



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**PREMATÜRE RETİNOPATİ TANISIYLA ANTİ-VEGF TEDAVİSİ ALMIş
HASTALARDA ERKEN VE UZUN DÖNEM FLORESEİN ANđIOGRAFI
BULGULARININ KIYASLANMASI**

Dr. Selin şimşek Alkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAKIRKÖY DR. SADI KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PREMATÜRE RETİNOPATİ TANISIYLA ANTİ-VEGF TEDAVİSİ ALMIŞ
HASTALARDA ERKEN VE UZUN DÖNEM FLORESEİN ANJİOGRAFİ
BULGULARININ KIYASLANMASI**

Dr. Selin Şimşek Alkan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aslı Vural

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışkanlığı ve bilimselliğiyle örnek aldığım, tez yazım sürecinde her an desteğini veren, pratik ve bilimsel çözümleriyle yolumu açan değerli tez hocam Doç. Dr. Aslı Vural'a,

Eğitimime büyük katkı sağlayan, her zaman cesaretlendirip, desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yaşar Küçüksümer'e ve her an yanımda olan iyi ki var dediğim Doç. Dr. Hatice Nur Topuz'a ve Doç Dr. İsmail Umut Onur'a,

İhtisasa başladığım günden itibaren iyi bir insan ve iyi bir hekim olmak için örnek almaya çalıştığım, mesleğimi bana sevdiren, asistanlarına anne sevgisi veren değerli hocam Prof. Dr. Ulviye Yiğit'e,

Klinik hayatımı güzelleştiren, öğrenmek ve öğretmekten zevk aldığım, sayısız güzel anılar biriktirdiğim canım asistan arkadaşlarıma,

Hayatı eğlenerek paylaştığım değerli eşim Onur Alkan'a ve her zaman koşulsuz desteğini hissettiğim annem Emine Şimşek, babam Ercüment Şimşek ve kardeşim Onur Şimşek'e en içten teşekkürlerimle.

Dr. Selin Şimşek Alkan

2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
TARİHÇE.....	2
EPİDEMİYOLOJİ.....	2
PATOGENEZ.....	3
RİSK FAKTÖRLERİ	4
SINIFLANDIRMA.....	5
Zon (Yerleşim yeri)	5
Evre.....	6
Yaygınlık	8
Plus (Artı) Hastalık	9
Preplus (Artı Öncesi) Hastalık.....	9
Agresif Prematüre Retinopatisi (A-PR).....	9
TARAMA.....	9
Muayene Tekniği	11
İZLEM.....	12
KLİNİK SEYİR.....	15
Regresyon	15

Reaktivasyon.....	16
AYIRICI TANI	17
Famlyal Eksudatif Vitreoretinopati (FEVR)	17
Persistan Fetal Vaskülopati (Persistan Hiperplastik Primer Vitreus).....	17
Norrie Hastalığı.....	17
İnkontinentia Pigmenti (İP)	18
Osteoporozis Psödoglioma Sendromu (OPPG)	18
TEDAVİ	19
Kriyoterapi.....	21
Lazer Fotokoagülasyon (LFK).....	21
İntravitreal Anti-VEGF Tedavisi	22
Cerrahi Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
İntravitreal Aflibercept Enjeksiyon Tedavisi.....	25
Floresein Anjiografi.....	25
İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	36
7. KAYNAKLAR.....	37
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek 1. Etik Kurul Kararı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek 2. Tez Onay Formu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

A-PR: Agresif prematüre retinopatisi

BEAT-ROP: Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity

CARE-ROP: Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity

CRYO-ROP: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity

DA: Doğum ağırlığı

DH: Doğum haftası

ETROP: The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

FA: Floresein anjiografi

ICROP: İnternational Classification of Retinopathy of Prematurity

ICROP3: İnternational Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition

IGF-1: İnsülin Like Growth Factor-1

İP: İncontinentia pigmenti

İVA: İnteravitreal Aflibercept

İVB: İnteravitreal Bevacizumab

LFK: Lazer fotokoagülasyon

ODÇ: Optik Disk Çapı

OPPG: Osteoporozis psödoglioma sendromu

PAO2: Parsiyel oksijen basıncı

PAR: Persistan avasküler retina

PM: Postmenstrüel

PR: Prematüre retinopatisi

TR-ROP: Retinopathy of Prematurity in Turkey

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Prematüre Retinopatisi Risk Faktörleri	4
Tablo 2. İlk Muayene Planlaması	11
Tablo 3. Takip Aralığı	13
Tablo 4. Prematüre Retinopatisi Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar.	19
Tablo 5. ETROP Çalışmasına Göre Eşik Öncesi Hastalık Gruplandırması	20
Tablo 6. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri.....	29
Tablo 7. Erken ve Geç Floresein Anjiyografi Bulguları.....	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prematüre retinopatisi sınıflamasında kullanılan zonlar (27).....	6
Şekil 2. Evre 1 PR demerkasyon hattı (beyaz ok) ve eşlik eden çentik(siyah ok başı) (27)	7
Şekil 3. Evre 2 prematüre retinopatisi, ridge (beyaz oklar) (27)	8
Şekil 4. 2021 Türkiye prematüre retinopatisi izlem algoritması (32)	14
Şekil 5. Periferik avasküler retina (yıldız)	16
Şekil 6 . A. Çembersel damarlanma (siyah ok) B. Parmaksı çıkıntı anomali (noktalı çember) C. Çembersel damarlanma (siyah ok) D. İnce damarlanma künt sonlanma (noktalı çember)	26
Şekil 7 . A. Arteriovenöz şant (siyah ok) B. Periarterioler hipoperfüzyon (kırmızı ok), periferik avasküler alan (yıldız) C. Noktasal hiperfloresans (kırmızı çember) D. İnce damarlanma künt sonlanma (beyaz ok), periferik avasküler alan (yıldız)	27
Şekil 8. Aflibercept monoterapisi sonrası aynı hastanın floresein anjiyografi görüntüleri A. Erken dönem FA'da ince damarlanma künt sonlanma anomali ve eşlik eden perivasküler hipoperfüzyon alanları B. Geç dönem FA'da izlenen çembersel damarlanma anomali.....	31

ÖZET

Amaç: Prematüre retinopatisi (PR) tanısı ile intravitreal aflibercept (İVA) monoterapisi uygulanmış hastalarda postmenstrüel 60. hafta civarı ve geç dönemde çekilmiş floresein anjiografi bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2015-2018 tarihleri arasında PR tanısı ile İVA tedavisi uygulanmış hastaların erken dönem FA bulguları, geç dönem FA bulguları ile karşılaştırıldı. Takipleri sırasında PR nedeniyle ek tedavi gerektiren veya ek göz patolojisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya 18 hastanın 29 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama doğum haftası $28,3 \pm 2,74$ (23-35) hafta, ortalama doğum kilosu $1093,4 \pm 377,6$ (500-1800) gramdı. 9 hastanın 11 gözünde tip 1 PR tanısıyla, 9 hastanın 18 gözünde A-PR tanısıyla İVA enjeksiyon tedavisi uygulanmıştı. İVA enjeksiyonu ortalama $34,7 \pm 2,58$ (31-39) haftalıkken uygulanmıştı. İVA enjeksiyon tedavisi sonrası erken dönem FA incelemesi $61,3 \pm 3,75$ (54-69) PM hafta yapıldı. Geç dönem FA incelemesi ortalama $74,14 \pm 16,13$ (47-98) aylıkken yapıldı. Erken dönem FA bulgularında vaskülarizasyon tüm hastalarda zon 3'e ulaşmıştı. 6 gözde (%20,69) vaskülarizasyon sınırının ora serrataya uzaklığı 2 optik disk çapından (ODÇ) fazla bulundu. Vasküler anormalliklerden; çembersel damarlanma 18 gözde (%62,07), parmaklı çıkıntı anomali 17 gözde (%58,62), ince damarlanma künt sonlanma anomali 12 gözde (%41,38), arteriovenöz şant 7 gözde (%24,14) izlendi. 9 gözde (%31,03) periarterioller hipoperfüzyon alanı izlendi. Hiperfloresans gösteren 1 gözde (%3,45) noktasal hiperfloresans izlendi. Geç dönem FA incelemelerinde 17 gözde (%58,62) çembersel damarlanma, 9 gözde (%31,03) parmaklı çıkıntı anomali, 2 gözde (%6,9) arteriovenöz şant izlendi. 1 gözde ilk FA incelemesinde olan noktasal floresansın devam ettiği gözlemlendi. 2 gözde (%6,9) kalıcı tortiosite artışı varlığı mevcuttu. 3 gözde (%10,34) vaskülarizasyon sınırının ora serrataya uzaklığı 2 ODÇ'den fazla bulundu.

Erken ve geç dönem FA bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çembersel damarlanma ve arteriovenöz şant varlığı açısından erken ve geç dönem FA bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$). İnce damarlanma

künt sonlanma anomalisi, parmaksı çıkıntı anomalisi ve periarterioler hipoperfüzyon varlığı açısından erken ve geç dönem FA bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç: Erken dönem FA'da izlediğimiz periferik vasküler anomalilerin geç dönemdeki sonuçları tam bilinmemektedir. PR tanısı ile İVA enjeksiyonu uygulanan bebeklerdeki vasküler anomalilerin uzun dönemde gerilemesi, vasküler yapılanmanın devam 60. hafta sonrasında devam ettiğinin göstergesi olarak görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Floresein Anjiografi, Periferik Vasküler Anormallikler, Prematüre Retinopatisi, İntravitreal Aflibercept Enjeksiyonu

ABSTRACT

Aim: Comparison of fluorescein angiography findings performed around the 60th postmenstrual week and in the late period in patients diagnosed with retinopathy of prematurity (PR) and treated with intravitreal aflibercept (IVA) monotherapy.

Materials and Methods: At the early period FA findings of the patients who underwent IVA treatment with the diagnosis of PR between 2015-2018 were compared with FA findings at the late period. Patients with additional ocular pathology or requiring treatment during their follow-up were excluded from the study.

Results: The study included 29 eyes of 18 patients. The mean gestational age was 28.3 ± 2.74 (23-35) weeks and the mean birth weight was 1093.4 ± 377.6 (500 - 1800) grams. IVA injection treatment was applied with the diagnosis of type 1 PR in 11 eyes of 9 patients and with the diagnosis of A-PR in 18 eyes of 9 patients. IVA injection was applied at an average of 34.7 ± 2.58 (31-39) weeks. At the early period FA examination after IVA treatment was performed at 61.3 ± 3.75 (54 - 69) PM weeks. At the late period FA examination was performed at an average age of 74.14 ± 16.13 (47 - 98) months. At the early period FA findings, vascularization had reached zone 3 in all patients. In 6 eyes (20.69%), the distance of the vascularization border to the ora serrata was found to be more than 2 optic disc diameters. Among the vascular abnormalities; circumferential vessels was observed in 18 eyes (62.07%), finger-like projection anomaly in 17 eyes (58.62%), fine branching and blunt termination anomaly in 12 eyes (41.3), arteriovenous shunt in 7 eyes (24.14%). Periarteriolar hypoperfusion area was observed in 9 eyes (31.03%). Point hyperfluorescence was observed in 1 eye (3.45%) showing hyperfluorescence. At the late period FA examinations, circumferential vessels was observed in 17 eyes (58.62%), finger-like projection anomaly in 9 eyes (31.03%), and arteriovenous shunt in 2 eyes (6.9%). The point fluorescence seen in FA examination at the early period was observed to persist in 1 eye. Increased vascular tortuosity was present in 2 eyes (6.9%). In 3 eyes (10.34%), the distance of the vascularization border to the ora serrata was more than 2 optic disc diameters.

At the early period FA and at the late period FA findings were compared statistically. There was no statistically significant difference for the presence of circumferential vessels and arteriovenous shunt ($p > 0.05$). A statistically significant difference was observed in the presence of fine branching and blunt termination anomaly , finger-like projection anomaly and periarteriolar hypoperfusion ($p < 0.05$).

Conclusion: The late outcomes of peripheral vascular anomalies observed in FA at the early period are not fully known. The long-term regression of vascular anomalies in infants who underwent IVA injection with the diagnosis of PR may be considered as an indication that vascular structuring continues after 60 weeks.

Keywords: Fluorescein Angiography, Peripheral Vascular Abnormalities, Retinopathy of Prematurity, Intravitreal Aflibercept Injection

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre retinopatisi (PR), prematüre bebeklerde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda körlüğün önde gelen sebebi olan retinal vasküler bir bozukluktur.

Normal retinal vaskülarizasyon 16. gestasyonel haftada optik disk başından başlar ve çevreye doğru ilerler. Nazal retina vaskülarizasyonu 36. haftada, temporal retina vaskülarizasyonu 40. haftada tamamlanmaktadır. Gestasyonel 37. haftadan küçük doğan bebekler prematüre olarak adlandırılmaktadır. PR gelişiminde en önemli risk faktörleri düşük doğum haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. PR görülme sıklığı ülkelerin yenidoğan yoğun bakım hizmet gelişmişlik düzeylerine göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle farklı ülkelerde tarama ve tedavi rehberleri değişiklik izlenmektedir. 2021 yılında Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi güncellenmiş ve $DH < 34$ hafta veya $DA < 1700$ gram olan bebekler veya bebeği takip eden klinisyenin PR açısından riskli görmesi durumunda taranması önerilmektedir.

Prematüre retinopatisi genellikle kendiliğinden geriliyor olsada zaman zaman tedavi gereksinimi olabilmektedir. Tedavide lazer fotokoagülasyon (LFK) ve intravitreal anti-vasküler endotelial growth faktör (VEGF) enjeksiyonunun faydalı olduğu gösterilmiştir. Standart tedavi seçeneği LFK olmakta birlikte, arka kutbu tutan bazı durumlarda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ön planda kullanılmaktadır.

Binoküler indirekt oftalmoskop ile muayenene ana muayene yöntemidir. Floresein anjiyografi, PR'de vasküler bozuklukların görüntülenmesini ve kaydedilmesini kolaylaştırmıştır.

Çalışmamızda PR tanılı bebeklerin intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrasında vasküler gelişiminin değerlendirilmesi ve vasküler patolojilerin seyrinin gözlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Prematüre retinopatisi (PR), ilk olarak Terry ve arkadaşları tarafından 'lensin arkasında fibroplastik dokunun gelişmesi' olarak değerlendirilip 'retrolental fibroplazi' olarak tanımlanmıştır (1). Çeşitli zamanlarda PR ile ilgili 3 adet epidemi izlenmiştir (2). Birinci epidemi 1940 ile 1950 yılları arasında meydana gelmiştir. Monitörizasyon yapılmadan verilen yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisinin PR gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülmüştür(3). Yapılan hayvan çalışmalarında, yüksek doz oksijen maruziyeti ile retrolental fibroplazi benzeri tablo oluşturulmuştur (4).

İkinci epidemi, 1970 yılı başlarında gelişen ülkelerde neonatal bakımın gelişmesiyle daha düşük ağırlıklı ve daha düşük gestasyonel haftasına sahip bebeklerin artmasıyla yaşanmıştır (5).

Daha sonra 1990'ların ortalarında, düşük ve orta gelirli ülkelerde, ilk epidemiye benzer şekilde düzensiz ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan prematüre ve daha büyük bebeklerde PR görüldüğü izlenmiştir. Ve bu dönem üçüncü epidemi olarak adlandırılmıştır (6).

EPİDEMİYOLOJİ

Prematüre retinopatisi görülme sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeyi, neonatal bakım şartlarına göre değişiklik göstermektedir. İngiltere'de Painter ve arkadaşları tarafından ülke çapında yapılan çalışmada GH 32 haftadan küçük veya DA 1500 gramdan küçük olan bebekler tarandığında 2011 yılında PR insidansı %12,6 bulunmuştur (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 2000 ile 2012 yılları arasında yapılan çalışmada PR insidansı %16,4 bulunmuştur(8). Tayvan'da 2002 ile 2011 yılları arasında hastanede 28 günden fazla yatışı olan bebeklerde PR insidansı %36,6 olarak hesaplanmıştır(9).

Türkiye’de 2011 ve 2013 yıllarında 49 yenidoğan bakım ünitesini kapsayan çalışmada DA 1500 gramdan küçük olan veya GH 32 haftadan küçük ve DA 1500 gramdan fazla veya GH 32 haftadan büyük ve risk faktörü olan hastalar değerlendirildiğinde PR insidansı preterm bebeklerde %30, çok düşük doğum ağırlığı olan pretermelerde %42 bulunmuştur(10).

Yine ülkemizde 2016 ve 2017 yılları içinde yapılan çok merkezli Retinopathy of Prematurity in Turkey (TR-ROP) çalışmasında insidans %27.7 olarak hesaplanmıştır (11).

PATOGENEZ

Gebeliğin 16. haftasından önce retina avaskülerdir. Bu dönemde retinanın beslenmesi koroidal dokulardan sağlanırken, ön segment beslenmesi hyaloid arter ile sağlanır. Fetusta retinal vaskülarizasyon gebeliğin 15. ile 18. haftası arasında başlar. Retina damarlar, optik diskten periferde doğru gelişir. Nazal retina damarlanması yaklaşık 36. hafta tamamlanırken, temporal retina damarlanması 40. haftalarda tamamlanır. Bu nedenle prematüre bebeklerde retina vaskülarizasyonu tamamlanmamış olup periferde avasküler alanlar mevcuttur (12).

Normal bir yetişkin insanın parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) 70 ile 90 mmHg arasında değişmektedir. Fetüs ise uterus içinde 22 ile 24 mmHg parsiyel oksijen basıncına sahip olup hipoksik durumdadır. Bu hipoksik ortam vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) uyarılmasını sağlayarak avasküler alanlara doğru retinal vaskülarizasyonu uyarır(13). Prematüre doğan bebeklerde bu hipoksik ortamın kaybolması ve hiperoksiye maruz kalmaları nedeniyle VEGF üretimi azalır. Azalan VEGF sebebiyle retinal vaskülarizasyon devam etmez ve avasküler retinal alanlar meydana gelir. Yaklaşık 30. GH’de görülen bu döneme faz 1 veya hiperoksi fazı denilir. Faz 2 veya hipoksi fazı olarak adlandırılan dönemde ise avasküler alanlardaki iskemi nedeniyle anjiyogenik faktörlerin artışı söz konusudur. Artan anjiyogenik faktörlerin etkisi ile meydana gelen retinal anjiyogenezis normal biçimde oluşmaz. Vasküler ve avasküler retina arasında neovaskülarizasyon izlenir ve ilerleyen dönemlerde vitreusa doğru uzanır (14). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve

eritropoetin (EPO) de PR’de rol oynayan büyüme faktörü ve mediyatörler arasındadır (15,16).

RİSK FAKTÖRLERİ

Prematüre retinopatisi gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. En iyi bilinen risk faktörleri; düşük doğum haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. 28 GH ve DA 1000 gram altındaki prematüre bebeklerde riskin katlandığı görülmektedir. Düşük DA ve GH dışındaki risk faktörleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Prematüre Retinopatisi Risk Faktörleri

Prematüre Retinopatisi Gelişimi Risk Faktörleri (17–23)
Düşük doğum ağırlığı
Düşük doğum haftası
Mekanik ventilatör tedavisi
Hiperoksi, hipoksi
Kan gazı parametrelerinde fluktuasyon
Bronkopulmoner displazi
Sülfaktan tedavisi
Yüksek kan transfüzyonu sayısı ve volümü
Sepsis
İntrakraniyal kanama
Düşük ağırlık kazancı, düşük kalori alımı
Hiperglisemi veya insülin tedavi ihtiyacı
Çoğul gebelik

SINIFLANDIRMA

Prematüre retinopatisi ilk olarak 1953 yılında Reese ve arkadaşları tarafından 'akut proliferatif dönem' ve 'kronik skatrisyel dönem' olarak ikiye ayrılmıştır. Zamanla PR'nin daha iyi tanınması ve periferik retinanın değerlendirilebilmesi ile yeni sınıflandırmalar kullanılmaya başlanmıştır.

Uluslararası düzeyde ilk sınıflama, 1984 yılında International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) çalışması ile yapılmıştır. Evre 1,2,3 ve artı hastalık tanımlanmıştır (24). 1987 yılında ICROP sınıflamasına retina dekolmanı evreleri eklenerek evre 4a, 4b ve 5 tanımlanmıştır (25). 2005 yılında ise agresif posterior PR ve artı önce hastalık (preplus hastalık) eklenerek yenilenmiştir(26).

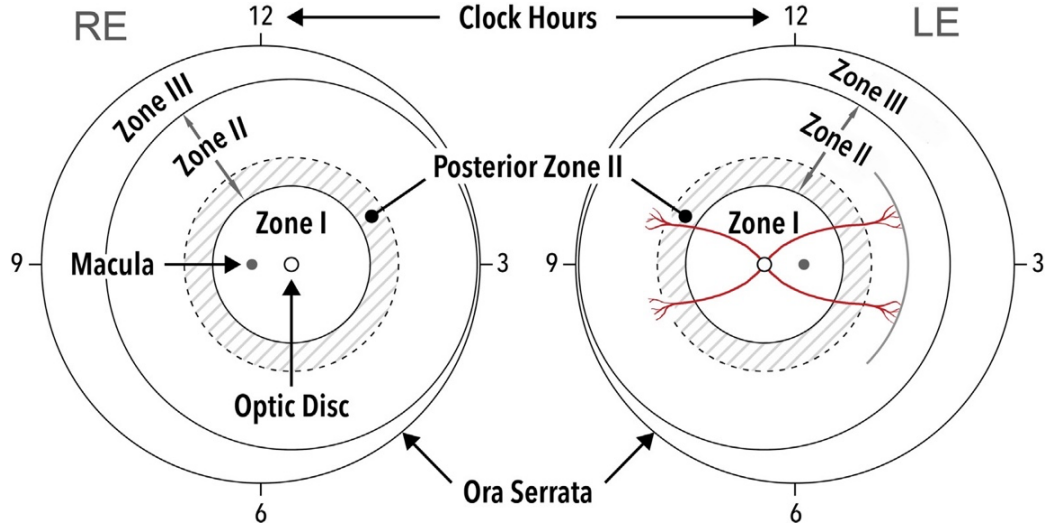
Standartizasyonun artırılması, yeni oftalmik görüntüleme yöntemlerinin eklenmesi ve son dönemde artan anti-VEGF tedavisi ile olan reaktivasyonlarda klinik özelliklerinin açıklığa kavuşturulması amacıyla 2021'de International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition (ICROP3) yayınlanmıştır (27). Günümüzde de güncel olarak ICROP3 sınıflandırılması kullanılmaktadır.

Prematüre retinopatisi 4 değişken ile sınıflandırılmaktadır:

- Optik sinir merkez alınarak vaskülarizasyonun retinadaki yerleşim yeri; zon
- Vasküler proliferasyon düzeyine göre retinopatinin şiddeti; evre
- Retina kadranlarındaki yayılımı; yaygınlık
- Arka kutup vasküler yapılarındaki dilatasyon ve tortiosite artışı varlığı; preplus hastalık, plus hastalık, agresif prematüre retinopatisi

Zon (Yerleşim yeri)

Retina, vaskülarizasyonun lokalizasyonunu belirtebilmek için optik disk merkez alınarak zonlara bölünmüştür. Şekil 1'de zonlar şematize edilmiştir.



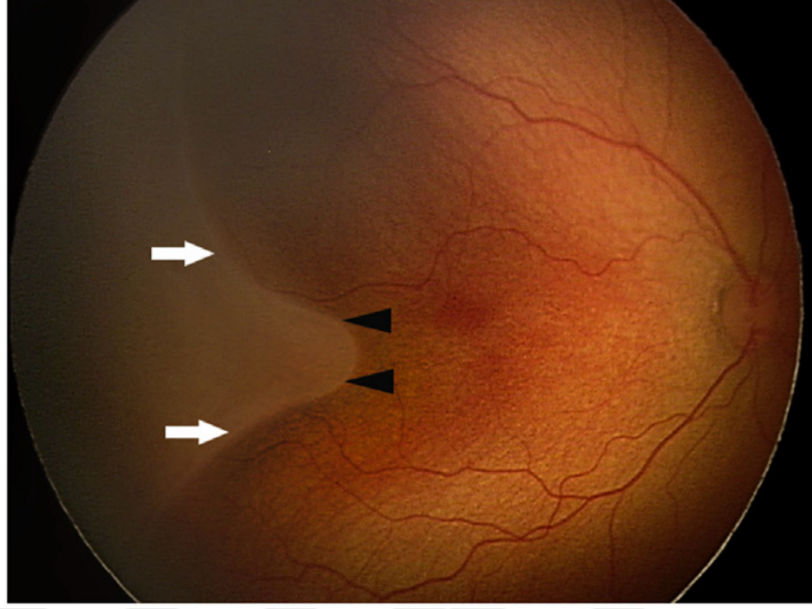
Şekil 1. Prematüre retinopatisi sınıflamasında kullanılan zonlar (27)

- **Zon 1:** Optik disk merkez alınarak, optik disk ile makula arasındaki mesafenin iki katının yarıçap olduğu alandır. Muayene sırasında 28 diyoptri lens ile fundus değerlendirilmesi yapılırken, lens kenarı optik disk nazalinde olacak şekilde bakıldığında temporal taraftaki zon 1 sınırı izlenebilir.
- **Zon 2 posterior:** Zon 1 sınırının 2 optik disk çapı kadar posteriorundaki bölgedir.
- **Zon 2:** Zon 1 sınırından başlayarak nazalde ora serrataya uzanan mesafenin, superior temporal ve inferiorda oluşturduğu halkasal alandır.
- **Zon 3:** Zon 2 dış sınırından temporal ora serrataya kadar uzanan hilal şeklindeki alandır.
- **Notch (çentik):** PR evresinin retinopatinin geri kalanından 1-2 saat kadranı posterior bölgeye girmesini tanımlar. Çentik varlığında ‘çentiğe sekonder’ terimi kullanılır. Zon posteriora yakın olan ile adlandırılır.

Evre

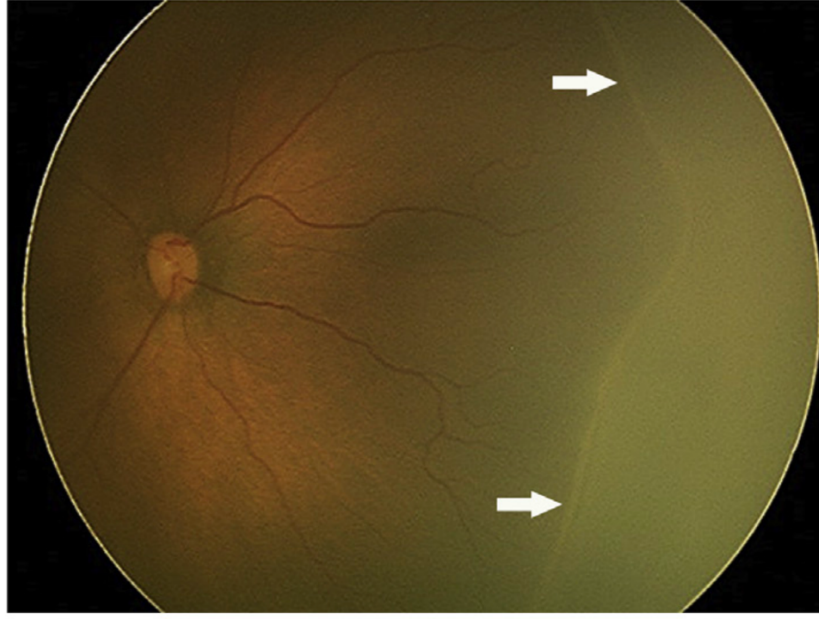
Vasküler-avasküler bileşkedeki hastalığın vaskülarizasyon proliferasyon derecesi evre olarak adlandırılmaktadır. Birden fazla PR evresi varlığında en şiddetli olan evreye göre adlandırılmaktadır.

- **Evre 1 (Demarkasyon hattı):** Vasküler-avasküler bileşkede, retina düzleminde yer alan düz, beyaz renkli ince çizgi şeklinde kendini gösterir (Şekil 2).



Şekil 2. Evre 1 PR demarkasyon hattı (beyaz ok) ve eşlik eden çentik(siyak ok başı)(27)

- **Evre 2 (Ridge):** Demarkasyon hattının retina yüzeyinde yükseklik ve genişliğinin artmasıyla izlenir (Şekil 3). Ridge posteriorunda popcorn lezyon olarak adlandırılan küçük, izole neovasküler doku izlenebilir.



Şekil 3. Evre 2 prematüre retinopatisi, ridge (beyaz oklar) (27)

- **Evre 3 (Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon):** Evre 3 PR’de ridge’den vitreusa doğru fibrovasküler dokunun uzandığı izlenir. Kabarıklık evre 2’ye göre düzensiz şekildedir.
- **Evre 4 (Subtotal retina dekolmanı):** Kısmı retina dekolmanı izlenir. Evre 4A; foveanın korunduğu, fonksiyonunun sıklıkla bozulmadığı dekolman; Evre 4B foveayı da içeren, prognozun daha kötü olduğu dekolman olarak sınıflandırılır.
- **Evre 5 (Total retina dekolmanı):** Retinanın total dekolmanı izlenir. Evre 5A, optik diskin oftalmoskop ile görüntülenebildiği dekolman; Evre 5B fibrovasküler doku veya kapalı huni dekolmana bağlı olarak optik diskin görülemediği dekolman; Evre 5C ise ön segment anomalilerinin (iridokapsüler yapışıklık, lensin öne dislokasyonu, belirgin ön kamara sığlığı, santral korneada opaklaşma ile birlikte kapsül endotel adezyonu) eşlik ettiği dekolman olarak sınıflandırılmaktadır.

Yaygınlık

Hastalığın yaygınlığının hesaplanabilmesi için retina, saat kadranına benzer şekilde 30 derecelik, 12 saat kadranına bölünür. Hastalığın yaygınlığı bu şekilde kaydedilir.

Plus (Artı) Hastalık

Retina arka kutbunda, arteriollerde kıvrımlanmanın artışı ve venüllerde dilatasyon olmasıdır. Plus hastalığın eşlik etmesi PR'nin şiddetinin bir bulgusudur, varlığında daha hızlı progresyon izlenmektedir. İris damarlarında genişleme, vitreusta bulanıklık, zayıf pupil dilatasyonu eşlik edebilir. Optik sinir başı etrafında en az 2 kadranda gözüken, damarlarda dilatasyon ve tortiosite artışı plus hastalık olarak değerlendirilir.

Preplus (Artı Öncesi) Hastalık

Artı hastalık için yetersiz olan vasküler dilatasyon ve kıvrımlanma artışının var olmasıdır. ICROP-3 ile birlikte artı öncesi hastalık ve artı hastalık birbirini takip eden bir spektrum olarak tanımlanmıştır.

Agresif Prematüre Retinopatisi (A-PR)

2005 yılında ICROP'a, PR'nin zon 1 veya zon 2 posteriora yer alan hızlı ilerleyen bir formu olarak eklenmiştir. İlk olarak rush hastalık sonrasında agresif-posterior prematüre retinopatisi olarak isimlendirilmiştir. Başlangıçta çok küçük prematüre bebekleri etkilediği düşünülse de gelişmişlik düzeyi düşük ülkelerde daha büyük prematüre bebeklerde ve posterior alanın daha ilerisinde de görüldüğü bildirilmiştir (28). 2021 yılında ICROP-3'te agresif prematüre retinopatisi(A-PR) olarak isimlendirilmiştir. A-PR, PR'de olduğu gibi tipik bir ilerleme göstermeden evre 4 ve evre 5'e direkt ilerleme gösterebilir. A-PR düşünüldüğünde ivedilikle tedavi uygulanmalıdır.

TARAMA

Ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre PR görülme dönemi ve sıklığı değişmektedir. Bu sebepten dolayı ülkelerin tarama ve izlem şemaları farklılıklar izlenmektedir.

Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Oftalmoloji Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği'nin 2018 yılında yayınladığı rehberine göre Amerika Birleşik Devletlerindeki tarama kriterleri;

- Doğum haftası 30 hafta veya daha küçük olan
- Doğum ağırlığı 1500 gram veya daha az olan
- Doğum haftası 30 haftadan büyük, doğum ağırlığı 1500 ile 2000 gram arasında olan ve risk faktörü olduğu düşünülen bebeklerdir (29).

Türkiye’de 2021 yılında güncellenerek Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi yayınlanmıştır (30). Bu rehbere göre tarama kriterleri;

- Doğum haftası 34 hafta veya daha küçük olan
- Doğum ağırlığı 1700 gram veya daha az olan
- Doğum ağırlığı 1700 gramdan fazla, doğum haftası 34 haftadan büyük olan ancak kardiyopulmoner destek tedavisi almış veya takip eden klinisyen tarafından riskli görülen bebeklerdir.

İlk muayene zamanı, postmenstrüel hafta (gestasyonel hafta + kronolojik hafta) ve postanal haftaya göre değişmektedir. İlk muayene doğum haftası 27 haftadan küçük bebeklerde postmenstrüel 31. haftada, 27 haftadan büyük bebeklerde ise doğum sonrası 4. haftada yapılmalıdır. İlk PR muayene planlaması Tablo 2’de gösterilmiştir

Tablo 2. İlk Muayene Planlaması

Doğum Haftası	İlk PR Muayene Haftası	
	Postnatal Hafta	Postmenstrüel Hafta
22*	9	31
23*	8	31
24*	7	31
25	6	31
26	5	31
27	4	31
28	4	32
29	4	33
30	4	34
31	4	35
32	4	36

* Doğum haftası 25 haftadan küçük bebeklerde postmenstrüel 31. hafta beklenmeden postnatal 6. hafta muayene yapılabilir.

Muayene Tekniği

Prematüre retinopatisi muayenesi, kapak spekulumu takılarak indirekt oftalmoskop ile birlikte 20 ya da 28 D lens kullanılarak yapılır. Muayene skleral indentasyon nedeniyle ağırlı bir işlemdir. Ağrıyı azaltmak için topikal %0,5'lik proparakain (Alcaine, SA Alcon-Couvreur NV, Puurs, Belgium) gibi topikal anestezi bir damla her iki göze muayeneden önce damlatılır. Oral sükröz, emzik ya da anne sütü verilmesi ağrıyı azaltabilir.

Periferik retina muayenesi için pupil dilatasyonu gerekmektedir. Pupil dilatasyonu için muayeneden yaklaşık 1 saat önce 5 dakika aralıklarla 2-3 kez 1'er damla %0,5'lik tropikamid (Tropamid %0,5 Bilim İlaç, Türkiye) ve %2,5'lik fenilefrin (Mydfirin %2,5, Alcon, USA) damlatılmaktadır. Skleral indentasyon veya kullanılan dilatasyon damlalarına bağlı olarak taşikardi, bradikardi, apne, desatürasyon, ölüm gibi yan etkiler gelişebilmektedir. Damlalara bağlı oluşabilecek yan etkileri

engellemek adına emilimi azaltılmak için damlalar sonrası göz çevresine sızan ilaç silinebilir ve iç kantusa bası uygulanabilir.(30)

Muayene ön segmentten başlamalıdır. Korneanın saydamlığı, pupilin dilatasyonu, lensin saydamlığı ve varsa tunika vasküloza lentis incelenmelidir. Fundus muayenesinde ilk olarak arka kutup ve Plus hastalık değerlendirilir. Sonra periferik retina, sklera indentörü ile indentasyon yapılarak incelenir. Muayene bulguları; zon, evre, saat kadranı ve plus hastalık varlığı not edilmelidir.

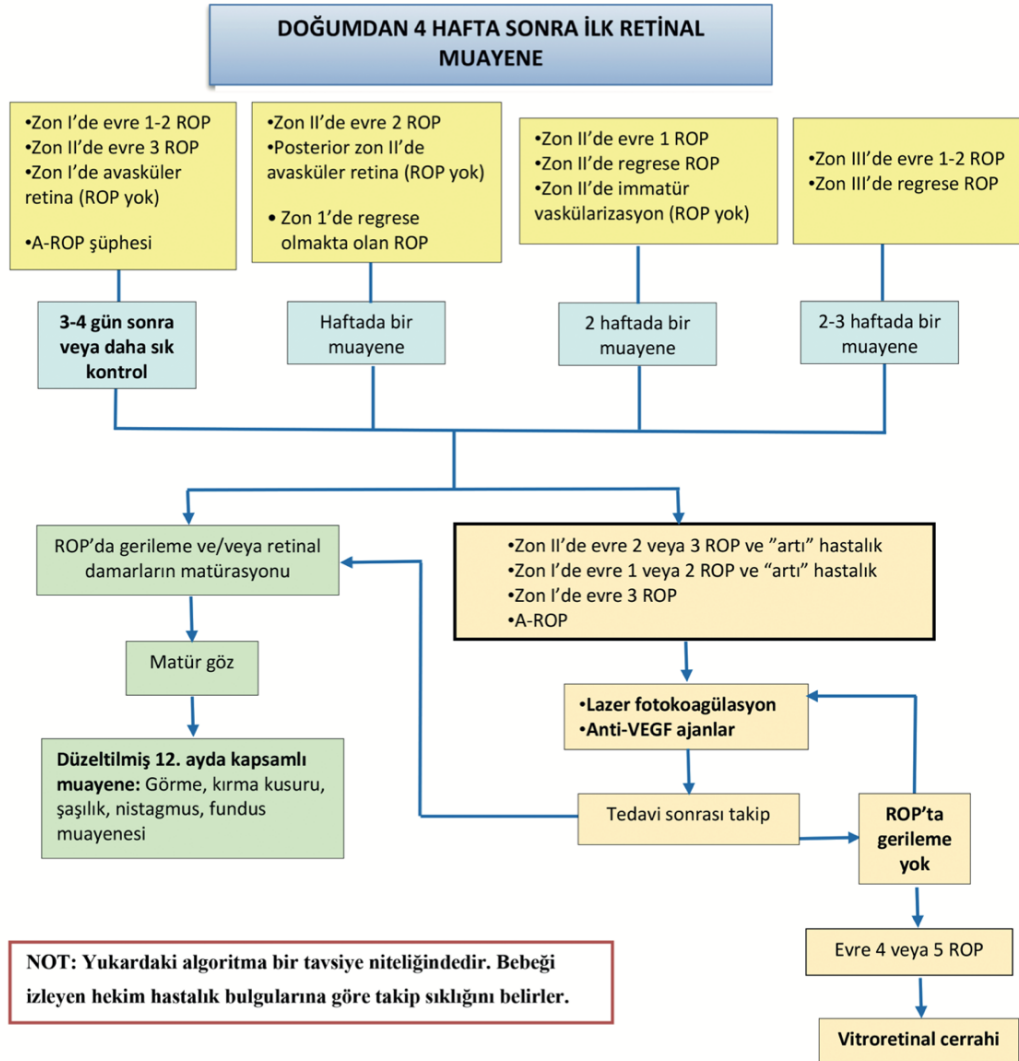
İZLEM

İlk muayenedeki bulgulara göre takip şeması değişmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Oftalmoloji Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji derneklerinin takip ile ilgili önerileri tablo 3'de gösterilmiştir (31). 2021 yılında Türkiye Prematüre Rehberinde yayınlanan takip algoritması şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Takip Aralığı

<p>1 hafta ya da daha erken</p> <ul style="list-style-type: none">○ PR olmadan zon 1’de immatür vaskülarizasyon○ PR olmadan zon 1’den posterior zon 2’ye uzanan immatür vaskülarizasyon○ Zon 1’de evre 1 veya evre 2 PR○ Zon 2’de evre 3 PR○ A-PR şüphesi
<p>1-2 hafta arası</p> <ul style="list-style-type: none">○ Posterior zon 2’de immatür vaskülarizasyon○ Zon 2’de evre 2 PR○ Zon 1’de regrese PR
<p>2 hafta</p> <ul style="list-style-type: none">○ Zon 2’de evre 1 PR○ PR olmaksızın zon 2’de immatür vaskülarizasyon○ Zon 2’de regrese olan PR
<p>2-3 hafta arası</p> <ul style="list-style-type: none">○ Zon 3’te evre 1 veya evre 2 PR○ Zon 3’te regrese olan PR

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ İZLEM ALGORİTMASI



Şekil 4. 2021 Türkiye prematüre retinopatisi izlem algoritması(32)

Takip sonlandırma kriterleri şu şekildedir; (29)

- Ora serrataya ulaşmış tam retinal vaskülarizasyon
- PR olmadan zon 1 veya zon 2'de olan retinal vaskülarizasyonun zon 3'e ilerlemesi (Postmenstrüel 35 haftanın altında ise ek muayene yapılabilir.)
- Muayenelerinde eşik öncesi hastalık veya daha kötü PR saptanmayan bebeklerde postmenstrüel 45. haftaya ulaşılması

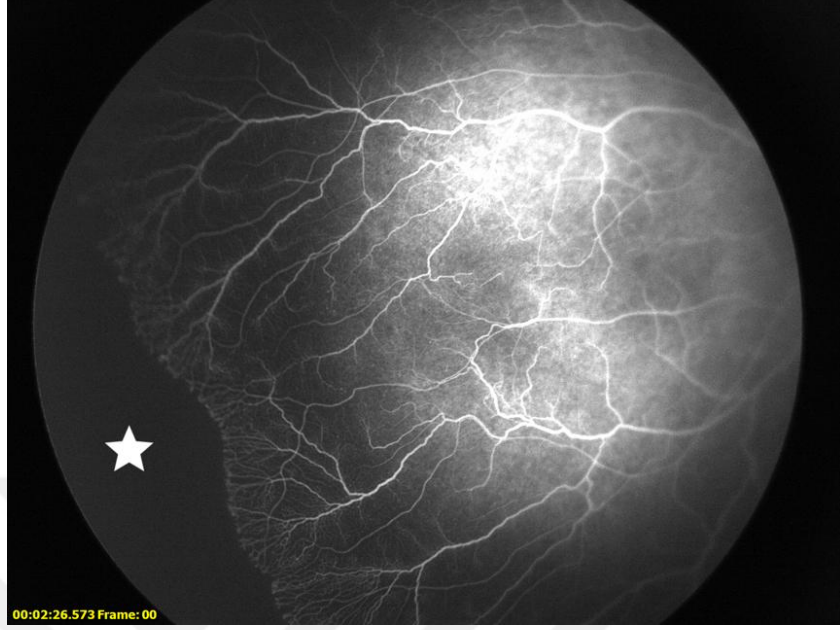
- Regrese RP (reaktivasyon veya progresyon bulgusu olmamalı)
- Anti-VEGF tedavisi uygulanmış hastalarda postmenstrüel (PM) 65. haftaya kadar takip devam etmelidir. Geç rekürrensleri gözleyebilmek amacıyla PM 45. İle 55. haftalarda yakın takip önerilmektedir.

KLİNİK SEYİR

Regresyon

Spontan veya tedavi sonrası gerileyen akut PR bulguları farklılık gösterir. Genellikle ilk regresyon bulguları vasküler yapılarda izlenir. Anti-VEGF tedavisi ile ortalama 1 ile 3 gün arasında gerileme izlenirken, spontan regresyon ve lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası 7 ile 14 gün arasında gerileme izlenir. Vasküler dilatasyon ve vasküler tortiositenin gerilemesi farklı zamanlarda izlenebilir. Tunika vasküloza lentis gerilemesi, pupiller dilatasyonun iyileşmesi, intraretinal hemorajilerin gerilemesi diğer klinik regresyon belirtilerindedir. (33,34)

Prematüre retinopatisi regresyonu, neovasküler yapının incelenmesi ve beyazlaşması ile izlenir. Lezyondaki gerilemeden sonra periferik avasküler retinada gelişen vaskülarizasyon eksik olabilir. Eksik kalan bu avasküler retina alanı, persistan avasküler retina (PAR) olarak isimlendirilir. PAR, Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Periferik avasküler retina (yıldız)

Reaktivasyon

Prematüre retinopatisi lezyonunun tam veya kısmi regresyonu sonrasında reaktivasyon meydana gelebilmektedir. Anti-VEGF tedavisi sonrası reaktivasyon, spontan regresyona oranla daha sık izlenmektedir. Anti-VEGF tedavisi sonrası reaktivasyonun en uzun süresi tam bilinmemekle birlikte genellikle PM 37. ile 60. haftalar arasında gözlenmektedir. Bu reaktivasyon süreci kullanılan anti-VEGF ajanı, enjeksiyon sayısı ve kullanılan dozajdan etkilenmektedir(35,36). Akut hastalıkta izlenen progresyona benzer sıralamada ilerlemeyebilir. İzlenen vasküler yapılarıdaki değişiklikler, preplus veya plus hastalıktaki gibi bulguları içerebilmektedir. Ekstraretinal neovaskülarizasyon oluşumu izlenebilir. Bu oluşan neovaskülarizasyon fibrozis ile birlikte traksiyonel retina dekolmanına ilerleyen bir tablo oluşturabilir.

AYIRICI TANI

Familyal Eksudatif Vitreoretinopati (FEVR)

Hereditör kalıtılan periferik avasküler retina ile karakterize bir hastalıktır. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağılı resesif geçiş gösterebilmektedir. Periferik avasküler retina, retinal neovaskülarizasyon, makulada çekinti, subretinal eksudasyon, vitreoretinal traksiyon ve retinal dekolman görülebilen bulgulardandır (37). Prematüre doğum veya oksijen desteğı öyküsü yoktur.

Persistan Fetal Vaskülopati (Persistan Hiperplastik Primer Vitreus)

Gözün vasküler yapıları normalde embriyolojik dönemde gerilemektedir. Bu yapıların bilinmeyen bir sebeple gerilememesi sonucunda kalan kalıntılar nedeniyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Çoğunlukla tek taraflıdır ve sıklıkla erkekleri etkilemektedir. Sistemik ve ekstraoküler bulgular eşlik etmez. Sistemik bulguların olmaması Noorie hastalığı ile ayırıcı tanısında değerlidir. Genellikle lökokori, şaşılık veya görme azlığı başvuru sebebidir. Retrolental beyaz ve vaskülarize doku, lens opasitesi, mikroftalmi, belirgin iris damarları görülebilen bulgulardandır. PR'nin bilateral olması, prematüre doğum öyküsü ve tipik PR lezyonu ile ayırıcı tanısı yapılabilmektedir.

Norrie Hastalığı

Bilateral, vitreoretinal displazi ile karakterize nadir görünen hastalıktır. X'e bağılı geçiş izlenir. Norrin protein defektine bağılı merkezi sinir sistemi, sağırılık, mikrosefali gibi sistemik bulgular eşlik eder(38). PR hastalarında olduğu gibi retina dekolmanı ve ön kamara sığılaşması izlenebilir. PR olgularının prematüre öyküsünün olması ve periferik retinanın avasküler olması ayırıcı tanıdan önemlidir. Norrie hastalığındaki retinal değışiklikler daha çok displazi olarak izlenmektedir.

İnkontinentia Pigmenti (İP)

Cilt, diş, merkezi sinir sistemi ve retina patolojiler içeren X'e bağlı dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Dominant geçişi nedeniyle sadece kadınlarda izlenir, erkeklerde mortal seyreder. Hastaların üçte birinde göz patolojileri eşlik eder. Sıklıkla retinayı tutmakla birlikte şaşıılık, nistagmus, mikroftalmi ile başvurabilirler. Retina bulguları olarak anormal pigmentasyon, periferik avasküler alanlar, iskemiye bağlı neovaskülarizasyon ve eksudasyon, retina dekolmanları izlenebilir(39). PR'den farklı olarak ekstraoküler bulguların olması, pozitif aile öyküsü ve prematüre doğum öyküsünün olmaması önemlidir. Genellikle retina bulguları asimetric izlenmektedir(40).

Osteoporozis Psödoglioma Sendromu (OPPG)

Osteosit ve retina hücrelerinde bulunan protein hasarı sonucu çocukluk döneminde osteoporoz ve bilateral körlük izlenen otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır(41). Lipoprotein reseptörü ilişkili protein 5'te görülen mutasyon sonucunda retinal vasküler yapılarda anormal gelişim izlenmektedir. Mikroftalmi, retinal hipovaskülarizasyon, retrolental fibrovasküler doku ve retina dekolmanı eşlik edebilmektedir. PR ile ayırıcı tanısı OPPG'de prematüre öyküsünün olmaması, sistemik bulguların olması ve retrolental dokunun psödoglioma olmasıyla yapılır.

Tablo 4. Prematüre Retinopatisi Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar (42)

Hastalık	Retinal Bulgular	Sistemik Bulgular	Tutulum	Cinsiyet
PR	Periferik vasküler retina	Yok	Bilateral	Eşit
FEVR	Periferik vasküler retina	Yok	Bilateral	Eşit
PFV	Retinal Katlantı	Yok	Unilateral	Erkek
Norrie	Displastik Retina	Mental retardasyon ve Sağırlık	Bilateral	Erkek
İP	PAR, neovaskülarizasyon, eksuda, retina dekolmanı	Cilt, diş, merkezi sinir sistemi anomalileri	Bilateral	Kadın
OPPG	Retrolental fibrovasküler doku, retina dekolmanı	Mental retardasyon, kısa boy, spontan kemik kırıkları	Bilateral	Eşit

PR, Prematüre Retinopatisi; **FEVR**, Ailevi Eksüdatif Vitreoretinopatisi; **PFV**, Persistan Fetal Vaskülopati; **İP**; İnkontinentia Pigmenti; **OPPG**, Osteoporozis Psödoglioma Sendromu

TEDAVİ

Prematüre retinopatisi tedavisinde amacımız normal vaskülarizasyonun sağlanması ve PR'ye bağlı oluşabilecek komplikasyonların engellenmesinin sağlanmasıdır.

Eşik (Threshold) hastalık tanımı, 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yayımlanan CRYO-ROP çalışmasında kullanılmıştır. Zon 1 veya zon 2'de plus hastalık eşlik ederken ardışık 5 saat kadranında retinopati bulunması ya da evre 3 retinopatinin ardışık olmayan toplam 8 saat kadranında bulunmasını ifade eder. Çalışmada eşik hastalık varlığında 48 saat içinde tedavi olarak periferik retinal ablasyon önerilmiştir (43).

Eşik öncesi (Prethreshold) hastalık, 2003 yılında yapılan ETROP çalışması ile tanımlanmıştır. Eşik öncesi hastalık risk seviyesine göre iki gruba ayrılmıştır. Tablo 5'de gösterilmiştir. (44)

Tablo 5. ETROP Çalışmasına Göre Eşik Öncesi Hastalık Gruplandırması

Tip 1 PR (Yüksek Riskli Eşik Öncesi Hastalık)
Zon 1'de herhangi bir evrede, plus hastalık varlığı
Zon 1'de plus hastalık yokluğunda evre 3
Zon 2'de evre 2 veya evre 3'te plus hastalık varlığı
Tip 2 PR (Düşük Riskli Eşik Öncesi Hastalık)
Zon 1'de plus hastalık yokluğunda evre 1 veya evre 2
Zon 2'de plus hastalık yokluğunda evre 3

Tip 1 eşik öncesi hastalıkta retinal ablasyon tedavisinin 48 saat içinde yapılması, tip 2 eşik öncesi hastalıkta yakın takip yapılması ve tip 1 eşik öncesi hastalığa veya eşik hastalığa ilerlemesi durumunda tedavi uygulanması önerilmiştir(44).

Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi'ne göre

- Agresif PR (A-PR)
- Zon 1'de evre 1 veya evre 2 PR ile plus hastalık olması
- Zon 1'de evre 3 PR olması

- Zon 2’de evre 2 veya evre 3 PR ile plus hastalık olması durumunda tedavi uygulanmalıdır.

Agresif PR tanısı konduğunda en erken zamanda tedavi uygulanmalıdır. Diğer PR gruplarında 48 ile 72 saat içinde tedavi başlanmalıdır(32).

Kriyoterapi

Kriyoterapi tedavisinde oküler yüzey dışından periferik avasküler retinanın dekstrüksiyonu amaçlanmıştır. 1988 yılında yapılan CRYO-ROP çalışmasında yine bu çalışmada tanımlanan eşik hastalık olması durumuna periferik avasküler retina ablasyonunun etkinliğine bakılmıştır. Eşik hastalık; zon 1 veya zon 2’de plus hastalık eşlik ederken ardışık 5 saat kadranında retinopati bulunması ya da evre 3 retinopatinin ardışık olmayan toplam 8 saat kadranında bulunmasını ifade eder. Kriyoterapi tedavisi uygulanmış grupta PR’ye bağlı komplikasyon oranı %21,8 iken, tedavi almamış grupta %43 olduğu izlenmiştir(43).

Lazer Fotokoagülasyon (LFK)

CRYO-ROP çalışması ile tanımlanan, tedavi için aranan eşik hastalık tanımının yetersiz olduğu görülmüştür. 2003 yılında yapılan ETROP çalışmasında tanımlanan eşik öncesi hastalık ile tedavi sınırları yeniden belirlenmiştir(44).

Lazer fotokoagülasyon tedavisi standart tedavi yöntemidir. Amaç avasküler retinanın ablasyonu ile anti-VEGF üretiminin azaltılmasıdır. Diod veya argon lazer kullanılabilir. Eşik hastalık veya Tip 1 eşik öncesi PR düşünülen hastalara uygulanmaktadır. Avasküler alanın fazla olması yoğun lazer kullanımına sebep olmaktadır. Kullanılan lazer yoğunluğunun fazla olması ile birlikte ön segment iskemisi, hipotoni ve fitizis gelişebilmektedir. Lazere bağlı görme alanı daralması, katarakt, sineşi, inflamasyon, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi gibi diğer yan etkilerde görülebilmektedir(45). A-PR ve zon 1 hastalıkta lazer tedavisi birinci tercih olmamalıdır.

İntravitreal Anti-VEGF Tedavisi

İntravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisi genel anestezi gerektirmeyişi, kolay uygulanabilir oluşu ve hızlı cevap göstermesiyle, lazer fotokoagülasyon tedavisi altın standart olsa da ona alternatif bir tedavi yöntemidir. Amaç VEGF miktarını azaltmak ve progresyonu durdurup, regresyonu sağlamaktır. Lazer tedavisi yeni VEGF üretimini durdurmayı hedeflenirken, anti-VEGF enjeksiyonu ile birlikte üretilmiş olan VEGF hedeflenir. Kriyoterapi veya lazer fotokoagülasyon gibi ablatif bir tedavi olmaması ile görme alanı korunması sağlanmaktadır(46). Anti-VEGF enjeksiyon tedavisi PR'de endikasyon dışı (off label) olarak kullanıma başlanmıştır. Anti-VEGF molekül olarak bevacizumab, ranibizumab veya aflibercept kullanılabilir.

2011 yılında yayınlanan Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP) çalışmasında zon 1'de evre 3 veya posterior zon 2'de PR olan gözlere lazer fotokoagülasyon tedavisi ve intravitreal bevacizumab enjeksiyon tedavisi sonuçları karşılaştırılmıştır. Bevacizumab enjeksiyon zon 1 PR'de LFK'ye göre anlamlı daha iyi sonuç verdiği, zon 2 hastalıkta ise tedavi sonuçlarının benzerdir. İntravitreal bevacizumab (İVB) tedavisi sonrasında normal damarlanma izlenebilirken, LFK sonrası avasküler retinadaki ablasyon ile hasarın kalıcı olarak izlenmiştir(47). Minimum etkin doz tam olarak bilinmemekle birlikte, genellikle erişkin dozunun yarısı olan 0,625mg/0,025 ml kullanılmaktadır.

Ranibizumab PR tedavisinde kullanılan bir diğer anti-VEGF ajandır. Ranibizumab Fc alanı olmayan, VEGF'nin Fab parçasını içeren rekombinant insan antikorudur. Molekül ağırlığı daha küçük olup yarılanma ömrü daha kısadır. Bu özelliklerinden dolayı etki süresi daha kısadır ve sistemik yan etkileri daha az görülmektedir. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu için minimum etkin doz bilinmese de genellikle erişkinde uygulanan dozun yarısı olan 0,25 mg/0,025 ml kullanılmaktadır. Ranibizumab versus Laser Therapy for the Treatment of Very Low Birthweight Infants with Retinopathy Of Prematurity (RAINBOW) çalışmasında, yüksek doz ranibizumab (0,2 mg), düşük doz ranibizumab (0,1 mg) ve LFK tedavisi karşılaştırılmıştır. Başarı oranları sırasıyla %80, %75 ve %66'dır(48). Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of

Prematurity (CARE-ROP) çalışmasında 0,12 mg ve 0,20 mg ranibizumab dozları karşılaştırılmış ve etkinlikleri benzer bulunmuştur(49).

Aflibercept, 2023 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. VEGF reseptörlerinin Fc fragmanı ile bağlanma bölgeleri içerir. VEGF-A, VEGF-B ve Plesantal büyüme faktörüne bağlanır (50). Diğer moleküllere göre daha uzun etkilidir. Literatürde tip 1 PR tanılı hastalara uygulanan 1mg/0,025ml dozunda aflibercept sonucunda %96,2 oranında olumlu yapısal sonuç izlenmiştir(51).

Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi'nde intravitreal anti-VEGF enjeksiyon tedavisinin ön planda düşünülebileceği söylenen durumlar;

- Zon 1 veya posterior zon 2'de PR,
- A-PR olması,
- Makula vaskülarizasyonunun tamamlanmadığı posterior hastalık,
- Yetersiz pupil dilatasyonu, ön segment opasitesi, vitreus bulanıklığı veya vitreus hemorajisi gibi retinanın görüntülenmesini bozan durumlar
- Genel anestezi altında LFK tedavisini yapılamayacak genel durumu bozuk hastalar

Cerrahi Tedavi

Prematüre retinopatisinde subtotal veya total retina dekolmanı gelişen gözlerde cerrahi işlemler uygulanmaktadır. Lens koruyucu veya lensektomi ile birlikte vitrektomi veya skleral çökerme operasyonu yapılabilir. Genel olarak cerrahi sonuçlar yüz güldürücü olmamakla birlikte evre 4A gözlerde diğerlerine nispeten görme prognozu daha iyi izlenmektedir(52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015- Mart 2019 tarihleri arasında, kliniğimizde tip 1 PR veya A-PR tanısıyla intravitreal aflibercept enjeksiyon tedavisi uygulanmış hastaların dosyaları incelendi. Rutin FA takiplerinde kaydedilen PM 60. hafta civarındaki FA bulguları ile 4 yaş üzerindeki FA bulguları karşılaştırıldı.

Gözlemsel vaka analizi olarak planlanma yapılmıştır. Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kuruluna başvuruldu. Etik kuruldun 2023-01-04 karar numarası ile onay alındı. Çalışma Helsinki bildirgesi protokollerine uygun olarak planlanıp, yürütülmüştür.

Hastaların bilgileri ve verileri muayene dosyaları incelenerek elde edildi. Doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, tanısı, uygulanan tedavi yöntemleri, ilk FA çekim tarihi, geç dönem FA çekim tarihi, ek hastalıkları, ilave göz patolojileri gibi bilgiler kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Prematüre retinopatisi tanılı olmak
- Tek bir İntravitreal aflibercept enjeksiyon tedavisi almış olmak
- Postmenstrüel 60. Hafta civarı ve 4. Yaşından sonra floresein anjiyografisi uygulanmış olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Konjenital katarakt, glokom, retinal distrofiler veya diğer vasküler anomalileri olan hastalar
- Prematüre retinopati tedavisi olarak cerrahi geçirmiş hastalar
- Nüks veya tedaviye cevapsızlık nedeniyle tedavi uygulanmış hastalar
- Lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan hastalar

İntravitreal Aflibercept Enjeksiyon Tedavisi

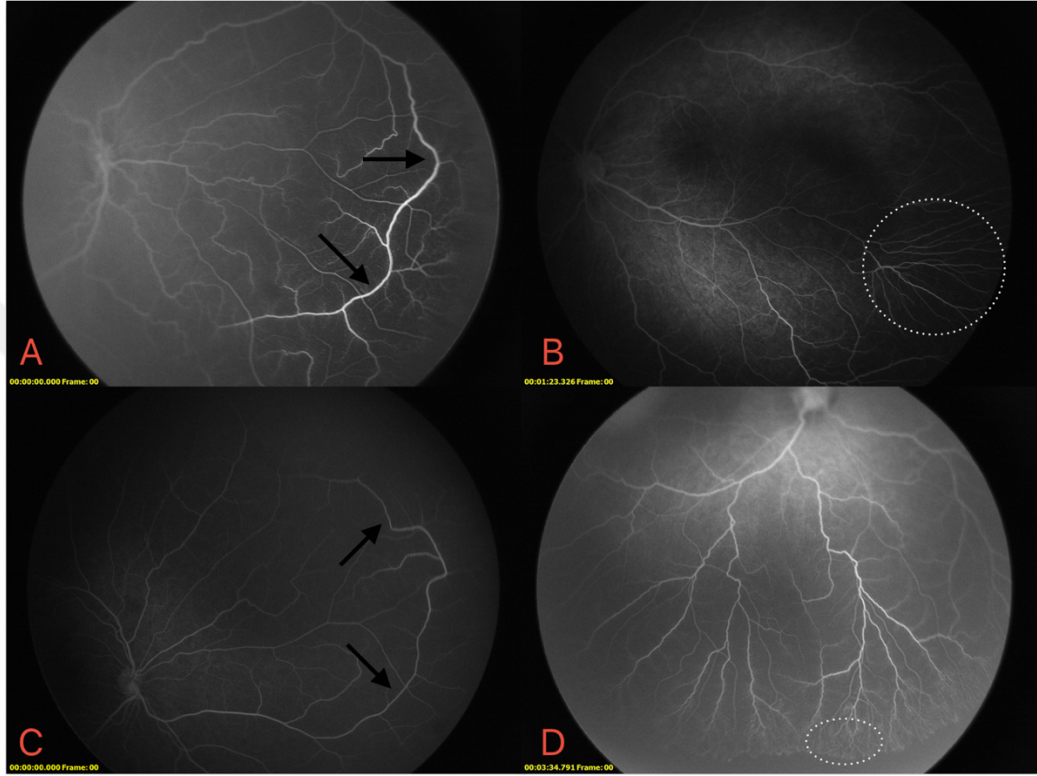
Tip-1 PR veya A-PR tanılı hastalara, bir neonatolog gözleminde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, ebeveynlerden aydınlatılmış onam alınarak uygulanmıştır. İşlem öncesinde %0,5'lik proparakain ile topikal anestezi uygulanmıştır. %10'luk povidon iyot ile cilt temizliği yapıp, dreb yerleştirilmesi ile cerrahi sterilizasyon sağlandıktan sonra kapak spekulumu takılmıştır. Göz içi %5 povidon iyot ile yıkandıktan sonra 1 mg/0.025 ml olan erişkin dozun yarısı kadar intravitreal aflibercept enjeksiyonu, 30 gauge mikro iğne kullanılarak yapılmıştır. Enjeksiyon sonrasında göz içi basıncı kontrol edilmiştir. İşlem sonrasında 5 gün, günde 5 defa topikal moksifloksasin damla kullanılmıştır.

Floresein Anjiografi

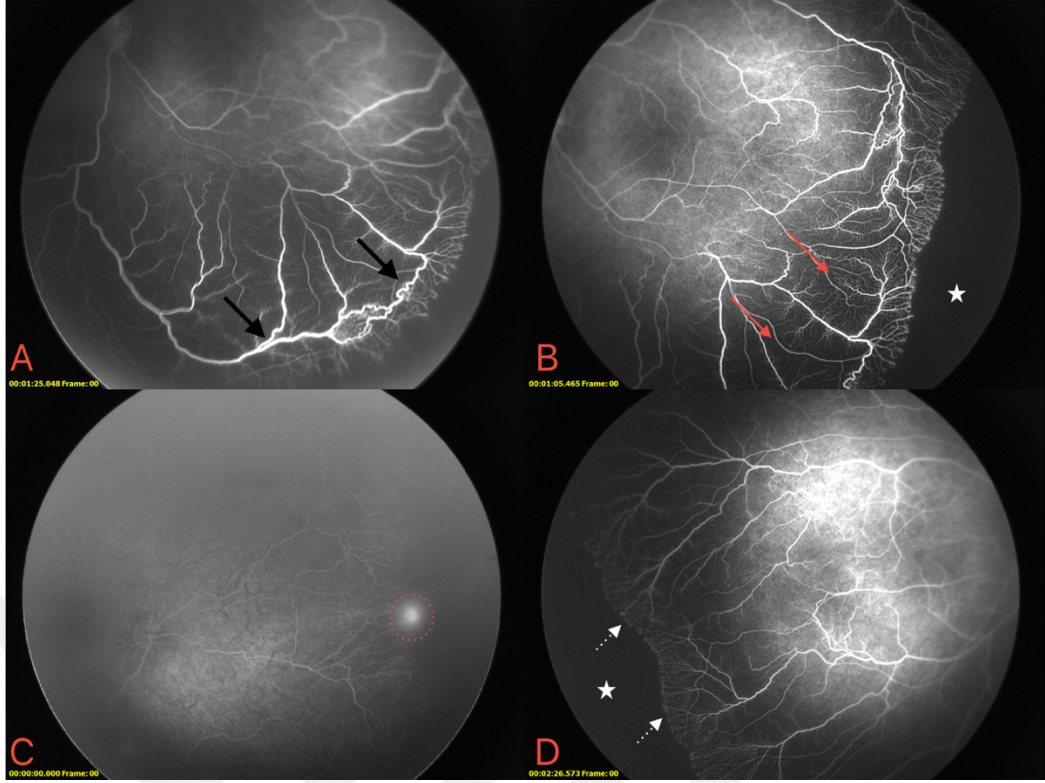
Ailelerden aydınlatılmış onam alınarak muayeneden önce her iki göze pupiller dilatasyon işlemi 5'er dakika ara ile 2 kez %0,5'lik tropikamid (Tropamid %0,5) ve %2,5'lik fenilefrin (Mydfirin %2,5) damla damlatılarak yapıldı. Sedoaneljezi 0,01 mg/kg midozolam intravenöz verilerek sağlandı. Kapak spekulumu yerleştirilerek korneaya oftalmik jel uygulandı. RetCam III (Clarity Medical Systems) cihazı yardımıyla renkli fundus fotoğrafları elde edildi. İntravenöz 0,1 ml/kg %10 sodyum floresein verilerek FA çekildi. Retina periferinin değerlendirilmesi amacıyla skleral indentör yardımıyla indentasyon yapıldı.

Floresein anjiografi görüntüleri ayrı iki tecrübeli göz hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi. Zon ve vasküler anormallikler kaydedildi. Vaskülarizasyonun bittiği sınırın temporal ora serrataya olan uzaklığı vertikal optik disk çapı baz alınarak ölçüldü. Majör vasküler arkadların devamında çembersel uzanım gösteren ve ora serrataya paralel ilerleyen vasküler yapı çembersel damarlanma (Şekil 6A ve Şekil 6C) olarak adlandırıldı. Arkadlardan perifere doğru uzun damarlanma olması parmaksı çıkıntı anomali (Şekil 6B) olarak ve vasküler avasküler bileşke alanında damarların birleşme göstermesi arteriovenöz şant (Şekil 7A) olarak isimlendirildi. Avasküler alana komşu çok sayıda damar demetinin ampul benzeri görünüm aldıktan sonra aniden sonlanması, ince damarlanma-künt sonlanma anomali (Şekil 6D ve Şekil 7D) olarak kaydedildi. Periarterioller hipoperfüzyon

(Şekil 7B), kalıcı vasküler tortiosite artışı ve vasküler-avasküler sınırda hiperfloresans (Şekil 7C) bulgular arasına eklendi. Hastaların erken ve geç dönem FA bulguları karşılaştırıldı.



Şekil 6 . A. Çembersel damarlanma (siyah ok) B. Parmaksı çıkıntı anomali (noktalı çember) C. Çembersel damarlanma (siyah ok) D. İnce damarlanma küt sonlanma (noktalı çember)



Şekil 7 . A. Arteriovenöz şant (siyah ok) **B.** Periarterioler hipoperfüzyon (kırmızı ok), periferik avasküler alan (yıldız) **C.** Noktasal hiperfloresans (kırmızı çember) **D.** İnce damarlanma künt sonlanma (beyaz ok), periferik avasküler alan (yıldız)

İstatistiksel Analiz

Çalışmada veri analizi için Statistical Package for Social Sciences 26 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, standart sapma, medyan, aralık, frekans ve oran değerleri hesaplandı. Normallik varsayımı için Shapiro Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı. Erken ve geç dönem FA bulguları arasında istatistiksel analiz için Mcnemar testi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18 hastanın 29 gözü dahil edildi. 9 hastanın 7 gözü LFK tedavisi uygulanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 9'u (%50) kız, 9'u (%50) erkekti. Hastaların ortalama doğum haftası $28,3 \pm 2,74$ (23-35) hafta, ortalama doğum kilosu $1093,4 \pm 377,6$ (500 -1800) gram olarak kaydedildi. 9 hastanın 11 gözünde tip 1 PR tanısıyla, 9 hastanın 18 gözünde A-PR tanısıyla intravitreal aflibercept (İVA) enjeksiyon tedavisi uygulanmıştı. İntravitreal aflibercept tedavisi ortalama $34,7 \pm 2,58$ (31 -39) haftalıkken uygulanmıştı. İVA enjeksiyon tedavisi sonrası erken dönem FA incelemesi $61,3 \pm 3,75$ (54 - 69) PM haftalıkken yapılmıştı. Geç dönem FA incelemesi sırasında hastaların yaşı doğum sonrası ay cinsinden hesaplandı. Geç dönem FA incelemesi ortalama $74,14 \pm 16,13$ (47 - 98) aylıkken yapılmıştı. Hastaların temel demografik ve klinik verileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Nazal ora serrataya kadar vaskülarizasyonun tamamlanmış olduğu gözler zon 3 olarak değerlendirildi. Temporal vasküler sınırın ora serrataya uzaklığı, vertikal optik disk çapı boyutuna göre hesaplandı. Erken dönem FA bulgularında vaskülarizasyon tüm hastalarda zon 3'e ulaşmıştı. 6 gözde (%20,69) vaskülarizasyon sınırının ora serrataya uzaklığı 2 optik disk çapından fazla bulundu. Vasküler anormalliklerden; çembersel damarlanma 18 gözde (%62,07), parmaklı çıkıntı anomali 17 gözde (%58,62), ince damarlanma künt sonlanma anomali 12 gözde (%41,38), arteriovenöz şant 7 gözde (%24,14) izlendi. 9 gözde (%31,03) periarterioller hipoperfüzyon alanı izlendi. 2 gözde (%6,9) kalıcı tortoisite artışı izlendi. 1 gözde (%3,45) noktasal hiperfloresans izlendi. Neovaskülarizasyona bağlı hiperfloresans izlenen göz mevcut değildi. Vasküler anormallik izlenmeyen göz olmadı. Erken ve geç dönem FA incelemesinin bulguları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

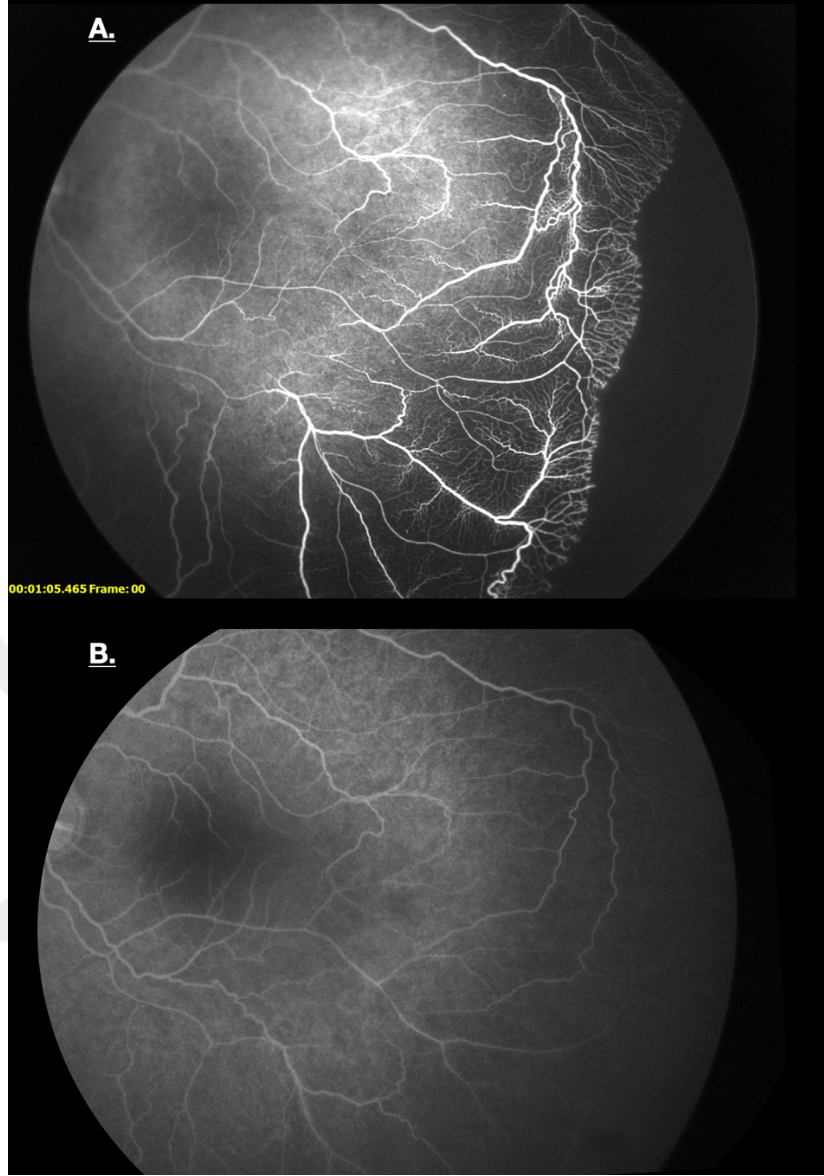
	Frekans (n)	Yüzde %	Ortalama \pm SD (min - max)
Cinsiyet			
Kız	9	50	
Erkek	9	50	
Tanı			
Tip 1 PR	11	37,93	
A-PR	18	62,07	
Doğum Haftası			28,3 \pm 2,74 (23 - 35)
Doğum Kilosu (gr)			1093,4 \pm 377,6 (500 -1800)
Anti-VEGF (hafta)			34,7 \pm 2,58 (31 -39)
İlk FA (hafta)			61,3 \pm 3,75 (54 - 69)
Geç FA (ay)			74,14 \pm 16,13 (47 - 98)

SD: standart deviasyon **min-max:** minimum-maksimum

Tablo 7 . Erken ve Geç Dönem Floresein Anjiografi Bulguları

	Erken Dönem FA		Geç Dönem FA		p değeri
	Frekans (n)	Yüzde %	Frekans (n)	Yüzde %	
Çembersel Damarlanma	18	62,07	17	58,62	>0.05
Parmaksı Çıkıntı Anomali	17	58,62	9	31,03	<0.05
Vasküler anomaliye bağlı noktasal hiperfloresans	1	3,45	1	3,45	>0.05
İnce Damarlanma Künt Sonlanma	12	41,38	0	0	<0.05
Periarterioller Hipoperfüzyon	9	31,03	0	0	<0.05
Arteriovenöz Şant	7	24,14	2	6,9	>0.05
Kalıcı Tortiosite Artışı	2	6,9	2	6,9	>0.05

Yapılan geç dönem FA incelemelerinde 17 gözde (%58,62) çembersel damarlanma, 9 gözde (%31,03) parmaksı çıkıntı anomali, 2 gözde (%6,9) arteriovenöz şant izlendi. 1 gözde ilk FA incelemesinde olan noktasal floresansın devam ettiği gözlemlendi. 2 gözde (%6,9) kalıcı tortiosite artışı varlığı mevcuttu. 3 gözde (%10,34) vaskülarizasyon sınırının ora serrataya uzaklığı 2 ODÇ boyutundan fazla bulundu. Erken dönem FA'da bulgu olan 6 gözde, geç dönem FA'da herhangi bir vasküler patoloji izlenmedi, vaskülarizasyon matürasyona ulaştı.



Şekil 8. Aflibercept monoterapisi sonrası aynı hastanın floresein anjiografi görüntüleri **A.** Erken dönem FA’da ince damarlanma küt sonlanma anomalisi ve eşlik eden perivasküler hipoperfüzyon alanları **B.** Geç dönem FA’da izlenen çembersel damarlanma anomalisi

Erken ve geç dönem FA bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çembersel damarlanma ve arteriovenöz şant varlığı açısından erken ve geç dönem FA’lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$). İnce damarlanma küt sonlanma anomalisi, parmaksı çıkıntı anomalisi ve periarterioller hipoperfüzyon varlığı için erken ve geç dönem FA’lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p < 0.05$).

5. TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi, dünyada visüal morbiditenin önemli bir sebebidir. Gelişen yoğun bakım hizmetleri ile birlikte prematüre bebeklerin yaşam şansı artmaktadır. CRYO-ROP çalışması ile birlikte eşik hastalık olması durumunda periferik retinal ablasyon tedavisi önerilmiştir. Daha sonra yapılan ETROP çalışması ile birlikte tedavi daha erkene çekilerek eşik öncesi hastalık tanımlanmıştır. Tip 1 PR tanısı alan özellikle zon 1 ve posterior zon 2 PR hastalarda anti-VEGF tedavisi ön plana çıkmaktadır. PR tedavisinde lazer fotokoagülasyon tedavisinin aksine anti-VEGF enjeksiyon sonrası retinada fizyolojik vaskülarizasyonun devam etmesi avantajdır (47). Blair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sağlıklı çocukların normal gözleri değerlendirilmiş ve 2 optik disk çapı boyutuna kadar periferik avasküler alan varlığı normal olarak değerlendirilmiştir(53).

Vasküler anormallikler FA yardımıyla tespit edilmekte ve bu konuda çalışmalar olsada ilerleyen dönemde anormalliklere ne olduğu netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada, Tip 1 PR ve A-PR nedeniyle intravitreal aflibercept enjeksiyon tedavisi almış hastaların 60. hafta civarı çekilmiş olan fundus floresein anjiografindeki bulguları ile geç dönemde çekilmiş olan fundus floresein anjiografideki bulguları kıyaslanarak anti-VEGF enjeksiyon tedavisi sonrası vasküler anormalliklerin ilerleyen zamanlarda nasıl seyrettiği araştırıldı.

Literatürde PM 60. hafta FA incelemesi yapılması ve 2 optik disk çapından daha geniş PAR varlığında lazer fotokoagülasyon işlemi yapılması önerilmektedir. Kliniğimizde PR nedeniyle anti-VEGF tedavisi almış olan hastalara 60. hafta civarında FA incelemesi yapılmış ve FA'da reaktivasyon belirtisi izlenen veya vaskülarizasyon sınırının zon 3'e ulaşmadığı hastalara lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştır. Erken dönem FA sonrası lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda, Blair ve arkadaşlarının tespit ettiği normal avasküler sınır kullanılarak erken dönem FA bulgularında gözlerin %70,31'inde vaskülarizasyonun normal sınırlara geldiği izlenmiştir. Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

intravitreal ranibizumab tedavisi sonrası PM 60. haftada yapılan FA'da %57,3 oranında normal vaskülarizasyon izlenmiştir (54). Bununla birlikte Lorenz ve arkadaşları intravitreal bevacizumab tedavisi sonrası zon 3'te olan vaskülarizasyonun yeterli olduğunu belirtmişlerdir (55) ve bu çalışmada tedavi sonrası 9 ile 187 hafta arasında %87,5 oranında zon 3'te vaskülarizasyon saptamışlardır. Vural ve arkadaşları, intravitreal aflibercept enjeksiyon tedavisinden sonra 12 aylık takipte vaskülarizasyonun %83,3 oranında zon 3'e ulaştıklarını bulmuşlardır (56). Rasheed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intravitreal ranibizumab tedavisi alan PR tanılı hastaların, 155 ile 288 PM haftada çekilen fundus floresein anjiyografilerinde %81,8 oranında 2 ODC PAR alanı izlenmiştir (57). Literatürde 60. haftadan sonra 2 ODC'den fazla boyutta periferik avasküler alan izlenmesi durumunda profilaktik lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanması önerilen çalışmalar mevcuttur (58). Bunu aksine Çeliker ve arkadaşları ise periferik avasküler alanı olan her hastanın profilaktik lazer fotokoagülasyon uygulanmasına gerekmediği sonucuna varmışlardır (59). Çalışmamızda geç dönemde çekilen FA'da %89,66 oranında vaskülarizasyonun normal sınırlara geldiği izlenmiştir. İlk FA'da 6 gözde görülen 2 optik disk çapından büyük periferik avasküler alanın, geç dönemde 3 gözde görülmesi 60. haftadan sonra da vaskülarizasyonun devam ettiğini düşündürmektedir.

Retinal vasküler gelişimin spontan regresyon sonrası veya PR tedavisi sonrası nasıl ilerlediğine dair çalışmalar yapılmaktadır. Kullanılan tedaviye göre vasküler gelişim farklı seyretmektedir. Lepore ve arkadaşları, tip 1 PR'ye intravitreal bevacizumab tedavisi uygulamış ve 9 ay sonra yapılan floresein anjiyografide geniş avasküler retina alanları, anormal damarlanma alanları izlemişlerdir (60).

Yaptığımız çalışmada, erken dönemde uygulanmış fundus floresein anjiyografide en sık görülen vasküler anormallik çembersel damarlanma (%62,07) olarak görülmüştür. Blair ve arkadaşları sağlıklı gözlerde yaptığı çalışmada gözlerin yarısından fazlasında çembersel damarlanma izlemişlerdir, bu bulgunun vasküler büyümenin terminalini gösterdiğini düşünmüşlerdir (53). Lepore ve arkadaşları tip 1 PR tanılı hastalara uyguladıkları intravitreal bevacizumab ve lazer fotokoagülasyon tedavisinden 9 ay sonra FA uygulamış ve İVB uygulananlarda %91,6 oranında çembersel damarlanma vasküler anormalliği bildirmişlerdir. Lorenz ve arkadaşları

çembersel damarlanma anormalliğinin İVB tedavisinin uzun süreli karakteristik bir özelliği olarak tanımlamışlardır (61). Yine Lorenz ve arkadaşların yaptığı başka bir çalışmada İVB monoterapisi sonrası 20 hafta sonrasında yapılan floresein anjiografide çembersel damarlanma vasküler anormalliği tüm gözlerde görülmüştür(62). Çembersel damarlanma anormalliği genel olarak çalışmalarda geç nüks riski ile ilişkili bulunmamıştır. Retinal vasküler gelişimin periferde doğru yeniden şekillenmesinin bir bulgusu olduğu düşünülmektedir (62,63). Çalışmamızda çembersel damarlanma bulgusu, geç dönemde çekilen FA'larda %58,62 oranında görülmüştür. Erken dönemde izlenip geç dönemde devam eden bu anormallik bir komplikasyon ile ilişkilendirilmemiş olup, önceki çalışmalarda olduğu gibi tedavi sonrası yeniden şekillenmenin bir parçası olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda intravitreal aflibercept enjeksiyon tedavisi sonrası 54 ile 69. PM hafta arasında çekilen FA'da periferik vasküler anormalliklerden 17 gözde (%58,62) parmaksı çıkıntı anomali, 12 gözde (%41,36) ince damarlanma künt sonlanma anomalisi izlendi. 47 ile 98 aylıkken çekilen geç dönem FA'da, önceden izlenen 7 gözde parmaksı çıkıntı anomali izlenmezken, tüm gözlerin %31,03'ünde bulunmuştur. Erken dönemde 12 gözde izlenen ince damarlanma künt sonlanma anomalisi ise geç dönemde hiçbir gözde izlenmedi. Rasheed ve arkadaşları yaptığı çalışmada tip 1 PR nedeniyle intravitreal ranibizumab uygulanan gözlerin, 155 ile 288 PM haftada yapılan FA'larında %52,27 oranında parmaksı çıkıntı anomalisi izlemişlerdir (57). Karademir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anti-VEGF tedavisi almış hastalarda 1 yaş ve üzeri çekilen FA'larda %36,2 oranında parmaksı çıkıntı anomalisi, %15 oranında ince damarlanma künt sonlanma anomalisi izlenmiştir (64). Başka bir çalışmada intravitreal ranibizumab uygulanmış PR gözlerin PM 44 ile 150. hafta FA bulgularında %90 oranında vasküler dilatasyon ve vasküler küntleşme izlemişlerdir (65). Erken dönem çekilen FA'da izlenen vasküler anormallikler diğer çalışmalardaki gibi yüksek orandadır. Geç dönemde yapılmış FA'ların olduğu çalışmalarda oranlarının azalmıştır ve çalışmamızda ince damarlanma künt sonlanma vasküler anomalisi gibi bulguların geç dönemde izlenmemiştir. Ek olarak periarteriyoler hipoperfüzyon alanlarının ve arteriovenöz şantların görülme oranlarının azalması vasküler yapılanmanın 60. PM haftadan sonra da devam edebileceğini düşündürmüştür.

Aflibercept molekülü VEGF-A ve VEGF-B reseptörlerine bağlanmasının yanında plasental büyüme faktörünede bağlanmaktadır. Bu durumun, diğer moleküllere kıyasla afliberceptin daha uzun süreli ve daha güçlü etkili olmasını sağladığı düşünülmektedir(66). Bu güçlü etki fizyolojik anjiyogenezin yavaşlamasına ve geç dönemde telafi edici anjiyogenezin oluşmasına neden olabilir. Hastalarımızda gördüğümüz 60. hafta sonrası vasküler yapılanmanın devam etmesinin sebebinin telafi edici anjiyogenez olduğu düşünülebilir.

Çalışmanın kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün küçük olmasıdır. Daha geç dönem FA'ların izlenmesinin faydası olacaktır.



6. SONUÇLAR

Prematüre retinopatisinde ana muayene yöntemi binoküler indirekt oftalmoskop ile muayenedir. Periferik retina muayenesi ve indirekt oftalmoskop ile değerlendirilemeyecek vasküler anormallikler için fundus anjiografi iyi bir seçenektir. Literatürde erken dönem takiplerde FA'da izlediğimiz vasküler anormalliklerin geç dönemdeki sonuçları bilinmemekte ve araştırılmaya devam etmektedir. Kliniğimizde PR tanısı ile intravitreal aflibercept enjeksiyonu yaptığımız hastalarımızda geç dönemde bu anormalliklerin regrese olduğunu görmemiz umut vericidir. 60. PM hafta ve sonrasında da vasküler gelişmenin devam ettiğinin bir göstergesi olarak görülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Terry TL. Retrolental fibroplasia. *J Pediatr.* 1946 Dec;29(6):770–3.
2. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008 Feb;84(2):77–82.
3. CAMPBELL K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 1951 Jul 14;2(2):48–50.
4. Patz A, Eastham A, Higginbotham DH, Kleh T. Oxygen Studies in Retrolental Fibroplasia*. *Am J Ophthalmol.* 1953 Nov;36(11):1511–22.
5. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics.* 1990 Sep;86(3):405–12.
6. Darlow BA, Gilbert C. Retinopathy of prematurity – A world update. *Semin Perinatol.* 2019 Oct;43(6):315–6.
7. Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, Goldacre MJ, Patel CK. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *British Journal of Ophthalmology.* 2015 Jun;99(6):807–11.
8. Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T, Moshfeghi AA, Moshfeghi DM. The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017 Jul 1;48(7):553–62.
9. Kang EYC, Lien R, Wang NK, Lai CC, Chen KJ, Hwang YS, et al. Retinopathy of Prematurity Trends in Taiwan: A 10-Year Nationwide Population Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2018 Jul 17;59(8):3599.
10. Bas AY, Koc E, Dilmen U. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *British Journal of Ophthalmology.* 2015 Oct;99(10):1311–4.
11. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *British Journal of Ophthalmology.* 2018 Dec;102(12):1711–6.
12. Bhatt A. Retinopathy of prematurity (ROP): Risk factors, classification, and screening [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 13]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity-rop-risk-factors-classification-and-screening?search=prematüre%20retinopatisi&source=search_result&selectedTitle=1~78&usage_type=default&display_rank=1
13. Pierce EA. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor by Oxygen in a Model of Retinopathy of Prematurity. *Archives of Ophthalmology.* 1996 Oct 1;114(10):1219.

14. Chen J, Smith LEH. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007 Jun 27;10(2):133–40.
15. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Seminars in Neonatology*. 2003 Dec;8(6):469–73.
16. Yang Z, Wang H, Jiang Y, Hartnett ME. VEGFA Activates Erythropoietin Receptor and Enhances VEGFR2-Mediated Pathological Angiogenesis. *Am J Pathol*. 2014 Apr;184(4):1230–9.
17. Seiberth V, Linderkamp O. Risk Factors in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):131–5.
18. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of Retinopathy of Prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol*. 2009 Sep;148(3):451-458.e2.
19. Chavez-Valdez R, McGowan J, Cannon E, Lehmann CU. Contribution of early glycemic status in the development of severe retinopathy of prematurity in a cohort of ELBW infants. *Journal of Perinatology*. 2011 Dec 17;31(12):749–56.
20. Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, Labib M, Elsada M, Aly H. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology*. 2014 Jun 27;34(6):453–7.
21. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Mar;101(2):F108–13.
22. Hellström A, Hård AL, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. *Pediatrics*. 2009 Apr 1;123(4):e638–45.
23. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W, Cassady J, et al. A Cohort Study of Transcutaneous Oxygen Tension and the Incidence and Severity of Retinopathy of Prematurity. *New England Journal of Medicine*. 1992 Apr 16;326(16):1050–4.
24. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 1984 Aug 1;102(8):1130–4.
25. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1987 Jul;105(7):906–12.
26. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Archives of Ophthalmology*. 2005 Jul 1;123(7):991.

27. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021 Oct;128(10):e51–68.
28. Shah P, Narendran V, Saravanan V, Raghuram A, Chattopadhyay A, Kashyap M, et al. Fulminate retinopathy of prematurity - Clinical characteristics and laser outcome. *Indian J Ophthalmol*. 2005;53(4):261.
29. Fierson WM, Chiang MF, Good W, Phelps D, Reynolds J, Robbins SL, et al. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018 Dec 1;142(6).
30. Koc E, Bas AY, Ozdek S, Ovali F, Basmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars*. 2019 Feb 22;53(sup1):151–60.
31. Fierson WM, Chiang MF, Good W, Phelps D, Reynolds J, Robbins SL, et al. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018 Dec 1;142(6).
32. Koç E, Yağmur A, Özdek Ş, Ovalı F. TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ TÜRK OFTALMOLOJİ DERNEĞİ TÜRKİYE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ REHBERİ 2021 GÜNCELLEMESİ. . 2021;
33. Kwon JY, Ghodasra DH, Karp KA, Ying G shuang, Wilson CM, Huang J, et al. Retinal vessel changes after laser treatment for retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2012 Aug;16(4):350–3.
34. Coats DK, Miller AM, Hussein MAW, McCreery KMB, Holz E, Paysse EA. Involution of Retinopathy of Prematurity After Laser Treatment: Factors Associated With Development of Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):214–22.
35. Wallace DK, Dean TW, Hartnett ME, Kong L, Smith LE, Hubbard GB, et al. A Dosing Study of Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2018 Dec;125(12):1961–6.
36. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology*. 2016 Sep;123(9):1845–55.
37. Sızmaz S, Yonekawa Y, Trese MT. Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Turk Oftalmol Derg*. 2015 Aug 5;45(4):164–8.
38. Walsh MK. Early Vitrectomy Effective for Norrie Disease. *Archives of Ophthalmology*. 2010 Apr 1;128(4):456.
39. Chen CJ, Han IC, Goldberg MF. VARIABLE EXPRESSION OF RETINOPATHY IN A PEDIGREE OF PATIENTS WITH INCONTINENTIA PIGMENTI. *Retina*. 2015 Dec;35(12):2627–32.

40. Rahi J, Hungerford J. Early diagnosis of the retinopathy of incontinentia pigmenti: successful treatment by cryotherapy. *British Journal of Ophthalmology*. 1990 Jun 1;74(6):377–9.
41. Papadopoulos I, Bountouvi E, Attilakos A, Gole E, Dinopoulos A, Peppas M, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: clinical, genetic, and treatment-response study of 10 new cases in Greece. *Eur J Pediatr*. 2019 Mar 29;178(3):323–9.
42. Acar U. Differential Diagnosis of Retinopathy of Prematurity. *Güncel Retina Dergisi (Current Retina Journal)*. 2018 Jan 1;73–7.
43. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 1988 Apr 1;106(4):471.
44. Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 2003 Dec 1;121(12):1684.
45. Paysse E. Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2002 Sep;109(9):1662–5.
46. Mintz-Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. *Early Hum Dev*. 2012 Dec;88(12):937–41.
47. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2011 Feb 17;364(7):603–15.
48. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019 Oct;394(10208):1551–9.
49. Stahl A, Krohne TU, Eter N, Oberacher-Velten I, Guthoff R, Meltendorf S, et al. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity. *JAMA Pediatr*. 2018 Mar 1;172(3):278.
50. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012 Jun 3;15(2):171–85.
51. Salman AG, Said AM. Structural, Visual and Refractive Outcomes of Intravitreal Aflibercept Injection in High-Risk Prethreshold Type 1 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Res*. 2015;53(1):15–20.
52. Repka MX. Outcome of Eyes Developing Retinal Detachment During the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Archives of Ophthalmology*. 2011 Sep 1;129(9):1175.
53. Blair MP, Shapiro MJ, Hartnett ME. Fluorescein angiography to estimate normal peripheral retinal nonperfusion in children. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2012 Jun;16(3):234–7.

54. Wu L, Li M, Wang L, Yan H, Zhou Z, Fan J, et al. Evaluation of retinal vascularization in retinopathy of prematurity regressed after intravitreal ranibizumab monotherapy or without treatment based on fluorescein angiography. *Sci Rep.* 2023 Nov 15;13(1):19946.
55. Lorenz B, Stieger K, Jäger M, Mais C, Stieger S, Andrassi-Darida M. RETINAL VASCULAR DEVELOPMENT WITH 0.312 MG INTRAVITREAL BEVACIZUMAB TO TREAT SEVERE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina.* 2017 Jan;37(1):97–111.
56. Vural A, Perente İ, Onur İU, Eriş E, Seymen Z, Hergünel GO, et al. Efficacy of intravitreal aflibercept monotherapy in retinopathy of prematurity evaluated by periodic fluorescence angiography and optical coherence tomography. *Int Ophthalmol.* 2019 Oct 26;39(10):2161–9.
57. Al Rasheed R, Adhi MI, Alowedi SA, Albdah B, Aldebasi T, Hazzazi MA. Long-term peripheral retinal vascular behavior in retinopathy of prematurity patients treated with ranibizumab intravitreal injection as monotherapy using fluorescein angiography. *Int J Retina Vitreous.* 2022 Dec 2;8(1):53.
58. Garcia Gonzalez JM, Snyder L, Blair M, Rohr A, Shapiro M, Greenwald M. PROPHYLACTIC PERIPHERAL LASER AND FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY AFTER BEVACIZUMAB FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina.* 2018 Apr;38(4):764–72.
59. Celiker H, Sahin O. Angiographic findings in cases with a history of severe retinopathy of prematurity treated with anti-VEGFs: Follow-up to age 6 years. *Int Ophthalmol.* 2022 Apr 2;42(4):1317–37.
60. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, et al. Intravitreal Bevacizumab versus Laser Treatment in Type 1 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* 2014 Nov;121(11):2212–9.
61. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: Report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology.* 2014 Nov 1;121(11):2212–9.
62. Lorenz B, Stieger K, Jäger M, Mais C, Stieger S, Andrassi-Darida M. RETINAL VASCULAR DEVELOPMENT WITH 0.312 MG INTRAVITREAL BEVACIZUMAB TO TREAT SEVERE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina.* 2017 Jan;37(1):97–111.
63. Velia P, Antonio B, Patrizia P, Carmen G, Anna M, Fernando M, et al. Fluorescein angiography and retinal vascular development in premature infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2012 Oct 28;25(sup3):53–6.
64. Karademir FP, Vural A, Özbaş M, Demirayak B. Fluorescein Angiography Evaluation of Children Previously Treated with Anti-VEGF Monotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Retina.* 2023 Dec 26;
65. Harper CA, Wright LM, Young RC, Read SP, Chang EY. FLUORESCEIN ANGIOGRAPHIC EVALUATION OF PERIPHERAL RETINAL VASCULATURE AFTER PRIMARY INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina.* 2019 Apr;39(4):700–5.

66. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM, Wang F, Yehoshua Z, Bueno-Lopez E, et al. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina*. 2012 Mar;32(3):434–57.

