn S et al. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 933-935
26. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628-1640
27. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40: 208-212
28. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G et al. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1122-1126
29. Allegaert K, de Coen, Devlieger H; EpiBel Study Group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmology* 2004; 88: 239-242
30. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 449-453
31. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev.* 2008; 84(2): 83-8.
32. Fielder AR, Posner EJ, Neonatal ophthalmology. In: Rennie JM (ed). *Roberton's Textbook of Neonatology*. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 835-850
33. Shah VA, Yeo CL, Ling YL et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 169-178

34. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 445-448
35. York JR, Landers S, Kirby RS et al. Arterial oxygen fluktiation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 82-87
36. Cunnigham S, Fleck B.W, Elton R.A et al . Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lanset* 346(1995),pp 1464-1465.
37. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2004 ;14 Suppl A:S140-4.
38. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate.* 2005; 88(3): 237-44.
39. Hilal Özkan, Nilgün Köksal. Prematüre retinopatisi. *Güncel Pediatri* 2005; 2: 24-28
40. Özcan Eda, Yenice Özlem, Kazokoğlu Haluk ve ark. *Ret-Vit* 2006; 14: 127-132
41. Yaman Aylin, Çetin Ebru, Berk A.Tülin ve ark. Prematüre Retinopatisinde Tedavi Sonuçlarımız. *Ret-Vit* 2004; 12: 122-125
42. Hittner H.M, Rudolph A.J. and Kretzer F.L. Suppression of severe retinopathy of prematurity with vitamine E supplementation. Ultrastructural mechanism of clinical efficacy. *Opftalmology* 91(1984);pp.1512-1523
43. Turgut Burak, Güler Mete, Demir Tamer. Oküler Anjiyogenezde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Rolü. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007; 16: 38-46
44. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis.* 2007; 10(2): 133-40
45. Shaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF et al. Prognostic factors in the naturale course of retinopathy of prematurity. *THA Cryotherapy of Retinopathy of Prematurity Cooperative Group.* *Ophthalmology* 1993; 100: 230-237

46. Monte D. Mills. Evaluating the Cryotherapy for retinopathy of Prematurity Study (CRYO ROP). *Arc Ophthalmol.* 2007; 125(9): 1276-1281
47. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial.I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295-310
48. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated oxygen fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004; 10: 512-520
49. Lubetzky R, Stolovitch C, Dollberg S et al. Nucleated red blood cells in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2005 ; 116(5): 619-22
50. Ozkan H, Duman N, Kumral A et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced retinal neovascularization by retinoic acid in experimental retinopathy of prematurity. *Physiol Res.* 2006; 55(3): 267-75
51. Shohat M, Reisner SH, Krikler R et al. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics.* 1983; 72(2): 159-63
52. Brown DR, Milley JR, Ripepi UJ et al.. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child.* 1987; 141(2): 154-60
53. Schmidt B, Davis P, Moddemann D et al. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001 28;344(26):1966-72
54. Sharma J, Barr SM, Geng Y et al. Ibuprofen improves oxygen-induced retinopathy in a mouse model. *Curr Eye Res.* 2003; 27(5): 309-14
55. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004 Nov27-Dec 3;364(9449):1945-9.

56. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006; 118(5): 1858-63.
57. Vannay A, Dunai G, Bányász I et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2005; 57(3): 396-8
58. Cooke WI, Drury JA, Mountford R et al. Genetic polymorphism and retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1712-1715
59. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006; 10(3): 253-61
60. Tadesse M, Dhanireddy R, Mittal M et al. Candida sepsis, and retinopathy of prematurity. *Biol Neonate*. 2002; 81(2): 86-90
61. Hutcheson KA, Paluru PC, Bernstein SL et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2005; 14: 501-508
62. Console V, Gagliardi L, De Giorgi A et al. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 1997; 68 Suppl 1:75-9
63. Haroon Parupia MF, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2001; 21(4): 242-7.
64. Englert JA, Saunders RA, Purohit D et al. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001; 21(1): 21-6
65. Pennefather PM, Tin W. Ocular abnormalities associated with cerebral palsy after preterm birth. *Eye*. 2000; 14 (Pt 1): 78-81

66. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000; 4(6): 343-7
67. Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J et al. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (≤ 1000 g) neonates? *Pediatrics*. 2000; 105(5): 1036-40
68. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000; 214(2): 131-5
69. Hosono S, Ohno T, Kimoto H et al. No clinical correlation between bilirubin levels and severity of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002; 39(3): 151-6
70. - Milner JD, Aly HZ, Ward LB et al. Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *J Perinatol*. 2003; 23(3): 208-11
71. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1572-1576
72. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD000122
73. Inder TE, Graham PJ, Winterbourn CC et al. Plasma vitamin A levels in the very low birthweight infant--relationship to respiratory outcome. *Early Hum Dev*. 1998; 52(2): 155-68
74. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F et al. Clinical trial of vitamin E supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1987; 111(2): 269-77

75. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE et al. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 2003; 142(6): 656-61
76. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD000501
77. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 1997; 131(6): 844-50
78. Law MR, Wijewardene K, Wald NJ. Is routine vitamin E administration justified in very low-birthweight infants? *Dev Med Child Neurol.* 1990; 32(5): 442-50
79. Friedman CA, McVey J, Borne MJ et al. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2000 Mar-Apr;37(2):79-86
80. Fang PC, Huang CB, Kou HK et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. *Am J Perinatol.* 2005 ; 22(2): 115-20
81. Papp A, Németh I, Karg E et al. Glutathione status in retinopathy of prematurity. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27(7-8): 738-43
82. Holmes JM, Zhang S, Leske DA et al. Metabolic acidosis-induced retinopathy in the neonatal rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(3): 804-9
83. Inder TE, Clemett RS, Austin NC et al. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 1997 Oct;131(4):541-4.
84. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M et al. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol.* 2006 1;26(1):23-30
85. Watts P, Adams GG. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye.* 2000 Jun;14 (Pt 3A):330-3

86. Windsor L.K, Windsor R.L.Understanding Retinopathy of Prematurity.www.Ropard.org 2004
87. Sola A, Chow L. And Rogido M. Retinopathy of Prematurity and oxygen therapy: A changing relationship An pediatri (Barc) 2005; 62(1): 48-61
88. Good W.V, Hardy R.J, Dobson V. et al. Revised indications for the treatment of ROP. The Early treatment for Retinopathy of Prematurity Group Archives of Ophthalmology 2003; 121: 1684-1696
89. Keshet E. Preventing pathological regression of blood vessels. J Clin Invest. 2003 July 1; 112(1) 27-29
90. Akar S. Prematüre retinopatisi Etiyopatogenezi. Ret-Vit 1997; 5: 147-150
91. Good W.V, Hardy R.J. for the ETROP Multicenter Study Group. The Multicenter Study of Early treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) Ophthalmology 2001; 108(6): 1013-1014
92. Article by Corina Gerontis Retinopathy of Prematurity e-medicine 2002 Oct;15
93. Schulenburg W.E, Tsanaktsidis G. Variations in the morphology of retinopathy of prematurity in extremely low birthweight infants. Br J Ophthalmol 2004; 88: 1500-1503
94. Gündüz K, Atmaca L.S. Prematüre retinopatisi T.Oft.Gaz. 1991; 21: 156-163
95. Palmer E.A, Patz A, Phelps D et al. Retinopathy of Prematurity. In: Scachat A.P, Murphy R.P, eds Medical Retina,2 ed. St. Louse: Mosby Year Book Inc, 1994;v. 2,chap.87
96. Hardy R.J, Palmer E.A, Dobson V et al. Risk analysis of prethreshold ROP Arch.Ophthalmology 2003; 121: 1697-1701
97. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: One-year outcome. Arch Ophthalmol. 1990; 108:1408-1416

98. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Three-month outcome. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108: 195-204
99. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999; 104(3): 26-34
100. Andruscavage L, Weisgol D.J. Screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1127-1130
101. Hutcheson K.A, Nguyen A.T.Q, Preslan M.Wi, Elish N.J and Steidl S.M. Vitreous Hemorrhage in patients with high-risk retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136: 258-263
102. Fulton A.B, Hansen R.M, Petersen R.A et al. The rod photoreceptors in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 499-505
103. Dogru M, Shirabe H, Nakamaru M et al. Development of grating acuity in infants with retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 72-75
104. Quinn G.E, Dobson V, Kilvin J et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5,5 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105: 1292-1300
105. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 112-25
106. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol* 2003; 120: 1470-1476
107. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117: 572-576

108. Kushner B.J: Strabismus and amblyopia associated with regressed retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1982; 100: 256-261
109. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of retinopathy of prematurity: Preliminary results. Arch Ophthalmol 1988; 106: 471-479
110. Hutcheson K.A. Retinopathy of Prematurity Current Opinion in Ophthalmology 2003; 14: 286-290
111. Raju T.K, Langenberg P, Bhutani V et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. J Pediatr 1997; 131: 844-850
112. Law M.R, Wijewardene K, Wald N.J. Is routine Vitamin E administration justified in very low-birthweight infants? Dev Med Child Neurol 1990; 32: 442-450
113. Friedman C.A, McVey J, Borne M.J et al. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000; 37: 76-86
114. Weinberger B, Laskin D.L, Heck D.E et al. Oxygen toxicity in retinopathy of prematurity infants Toxicology and Applied Pharmacology 2002; 181: 60-67
115. Avila - Vazquez M, Maffrand R, Sosa M et al. Treatment of retinopathy of prematurity with topical ketorolac tromethamine: a preliminary study. Pediatrics 2004; 4: 15
116. Good W.V, Gendron R.L, Gene therapy for retinopathy of prematurity: the eyes is a window to the future. Br J Ophthalmol 2001;85: 891-892
117. Steinmentz R.L, Brooks L.H. Diod Laser Photocoagulation to the Ridge and Avascular Retina in Threshold Retinopathy of Prematurity. Retina 2002; 22: 48-52

118. Brown G.C, Tasman W.S, Naidof M et al. Systemic Complications Associated with Retinal Cryoablation for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 1990; 97: 855-858
119. Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design ETROP Cooperative Group/Controlled Clinical Trials 2004; 25: 311-325
120. McNamara J.A. Retinopathy of Prematurity. In tsman SW ed. *Clinical Decision in medical Retinal Diseases*. St.Louse: Mosby Year Book Inc., 1994; chap.17
121. Axer-Siegel R, Bourla D, Friling R et al. Intraokuler pressure variations after diod laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004; 11: 1734-1738
122. Brooks S.E, Jhonson M, Wallace D.K et al. Treatment outcome in fellow eyes after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 56-61
123. The Laser ROP Study Group. Laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 154-156
124. Foroozan R, Connolly B.P, Tasman W.S. Outcomes after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2001; 108: 1644-1646
125. Banach M.J, Breinstein D.M. Laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12: 164-1701
126. Coats D.K, Miller A.M, McCeery B.K.M et al. Paysse E.A. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diod laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2004;111: 1894-1898
127. Pearce I.A, Pennie F.C, Weindling A.M et al. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998;82: 1254-1259

128. Connolly B.P, McNamara J.A, Sharma S et al. .A comparison of laser photocoagulation with trans scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 100: 1628-1631
129. Sahni J. Subhedar N.V, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(2): 154-159
130. Noonan C.P, Clark D.I. Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 1996; 80: 278-281
131. David Clark, K.Mandal. Treatment of retinopathy of prematurity. *Early Human Development* 2008; 84: 95-99
132. Karadeniz Ş, Karaçorlu M. Prematüre retinopatisi için tarama kriterleri ne olmalıdır? *T.Oft.Gaz.* 1996; 26: 275-279
133. Ilıkkan D.Y, Vural M, Karaçorlu M ve ark. Prematüre bebeklerde retinopati taraması: Cerrahpaşa Tıp fakültesi Verileri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 44: 122-127
134. Satar M, Narlı N, Soylu M ve ark. Prematüre retinopatisi ve risk faktörleri *Ç.Ü.tıp Fakültesi Dergisi* 1998; 23: 29-34
135. Hutchinson A.K, O'Neil J.W, Morgan E.N et al. Retinopathy of prematurity in infants with birth weights greater than 1250 grams. *J AAPOS* 2003; 7: 190-194
136. Altunbaş H.H, Kır N, Ovalı T ve ark. Prematüre retinopatisi: Klinik Seyir ve Risk Faktörleri. *T. Oft. Gaz.* 2002; 32: 286-29
137. Blair B.M, O'halloran H.S, Puly T.H et al. Decreased incidence of retinopathy of prematurity. 1995-1997 *J AAPOS* 2001;5: 118-22
138. Hızarcıklioğlu M, Kayserli E, Gülez P ve ark. Prematüre retinopatisi ve sıklığını etkileyen faktörler. *MN Klinik bilimler&Doktor* 2003;9/1: 71-75

139. Apil A, Oba E, Yiğit U ve ark. Prematüre retinopatisindeki risk faktörleri. ŞEH tıp bülteni 2003; 3:37: 34-40
140. Carden S.M, Good W.V. Macular folds and poor vision associated with zone 3 retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 1998; 126(3): 460-462
141. Zilyan Ş, Serin D.T, İçağasıoğlu A. 1500 gramın üstünde doğan prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişim sıklığı ve risk faktörleri ile ilişkisi. MN Oftalmoloji 2002; 9(2): 173-175
142. Apil A, Oba E, Yiğit U ve ark. Prematüre bebeklerde retinopati insidansı ve retinopati saptanan gözlerde evre-zon ilişkisi. ŞEH tıp bülteni 2003;2: 37:25-30
143. Keshet E. Preventing pathological regression of blood vessels. J Clin Invest. 2003 July 1;112(1):27-29
144. Siegel R.A, Snir M, Cotlear D et al. Diode Laser Treatment of posterior retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 2000;84:1383-1386
145. Lambert S.R, Capone A, Cingle K.A et al. Cataract and phthisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol. 2000;129:585-591
146. Hikichi T, Nomiya G, Ikeda H et al. Vitreous Changes After Treatment of Retinopathy of Prematurity. Japanese Journal of Ophthalmology. 1999; 43-6:543-545
147. McColm J.R, Cunningham S, Wade J et al. Hypoxic oxygen fluctuations produce less severe retinopathy than hyperoxic fluctuations in a rat model of retinopathy of prematurity. Pediatr Res 55(2004), pp. 107-113
148. Fleck Brian W and McLontosh Neil. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. Early Human Development Feb. 2008; 84: 2 83-88

149. Hellström A, Engström E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 1016-1020
150. - Mayet I, Cockinos C. Retinopathy of prematurity in South Africans at a tertiary hospital: a prospective study. *Eye* 2006; 92: 986-990
151. Harnett ME, McColm JR. Retinal features predictive of progressive stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina* Apr 2004; 24(2): 237-41
152. Hirose T, Katsumi O, Mehta MC et al. Vision in stage 5 retinopathy of prematurity after retinal reattachment by open-sky vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 345-9
153. Machemer R, deJuan E. Retinopathy of prematurity approaches to surgical therapy. *Aust N Z Ophthalmol* 1990; 18: 47-56
154. Capone Jr A, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068–70.
155. Hubbard III GB, Cherwick DH, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111: 2274–7.
156. Lakhanpal RR, Sun RL, Albini TA et al. Anatomic success rate after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4A or 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2005;112:1569–73.
157. Dutta S, Narang S, Narang A et al. A. Risk factors of threshold retinopathy of prematurity. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 665-671
158. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008; 28(3 Suppl): S19-25

159. Axer-Siegel R, Maharshak I, Snir M et al. Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes. *Retina*. 2008; 28(6): 839-4
160. Good WV, Hardy RJ, Dobson V et al; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):15-23
161. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM et al. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol*. 2009 Sep;148(3):451-8. Epub 2009
162. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States-1979. *Pediatrics* 1981;67: 924-926.
163. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992; 6:233-242
164. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD. et al. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1686-1688.
165. International Committee for the Classification of Retinopathy Of Prematurity. The International Classification Of Retinopathy Of Prematurity revisited. *Arch. Ophthalmol*. 2005;123:991-999
166. Hubbard G.B, Cherwick D.H, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004 ;111 (12):2274-22511
167. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98:1628–164
168. Holmstrom G, el Azazi M, Jacobson L et al. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 1993; 77:417–423

169. Reynolds JD, Dabson V, Fielder AD. At all. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2002;11:1470-1476
170. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E et al. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br. J. Ophthalmol.* 1980;64: 758–762.
171. Kellner U, Jandeck C, Helbig H et al. Evaluation of published recommendations for screening studies of retinopathy of prematurity. *Clinical Course and Treatment Ophthalmologie* 1995;92:681–684
172. Hindle NW. Cryotherapy for retinopathy of prematurity to prevent retrolental fibroplasia. *Can. J. Ophthalmol.* 1982;17: 207–212
173. Harris GS, McCormick AQ. The prophylactic treatment of retrolental fibroplasia. *Mod. Probl. Ophthalmol.* 1977; 18:364–367
174. Keith CG. Visual outcome and effect of treatment in stage III developing retrolental fibroplasia. *Br. J. Ophthalmol.* 1982;66: 446–449
175. Kingham JD. Acute retrolental fibroplasia. II. Treatment by cryosurgery. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:2049–2053
176. Tasman W, Brown GC, Schaffer DB et al. Cryotherapy for active retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;93:580–585
177. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch. Ophthalmol.* 1988;106:471–479
178. Nagata M, Kobayashi Y, Fukuda H et al. Photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity. *Jpn. J. Clin. Ophthalmol* 1968; 22: 419-422
179. Jandeck C, Kellner U, Heimann H et al. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP). *Ophthalmologie* 2005;102: 33–38

- 180.** Vrabec TR, McNamara JA, Tansman W. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: a histopathologic comparison of a treated and untreated eye. *Ophthalmic Surg* 1994; 25:38–41
- 181.** Capone A. Jr, Diaz-Rohena R, Sternberg P. Jr et al. Diode-laser photocoagulation for zone I threshold retinopathy of prematurity. *Am. J. Ophthalmol* 1993;116:444–450.
- 182.** Landers MB. III, Toth CA., Semple HC et al. Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Arch. Ophthalmol.* 1992;110: 44–47
- 183.** Ng EY, Connolly BP, McNamara JA. et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002;109:928–934; discussion 935
- 184.** White JE, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 1997; 34: 83–87
- 185.** Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;132:76-80
- 186.** Clement R, Darlow B. Results of screening low- birth-weight infants for retinopathy of prematurity: *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1999;10:155-163
- 187.** Clark D, O'Brien C, Weindling A.M, Saeed M: Initial experience of screening for retinopathy of prematurity *Arc. Dis. Child* 1992;67:1223-1236
- 188.** Darlow B.A: Incidence of retinopathy of prematurity in New Zealand *Arc. Dis. Child* 1988;63:1083-1087
- 189.** Demirkol M, Can G, Çokuğraşır A ve ark: Prematürelde retinopati sıklığının araştırılması. *İstanbul Tıp Fak. Mecmuası* 1989;52:662-665

190. Özcan A, Soylu M, Satar M ve ark: Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1997; 27:290-294
191. Gezer A, Sezen F, Karaçorlu M: Management of retinopathy of 83 prematurity with cryotherapy. Eur J Ophthalmol 1999;9:49-52
192. Fledelius H.C: Retinopathy of prematurity in Frederiksborg country 1988- 1990.A prospective investigation an update. Acta Ophthalmologica.1993;210:59-62
193. Reese AB, King MJ, Owens WC. A Classification of retrolental fibroplasia. Am J. Ophthalmol. 1953;36:133-135
194. International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. Arch. Ophthalmol 1987;105:906-912

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

PREMATÜRE DOĞAN BEBEKLERDE RETİNOPATİ GELİŞİM SIKLIĞI VE TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. EMİNE ÇİNİCİ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 16.07.2004

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 20.11.2009

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 20.11.2009

Tez Danışmanı

: Prof. Dr. Orhan BAYKAL

Jüri Üyesi

: Prof. Dr. Orhan BAYKAL

Jüri Üyesi

: Prof. Dr. İbrahim KOÇER

Jüri Üyesi

: Doç. Dr. Bülent AKTAN

Jüri Üyesi

: Doç. Dr. Mehmet KIZILKAYA

Jüri Üyesi

: Yrd.Doç. Dr. İ.Akyol SALMAN

Anabilim Dalı Başkanı

: Prof. Dr. Orhan BAYKAL

(ONAY)



**Kasım 2009
ERZURUM**