

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

156946

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİ
SIKLIĞININ SAPTANMASI VE
TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**DR. İsa YUVACI
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hamdi ER**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
GRAFİKLER DİZİNİ	II
RESİMLER DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLOLAR DİZİNİ	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Patogenez	8
Sıklık	11
Tedavi	14
Prognoz ve Doğal Seyir	20
Ayırıcı Tanı	23
Bakım ve İzlem	23
GEREÇ YÖNTEM	25
BULGULAR	29
TARTIŞMA	35
SONUÇ VE ÖNERİLER	41
ÖZET	43
SUMMARY	44
KAYNAKLAR	45

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hasta ağırlıklarına göre ROP dağılım yüzdesi	30
Grafik 2: Hasta yaşlarına göre ROP dağılım yüzdesi	31
Grafik 3: Evrelere göre ROP dağılımı	33
Grafik 4: Bazı çalışmalardaki ağırlığa göre yüzde kıyaslaması	36
Grafik 5:Evrelere göre ROP vakalarının seyri	40



RESİMLER DİZİSİNİ

Resim 1: Evre I ROP.....	6
Resim 2: Evre II ROP	6
Resim 3: Evre III ROP.....	7
Resim 4: Evre IV ROP	7
Resim 5: ROP regresyonu	25

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Retinal damarların zonlara ayırım şeması	4
Şekil 2: Premtüre infant takip şeması	28



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: ROP evrelerinin başlama zamanı	14,37
Tablo 2: ROP vakalarının karakteristikleri	34
Tablo 3: Tedavi ile ROP vakalarının seyri	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CRYO-ROP: CRYOTHERAPİ PREMATURITY OF RETİNOPATHY ÇALIŞMA GRUBU
LFK: LAZER FOTO KOAGÜLASYON
ROP: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ

GİRİŞ

Premature Retinopatisi (ROP); preterm, düşük doğum ağırlıklı infantların uzun süren oksijen tedavisi alması sonrasında gelişmemiş retina damarlarında başlayan bir dizi değişikliğin retina dekolmanı ve körlükle sonuçlanabildiği bir hastalıktır.

İlk kez 1940'lı yıllardan sonra fark edilen hastalığın prematüre bebeklerde lens arkasında fibroblastik doku ve kan damarlarının anormal gelişerek körlüğe neden olduğu saptandı. Uzun süre 'retrolental fibroplazi' adıyla tanımlanan hastalığın oksijenle alakası anlaşılınca bir dönem oksijen tedavisine ara verilmiş fakat bu dönemde de ağır beyin lezyonları gelişmiştir (1). Bunun üzerine oksijen daha düşük dozlarda verilmeye başlanmıştır. Hakkında daha geniş bilgi sahibi olununcaya kadar bu tanı (retrolental fibroplazi) kullanılmış, 1980'den sonra premature retinopatisi (Retinopathy of prematurity [ROP]) tanımı ile değiştirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda hastalığın oksijen tedavisi almayan prematürelerde de görüldüğünün belirlenmesi üzerine etyolojide etkili olabilecek diğer nedenler üzerinde de durulmuştur. Bugün için etyolojisinde düşük doğum ağırlığı, oksijen tedavisi ve prematürite derecesi iyi bilinen risk faktörleridir. İlerde de bahsedilecek çok çeşitli etyolojik faktörler araştırılmıştır. Bunlardan bir kısmı ile bağlantısı gösterilmiş bir kısmı ile de gösterilememiştir. Hastalık etyolojisi için bugün multifaktöryel demek daha uygundur.

Hastalığın etyolojisi yanında etyopatogenezi, tedavi süresi, tedavi modaliteleri de tam saptanamamıştır. Etiyolojisi, sıklığı ve tedavisinde çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Takip ve tedavisinde ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen aydınlatılması gereken bir çok yönü de mevcuttur.

Evre V hastalık (körlük olarak kabul edilir) hala görülebilmesine karşın oranı son derece düşüktür. Yine de yapılan çalışmalarla bu oranın mümkün olduğu kadar azaltılıp bu çocukların gelecek hayatlarını daha iyi sürdürebilecek görme düzeylerini sağlamak için daha fazla katkıya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan tedavi yöntemleri yüksek etkinliklerine rağmen farklılıklar arz etmektedir. Genel kullanımdaki tedavi yöntemlerinden erken aşamada yakalanan vakalarda (Evre I, II, III) yapılan tedavilerin başarı şansı yüksek, daha geç aşamalarda (Evre IV , V) yapılan tedavilerin başarı şansı düşük olmaktadır. Bu da erken tanı ve tedavinin ne derece önemli olduğunu göstermektedir.

Hakkında özellikle son on yılda hayli gelişmeler olmasına karşın evre V hastalık hala izlenmekte ve kalıcı körlükler hala görülmektedir. Bu da yapılan çalışmaların alacağı bir hayli yol olduğunu göstermektedir.

Tanı, takip ve tedavisi kompleks bir hastalık olduğu için ekip çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. En önemli görevi göz hekimi ve çocuk hekimlerinin üstlendiği bu ekipte ameliyathane personeli ve aileye kadar bir çok kişiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Türkiye genelinde ve bölgemizde bu konuda yapılmış insidans ve etkinlik çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda retina birimimizde izlenen ve düzenli takipleri yapılabilen hastalarda premature retinopatisinin görülme sıklığının saptanması ve premature retinopatisi görülen olgularda uygulanan takip ve tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ROP gelişimini tamamlamamış retinal damarlardan gelişen fibrovasküler proliferasyon sonucu retina dekolmanı ve körlüğe kadar ilerleyebilen bir hastalıktır. 1940' lı yıllardan sonra saptanan hastalık ilk başta retrolental fibroplazi adıyla tanımlanmıştır (1).

1950' li yıllarda prematüre infantlarda hastalığa bağlı olarak pek çok körlük vakası görülmüş ve bunun uygulanan yüksek doz oksijenle bağlantısı gösterilmiştir. Belli bir dönem oksijen tedavisine ara verilmiş bu defa da prematüre infantların diğer sorunlarında artma gözlemlenmiştir. Sonraki dönemlerde oksijen kontrollü olarak verilmeye başlanmıştır (1). Yapılan çalışmaların sayısı arttıkça hastalığın oksijen almayan infantlarda da görüldüğü ve doğum ağırlığı, prematürite derecesi, ventilasyon tedavi süresi gibi faktörlerin de hastalığın oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde standart tarama programları bu hastalara uygulandığından daha erken evrelerde yakalanma şansı yüksektir. Bu vakalarda da uygulanan tedaviler ile olası anatomik ve fonksiyonel kayıplar en az düzeye indirilmektedir. Hastalık dikkatli takip edilemezse kalıcı kayıplara yol açmaktadır. Bu yönüyle hastalık özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere önlenabilir körlük nedenlerinin başlarında gelen ciddi bir sorun olmaktadır.

1980'li yıllara kadar retrolental fibroplazi olarak tanımlanan hastalık prematüre retinopatisi (retinopathy of prematurity [ROP]) ismiyle tanımlanmış ve klinik tablonun tarif edilmesinde evrensel şemalar kullanılmaya başlanmıştır.

Etyolojisi için bugün ki bilgiler eşliğinde multifaktoryel demek daha uygundur. Oksijen ve düşük doğum ağırlığı ile bağlantısı kesin olarak gösterilmiş olmasına karşın son dönemde yapılan çalışmalarda başka faktörlerin de etkili olabildiği belirtilmektedir (2).

Periferik retina prematürelerde avaskülerdir. Retinal damarlar 16. gestasyonel haftadan itibaren diskteki hyaloid damarlardan periferik doğru gelişmeye başlar, nazal ora serrataya 36. haftada ulaşırken temporal ora serrataya 40. haftada ulaşır. Bu yüzden ROP gelişmeyen gözler takriben 40. haftada matürasyonunu tamamlar (2).

Damar gelişimi optik diskten santirfugal olarak dağılır bu nedenden dolayı lezyonlar tarif edilirken zon ayrımı fonksiyonel merkez olan fovea yerine optik disk merkezli zon sınıflaması kullanılır.

Primitif mezenşimal spindle hücreler hyaloid arterden kökenini alır, fetal sinir lifi tabakasını işgal ederek ora serrataya doğru göç eder ve bu göç esnasında değişip endotel hücrelerine farklılaşarak yeni damarları oluştururlar. Farklılaşan mezenşimal hücreler ile yeni oluşan endotel hücreleri arasındaki yüzey ROP hasar bölgesini oluşturur (2).

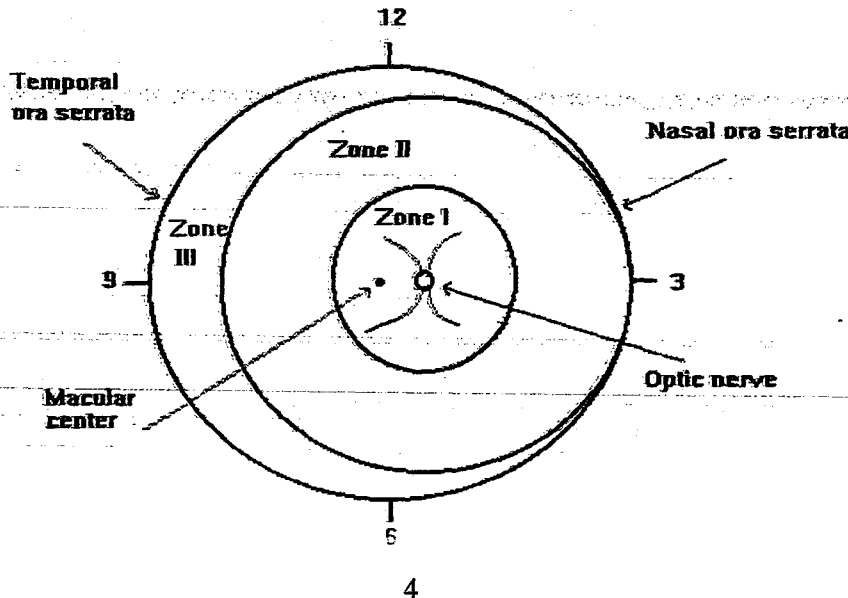
Lokalizasyonu, damarsal gelişimi ifade etmek için kullanılır, belirtmek için retina 3 zona ayrılıp damarların ulaştığı zon şeklinde tarif edilir. (Şekil 1)

ZON 1; Merkezi optik disk olan 60 derecelik alanı kapsar,

ZON 2; Nazal ora serratadan teğet geçen ve merkezi optik disk olan dairedir. Temporal kadranda ise yaklaşık olarak ekvatora denk gelir,

ZON 3; Temporal kadranda yarım ay şeklindeki retinayı içerir .

Şekil 1; Retinal damarların zonlara ayrımı şeması



Klinik tanımlama yapılırken damarlanma tamamladığı zon şeklinde belirtilir zon 1' i tamamlamış fakat zon 2'yi tamamlamamış damarlanma zon 1 olarak ifade edilir. Damarlanma tarifinde zon 2 nin temporal sınırı çok güvenilir olmayıp burasını nazal ora serrataya göre yapmak daha uygundur; çünkü zon 2'nin temporal sınırı midperiferaldedir. Sınıflama yapılırken damarların ulaştığı en yüksek zon kullanılır.

Damar gelişimi izlendiğinde ROP bulunmayan prematüre infantlarda kilosu daha fazla olanın damarları zon 3'e daha çabuk ulaşırken daha düşük ağırlıklı olanlarda damarlanma daha geç tamamlanır. Genellikle her şey normalse 48 haftadan sonra matür ve prematür bebeklerde retina damarlanması açısından fark ortadan kalkmaktadır (3).

Hastalığın tanımlanması için 'international classification of retinopathy of prematurity' grubunun yaptığı sınıflandırma kullanılmaktadır. Burada hastalığın lokalizasyonu ve yapısal özellikleri belirleyici tanımlamalar kullanılarak belirtilir (2).

Klinik evrelemede bu standart klasifikasyon genel hatları ile şu şekildedir:

EVRE I ROP; Demarkasyon hattı belirginleşmiştir. Bu bulgu retinopatinin ilk bulgusu olup genellikle temporal retinada vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran beyaz bir çizgi şeklinde görülür, (Resim 1)

EVRE II ROP; Evre I' de görülen demarkasyon hattının gelişmeye, vitreus içine kabarmaya ve bu hat üzerinde yeni damar tomurcuklarının oluşmaya başladığı dönemdir (patlamış mısır -Pop corn- manzarası), (Resim 2)

EVRE III ROP; Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon gelişimi, fibrovasküler doku vitreus alanına doğru uzanır. Özetle evre II 'deki olgulara fibrovasküler proliferasyon ilave olur, (Resim 3)

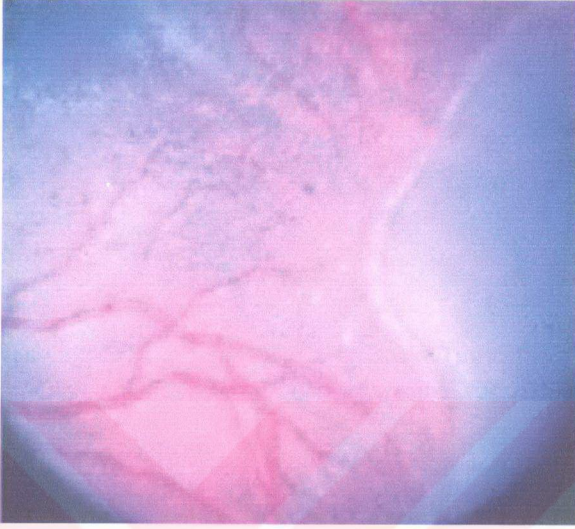
EVRE IV ROP; Evre III' teki bulgulara ilave olarak retina dekolmanının geliştiği aşamadır. Dekolman sıvı veya efüzyona bağlı olarak eksüdatif veya da fibrovasküler proliferasyona bağlı olarak traksiyonel tarzda olabilir. Regmatojen tipte dekolman nadir olarak ileri evre vakalarda lazer veya krio ablasyon yapılmış vakalarda gelişebilir. İki alt grubu bulunur.

EVRE IVA; Makulayı içermeyen retina dekolmanının bulunduğu aşama Genellikle zon 3 ve zon 2' nin anterior bölgesinde sınırlıdır.

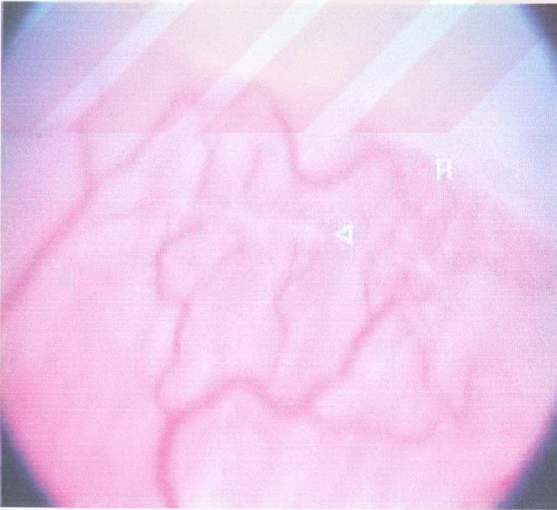
EVRE IVB; Foveayı içine alan subtotal retina dekolmanı mevcuttur. Genellikle zon 1, 2, 3 boyunca uzanır

EVRE V; Tünel şeklinde total retina dekolmanı geliştiği evredir. Retina ağır fibröz doku gelişimi ile lens arkasına lokalize vaziyettedir.

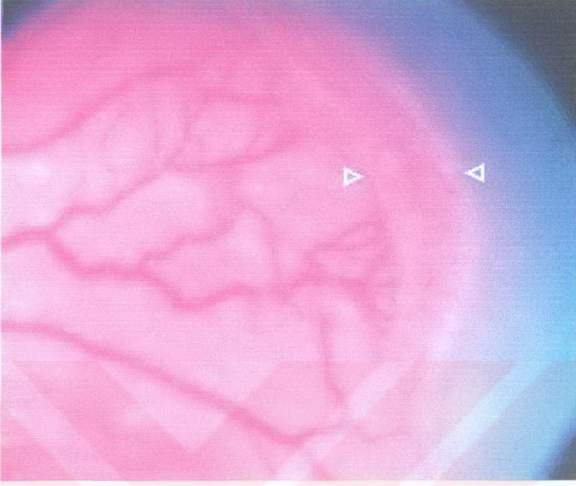
Resim 1 ; Evre I ROP



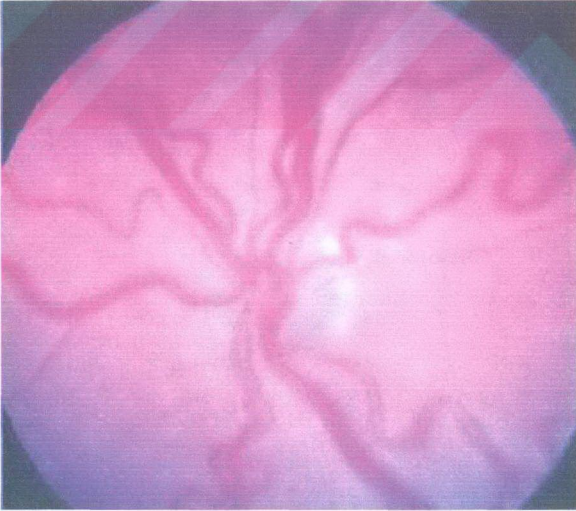
Resim 2:Evre II ROP



Resim 3 : Evre III ROP



Resim 4 ; Plus hastalık



ROP tanımlamasında bu sınıflama dışında plus hastalık (Resim 4), rush hastalık, prethreshold ve threshold hastalık terimleri de kullanılır.

ROP bulgularına ilave olarak posterior kutup damarlarında genişleme ve kıvrımlanma artışı bulguları mevcutsa plus hastalık olarak ifade edilir. (Resim 4) Bu bulgu evre yanına ‘+’ işareti konularak belirtilir. Plus hastalık bulguları ayrıca vitreus hemorajisi ve bulanıklığı, iris damarlarında belirginleşme ve kıvrımlanma artışı, pupil reaksiyonlarında azalma şeklinde de olabilir (4).

Zon 1 ve 2’ de posterior bölgede herhangi bir evre ile plus hastalık birlikteliği rush hastalık olarak ifade edilir ve hızlı progresyon göstermesi nedeniyle dikkat ile takip edilmesi gerekir.

Prethreshold hastalık herhangi bir evre III veya zon 1 hastalıkla eş anlamlı olarak kullanılır. Prethreshold ROP; zon 1’ de thresholddan daha düşük evreli olgular, zon 2’ de evre 2 ‘+’ olgular, zon 2’ de plus hastalık eşlik etmediği evre III ROP olguları, zon 2’ de evre 3 ‘+’ olguları kapsar.

Threshold hastalık zon 1 veya 2 bölgesinde plus 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 (3).

Patogeneze

Hastalık ilk tanımlandıktan sonraki dönemde yapılan çalışmalarda oksijenin etkisi ile ortaya çıktığı net biçimde anlaşılmıştır. Yine yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda etkili olabilen başka faktörler de saptanmış ve bunları açığa çıkarmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Buna rağmen bilgilerimizin yeterli olduğu hala söylenemez.

Prematüre bebeklerde kan damarlarının etkilenmesi sonucu oluşan tabloyu açıklamak için yapılan klinik ve deneysel çalışmalardan da etkilenerek patogeneze etkili olduğu düşünülen iki model ileri sürülmüştür.

Klasik görüşe göre yeni oluşan endotel hücrelerine oksijenin sitotoksik etkisi nedeniyle vazokonstriksiyon gelişmekte ve daha sonra çeşitli derecelerde vazoproliferasyon oluşmaktadır. Bu nörosensoriel retinanın iç retinal kan akımından yoksun kalmasına neden olur. Prematüre retinada ROP gelişimi sırasıyla; vazokonstriksiyon, vazooobliterasyon, nonperfüzyon, hipoksi ve vazoproliferasyon şeklinde oluşur. Anensefalik infantlar, kalp problemi olan infantlar, hiç oksijen almayan

infantlar, hatta zamanında doğan infantlarda da ROP bulgularına rastlanmıştır. Bu yüzden oksijen dışında başka faktörlerin de etkili olduğu kanısına varılmıştır (1).

Retinal damarların yüksek oksijen basıncına ilk cevapları vazokonstrüksiyon şeklinde olur. Endotel hücrelerinde bulunan kontraktıl elemanlar sayesinde damar tıkanması ve endotelyal hücrelerin çözülmesi gerçekleşir. Oksijenin sitotoksik yapısı endotel hasarından sorumludur. Sonradan oluşan nonperfüzyon ve hipoksi, damarsal düzenleyici faktörlerin salınımını hızlandırmaktadır. Bu faktörler de (özellikle VEGF) neovaskülarizasyon ve proliferatif fazda temel oluşturmaktadır (1,5).

Diğer hipotezde ise antioksidan etkili sistemlerin tam gelişmemesi nedeniyle, zaten immatur olan dokular fazlaca oluşan oksidatif hasarı engelleyememekte ve sonrasında ROP gelişmektedir. Antioksidan eksikliğine bağlı gelişen bazı hastalıkların da prematürelde sık bulunması bu teoriyi doğrular niteliktedir. Yine artan yaşla beraber normale yaklaşan antioksidan sistemlerin de normale gelmesi ve daha büyük infantlarda hastalık sıklığının ve özellikle de şiddetinin daha az olması bunu doğrular niteliktedir.

Oksijen sitotoksitesinin etkili olduğu her iki teoride de serbest radikal üretimi ve antioksidan sistemlerinin yeterli çalışmayışı hasara neden olur. Bu olayların devamı sonucunda ROP gelişir. Ancak insanlarda bu karmaşık biyokimyasal olayları açıklayıcı çalışma yapmak zordur (1).

Patogenezdaki olaylar iki fazlı bir gelişim süreci sergilerler. İlki akut fazdır; bunda normal vaskülogenez bozulur ve buna bağlı değişiklikler retina üzerinde görülebilir. Akut fazda oluşan olayların regresyon göstermemesi üzerine kronik veya geç faz oluşur. Geç faz proliferatif membran oluşumu ile başlayıp retina dekolmanına ilerleyen makular etkilenme ve ciddi görme kaybının gerçekleştiği olaylar silsilesidir (2).

Her ne kadar oksijenin ROP patogenezindeki rolü kesin olarak bilinse de tek başına etkili değildir; doğum haftası, doğum ağırlığı etkili diğer faktörler olarak sayılabilir. Aşağıda bir kısmından bahsedilecek etkili olduğu düşünülen faktörlerden; ırk, büyüme faktörleri, dopamin miktarı, eritrosit glutatyon oranı, bilirubin miktarı asidoz, sepsis varlığı gibi pek çok faktör de araştırılmıştır.

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün de (VEGF) hastalık gelişiminde etkili olabileceği düşünülüyor. Bu günkü bilgilerimiz ROP gelişiminde en etkili mediyatör olduğunu kabul ediyor. Özellikle proliferatif evrede en etkili mediyatördür. Bu faktör hem normal retinanın gelişimi hem de yeni damar oluşumunda etkili. VEGF dışında diğer büyüme faktörlerinin de etkili olabileceği düşünülmektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktörlerinin yapılan hayvan deneylerinde oluşan damar yapılaşmasında ve yeni damar

oluşumlarında etkili olduğu gözlemlenmiştir. Yine neovaskülarizasyona neden olan hastalıklarda da etkin rolü bilinmektedir. VEGF retinal ganglion hücreleri ve pigment epiteli tarafından hipoksiye cevap olarak salınmaktadır. Neovaskularizasyon ve vaskulogenez üzerine benzer etkilere sahip başka büyüme faktörleri de saptanmış ve bunların etkinlikleri in vitro deneylerde gösterilmiştir. Örnek olarak hepatosit kaynaklı büyüme faktörü (HGF) gösterilebilir. Subretinal sıvı örnekleri alınan ROP olgularından evre IV olgularda VEGF ve evre V olgularda HGF yüksek olarak saptanmıştır (6).

Siyah ırkın ROP'a daha az duyarlı olduğu saptanmış fakat bu farklılığın daha çok ileri evre ROP 'larda belirginleştiği vurgulanmıştır. Özellikle threshold hastalık geliştirme oranı son derece düşüktür. Kesin nedeni açıklanamayan bu durumun melanin pigmentinin süperoksit radikallerini temizlemede etkili olduğundan kaynaklandığı savunulmaktadır (7,8,9).

Sistemik kandidal enfeksiyonlarda ROP şiddetinin arttığı yönünde veriler mevcuttur. Ayrıca kandida korioretiniti sonrasında koroidal neovaskülarizasyon geliştiği biliniyor bu yüzden kandida enfeksiyonunun ROP etyopatogenezinde etkili olabileceği de düşünülmüş. Kandidanın endotel hücrelerince fagositozu sonrası hücre harabiyeti gelişir bu durum da hücrelerden mediatörler salınımını uyarır. Retinadaki harabiyet damar endoteli harabiyeti olduğu için muayenede endoftalmi tablosu görünümüne yol açmaz. Fakat bu konuda farklı görüşler de mevcuttur. Yalnızca endotelyal harabiyet sonrasında hücrelerden sitokin salınımını uyardığı düşünülüyor (10).

İleri evre ROP vakalarının beyaz ırkta daha fazla oluşması ve bazı sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda ROP sıklığının farklılıklar göstermesi genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin de etkili olabildiğini düşündürmüş ve bu konuda da çalışmalar yapılmış. X kromozomu kısa kolunda lokalize bir gen mutasyonu sonucu familial eksudatif vitroretinopati gelişmektedir. Bu hastalık hem klinik olarak ROP benzeri bir klinik yapmakta hem de bu hastalar ileri evre ROP gelişimine yatkınlık göstermektedir (11).

Sıklık

Çalışmalarda yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen infantlarda % 11-60 oranında ROP geliştiği saptanmıştır. Bu sıklık ülkemizde pek bilinmemektedir. Atatürk üniversitesinde yapılan bir çalışmada 32 haftanın altında doğan ve 1500 gram ağırlığının

altında doğan hastalar taranmış, 129 hastanın 258 gözü incelenmiş, ROP sıklığı % 51,9 olarak saptanmıştır (12).

Başka bir çalışmada (Cryotherapy For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group (CRYO-ROP) çalışması) infantlar ağırlıklarına göre ayrılıp sıklık saptanması yapılmıştır. Ortalama gestasyonel yaşları 27.9 olan 4099 infantın taramaya alınma doğum ağırlık sınırı 1251 gram ve daha altı olarak belirlenmiştir. ROP sıklığı % 66 olarak saptanmıştır. Bunlardan % 26' sı evre I, % 22' si evre II, % 18' i evre III olarak saptanmıştır. Subgrup incelemelerinde doğum ağırlık ortalamaları 750 gramdan az olanlarda ROP sıklığı % 90, 750-1000 gram arasındakilerde % 78 ve 1000-1250 arasındakilerde bu oran % 47 olarak saptanmıştır. Veriler eşliğinde yapılan çoklu regresyon analizlerinde (doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, ırk, tek veya çoğul doğum, göz farkı, cins farkı araştırılmış) gestasyonel yaştan ve doğum ağırlığının bağımsız risk faktörleri olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir (2).

Çalışmalarda ortaya çıkan sonuçların birbirlerinden büyük farklılıklar arz etmesinin nedeni hastalığın multifaktöriyel oluşundan kaynaklanmakta olabilir. Aynı çalışma içerisinde doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değiştirildiğinde hastalık sıklığında artma ya da azalma saptanmaktadır.

Bir çalışmada düşük doğum ağırlığı, kısa gestasyonel yaş, sürfaktan tedavisi uygulanmayan, bronkopulmoner displazili hastalarda respiratuar distres sendromu (RDS) ile ROP sıklık ve şiddeti arasında yakın ilişki saptanmıştır. Antenatal steroid uygulamasının ROP şiddeti ve sıklığı üzerine etkili olduğu saptanmış (13,8).

1250 gram ve altı premature hastalar taranarak yapılan bir çalışmada % 43 evre I ROP, % 10 evre II ROP, % 15 evre III ve üzeri ROP saptanmış, % 32 olguda ise herhangi bir ROP bulgusu saptanamamış. İmmatürite artıp doğum ağırlığı azaldıkça ROP şiddetinin arttığı saptanmış. Takipte değerlendirmeye alınan diğer faktörler tarandığında doğum ağırlığı, doğum haftası, respiratuar distres sendromu, patent duktus arteriosus, bronkopulmoner displazi, pretem uygulanan steroid enjeksiyonunun kontrol altında olması evre II ve üzeri ROP sıklığını azalttığı saptanmış (14).

Yapılan diğer bir çalışmada ROP sıklığının giderek azaldığı vurgulanmıştır. 1251 gram altında olan premature infantlarda % 34, 1000 gram altındaki premature infantlarda % 46 olarak bulunmuş. 28 haftadan küçük premature infantlarda % 38,7 olarak belirlenmiştir.(Hussain ve arkadaşları) Bu oranlar CRYO-ROP çalışmasındaki oranların takriben yarısı kadardır. Bu azalmadan premature infant bakımında gelişme, ventilasyon

teknikleri ve ilaç kullanımındaki gelişmelerden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür (15).

ROP multifaktöryel bir hastalık olup sıklıkla düşük doğum ağırlıklı ve küçük gestasyonel yaşlı infantlarda gözlemlenir. Düşük gestasyonel yaş, uzun süre oksijen maruziyeti, uzamış parenteral beslenme, kan transfüzyon sayısı, RDS, bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji, sepsis, asidoz vs. gibi bir çok faktörden de etkilendiği saptanmıştır (8,16).

Düşük doğum ağırlıklı, küçük gestasyonel yaş, uzun süreli ventilasyon tedavisi, yüksek volümde kan transfüzyonu ve sürfaktan tedavisinin, ROP sıklığını artırdığı, nekrotizan enterokolit, maternal preeklampsi, doğum öncesi steroid tedavisi, E vitamini ve fototerapinin azalttığı belirtilmiştir (2,8).

Düşük doğum ağırlıklı infantların hayatta kalım oranlarının artmasının da ROP sıklığını son dönemlerde artırdığı vurgulanmış fakat dikkatli takip ve tedavi ile görme kaybının fazla olmadığı ileri sürülmüştür.

Düşük doğum ağırlıklı, küçük gestasyonel yaşlı bebeklerde, beyaz ırk ve çoğul gebeliklerde yüksek oranda threshold ROP gelişim riski bulunmuştur. Threshold ROP gelişmiş olgularda retinal katlantı ve dekolman gelişim riski yüksek olmakta ve ciddi görme kayıpları gelişmektedir. Plus hastalık % 11, prethreshold % 18, threshold hastalık % 6 oranında saptanmış ve prethresholdların 1/3' ünde threshold hastalık geliştiği saptanmıştır (3,7).

Çeşitli sistemik faktörler threshold hastalık gelişiminde etkili olsa da lokal oküler faktörler de bunlar üzerinde etkilidir. Sıralayacak olursak; demarkasyon hattının zonu, plus hastalık bulguları varlığı, hastalığın evresi, yayılımı, progresyon hızı önemli prognostik göstergelerdir (8).

Threshold hastalığın geliştiği zon önemlidir. Zon 1 hastalarda olumsuz makular sonuç oranı zon 2 olanlara kıyasla daha yüksek olarak bulunmuş (3.3 kat daha yüksek) (22). Yine vaskülarizasyonunu tamamlamamış zon 1 deki hastalarda daha sonra ROP gelişim oranı yüksektir ve % 32 oranında threshold hastalık geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Bu yüzden takip edilirken damarlanma takipte önemli bir göstergedir.

Hastalık evresi ilerledikçe hem kalıcı hasar oranı artmakta hem de threshold ROP sıklığı artmaktadır. Evre III olgularda makular hasar oranı 5 kadrandan sonraki her kadrana için % 26 oranında risk taşımaktadır.

ROP başlangıcı ile prethreshold gelişiminin arası uzak olan olgularda threshold gelişim oranı daha düşüktür. Olumsuz makular sonuç gelişen hastalarda ROP gelişimi,

prethreshold evre gelişimi, threshold evre gelişimi arasında 10 günden daha az zaman dilimi vardır. Makular sonucu iyi olan hastalarda ise bu süre iki haftadan daha uzun bir süreyi kapsar. Olumsuz sonuca sahip hastalarda başlangıçtan threshold hastalık gelişimi arasında ortalama 17 gün fark vardır. Bu oran iyi sonuçlu hastalarda en az 26 gündür. Başlangıçtan itibaren threshold hastalık gelişiminde her bir haftalık gecikmede threshold gelişim oranı % 35 azalma gösterir (7). Doğum ağırlığındaki her 100 gram artış threshold hastalık geliştirme riskinde % 22 azalmaya neden olmaktadır (8).

Daha posterior yerleşim gösteren olgularda progresyon çok hızlıdır tedavi planlanana veya bulgular gerileyene kadar takip aralıkları kısaltılmalıdır.

Plus hastalık varlığı da prognoz üzerinde etkili bir faktördür. Vasküler bulgular rezidüel avasküler retina ve veya arteriovenöz şantın belirtisidir. Posteriorde lokalize şant varlığında geniş alanda immatür, avasküler retina ve buna bağlı olarak anjiogenik uyaran salınımı ve bu şantlardan daha fazla kan akımı oluşur. Vasküler değişikliklere ilave olarak iris damarlarında engorgement, midriyatiklere iris rezistansı, vitre bulanıklığı eşlik edebilir. Bunların eşlik etmesi progresyonu daha da kötüleştirir. Postkonsepsiyonel evre III '+' ROP olgularında olumsuz makular sonuç % 62 iken evre III plus bulgusu olmayan hastalarda olumsuz makular sonuç % 3 oranında bildirilmiştir (3,17).

ROP gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı fazla olan bebeklerde gestasyonel yaşı ve doğum ağırlığı düşük olanlara nazaran daha erkendir. Fakat postkonsepsiyonel yaş hesaba katıldığında prethreshold ve threshold hastalık oluşum zamanlarının infantlar arasında paralellik gösterdiği görülür.

Gestasyonel yaş ROP sıklığı ile postkonsepsiyonel yaş ise ROP bulgularını başlaması ile paralellik gösterir. İleri evre ROP gelişimi için postkonsepsiyonel belirli süre geçmesinin gerekmesi bunların gelişimi için retinal damarların gelişiminin hastalığın progresyonunda önemi olduğunu gösterir. Doğum öncesi olaylar doğuma yakın zamanda hasarı başlatır fakat ROP progresyonu önceden belirlenen matürasyonel düzende ortaya çıkar.(Tablo 1)

İleri evre ROP vakalarında bulguların gelişmesi için retinal damar matüritesi gereklidir. Bu nedenle farklı doğum ağırlığına sahip hasta gruplarında doğum haftalarına paralel postkonsepsiyonel yaşlarda başlar. Prethreshold hastalık ortalama 36,1 threshold hastalığın ortalama gelişim süresi ise 36,9hafta olarak belirlenmiştir (3).

Tablo 1; ROP evrelerinin başlama zamanı

Evre	Ortalama	%5	%95
Evre I	34.3	*	39.1
Evre II	35.4	32.0	40.7
Evre III	36.6	32.9	42.4
Plus	36.3	32.6	42.9
Prethreshold	36.1	32.4	41.5
Threshold	36.9	33.6	42.0

Ophtalmology 1991;98:1628-1640/ Palmer EA ve ark.(3)

Postkonsepsiyonel yaş arttıkça prethreshold hastalık gelişim riski azalır. Zon 1` de inkomplet damarlanması olan 32 hafta ve daha az yaşta olan infantlarda % 32,8 oranında threshold hastalık gelişimi saptanmış. Vaskülarizasyon zon 2 de ise bu oran % 9,3 olarak belirlenmiş. 41-42 haftalık olanlarda ise bu oran % 0. olarak belirlenmiştir. Threshold hastalığa ulaşma oranının gestasyonel yaşta gözlenen her bir hafta artışa karşılık olarak % 19 oranında azaldığı saptanmış. Yine benzer olarak doğum ağırlığındaki her 100 gramlık artışa paralel olarak threshold hastalık gelişim oranı % 22 olarak azaltmaktadır (8).

Tedavi

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ROP tedavisinde koruyucu veya profilaktik tedavi, durdurucu tedavi ve engelleyici tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

Profilaktik tedavideki amaç ROP gelişimini engellemek yada düşük evre ROP gelişimi olan olgularda ileri evre ROP gelişiminin engellenmesidir. Hastalığın bu yönde tedavisi ilk olarak tanımlandığı yıllardan beri yapılmaktadır. İlk tanımlandığında yüksek doz oksijen konsantrasyonu ile alakasının saptanması nedeniyle oksijen mümkün olan en düşük konsantrasyonda ve en az zamanda verilmeye başlanmıştır. Bu şekilde hastalık görülme sıklığında belirgin azalmalar saptanmıştır.

Patogenezinde etkili olduğu saptanan faktörleri bertaraf etmek için alternatif veya ilave tedavi seçenekleri de mümkündür. Bunlardan en popüler olanı oksidan antioksidan sistem arasındaki dengeyi antioksidan sistem lehine değiştiren tedavi seçenekleridir.

Vitamin E`nin antioksidan rolü bilinmesi nedeniyle diette vitamin E bakımından zengin katkıları önerilmektedir. Farmakolojik doz tedavisinin faydalı olacağı teorik olarak

mümkün olmasına rağmen olası komplikasyonlar nedeniyle kullanımı konusunda fikir birliğine varılamamıştı (2). Ayrıca katkı olarak alınacak vitamin E' nin immatür retinal dokulara geçmesi oldukça geç gerçekleşir.

Oksijen destek tedavisi de durdurucu tedavi yöntemidir. Temel etki mekanizması hipoksinin neden olduğu neovaskülarizasyonu engellemek şeklindedir. Prethreshold ROP' un threshold ROP' a ilerlemesini engellediği hayvan deneylerinde gösterilmiş. Klinik kullanımla ilgili aynı veriler ne yazık ki mevcut değildir. Ayrıca bu infantlarda eşlik edebilen pek çok klinik tabloyu da ağırlaştırabilir. Klinik kullanımı ile ilgili daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır (18).

Benzer şekilde antioksidan etkinliği bilinen diğer doğal veya sentetik maddelerden faydalanılması konusunda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır, fakat kullanım konusunda kesin fikir birliği olabilmesi açısından bunların daha çok çalışmaya ihtiyacı vardır. Bugünkü kullanılan tedaviler içerisinde profilaktik düzeydeki tek tedavi alternatifi oksijen tedavisinin kontrolü olarak gözükmektedir.

Durdurucu tedavi ROP gelişen olgularda periferal retinanın ablasyonu yapılarak hastalığın ilerlemesini engellemek yada regresyonunu sağlamak olarak algılanabilir. Bu amaçla periferal retinanın krioterapisi veya da laser fotokoagülasyonu yapılmaktadır.

Periferal retinanın laser fotokoagülasyonu (LFK) veya krioterapisi şeklinde ablasyon yapılması iskemik dokuları ortadan kaldırır. Bu sayede hem vazoproliferatif maddelerin salınımında azalma olur, hem neovasküler doku gelişimi engellenir, hem de korioretinal adhezyon sağlanarak olası retina dekolmanı ile sonuçlanabilecek eksüstasyon engellenir. Bu tedavi yöntemi etki bakımından tıpkı diyabetik retinopatide olduğu gibidir.

Yapılan çalışmalarda threshold ROP gelişen olgularda periferal retinanın krio ablasyonunun faydalı olduğu gösterilmiştir. Krio ablasyon tedavisi esnasında dikkat edilmesi gereken bazı hususlar mevcuttur. Örneğin proliferatif doku üzerine direkt uygulanmaması, iki krio uygulaması esnasında skleral ve koroidal kan akımı düzenlenmesi için bir süre beklenmesi sayılabilir. Krioterapi 20-30 dakikalık sürelerde 30-50 dondurma işlemi şeklinde tamamlanabilir (17,19). Genellikle krioterapi sonrasında bir haftalık takip sürelerinde fibrovasküler hadiselerde ve plus hastalık bulgularında azalma başlamaktadır (20).

Tedavi başarısını gösteren çalışmalarda krioterapi uygulananlarda başarısız sonuç oranı % 22 iken bu oran krioterapi uygulanmayanlarda % 43 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar anatomik başarı olarak verilmiştir. Yinede görsel başarının da arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (7,21).

CRYO-ROP çalışmasında krioterapi uygulanan zon 2 vakalarda başarısızlık sonucu düşüktür fakat zon 1 olgularda ise başarısızlık oranı uygulanmayanlar kadar olmasa da yüksektir. Bu hem zon 1' e ulaşmadaki teknik zorluklardan hemde bu bölgenin merkezi görme alanına yakın olması nedeniyle oluşan yapısal değişikliklerden kaynaklanabilir.

(7)

Krioterapi uygulanmasına rağmen makular bölgede katlantıların oluşması, retrolental opasitelerde gelişme ve veya pupil alanına kadar uzanma, parsiyel veya total retina dekolmanı başarısızlık kriteri olarak kabul edilir (17).

Krioterapi uygulanan olgularda çeşitli derecede komplikasyon gelişimi bu tedavinin dezavantajlarından. Periorbital ödem, konjonktival kemozis ve ödem hemen hemen her vakada gözlenebilir. Bunlar yaklaşık iki hafta kadar da devam eder. Oküler komplikasyonlardan preretinal veya retinal hemorajiler, konjonktiva laserasyonu, subkonjonktival hematom, retinal yırtık, santral retinal arterde geçici tıkanıklık, skar oluşumu, bruch membranı çatlağı, görme alanında daralma sayılabilir. Ayrıca ciddi sayılabilecek sistemik komplikasyonları da mevcuttur. Bradikardi, siyanoz, solunum depresyonu ve konvulziyon sayılabilir. Yine mekanik yüklenmeye bağlı olarak glob perforasyonu, kas laserasyonu ve avulsiyonu, santral retinal arter okluzyonu, orbital duvar sınırında yırtık sayılabilir (7,22).

Premature infantlarda genel anestezi ciddi sorunlar yaratabilir. Hatta uygulamadaki dozlarda kullanılan subkonjonktival anestezikler dahi ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Şayet müdahale tekrarı yapılacak olursa ek risklerin de olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yüzden tedavi zamanlaması ve uygulama şekli hastalığa olan müdahale kadar hayati önem arz etmektedir. Krioterapi esnasında oluşabilecek ciddi sistemik yan etkilerden kurtulmak için preop iyi bir hazırlık şarttır.

Durdurucu tedavilerden bir diğeri olan LFK tedavisinin uygulanma kolaylığı ve göz manipülasyonuna daha fazla müsaade etmesi nedeniyle krioterapiye üstünlüğü mevcuttur. LFK uygulaması hafif sedasyon altında yapılabilir Bu sayede hasta genel anestezinin komplikasyonlarından da kurtarılmış olur. LFK eksternal fibrovasküler ridge önündeki avasküler rertinaya ora serrataya kadar 360 derece uygulanır.

Çeşitli çalışmalarda diode veya argon lazer kullanılmıştır. Gri beyaz yanıt elde edilecek şekilde uygulama yapılmaktadır. Genellikle diode lazer 150-400 mV'luk, 0,2-0,3 sn' lik, spotlar yarım burn aralıklarıyla uygulanmış ridge genişliğine ve lokalizasyonuna bağlı olarak 410-1516 spot atılmıştır. Argon lazer ise 600 mikronluk 130-350 mV, 0,1 sn ortalama süre ile 400-3550 atis yapılmış.

Diode lazer hemoglobin tarafından emilmezken argon lazer emilir , bu yüzden tunika vasküloza lentis varlığında diod lazer tercih edilmelidir. Argon lazer dalga boyu 514 nm diode lazer dalga boyu 810 nm dir. Bu dalga boyunda diod lazer hemoglobin yerine melanin tarafından emilir. Diode lazer argona oranla daha etkilidir (20,23).

Bu iki tedavi yönteminin (krioterapi, LFK) etkileri karşılaştırılmış ve çeşitli sonuçlara varılmıştır. LFK sonrası görsel sonuçların krioterapiye göre 7 kat daha iyi olduğu saptanmış. Yine LFK sonrası myopi gelişiminin daha az olduğu bildirilmiştir (22).

Yapılan bir başka çalışmada bilateral ROP bulgusu bulunan gözlerde bir göze krioterapi diğer göze LFK uygulanmış ve hastalar 7 yıl takip edilmiştir. Ortalama geometrik görme keskinlikleri 20/33 olarak saptanmış ve ortalama refraksiyon kusursu - 6,50 D olarak belirlenmiştir. Krioterapi uygulananlarda ortalama geometrik görme keskinliği 20/133 ve ortalama refraktif hata ise -8,25 D olarak belirtilmiştir (24).

Lazer ROP çalışma grubu tarafından threshold ROP lu olgularda başarısız sonuç oranı krioterapi uygulananlarda % 19, LFK uygulanan grupta ise % 8 olarak saptanmıştır. Ayrıca lazer tedavisi ile daha az ağrı oluşmakta yine konjonktival oküler ve sistemik yan etkiler daha düşük olmaktadır. Fakat lazer tedavisi sonrasında da katarakt ve hifema gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (25).

Bir başka çalışmada orta-ön zon 2 ROP'lu olgularda krioterapi sonrası başarısız sonuç oranı anatomik olarak % 6 olarak saptanırken lazer tedavisi sonrası bu oran % 2 olarak saptanmıştır. Arka zon 2 ve zon 1 olgularında bu oranlar arasındaki fark daha da belirginleşmektedir ve sırasıyla krioterapi uygulananlarda % 60 ve LFK uygulananlarda % 12 olarak saptanmıştır (26).

Yine bir diğer çalışmada zon 1 threshold ROP olgularında LFK sonrası anatomik başarı oranı % 91 olarak saptanmış ayrıca bu çalışmada zon 1 deki anatomik başarısızlık oranının zon 2 deki olgulardan 3,3 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (27).

Pearce ve arkadaşları LFK sonrası anatomik başarı oranının % 93 olduğunu ve bu vakalardan % 60' ının da görme keskinliğinin normal sınırlarda olduğunu vurgulamışlar ve de krioterapi sonrası anatomik başarı oranının % 69 olduğunu belirlemişler ve bunlardan da sadece % 33 ünün görme keskinliğinin normal sınırlarda olduğunu saptamışlardır (28).

Fonksiyonel başarının bu kadar farklı olmasında krioterapinin sklera, koroid kan akımı, retina pigment epiteli üzerine olumsuz etkisi nedeniyle olduğu düşünülmüş. Krioterapi sonrası seröz retina dekolmanı, pigment dispersiyonu, pigment epitelyopati, koroidal incelme nedeniyle görme keskinliğinde azalma geliştiği ileri sürülmüştür. LFK tedavisi sonrası gelişen miyopik kaymanın krioterapi sonrasına göre daha az olması görsel

farklılığın nedeni olarak belirtilmektedir. Bunun gelişim dönemindeki sklera üzerine krioterapinin etkisi olduğu ileri sürülmektedir (22,24).

Lazer tedavisi sonrasında oluşan daha az doku hasarı fonksiyonel başarıdaki yüksekliği de açıklayabilmektedir. Krioterapi sonrasında retinada glial skar oluşumu ile birlikte pigment epiteli ve koriokapillarisde atrofi oluşmakta ve bruch membranında ayrılma gelişmektedir. Bu dokular lazer tedavisinde daha az hasar görürler. Argon lazer iç ve dış retinal tabakalarda hasar yapar, koroid üzerinde minimal etkiye sahiptir. Diode lazer ise dış retina tabakası ve koroid üzerine hasarlayıcı etki oluşturmaktadır (22).

Diode lazer transskleral fotokoagülasyona olanak sağlamaktadır. Hedef retinal alana gri-beyaz spot oluşturuncaya kadar 500-750 mV, 2-3 sn süre ile uygulanır. Yapılan çalışmalarda diode lazer ile tedavi edilen olgularda ciddi komplikasyonlara neden olmadan threshold ROP olgularında başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu tedavi katarakt gelişimine neden olmadan etkili olabilmektedir. Yine miyotik pupilladan uygulanabilmektedir, vitre hemorajisi olan olgularda da uygulanabilmektedir. Bu yöntemin bir başka üstünlüğünde ön segment yapılarına termal hasar oluşturmamasıdır. En önemli sakıncası ise zon 1 evrelerde uygulanma zorluğu olmasıdır (23).

Yapılan çalışmalarda threshold ROP bulgularının gelişimi olmadan uygulanan lazer tedavisinin başarı oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Erken tedavi alternatifi olarak zon 1 ROP, şiddetli plus hastalık ve diğer gözde threshold hastalık olunca düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir. Tabi ki bunda yeterli çalışma olmaması ve olası komplikasyonları sorun oluşturmaktadır. Yan etkilerinin daha az olması nedeni ile erken aşamada LFK tedavisi tercih edilebilir (29).

LFK tedavisi sonrasında da çeşitli komplikasyonlar görülebilir fakat bunlar daha az sıklıktadır. İris, kornea, lens üzerinde termal hasar oluşturabilir. Saat 3 ve 9 kadranlarındaki uzun posterior silier arter hasarı sonrasında ön segment iskemisi gelişmekte ve buna mukabil katarakt gelişimi oluşabilmektedir. Yine LFK sonrasında vitreus hemorajisi gelişebilir bu tedavisiz bir hafta içinde gerilemektedir. Bir başka komplikasyon ise bruch membran rüptürüne bağlı olarak koroidal hemoraji gelişimidir. Krioterapi sonrasında görülen geç dönemdeki retinal yırtıklar lazer tedavisi sonrasında da izlenebilmektedir (20).

Plus hastalık bulgularında ve fibrovasküler proliferasyonda regresyon gözleninceye kadar haftalık kontrol edilir, gerileme olunca rutin takipleri yapılır. Tedavi sonrasında iki haftaya rağmen regresyon gelişmezse tedavi tekrarlanır. Bu sayede daha sonra uygulanacak vitrektomi öncesinde vitre hemorajisi riski de azaltılmaktadır.

LFK ile ablasyon ve krio ile ablasyon tedavileri başarılı yöntemlerdir fakat damar gelişimi posteriora doğru ilerlediğinde başarı oranı nispeten düşmektedir. Yüz güldürücü sonuç oranı yüksek olmasına karşın hastaların bir kısmında düzeltici tedavi uygulanması gerekmektedir. Bu seçeneklerden vitrektomi ve lensektomi veya skleral çökertme seçenekleri uygulanabilmektedir. Bu tedavi prosedürleri ciddi yaklaşımlar olduğu için tedavi planlaması ve zamanlaması son derece önemlidir.

Bir diğer olası sorun ise anatomik başarının yanında fonksiyonel başarının da önemidir. Tedavi protokolü etkinliği artırılırken anatomik başarı yanında fonksiyonel başarının da takibi tedavinin başarısını değerlendirmede etkilidir.

ROP'ta en sık görülen dekolman tipi total dekolmandır, parsiyel dekolman nadirdir. Total dekolman kapalı veya açık tünel şeklinde olabilir.

Kapalı tünel tipinde optik diskten lense kadar uzanan lineer kitle mevcuttur. Bu tipte fonksiyonel vitreus yok veya çok azdır, en sık görülen dekolman tipidir.

Açık tünel tipinde ise optik sinir ile lens arasındaki boşluk retina dekolmanı ile çevrilidir. Kavite içinde fonksiyonel vitreus bulunur.

Dekolman gelişen olgularda uygulanan prosedürlerden skleral çökertme yönteminin ciddi yan etkilerinin olması ve etkinliğinin kesin olarak ortaya konamaması nedeniyle 18 yaşından küçükler önerilmez. Aritmiye bağlı ölüm, bandın sklera içine gömülmesi, konjonktival hasar gelişimi gibi yan etkileri mevcuttur. Eğer herhangi bir nedenden dolayı skleral bant tedavisi uygulanmış ise göz büyümesine olanak sağlamak ve skleral erezyon gelişimine engel olmak için altı ay veya bir yıl içinde bant kesilmelidir.

Evre IVA olgularında PPV uygulanması önerilmemektedir. Çünkü bu hastaların çoğu stabildir ve de makular dekolman gelişmez. Yine bu olgularda spontan regresyon görülebilir. Operasyon sadece makulayı etkileyen geniş foldlara sahip hastalarda uygulanmalıdır. Skleral çökertme tercih edilir.

Subretinal sıvı (SRS) drenajı sadece retinal yırtık varlığında uygulanmalıdır. Bu sıvının klinik önemi vardır. Sıvı opalesan veya kırmızı olup subretinal alanda serum veya kan bulunmasına bağlıdır. SRS, pigment epiteli ve sensöriyel retinaya toksiktir, demir konsantrasyonu yüksektir. Bu sıvıda ayrıca kristal veya çözünmüş şekilde kolesterol bulunur.

Evre IVB olgularda vitrektomi gerekebilir. Amaç traksiyonların serbestleştirilmesidir. Vitrektomi open sky vitrektomi veya kapalı yöntem vitrektomi uygulaması şeklinde yapılabilir.

CRYO-ROP çalışmasında dekolman izlenen 129 gözden 71 tanesine vitrektomi yapılmış, 58 tanesine yapılmamıştır. Sadece iki gözde patern görme elde edilmiş. Opere edilen 69 opere edilmeyen 58 gözde patern görme elde edilememiş, sadece 5 hastada ışıık hissi bulunmuştur. Anatomik başarı 71 gözün 14 tanesinde elde edilmiş, ilginç olarak opere edilmeyen gözlerden 6 tanesinde de yatışıklık gelişmiştir (30,31).

Akut fazda krio ablasyon ve veya fotokoagülasyon uygulanan ROP olgularında vitreusun geniş kısmını etkileyen aşırı likefaksiyon ile vitreus kavitesinden dejeneratif retina bölgesine uzanan membran şeklinde fibriler kondansasyon bulunur. Bunların vitreoretinal traksiyona neden olarak daha sonra retinal yırtık ve dekolman gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür (32).

Sonuç olarak ROP için belirlenmiş standart bir tedavi yöntemi yoktur. Bütün teknolojik ilerlemelere rağmen evre V ROP hala görülmektedir. Başarılı görsel sonuç için en iyi tedavi profilaktik tedavi yöntemidir. Tedavi ve takipteki büyük aşamalara rağmen hala ciddi bir halk sağlığı sorunudur.

Prognoz ve Doğal Seyir

Regresyon; Akut ROP herhangi bir aşamada regrese olabilir. Bu spontan olabileceği gibi uygulanan tedavi ile de olabilir. Spontan regresyon olguların % 85'inde izlenir. Regresyon akut hastalık bulgularının durması, hastalığın daha az aktif ve sakin forma dönmesi ve hastalık bulgularında azalmaya neden olan işlemlerin başlamasıdır. Regresyon ile istenmeyen anatomik ve görsel sonuç oluşmaz yada ciddi skatris yapısı ve kötü görsel sonuç gelişebilir.

Parsiyel dekolman yanında total dekolmanın da yatıştığı nadir de olsa gözlemlenmiştir. Regresyon ve akut hastalıktan sikatrisyel hastalığa değişim gözde kalacak olan anatomik başarıyı belirler.

Evre I ve evre II ROP riskli olgularda sık rastlanmakla birlikte çoğu vaka spontan regresyon gösterir. Regresyon sonrası anormal vasküler şant yapıları iki şekilde ortadan kaybolur. Bunlar 1) Şantı oluşturan damar yapıları küçülür, normal damarlar şantı çaprazlayarak periferik retina ilerlerler. Retinal vasküler yapılar regresyon çizgisi üzerinden geçerek periferik retina ulaşır, (Resim 5), 2) Şantı oluşturan neovasküler yapılar periferik retina doğru ilerleme gösterir ve bunların yerine normal damarlar geçer şant ora serrataya ulaşınca geride iz bırakmadan kaybolur. İkinci tipte regresyon daha sık izlenen regresyon tipidir.

ROP retina dışında da çeşitli etkilere neden olabilmektedir. Diğer oküler yapılarda fizyolojide oluşan değişiklikler nedeniyle çeşitli hastalıklara yatkınlık oluşturur. Yüksek miyopi, anizometropi, ambliyopi, katarakt, glokom bunlardan bazılarıdır.

ROP anormal rod fotoreseptör fonksiyonuna neden olmaktadır. Rod fotoreseptörlerinin dış segmentinin hızla uzaması preterm yaşlarda gözlenir. Dış segment gelişimi sırasında fototransdüksiyon süreci, dış segment turnover'i, fotoreseptör sodyum pompası için oksijen ihtiyacı artar. Bu da kalan retinanın hipoksik kalmasına neden olur. Eğer yeterli oksijen desteği sağlanamazsa fotoreseptör hasarı gelişir. ROP şiddeti arttıkça rod fotoreseptörlerinde fototransdüksiyon aktivasyonu daha fazla etkilenir. ROP şiddeti ile rod reseptör hasarı arasında ilişki bulunmasına rağmen neden sonuç etkisi kesin olarak ayırt edilememektedir. Fotoreseptörlerin enerji ve oksijen ihtiyacının artmış olması retinal hipoksiye katkıda bulunarak ROP gelişimine etki edebilmektedir (33).

Resim 5 ; ROP regresyonu



Görme Azalması; Etki eden faktörler bilinmektedir ve detaylı olarak daha önce bahsedilmiştir. Çeşitli derecelerden ROP vakalarında görme izlenmiş ve şu sonuçlar alınmıştır; 24 ay boyunca izlenen evre II ve evre III ROP olgularında 12. ayda benzer görme keskinliği bulunduğu saptanmış, evre I ROP veya ROP olmayan infantlara göre daha düşük görme düzeyleri mevcuttur. İzlem süresi uzatıldığında, -18 ila 24 ay -, evre 3 ROP olgularında görme keskinliğinde belirgin azalma saptanmıştır. Netice olarak ROP

gelişen olgularda görme erken bozulabileceği için bu hastalar görme düzeyleri bakımından düzenli takip edilmelidir (34).

Miyopi; Tedavi uygulanmayan vakalardan % 20 vakada miyopi ve % 5 vakada da yüksek miyopi saptanmış. Düşük doğum ağırlığı ve yüksek dereceli ROP ileri derece 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' inde miyopi ve % 54' ünde yüksek miyopi mevcuttur. Konuyla ilgili bir diğer çalışmada da 5,5 yıl izlenen vakalardan miyopi ve yüksek miyopi sıklığı % 19,3 ve % 6,1 olarak belirlenirken ROP gelişmeyen olgularda bu oran % 8,9 ve % 2,1 olarak belirtilmiştir. (35). Miyopi gelişimi ROP şiddeti ile bağlantılıdır.

Strabismus ve Ambliyopi; Anizometropi ve astigmatizma arasında korelasyon mevcuttur. Sadece refraktif kusura bağlı olarak da ambliyopi artış gösterir. Ayrıca artmış strabismus oranı da buna katkı sağlayabilir. Bir çalışmada üç ve onikinci aylarda strabismus oranı % 6,6 ve % 12,8 olarak bulunmuş. Strabismus oranı daha ileri evre ve daha posterior yerleşimle paralellik arz eder. Olgularda hayatın ilk yılında strabismus düzeldiği için tedavide konservatif yaklaşılmalıdır (36). Bu vakalarda özellikle ambliyopi ile mücadele etmek önemlidir.

Katarakt ve Glokom; Sıklıkla ileri evre ROP olgularında sikatrisyel vakalarda izlenmektedir. Ön kamera sığılığı bulunan ileri evre ROP vakalarında akut veya subakut glokom gelişebilir. ROP glokomu tipik olarak kapalı açılı glokomdur. Geniş lense bağlı pupiller blok tipinde mekanizması mevcuttur. Tüm iris lens diaframı öne doğru hareket eder, sık sık korneal temas izlenir. Bu glokom iridotomiye iyi cevap verir, bazen lensektomi gerekli olabilmektedir. Benzer şekilde regresyon gösteren vakalarda da ileride kapalı açılı glokom gelişebileceği için sıkı takip gerekir. Kataraktın bazen primer olarak da oluşabileceği akılda tutulmalıdır, çünkü bu gözlerde normal fizyoloji değişikliğe uğramaktadır.

Kontrast Duyarlılığında Azalma; Özellikle threshold gelişen ve krioterapi ile ablasyonu yapılan vakalarda gösterilmiş. Hastalar 10 yıl sonra değerlendirilmiş ROP gelişiminin kontrast duyarlılığı azalttığı gösterilmiş fakat bunun krioterapi ile bağlantısının olmadığı gösterilmiş. Aynı hastalarda ROP gelişiminin periferik görme alanında daralmaya da yol açtığı gösterilmiş (37).

Regresyon gösteren ROP olgularında nistagmus, periferik retinal yırtık, mikrokornea, keratokonus, bant keratopati ve akut hidrops gelişimi artış gösterir (13).

Total Körlük; ROP önemli derecede fibrovasküler doku üretimine neden olduğu için oluşan skar dokusu kontraksiyona bağlı retinal distorsiyon oluşturabilmektedir. Buda retinal dekolman yerine traksiyona neden olmaktadır. Bu durumda görme çok azalmış olsa dahi tam körlük oluşmamaktadır. Çocukluk ve adolosan döneminde göz gelişimi ile retina dekolmanı sıklığı artış gösterir. Dekolman regresyon gelişen gözlerde bile göz gelişimi ile artış gösterebilir. Fibrovasküler skar veya lazer ve krioterapi uygulamaları sonrasında skar kenarına yapışan retinal bölgelerde traksiyon artışına bağlı olarak retinal yırtık oluşmaktadır. Geç başlangıçlı retina dekolmanı erken tedavi edilebilirse ileri evre ROP dekolmanlarına göre daha kolay tedavi edilebilir ve daha iyi prognozu mevcuttur. Bu nedenle ROP öyküsü bulunanlara adolosan ve erişkin dönemde yıllık retina incelenmesi yapılmalıdır.

Oluşabilecek komplikasyonların iyi bilinmesi ve zamanında müdahale edilmesi son derece önemlidir. Bazen hastalığın kendisi yatışsa bile komplikasyonu daha dramatik sonuç doğurabilir.

Ayrıcı Tanı

Genel hatları ile bahsedilecek olunursa evre I,II,III ROP vakalarının ayrııcı tanısında neovaskülerizasyona yol açabilen hastalıklar özellikle de familyal eksudatif vitreoretinopati düşünülmeli. Yine Coats Hastalığı, Eales Hastalığı, Orak Hücreli Anemi ve bazen de Retinoskizis benzer tablo yapabilir.

Familyal exudatif vitreoretinopati özellikle ileri evrelerde neovaskülerizasyon geliştirdiğinde premature retinopatisinden klinik olarak ayırması güç olabilir. Yine bu hastaların genetik olarak ROP geliştirmeye yatkın olduğu akılda tutulmalı. Aile hikayesi anamnezi önemli bir veridir.

Evre IV,V ROP olguları ise lökokori yapan nedenlerden ayırt edilmelidir. Bunlardan dikkat edilmesi gereken en önemli hastalık Retinoblastomdur. Ayrıca bu klinik tabloya neden olabilen 'Konjenital Katarakt, Persistan Hiperplastik Primer Vitreus, Norrie Hastalığı'da unutulmamalıdır

Bakım ve İzlem

Bu hastalarda kalıcı körlük ve olası diğer oftalmolojik problemlerin önlenmesi için riskli bebeklerin saptanıp standart tarama programlarına alınması lazımdır. Tarama programında bir göz hekimi ile birlikte bir neonatolojist bulunması önemlidir.

Daha önce hastalığın patogeneğinde etki eden faktörler arasında en önemli risk faktörleri belirtilmiştir. Burada amaç her bebeği incelemek olmamalı bu şekilde olursa program son derece hantal ve etkisiz olur , bunun yerine özellik arz eden faktörleri bulunan bebeklerin taranması daha kullanışlı bir yöntem olabilir. Bunun için de en önemlisi ya gestasyonel yaşı sabitlenmesi ya da ağırlığın sabitlenmesi şeklinde olabilir.

Retinopati gelişen olgularda retinopati gerileyip damarlar tam matürasyona ulaşana kadar veya retinopati prethreshold evresine gerileyene kadar izlemeye devam edilir. ROP gelişiminin önceden bilinmemesi ve progresyonun hızlı ilerleyebilmesi nedeniyle 2 hafta ara ile kontrol yapılmalıdır. Prethreshold retinopati gelişenlerde haftada 1 gözlem gerekir bu sık takibe prethreshold retinopati altına gerileme olana dek devam edilir. Eğer threshold retinopati gelişecek olursa krioterapi ve lazer tedavisi uygulanmalıdır. Threshold retinopati gelişmeyen olgularda retina tam olarak vaskülarize olana dek veya üst üste iki kontrolde belirgin gerileme gösterene dek iki hafta ara ile muayeneye devam edilir. Ardışık üç kontrolde değişikliğin bulunmadığı tam vaskülarize olgularda son inceleme 4-8 hafta sonra tekrarlanarak vasküler gelişimin stabilitesi tam olarak ortaya konulmalıdır.

Damarlar zon 3 bölgesine ulaştığı zaman körlük oranı çok düşüktür. Bu olgularda krioterapi uygulanması uygun değildir. Zon 3 durumunun doğrulanması için iki hafta sonra tekrar muayene yapılması gereklidir. Bundan sonra kontrol aralıkları 4-8 haftaya çıkartılabilir. Eğer zon 3 bölgesine ilerleme yoksa ve ROP bulguları eşlik etmiyorsa periferik retinal durum stabilize olana dek 4-8 hafta ara ile incelenmeye devam edilir.

Damar matüritesi doğumdan sonra belli süreye ihtiyaç duymaktadır. Bu yüzden ilk kontrol yapılma zamanı önemlidir. 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 mevcut. 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 periodu yakalamak açısından önemlidir. Özellikle postnatal 4-6. haftalar kritik periyoddur (3,38).

Hasta muayenesi için % 0,5' lik siklopentolat, % 2,5' lik fenilefrin, % 0,5' lik tropikamid 5 dakika arayla 2-3 kez uygulanır yeterli dilatasyon sağlanamayan olgularda % 1' lik tropikamid ve % 1' lik siklopentolat uygulanabilir. Tıbbi açıdan stabil olmayan infantlarda bulantı kusma ve sonrası gelişebilecek aspirasyonu engellemek için beslenmeye 30 dakika - 2 saat ara vermek faydalı olabilir. Yine olası yan etkilerden flushing ve ateş yükselmesine karşı dikkatli olunmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prematüre retinopatisi preterm infantlara özgü bir hastalıktır. Dikkatli takip ve tedavisi yapılmazsa körlükle sonuçlanabilir. Özellikle evre III aşamasına ilerlemiş vakalarda dikkatli takip ve gerektiğinde müdahale yapılmazsa körlük kaçınılmazdır.

Hastalığın sıklığı konusunda farklı veriler mevcuttur. Çok geniş bir aralıkta dağılmıştır (% 11-60). Giderek daha sık izleniyor görüşünde olan yazarlar varken sıklığının azaldığı veya aynı seviyelerde kaldığı konusunda da görüş belirten yazarlar vardır.

Prematüre infantlarla ilişkili tıbbi bakım ve destek tedavisindeki gelişmelerden dolayı daha küçük yaşlı ve daha hafif doğum ağırlıklı infantlar hayatta tutulabilmektedir. Bu yüzden de ROP sıklığı artmaktadır görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır.

Yurdumuzda hastalık sıklığı ile ilgili yayımlanmış 1 kaç vaka dışında çalışma yoktur.

Hastalık tedavisi de sıklığı gibi tartışmalı bir konudur. Uygulanmakta olan LFK ve krio ablasyon tedavilerinde başarı oranı yüksektir. Müdahale zamanı ve hangi evreye hangi tedavi yönteminin uygulanacağı yapılacak çalışmalarla netlik kazanacaktır.

Prematüre infantlarda ROP dışında gelişebilecek diğer oküler komplikasyonlar da dikkatle izlenmelidir. ROP için belirlenen tarama şemaları ileride olası diğer oküler komplikasyonları takip etmek içinde standart hale getirilebilir.

Retina birimimizde takip edilen hastalar prospektif olarak incelendi. 16.04.2003 tarihi ile 22.03.2004 tarihleri arasında düzenli takipleri yapılabilen 129 hastanın 258 gözü incelenmeye alındı. Çalışmaya kabul kriteri olarak 36 haftadan önce doğmuş olması (26-36 hafta, ortalama 31,5 hafata) ve 2500 gramın altında doğum ağırlığına (794-2300 gram, ortalama 1442 gram) sahip olması istendi (Tablo 2).

Tüm hastalara ilk muayenesi doğumlarını takip eden 4. haftada yapıldı. ROP bulgusu saptanmayan ve normal gelişimine uyan olgulara 44 haftası doluncaya kadar 3

haftalık aralıklarla kontrol muayenesi yapıldı. 44 haftasını doldurmuş, ROP bulgusu olmayan ve damarlanması zon 3'e ulaşmış olgulara poliklinik kontrolü önerilerek çalışımdan çıkarıldı.

ROP bulgusu saptananlar ise evrelerine göre çeşitli aralıklarla kontrol edildi. Evre I ROP saptanan veya plus bulguları olup riskli görülen olgular 2 haftalık aralıklarla kontrol edildi (Şekil 2). Evre II ROP saptanan olgulara 1 haftalık aralıklarla kontrol muayenesi yapıldı. Evre III ve üzeri bulguları olan hastalara 3-4 gün içerisinde ameliyathane şartlarında muayene tekrarı yapıldı. Bulgularında gerileme olmayan veya progresyon gösteren olgulara genel anestezi veya kısmi sedasyon altında LFK veya krio ablasyon tedavileri uygulandı. Evre IVB ROP saptanan bir olguya genel anestezi altında skleral bant cerrahisi uygulandı.

Hastalar değerlendirilmeden önce 15 dakika arayla 3 kez % 0,5' lik tropikamide ve % 2,5' lik fenilefrinle dilate edildi. Yeteri kadar dilate olmayan olgular % 0,5' lik ve % 1' lik siklopentolat ile dilate edilmeye çalışıldı. Bunda da yeterli dilatasyon sağlanamayan olgulara 3 günlük siklopentolat uygulanmasını takiben tekrar muayene yapıldı.

Hasta muayeneleri topikal anestezi altında yapıldı. Topikal anestezik ajan olarak proparakain hidroklorür kullanıldı.

Muayenede indirekt oftalmoskop kullanıldı. Fundus muayenesi 20 dioptrilik lens yardımı ile yapıldı. Kapakları rahat açmak için kapak spekulumu ve periferi net izlenemeyen olgularda depressör kullanıldı.

Hastalar binoküler, indirekt oftalmoskoplara yenidoğan ve göz uzmanı hekimler denetiminde muayene edildi.

Her bir muayenede ön segment muayenesi ve arka segment muayenesi yapıldı. Arka segment muayenesinde damar gelişimi, ROP bulgularının varlığı, plus hastalık bulguları araştırıldı.

Hastalık sınıflandırmasında prematüre retinopatisi çalışma grubunun yaptığı standart sınıflandırma kullanıldı.

Krioterapi, LFK tedavisi veya vitreoretinal cerrahi gerektiren olgular ameliyathane şartlarında anestezi ve çocuk hastalıkları uzmanı hekimler kontrolünde yapıldı.

Tüm hastalara ilk muayeneleri doğumlarını takip eden 4. haftada yapıldı. ROP lehine herhangi bir pozitif bulgusu olmayan vakalar 2-3 haftalık aralarla, evre I olgular 2 haftalık, evre II olgular ise 1 haftalık aralarla kontrole alındı. (Şekil 2)

Evre III ROP ve üzeri saptanan olgular 2-3 gün içinde ameliyathane şartlarında göz, çocuk, anestezi uzmanı hekimler kontrolünde muayene tekrarı ve durumuna göre LFK

tedavisi veya krioterapi uygulamasına alındı. LFK ile ablasyon için diode lazer kullanıldı. Kullanılan diode lazer dalga boyu 632 nm idi.

44 haftasını dolduran ve ROP lehine herhangi bir bulgusu olmayan, damarlanması zon 3'e ulaşmış prematüre infantlara poliklinik kontrolü önerildi.

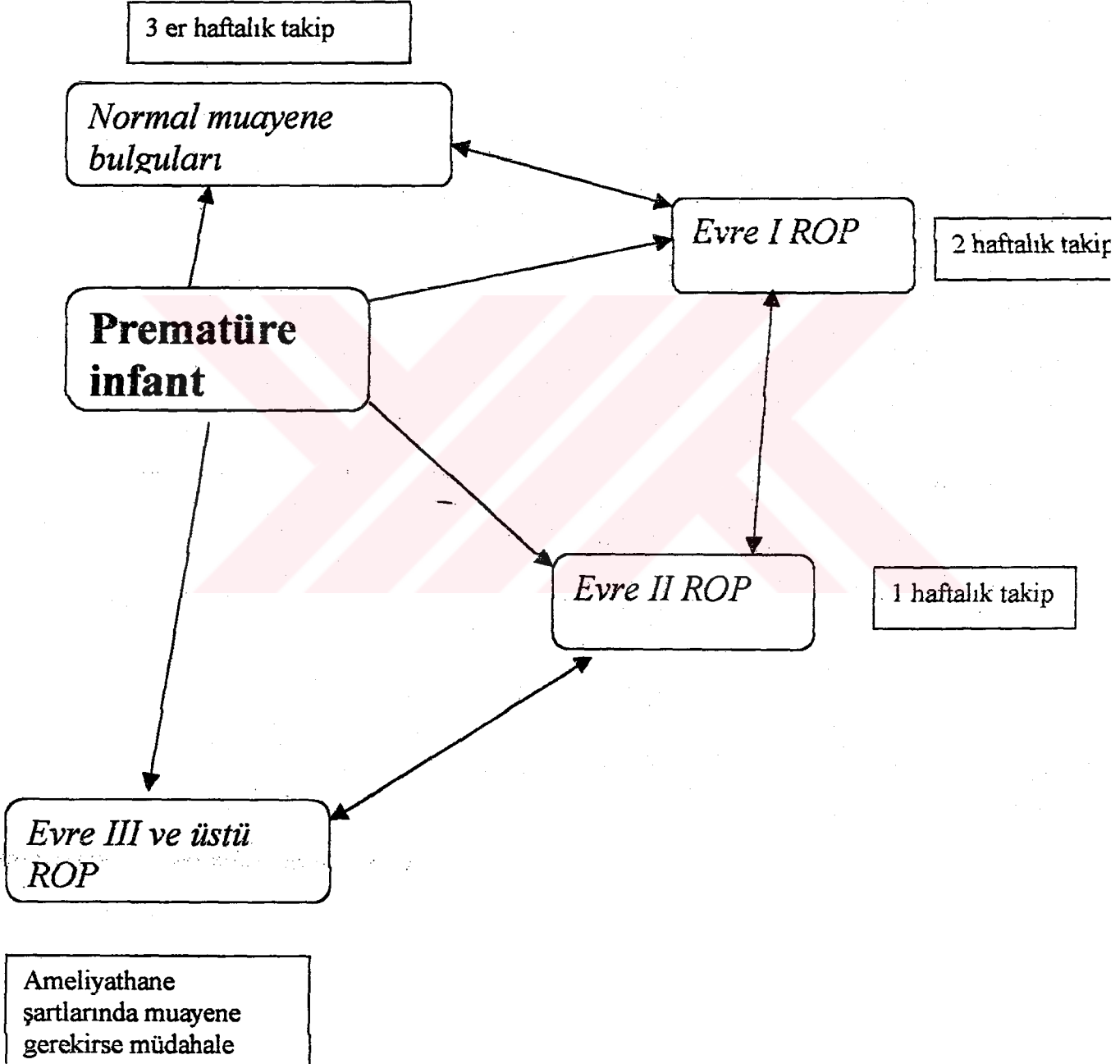
Çalışmaya alınsalar bile düzenli takiplerini yaptırmayan veya yaptıramayan olgular çalışmadan çıkarıldı. Evre III olduğu saptanan ve tekrar muayenesi sonrasında iki gözüne de LFK terapisi uygulanması kararı verilen hastaya kısmi sedasyon altında LFK ile ablasyon uygulandı. Fakat hasta takiplere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı.

Tedavi uygulanan vakalarda başarı kriteri olarak retinanın yatışık olması veya stabil kalması kabul edildi.



Şekil 2: Prematüre infant takip şeması

PREMATÜRE İNFANTLARIN TAKİP ŞEMASI



BULGULAR

Nisan 2003 ile mart 2004 tarihleri arasında retina birimimizde düzenli takipleri yapılabilen 129 prematüre infantın 258 gözü çalışmaya alındı. Toplam 36 gözde (% 13.9) çeşitli evrelerde ROP gelişti. Bu vakalardan 15 tanesi (tüm gözler içerisinde % 5.8' i , ROP gelişen vakalarda ise % 41,6) evre I ROP, 6 göz (tüm gözlerden % 2.3' ü, ROP gelişen vakalardan ise % 16,6 sı) evre II ROP, 14 göz (tüm gözlerden % 5.4' ü , ROP gelişen vakalardan % 38,8 i) evre III ROP, 1 gözde (tüm gözlerden % 0,3' ü, ROP gelişen gözlerden ise % 2,6' sı) ise evre IVB ROP tespit edildi.(Grafik 3)

Çalışmamızdaki hastaların ortalama doğum ağırlığı 1442 gram (794-2300 gram), ortalama doğum haftaları 31,5 hafta (26-36 hafta) olarak belirlendi. Çeşitli evrelerde ROP geliştiren olguların değerleri şu şekilde idi; ortalama doğum haftaları 29 hafta (26-35 hafta), ortalama doğum ağırlıkları 1239 gram (840-1800 gram).

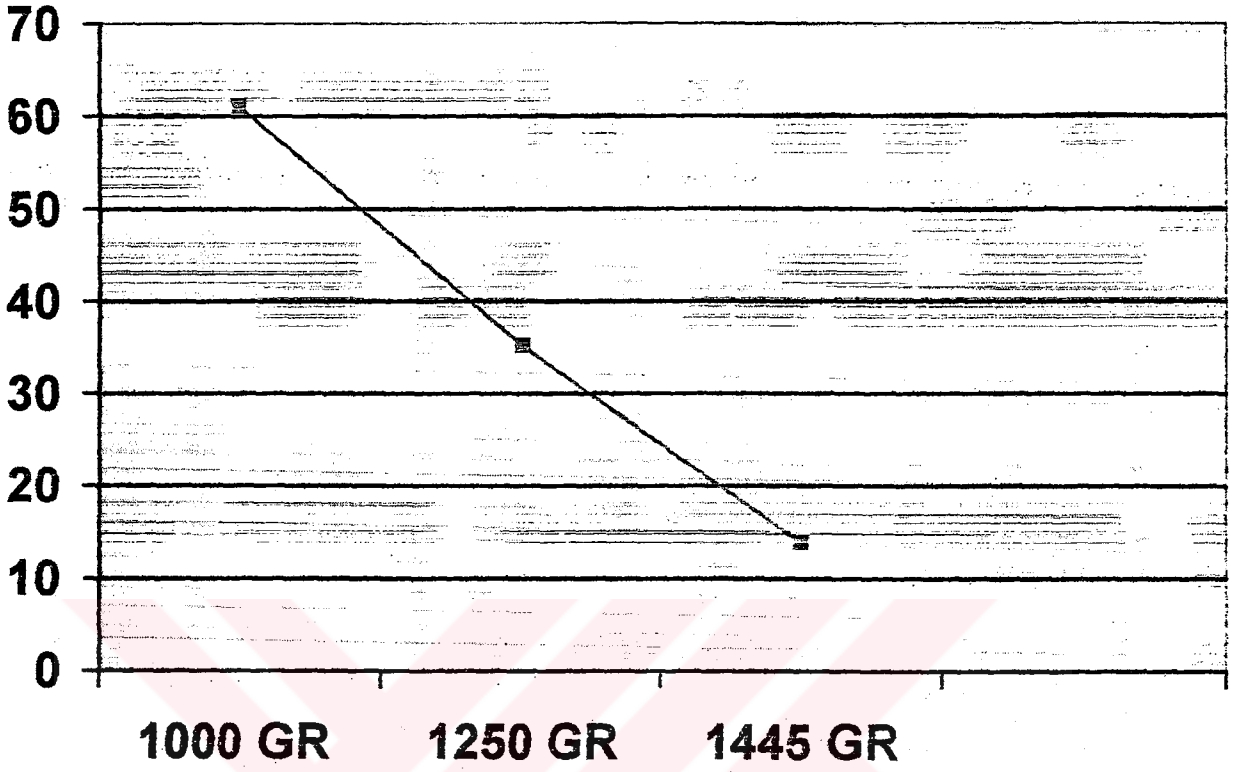
Evre I ROP gelişen vakaların ortalama doğum haftaları 30,46 hafta (27-32 hafta), ortalama ağırlıkları 1475,23 gram (850-1800 gram) olarak saptandı.

Evre II ROP gelişen vakaların ortalama doğum haftaları 29,33 hafta (26-35 hafta), ortalama doğum ağırlıkları 1078,50 gram (840-1280 gram) olarak saptandı.

Evre III ROP gelişen vakaların ortalama doğum haftaları 27,57 hafta (26-31 hafta), ortalama doğum ağırlıkları 1077,07 gram (850-1280 gram) olarak saptandı.

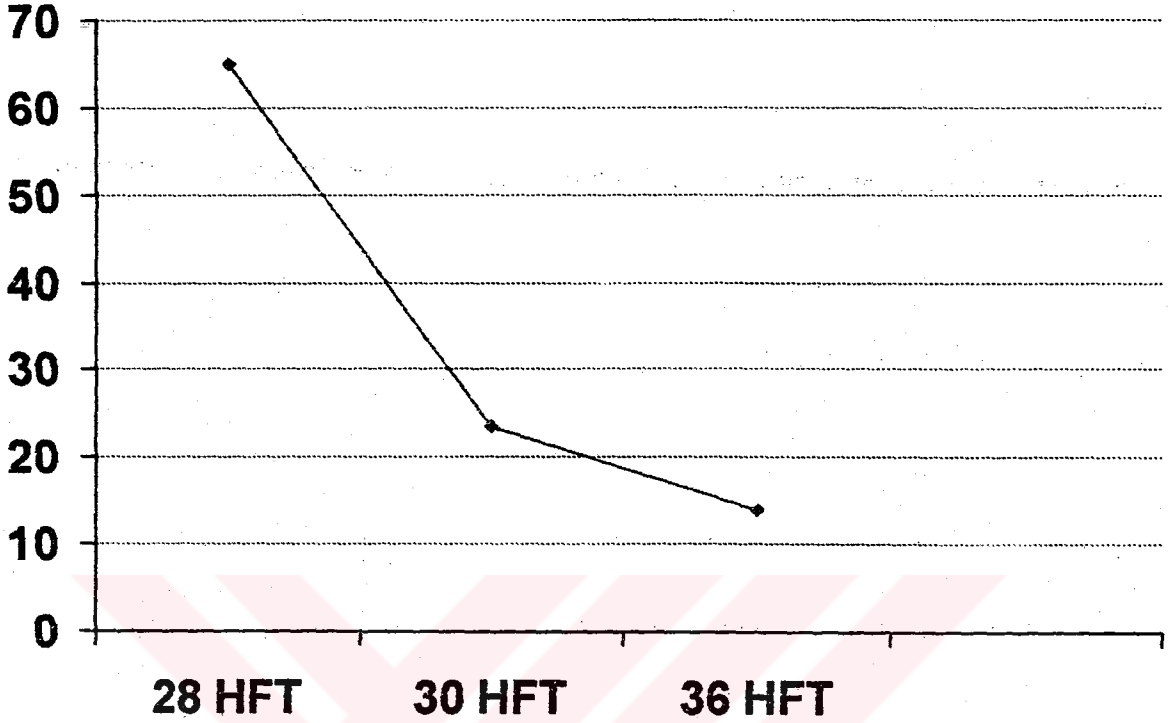
Evre IVB tek vakada gelişti, doğum haftası 27 hafta ve doğum ağırlığı 830 gram olarak belirlendi.(Tablo 2)

Grafik 1: Hasta ağırlıklarına göre ROP yüzdesi



Hastalar ağırlıklarına göre kategorize edildiğinde: 1250 gram ve altındaki olguların 54 gözünün 19'unda (% 35,18) çeşitli evrelerde ROP gelişti. Üç gözde evre I ROP (% 5,35), 4 gözde evre II ROP (% 7,40), 11 gözde evre III ROP (% 20,37), 1 gözde evre IVB ROP (% 1,85) gelişti, 1250-1000 gram arasında ağırlığa sahip olgulardan 36 gözden 8' inde (% 22,22) çeşitli evrelerde ROP gelişti. 3 gözde evre I ROP (% 8,33), 1 gözde evre II ROP (% 2,77), 4 gözde de evre III ROP (% 11,11) gelişti, 1000 gram altındaki 18 gözden 11' inde (% 61,11) çeşitli evrelerde ROP gelişti. 3 gözde evre II (% 16,66), 7 gözde evre III ROP (% 38,88), 1 gözde de evre IVB ROP (% 5,55) gelişti.(Grafik 1)

Grafik 2: Gestasyonel yaşa göre ROP dağılım yüzdesi



Gestasyonel yaş dikkate alındığında şu verilere ulaşıldı; 30 hafta ve altında doğan hastalar incelendiğinde 98 gözden 23'ünde (% 23,46) çeşitli evrelerde ROP gelişti. 6 gözde evre I ROP (% 6,12), 4 gözde evre II ROP (% 4,08), 12 gözde evre III ROP (% 12,24), 1 gözde de evre IVB ROP (% 1,02) gelişti. Yirmi sekiz hafta altında doğan infantlarda 20 gözden 13'ünde (% 65) çeşitli evrelerde ROP gelişti. İki gözde evre I ROP (% 10), 5 gözde evre II ROP (% 15), 7 gözde evre III ROP (% 35), 1 gözde de evre IVB ROP (% 5) tespit edildi. (Grafik 2)

Bütün hastalara ilk muayene doğumlarını takiben 4. haftada yapıldı. Hastalarımızdan evre I ROP ve evre II ROP vakalarından çoğu 4-5 haftalarda tanı aldılar evre III tanısı alan hastalar ise daha çok 5-6. haftalarından sonra tanı aldılar.

Evre I ROP saptanan 15 göze ortalama doğumdan sonraki 4,06. haftalarında tanı konuldu, bu ortalama olarak 35. gestasyonel haftaya tekabül etmektedir.

Evre II ROP saptanan vakalara tanı ortalama doğumdan sonraki 5,50. haftalarda konuldu, bu hastaların ortalama gestasyonel yaş olarak 35,6. haftalarına tekabül etmektedir.

Evre III ROP saptanan vakalar ortalama doğumdan sonraki 6,60. ıncı haftalarında tanı aldılar bu gestasyonel yaş olarak 34. haftaya tekabül etmektedir.

Evre I ROP tespit edilen vakaların 13 tanesi (% 86,6), evre II vakaların 4 tanesi (% 66) evre III vakaların ise 1 tanesi (% 7) spontan regrese oldu. Total olarak herhangi bir evredeki ROP vakalarının 18 tanesi (% 50) spontan regrese oldu.

Evre I ROP vakalarından 1 tanesinde her iki gözde ROP bulguları progresyon gösterdi. Evre III threshold ROP aşamasına ilerlemesi üzerine kriyo ve lazer ablasyonu yapıldı (ilk müdahale yapıldı gerileme olmayınca diğer alternatif yapıldı) buna rağmen süratle evre V ROP aşamasına ulaştı.

Evre II ROP vakalarından bir tanesi evre III ROP ve bir diğeri evre IV ROP aşamasına ilerledi. Evre III threshold ROP aşamasına ulaşınca her iki göze diode lazer fotokoagülasyon uygulandı. Bir gözde progresyon durdu, diğer göz ise evre IVA aşamasına ilerledi. Takiplerde her iki gözde de bulgularda regresyon izlendi.

Evre III ROP tespit edilen olgulardan 5 tanesine kısmi sedasyon veya genel anestezi altında diode lazer ile periferik ablasyon ve 6 tanesine genel anestezi altında kriyo ablasyon uygulandı. Bu vakaların tümünde bulgular regrese oldu. Evre III ROP vakalarından bir tanesi lazer ablasyon yapılmasına rağmen düzenli takiplere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Bu guruptaki bir hastanın bir gözü LFK uygulanmasına rağmen evre V aşamasına ilerledi.(Tablo 3)

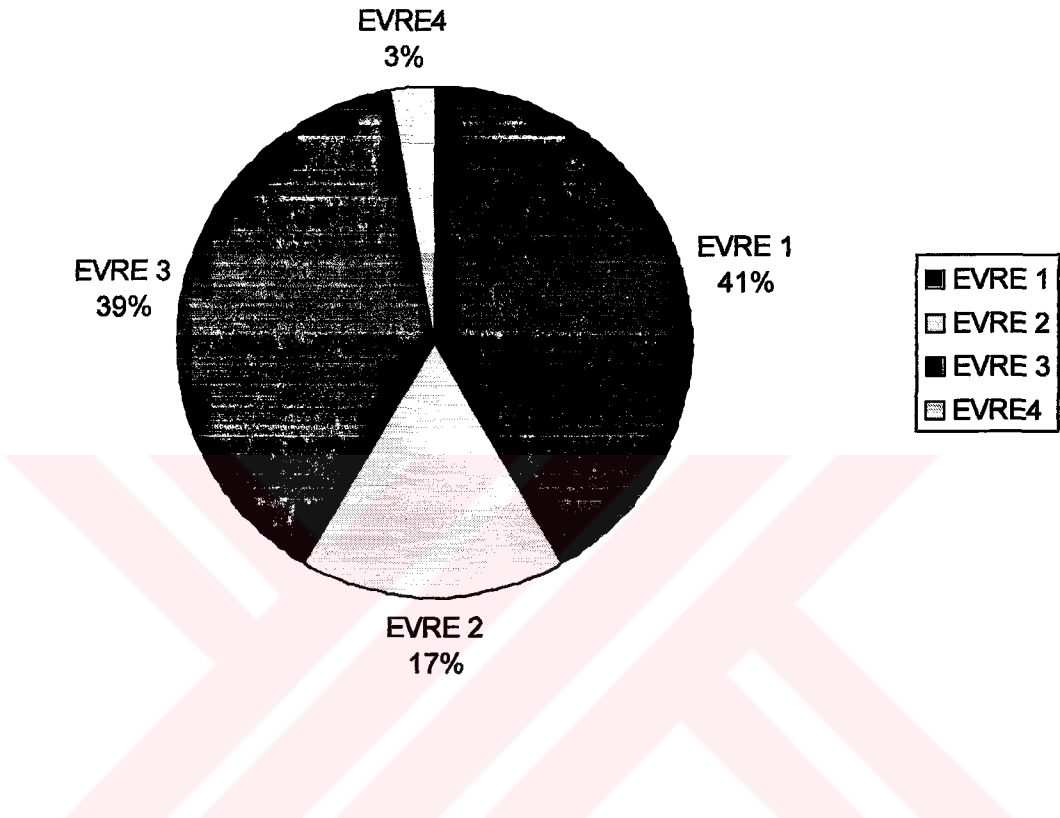
Evre IVB tespit edilen 1 vakaya genel anestezi altında skleral bant tatbik edildi. Bulgular regrese olduktan 6 ay sonra bant kesildi.

Evre I ROP vakaları ortalama 26 saat oksijen destek tedavisi aldı ve ortalama 0,58 gün ventilasyon destek tedavisi aldı.

Evre II ROP vakaları ise ortalama 60 saat oksijen ve ortalama olarak 1 gün ventilasyon destek tedavisi aldı.

Evre III vakaların hemen hepsi uzun süre oksijen destek tedavisi aldı (ortalama olarak 21 günden fazla) ve ortalama 6,36 gün ventilasyon destek tedavisi aldı. Evre III ROP vakalarından evre V ROP aşamasına ilerleyen bir vaka 21 günden fazla oksijen alıp 30 gün ventilasyon destek tedavisi aldı. Her hangi bir seviye ROP geliştiren vakaların hemen hiç birine sürfaktan veya steroid tedavisi uygulanmamıştı

Grafik 3 ; ROP vakalarının evrelere dağılım grafiği



EVRE I ROP : 16 HASTA
EVRE II ROP : 6 HASTA
EVRE III ROP : 14 HASTA
EVRE IVB ROP: 1 HASTA

Tablo 2; ROP vakalarının karakteristikleri

	HASTA SAYISI	DOĞUM AĞIRLIĞI (ort)	DOĞUM HAFTASI (ort)	PLUS (+) BULGULAR	TRESHOLD BULGULAR
EVRE I	15	1475,23 GRAM	30,46 HAFTA	5	-
EVRE II	6	1075,50 GRAM	29,33 HAFTA	2	-
EVRE III	14	1077,07 GRAM	27,57 HAFTA	-	10
EVRE IVB	1	830 GRAM	27 HAFTA	-	-

Tablo 3; Tedavi ile ROP vakalarının seyri

EVRE/HAST. SAYISI	SPONTAN REGRESYON	LFK İLE ABLASYON	KRIO İLE ABLASYON	SKLERAL BANT	EVRE V E İLERLEME
EVRE I/15	13	2	2	-	2
EVRE II/6	4	1	1	-	-
EVRE III/14	1	5	6	-	1
EVRE IVB/1	-	-	-	1	-

TARTIŞMA

Nisan 2003 mart 2004 tarihleri arasında çalışmamıza düzenli takipleri yapılabilen 129 hastanın 258 gözü dahil edildi. Toplam 36 gözde (% 13,9) herhangi bir evrede ROP gelişti. Evre I ROP 15 gözde (% 5,8), evre II ROP 6 gözde (% 2,3), evre III ROP 14 gözde (% 5,4), evre IVB ROP ise 1 gözde (% 0,3) tespit edildi (Grafik3). Sıklık konusunda ülkemizde yapılan fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda da taranan hasta sayısı düşük miktarda olmaktadır.

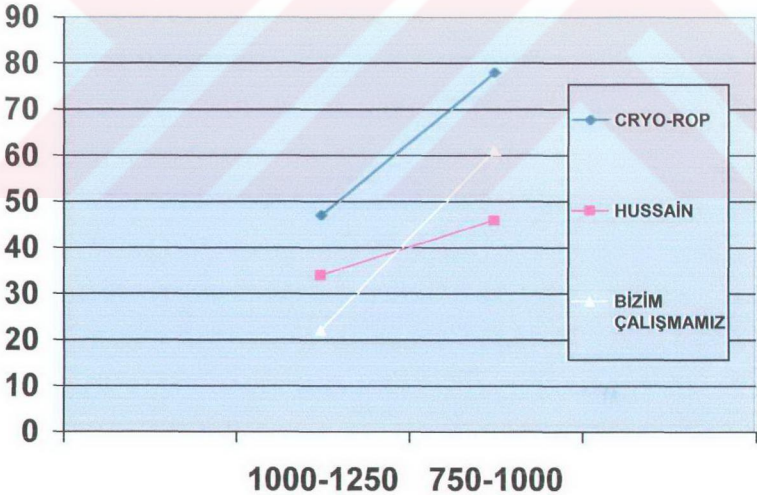
Sıklık bakımından ROP geniş bir yelpazede yayılmaktadır. % 11-69 arasında sıklık belirten geniş çaplı seriler mevcuttur. Fakat sıklığı belirleyen en önemli parametre taramaya alınan hastaların doğum ağırlığı ve doğum haftası seçimidir. Bazı seriler tekrar gözden geçirilip hafta veya ağırlık parametreleri azaltılınca hastalığın sıklığı artmakta tam tersine artırınca da hastalık oranı düşmektedir (3). Bunlar zaten hastalıkla ilişkisi belirlenen iki risk faktördür. Bizim çalışmamızda ağırlık 2500 gram ve altı olarak belirlenmişken doğum haftası 36 hafta ve altı olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki oranın düşük seviyede olmasında bu faktörler etkili olabileceği gibi aynı zamanda hastalık insidansında artış olmadığı da söylenebilir. Etyolojisi multifaktöryel olduğu için bölgesel faktörler de etkili olabilir. Ayrıca taranan hasta sayısının az olmasında bunda etkili olabilir.

Hastaların doğum haftaları ve doğum ağırlıkları alt gruplar halinde incelendiğinde 1000 gramdan düşük ve/veya 28 haftadan küçük doğan infantlarda ROP sıklığında ve ileri evre ROP vakalarında belirgin artışlar saptanmaktadır. CRYO-ROP çalışmasında 1250 gram ve altı infantlarda ROP sıklığı % 66 olarak belirtilmiş alt gruplar incelendiğinde; 1000-1250 gram arasında ROP sıklığı % 47 (bu oran bizim çalışmamızda % 22 olarak belirlendi), 750-1000 gram arası infantlarda % 78 (bu oran bizim çalışmamızda %61,11 olarak belirlendi), 750 gramdan az olan infantlarda % 90 (bizim çalışmamızda 750

gramdan düşük hasta verisi yoktu) olarak belirlenmiştir. Hussain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın verileri bizim bulduğumuz verilere yakınlık göstermektedir. Doğum ağırlığı 1250 gram altındaki infantlarda ROP sıklığı % 34 olarak saptanırken, 1000 gram altında doğanlarda bu oran % 46 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada gestasyonel yaşı 28 haftadan küçük olanlarda % 38,7 ROP saptanmış, bu oran CRYO-ROP çalışmasında % 70 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 28 haftadan küçük doğanlarda ROP sıklığı % 65 olarak bulundu.

Açıkça izlenebildiği şekilde düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyonel yaş bağımsız birer risk faktörü olarak belirlenmektedir. Çalışmalar arasında zaman zaman oluşan farklı veriler daha çok hastalığın multifaktöriyel oluşundan kaynaklanmaktadır. Etyopatogenezinde de üzerinde durulduğu gibi doğum ağırlığı, gestasyonel yaş dışında genetik ve çevresel bir çok faktör hastalık üzerinde etkili olmaktadır. (Grafik 4)

Grafik 4: Bazı çalışmalardaki doğum ağırlıklarına göre rop dağılım yüzdesi karşılaştırılması



Hastaların ilk muayene zamanları olarak 4-6. haftalar veya 31-33. haftalar şeklinde takip konseptleri mevcuttur. Çalışmamızdaki hastalara ilk muayene doğumdan sonraki 4. haftada yapıldı. Evre I vakalara tanıları ortalama olarak 4,06. haftalarında konuldu. Bu genel olarak 35. gestasyonel haftaya haftaya tekabül etmektedir. Evre II vakalara tanı ortalama doğumdan sonraki 5,50. haftalarda konuldu bu hastalar ortalama gestasyonel yaş olarak 35,6. haftalarında tanı aldılar. Evre III vakalar ortalama doğumdan sonraki 6,60.'uncü haftalarında tanı aldılar, bu gestasyonel yaş olarak 34. haftaya tekabül etmektedir. Damarsal gelişimin belli dönemleri izlemesi gerektiğinden dolayı ROP gelişimi için 4-6 haftalık bir zaman dilimi geçmesi derekmektedir.

Diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi damarsal gelişime paralel seyretmesi açısından ileri evre ROP gelişimi için doğumdan sonra daha fazla süre geçmesi gerekmektedir. Bu bizim çalışmamızda da açıkça izleniyor. İleri evre ROP vakalarının daha erken haftalarda izleniyor imajı sadece gestasyonel yaşları ortalamalarının daha küçük (Evre III vakaların ortalama doğum haftaları 27,57) oluşundandır. İlk muayene zamanı olarak 4. haftanın belirlenmesi yeterli olarak gözükmektedir. Bu konuda literatürde de benzer veriler mevcuttur (3,32) (Tablo 1).

Tablo 1; Rop Evrelerinin Başlama Zamanı

Evre	Ortalama	%5	%95
Evre I	34.3	*	39.1
Evre II	35.4	32.0	40.7
Evre III	36.6	32.9	42.4
Plus	36.3	32.6	42.9
Prethreshold	36.1	32.4	41.5
Threshold	36.9	33.6	42.0

Ophtalmology 1991;98:1628-1640/ Palmer EA ve ark.(3)

Evre I vakalardan 13 tanesi (% 86,6), evre II vakalardan 4 tanesi (% 66), evre III vakalardan ise 1 tanesi (% 7) spontan regresyon gösterdi. Toplam olarak herhangi bir aşamadaki ROP vakalarının % 50'si spontan regresyon gösterdi (Tablo 6). Diğer bir çok çalışmada da değinildiği gibi ROP'ta spontan regresyon oranı yüksektir. Özellikle evre I ve evre II vakalarda % 90'a yakın spontan regresyon izlenmektedir. Çalışmamızda evre I ve evre II olgularda % 80,95 oranında regresyon izlendi. Hatta evre III vakalardan da regresyon izlendi. Daha yüksek evrelerden de nadiren regresyon geliştiği bildirilmiştir (2).

Takipleri esnasında regresyon göstermeyen ve ilerleme eğilimindeki vakalara gerekli müdahaleler yapıldı. Evre II vakalardan bir tanesi evre III ve bir diğeri evre IV ROP aşamasına ilerledi. Her iki hastada da bulgular evre III threshold aşamasında uygulanan diode lazer fotokoagülasyon sonrası regrese oldu. Evre III tespit edilen olgulardan 5 tanesine kısmi sedasyon veya genel anestezi altında diode lazer ile periferik ablasyon ve 6 tanesine genel anestezi altında krio ablasyon uygulandı. Bu vakaların tümünde bulgular regrese oldu. Evre III vakalardan bir tanesi lazer ablasyon yapılmasına rağmen düzenli takiplere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Bu gruptaki bir hastanın bir gözü lazer ablasyonu uygulamasına rağmen evre V aşamasına ilerledi. Evre IVB tespit edilen bir vakaya skleral bant tatbik edildi. Bulgular regrese olduktan 6 ay sonra bant kesildi (Grafik 5).

İlk muayeneleri esnasında evre III ve evre IVB tespit edilen olgulara uygulanan tedaviler sonucunda yüksek oranda başarı sağlandı. Yalnızca evre III vakalardan 1 tanesinde körlük olarak kabul edilen evre V ROP aşamasına ilerleme izlendi (bu hasta evre III threshold ROP olarak belirlenmişti. Sistemik olarak ta ciddi problemleri vardı: uzun süre yüksek oksijen tedavisi almıştı ve uzun süre ventilasyon destek tedavisi almıştı).

Yapılan tedaviler sonucunda hastaların müdahale edilen 17 gözünden yalnızca 3 tanesinde (% 17,64) evre V ROP aşamasına ilerleme oldu. Diğer gözlerde bulguların regresyonu veya retinanın stabilitesi sağlandı.

Uygulamadaki tedavilerin başarı oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Yurdumuzda bu konuda yapılmış bir çalışmada krioterapi uygulanan vakalardan % 40 ının yatışık kaldığı bildirilmiş ve LFK uygulanan vakalarda ise yatışık kalanların oranı % 95,4 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada bildirilen vakaların hem genel durumu daha kötü (ortalama doğum ağırlığı 1078 gram, ortalama gestasyonel yaşı 25,9 hafta), hem de krio ablasyon uygulanan vakaların sayısı LFK uygulananlara göre çok düşüktür(24 göze LFK uygulanmış, 5 göze krio ablasyon uygulanmış)(39).

Çalışmamızdaki başarı kriteri anatomik açıdan retinanın yatışıklığının ve stabilitesinin sağlanması olarak belirtilmiştir ve uygulanan tedavilerle yüksek oranda başarı elde edilmiştir. Toplamda çalışmaya alınan 258 gözden 3 ünde evre V ROP aşamasına ilerleme izlenirken (% 1,1), müdahale edilen vakalarda 17 gözden 3 tanesinde evre V ROP aşamasına ilerleme izlenmiştir (% 17,64).

Fonksiyonel başarının izlenmesi daha uzun süreli ve daha zahmetli bir çalışmayı gerektirmektedir. Benzer şekilde yapılan bir sıklık tarama çalışmasında hastalar 24 ay boyunca gözlemlenmiş ve evre I vakalarda görme keskinliğinin evre II ve evre III hastalara nazaran ilk 12 ayda belirgin üstünlük gösterdiği izlenirken, 24 aylık takiplerde bu farkın azaldığı hatta ortadan kalktığı izlenmiştir (34). Daha uzun süreli çalışma yapılarak görme keskinliği, kontrast duyarlılığı ve hatta periferik görme alanı değerlendirilmesi yapılarak görme fonksiyonları tam olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda uygulanan LFK veya krio ablasyonun birbirlerine üstünlükleri açısından kıyaslayacak miktarda uygulama veya veri mevcut değildir. Evre III ROP vakalarından LFK ile ablasyon uygulanan vakalardan 1 tanesi dışında hepsi anatomik olarak yatışmıştır ve krio ablasyon tedavisi uygulanan vakalardan hepsi anatomik olarak yatışmıştır. Evre I ROP saptanan ve sonra evre III threshold ROP aşamasına progresyon gösteren bir hastanın iki gözne LFK ve krio ablasyon uygulandı fakat hastalık evre V ROP aşamasına ilerledi.

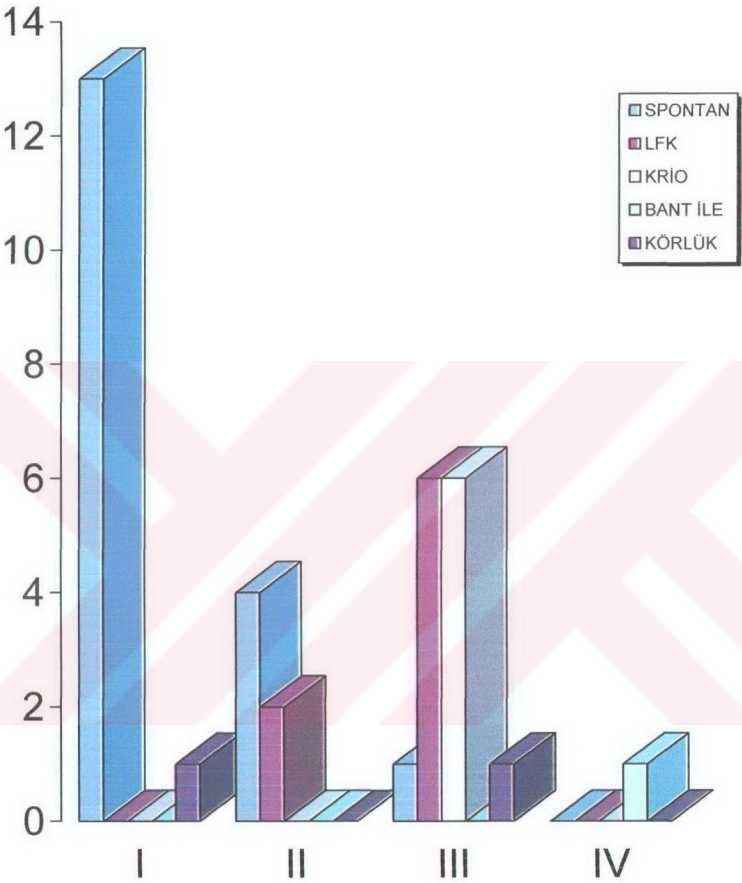
Literatürde LFK ve krio ablasyon tedavilerini kıyaslayan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar lazer ile ablasyonun daha etkili olduğunu belirtirken krio ablasyonun da etkili bir alternatif olarak kaldığını belirtmektedir.

Bu iki tedavi yönteminin seçimi hastaya bağlı tutulmaktadır, çünkü her iki yönteminde avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Ayrıca uygulanan tedavi yöntemlerinin başarısında hastanın mevcut risk faktörlerinin de etkili olduğu bilinmektedir.

Damarlanmanın ulaştığı zon, iki tedavi yöntemi seçimi için belirleyicidir. Zira posteriora, zon 1 aşamasına, doğru gidildikçe LFK tedavisinin belirgin üstünlüğü mevcuttur. Şayet damarlanma daha perifere ulaşmışsa bunda iki yöntem de yüksek başarı oranına sahiptir (17). Ayrıca lokal anestezi veya hafif sedasyonla uygulanabilmesi açısından LFK tavsiye edilebilir.

Evre V aşamasına ilerleyen hastalarda iyi bilinen risk faktörleri mevcuttur. Bir çalışmada kryo ablasyon veya LFK tedavilerinin yüksek oranda başarı sağladığı, başarısız sonucun uygulanan tedavi yönteminden ziyade hastanın yapısından ve mevcut risk faktörlerine sahip olmasından kaynaklandığı belirtilmektedir (40)

Grafik 5: Evrelere göre rop vakalarının seyri



SONUÇ VE ÖNERİLER

Takip ve tedavisindeki bütün ilerlemelere rağmen evre V ROP vakaları halen izlenebilmektedir. Sevindirici olanı bu oranın giderek düşmesi olarak belirtilebilir. Bizim çalışmamızda bir hasta (tek göz) LFK uygulamasına rağmen bir başka hasta ise (iki göz) hem LFK ve hem de krio ablasyona rağmen evre V aşamasına ilerlemiştir.

Yapılan tedavilerin ileri evre vakaları durdurmada da etkili olduğu izlenmiştir. Uygun müdahalelerle ileri evre ROP vakalarının anatomik açıdan ve fonksiyonel açıdan etkili tedavisi yapılabilmektedir.

Çalışmamızda anatomik yatışıklık ve retina stabilitesi başarı olarak değerlendirilmiş ve müdahale yapılan 17 gözden 14 tanesinde (% 82,35) yüz güldürücü sonuç elde edilmiştir. Risk taşıyan prematürelde ve threshold bulgular varlığında müdahalelere rağmen olumsuz sonuç alınabilmektedir. Taranan tüm vakalar göz önüne alındığında evre V ROP aşamasına ulaşan 3 vakanın bulunması (%1,1) yapılan takip ve tedavi yöntemlerinin etkili olduğunu göstermektedir.

Etyolojisi ve tedavisinin tam aydınlatılamamış olması nedeniyle hakkında yapılacak benzer araştırmalara ihtiyaç vardır. Olası anatomik ve fonksiyonel kayıpları önleyebilmek için prematüre infantların uygun şekilde tarama programlarına alınması gerekmektedir. Bu sayede fonksiyonel ve anatomik kayıpların önlenmesi veya ciddi oranda azaltılması mümkündür.

Uygulanmakta olan lazer ve krio ablasyon tedavileri ile ROP tedavisinde yüksek oranda başarılı sonuç elde edilmektedir. Hastaların ilk muayene bulgularına göre 1-2-3

haftalık aralıklarla takiplere alınması gerekir. Gerekli görülen vakalara vakit kaybetmeden müdahale yapılması önemlidir. Bu nedenle tarama programları son derece önemlidir. Tarama programlarını yaparken değerleri çok yüksek tutmamak gerekir. Değerler yüksek tutulacak olursa pratik olmaktan uzak hantal bir tarama programı olur, bu da faydası dokunulacak infantlara ulaşmakta zorluk yaratabilir. Genel hatları ile 4. haftasını dolduran prematüre infantların fundus muayene bulgularına göre takibe alınmaları iyi bir yaklaşımdır. Prematüre infantın hangi haftada rutin takipten çıkarılacağı muayene bulgularına bağlı olarak göz hekiminin vereceği bir karardır. Biz ROP bulgusu olmayan ve damarlanması zon 3'e ulaşmış infantları, 44 . haftalarını doldurduktan sonra rutin takipten çıkarıp poliklinik kontrolünde takip etmeyi uygun bulduk. Damarlanması zon 3'e ulaşmış olgularda ROP'a bağlı hasar oranı yok denecek kadar azdır. Genel olarak infantlarda damarlar zon 3 bölgesine 40-42. haftalarda ulaşmaktadır.

Hastalar rutin ROP kontrolünden çıkarılsalar bile gelişebilecek diğer oküler komplikasyonlar açısından aralıklı olarak göz poliklinik kontrolü önerilmektedir. Çünkü bu gözlerde fizyoloji değişikliğe uğradığı için diğer oküler dokuları da etkileyen komplikasyonların gelişimi olasıdır.

PREMATÜRE RETİNOPATİ SIKLIĞININ SAPTANMASI VE TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde takip edilen prematüre infantlarda ROP sıklığının saptanması ve ROP gelişen olgularda uygulanan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem; Nisan 2003-Mart 2004 tarihleri arasında 129 hastanın 258 gözü çalışmaya alındı. Tüm hastalara ilk muayeneleri doğumu takip eden birinci ayında yapıldı. Hastalar 44. haftalarını dolduruncaya kadar takibe alındı. Evre III ROP saptanan olgulara krio ile ve/veya LFK ile ablasyon uygulandı.

Bulgular: Taramadaki hastalardan 36 gözde (% 13,9) ROP gelişti. 15 gözde evre I (% 5,8), 6 gözde evre II (% 2,3), 14 gözde evre III (% 5,4), 1 gözde evre IVB (% 0,3) ROP tespit edildi. Alt grup incelemelerinde ROP sıklığı 1250 gram altı ağırlıkta doğanlarda % 35,18, 1000 gram altı ağırlıkta doğanlarda % 61,11, 30 haftadan küçük doğanlarda % 23,46, 28 hafta altı doğanlarda % 65 olarak belirlendi. Evre I vakaların 13 tanesi (% 86,6), evre II vakaların 4 tanesi (% 66), evre III vakaların 1 tanesi (% 7) spontan regresyon gösterdi. Evre I vakalardan 2 tanesi yapılan tedaviye rağmen evre V aşamasına ilerledi. Evre II vakalardan evre III aşamasına ilerleme gösteren 2 vaka LFK tedavisi ile geriledi. Evre III vakalardan 5 tanesine LFK ile 6 tanesine krio ile ablasyon uygulandı, yalnızca 1 vaka evre V aşamasına ilerledi. Evre IVB tespit edilen 1 vakaya skleral bant cerrahisi uygulandı. Müdahale edilen gözlerde % 82,35 oranında başarılı sonuç elde edildi.

Sonuç: ROP sıklığı % 13,9 olarak saptandı. 28 haftanın ve/veya 1000 gramın altında doğan infantlarda daha yüksek oranda ROP saptandı. Evre I-II ROP vakalarında yüksek oranda spontan regresyon izlendi. Evre III ROP saptanan olgularda uygulanan tedaviler ile yüksek oranda başarı elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, lazer fotokoagülasyon , krioterapi

DETERMINATION THE PREVELANCE OF ROP AND EVALUATION OF TREATMENT EFFICACY

Summary

Purpose: Determination of ROP prevalence and evaluation of treatment efficacy in infants followed up in our clinic.

Materials and Methods: Two hundred fifty eight eyes of 129 patients examined between April 2003- March 2004 was included in the study. The first examination of patients was performed in the first month following the birth. Patients were followed up until 44 weeks of gestational age. Eyes with stage III ROP were treated by cryotherapy and/or laser photo coagulation (LPC).

Results : ROP was diagnosed in 36 eyes (%13.9). Of these eyes, 15 eyes were stage I ROP (%5.8), 6 eyes were stage II ROP (%2.3), 14 eyes were stage III ROP (%5.4) and 1 eye was stage IVB (%0.3). In ROP subgroup analysis related to the birthweight and gestational age ROP prevalence was found as, %35.18 in infants under 1250 gr, %61.11 in infants under 1000 gr, %23.46 in infants smaller than 30 weeks and %65 in infants smaller than 28 weeks. Spontaneous regression was observed in 13 patients with stage I ROP (%86.6), in 4 patients with stage II ROP (%66) and in 1 patient with stage III ROP (%7). Progression to stage V ROP was observed in 2 eyes with stage I despite the treatment. LPC was successful in 2 eyes with stage II progressing to stage III ROP. LPC was applied to 5 eyes with stage III and cryotherapy was applied 6 eyes with stage III. Only 1 eye with stage III progressed to stage V ROP. Buckling surgery was performed in 1 eye with stage IVB. %82.35 success rate was obtained in the treated eyes.

Conclusion: In this study, ROP prevalence was found as %13.9. Being greater in infants with birthweight lower than 1000 gr and/or smaller than 28 weeks. Spontaneous regression rate was found greater in stage I-II ROP patients. On the other hand in stage III ROP patients, good results were obtained with the performed treatments.

Key Words: Retinopathy of prematurity, laser photo coagulation, cryotherapy

KAYNAKLAR

1. Reynolds JD. Retinopathy of prematurity. In: Olitsky SE, Nelson LB. eds. *Pediatric Ophthalmology*. Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1991; v. 9, chap. 21:303-309
2. Simons BD, Flynn JT. Retinopathy of Prematurity and associated factors. *International Ophthalmology Clinics* 1999; 39: 29-48
3. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ. Incidence and course retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98:1628-1640
4. The Commite For The Classification Of Prematurity Of Retinopathy. An International Classification of ROP. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-1134
5. Reynolds JD. The management of retinopathy of prematurity. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 263-272
6. Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, McMeel JW, Kazlauskas A, Rahimi N. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Am J Pathol* 2000; 156: 1337-1344
7. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 195-204
8. Schaffer DB, Palmer EA. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993; 100: 230-237
9. Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, Morrow AL, Shults J. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in externally low birth weight (< 1000 g) neonates. *Pediatrics* 2000; 105: 1036-1040
10. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998; 101: 654-657
11. Shastry BS, Predergrast SD, Hatzer MK, Liu X, Tresa MT. Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 651-655
12. Astam N, Batioğlu F, Özmert E, Atasay B. ROP tarama takip ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. *TOD XXXVII Oftalmoloji Kongresi Program ve özet kitabı* 1997; 132
13. Palmer EA, Patz A, Phelps D, Spencer R. Retinopathy of prematurity. In: Scachat AP, Murphy RP. eds. *Medical Retina*. 2 ed. St. Louise: Mosby Year Book Inc. 1994; v. 2, chap. 87.
14. Higgins RD, Mandelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 601-605
15. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity 1989-1997. *Pediatrics* 1999; 104 : e26
16. Penn JS, Henry MM, Wall PT, Tolman BL. The range of PaO₂ variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in the newborn rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 2063-2070
17. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of retinopathy of prematurity: one-year outcome structure and function. *Arch Ophthalmology* 1990; 108: 1408-1416
18. Mills MD. STOP-ROP results suggest selective use of supplemental oxygen for prethreshold ROP. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1121-1122

19. Siegel RA, Snir M, Cotlear D, Maayan A, Frilling R, Rosenbalt I, Weinberger D, Kremer I, Sirota L. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1383-1386
20. McNamara JA. Retinopathy of prematurity. In: Tasman SW, ed. *Clinical Decision in Medical Retinal Diseases*. St.Louise: Mosby Year Book Inc., 1994; chap. 17.
21. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of retinopathy of prematurity: 3 1/2-year outcome structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 339-344
22. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A Comparison of laser photocoagulation with trans scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmol* 1998; 105: 1628-1631
23. Banach MJ, Breinstein DM. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12: 164-170
24. 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
25. Clement R, Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10: 155-163
26. Noonan CP, Clark DI. Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 278-281
27. Frozon R, Brian PC, William ST. Outcomes after laser therapy for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2001; 108: 1644-1646
28. Pearce IA, Pennie LM, Weindling AM, Clark DI. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1254-1259
29. Charles S, Devine C. Retinopathy of prematurity. In: Nagpal PN, ed. *Retinal Vascular Disorders*. Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1998; v. 11, chap. 3.
30. Kalina RE. Treatment of retinal detachment due to retinopathy of prematurity documented disappointment. *Ophthalmology* 1991; 98: 3-4
31. Quinn GE, Dabson V. Visual acuity in infants after vitrectomy for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992; 99: 329-340
32. Hikichi T, Nomiya G, Ikeda H, Yoshida A. Vitreous changes after treatment of retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43: 543-545
33. Fulton AB, Hansen RM, Petersen RA, Vanderveen DK. The rod photoreceptors in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 499-505
34. Dogru M, Shirabe H, Nakamaru M, Sekiya Y, Yamamoto M. Development of grating acuity in infants with retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 72-75
35. Quinn GE, Dobson V, Kilvin J, Kaufman LM, Repka MX, Reynolds JD, et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105: 1292-1300
36. Bremer DL, Palmer EA, Fellows RR, Baker JD, Hardy RJ, Tung B, Rogers GL. Strabismus in premature infants in first year of life. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 329-333
37. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 112-25
38. Reynolds JD, Dabson V, Quinn GE, Fielder AD, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1470-1476
39. Yaman A, Çetin E, Berk AT, Kaynak S. Prematür retinopatisinde tedavi sonuçlarımız. *Retina-Vitreus* 2004; 12: 122-125
40. O'Keefe M et al. Long term visual outcome of eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1246-1248