

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EVRE 4-5 PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE
VİTREORETİNAL CERRAHİ SONUÇLARIMIZ VE
POSTOPERATİF BAŞARIYI ETKİLEYEN PARAMETRELER

UZMANLIK TEZİ
DR. CEMAL ÖZSAYGILI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ŞENGÜL ÖZDEK

ANKARA 2016

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EVRE 4-5 PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE
VİTREORETİNAL CERRAHİ SONUÇLARIMIZ VE
POSTOPERATİF BAŞARIYI ETKİLEYEN PARAMETRELER

UZMANLIK TEZİ
DR. CEMAL ÖZSAYGILI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ŞENGÜL ÖZDEK

ANKARA 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde klinik ve cerrahi tecrübelerini esirgemedен paylaşan, ufkumuzu açan, daha iyi bir hekim olma yolunda bizlere örnek olan başta Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Anabilim Dalı Kurucu Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. Berati HASANREİSOĞLU'na,

Gazi Göz kliniğini seçmemde en büyük etkisi olan, öğrencilik dönemimde tanıma fırsatı bulduğum, çalışkanlığı ve hekimliğini kendime örnek edindiğim, tüm çalışmalarında bana koşulsuz destek olan, en büyüğünden en küçüğüne tecrübelerini paylaşan, giriştiği her işi mükemmelliğe taşıyan ve tezimin hazırlanmasında bana sonsuz emek veren, sabır gösteren, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Şengül ÖZDEK'e,

Başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gökhan GÜRELİK olmak üzere kendilerinden meslek yaşamımda bana klavuz olacak bilgi ve tecrübeler edindiğim tüm değerli hocalarıma ve öğretim görevlilerimize,

Asistanlık dönemim süresince çok şey paylaştığım ve kendilerini tanımaktan keyif duyduğum sevgili çalışma arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan tüm hemşirelere ve personellerimize ve tezimin istatistiğinde bana yardımcı olan ve emeğini esirgemeyen Dr. Önder AYDEMİR'e içten teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca her daim yanımda olan, attığım adımlarda arkamda hissettiğim babam Cevdet, annem Gülgün ve kardeşim Cüneyt ÖZSAYGILI'ya; hayatımı paylaşmak üzere olduğum müstakbel eşim Meltem ÖNER'e en samimi sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Tablo dizini	v
Grafik dizini	vii
Resim dizini	viii
Kısaltmalar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ-YÖNTEM	34
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇLARIN ÖZETİ	100
7. KAYNAKLAR	105
8. ÖZET	122
9. İNGİLİZCE ÖZET	127
10. ÖZGEÇMİŞ	132

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin evrelere göre değişimi.....	42
Tablo 4.2. Cerrahi yaklaşımın evrelere göre değişimi.....	44
Tablo 4.3. Anatomik başarının yıllara ve evrelere göre dağılımı.....	46
Tablo 4.4. Fonksiyonel başarının yıllara ve evrelere göre dağılımı.....	49
Tablo 4.5. Evreye göre postoperatif takipler sırasında şaşılık varlığı, nistagmus varlığı, lensektomi yapılan ve yapılmayan grupta ortalama refraksiyon değerleri.....	51
Tablo 4.6. Evrelere göre lensektomi yapılmayan gözlerde preoperatif tedavi seçeneklerinin refraksiyon değerine etkisi.....	51
Tablo 4.1.1. Plus Hastalığı Bulunma Durumuna Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun.....	53
Tablo 4.1.2. Hastalık Zonuna Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı.....	55
Tablo 4.1.3. Preoperatif Tedavi Alma Durumuna Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı	58
Tablo 4.1.4. Preoperatif Tedavi Alanların Tedavi Türüne Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı.....	59
Tablo 4.1.5. Preoperatif Lazer Tedavisinin Anatomik ve Fonksiyonel Başarıya, Cerrahi Seçeneğe ve Postoperatif Komplikasyonlara Etkisi..	60
Tablo 4.1.6. Ameliyat Seçeneğine Göre Anatomik ve Fonksiyonel BaşarıDurumunun Dağılımı.....	62
Tablo 4.1.7. Arka Vitre Dekolmanı İndüklenme Durumuna Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı.....	64
Tablo 4.2.1. Postoperatif Vitreus Hemorajisi Gelişimine Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı.....	67
Tablo 4.2.2. Peroperatif İyatrojenik Retinal Yırtık Gelişenlerde Evreye Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı..	70

Tablo 4.2.3. Peroperatif AVD indüklenmesi, preoperatif IVB ve Plus hastalığı varlığının postoperatif vitreus hemorajisi gelişimine etkisi...	73
Tablo 4.2.4. Postoperatif takipler sırasında vitreus hemorajisi, glokom gelişimi, başarısız gözlerde FB- lökokori oranları.....	76



GRAFİK DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 1. Evrelerin dağılım yüzdeleri.....	41
Grafik 2. Anatomik başarının takipler sırasındaki dağılımı.....	46
Grafik 3. Ambulatuvar görme oranlarının yıllara ve evrelere göre dağılımı.....	50
Grafik 4.1.1. Hastalık Zonuna Göre Evrelerin 1. Yıl Anatomik Başarı Yüzdeleri.....	56
Grafik 4.1.2. Hastalık Zonuna Göre Evrelerin 1. Yıl Fonksiyonel Başarı Yüzdeleri.....	56
Grafik 4.1.3. Peroperatif AVD Durumuna Göre Evrelerin 1. Yıl Anatomik Başarı Yüzdeleri.....	65
Grafik 4.1.4. Peroperatif AVD Durumuna Göre Evrelerin 1. Yıl Fonksiyonel Başarı Yüzdeleri.....	65
Grafik 4.2.1. Postoperatif Vitreus Hemorajisi Gelişimine Göre Evrelerin 1. Yıl Anatomik Başarı Yüzdeleri.....	68
Grafik 4.2.2. Postoperatif Vitreus Hemorajisi Gelişimine Göre Evrelerin 1. Yıl Fonksiyonel Başarı Yüzdeleri.....	68
Grafik 4.2.3. Vitreus hemorajisi gelişmiş gözlerde AVD durumuna göre hemorajinin spontan çekilme oranları.....	71
Grafik 4.2.4. Plus hastalığının vitreus hemorajisi gelişimine etkisi.....	74
Grafik 4.2.5. Preoperatif anti-VEGF enjeksiyonunun postoperatif vitreus hemorajisi gelişimine etkisi.....	74
Grafik 4.2.6. Vitrektomi cerrahisine lensektomi ilavesinin glokom gelişimine etkisi	76

RESİM DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1. Plus hastalık.....	15
Resim 2. Pars plikata, iris kökü ve limbal giriş örnekleri	45
Resim 3. Evre 4A olgunun peroperatif ve postoperatif fundus görüntüsü.....	47
Resim 4. Evre 4B olgunun peroperatif ve postoperatif fundus görüntüsü.....	47
Resim 5. Evre 5 olgunun peroperatif ve postoperatif fundus görüntüsü.....	47
Resim 6. Yırtık gelişen evre 4A olgunun peroperatif ve postoperatif görüntüleri.....	69

KISALTMALAR

AAV	: Adeno Asosiye Virüs
BEAT-ROP	: Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
Epo	: Eritropoetin
EpoR	: Eritropoetin Reseptörü
ETROP	: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity
FDA	: Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GH	: Büyüme Hormonu
HIF-1α	: Hipoksi İndüklenebilir faktör 1 α
ICROP	: International Classification of Retinopathy of Prematurity
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IL	: İnterlökin
IVB	: İntravitreal Bevacizumab
JAK	: Janus ilişkili kinaz
LV	: Lensektomi + Vitrektomi
LKV	: Lens Koruyucu Vitrektomi
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NF-Kβ	: Nükleer Faktör Kappa-B
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz

PDGF	: Platelet Derive Büyüme Faktörü
PG	: Prostaglandin
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
RD	: Retina Dekolmanı
ROP	: Prematüre Retinopatisi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SÇ	: Skleral Çökertme
si-RNA	: small interfering RNA
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü
TX	: Tromboksan
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP) retinal vaskülarizasyonu tamamlanmamış prematür infantların gözlerini etkileyen vazoproliferatif bir hastalıktır. Günümüzdeki tedavi stratejilerine rağmen gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde önlenabilir çocukluk çağı körlük nedenlerinin başında gelmektedir (1,2). ROP insidansı ve gelişimi için risk faktörleri; ülkelerin genel sağlık ve tarama politikasına göre, perinatal bakımın uygunluğuna göre, ırksal farklılıklara göre değişebilmektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO) vizyon 2020 programında da ROP önlenmesi konusuna öncelik vermiştir (3). Gelişen perinatal bakım koşulları sayesinde çok düşük doğum ağırlıklı ve çok erken doğan bebeklerin yaşatılması ile birlikte dünya genelinde ROP insidansında artış görülmektedir (4). ROP yönetiminde uygun tarama stratejileri, yüksek riskli hastaların mevcut ve yeni tedavi seçenekleri ile tedavisi sonucunda körlüğe yol açabilecek ileri evre hastalığın gelişimi önlenmeye çalışılmaktadır. Mevcut tarama ve tedavi yöntemleri ile ileri evre ROP ile daha az karşılaşılmasına rağmen cerrahi tedavi gerektirecek retina dekolmanı bulunan hastalar ROP'un en zor hasta grubunu oluşturmaya devam etmektedir. ROP ile ilişkili retina dekolmanının kötü anatomik ve fonksiyonel prognoza sahip olduğu bilinmektedir (5).

Çalışmamızın amacı daha önce tedavi almış ya da almamış olan evre 4 ve 5 ROP tanısı almış, kliniğimizde vitreoretinal cerrahi uygulanmış ve postoperatif takipleri yapılmış olan hastaların anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını bildirmek; klinik başarı ve başarısızlığı etkilediğini düşündüğümüz parametreleri ortaya çıkarmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL RETİNAL VASKÜLOGENEZİS

Gebeliğin ilk dört ayında retina avaskülerdir ve koroid hyaloid vasküler sistemle beslenmektedir. Koroid retinanın metabolik ihtiyacını karşılayamadığı dönemde retinal vaskülarizasyon başlar. Retinal vaskülogenezis optik sinirden köken alan mezenkimal iğsi ve damar öncüsü hücreler ile radyal biçimde ekvator ve periferde doğru uzanan iğsi laminar ağlarla gerçekleşir (6). Hyaloid sistem gerilerken 14-16. haftadan itibaren retinal kapiller sistem önce yüzeysel ve sonra derin pleksus halinde oluşmaya başlar, nazal ora serrataya 36. haftada, temporal ora serrataya ortalama 40. haftada ulaşmış olur (7). Doğum esnasında prematür infantın retinası tam vaskülerize olamamıştır.

Yüzeysel kapiller pleksus gangliyon hücreleri arasında oluşurken, derin kapiller pleksus ise astrosit hücrelerinden bağımsız olarak iç nükleer tabaka seviyesinde gelişmektedir. Retinal vasküler yapıyı endotel hücresi, endotel hücresinin vitre boşluğu yerine retinada çoğalmasını sağlayan ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) kaynağı olan astrosit hücreleri, mezenkimal kaynaklı mikrogliyal hücreler, amakrin benzeri hücreler ve endotel bazal membranı etrafında bulunan ve damar bütünlüğü için elzem olan perisit hücreleri oluşturmaktadır. Hipoksiye duyarlı olan astrosit hücreleri salgıladığı VEGF ile endotel hücrelerini stimüle ederek proliferasyonunu, farklılaşmasını ve migrasyonunu sağlamaktadır (8).

Prekürsör endotel hücrelerinden denovo damar oluşumunu vaskülogenezistir ve majör arkad damarları vaskülogenezis süreci ile gelişmektedir. Anjiyogenezis ise hali hazırda mevcut olan damar üzerinden endotel hücrelerinin aktivasyonu, proteazlar ile bazal membran destrüksiyonu, endotel hücrelerinin migrasyonu, birbiri ile hücre hücre düzeyindeki sıkı bağlantıların oluşumu ve etrafına perisit hücrelerini alarak diferansiye olmasıyla meydana gelmektedir (9).

Anjiyogenezis; endotel hücrelerinin yeni damar oluşturması sürecinde ortamda bulunan büyüme faktörleri, sitokin ve kemokinler, hücre yüzeyinde bulunan ve sinyal iletiminden sorumlu olan moleküllerin birbiri arasındaki etkileşim ile oluşmaktadır (10). Fetüsün gelişimi esnasında gelişen rölatif hipoksik koşulda anjiyogenezisi uyaran çeşitli büyüme faktörleri glial hücrelerden salınmakta ve periferere doğru radyal şekilde vasküler pleksus oluşumu meydana gelmektedir.

2.2 PREMATÜRE RETİNOPATİSİNİN PATOGENEZİ

ROP ilk kez Terry tarafından 1942 yılında literatüre retrolental fibroplazi terimi ile kazandırılmıştır (11). Son 50 yıldır ROP patogenezi anlamak amacıyla birçok hayvan çalışmaları yürütülmüştür ve ilk olarak ROP oluşumunun 2 fazdan meydana geldiği Ashton ve arkadaşları tarafından 1953'te bildirilmiştir (12).

ROP bifazik bir hastalıktır. **Faz-1** normalden erken doğmuş bebekteki fizyolojik retinal vaskülarizasyonun kesintiye uğraması ile başlamaktadır. Postmenstrüel 22-30 haftalar arasında görülmektedir. Normalde fizyolojik retinal gelişim için rölatif hipoksik koşullar gerekmektedir. Fetüs intrauterin hayatta ortalama 30 mm Hg oksijen basıncı ile gelişimini sürdürürken, prematür doğum

sonrası normal oda ortamındaki hava bebek için hiperoksik çevre yaratmaktadır. Eşlik eden akciğer gelişimindeki immatürite, bronkopulmoner displazi ve respiratuar distres sendromu gibi pulmoner ve sistemik morbiditeler nedeni ile küvöz ortamındaki yüksek oksijen fizyolojik damar gelişim sürecini patolojik şekilde vasküler apoptoz ve kapiller regresyon ile kesintiye uğratmaktadır. Janus ilişkili kinaz (JAK) mitojen aktive protein kinaz ailesindendir ve sitokin üretimi, hücre proliferasyonu, hücrenin sağ kalımı, hipoksik retinada VEGF üretimi ve patolojik anjiyogenez ile ilişkilidir. Destek oksijen tedavisi bu yolda aktivasyona yol açmaktadır.

Prematürelde nöral kan akımında otoregülasyon bulunmamaktadır, bu nedenle hiperoksik koşullara rağmen koroid damarlarında vazokonstriksiyon oluşmamakta ve retinaya potansiyel toksik olan aşırı oksijen ulaşmaktadır. Düşük oksijen ortamına alışmış ve yeterli antioksidanı bulunmayan prematür bebek yüksek oksijen ve toksik olan serbest oksijen radikallerine daha hassastır (13). Prematür bebek erişkin E vitamini seviyesinin yalnızca yüzde 10'u düzeyinde E vitaminine sahiptir. Sonuç olarak oksidan radikaller endotel hücre membran lipidlerini hedef alırlar ve hücresel bütünlük ve fonksiyon kaybına yol açarlar, apoptozisi tetiklerler (14).

Faz-1'de serbest oksijen radikalleri ile meydana gelen vasküler hasar, hiperoksik koşullar nedeniyle baskılanan büyüme faktörleri ile onarılamaz. Hiperoksi koşullarında Eritropoetin (EPO), anjiopoetin gibi anjiyogenik büyüme faktörleri, VEGF, hipoksi ile indüklenen ve VEGF salınımından, damar bütünlüğünden sorumlu HIF-1 α baskılanmaktadır. Sonuçta retinal damarlanma

durmakta ve oluşmuş mevcut damarlarda gerileme meydana gelmektedir (15, 16). ROP patogenezindeki diğer bir sorumlu mekanizma ise inflamasyondur. Proinflamatuvar enzim aracılı oluşan prostoglandin (PG) ve tromboksan (TX) sitotoksik ve vazooobliteratif etki göstermektedir. Omega 3 çoklu doymamış yağ asidi mikrogial hücrelerden proinflamatuvar sitokin olan Tümör Nekroz Faktörü 1 α (TNF 1 α) salınımını ve inflamasyonunu azaltmaktadır ancak prematürelerde yeterli omega 3 deposu bulunmamaktadır. Siklooksijenaz (COX) inhibisyonunun gelecek ROP tedavi stratejilerinden olabileceği düşünülmektedir (13). Bundan sonraki hipoksi ile başlayan faz ise Faz-2'dir. **Faz-2** postmenstruel 32-24 haftalara başlamaktadır. Hiperoksik koşuldaki vasküler kayıp ve vazooobliterasyon sonrası avasküler kalan ancak metabolik ihtiyacı artan retina dokusundaki astrosit, mezenkimal içsi hücrelerden ve müller hücrelerinden HIF-1 α artışına sekonder VEGF salınmaya başlar (17). İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) doğum haftası ve doğum kilosu ile körele önemli bir büyüme faktörüdür, plasenta ve fetal karaciğerden üretilir ve oksijen bağımsız olarak VEGF aktivasyonunu potansiyalize eder, anjiyogenezis için elzemdir (18). IGF-1 postmenstrüel 32. Haftasından sonra yani Faz-2 döneminde üretimi artarak seviyesi fizyolojik sınırlara yaklaşır. Non perfüze retinal alandan stabilize olan HIF-1 α aracılı salınımı artan oksijen bağımlı VEGF ve oksijen bağımsız IGF-1 aracılı vazoproliferasyon meydana gelmektedir. İskemik retina proinflamatuvar sitokin olan İnterlökin (IL) 1'e karşı kimyasal bariyer olan semaphorin 3a salgılamaktadır. Oluşan bu yeni damarlar semaphorin 3a kimyasal bariyeri nedeniyle iskemik retina yerine vitre boşluğuna yönlenmektedir (19). İskemik retina beslenememeye devam etmekte, proanjiyogenik faktörler

salınmasıyla patolojik yeni damar oluşumu artmakta ve sonuçta kısır döngü oluşmaktadır. Neovaskülarizasyon beraberinde fibroblast hücrelerini ve skatrisyel dokuyu da getirmektedir. Fibroblast hücreleri metaplaziye uğrayarak myofibroblast hücre karakterini kazanmaktadır ve sekonder skatrisyel doku ile beraber kontraksiyona uğrayarak retina dokusu üzerinde traksiyonel dekolmana ve ileri aşamalarda retina dokusunu öne sürükleyerek körlüğe yol açmaktadır.

2.2.1. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 (IGF-1)

IGF-1 anne kaynaklı plasentadan ve fetüs kaynaklı karaciğerden üretilmektedir. Preterm bebeklerde düşük seviyede bulunmaktadır ve serum düzeyleri gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile korele şekilde artmaktadır (20). Fizyolojik serum düzeylerine gebeliğin 3. Trimesterinde ulaşmaktadır. IGF-1, ROP patogenezinde önemli yer tutmaktadır ve geliştirilen WINROP algoritmasına göre serum IGF 1 düzeyi, post natal kilo kazanımı ile birlikte ROP gelişimi için iyi bir prediktif faktördür (21). Faz-1 sürecinde düşük IGF-1 düzeyi ekstrauterin büyümede kısıtlanma ve fizyolojik retinal vaskülarizasyonda gecikmeye yol açmaktadır (22). IGF-1 defektif farelerde endotel hücrelerinin yaşamını sürdüremediği, IGF-1 desteğinin ise oksijen indükte fare modelinde ROP ciddiyetini azalttığı gözlenmiştir (23). Faz-2 döneminde ise fetal karaciğer IGF-1 üretimi ile serum IGF-1 düzeyini fizyolojik sınırlara yaklaştırır. IGF-1 ve VEGF endotel hücresi üzerinde sinerjistik etki eder ve ortamda IGF-1 bulunmadığı durumda VEGF hücre sinyal yolağını aktive edemez, anjiyogenik etki gösteremez. Faz-1 de rekombinant IGF-1 desteği ile fizyolojik retinal gelişimin sağlanması; Faz-

2’de ise IGF-1 inhibisyonu ile neovaskülarizasyonun azaltılması ROP’da uygulanabilecek tedavi stratejilerindendir.

2.2.2. OKSİJEN

Destek oksijen ve ROP ilişkisi son 50 yıldır araştırılmaya devam etmektedir. Transkutanöz oksijen saturasyonu 1990’dan bu yana ölçülebilmektedir. Yüksek ve kontrolsüz şekilde verilen oksijen desteğini düşürmek ROP insidansında azalma meydana getirirken; morbidite ve mortalitede artışlara yol açmıştır (24). Göz ve diğer organlar arasındaki optimum oksijen düzeyi halen araştırılmaya devam etmektedir. ROP gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri oksijen düzeyindeki fluktuasyonlardır. SUPPORT çalışmasında %85-89 düşük oksijen hedefi grubunda %91-95 grubuna göre daha fazla mortalite ile daha düşük ileri evre ROP ile karşılaşmış (25). BOOST 2 çalışmasında ise %85-89 grubuna göre %91-95 oksijen hedefi grubunda daha yüksek hayatta sağ kalım oranları ile karşılaşmış (26). ROP riskini ve pulmoner morbiditeyi azaltan, hayatta kalma oranlarını ve kognitif gelişimi arttıran optimum oksijen seviyesi bilinmemektedir, genel kanı hedef oksijen saturasyonunu %90 düzeyinin altında tutmamak ve hipoksi-hiperoksi ataklarından kaçınmak yönündedir.

2.2.3. HİPOKSİ İNDÜKLENEBİLİR FAKTÖR (HIF-1 α)

Hipoksi ile indüklenebilen faktör (HIF-1 α) normalde hücre içerisinde hidroksillenerek hızlıca degrade edilmekte ve fonksiyon gösterememektedir. Hipoksi koşullarında ise hidroksilaz enzimi fonksiyonu belirgin yavaşlamakta ve

HIF-1 α hücre içi seviyesi artmaktadır. HIF-1 α hücre çekirdeğinde deoksiribonükleik asit'e (DNA) bağlanarak VEGF benzeri proanjiyogenik faktörlerin transkripsiyonunu arttırmaktadır. Hiperoksik koşulların bulunduğu Faz-1'de HIF-1 α düşük seviyelerdedir; VEGF, EPO, anjiyopoetin üretimi azalmaktadır ve fizyolojik damar gelişimi sekteye uğramaktadır. Faz-2 sürecinde ise iskemik nöron ve glial hücrelerde HIF-1 α stabilizasyonu ile VEGF, EPO, anjiyopoetin üretimi artmakta ve neovaskülarizasyon gelişmektedir (27).

2.2.4. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)

VEGF'ler, heparin bağlayan büyüme faktörü ailesi içerisinde bulunan protein grubudur. İnsanlarda bu grupta 5 adet büyüme faktörü bulunmaktadır. Bunlar VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve PlGF'dür. İlk tanımlanan, en çok bilgi sahibi olunan ve genel olarak VEGF'den kastedilen VEGF-A'dır. Gözde en çok saptanan, patolojik oküler neovaskülarizasyondan sorumlu olduğu düşünülen ve terapötik hedef olan VEGF-A izoformu VEGF-A 165 molekülüdür. Monoklonal anti VEGF antikolar ile VEGF-A molekülünün baskılanması ROP'da önemli tedavi stratejilerinden olmuştur (28). Retinada glial hücreler, vasküler endotel hücreler, Retina Pigment Epitel (RPE) hücreleri ve gangliyon hücreleri inflamatuvar ve hipoksik stimulus varlığında VEGF-A salgılamaktadır (29). VEGF-A vasküler endotel hücrelerini etkileyerek fizyolojik ve patolojik koşullarda endotel hücre mitozu, migrasyonu ve tüp formasyonu oluşumunu sağlamaktadır.

Bilinen 3 VEGF reseptörü (VEGFR) bulunmaktadır. VEGF-A VEGFR1 ve VEGFR2'ye bağlanmaktadır. VEGF reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içi

Protein Kinaz C (PKC) ve Mitojen Aktive Protein Kinaz (MAPK) aktive olarak mitozu, migrasyonu ve hücre yaşamının devamlılığını sağlayan genleri aktive etmektedir. Bu nedenle Faz-1 aşamasında hiperoksik koşulda baskılanan VEGF vasküler gelişimin sekteye uğramasına ve mevcut damarlarda vazooobliterasyon gelişmesine yol açmaktadır. Faz-2 sürecinde rölatif hipoksik koşullarda artan VEGF ise kontrolsüz ve istenmeyen yeni damar gelişiminde etkin rol oynamaktadır. ROP gelişim sürecinde rol oynayan en önemli mediyatörlerden birisi VEGF'dir.

2.2.5. ERİTROPOETİN (EPO)

EPO başlıca fetal karaciğer ve erişkinlerin böbreklerinde üretilen oksijen regüle büyüme faktörüdür. Ana görevi kemik iliğinde eritrosit formasyonu oluşturmaktır, anjiyogenez üzerinde VEGF bağımsız etkileri vardır (30, 31). EPO, VEGF benzeri hücre proliferasyonunu, migrasyonunu, tüp formasyonu oluşumunu ve permeabilite artışını sağlamaktadır. Oksijen indükte retinopati oluşturulan hayvan çalışmasında proliferatif faz olan Faz-2'de EPO baskılanmasının retinal neovaskülarizasyonu azalttığı gözlenmiştir, yine aynı çalışmada Faz-1 esnasında retinal EPO mRNA seviyeleri düşük bulunmuşken; Faz-2 esnasında yüksek düzeyde saptanmıştır (32). Klinik bir çalışmada Evre 4 ROP bulunan 27 infantın vitreus EPO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (33). Son zamanlarda EPO'nun endotel hücrelerindeki apoptoz inhibisyonu ile beraber nöronlar üzerindeki nöroprotektif etkisi yoğun şekilde araştırılmaktadır. EPO ROP patogenezinde iki ucu keskin kılıç gibidir. Faz-1 esnasında EPO yetmezliği vasküler kayıp ve obliterasyona katkıda bulunurken, Faz-2 esnasında yüksekliği

endotel hücrelerini uyarak proliferasyona ve patolojik neovaskülarizasyona yol açmaktadır. Klinik bazı çalışmalarda rekombinan EPO ile ROP'da artış saptanmazken (34), bazı çalışmalarda ise rekombinan EPO ile tedavi edilen bebeklerde şiddetli ROP kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (35).

2.2.6. NİTRİK OKSİT (NO) VE OKSİDATİF STRES BAĞIMLI MEDİYATÖRLER

Hücrede oksidatif ve antioksidan sistem arasında bir denge vardır. Yeterli antioksidanı ve E vitamini deposu bulunmayan prematür retinası oksijen radikallerine oldukça duyarlıdır. Oksidatif sistemin arttığı durumlarda reaktif oksijen ürünleri hücrede kimyasal bağları zedeler; protein, lipid ve DNA moleküllerine zarar vererek hücre dejenerasyonuna yol açmaktadır. Ayrıca bu radikaller VEGF sinyal yolağı üzerinden direkt ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivasyonu ile indirekt olarak anjiyogenez yolağını stimüle etmektedir (36). Faz-1 sürecindeki retinal vasküler obliterasyonun oksidatif stresin indüklediği endotel hücre apoptozuna bağlı olduğu düşünülmektedir ve retinada NADPH oksidaz enziminin 6 izoformunun mevcut olduğu gösterilmiştir (37). NADPH oksidazın hücre migrasyonu, proliferasyonu, ve ölüm yolağını kontrol ettiği düşünülmektedir ve peptid yapılı NADPH oksidaz inhibitörlerinin terapötik rolünün olacağı düşünülmektedir (38).

Nitrik oksit (NO); nörotansmisyon ve vazodilatasyondan sorumlu bir sinyal molekülüdür. Retinal hipoksi koşullarında NO ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)

artmaktadır. NO artışı başta VEGF olmak üzere anjiyogenik faktörlerin artışını stimüle etmektedir (39). NO sentezinin inhibisyonu ise cGMP sinyal iletim molekülünde azalma ile birlikte mitojenik aktivitenin azalması ile sonuçlanmaktadır. Hiperoksik koşulda ise NO oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek yüksek reaktif peroksinitrit radikalini oluşturmaktadır ve hücre düzeyinde hasara yol açmaktadır.

Hayvan deneylerinde anti oksidanların retinal hücre hasarına karşı koruyucu oldukları gösterilmiştir (40). E vitamini ile yapılan bazı çalışmalarda evre 3 ROP gelişimini azalttığı gözlenmişken, bazı çalışmalarda ise sepsis ve nekrotizan enterokolit insidansında artış ile karşılaşmıştır. Antioksidanlar ile ilgili çalışmalara devam edilmesine ihtiyaç vardır.

2.2.7. β ADRENERJİK RESEPTÖRLER

Adrenerjik reseptörler α ve β olmak üzere membranı 7 kere geçen G protein kenetli reseptörlerdir. Vasküler endotel hücrelerinde özellikle β adrenerjik reseptör eksprese edilmektedir. Hayvan çalışmalarında vasküler endotel üzerindeki β adrenerjik sistemin uyarılmasının parakrin etki ile VEGF salınımda yaklaşık 4 kat artış olduğu gösterilmiştir (41). β blokerlerin VEGF düzeylerinde azalma yaratarak ROP tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. PROP-ROP çalışmasında sistemik β loker ajan olan propranolol verilmesinin retinal VEGF, IGF-1, vasküler sızıntı ve neovaskülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir ancak tedavi kolundaki bradikardi, hipotansiyon, kalp bloğu, bronkospazm ve hipoglisemi gibi ciddi morbidite ve mortalite artışı sebebiyle çalışma durdurulmuştur (42). Propranolol

%0.2 topikal formu ile yapılan ve sistemik morbiditelerden kaçınmayı hedef alan DROP-ROP 0.2% çalışması devam etmektedir.

2.2.8 İNFLAMATUAR MEDİYATÖRLER

İskemik süreci genellikle inflamatura süreç izlemektedir ve bu aşamada üretilen birçok proinflamatuvar sitokin vasküler permeabilite artışına, immün hücrelerin aktive olmasına, farklılaşmasına ve anjiyogenezi başlatmaktadır. Omega 3 PUFA mikrogliya hücrelerinden TNF- α üretimini azaltmaktadır ancak prematür infantlar son trimesterde plasentadan yeterli omega 3 transferi yapamadığı için fizyolojik uygun seviyede omega 3 deposuna sahip değildir. TNF- α inhibisyonunun anjiyogenezi geciktirebileceği ve tedavi stratejisi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (43). Lökositler ve diğer immün hücrelerin retinaya kemotaksisini sağlayan kemokinlerin ve hücre hücre arasında iletişimi sağlayan integrin benzeri adezyon moleküllerinin inhibisyonunun retinal vaskülarizasyonu azaltacağı düşünülmektedir (44). İntegrinler yeni kan damarı oluşumunda hücrel organizasyon için gerekli hücre adezyon molekülleridir ve spesifik ekstraselüler matriks proteinleri için reseptör görevi görür. ROP ve diyabetik retinopati gibi iskemik durumlarda $\alpha\beta3$ ve $\alpha\beta5$ integrinin selektif artışı gösterilmiştir. Özellikle $\alpha\beta3$ integrini VEGFR-2 ile kompleks oluşturmaktadır ve $\alpha\beta3$ integrini blokajı VEGFR-2 otofosforilasyonunu engellemekte ve VEGF sinyal iletimini azaltmaktadır. $\alpha\beta3$ integrinin farmakolojik blokajının hayvan modellerinde neovasülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir (45). Evre 4 ROP bulunan infantların vitreus örneklerinden incelenen 27 sitokin içersinde IL-6,7,10,15,

fibroblast büyüme faktörü ve VEGF düzeylerinin normalden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (46). Ayrıca perinatal sistemik inflamasyonun postnatal dönemde anlamlı yüksek bulunan sitokin seviyelerine dayanarak ROP patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir (47).

2.3. TÜRKİYE’DE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ İNSİDANSI

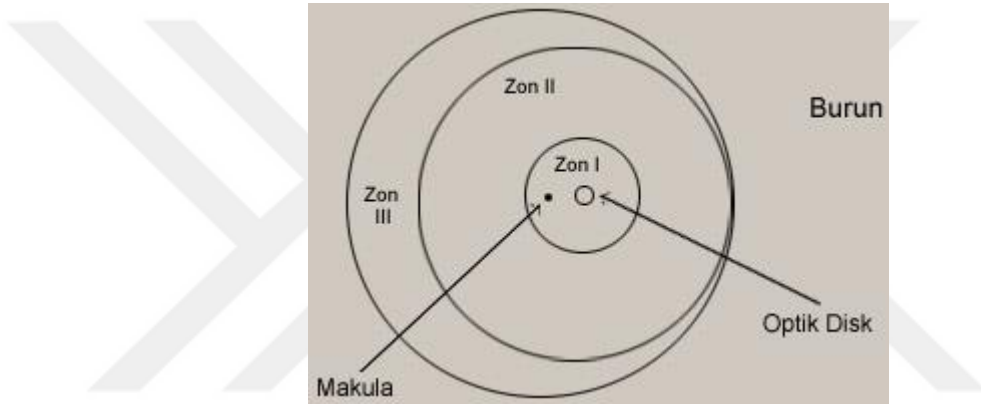
Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen ROP tarama kriteri 1500 gramın altında doğan bebekleri, 32. Gebelik haftasından erken doğan bebekleri yada doğum kilosu 1500 gramın üzeri ve doğum haftası 32. Hafta ve üzeri olsa da klinik durumu stabil olmayan bebekleri kapsamaktadır. Ülkemizde yakın zamandan 2011-2013 yılları arasında 15745 infant üzerinde yürütülmüş olan insidans çalışmasına göre herhangi bir ROP %30, görme kaybına yol açabilecek ileri evre ROP %5 oranında saptanmıştır. ROP saptanan %30 infant içersinde %16.5 oranında lazer tedavisi ihtiyacı gözlenmiştir. Doğum ağırlığı 1500 gramın üzerinde olan büyük bebeklerde dahi %0.6 oranında ileri evre ROP saptanması özellikle vurgulanmaktadır (48).

2.4. PREMATÜRE RETİNOPATİSİ SINIFLAMASI

Uluslararası ROP sınıflaması (International Classification of Retinopathy of Prematurity) ilk 1984 yılında yapılmış, daha sonra 1987 yılında genişletilmiş ve 2005 yılında yeniden düzenlenmiş olan ICROP’a göre yapılmaktadır. ICROP hastalık ciddiyetini 4 kritere göre belirlemiştir (49).

- Retinal tutulumun yerleşimi; zon
- Retinal tutulumun yaygınlığı; saat kadranı
- Retinal tutulumun ciddiyeti; evre
- Retina arka kutup damarlarının durumu; plus

Zon



Zon-1: Merkezi optik disk olan ve yarıçapı optik disk makula arasındaki mesafenin 2 katı olan dairesel alanın kapladığı bölgedir.

Zon-2: Zon-1 sınırından nazal ora serrataya, temporal ekvatora uzandığı bölgedir.

Zon-3: Temporal ora serrataya uzanan hilal şekilli bölgedir.

Evre

Evre 1 (Demarkasyon hatı): Anteriordaki avasküler retina ile posteriordaki vasküler retinayı ayıran kalınlığı ve yüksekliği olmayan beyaz-gri renkli hattır.

Evre 2 (Ridge): Demarkasyon hattının yükseklik, kalınlık ve genişlik kazanmasıyla belirginleştiği evredir.

Evre 3 (Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon): Ridge dokusunun posteriorunda oluşan fibrovasküler dokunun retinadan vitre boşluğuna doğru ilerlemesidir.

Evre 4 (Parsiyel retina dekolmanı): Evre 4A ekstrafoveal ve Evre 4B foveal retinayı içeren dekolman olmak üzere ikiye ayrılır

Evre 5 (Total retina dekolmanı): Retina traksiyon yapan membranların etkisiyle total olarak öne doğru yer değiştirmiştir. Açık veya kapalı huni şeklini almaktadır.

Plus hastalık

Optik sinirden çıkan arterlerde tortuosite artışı, venöz damarlarda dilatasyon artışı, vitreus hemorajisi, iris damarlarında belirginleşme, pupillanın dilatasyona karşı rijiditesi plus hastalık olarak tariflenmiştir. Plus hastalık varlığı Rop'un daha ağır seyredeceğini, vasküler aktif olduğunu, hızlı progresyon göstereceğini ve daha şiddetli tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. Plus hastalığının varlığı evrenin yanında belirtilmektedir.



Resim 1. Plus hastalık. Soldaki resimde venöz dilatasyon ve arteriyel tortuosite artışı; sağdaki resimde iris vasküler yapılarının belirginleştiği görülmekte

2.5. PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE MEVCUT TEDAVİ STRATEJİLERİ

2.5.1. ABLATİF TEDAVİLER

Ablatif tedavideki hedef hipoksik retinal hücrelerden salınan proanjiyogenik faktörleri azaltmaktır. Potansiyel yaşayabilir retinal doku yerini fonksiyonel olmayan skar dokusu almaktadır. Ablatif tedavi kriyoterapi ya da 810 nm diod lazer ile yapılabilir (50).

2.5.1.1. Kriyoterapi: Kriyoterapi, bir prob başı mesafe aralık ile yapılan ablatif tedavidir. CRYOROP, tedavi amaçlı yapılan ilk klinik çalışmadır. CRYOROP çalışmasında eşik hastalık tariflenmiştir, buna göre eşik hastalık (threshold); plus hastalığının bulunduğu zon 1 veya zon 2 yerleşimli ardışık 5 saat kadranı kadar ya da toplamda 8 saat kadranı evre 3 ROP'lu infantların gözlerine kriyoterapi yapılmıştır. Kriyoterapi uygulanan gözlerde kontrollere göre retinal dekolman, retrolental membran veya foveayı ilgilendiren fold/dekolman olarak tanımlanmış kötü yapısal neticelerde %40 ve %50 oranlarında azalma görüldüğü bildirilmiştir (51). Olumsuz anatomik sonuç, körlük riskinin ve 20/200 altında görmenin tedavi grubunda anlamlı daha az olmasına rağmen; 20/40 ve üzeri görme açısından fark olmaması, görme alanında daralma olması, 10 yıllık takipte %27.2 oranında retina dekolmanı saptanması ve hastaların yarıya yakınında final görmenin 20/200 altında olması eşik öncesi hastalığın erken tedavisinin fonksiyonel ve anatomik anlamda fayda getirip getirmeyeceği tartışılmış ve prethreshold hastalık tariflenmiştir.

2.5.1.2. Lazer tedavisi: Lazer tedavisi yarım spot mesafe ile yapılan ablatif tedavidir. ETROP çalışması üç ay içerisinde olumsuz sonuca ilerleme riski %15 ve üzerinde olan eşik öncesi ROP gözleri tanımlanmıştır. Buna göre erken tedavi gerektiren yüksek riskli gözler Tip 1 ROP grubunu, spontan regrese olma eğilimi olan ve takip gerektiren gözler Tip 2 ROP olarak tariflenmiştir (52).

Tip 1 ROP:

- Evresine bakılmaksızın zon 1’de plus hastalığı mevcudiyeti
- Plus hastalığa bakılmaksızın zon 1’de evre 3 hastalık
- Plus hastalığı bulunan zon 2’de evre 2 veya evre 3 hastalık

Tip 2 ROP:

- Plus hastalık bulunmaksızın zon 1’de evre 1 veya evre 2 hastalık
- Plus hastalığı bulunmaksızın zon 2’de evre 3 hastalık olarak tanımlanmıştır.

ETROP çalışmasında erken ablatif tedavi ile takip grubu karşılaştırılmıştır. Makulayı içeren retinal fold ve RD olumsuz anatomik sonuç; ışık görememe, sadece ışık hissi mevcudiyeti, düşük vizyon kartlarını takip etme olumsuz fonksiyonel sonuç olarak tariflenmiştir. Olumsuz fonksiyonel ve anatomik sonuç erken tedavi edilen grupta anlamlı daha az bulunmuştur.

Ablatif tedavinin özellikle zon 1 hastalarda yüksek myopik kırma kusuruna yol açma, periferik görme alanında daralma, aşırı tedaviye bağlı retinal yırtık, kornea-iris yanıkları yaratabilme, inflamasyon, korneal opasite-katarakt-hipotoni ile sonuçlanabilecek ön segment iskemisi, retinal ve preretinal seviyede

hemorajilere yol açabilme gibi olumsuz bazı problemlere yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Ablatif tedavi aynı zamanda beceri ve tecrübe gerektirmektedir (53).

2.5.2. ANTI VEGF TEDAVİLER

Anti VEGF ajanlar destrüksiyon yaratmadan retina ve vitreus VEGF seviyesini direkt olarak azaltmakta iken ablasyon tedavileri periferel avasküler retinayı hedef alarak VEGF seviyesini indirekt olarak azaltmaktadır. Fizyolojik retinal vasküler gelişim için ortamda VEGF bulunması gerektiğinden 30. haftadan önce anti VEGF enjeksiyonu yapılmamalıdır.

2.5.2.1. Pegabtanib: (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York, US)

Oküler neovasküler patolojilerin tedavisinde ilk kullanılan anti VEGF ajandır. Polietilen glikol bağlayıcı olarak kullanılmış RNA aptameridir ve VEGFA 165 izoformuna afinite göstermektedir (54). Tip 1 ROP bulunan bebeklerde lazer terapisi ile birlikte kullanıldığında retina dekolmanı riskini azalttığı ve hayatın ilk haftalarında ROP rekürrens oranlarını azalttığı gösterilmiştir (55). Pegabtanib sodyumun ROP tedavisinde monoterapi kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur ve güncel tedavide yerini diğer anti VEGF'ler olan Bevacizumab ve Ranibizumab almıştır.

2.5.2.2. Bevacizumab : (Avaastin, Genentech, South San Francisco, California, US)

İnsan VEGF-A molekülünün tüm izoformlarına yüksek afinite gösteren 160 kilodalton ağırlığında büyük bir monoklonal antikordur. İki adet antijen bağlama özelliğine sahip Fab, hücre düzeyinde etkileşim ve transporttan sorumlu olan Fc kısmından oluşmaktadır. Yarı ömrü ranibizumaba göre daha yüksektir. FDA onayı

olmadan ROP tedavisinde lazer ile birlikte yada monoterapi olarak kullanılmaktadır. BEATROP çalışmasında plus hastalığı bulunan zon 1 ve posterior zon 2 evre 3 hastalarda erişkin yarı dozu olan 0.625 mg bevacizumab intravitreal enjeksiyonu konvansiyonel lazer tedavisi ile karşılaştırılmış olup zon 1 hastalarda lazer tedavisine göre anlamlı üstünlüğü saptanmıştır, ancak bu etki zon 2 hastalarda gözlenememiştir (17). Ortalama ROP rekürrens zamanı Bevacizumab grubunda 16 hafta; lazer grubunda 6 hafta bulunmuş dolayısıyla enjeksiyon yapılan bebeklerin geç rekürrens açısından uzun dönem takip edilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Sorgulanmakta olan bir diğer husus ise VEGF'nin retinal vasküler yapılar kadar nöral dokular için de elzem olduğu ve retinanın uzun dönem fonksiyonel sonuçları incelenmesinin gerekliliğidir. Geç dönem rekürrens için düşünülen teori tam olmayan periferik vaskülarizasyon sonucu VEGF'nin üretilmeye devam etmesi ve anti VEGF göz içinde azaldıkça baskın gelen VEGF'nin geç dönem rekürrensten sorumlu olabileceğidir.

Sonuç olarak iris neovaskülarizasyonu olan, rijid pupili olan, vitre hemoajisi olan ve lazer tedavisine uygun olmayan, zon 1 ROP hastalara anti VEGF tedavi önerilmektedir. Enjeksiyonu takiben sistemik dolaşımda ortalama 8 hafta kalıp plazma VEGF'i baskıladığı bilinmektedir. Henüz tam olarak bilinmeyen ise gelişiminde VEGF rolü olan beyin, böbrek, akciğer üzerine olan sistemik ve lokal yan tesirleridir.

2.5.2.3. Ranibizumab: (Lucentis, Genentech Inc, South San Francisco, CA, US)

Ranibizumab insan VEGF-A tüm izoformlarına yüksek afinite gösteren ve Fc kısmını içermeyen 59 kilodalton ağırlığında kimerik monoklonal antikör

parçasıdır. Fc kısmı içermediği için, sistemik dolaşıma hücre aracılı transportunun daha az gerçekleştiği ve sistemik yarı ömrünün bu nedenle daha kısa olduğu; sistemik toksisitesinin daha az gözlemlendiği düşünülmektedir. Tip 1 ROP tedavisinde konvansiyonel lazer tedavisi ile 0.1 mg ve 0.2 mg Ranibizumab'ın karşılaştırıldığı ve ROP tedavisinde FDA onayı almayı hedefleyen RAINBOW çalışması ve tip 1 ROP tedavisinde 0.12 mg ile 0.20 mg Ranibizumab dozlarını karşılaştıran CARE-ROP çalışmaları halen sürmekte olan klinik çalışmalardır.

2.5.2.4. Aflibercept : (Eylea, Regeneron, Tarrytown, NY, US)

İnsan VEGF resptörleri olan VEGFR1 ve VEGFR2'nin hedef molekülü bağlama bölgelerinin insan immünglobulin G1 Fc parçası ile birleştirilerek oluşturulan 115 kilodalton ağırlığındaki füzyon proteinidir. Yaş tip senil maküla dejeneransı, diyabetik retinopati, retinal ven dal oklüzyonu için oküler kullanımı FDA onayını almıştır. Tip 1 ROP bulunan infantlarda 1 mg Aflibercept ile yapılan bir klinik araştırmada %96 oranında olumlu anatomik sonuç, %80 oranında olumlu fonksiyonel sonuç elde edilmiştir ve 1 yıllık takipte oküler veya sistemik toksisite ile karşılaşılmamıştır (56). ROP tedavisinde monoterapi ve lazer tedavisine yardımcı terapi olarak kullanımın artması, Aflibercept ile ilgili klinik araştırmaların artması ve ROP tedavisinde FDA onayı alması beklenmektedir.

2.6. PREMATURE RETİNOPATİSİNDE ARAŞTIRMA AŞAMASINDA OLAN VE OLASI GELECEK TEDAVİ STRATEJİLERİ

2.6.1. SMALL INTERFERING RNA (siRNA)

siRNA spesifik bir nükleotid sekansını hedefleyecek şekilde üretilebilmekte ve ökaryot plasmid vektörüne bağlanmaktadır. Plasmid katyonik lipozom ile sarılı durumda iken vitreus kavitesinde disemine olmakta ve internal limitan membranı penetre edip hedef gangliyon hücrelerine ulaşmaktadır. Hedef hücreye ulaştıktan sonra çift iplikli RNA yapısında girerek hedef gen ekspresyonunu spesifik ve potent şekilde inhibe etmektedir. siRNA kendisi protein içermediği için oluşan immünojenik yanıt da az olmaktadır (57). HIF-1 ve VEGFR1'e karşı üretilen siRNA'nın fare ROP modellerinde retinal neovaskülarizasyonu azalttığı, retinal VEGF ve HIF-1 α seviyesinin anlamlı azalma gösterdiği ve kapiller non perfüzyon alanının küçüldüğü gösterilmiştir (58).

2.6.2. SFİNGOZİN 1 FOSFAT ANTİKORU

Sfingozin 1 fosfat (S1P) RPE'de üretilen biyoaktif lipiddir. Patolojik anjiyogenez, vasküler geçirgenlik ve inflamatuvar cevap üzerinde etkilidir. Endotel hücre migrasyonunu ve proliferasyonu stimüle eder, hücre-hücre adezyonunu sağlar (59). VEGF etkisiyle endotel hücresindeki S1P reseptör sayısı artmaktadır. Sonepcizumab S1P'ye bağlanan monoklonal antikordur; retinaya makrofaj göçünü ve neovaskülarizasyonu azalttığı ROP hayvan modellerinde gösterilmiştir.

Sfingozin 1 fosfat defektif farelerde, gelişen damarlar etrafında perisitler gözlenmemiş ve letal hemorajilere bağlı ölümler olmuştur. Maymunlar üzerinde Sonopizumab ile yapılan toksisite çalışmalarında ise intravitreal enjeksiyondan 4 hafta sonra elektoretinografi ve fundus floresin anjiyografi normal gözlenmiş, histolojik olarak oküler toksisite gözlenmemiş (60). İskemi drumuna VEGF, PDGF gibi S1P reseptörü de artmaktadır ve VEGF endotel hücresinin S1P reseptörünü artırarak S1P'ye verilen cevabı indüklemektedir. Faz-2 sürecinde S1P'nin intravitreal Sonopizumab ile baskılanmasının patolojik neovaskülarizasyonu azaltacağı ve önümüzdeki yıllarda ROP tedavi stratejilerinden olacağı düşünülmektedir.

2.6.3. SQALAMİN LAKTAT

Skualamin laktat aminosterol grubu antianjiyogenik bir maddedir ve fizyolojik görevi hücre fonksiyonunun devamını sağlayan iyon taşıyıcıları blok etmektir (61). Hücre içerisinde birçok metabolik yolağı kalsiyum bağlayarak yöneten kalmoduline bağlandıktan sonra VEGF ve integrin ekspresyonunu inhibe ederek anjiyogenezi inhibe eder. Oküler etki için intraviteal uygulaması inefektiftir, intravenöz verilmesi gerekmektedir. Oksijen indükte fare modeli ile yapılan bir çalışmada neovaskülarizasyon oluşturulmuş farelere 1mg/kg verilen tek doz sistemik Skualamin laktat'ın yeni gelişen damarların regresyonunu sağladığı klinik olarak gözlenmiştir (62).

2.6.4. TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

VEGF transmembranöz tirozin kinaz aktiviteli reseptör aracılı etki göstermektedir. VEGF; VEGFR1 (flt1), VEGFR2 (flk1), VEGFR3 (flt4) olmak üzere 3 tip reseptöre sahiptir. ilk 2 reseptör vasküler, tip 3 reseptör ise lenfatik endotel hücresinde bulunmaktadır. ROP tedavisinde denenme aşamasında olan tirozin kinaz inhibitörleri tüm VEGF reseptörlerini inhibe etme özelliğine sahiptirler. Vatalanib tirozin kinaz aktiviteli enzimin ATP'yi bağladığı bölgeden spesifik ve geri dönüşümlü olarak bağlanarak ATP ile yarışır ve enzimi inhibe eden moleküldür ve tüm VEGF reseptörlerini bloke etme özelliğine sahiptir (63). Pazopanib de oral olarak kullanılan VEGF, PDGF reseptör blokajı yapan tirozin kinaz enzim inhibitörüdür (64). Yüksek konsantrasyonlarda tirozin kinaz aktiviteli PDGFR blokajı yapmaktadır. Potansiyel sistemik toksisiteyi azaltmak için intravitreal ya da topikal şekilde uygulanmaktadır. ROP modeli oluşturulan farelerin VEGF reseptör tirozin kinaz inhibitörü enjekte edilen gözlerinde retinal vasküler yapılar belirgin daha iyi, santral avasküler alan daha küçük ve neovasküler damar yumakları daha az bulunmuştur (65). Özellikle Vatalanib'in proliferatif retinal vasküler hastalıklarda kullanımının yaygınlaşacağı düşünülmektedir (66).

2.6.5. LOKAL EKSPRESYON İLE DEVAMLİ ANTİ VEGF SALINIMI

Adeno asosiy virüs (AAV) aracılı intravitreal gen transferi ile VEGF bağlayan molekülün intraoküler üretimi hedeflenmektedir. Patolojik

anjyogenezden sorumlu VEGF; antikor ile, çözünebilir VEGFR ile ya da VEGF reseptör inhibitörü ile kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. VEGF reseptörünün ekstraselüler kısmının Ig Fc parçasıyla birleşmesi sonucunda aynı derecede VEGF bağlayan çözünebilir proteinin vektör aracılı üretimi mümkün olmaktadır (67). Öncelikle invitro çözünebilir anti VEGF etkili hibrid molekül oluşturulmakta ve AAV ile intraoküler transfer sağlanmaktadır. AAV non patojenik, düşük toksisiteli, minimal immünojenik ve uzun süre etkili olduğu için intraoküler gen transferinde tercih edilen vektör olmaktadır. Oksijen indükte retinopati hayvan modelinde çözünebilir anti VEGF etkili hibrid molekülü intravitreal enjekte edilen farelerde kontrol grubuna göre neovaskülarizasyon anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur, tek enjeksiyon ile anlamlı klinik yarar gözlenmiştir (67).

2.6.6. DARPİNLER

DARPinler (Designed Ankyrin Repeat Proteins) rekombinan DNA teknolojisi ve protein mühendisliği ile E. coli sitoplazmasında üretilen protein yapılı molekülüdür. Antikor benzeri bağlanmayı taklit eden yeni bir rekombinant bağlayıcı protein ailesidir. İnsan VEGF proteinine çok yüksek afinite gösteren DARPinler üretmek mümkündür. Reseptör ilişkisizdir ve spesifik antikor gibi hedefe bağlanır. DARPinler hedefine oldukça spesifiktir; afinitesi, çözünürlüğü ve protein yapısına rağmen termal stabilitesi yüksek molekülüdür (68). İntravitreal uygulamasının posterior neovasküler patolojilerde; topikal uygulamasının anterior neovasküler patolojilerde etkinliği gösterilmiştir. VEGF-A DARPinlerin potent olarak anjyogenez ve vasküler sızıntıyı inhibe ettiği in

vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Mevcut tedavilerden farklı olarak dayanıklı yapısı ve yüksek potensinden ötürü likid formulasyonda ve topikal şekilde kullanılabilecek bir anti anjiyogenik ajandır.

2.6.7. İNTEGRİN ANTAGONİSTLERİ

İntegrinler, neovaskülarizasyon sürecinde endotel hücrelerinin birbiri ve perisit hücreleri ile organizasyon için gerekli olan hücre adezyon molekülleridir. Spesifik ekstraselüler matriks proteinleri için reseptör görevi görmektedirler. $\alpha\beta3$ ve $\alpha\beta5$ olmak üzere 2 tip integrin molekülü bulunmaktadır (69). Diyabetik retinopati ve ROP gibi iskemik durumlarda $\alpha\beta3$ ve $\alpha\beta5$ selektif artışı gösterilmiştir. Oküler neovasküler patolojilerde $\alpha\beta3$ integrin önemlidir. VEGF tip 2 reseptörüne bağlandıktan sonra $\alpha\beta3$ VEGFR2 ile kompleks oluşturur bu nedenle $\alpha\beta3$ blokajının VEGFR2 otofosforilasyonunu ve sinyal iletimini azaltacağı düşünülmüştür. Oksijen indükte retinopati hayvan modellerinde $\alpha\beta3$ integrinin farmakolojik blokajının neovasülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir (70). Anti VEGF ajanlara bir üstünlüğü FGF, PDGF ve EPO gibi büyüme faktörleri aracılı anjiyogenez inhibisyonu yapabilmesidir.

2.6.8. GHRELİN

Ghrelın Gastrointestinal sistem endokrin peptididir, besin alımını düzenler ve obezite ile ilişkilidir. Diyabetik retinopati hastalarında belirgin düşüklüğü proliferatif retinopatilerde aday olabileceğini düşündürmüştür. Ghrelın antiinflamatuvar, antiapoptotik ve proanjiyogenik etkilere sahiptir (71). Ghrelın'ın

IGF-1 salınımını regüle ettiği gösterilmiştir, IGF-1 de VEGF'nin reseptör aracılı etkisini potansiyalize eder. Ghrelin mide dışında retinada da üretilmektedir. Ghrelin reseptörleri en yoğun vasküler endotel hücresinde bulunur, uyarılması ile hiperoksik stres durumunda vazoproteksiyon sağlayabilir. Ghrelin ve analogları erken retinopati döneminde (Faz-1) vasküler drop out önlenmesinde kullanılabilir, Proliferatif fazda ise (Faz-2) ghrelin reseptör antagonistlerinin patolojik neovaskülarizasyonu azaltacağı düşünülmektedir. Ghrelindeki dual etki mekanizması EPO'ya benzenektedir. Uygun doz ve zamanlama yaklaşımı ile ROP tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

2.6.9. SEMAPHORIN

Avasküler retinada iskemik gangliyon hücreleri inflamatuvar sitokin olan **IL-1'e** karşı semaphorin 3a salgılar. Normoksik koşullara göre hipoksik koşullarda IL-1'in 6.8 kat arttığı gösterilmiştir. Semaphorin 3a vasküler hasara katkıda bulunur ve kimyasal bariyer oluşturarak yeni damarların iskemik retina yerine vitreusa yönelmesine yol açar; Semaphorin baskılanması ise iskemik retinanın normal damarlanmasını sağlar ve nöroretinal fonksiyonları iyileştirir. Semaphorin 3a nöropiline bağlanır ve hücre iskeletinde kollaps yaratır, VEGF ise nöropiline bağlanır ve anjiogenik etki sağlar (72). Oksijen indükte retinopati hayvan modellerinde Semaphorin antagonisti enjekte edilen gözlerde avasküler alanın küçüldüğü, patolojik neovaskülarizasyonun anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir (73).

2.7. PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Yüksek riskli Tip 1 ROP hastalarının erken tedavisine rağmen ortalama 10 vakanın 1 tanesi cerrahi ihtiyacı olan evre 4-5 ROP'a ilerlemektedir (74). ROP ilişkili RD tedavisinde geçmişten bugüne open sky vitrektomi (75), skleral çökertme (SÇ) cerrahisi (76, 77), lensektomi+vitrektomi (LV) (78) ve lens koruyucu vitrektomi (LKV) (79, 80, 81) kullanılmaktadır.

2.7.1.Skleral Çökertme (SÇ) : Vitrektominin geniş kapsamlı kullanımından önce Evre 4 ve 5 ROP tedavisinde skleral çökertme cerrahisi kullanılmaktaydı. Günümüzde Evre 4 A ROP tedavisinde LSV'nin SÇ'ye göre anatomik başarı oranının daha yüksek olduğu çeşitli karşılaştırılmalı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (80, 82, 83).

Vitrektomi ile vitreoretinal traksiyonlar rahatlamakta, üzerine gelişebilecek fibrovasküler yapı iskelesi temizlenir, vasküler aktiviteye yol açan çeşitli anjiyogenik büyüme faktörleri ortamdan temizlenir. SÇ'de ise traksiyonlar rahatlatılır. Günümüzde SÇ sadece seçilmiş vakalarda vitrektomi ile birlikte, primer vitrektominin başarısız olduğu durumlarda ya da vitrektomi ile periferik traksiyonların tam olarak rahatlatılamadığı vakalarda uygulanmaktadır.

2.7.2. Lensektomi+Vitrektomi (LV) ve Lens Koruyucu Vitrektomi (LKV):

Vitrektomi değişen derecelerde kesi ve vakum yardımıyla ridge dokusu ile lens arası, ridge dokusu ile optik sinir arası, ridge ile vitre bazı arası ve ridge dokusu boyunca olan sirkümfersiyel traksiyonel proliferasyonları diseke etmektir, vakaların çoğunda parsiyel sıvı hava değişimi yapılmaktadır. LKV ile anizometropinin indüklenmesi ve ambliyopi riski LV'ye göre daha düşük

olmaktadır ve lensin şeffaflığını vakaların %81-100'ünde idame ettirdiği gösterilmiştir (84, 85). LKV genel olarak daha avantajlı bir cerrahi olmasına rağmen periferal anterior traksiyonların rahatlatılmasında LV daha efektif bir cerrahidir. Periferal anterior traksiyonların rahatlatılması için, peroperatif görüntülemenin iyileştirilmesi için, yoğun retrolentiküler adezyonların temizlenebilmesi için lensektomi yapılması gerekli olabilmektedir.

CRYO-ROP çalışmasında Evre 4A hastalar cerrahisiz takip edildiğinde %20 hasta ancak 20/200 düzeyinde görme seviyesi elde edebilmiştir (51). LKV yapılan Evre 4A hastaların uzun dönem takiplerinde ise hastaların yarısının görme düzeyinin 20/200 ve üzerinde olduğu, %78 hastada görmenin el hareketi ve üzerinde seviyede olduğu, %12 hastada ışık persepsiyonu olmadığı tespit edilmiştir (86, 87).

Capone ve ark. Evre 4A hastalarda LKV sonucunda 1 yılın sonunda %90 oranında retinal yatışma ve ameliyat sonrası dönemde fiksasyon davranışı olduğunu bildirmişlerdir (80).

Carvounis ve ark. Daha önce her iki gözüne diod lazer fotokoagülasyon uygulanmış ve bir gözünde Evre 4A ROP gelişen LKV yaptıkları hastada LKV yapılan gözde takipler sırasında myopi gelişiminin anlamlı daha az olduğunu gözlemlemişlerdir ve bunun cerrahiden sonra lensin daha posteriora yerleşiminden kaynaklandığını düşünmüşlerdir (88).

Hubbard ve ark. LKV yaptıkları Evre 4A hastalarda %84 oranında anatomik başarı bildirmişler; %76 hastanın ameliyat sonrası fiksasyon ve takip yapabildiğini raporlamışlardır (89).

Lakhanpal ve Prenner LKV yaptıkları Evre 4A hastalarda median görme keskinliğini sırasıyla 20/58 ve 20/60 olarak bildirmişlerdir (85, 86).

Plus hastalığı olası cerrahi başarısızlığın en güçlü göstergelerinden biridir (90).

Yu ve ark. Plus hastalığı olan Evre 4A infantların cerrahi sonrası dörtte birinde ışık persepsiyonunun negatif olduğunu raporlamışlardır (91).

Evre 4B hastalarda prognoz Evre 4A'ya göre daha kötüdür. Evre 4B hastaların takibini içeren vaka serilerinin toplamında 141 gözün %12'sinde cerrahi sonrası 20/200 ve üzeri görme düzeyine ulaşılmıştır (86, 92, 93).

El rayes LKV ve LV yaptığı Evre 4B hastaların 3 yıllık takibinde her iki grupta anatomik başarı açısından fark saptamayıp %73 oranında başarı elde etmiştir (86).

Evre 5 ROP'da ne yazık ki görsel sonuçlar Evre 4 hastalara göre oldukça düşüktür ve retinal yatışma için genellikle birden fazla cerrahi gerekmektedir. Kono ve ark. Evre 5 ROP bulunan 51 hastanın 33'ünde ikinci cerrahinin gerektiğini bildirmişlerdir (94).

Cusick ve ark. cerrahi uyguladıkları 601 Evre 5 ROP infantın 24 yıllık sonuçlarını bildirmiştir, çalışmada %28 başarı, %55 başarısızlık ve %11 göz kaybı (ftizis bulbi, opak kornea) raporlamışlardır. Görme elde edilebilen hastaların %74'ünde görmenin ışık persepsiyonu düzeyinde olduğunu bildirmişlerdir (95).

Choi ve ark. Evre 5 ROP hastalarında cerrahi sonrası anatomik başarı oranını %23 olarak, %48 oranında ışık persepsiyonunun elde edildiğini, %17 hastada fiksasyon ve takip elde ettiklerini raporlamışlardır.

Evre 5 hastalardaki diğer bir sorun geç dönemde görülebilen yüksek oranda nüks RD'dir. Kondo ve ark. LV ile tedavi ettikleri Evre 5 hastalarda %22 oranında; Evre 4B hastalarda ise %5 oranında geç rekürrens gördüklerini aktarmışlardır (96).

22-26 gebelik haftalarında doğan bebeklerde atipik bir ROP formu olan Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi (APROP) gelişme meyili söz konusudur. APROP Zon 1'de plus hastalığı mevcudiyetinde 12 saat kadranı yaygınlığında düz neovaskülarizasyonla karakterizedir (49).

APROP klasik ROP evreleri şeklinde ilerlemeden hızlıca Evre 5'e ilerlemeye meyillidir, uygun lazer fotokoagülasyon ile ablatif tedaviye rağmen progresyon gösterebilen agresif bir ROP türüdür (97). ETROP çalışmasında tüm ROP vakalarının %12'sinde RD gözlenirken; APROP vakalarının %45'inde dekolmana ilerleyiş bildirilmiştir (97, 98).

Azuma ve ark. APROP vakalarında LV grubunun LKV grubuna göre daha iyi anatomik sonuçlarının olduğunu; LKV grubunun tamamının rekürrens gösterdiğini, LV grubunun tamamının ise anatomik başarı gösterdiğini gözlemlemiştir (99).

APROP'a sekonder Evre 4A ve Evre 4B ROP gelişen 103 göz üzerinde yapılan başka bir çalışmada sonuç görme keskinliğinin ROP evresinden ziyade fibrovasküler dokunun yaygınlığına bağlı olduğu belirtilmiş ve fibrovasküler dokunun vitreus bazına ulaştığı vakalarda postoperatif foveal formasyonun daha kötü olduğu gösterilmiştir (100).

Nishina ve ark. fundus florosein anjiyografi kullandıkları çalışmalarında proliferatif doku etrafındaki vitreusun vitrektomi ile temizlenmesinin vasküler aktiviteyi hızlıca azalttığını gözlemlemişlerdir (101).

ROP cerrahi tedavisinde güncel diğer bir konu ise hastalık vasküler aktif iken cerrahi yapmak yerine anti-VEGF ajanlar ile vasküler aktiviteyi sakinleştirdikten sonra cerrahi yapılması düşüncesidir çünkü cerrahinin sonucunu etkileyen önemli parametrelerden birisi vasküler aktivitedir ve anti-VEGF sonrası cerrahi başarısı vasküler aktivite azaldığı için artabilmektedir (80, 102, 103).

Dokuz hastada Evre 4A, 2 hastada Evre 4B ROP bulunan ve İntravitreal Bevacizumab (IVB) enjeksiyonundan bir hafta sonra gerçekleştirilen vitrektomi cerrahisinin 8.5 aylık takibinde tüm gözlerde anatomik başarı elde edilmiş olup, 1 gözde vitreus hemorajisi nedeniyle recerrahi ihtiyacı doğmuştur (104).

IVB enjeksiyonu sonrası bazı hastalarda retina dekolmanının eksudatif komponenti anlamlı azalabilmektedir, nadir olarak ise IVB sonrası vitrektomiye gerek olmadan regresyon olabilmektedir ve sebebi tam olarak bilinmemektedir (104).

Gözlemler sonrası APROP vakalarında VEGF seviyelerinin normalden daha yüksek olduğu bilinmektedir ve özellikle bu olgularda cerrahi öncesi IVB enjeksiyonunun cerrahiye yardımcı olabileceği, ameliyat süresini kısaltabileceği ve postoperatif başarı oranlarını yükseltebileceği düşünülmektedir.

Xu ve ark. vasküler aktif Evre 4 hastaların bir kısmında preoperatif 1 hafta önce IVB enjeksiyonu yapmış, enjeksiyon yapılan grupta ortalama cerrahi süresini daha kısa bulmuş ve tüm hastalarda anatomik başarı sağlamışken; kontrol

grubunda %70 oranında anatomik başarı elde etmişlerdir. IVB enjeksiyonu yapılan grupta %88 hastada patern vizyon elde edilmişken; kontrol grubunda %30 hastada patern vizyon elde etmişler (105).

Ancak preoperatif IVB enjeksiyonu ile ilgili dikkat edilmesi gereken diğer bir husus ise vitre boşluğuna uzanan neovasküler doku arttıkça IVB sonrası VEGF/ TGF- β oranının TGF- β lehine bozulması sonucu fibrotik doku artışı ile traksiyonel retina dekolmanında progresyon ve bazı vakalarda regmatojen komponentin ilaveten gelişebilmesidir. Cerrahi zamanlaması bu vakalarda oldukça önemlidir ve bu IVB ilişkili en ciddi potansiyel komplikasyondur.

ROP tedavisinde vitrektomi uygulanmış hastalarda postoperatif dönemde karşılaşılabilecek önemli bazı komplikasyonlar; oküler hipertansiyon, glokom, katarakt, korneal opasite ve strabismustur. Choi ve arkadaşları Evre 4 B ve Evre 5 hastalarda postoperatif takipler sırasında %33 hastada glokom, %29 hastada korneal opasite, %19 hastada katarakt ve %38 hastada strabismus gözlemlemişler (106). Oküler hipertansiyon ve glokom LV grubunda LKV grubuna göre daha sık görülen bir komplikasyondur (107).

ROP vakalarında cerrahi sonrası başarıyı etkileyen önemli komplikasyonlardan biri vitreus hemorajisi gelişimidir. Postoperatif erken dönemdeki intraoküler hemoraji birçok büyüme faktörü içermektedir ve bu faktörler postoperatif fibrovasküler proliferasyonu uyarak cerrahi başarısızlık nedeni olabilmektedir. Yu ve ark. postopratif dönemde persepsiyon negatif

hastaların vitreus hemorajisi ile komplike olan hastalar olduğunu gözlemlemişlerdir (91).

Nüks ve cerrahi başarısızlığın erken dönemde fibröz dokunun reprodüfasyonu ile; geç dönemde ise persistan traksiyon nedeniyle olduğu düşünülmektedir, bu nedenle traksiyon yapan membranların iatrojenik yırtık yaratmamaya özen göstererek olabildiğince rahatlatılması önerilmektedir (91).

Evre 4 ve 5 ROP vakaları ve cerrahileri ile ilgili verilerin büyük kısmı retrospektif vaka serilerine dayanmaktadır, randomize değildir ve cerrahi zamanı değişebilmektedir. Genel olarak ileri evre ROP vakalarında cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve tarama protokolündeki standardizasyon sonucunda daha iyi görsel sonuçlara ulaşabilmekteyiz. Genel olarak Evre 4A diğer iki evreye göre daha iyi prognoz taşımaktadır. Evre 4B ve 5 hastalardaki elde edilebilen iyi anatomik sonuca rağmen kötü görsel sonuçlar geriye dönüşümsüz fotoreseptör hasarı ve/veya görme yollarındaki hasara bağlanmaktadır.

Sonuçta primer SC günümüzde nadiren uygulanmaktadır. Hastalığın evresine, periferik anterior traksiyonların derecesine, retrolentiküler adezyon varlığına, preoperatif- intraoperatif lensin şeffaflığına ve vizualizasyona, APROP varlığına göre lensektomi ile beraber yada lens koruyucu olarak vitrektomi cerrahisi ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2011- Mayıs 2016 yılları arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde evre 4-5 prematüre retinopatisi (ROP) tanısı ile vitreoretinal cerrahi (VRC) uygulanan olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

En az 3 ay takibi olan hastalar çalışmaya alındı. Cerrahi geçirmiş ve postoperatif kontrolleri yapılmış ancak 3 aydan önce ex olmuş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların şehir içi/şehir dışı başvuru durumları, doğum haftası, doğum ağırlığı, hastalık evresi, plus hastalığı varlığı, preoperatif tedavi öyküsü, bilateralite durumu, cerrahinin uygulandığı gestasyonel hafta, uygulanan cerrahi yöntem, postoperatif anatomik ve fonksiyonel başarı durumu, başarısız hastalarda ne oranda ftizis bulbi ve lökokori geliştiği, peroperatif ve postoperatif komplikasyon varlığı, ek cerrahi ihtiyacı ve evrelere göre ortalama cerrahi sayısı, toplam takip süresi not edildi. Takip süresince ortaya çıkan sistemik patolojilerin mevcudiyeti kaydedildi.

Evrelendirmede uluslararası ROP sınıflandırma sistemi (ICROP) kullanıldı (49). Gözler evresine göre 3 ayrı grupta (evre 4A, 4B ve 5) değerlendirildi. Preoperatif tedaviler; intravitreal (IVT) anti vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonu, laser fotokoagülasyon (LFK) tedavisi ve bu iki tedavinin kombinasyonu olarak gruplandırıldı. Hastalık evresine göre uygulanmış cerrahiler; lens koruyucu vitrektomi (LKV) ve lensektomi+vitrektomi (LV) olarak; cerrahi esnasında evre ve patolojinin lokalizasyonuna göre giriş yeri pars plikata, limbal ve iris kökü olarak gruplandırıldı. Tüm gözlerde mümkün olduğunca LKV cerrahisi

uygulanmaya çalışılmış olup lens arka kapsülüne ulaşan yoğun anterior traksiyon veya periferik traksiyonel membranların varlığında vitrektomi cerrahisine lensektomi ilave edilmiştir. Evre 4 ve 5 hastalarda ne oranda LKV, ne oranda LV yapıldığı, farklı cerrahi yöntem uygulanan hastaların demografik özellikleri arasında fark olup olmadığı, postoperatif anatomik başarı durumları ve morbidite oranları arasında fark olup olmadığı (glokom, afaki koreksiyonuna uyum, katarakt gelişimi, korneal opasite, strabismus, vitreus hemorajisi gelişimi), rezidüel traksiyonel retina dekolmanı (RD) oranları, yaşlarına uygun görme değerlendirmeleri, ek cerrahi ihtiyacının olup olmadığı, takipler sırasında fitizis bulbi gelişip gelişmediği ve vitrektomi esnasındaki giriş yerleri (limbal, pars plikata, iris kökü) açısından incelendi. Evre 4A ve 4B hastalarda bu yönlerden fark olup olmadığı; Evre 5 hastalarda lökokori mevcudiyeti ve ortalama cerrahi sayısı ayrıca not edildi. Postoperatif başarı anatomik ve fonksiyonel başarı olarak değerlendirildi. Anatomik başarı; tam, kısmi başarı veya başarısızlık olarak gruplandırıldı. Anatomik tam başarı postoperatif son kontrolde retinanın tamamen yatışık olması, kısmi başarı retinanın kısmen yatışık olması (makula yatışık ise kısmi maküler başarı, ekstramaküler retina yatışık ise ekstramaküler başarı), başarısızlık ise total retina dekolmanı varlığı olarak tanımlandı. Genel anatomik başarı durumu kaydedildikten sonra literatürde olduğu gibi ve çalışmanın ana amacı olan evrelere göre başarı durumu tanımlandı. Buna göre Evre 4A gözler için makulada distorsiyonun olmadığı yada minimal olduğu tam anatomik yatışma, Evre 4B için tam anatomik yatışma ve/veya arka kutup yatışık kaldığı periferik lokalize retina dekolmanı, Evre 5 için tam anatomik yatışma, arka kutup yatışık kalması

yada ambulator görme sağlayan periferik retinal yatışık alanın bulunması başarılı anatomik sonuç; total retina dekolmanı tüm evreler için başarısız anatomik sonuç olarak başarı ve başarısızlık kategorileri oluşturuldu. Fitizis bulbiye gidiş kozmetik başarısızlık, total retina dekolmanına rağmen ciddi fitizis ve lökokori olmaması fonksiyonel başarısızlık olarak kabul edildi. Tüm yaş gruplarında nistagmus ve şaşılık mevcudiyeti değerlendirildi, bir yaş üzeri elde edilebilen (başarısız ve ekstramakuler başarı grubu hariç) tüm hastaların refraksiyon değerleri kaydedildi. Görme düzeyleri 0-1 yaş arasında ışık obje takibi; 1-2 yaş arasında yürümeye başlayıp başlamaması, küçük obje fiksasyonu ve takibi, oyuncaklara uzanıp uzanmadığı, bağımsız hareket kabiliyeti; 2-3 yaş arasında Lea sembolleri ile; 3-4 yaş arasında E eşeli (olmadığı takdirde Lea sembolleri ile) ile ve 4 yaş üzeri çocuklarda E eşeli, ETDRS harfleri ile değerlendirildi. Bir-iki yaş grubunda küçük obje takibi ve 2 yaşından daha büyük hastalarda ambulator görme seviyesi olan snellen 20/2000 (logmar 1.80) ve üzerindeki görme düzeyi fonksiyonel başarılı görme düzeyi olarak tanımlandı.

Doğum haftasının (özellikle 28 hafta altı ve üstü doğan bebekler açısından) ve doğum ağırlığının (özellikle 1000 gram altı ve üstü doğan bebekler açısından) anatomik ve fonksiyonel başarıya etkisi Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldı.

Plus hastalığı varlığının genel anatomik ve fonksiyonel başarıya etkisi, postoperatif vitreus hemorajisi gelişme oranı ile korelasyonu ve Plus hastalığı olmayan grupla karşılaştırması Fisher'in Kesin Testi kullanılarak gerçekleştirildi.

Preoperatif tedavi alan ve almayan hastaların anatomik ve fonksiyonel başarı oranı açısından karşılaştırması Fisher'in Kesin Testi ile yapıldı.

Preoperatif anti-VEGF enjeksiyonu alan ve almayan hastalarda postoperatif vitreus hemorajisi gelişimi ve rekürrens oranları açısından fark olup olmadığı, preoperatif dönemde herhangi bir tedaviyi alan ve hiçbir tedaviyi almayan gözler arasında postoperatif vitreus hemorajisi gelişimi açısından fark olup olmadığı Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi araştırıldı.

Preoperatif LFK tedavisi alan ve almayan hasta grupları arasında ve yalnız LFK tedavisi ile LFK + anti-VEGF tedavisi alanların refraksiyon değeri açısından fark olup olmadığı; LFK tedavisi alan ve almayan gruplarda LKV cerrahisi oranları açısından fark olup olmadığı Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi yardımıyla karşılaştırıldı.

LKV uygulanan gözlerde takip süresince hangi oranda lensin saydamlığını devam ettirdiği; hangi oranda katarakt geliştiği değerlendirildi.

LV grubu ile LKV grubu arasında glokom gelişimi açısından fark olup olmadığı ve glokom gelişen hastaların cerrahi gereksinim oranları değerlendirildi. Postoperatif vitreus hemorajisi gelişen hastalar arasında peroperatif arka hyaloidin ayrılabilirdiği ve ayrılamadığı hastalar arasında anatomik başarı oranı, vitreus hemorajisinin spontan çekilip (çekilirse süresi) çekilmeme durumu ve reoperasyon gereksinimi açısından fark olup olmadığı kaydedildi.

Peroperatif iatrojenik retinal yırtık/diyaliz gelişimi, bu hastalarda kullanılan tampon maddeler ve anatomik başarı oranları not edildi. Peroperatif yırtık

gelişiminin cerrahinin hangi aşamasında olduğu ve yırtık gelişim aşamasının evrelere göre farkedip farketmediği incelendi.

Postoperatif takipler sırasında başarılı grupta takip süresi uzadıkça anatomik başarı oranında değişim olup olmadığı incelendi.

Peroperatif ve postoperatif komplikasyon gelişen hastalar; diğer hastalar ile cerrahi sayısı, anatomik ve fonksiyonel başarı oranları açısından karşılaştırıldı.

3.1. Cerrahi teknik

Tüm olgular genel anestezi altında aynı cerrah tarafından (ŞÖ) opere edildi. Cerrahi öncelik daha ciddi evre ROP bulunan göze verildi, iki gözün benzer evre ve aciliyeti bulunması durumunda bilateral simultane cerrahi gerçekleştirildi. Cerrahi başlangıcında tüm yüz %10, oküler yüzey %5 povidon iodine ile temizlendikten sonra cerrahi uygulanacak tarafa steril drape örtüldü. Bilateral simultane cerrahi uygulanacak hastalarda takip eden göze geçiş sırasında yeni bir hastaya başlarcasına tüm cerrahi aletler ve BSS yenilendi, cerrahi ekip baştan yıkanarak giysi değiştirdi. Giriş yerleri her gözde retinal patolojinin anteriora uzanımına göre retinal hasardan kaçınılacak şekilde seçildi. Anteriora doğru periferik retinal traksiyonu ve yer değiştirmesi belirgin olmayan gözlerde pars plikatadan (limbusun 1.5 mm gerisi), anterior retinayı ilgilendiren periferik membranları yoğun olan gözlerde iris kökünden, lökokori şeklinde gelen evre 5 gözlerde ise iris kökü veya limbal giriş tercih edildi. Pars plikata giriş yapılacak gözlerde cerrahiye lateral kantotomi uygulanarak başlandı. İnfüzyon, ön kamara maintainer veya 20G 4 mm infüzyon kanülü ile sağlandı. Anterior retinal patolojisi

belirgin olmayan bazı gözlerde ise 23G kanül kullanıldı. Diğer girişler 23G MVR bıçakla yapıldı ve sadece belirgin anterior retinal traksiyonu olmayan gözlerde kanüller kullanıldı. Optik sinir başından veya Ridge'den santrale, perifere, lens arkasına uzanan membranlar forceps, vitrektör, yatay ve dikey makaslar yardımıyla retinal dokudan olabildiğince diseke edildi ve retinal traksiyonlar retinal yırtık riskine girmeden mümkün olduğunca rahatlatıldı. Bu esnada vitreus ve membranları görebilmek için tekrarlayan intravitreal triamsinolon enjeksiyonları yapıldı. Mümkün olduğunca arka hyaloidin ayrılması için girişimde bulunulmakla birlikte asla ısrarcı olunmadı. Mecbur kalınmadıkça lensektomiden kaçınıldı. Periferik anterior traksiyonların rahatlatılması, peroperatif görüntülemenin iyileştirilmesi, yoğun retrolentiküler adezyonların temizlenmesi gereken vakalarda lensektomi de cerrahiye eklendi. İatrojenik yırtık gelişen vakalarda yırtık yoğun proliferasyonların olmadığı, sakın bir alanda ise etrafındaki membranlar ve vitreus bağlantıları olabildiğince temizlenerek cerrahiye devam edildi ve tamponad olarak gaz kullanıldı. İatrojenik yırtık çok proliferasyon olan bir bölgede gerçekleşmişse cerrahiye son verildi. Vasküler olarak aktif olup cerrahi esnasında hemoraji gelişen vakalarda göz içi basıncını arttırma, endodiatermi veya laser yardımıyla hemoraji kontrolü sağlandı. Postoperatif hemoraji önemli bir sorun olduğu için cerrahi esnasında veya sonunda hipotoniye izin verilmedi ve çoğu vakada sıvı hava değişimi gerçekleştirildi. Cerrahinin sonunda tüm sklerotomiler ve konjonktiva 8/0 vikril ile sütüre edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

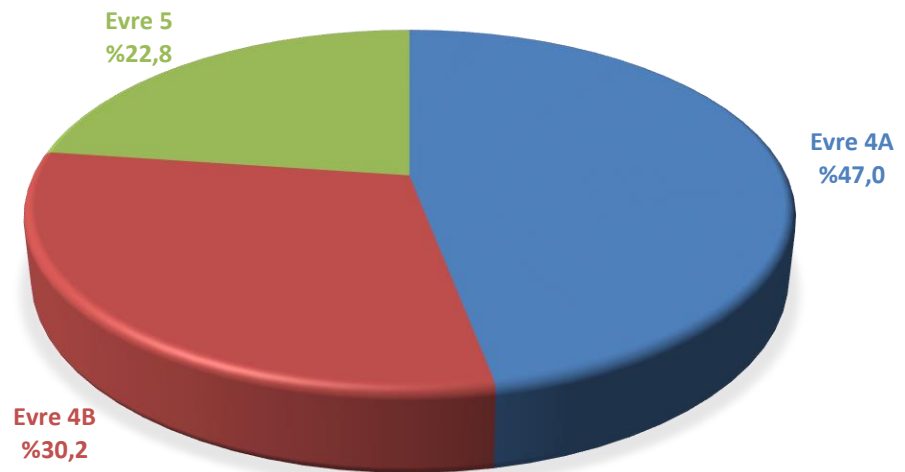
Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda ise Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik bonferroni düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 125 ROP tanılı hastanın 180 gözü incelendi ve 110 hastanın 162 gözünün çalışma kriterlerini karşıladığı görüldü. Araştırmaya dahil edilen hastaların 55'i (%50) erkek, 55'i (%50) kız bebek olup ortalama doğum haftası 28.4 ± 2.7 (23-35) ve ortalama doğum ağırlığı 1184.5 ± 406.4 (580-2580) gramdı.

Bebeklerin 29'unda sadece sağ göz, 31'inde sadece sol göz, 51'inde ise bilateral VRC gereksinimi vardı. Bilateral cerrahi gerektiren gözlerin 22'sinde farklı seanslarda, 29'unda aynı seansda bilateral cerrahi yapıldı.

Araştırma kapsamında incelenen gözlerin 76'sı (%46.9) evre 4A, 49'u (%30.2) evre 4B ve 37'si (%22.8) evre 5 ROP idi. Gözlerin 102'sinde (%63) Plus hastalığı mevcuttu. Gözlerin 56'sında (%34.5) zon-1'de, 106'sında (%65.5) zon-2'de ROP mevcuttu.



Grafik 1. Evrelerin dağılım yüzdeleri

İncelenen gözlerin 36'sı (%22.2) daha önce hiçbir tedavi almazken; 71'i (%43.8) Lazer fotokoagülasyon (LFK), 5'i yalnız anti-VEGF (%3.2), 50'si ise (%30.8) LFK ile kombine anti-VEGF tedavisi almıştı.

Cerrahilerin postmenstrüel ortalama 43.7 ± 7.9 (32-84) haftada gerçekleştirildiği görüldü. Evre 4B hastaların daha geç dönemde cerrahi geçirdikleri saptandı. Evre 5 hastalarda Plus hastalığının daha yüksek oranda mevcut olduğu, Evre 4A hastalarda tedavi almayan gözlerin daha az olduğu gözlemlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin evrelere göre değişimi

	Evre 4A	Evre 4B	Evre 5	<i>p</i>	Toplam
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	39 (51.3)	27 (55.1)	20 (54.1)	0,910*	86 (53.1)
Kız	37 (48.7)	22 (44.9)	17 (45.9)		76 (46.9)
Toplam	76(47.0)	49(30.2)	37(22.8)		162(100)
Doğum Haftası, ort±SD (min-maks)	28.5±2.7 (23-35)	28.2±2.6 (24-35)	28.2±2.8 (23-35)	0,525**	28.4±2,7 (23-35)
Doğum Ağırlığı (gram), ort±SD (min-maks)	1240±437 (600-2500)	1131±411 (600-2580)	1140±317 (580-2000)	0,316**	1184±406 (580-2580)
Cerrahi Uygulanan Postmenstrüel Hafta, ort±SD (min-maks)	41.7±5.4 (33-64) ^b	46.7±9 (36-84)	43.8±9.5(32-76)	<0,001**	43.7±7.9 (32-84)
Lateralite, n (%)					
Sağ	13 (23,2)	9 (28,1)	8 (33,3)	0,620*	30 (26.8)
Sol	14 (25,0)	10 (31,3)	8 (33,3)		32 (28.6)
Bilateral	29 (52,8)	13 (40,6)	8 (33,3)		50 (44.6)
Plus Hastalığı					
Var	50 (65.8)	24(49)	28(75.7)	0,031*	102 (63.0)
Yok	26 (34.2)	25(51)	9(24.3)		60 (37.0)
Zon					
1	18 (23.7)	18 (36.7)	20 (54.1)	0,006*	56 (34.6)
2	58 (76.3)	31 (63.3)	17 (45.9)		106 (65.4)
Preoperatif Tedavi, n (%)					
Tedavisiz	6 (7.9)	16(32.7)	14(37.8)	0,006*	36 (22.2)
Lazer	38 (50)	18(36.7)	15(40.5)		71 (43.8)
Lazer+ anti-VEGF	29 (38.2)	14(28.6)	7(18.9)		50 (30.9)
Anti-VEGF	3 (3.9)	1 (2)	1(2.7)		5 (3.1)

%, Yüzde; *Pearson Ki-Kare Testi; **Kruskal Wallis Testi

^bPost-hoc ikili karşılaştırmada "Evre 4b" ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Tedavi yöntemleri arasında 101 göze (%62.3) pars plikata LKV, 45 göze (%27.8) iris kökü giriş ile LV, 16 göze (%9.9) limbal giriş ile LV cerrahisi uygulandı. Evre 4A gözlerde Pars Plikata LKV, evre 5 gözlerde iris kökü girişli LV'nin daha yüksek oranda uygulandığı saptandı.

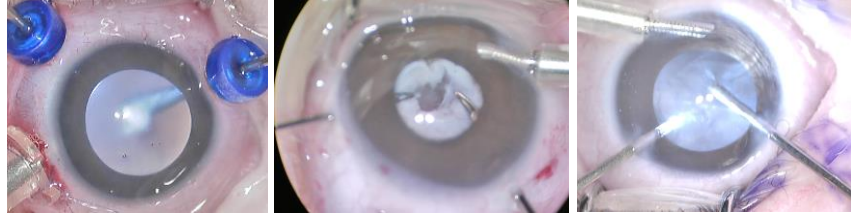
Cerrahi esnasında gözlerin 77'sinde (%47.5)'inde AVD indüklenebilirken 85'inde (%52.5) sıkı yapışık olan arka hyaloidin ayrılması sağlanamadı ve kalan vitreus olabildiğince tıraşlandı. Evre 4A gözlerde AVD indüklenmesi anlamlı daha yüksek oranda saptanırken, evre 5 gözlerde AVD indüklenmesi diğer evrelere göre daha düşük oranda idi. Cerrahi sonunda kullanılan tampon madde; 41 gözde (%25.3) BSS, 7 gözde (%4.3) viskoelastik madde, 108 gözde (%66.7) hava, 6 gözde (%3.7) gaz idi.

İncelenen gözlerin 31'ine (%19.5) ortalama 25.8 ± 55.1 hafta sonra, (ortanca 6.1- 260 hft) 2. cerrahi uygulandı. 2. cerrahi uygulanan 31 gözün 19'u (%61.3) postoperatif vitreus hemorajisi nedeniyle, diğerleri traksiyonları daha da azaltabilmek amacıyla uygulandı. Bunların %74.2'sine LKV, %25.8'ine LV cerrahisi uygulandı. 2. cerrahi uygulanan gözlerde tampon madde olarak 7 gözde (%22.6) BSS, 21 gözde (%67.7) hava, 2 gözde (%6.5) gaz ve evre 5 olan 1 gözde (%3.2) silikon kullanıldı. Göz başına ortalama cerrahi sayısı 1.19 bulundu (193/162). Evre 4A 76 gözde 89 cerrahi (1.17), evre 4B 49 gözde 58 cerrahi (1.18), evre 5 37 gözde 46 cerrahi (1.24) gerçekleştiği gözlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Cerrahi yaklaşımın evrelere göre değişimi

	Evre 4A n(%)	Evre 4B n(%)	Evre 5 n(%)	<i>p</i> *	Toplam n(%)
İlk Cerrahi Tedavi (toplam)	76 (47.0)	49 (30.2)	37 (22.8)		162 (100)
Pars Plikata LKV	64(84.2)	24(49)	13(35.1)		101 (62.3)
İris kökü giriş ile LV	9(11.8)	19(38.8)	17(45.9)	<0,001	45 (27.8)
Limbal giriş ile LV	3(4.0)	6(12.2)	7(18.9)		16 (9.9)
Preop AVD					
Perop AVD (+)	46(60.5)	24(49)	7(18.9)		77 (47.5)
Perop AVD (-)	30(39.5)	25(51)	30(81.1)	<0,001	85 (52.5)
İatrojenik Yırtık					
İatrojenik yırtık (-)	71(93.4)	43(87.8)	31(83.8)		145 (89.5)
İatrojenik yırtık (+)	5 (6.6)	6(12.2)	6(16.2)	0,065	17 (10.5)
AVD indüksiyonu	1(33.3)	2(66.7)	0		3
Membranotomi esnasında	4(57.1)	3(42.9)	0	0.006	7
Sklerotomi esnasında	0	1(14.2)	6(85.8)		7
İlk Cerrahide Tampon Madde					
Hava	54(71.1)	32(65.3)	22(59.5)		108(66.7)
BSS	17(22.4)	12(24.5)	12(32.4)		41(25.3)
Viskoelastik madde	1(1.3)	3(6.1)	3(8.1)	0,359	7(4.3)
Gaz	4(5.3)	2(4.1)	0		6(3.7)
İkinci cerrahi	13 (42.0)	9 (29.0)	9 (29.0)		31 (100)
LKV	11 (84.6)	8 (88.8)	4 (44.4)		23 (74.2)
LV	2 (15.4)	1 (11.1)	5 (55.5)	0,052	8 (25.8)
Toplam cerrahi sayısı	89(46.1)	58(30)	46(23.9)		193(100)
Göz başına cerrahi oranı	(86/79)1.17	(58/49)1.18	(46/37)1.24		(193/162) 1.19
İki cerrahi arası süre (hft), ortalanca(min-max)	6(2-64)	8(1-182)	6(2-260)	0,791	6(1-260)
İkinci Cerrahide Tampon Madde					
Hava	10(76.9)	6(66.7)	5(55.6)		21(67.7)
BSS	2(15.4)	2(22.2)	3(33.3)		7(22.6)
Gaz	1(7.7)	1(11.1)	0	0,612	2(6.5)
Silikon	0	0	1(11.1)		1(3.2)

*Pearson Ki-Kare Testi



Resim 2. Sırasıyla pars plikata, iris kökü ve limbal giriş örnekleri

Hastalar ortalama 22.7 ± 15.4 ay (ortanca 20 ay, 3- 60 ay) takip edildi.

Evre 4A gözler arasında birinci yıl takibini tamamlayan 76 gözden 65'inde (%85.5), ikinci yıl takibi devam eden 48 gözden 44'ünde (%91.7), üçüncü yıl takibini tamamlayan 24 gözden 23'ünde (%95.8), dördüncü yıl takibini tamamlayan 10 gözden 9'unda (%90) anatomik başarı sağlandığı gözlemlendi.

Evre 4B gözler arasında birinci yıl takibini tamamlayan 49 gözden 33'ünde (%67.3), ikinci yıl takibi devam eden 36 gözden 25'inde (%69.4), üçüncü yıl takibini tamamlayan 19 gözden 11'inde (%57.9), dördüncü yıl takibini tamamlayan 13 gözden 8'inde (%61.5) anatomik başarı sağlandığı gözlemlendi.

Evre 5 gözler arasında birinci yıl takibini tamamlayan 37 gözden 11'inde (%29.7), ikinci yıl takibi devam eden 21 gözden 6'sında (%28.6), üçüncü yıl takibini tamamlayan 17 gözden 5'inde (%29.4), dördüncü yıl takibini tamamlayan 10 gözden 3'ünde (%30) anatomik başarının sağlandığı gözlemlendi.

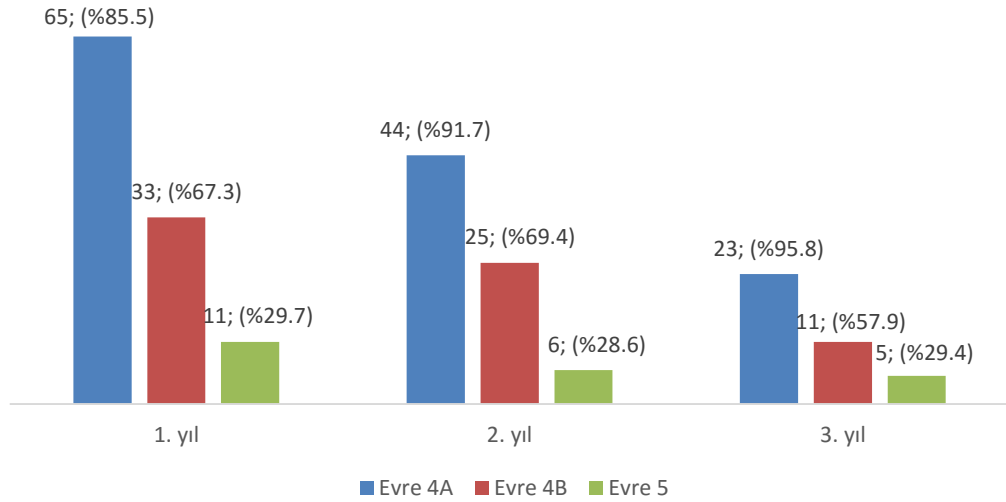
İlk 3 sene takipleri sırasında evre 4A gözlerde anatomik başarı oranının anlamlı daha yüksek, evre 5 gözlerde ise daha düşük olduğu saptandı (Pearson Ki-Kare Testi; sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Anatomik başarının yıllara ve evrelere göre dağılımı

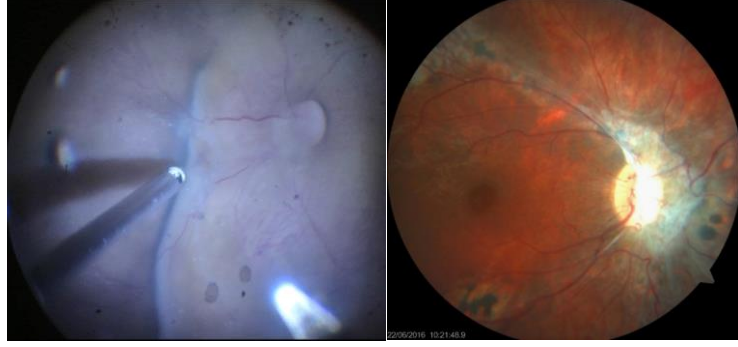
	Evre 4A	Evre 4B	Evre 5	p	Toplam
Postoperatif 1. yıl takip sonucu					
Anatomik başarı	76 (47.0)	49 (30.2)	37 (22.8)	<0,001*	162 (100)
Başarısız	65 (85.5)	33 (67.3)	11 (29.7)		109(67.3)
	11 (14.5)	16 (32.7)	26 (70.3)		53(32.7)
Postoperatif 2. yıl takip sonucu					
Anatomik başarı	48 (45.7)	36 (34.3)	21 (30.0)	<0,001*	105 (100)
Başarısız	44 (91.7)	25(69.4)	6(28.6)		75(71.4)
	4 (8.3)	11(30.6)	15(71.4)		30(28.6)
Postoperatif 3. yıl takip sonucu					
Anatomik başarı	24 (40.0)	19 (31.6)	17 (28.4)	<0,001*	60 (100)
Başarısız	23 (95.8)	11 (57.9)	5 (29.4)		39(65.0)
	1 (4.2)	8 (42.1)	12 (70.6)		21(13.0)
Takip Süresi (ay), ort±SD (min-maks)	21±13.5	25.3±17	22.7±16.5	0.515**	22.7±15.4

*Pearson Ki-Kare Testi; **Kruskal Wallis Testi

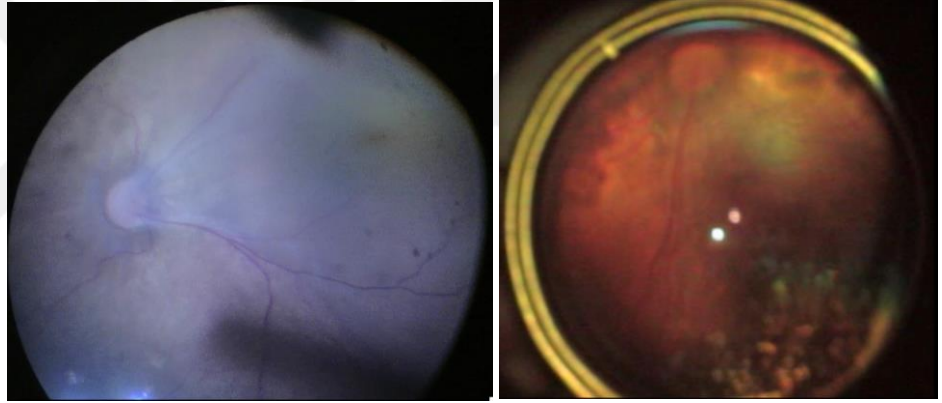
Evrelerin Yıllara Göre Anatomik Başarı Yüzdesi



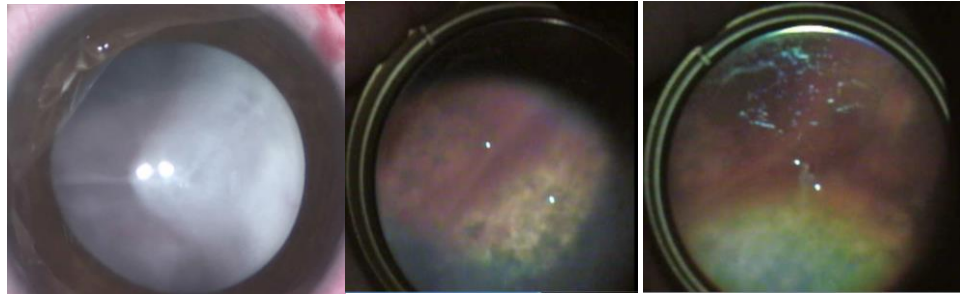
Grafik 2. Anatomik başarının takipler sırasındaki dağılımı



Resim 3. LKV ile anatomik ve fonksiyonel başarı sağlanan evre 4A olgunun peroperatif ve postoperatif 50. ay takibinde fundus görüntüsü. Son muayenede görme düzeyi 0.2 (refraksiyon-3.25 -1.50 aks 176)



Resim 4. Anatomik ve fonksiyonel başarı sağlanan evre 4B olgunun peroperatif ve postoperatif görüntüsü



Resim 5. Evre 5 ROP nedeniyle cerrahi uygulanan gözün preop (en sol) ve 28 ay takip sonrası postop fundus görüntüleri. Ambulatuvar görme düzeyine (1 mps-20/2000) ulaşılabilmiştir.

Hastaların fonksiyonel başarıları yaş gruplarına göre değerlendirildi. Buna göre cerrahi uygulanmış 162 gözün 107'sinde (%66.0) ilk 1 yaşta ı ışık obje takibi (IOT) olduğu gözlemlendi. Evre 4A 76 gözden 64'ünde (%84.2), Evre 4B 49 gözden 33'ünde (%67.3), Evre 5 37 gözden 10'unda (%27.0) birinci yılda IOT mevcut olduğu gözlemlendi.

Cerrahi uygulanıp ikinci yıl takiplerini dolduran 106 gözün 71'inde (%67) küçük obje takibi yaptığı, oyuncakla oynadığı ve bağımsız hareket edebildiği gözlemlendi. Evre 4A 49 gözden 45'inde (%91.8), Evre 4B 34 gözden 21'inde (%61.8), Evre 5 23 gözden 5'inde (%21.7) küçük obje takibi yaptığı, oyuncakla oynadığı ve bağımsız hareket edebildiği gözlemlendi. İlk 2 yıllık takiplerini dolduran hastalarda evre 4A gözlerde fonksiyonel başarı anlamlı yüksek, evre 5 gözlerde ise anlamlı düşük olduğu saptandı (Pearson Ki-Kare Testi; $p < 0,001$).

Üçüncü yıl ve üzerinde takipleri devam eden hastalarda ambulator görme (yaklaşık 1mps, snellen $\geq 20/2000$) seviyesine ulaşılması fonksiyonel başarı olarak kabul edildi. Üçüncü yıl takiplerini dolduran hastaların fonksiyonel görmeleri Lea eşeli ile değerlendirildi. Toplam 35 gözün ortalama görme keskinliği 1.16 ± 0.3 (0.52-1.80) logMAR (20/320-20/250) olup, 12 gözde (%34.2) $\geq 20/200$ görme düzeyine ulaşıldı (evre 4A %37.5, evre 4B %30). Evre 4A 24 gözden tamamı (%100), Evre 4B 10 gözden tamamı (%100) ve Evre 5 1 göz (%100) ambulator görme seviyesi olan yaklaşık 1mps, snellen $\geq 20/2000$ görme düzeyine ulaştı.

Dördüncü yıl takiplerini dolduran hastaların fonksiyonel görmeleri Lea veya E eşeli ile değerlendirildi. Toplam 13 gözün ortalama görme keskinliği 1.04 ± 0.42 (0.52-1.80) logMAR (20/250-20/200) olup 8 gözde (%61.5) $\geq 20/200$ görme

düzeyine ulaşıldı. Evre 4A 9 gözden tamamı, Evre 4B 4 gözden tamamı ambulator görme seviyesi olan yaklaşık 1mps, snellen $\geq 20/2000$ görme düzeyine ulaştı.

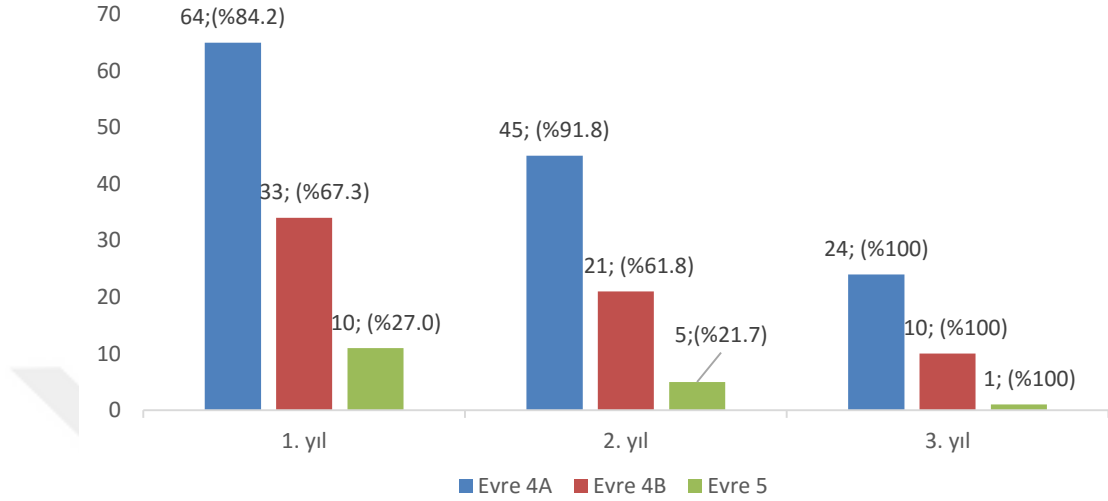
Beşinci yıl takiplerini dolduran sadece 3 hastamız vardı. Fonksiyonel görmeleri E eşeli ile değerlendirildi. Beşinci yıl takiplerini dolduran 3 gözün görme düzeyleri sırasıyla 1.3 logMAR (20/400), 1 logMAR (20/200) ve 0.6 logMAR (20/80) olup 2 gözde (%66.7) $\geq 20/200$ görme düzeyine ulaşıldı. Evre 4A 2 gözden tamamı ve Evre 4B 1 göz ambulator görme seviyesi olan $\geq 20/2000$ görme düzeyine ulaştı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Fonksiyonel başarının yıllara ve evrelere göre dağılımı

0-1 Yaş Görme Düzeyi	Evre 4A	Evre 4B	Evre 5	<i>p</i> *	Toplam
N	76 (47.0)	49 (30.2)	37 (22.8)	<0,001	162 (100)
IOT (+)	64 (84.2)	33 (67.3)	10 (27.0)		107 (66.0)
IOT (-)	12 (15.8)	16 (32,7)	27 (73.0)		55 (34.0)
1-2 Yaş Görme Düzeyi					
N	49 (46.2)	34 (21.0)	23 (21.8)	<0,001	106 (100)
Küçük obje takibi/Oyuncakla oynama/Bağımsız hareket (+)	45(91.8)	21 (61.8)	5(21.7)		71(67.0)
Küçük obje takibi/Oyuncakla oynama/Bağımsız hareket (-)	4(8.2)	13 (38.2)	18(78.3)		35(33.0)
2-3 Yaş Görme Düzeyi					
N	24 (68.6)	10 (28.6)	1 (2.8)		35 (100)
Ambulatuvar görme ≥20/2000	24(100)	10 (100)	1(100)	-----	35(100)
Görme ≥20/200	9(37.5)	3(30.0)	0	0.384	12(34.2)
Ortalama Görme (LogMAR)	1.12±0.34	1.26±0.32	1.00	-----	1.16±0.33

*Pearson Ki-Kare Testi

Evrelerin yıllara göre ambulator görme oranları



Grafik 3. Ambulator görme oranlarının yıllara ve evrelere göre dağılımı

Çalışma kapsamındaki 162 gözün takipleri sırasında 98'inin (%60.5) primer pozisyonda ortoforik, 59'unun (%36.4) primer pozisyonda ezotropyada, 5'inin (%3.1) ise primer pozisyonda ekzotropyada olduğu gözlemlendi ve evrelere göre fark saptanmadı. Ezotropa gelişen gözlerin ekzotropa gelişen gözlerden belirgin daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Cerrahi uygulanan 162 gözün 39'unda (%24.1) takipler sırasında nistagmus mevcut idi ve evre 5 gözlerde nistagmus varlığı diğer evrelere göre anlamlı yüksek saptandı.

Çalışma dahilinde 162 gözden LV cerrahi sonrasında afak kalıp refraksiyon değeri elde edilebilen 29'unun ortalama refraksiyonu 18.8 ± 4.9 (11.2-32.0), afak olmayıp refraksiyon değeri elde edilen 52'sinin ortalama refraksiyonu -5.30 ± 3.60 (-15.0 -0.50) diyoptri saptandı. Evrelere göre yapılan inceleme sonucu evre 5 gözlerde myopi derecesinin anlamlı daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Evreyeye göre postoperatif takipler sırasında şaşılık varlığı, nistagmus varlığı, lensektomi yapılan ve yapılmayan grupta ortalama refraksiyon değerleri

	Evre 4a	Evre 4b	Evre 5	<i>p</i>	Toplam
Şaşılık Varlığı					
n	76 (47.0)	49 (30.2)	37 (22.8)		162 (100)
Ortoforik	48 (63.2)	27 (55.1)	23 (62.2)	0.421 *	98(60.5)
ET	24 (31.6)	21 (42.9)	14 (37.8)		59(36.4)
XT	4 (5.3)	1 (2.0)	0		5(3.1)
Nistagmus					
n	76(47.0)	49(30.2)	37(22.8)		162(100)
Yok	64 (84.2)	36 (73.5)	23 (62.2)	0.033	123(75.9)
Var	12 (15.8)	13 (26.5)	14 (37.8)	*	39(24.1)
Refraksiyon, ort±SD (min-maks)					
Afak Olanlar	19.0±5.4 (12-29)	19.1±4.6 (14-32)	15.6±6.1 (11.2-20.0)	0.714 **	18.8±4.9 (11.2;32.0)
Afak Olmayanlar	-5.9±3.4 (-15;-1.25)	-4.4±4.1 (-14;0.5)	-1.3±0.2 (-1.5;-1.0)	0.022 **	-5.4±3.7 (-15;0.5)

*Pearson Ki-Kare Testi; **Kruskal Wallis Testi

Tablo 4.6. Evrelere göre lensektomi yapılmayan gözlerde preoperatif tedavi seçeneklerinin refraksiyon değerine etkisi

	Evre 4A	Evre 4B	Evre 5	Toplam
Refraksiyon, ort±SD (min-maks)				
Lazer	-6.61±4.07 (-15;-1.25)	-4.00±2.88 (-7;-1.25)	-1.50±0 (-1.5;-1.5)	-5.93±4.03 (-15;-1,25)
Lazer+ anti-VEGF	-5.45±2.84 (-12;-2)	-7.31±4,67 (- 14;-3.75)	-1	-5.77±3.23 (-14;-1)
Anti-VEGF	-6.06±3.24 (-8;-1.25)	0	0	-4,62±4,77 (-8;-1,25)
p	0.777*	0.400**	1.000**	0.942

*Kruskal Wallis Testi; **Mann-Whitney U Testi

4.1. BAŞARIYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan doğum haftası 28 hafta ve altı olanlarla 28 haftanın üzerinde olan hastaların gözleri arasında 1. yıl (erken) ve 3. Yıl ve sonrası (geç), anatomik ve fonksiyonel başarı durumu evresine göre karşılaştırıldı. Gruplar arasında doğum haftasına göre anatomik ve fonksiyonel başarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların doğum ağırlığına göre anatomik ve fonksiyonel başarı durumunun evrelere göre dağılımı incelendi. Doğum ağırlığı 1000 gram ve altı olanlarla, 1000 gramın üzeri olan hastalardan 1. Yıl ve 3. Yıl ve sonrası takiplerini tamamlamış olan gözlerde evreler arasında anatomik ve fonksiyonel başarı durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

162 göz içerisinde plus hastalığının bulunma durumunun 1. Yıl, 2. Yıl, 3. Yıl anatomik ve fonksiyonel başarı durumu üzerine etkisi incelendiğinde; 1. Yıl anatomik ve fonksiyonel başarının, plus hastalığı olan gözlerde daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p:0.048, 0.047$). Daha sonraki yıllarda takibi olan hasta sayısının az olması nedeniyle, plus hastalığı olmayan gözlerde başarı oranı belirgin olarak daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Evre 4A, 4B ve evre 5’de Plus hastalığının anatomik ve fonksiyonel başarıya etkisi incelendiğinde plus hastalığı olmayan gözlerde başarı oranı belirgin olarak daha yüksek olmakla birlikte olgu sayısı evrelere göre incelenirken azaldığı için aradaki fark istatistik anlam kazanmadı (Tablo 4.1.1).

Tablo 4.1.1. Plus Hastalığı Bulunma Durumuna Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı

	Evre 4A		<i>p</i> *	Evre 4B		<i>p</i> *	Evre 5		<i>p</i> *	Toplam		<i>p</i> *
	Plus(+)	Plus (-)		Plus (+)	Plus (-)		Plus (+)	Plus (-)		Plus (+)	Plus (-)	
1. Yıl Anatomik Başarı	n=50	n=26	0.313	n=24	n=25	0.187	n=28	n=9	0.404	n=102	n=60	0.048
Başarılı	41 (82.0)	24 (92.3)		14 (58.3)	19 (76.0)		7 (25.0)	4 (44.4)		62(60.7)	47(78.3)	
Başarısız	9 (18.0)	2 (7.7)		10 (41.7)	6 (24.0)		21 (75.0)	5 (55.6)		40(39.3)	13(21.7)	
2. Yıl Anatomik Başarı	n=30	n=18	1.000	n=18	n=18	0.717	n=16	n=5	1.000	n=64	n=41	0.258
Başarılı	27 (90.0)	17 (94.4)		12 (66.7)	13 (72.2)		5 (31.3)	1 (20.0)		44(73.7)	31(75.6)	
Başarısız	3 (10.0)	1 (5.6)		6 (33.3)	5 (27.8)		11 (68.8)	4 (80.0)		20(26.3)	10(24.4)	
3. Yıl Anatomik Başarı	n=16	n=8	1.000	n=10	n=9	0.650	n=13	n=4	1.000	n=39	n=21	0.337
Başarılı	15 (93.8)	8 (100)		5 (50.0)	6 (66.7)		4 (30.8)	1 (25.0)		24(61.5)	15(71.4)	
Başarısız	1 (6.3)	0		5 (50.0)	3 (33.3)		9 (69.2)	3 (75.0)		15(38.5)	6(28.6)	
1. Yıl Fonksiyonel Başarı**	n=50	n=26	0.479	n=24	n=25	0.187	n=28	n=9	1.000	n=102	n=60	0.047
Başarılı	41 (82.0)	23(88.4)		14 (58.3)	19 (76.0)		7 (25.0)	3 (33.3)		62(60.7)	45(75.0)	
Başarısız	9 (18.0)	3 (11.6)		10 (41.7)	6 (24.0)		21 (75.0)	6 (66.7)		40(39.3)	15(25.0)	
2. Yıl Fonksiyonel Başarı**	n=30	n=18	1.000	n=16	n=18	0.429	n=18	n=5	0.545	n=64	n=41	0.845
Başarılı	27 (90.0)	17 (94.4)		11 (68.8)	10 (55.6)		5 (27.8)	0		43(67.1)	27(65.8)	
Başarısız	3 (10.0)	1 (5.6)		5 (31.2)	8 (44.4)		13 (72.2)	5 (100)		21(32.9)	14(36.2)	
3. Yıl Fonksiyonel Başarı**	n=16	n=8	0.178	n=3	n=7	0.475	n=1	n=0	-----	n=20	n=15	0.267
Başarılı	8 (50.0)	1 (12.5)		0	3 (42.9)		1 (100)	0		9(45)	4(26.6)	
Başarısız	8 (50.0)	7 (87.5)		3 (100)	4 (57.1)		0	0		11(55)	11(73.4)	

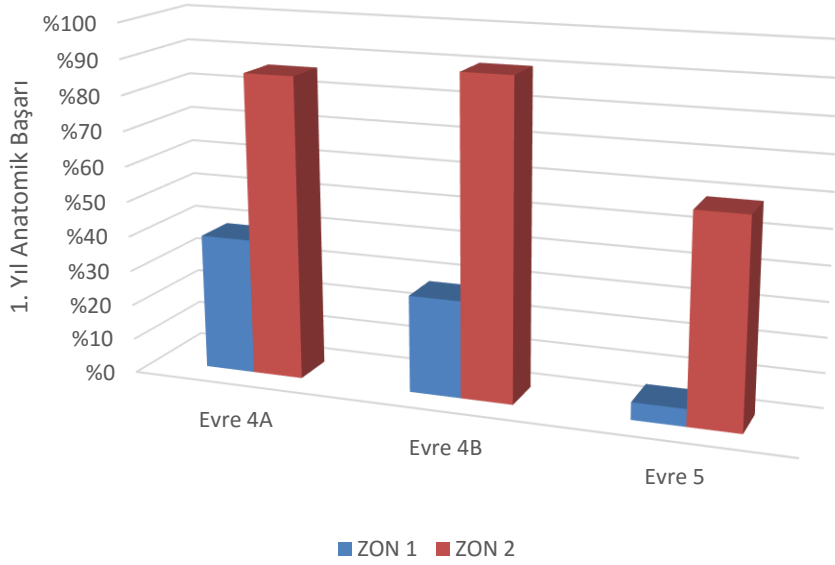
*Fisher'in Kesin Testi ** Fonksiyonel başarının değerlendirilebildiği hastalarda

162 göz içerisinde ROP yerleşim zonunun anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine etkisi araştırıldı. Buna göre birinci ve ikinci yılda zon 1 yerleşimli hastalarda anatomik başarı oranı tüm evrelerde zon 2 gözlere kıyasla anlamlı olarak daha az bulundu (Fisher'in Kesin Testi; $p<0.05$). 3 yıl ve üzerinde takibi olan hastalarda yalnız evre 4B gözlerde anatomik başarı zon 1 grubunda anlamlı daha düşük bulundu (Fisher'in Kesin Testi; $p:0.001$). Yine hastalık yerleşiminin fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkisi araştırıldığında zon 2 yerleşimli hastalarda fonksiyonel başarının ilk 2 yıl evre 4A ve 4B gözlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi (Fisher'in Kesin Testi; 1. ve 2. yıl evre 4A için sırasıyla $p:0.001$, 0.009 ; 1. ve 2. yıl evre 4B için sırasıyla $p:0.001$, 0.038). (Tablo 4.1.2).

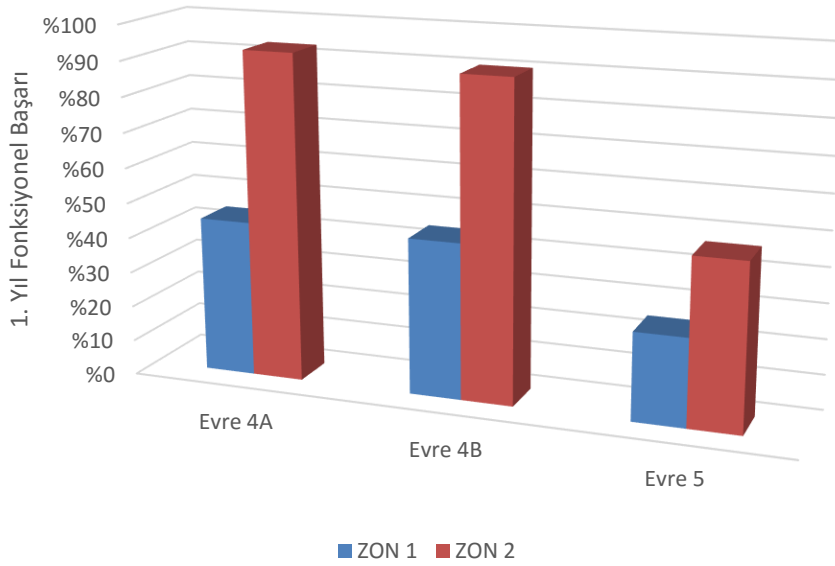
Tablo 4.1.2. Hastalık Zonuna Göre Anatmik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı

	Evre 4a		<i>p</i> *	Evre 4b		<i>p</i> *	Evre 5		<i>p</i> *	Toplam		<i>p</i>
	ZON-1	ZON-2		ZON-1	ZON-2		ZON-1	ZON-2		ZON-1	ZON-2	
1. Yıl Anatmik Başarı	n=18	n=58	<0.001	n=18	n=31	<0.001	n=20	n=17	0.001	n=56	n=106	<0.001**
Başarılı	8 (44.4)	54 (93.1)		8 (44.4)	28 (90.3)		2 (10.0)	10 (58.8)		18 (32.1)	92 (86.8)	
Başarısız	10 (55.6)	4 (6.9)		10 (55.6)	3 (9.7)		18 (90.0)	7 (41.2)		38 (67.9)	14 (13.2)	
2. Yıl Anatmik Başarı	n=10	n=46	0.001	n=15	n=21	<0.001	n=13	n=8	0.014	n=38	n=75	<0.001*
Başarılı	6 (60.0)	38 (79.0)		5 (33.3)	20 (95.2)		1 (7.7)	5 (62.5)		12 (31.6)	63 (84.0)	
Başarısız	4 (40.0)	8 (21.0)		10 (66.7)	1 (4.8)		12 (92.3)	3 (37.5)		26 (68.4)	12 (16.0)	
3. Yıl Anatmik Başarı	n=4	n=20	0.074	n=10	n=9	0.001	n=10	n=7	0.101	n=24	n=36	<0.001*
Başarılı	3 (75.0)	18 (90.0)		2 (20.0)	8 (88.9)		1(10.0)	4 (57.1)		6 (25.0)	30 (83.3)	
Başarısız	1 (25.0)	2 (10.0)		8 (80.0)	1 (11.1)		9 (90.0)	3 (42.9)		18 (75.0)	6 (16.7)	
1. Yıl Fonksiyonel Başarı***	n=18	n=58	0.001	n=18	n=31	0.001	n=20	n=17	0.144	n=56	n=106	<0.001**
Başarılı	8 (44.4)	53 (91.3)		8 (44.4)	27 (87.0)		2 (10.0)	9 (52.9)		18 (32.1)	89 (83.9)	
Başarısız	10 (55.6)	5 (8.7)		10 (55.6)	4 (13.0)		18 (90.0)	8 (47.1)		38 (67.9)	17 (16.1)	
2. Yıl Fonksiyonel Başarı***	n=9	n=40	0.009	n=13	n=21	0.038	n=13	n=10	0.127	n=35	n=71	<0.001*
Başarılı	6 (66.7)	35 (87.5)		5 (38.5)	16 (76.2)		1 (7.7)	4 (40.0)		12 (31.4)	55 (77.4)	
Başarısız	3 (33.3)	5 (12.5)		8 (61.5)	5 (23.8)		12 (92.3)	6 (60.0)		23 (68.6)	16 (22.6)	
3. Yıl Fonksiyonel Başarı***	n=3	n=22	0.971	n=3	n=7	1.000	n=1	n=0	---	n=7	n=29	1.000*
Başarılı	1 (50.0)	8 (36.4)		1 (33.3)	2 (28.6)		1 (100)	0		3 (42.8)	10 (34.4)	
Başarısız	2 (50.0)	14 (63.6)		2 (66.7)	5 (71.4)		0	0		4 (57.2)	19 (65.6)	

*Fisher'in Kesin Testi; **Pearson Ki-Kare Testi *** Fonksiyonel başarının değerlendirilebildiği hastalarda



Grafik 4.1.1. Hastalık Zonuna Göre Evrelerin 1. Yıl Anatmik Başarı Yüzdeleri
Tüm evrelerde Zon 1 yerleşimli hastalıkta anatmik başarı yüzdesi daha düşük bulunmuş olup fark tüm evrelerde anlamlı bulunmuştur (Fisher'in Kesin Testi p: sırasıyla <0.001, <0.001, 0.001)



Grafik 4.1.2. Hastalık Zonuna Göre Evrelerin 1. Yıl Fonksiyonel Başarı Yüzdeleri
Tüm evrelerde Zon 1 yerleşimli hastalıkta fonksiyonel başarı yüzdesi daha düşük bulunmuş olup fark evre 4A ve evre 4B'de anlamlı bulunmuştur (Fisher'in Kesin Testi sırasıyla p:0.001, 0.001)

162 gözden 36'sı kliniğimize refere edilmeden önce herhangi bir tedavi almamışken, kalan 126 göz ise preoperatif dönemde lazer ve/veya anti-VEGF tedavisi almıştı. Preoperatif dönemde tedavi alıp almama durumu tüm gözlerde genel olarak değerlendirildiğinde ilk 2 yıllık takiplerde anatomik başarı, tedavi alan grupta anlamlı yüksek bulunurken (Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi, sırasıyla $p:0.044$, 0.029), fonksiyonel başarı 2. Yıl takiplerini tamamlayan gözlerde anlamlı yüksek bulundu (Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi, $p:0.007$). Anatomik ve fonksiyonel başarı, takip eden yıllarda tedavi alan grupta daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde evrelere göre tedavi alan ve almayan gözlerin başarı durumu incelendiğinde evre 4A, 4B ve 5 hastalarda preoperatif dönemde tedavi alan gözlerde anatomik ve fonksiyonel başarı belirgin daha yüksek saptanmasına rağmen evrelere göre gruplama yapıldığında azalan olgu sayısına bağlı olarak istatistik anlam kazanmadığı gözlemlendi (Tablo 4.1.3).

Tablo 4.1.3. Preoperatif Tedavi Alma Durumuna Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı

	Evre 4A		p*	Evre 4B		p*	Evre 5		p*	Toplam		p*
	Preop. Tedavi			Preop. Tedavi			Preop. Tedavi			Preop. Tedavi		
	Almamış	Almış		Almamış	Almış		Almamış	Almış		Almamış	Almış	
1. Yıl Anatolik Başarı	n=6	n=70	0.584	n=16	n=33	0.884	n=14	n=23	1.000	n=36	n=126	0.044
Başarılı	6 (100)	59 (84.3)		11 (68.8)	22 (66.7)		4 (28.6)	7 (30.4)		21(58.3)	88(69.8)	
Başarısız	0	11 (15.7)		5 (31.3)	11 (33.3)		10 (71.4)	16 (69.6)		15(41.7)	38(30.2)	
2. Yıl Anatolik Başarı	n=5	n=43	1.000	n=14	n=22	0.716	n=9	n=12	0.178	n=28	n=78	0.029
Başarılı	5 (100)	39 (90.7)		9 (64.3)	16 (72.7)		1 (11.1)	5 (41.7)		15(53.5)	61(78.2)	
Başarısız	0	4 (9.3)		5 (35.7)	6 (27.3)		8 (88.9)	7 (58.3)		13(46.5)	17(21.8)	
3. Yıl Anatolik Başarı	n=3	n=21	1.000	n=11	n=8	0.658	n=8	n=9	0.294	n=22	n=38	0.124
Başarılı	3 (100)	20 (95.2)		7 (63.6)	4 (50.0)		1 (12.5)	4 (44.4)		11(50)	28(73.6)	
Başarısız	0	1 (4.8)		4 (36.4)	4 (50.0)		7 (87.5)	5 (55.6)		11(50)	10(26.4)	
1. Yıl Fonksiyonel** Başarı	n=6	n=70	1.000	n=16	n=33	0.502	n=14	n=23	1.000	n=36	n=126	0.108
Başarılı	6 (100)	58 (82.8)		11 (68.7)	21 (63.6)		4 (28.6)	7 (30.4)		21(58.3)	86(68.2)	
Başarısız	0	12 (17.2)		5 (31.3)	12 (36.4)		10 (71.4)	16 (69.6)		15(41.7)	40(31.8)	
2. Yıl Fonksiyonel** Başarı	n=5	n=44	1.000	n=14	n=20	0.296	n=9	n=14	0.611	n=28	n=78	0.007
Başarılı	5 (100)	39 (88.6)		7 (50.0)	14 (70.0)		1 (11.1)	4 (28.6)		13(46.4)	57(73.0)	
Başarısız	0	5 (11.4)		7 (50.0)	6 (30.0)		8 (88.9)	10 (71.4)		15(53.6)	21(27.0)	
3. Yıl Fonksiyonel** Başarı	n=3	n=21	0.266	n=5	n=5	1.000	n=0	n=1	----	n=8	n=27	0,418
Başarılı	0	9 (42.9)		2 (40.0)	1 (20.0)		0	1 (100)		2(25)	11(40.7)	
Başarısız	3 (100)	12 (57.1)		3 (60.0)	4 (80.0)		0	0		6(75)	16(59.3)	

*Fisher'in Kesin Testi ** ** Fonksiyonel başarının değerlendirilebildiği hastalarda

Preoperatif dönemde tedavi alan 126 gözün lazer, lazer ile kombine anti-VEGF ve yalnızca anti-VEGF tedavi seçeneklerinin anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine birbirine üstünlüğü olup olmadığı yönünde yapılan incelemede başarı oranları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4.1.4.).

Tablo 4.1.4. Preoperatif Tedavi Alanların Tedavi Türüne Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı

	Preoperatif Tedavi Türü						p	Toplam
	n	Sadece	n	Kombine	n	Sadece		
		Lazer				IVAnti-VEGF		
		n (%)		n (%)		n (%)		
1. Yıl Anatomik	71		48		7			
Başarılı		48(67.6)		33(68.8)		4(57.1)	0.828	85(67.4)
Başarısız		23(32.4)		15(31.2)		3(42.9)		41(32.6)
2. Yıl Anatomik	41		32		4			
Başarılı		30(73.2)		23(71.9)		3(75)	0.987	56(72.7)
Başarısız		11(26.8)		9(28.1)		1(25)		21(27.3)
3. Yıl Anatomik	19		19		0			
Başarılı		12(63.2)		13(68.4)		---	0.732	25(65.8)
Başarısız		7(36.8)		6(31.6)		---		13(34.2)
1.Yıl Fonksiyonel**	71		48		7			
Başarılı		47(66.1)		32(66.7)		4(57.1)	0.479	83(65.8)
Başarısız		24(33.9)		16(33.3)		3(42.9)		43(34.2)
2.Yıl Fonksiyonel**	45		29		4			
Başarılı		30(66.7)		21(72.4)		3(75)	0.912	54(69.2)
Başarısız		15(33.3)		8(27.6)		1(25)		24(30.8)
3.Yıl Fonksiyonel**	15		12		0			
Başarılı		6(40)		5(41.7)		---	0.930	11(40.7)
Başarısız		9(60)		7(58.3)		---		16(59.3)

*Sütun yüzdesi; Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi ** Fonksiyonel başarının değerlendirilebildiği hastalarda

Preoperatif dönemde uygulanan LFK tedavisi ile periferik retinanın stabilize olması sayesinde pars plikata giriş ve LKV cerrahisi gerçekleştirmek mümkün olabilmektedir. LFK tedavisi uygulanan gözlerde LKV cerrahisinin anlamlı oranda yüksek uygulanabildiği gözlenmiştir ($p<0.001$). LFK tedavisi uygulanmış gözlerde anatomik ve fonksiyonel başarı istatistiksel anlam kazanmasa da tedavi almamış gözlerden daha yüksek oranda saptanmıştır. LFK tedavisi almamış gözlerde iatrojenik yırtığın anlamlı yüksek oranda geliştiği saptanmıştır (Tablo 4.1.5).

Tablo 4.1.5. Preoperatif Lazer Tedavisinin Anatomik ve Fonksiyonel Başarıya, Cerrahi Seçeneğe ve Postoperatif Komplikasyonlara Etkisi

	Preoperatif Lazer Tedavisi		p	Toplam
	Lazer (+) n (%*)	Lazer (-) n (%*)		
1. Yıl Anatomik	121	41		162
Başarılı	86(71.1)	23(56.1)	0.077	109(67.3)
Başarısız	35(28.9)	18(43.9)		53(32.7)
1. Yıl Fonksiyonel				
Başarılı	85(70.2)	22(53.6)	0.111	107(66.0)
Başarısız	36(29.8)	19(46.4)		55(34.0)
Cerrahi Tedavi Seçeneği				
Pars Plikata LKV	90(74.4)	8(21.1)	<0.001	98(61.6)
İris kökü giriş ile LV	25(20.6)	20(52.6)		45(28.3)
Limbal giriş ile LV	6(5.0)	10(26.3)		16(10.1)
Preop AVD				
Perop AVD (+)	60(49.6)	17(41.5)	0.368	77(47.5)
Perop AVD (-)	61(50.4)	24(58.5)		85(52.5)
İatrojenik Yırtık				
İatrojenik yırtık (-)	114(94.2)	29(70.7)	<0.001	143(88.3)
İatrojenik yırtık (+)	7(5.8)	12(29.3)		19(11.7)
Refraksiyon, ort±SD	(n=45) -5.80±3.62 (-15;-1)	(n=7) -2.54±2.78(-8;-0.5)	0.012	(n=52) -5.36±3.67 (-15;-0.5)

*Sütun yüzdesi; Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi

İki cerrahi yöntemin anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine etkisi incelendiğinde LKV uygulanan gözlerde anatomik başarı ilk 3 yıl, fonksiyonel başarı ilk 2 yıl anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Evrelere göre yapılan incelemede uygulanan cerrahi seçeneğin anatomik ve fonksiyonel başarıya anlamlı etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Afak kalan 58 gözün görme beklentisi olan 28'inin 17'si (%60.7) afaki kontak lens ile, 11'i (%39.3) ise gözlük ile rehabilite edilmiştir.

Araştırma kapsamındaki gözlerden vitrektomi cerrahisine lensektomi ilave edilen gözlerde glokom gelişimi açısından fark olup olmadığı araştırıldığında iki cerrahi seçeneği arasında glokom gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p: 0.881$). Evrelere göre yapılan incelemede de cerrahi türünün glokom gelişimi üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.1.6.).

Tablo 4.1.6. Ameliyat Seçeneğine Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı

			Evre 4A		p*	Evre 4B		p*	Evre 5		p*	Toplam		p*
			Ameliyat Seçeneği			Ameliyat Seçeneği			Ameliyat Seçeneği			Ameliyat Seçeneği		
			LKV	LV		LKV	LV		LKV	LV		LKV	LV	
1. Yıl Anatolik Başarı			n=65	n=11	0.193	n=26	n=23	0.363	n=13	n=24	0.485	n=104	n=58	<0.001
Başarılı			57 (87.7)	8 (72.7)		19 (73.1)	14 (60.9)		5 (38.5)	6 (25.0)		81(77.8)	28(48.2)	
Başarısız			8 (12.3)	3 (27.3)		7 (26.9)	9 (39.1)		8 (61.5)	18 (75.0)		23(22.2)	30(51.8)	
2. Yıl Anatolik Başarı			n=41	n=7	0.096	n=18	n=18	0.278	n=6	n=15	1.000	n=65	n=40	<0.001
Başarılı			39 (95.1)	5 (71.4)		14 (77.8)	11 (61.1)		2 (33.3)	4 (26.7)		55(84.6)	20(50)	
Başarısız			2 (4.9)	2 (28.6)		4 (22.2)	7 (38.9)		4 (66.7)	11 (73.3)		10(15.4)	20(50)	
3. Yıl Anatolik Başarı			n=19	n=5	0.208	n=10	n=9	1.000	n=5	n=12	1.000	n=34	n=26	0.001
Başarılı			19 (100)	4 (80.0)		6 (60.0)	5 (55.6)		1 (20.0)	4 (33.3)		26(76.4)	13(50)	
Başarısız			0	1 (20.0)		4 (40.0)	4 (44.4)		4 (80.0)	8 (66.7)		8(23.6)	13(50)	
1. Yıl Başarı**	Fonksiyonel		n=65	n=11	0.153	n=26	n=23	0.363	n=13	n=24	0.472	n=104	n=58	<0.001
		Başarılı	57 (87.7)	7 (63.6)		19 (73.1)	14 (60.9)		6 (46.2)	4 (16.7)		82(78.8)	25(43.1)	
		Başarısız	8 (12.3)	4 (36.4)		7 (26.9)	9 (39.1)		7 (53.8)	20 (83.3)		22(21.2)	33(56.9)	
2. Yıl Başarı**	Fonksiyonel		n=41	n=7	0.092	n=16	n=18	0.429	n=8	n=15	0.297	n=65	n=40	<0.001
		Başarılı	38 (92.6)	5 (71.4)		11 (68.8)	10 (55.6)		2 (25.0)	2 (13.3)		51(78.4)	17(42.5)	
		Başarısız	3 (7.8)	2 (28.6)		5 (31.3)	8 (44.4)		6 (75.0)	13 (86.7)		14(21.6)	23(57.5)	
3. Yıl Başarı**	Fonksiyonel		n=20	n=4	1.000	n=3	n=7	1.000	n=1	n=0	----	n=24	n=11	0.413
		Başarılı	8 (400)	1 (25.0)		1 (33.3)	2 (28.6)		1 (100)	0		10(41.6)	3(27.2)	
		Başarısız	12 (60.0)	3 (75.0)		2 (66.7)	5 (71.4)		0	0		14(58.4)	8(72.8)	
Glokom Oranları			n=65	n=11	0.553	n=26	n=23	0.692	n=13	n=24	0.115	n=104	n=58	0.881
			4 (6.2)	1 (9.1)		3 (11.5)	4 (17.4)		3 (23.1)	1 (4.2)		10 (9.6)	6 (10.4)	

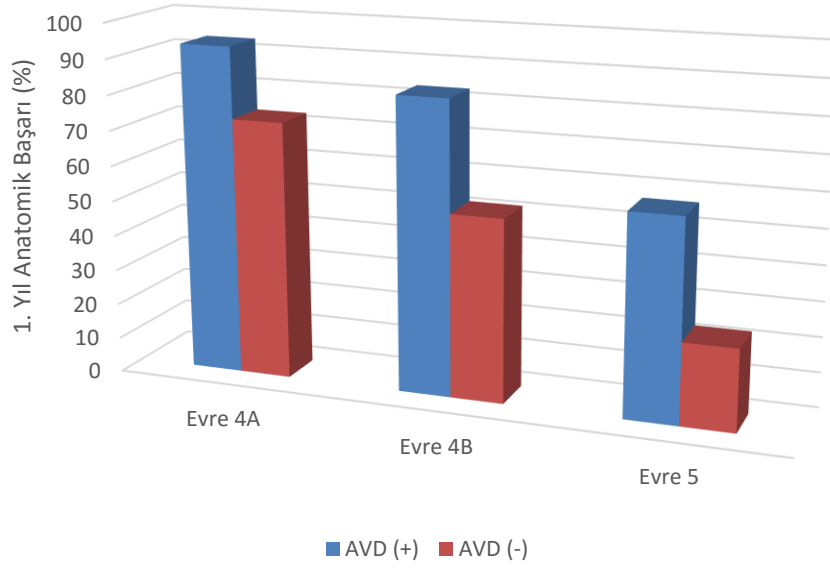
*Fisher'in Kesin Testi **Fonksiyonel başarının değerlendirilebildiği hastalarda

Peroperatif Arka Vitre Dekolmanının (AVD) indüklenmesi durumunun genel başarıya etkisi incelendiğinde arka hyaloidin peroperatif ayrılmasının etkisinin ilk 4 yıllık anatomik başarı üzerinde kuvvetli anlamlı etkisinin olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Yine AVD'nin fonksiyonel başarı üzerine etkisi incelendiğinde; AVD indüklenmesi ilk 2 yıllık fonksiyonel başarılı gözlerde, başarısız gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Anatomik başarının 5. Yılı ve fonksiyonel başarının takip eden yılları üzerinde etkisinin anlamlı bulunmamasının olgu sayısı azlığına bağlı olabileceği düşünüldü. Evrelere göre yapılan değerlendirmede ise evre 4A ve 4B gözlerde erken dönem anatomik ve fonksiyonel başarının AVD indüklenebilen gözlerde anlamlı daha yüksek olduğu saptandı, takip eden yıllarda ve evre 5 gözlerde AVD indüklenen gözlerde başarı oranı daha yüksek gözlenmesine rağmen olası olgu azlığına bağlı anlamlı bulunmadığı düşünüldü (Tablo 4.1.7).

Tablo 4.1.7. Arka Vitre Dekolmanı İndüklenme Durumuna Göre Anatmik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı

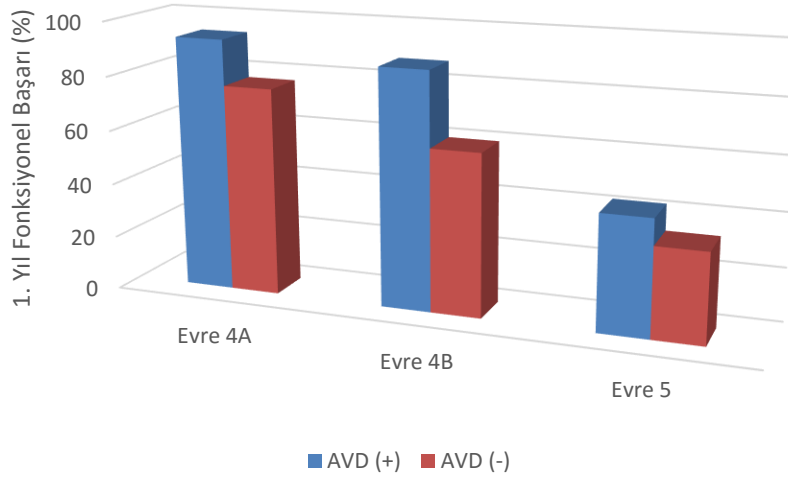
		Evre 4A		p*	Evre 4B		p*	Evre 5		p*	Toplam		p*
		Arka Vitre Dekolmanı			Arka Vitre Dekolmanı			Arka Vitre Dekolmanı			Arka Vitre Dekolmanı		
		Var	Yok		Var	Yok		Var	Yok		Var	Yok	
1. Yıl Anatamik Başarı		n=46	n=30	0.021	n=24	n=25	0.019	n=7	n=30	0.163	n=77	n=85	<0,001
Başarılı	43 (93.5)	22 (73.3)	20 (83.3)		13 (52.0)	4 (57.1)		7 (23.3)	67(87)		42(49.4)		
Başarısız	3 (6.5)	8 (26.7)	4 (16.7)		12 (48.0)	3 (42.9)		23 (76.7)	10(13)		43(50.6)		
2. Yıl Anatamik Başarı		n=32	n=16	0.101	n=18	n=18	0.070	n=3	n=18	1.000	n=53	n=52	<0,001
Başarılı	31 (96.9)	13 (81.3)	15 (83.3)		10 (55.6)	1 (33.3)		5 (27.8)	47(88.6)		28(53.8)		
Başarısız	1 (3.1)	3 (18.8)	3 (16.7)		8 (44.4)	2 (66.7)		13 (72.2)	6(11.4)		24(46.2)		
3. Yıl Anatamik Başarı		n=17	n=7	0.292	n=7	n=12	0.633	n=2	n=15	0.515	n=26	n=34	<0,001
Başarılı	17 (100)	6 (85.7)	5 (71.4)		6 (50.0)	1 (50.0)		4 (26.7)	23(88.4)		16(47)		
Başarısız	0	1 (14.3)	2 (28.6)		6 (50.0)	1 (50.0)		11 (73.3)	3(11.6)		18(53)		
1. Yıl Başarı**	Fonksiyonel	n=46	n=30	0.028	n=24	n=25	0.019	n=7	n=30	0.671	n=77	n=85	<0,001
	Başarılı	42 (91.3)	22 (73.3)		20 (83.3)	13 (52.0)		3 (42.9)	7 (23.3)		65(84.4)	42(49.4)	
	Başarısız	4 (8.7)	8 (26.7)		4 (16.7)	12 (48.0)		4 (57.1)	23 (76.7)		12(15.6)	43(50.6)	
2. Yıl Başarı**	Fonksiyonel	n=33	n=15	0.079	n=18	n=16	0.533	n=4	n=19	0.194	n=55	n=50	<0,001
	Başarılı	30 (90.9)	12 (80.0)		12 (66.7)	9 (56.3)		1 (25.0)	3 (15.8)		43(78.1)	24(48)	
	Başarısız	3 (9.1)	3 (20.0)		6 (33.3)	7 (43.8)		3 (75.0)	16 (84.2)		12(14.9)	26(52)	
3. Yıl Başarı**	Fonksiyonel	n=18	n=6	0.351	n=5	n=5	1.000	n=1	n=0	-----	n=24	n=11	0,150
	Başarılı	8 (44.4)	1 (16.7)		2 (40.0)	1 (20.0)		1 (100)	0		11(45.8)	2(18.1)	
	Başarısız	10 (55.6)	5 (83.3)		3 (60.0)	4 (80.0)		0	0		13(54.2)	9(81.9)	

*Fisher'in Kesin Testi ** Fonksiyonel başarının değerlendirilebildiği hastalarda



Grafik 4.1.3. Peroperatif AVD Durumuna Göre Evrelerin 1. Yıl Anatomi Başarı Yüzdeleri

Tüm evrelerde AVD indüklenebilen gözlerde erken dönem anatomik başarı daha yüksek saptanmıştır. Fark evre 4A ve 4B’de anlamlı bulunmuştur (Fisher’in Kesin Testi p: sırasıyla 0.021, 0.019)



Grafik 4.1.4. Peroperatif AVD Durumuna Göre Evrelerin 1. Yıl Fonksiyonel Başarı Yüzdeleri Tüm evrelerde AVD indüklenebilen gözlerde erken dönem fonksiyonel başarı daha yüksek saptanmıştır. Fark evre 4A ve 4B’de anlamlı bulunmuştur (Fisher’in Kesin Testi p: sırasıyla 0.044, 0.029)

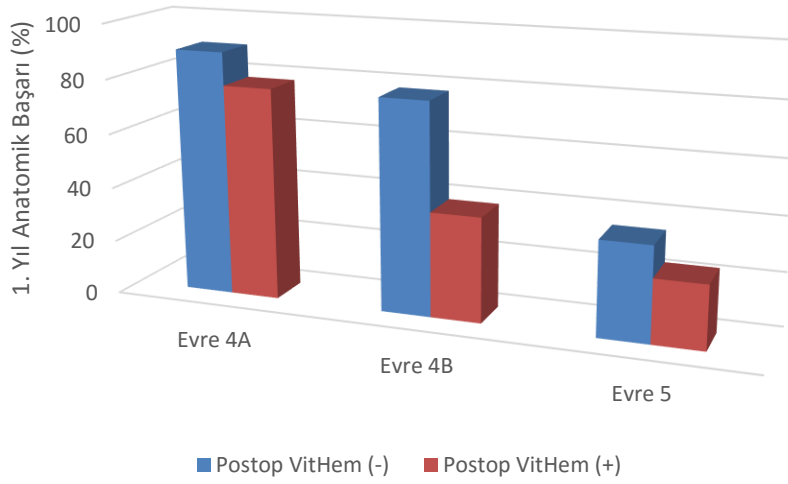
4.2. KOMPLİKASYONLAR

Postoperatif vitreus hemorajisi gelişen 57 gözde, hemorajinin genel anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine etkisi incelendiğinde 1.yıl ve 3. Yıl anatomik başarı üzerinde olumsuz etkisinin anlamlı düzeyde olduğu gözlemlendi (Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi, sırasıyla $p:0.013$, 0.042). Benzer şekilde postoperatif vitreus hemorajisi gelişmemiş gözlerde, vitreus hemorajisi olanlara göre, 1. Yıl fonksiyonel başarı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p:0.012$) Takip eden yıllarda anatomik ve fonksiyonel başarı hemoraji olmayan gözlerde daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlam kazanmadı. Evrelere göre yapılan incelemede ise genel olarak evre 4A ve evre 5’de hemoraji olan gözlerde başarı oranı daha düşük saptanmasına rağmen anlamlı fark bulunmadı. Evre 4B de ise erken dönem anatomik ve fonksiyonel başarının hemoraji gelişmeyen gözlerde anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (Fisher’in Kesin Testi, sırasıyla $p:0.016$, 0.002) (Tablo 4.2.1)

Tablo 4.2.1. Postoperatif Vitreus Hemorajisi Gelişimine Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı

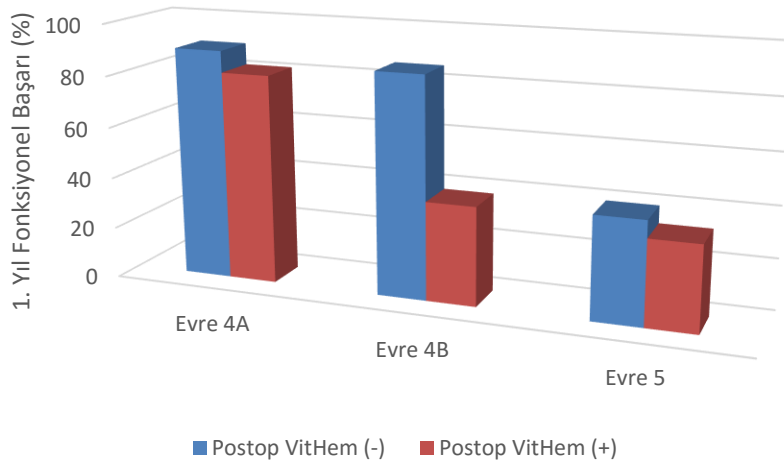
			Evre 4A		p*	Evre 4B		p*	Evre 5		p*	Toplam		p*
			Postop. Vitreus Hemorajisi			Postop. Vitreus Hemorajisi			Postop. Vitreus Hemorajisi			Postop. Vitreus Hemorajisi		
			Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
1. Yıl Anatomik Başarı			n=49	n=27	0.183	n=36	n=13	0.016	n=20	n=17	0.447	n=105	n=57	0,013
Başarılı			44 (89.8)	21 (77.8)		28 (77.8)	5 (38.5)		7 (35.0)	4 (23.5)		79(75.2)	30(52.6)	
Başarısız			5 (10.2)	6 (22.2)		8 (22.2)	8 (61.5)		13 (65.0)	13 (76.5)		26(24.8)	27(47.4)	
2. Yıl Anatomik Başarı			n=34	n=14	1.000	n=27	n=9	0.096	n=11	n=10	0.635	n=72	n=33	0,074
Başarılı			31 (91.2)	13 (92.9)		21 (77.8)	4 (44.4)		4 (36.4)	2 (20.0)		56(77.7)	19(57.5)	
Başarısız			3 (8.8)	1 (7.1)		6 (22.2)	5 (55.6)		7 (63.6)	8 (80.0)		16(22.3)	14(42.5)	
3. Yıl Anatomik Başarı			n=17	n=7	0.111	n=14	n=5	0.111	n=9	n=8	1.000	n=40	n=20	0,042
Başarılı			17 (100)	6 (85.7)		10 (71.4)	1 (20.0)		3 (33.3)	2 (25.0)		30(75)	9(45)	
Başarısız			0	1 (14.3)		4 (28.6)	4 (80.0)		6 (66.7)	6 (75.0)		10(25)	11(55)	
1. Yıl Fonksiyonel Başarı**			n=49	n=27	0.152	n=36	n=13	0.016	n=20	n=17	0.459	n=105	n=57	0,012
Başarılı			44 (89.8)	20 (74.0)		28 (77.8)	5 (38.5)		7 (35.0)	3 (17.6)		79(75.2)	28(49.1)	
Başarısız			5 (10.2)	7 (26.0)		8 (22.2)	8 (61.5)		13 (65.0)	14 (82.4)		26(24.8)	29(50.9)	
2. Yıl Fonksiyonel Başarı**			n=33	n=15	1.000	n=27	n=7	1.000	n=12	n=11	0.317	n=72	n=33	0,183
Başarılı			30 (90.9)	13 (86.7)		17 (63.0)	4 (57.1)		4 (33.3)	1 (9.1)		51(70.8)	18(54.5)	
Başarısız			3 (9.1)	2 (13.3)		10 (37.0)	3 (42.9)		8 (66.7)	10 (90.9)		21(29.2)	15(45.5)	
3. Yıl Fonksiyonel Başarı**			n=17	n=7	1.000	n=9	n=1	1.000	n=0	n=1	-----	n=26	n=9	0,698*
Başarılı			6 (35.3)	3 (42.9)		3 (33.3)	0		0	1 (100)		9(34.6)	4(44.4)	
Başarısız			11 (64.7)	4 (57.1)		6 (66.7)	1 (100)		0	0		17(65.4)	5(55.6)	

*Fisher'in Kesin Testi ** Fonksiyonel başarının değerlendirilebildiği hastalarda



Grafik 4.2.1. Postoperatif Vitreus Hemorajisi Gelişimine Göre Evrelerin 1. Yıl Anatolik Başarı Yüzdeleri

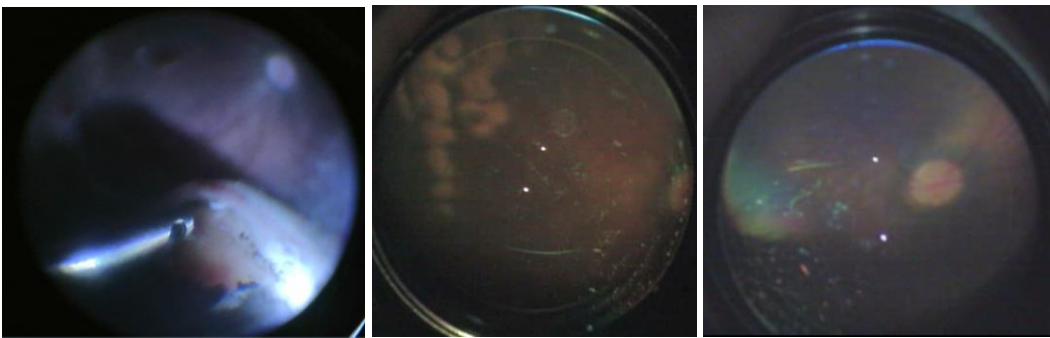
Tüm evrelerde postoperatif dönemde vitreus hemorajisi gelişen gözlerde anatolik başarı daha düşük oranda saptanmıştır. Fark evre 4B’de anlamlı bulunmuştur (Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi, $p:0.016$).



Grafik 4.2.2. Postoperatif Vitreus Hemorajisi Gelişimine Göre Evrelerin 1. Yıl Fonksiyonel Başarı Yüzdeleri

Tüm evrelerde postoperatif dönemde vitreus hemorajisi gelişen gözlerde fonksiyonel başarı daha düşük oranda saptanmıştır. Fark evre 4B’de anlamlı bulunmuştur (Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi, $p:0.002$).

Cerrahi uygulanan 162 gözün 17'sinde (%10.4) peroperatif iatrojenik retinal yırtık gelişti. Bunların 5'i evre 4A gözlerde (%6.5), 6'sı evre 4B gözlerde (%12.2) ve 6'sı evre 5 gözlerde (%16.2) saptandı. Evre 4A gözlerden birinde (%20) AVD indüksiyonu esnasında, 4'ünde membranotomi esnasında (%80) yırtık geliştiği gözlemlendi. Evre 4B 2 gözde AVD indüksiyonu(%33.3), 3 gözde membranotomi(%50) ve retinanın öne geldiği bir gözde sklerotomi(%16.7) esnasında yırtık geliştiği gözlemlendi. Evre 5 6 gözde (%100) yırtığın öne gelmiş periferik retinanın sklerotomi esnasında hasar görmesi ile geliştiği gözlemlendi. Retinal yırtık oluşumunun genel anatomik ve fonksiyonel başarıya etkisi araştırıldığında; yırtık gelişen gözlerde anatomik ve fonksiyonel başarısızlık, ilk 2 yıllık takiplerde, yırtık gelişmeyen gözlerle göre anlamlı yüksek saptandı. (Pearson Ki-Kare Testi, sırasıyla ilk 2 yıl anatomik başarı değerleri $p:0.01$, 0.009 ve ilk 2 yıl fonksiyonel başarı değerleri 0.003 , 0.001) Evrelere göre yapılan analizde ise Evre 4A gözlerde 2. Yıl anatomik ve fonksiyonel başarının iatrojenik retinal yırtık gelişen vakalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 4.2.2).



Resim 6. Superiorda yırtık gelişen ve gaz verilmek suretiyle anatomik- fonksiyonel başarı sağlanan evre 4A olgunun peroperatif (en sol) ve postoperatif (orta ve sağ) görüntüleri.

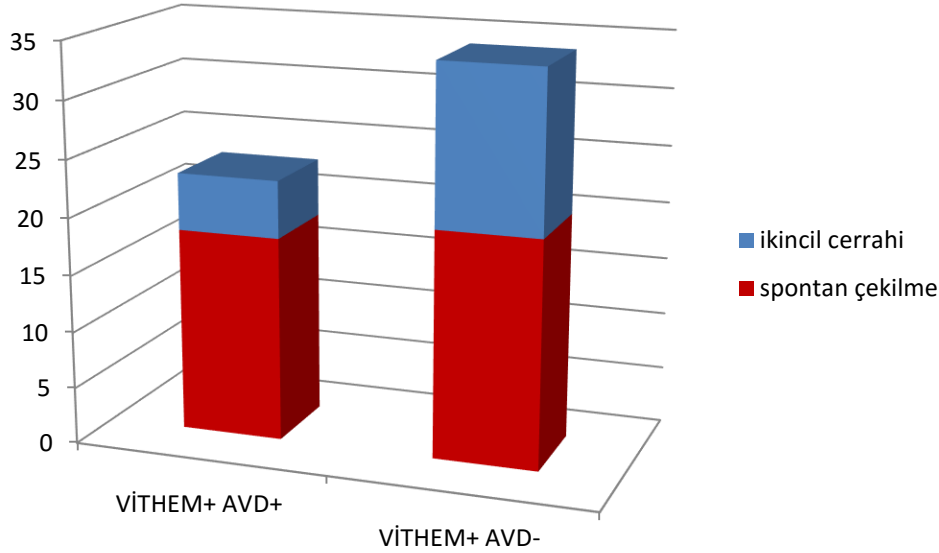
Tablo 4.2.2. Peroperatif İyatrojenik Retinal Yırtık Gelişenlerde Evreye Göre Anatomik ve Fonksiyonel Başarı Durumunun Dağılımı

	Evre 4A (n=5) (%6.5)	Evre 4B (n=6) (%12.2)	Evre 5 (n=6) (%16.2)	p	Toplam n=17 (%10.4)
Yırtıkların oluşum aşaması, n (%)					
AVD indüksiyonu	1(33.3)	2(66.7)	0		3
Membranotomi esnasında	4(57.1)	3(42.9)	0	0.006	7
Skleratomi esnasında	0	1(14.2)	6(85.8)		7
Preoperatif Tedavi, n (%)					
Tedavisiz	0	3 (50.0)	4 (66.7)		7 (41.4)
Lazer	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (16.6)	0.258	4 (23.5)
Lazer+ anti-VEGF	2 (40.0)	0	0		2 (11.6)
Anti-VEGF	2 (40.0)	1 (16.7)	1 (16.6)		4 (23.5)
Cerrahi Tedavi Seçeneği, n (%)					
Pars Plikata LKV	3 (60.0)	2 (33.3)	0		5 (29.4)
İris kökü giriş ile LV	2 (40.0)	4 (66.7)	5 (83.4)	0.149	11 (64.8)
Limbal giriş ile LV	0	0	1 (16.6)		1 (5.8)
Perop AVD, n (%)					
Perop AVD (+)	2 (40.0)	3 (50.0)	0	0.079	5 (29.4)
Perop AVD (-)	3 (60.0)	3 (50.0)	6 (100)		12 (70.6)
İlk Cerrahide Kullanılan Tampon Madde, n (%)					
Hava	1 (20.0)	2 (33.3)	2 (33.3)		5 (29.4)
BSS	0	2 (33.3)	4 (66.7)	0.110	6 (35.3)
Viskoelastik madde	0	0	0		0
Gaz	4 (80.0)	2 (33.3)	0		6 (35.3)
1. Yıl Anatomik Başarı, n (%)					
Başarılı	2 (40.0)	2 (33.3)	0	0.244	4 (23.5)
Başarısız	3 (60.0)	4 (66.7)	6 (100)		13 (76.5)

Pearson Ki-Kare Testi

Cerrahi uygulanan 162 gözün 57'sinde (%35.1) postoperatif vitreus hemorajisi geliştiği gözlemlendi. Preoperatif dönemde tedavi alan gözler ile tedavi almayan gözler karşılaştırıldığında, tedavi alan gözlerde postoperatif vitreus hemorajisinin anlamlı derecede az geliştiği saptandı (p:0.008). Vitreus hemorajisi gelişen 57 gözün 38'inde (%66.7) hemoraji spontan çekilirken; 19'una (%33.3)

ikinci cerrahi uygulandı. Postoperatif hemoraji temizliği için ikinci cerrahi uygulanan 19 gözün 13'üne (%68.4) LKV, 6'sına (%31.5) LV cerrahisi uygulandı.



Grafik 4.2.3. Vitreus hemorajisi gelişmiş gözlerde AVD durumuna göre hemorajinin spontan çekilme oranları

Vitreus hemorajisi gelişmiş ve peroperatif AVD indüklenmiş 23 gözden 5'inde ikincil cerrahi gerekirken (%21.7); AVD indüklenememiş 34 gözden 14'ünde (%41.2) cerrahi ihtiyacı olduğu saptanmıştır ancak fark anlamlı bulunamamıştır ($p:0.159$, Fischer' in Kesin Testi).

Tüm gözlerde peroperatif AVD indüklenmesinin, preoperatif anti-VEGF enjeksiyonunun, Plus hastalığı varlığının postoperatif vitreus hemorajisi gelişimine etkisi incelendi. Peroperatif AVD indüklenmesinin postoperatif vitreus hemorajisi gelişimi üzerinde etkisinin anlamlı olmadığı gözlemlendi (Fischer'in Kesin Testi, $p:0.178$). Evrelere göre yapılan incelemede de AVD indüklenmesinin postoperatif hemoraji gelişimine anlamlı etkisi olmadığı gözlemlendi. Diğer önemli konu ise vitreus hemorajisi gelişen gözlerde arka hyaloidin cerrahi esnasında ayrılmasının hemorajinin çekilmesi üzerindeki etkisidir. Postoperatif vitreus hemorajisi gelişmiş

ve peroperatif AVD indüklenmiş 23 gözden 5'inde spontan çekilmeyen hemoraji için ikinci cerrahi gerekirken (%21.7); AVD indüklenememiş 34 gözden 14'ünde (%41.17) cerrahi ihtiyacı olduğu saptanmıştır. AVD indüklenen gözlerde hemoraji temizliği için gerekli cerrahi oranı neredeyse AVD indüklenemeyen grubun yarısı düzeyinde bulunmuştur ancak fark anlamlı bulunamamıştır (p:0.159, Fischer' in Kesin Testi).

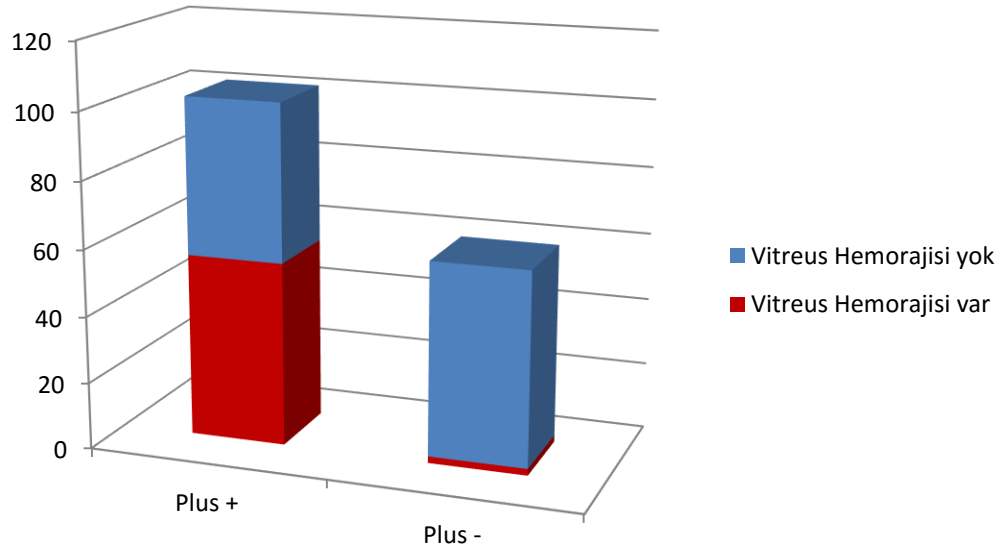
Cerrahi uygulanan 162 gözün 55'inde (%34) herhangi bir dönemde tek başına veya kombine tedavinin bir komponenti olarak intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu uygulanmıştı. Anti-VEGF enjeksiyonunun postoperatif dönemde vitreus hemorajisine etkisi değerlendirildiğinde enjeksiyon yapılan gözlerde postoperatif vitreus hemorajisi daha düşük oranda saptandı ancak fark anlamlı bulunmadı (Fischer'in Kesin Testi, p:0.131). Preoperatif anti-VEGF enjeksiyonu uygulanan gözler arasında Evre 4A gözlerde postoperatif hemoraji gelişimi anlamlı olarak azalmış bulundu, Evre 4B ve 5 gözlerde ise fark anlamlı bulunmadı.

Plus hastalığı varlığının postoperatif vitreus hemorajisi gelişimine etkisi araştırıldığında, plus hastalığı varlığı ile hemoraji gelişimi arasında kuvvetli ilişki olduğu saptandı (Fischer'in Kesin Testi, p<0.001). Evrelere göre incelendiğinde tüm evrelerde Plus hastalığı mevcut gözlerde vitreus hemorajisi gelişiminin Plus olmayan gözlerle göre anlamlı daha fazla olduğunu gözlemledik (Tablo 4.2.3.)

Tablo 4.2.3. Peroperatif AVD indüklenmesi, preoperatif IVB ve Plus hastalığı varlığının postoperatif vitreus hemorajisi gelişimine etkisi

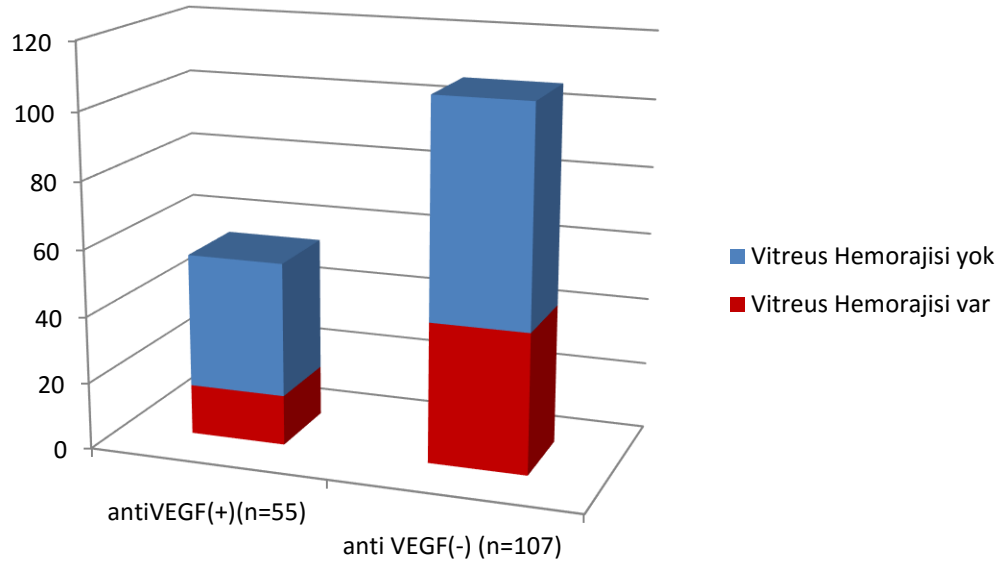
	Postoperatif Vitreus Hemorajisi Evre 4A		p*	Postoperatif Vitreus Hemorajisi Evre 4B		p*	Postoperatif Vitreus Hemorajisi Evre 5		p*	Postoperatif Vitreus Hemorajisi Toplam		p*
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
AVD	n=49	n=27		n=36	n=13		n=20	n=17		n=105	n=57	
Yok	17 (34.7)	13 (48.1)	0.251	16 (44.4)	9 (69.2)	0.125	18 (90.0)	12 (70.6)	0.212	51(48.5)	34(59.6)	0.178
Var	32 (65.3)	14 (51.9)		20 (55.6)	4 (30.8)		2 (10.0)	5 (29.4)		54(51.5)	23(40.4)	
IVB	n=44	n=32		n=34	n=15		n=29	n=8		n=107	n=55	
Yok	11 (25.0)	19 (59.4)	0.002	19 (55.9)	6 (40.0)	0.305	23 (79.3)	7 (87.5)	1.000	53(49.5)	32(58.1)	0.131
Var	33 (75.0)	13 (40.6)		15 (44.1)	9 (60.0)		6 (20.7)	1 (12.5)		54(50.5)	23(41.9)	
Plus Hastalığı	n=49	n=27		n=36	n=13		n=20	n=17		n=105	n=57	
Yok	25 (51.0)	1 (3.8)	<0.001	25 (69.5)	0	<0.001	8 (40.0)	1 (5.8)	0.016	58(55.2)	2(3.6)	<0.001
Var	24 (49.0)	26 (97.2)		11 (30.5)	13(100)		12(60.0)	16 (94.2)		47(44.8)	55(96.4)	

*Fisher'in Kesin Testi



Grafik 4.2.4. Plus Hastalığının Vitreus Hemorajisi Gelişimine Etkisi

Plus hastalığı olan 102 gözden 55'inde postoperatif vitreus hemorajisi gözlenirken (%53.9), plus hastalığı olmayan 60 gözden sadece 2'sinde (%3.3) vitreus hemorajisi gelişmiştir ($p<0.001$, Fisher'ın kesin testi)



Grafik 4.2.5. Preoperatif anti-VEGF enjeksiyonunun postoperatif vitreus hemorajisi gelişimine etkisi

Preoperatif anti-VEGF alanlarda daha az oranda postoperatif vitreus hemorajisi görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.131$, Fisher'ın kesin testi).

LKV uygulanan 104 gözün 9'unda (%8.6) takip süresince lensin saydamlığını yitirerek katarakt geliştiği; 95 gözde ise (%91.4) ise takipler esnasında lensin saydamlığını koruduğu gözlemlendi.

Takiplerde gözlerin 16'sında (%9.8) glokom gelişti. Glokom gelişen 16 gözün ortalama göz içi basıncı 25.7 ± 6.8 (17-42) mmHg idi. Bunlardan 6'sı (%37.5) lensektomi yapılmış gözler idi. Bu 16 gözün 2'si (%12.5) cerrahi, 14'ü (%87.5) ise medikal tedavi ile kontrol altına alındı.

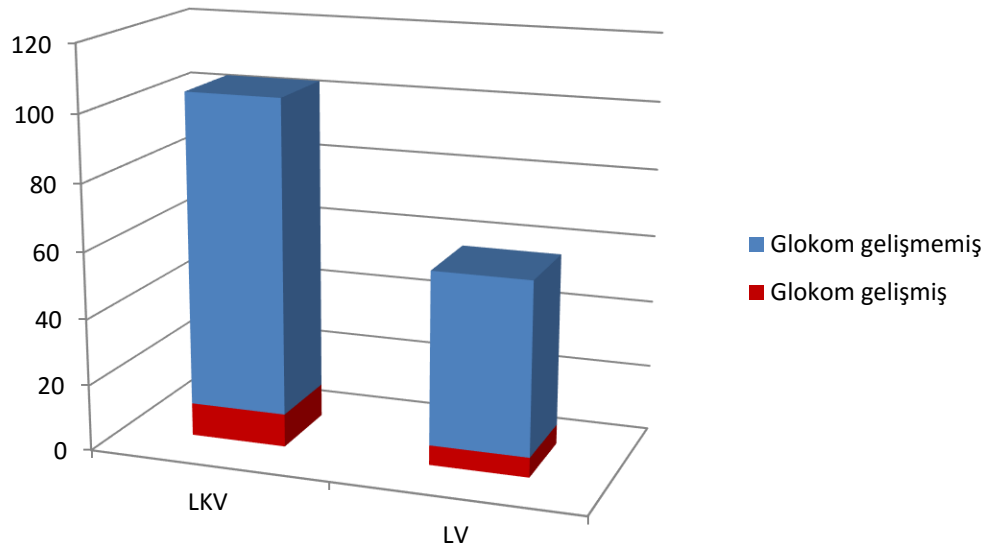
Cerrahi uygulanıp anatomik başarı sağlanamayan 47 (%29) gözün takipleri sırasında 21'inde (%44.7) ftizis bulbi (FB), 24'ünde (%51.1) lökokori gelişti. Bunların 12'si (%57.1) evre 5 gözler idi.

Cerrahi uygulanan 162 gözden 8'inde (%4.9) peroperatif lens teması gelişti ve planlanmayan lensektomi yapılmak durumunda kalındı. Evre 4A gözler için oran 4/76 (%5.2), evre 4B gözler için oran 4/49 (%8.1) idi. Evre 5 gözlerde çoğunlukla planlı lensektomiler uygulandığından bu komplikasyona rastlanmadı.

Evre 4A, 4B ve 5 arasında glokom, başarısız gözlerde FB ve lökokori gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2.5).

Tablo 4.2.5. Postoperatif takipler sırasında glokom gelişimi, başarısız gözlerde FB-lökokori oranları

(n=162)	Evre 4A	Evre 4B	Evre 5	p	Toplam
Takip Sırasında Glokom	n=76	n=49	n=37		
Gelişmemiş	71 (93.4)	42 (85.7)	33 (89.2)	0.362	146(90.1)
Gelişmiş	5 (6.6)	7 (14.3)	4 (10.8)		16(9.9)
Medikal Tedavi ile Kontrol	4 (80.0)	6 (85.7)	4 (100)	0.581	14(87.5)
Cerrahi Tedavi ile Kontrol	1 (20.0)	1 (14.3)	0		2(12.5)
Anatomik Başarısız Gözlerde Fitizis Bulbi	n=8	n=13	n=26		
Yok	6 (75.0)	6 (46.2)	14 (53.8)	0.424	26(55.3)
Var	2 (25.0)	7 (53.8)	12 (46.2)		21(44.7)
Anatomik Başarısız Gözlerde Lökokori	n=8	n=13	n=26		
Yok	5 (62.5)	6 (46.2)	12 (46.2)	0.701	23(48.9)
Var	3 (37.5)	7 (53.8)	14 (53.8)		24(51.1)



Grafik 4.2.6. Vitrektomi cerrahisine lensektomi ilavesinin glokom gelişimine etkisi

LKV uygulanan grupta 104 gözün 10'unda (%9.6), LV grubunda ise 58 gözün 6'sında (%10.3) glokom geliştiği gözlenmiştir (p:0.881 Fisher' in kesin testi).

5. TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım hizmetlerindeki ilerlemeler ile birlikte çok düşük doğum ağırlıklı ve çok küçük gestasyonel haftada doğan prematür bebekler yaşatılabilmektedir ve ROP insidansı artmaya devam etmektedir (108). Hastalığın daha iyi anlaşılmasına, atipik klinik formların tanınmasına, uygun zamanda riskli gözlere lazer ve/veya anti-VEGF tedavisi uygulanmasına rağmen % 15-30 gibi değişen oranlarda bir grup hastada ROP ilişkili RD ile karşılaşılmaktadır (108-110). Genellikle ROP ilişkili RD’de görsel sonuçlar kötüdür (5) ve ROP dünyada çocuk körlüğünün önemli sebeplerindendir, bazı ülkelerde ise birinci körlük nedenidir (111).

ROP ilişkili RD diğer bir deyişle Evre 4 ve 5 ROP hastalarının tedavisi cerrahidir. Cerrahide ise skleral çökeretme (SÇ) ve lensektominin ilave edilip edilmediği vitrektomi prosedürü uygulanmaktadır. İlk zamanlarda vitrektomi, ROP tedavisinde SÇ başarısız olduğunda düşünülen bir seçenek idi ancak traksiyonlara direkt etki göstermesi, tek cerrahi ile daha yüksek oranlarda başarı sağlayabilmesi, gözün anterior yapılarını komprese etmemesi, anatomik distorsiyon ve indüklenmiş myopiye daha az yol açması, ikincil bir cerrahi müdahale ile kesilme/ çıkarılma gerekmemesi, vitreusta bulunan ve başarısızlıktan sorumlu olabilen çeşitli büyüme faktörlerini ve sitokinleri ortamdan temizlemesinden ötürü vitrektomi cerrahisi primer tedavi seçeneği olmuştur (112). Bizim çalışmamızda da tüm olgulara primer vitrektomi cerrahisi uygulanmış olup, farklı olarak Evre 4A gözlerden iatrojenik yırtık gelişen bir vakada lokal sponge basısından yararlanılmış ve başarılı anatomik ve fonksiyonel sonuç elde edilebilmiştir.

Günümüze kadar raporlanan vaka serilerinde farklı evrelerde ve farklı cerrahi tekniklere göre anatomik başarı oranı Evre 4A'da %47-97 (80, 83, 87, 94, 122-125), Evre 4B'de %44-78 (91-93, 126, 127), Evre 5'de %23-28 (93-95) arasında bildirilmektedir. Bizim serimizde ROP evresinin anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine etkisi araştırıldığında evre 4A hastalarda ilk 3 yıllık takipler esnasında anatomik retinal yatışma durumu ve devamlılığının anlamlı yüksek saptandığı gözlenmiştir ($p<0.001$) (ilk yıl %85.5, ikinci yıl %91.7, üçüncü yıl %95.8). Evre 4A gözlerde başarı oranımız yüksek plus hastalığı mevcudiyetine rağmen tatminkar ve yüksek oranda bulunmuştur. Cerrahi sonrası anatomik başarıyı etkileyen faktörlerden biri cerrahi öncesi tedavi alma durumudur. Evre 4A gözler %92.1 oranında preoperatif tedavi alarak kliniğimize refere edilmiş idi. Lakhanpal ve ark.'nın 108 göz üzerinde yaptığı çalışmalarında evre 4 gözlerin tümü preoperatif eşik hastalık için lazer tedavisi almış idi (124). Choi ve ark.'nın 11 göz üzerinde yaptıkları (106), Capone ve ark.'nın 40 göz üzerinde yaptıkları çalışmada tüm gözler preoperatif dönemde daha çok lazer olmak üzere ablatif tedavi almışlardı. Çalışmamızda preoperatif tedavi yüzdesi literatür düzeyinde olmamakla birlikte başarı oranımız oldukça iyi düzeydedir. Anatomik başarının tarifi de çalışmalar arasında benzemekle birlikte aynı olmamaktadır. Lakhanpal ve ark. retinanın altında hiç sıvı olmayan tam retinal yatışma ve arka kutbun yatışık kalmasını evre 4A gözler için anatomik başarı kabul etmiştir, Choi ve ark. tam yatışmanın yanında arka kutup yatışıklığını ve arkuat damarlar arasında kalan alanı etkilemeyen retinal katlantıları anatomik başarı olarak kabullenmiştir (106, 124). Biz çalışmamızda

evre 4A gözler için makulada distorsiyonun olmadığı yada minimal olduğu tam anatomik yatışma durumunu anatomik başarı kriteri olarak belirledik.

Benzer şekilde evre 4A hastalarda fonksiyonel başarının da ilk 2 yıllık takiplerde evre 4B ve evre 5 ROP'lu gözlere göre anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda 0-1 yaş arasında ışık obje takibi; 1-2 yaş arasında yürümeye başlayıp başlamaması, küçük obje fiksasyonu ve takibi, oyuncaklara uzanıp uzanmadığı, bağımsız hareket kabiliyeti fonksiyonel başarı olarak tariflenmişti. İkinci yıl anatomik ve fonksiyonel başarı yüzdesi birinci yıla göre yüksek bulunmuş olup başarılı göz sayısı azalmasına rağmen başarısız gruba göre yüzde artışı olarak karşımıza çıkmakta; başka bir sebep ise başarısız gözlere yapılan sekonder cerrahi sonrası başarısız gözlerin bir kısmının başarılı grup içerisine geçmesi olarak yorumlanmaktadır. Evre 4A gözlerde cerrahi makula dekolle olmadan önce gerçekleşmektedir, fotoreseptörlerde geri dönüşümsüz hasar gerçekleşmemektedir. Yine evre 4B ve 5 gözlerde iyi anatomik sonuca ulaşılmasına rağmen fotoreseptör hasarına bağlı olarak görsel sonuçlar evre 4A kadar iyi olamamaktadır (113). Nitekim Cusick ve arkadaşları postoperatif makulanın yatıştığı 5 evre 5 olguda ışık persepsiyonunun olmadığını raporlamışlardır ve bunun geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (95). Capone ve ark. LKV uyguladıkları evre 4A gözlerde %90 oranında ilk yılda ışık obje takibi ve fiksasyon davranışı gözlemlemişlerdir (80), bizim çalışmamızda ilk yıl hastalarda literatür ile uyumlu şekilde %85.5 oranında ışık obje takibi ve fiksasyon davranışı gözlemledik.

Evre 4B gözler arasında birinci yıl %67.3, ikinci yıl %69.4, üçüncü yıl %57.9 oranında anatomik başarı sağlandığı gözlemlendi. Çalışmamızda Evre 4B gözler için tam anatomik yatışma ve/veya arka kutbun yatışık kaldığı periferik lokalize retina dekolmanı anatomik başarı olarak tariflenmişti. El rayes ve ark. 56 evre 4B göz üzerinde yaptıkları çalışmalarında LKV/LV uyguladıkları evre 4B gözlerde takipler sırasında %73.2 oranında anatomik başarı sağladıklarını bildirmişler ve arka kutbun yatışmasını anatomik başarı olarak kabullenmişler, gözlerin %57.1'ine LV cerrahisi uygulamışlardır (92). Biz çalışmamızda 49 evre 4B gözün %51'ine LV cerrahisi uyguladık ve ilk 2 yıllık takiplerde %68 civarında bir anatomik başarı elde ettik. Evre 4B gözlerde birinci yıl %69.3 oranında IOT mevcut olduğu, ikinci yıl hastaların %61.8'inin küçük obje takibi yaptığı, oyuncakla oynadığı ve bağımsız hareket edebildiği gözlemlendi. Üçüncü yıl ve üzerinde takipleri devam eden hastalarda ambulator görme (yaklaşık 1mps, snellen $\geq$ 20/2000, logMAR $\leq$ 1.80) seviyesine ulaşılması fonksiyonel başarı olarak kabul edildi. Evre 4B 10 gözden tamamı (%100) ambulator görme seviyesi olan 1mps görme düzeyine ulaştı. El rayes ve ark. 56 Evre 4B gözün 3 yıllık takibinde %97.4 oranında ambulator görme seviyesine ulaştıklarını bildirmişlerdir. Bizim tüm hastalarımızın ambulator görme düzeyine ulaşmasının bir sebebi en geniş serideki 56 göze göre 3 yıllık takibini tamamlayan evre 4B göz sayısının az olması olarak yorumlanmaktadır. El rayes ve ark.'nın da bulunduğu 141 göz içeren vaka serilerinin toplamında %12 gözün cerrahi sonrasında 20/200 görme düzeyine ulaştığı raporlanmıştır (86, 92, 93). Çalışmamızda 49 evre 4B gözün 10'u 3 yıllık takiplerini tamamlamıştı ve bunların

3'ünde (%30) 20/200 görme düzeyine ulaşılmıştı. Evre 4B olup 20/200 görme keskinliği olan 3 gözün biri LV; diğer ikisi LKV cerrahisi geçirmişti.

Evre 4B ve 5 gözlerde traksiyonların yeterince rahatlatılması amacıyla LV cerrahisi oranları LKV cerrahisinden daha yüksek olmaktadır. Biz 49 evre 4B gözün %51'ine LV cerrahisi uygulamıştık. Evre 4B ve 5 gözlerin fonksiyonel başarısının evre 4A kadar yüksek olamamasının bir diğer nedeni de bu gözlerde postoperatif rehabilitasyonu daha zor olan ve ambliyopi riski daha yüksek olan LV cerrahisinin daha çok uygulanma ihtiyacıdır. LKV ile anizometropi indüklenmesi ve ambliyopi riski daha düşük olmaktadır ve vakaların %81-100'ünde lens şeffaflığını sürdürmektedir (85). Bizim serimizde LKV uyguladığımız 104 gözde %91.4 oranında lensin şeffaflığını sürdürdüğünü gözlemledik. Çalışmamızda da LKV uygulanan evre 4B gözlerin takip eden yıllarda fonksiyonel başarısı LV uygulanan gözlere göre daha yüksek bulunmuştur ancak fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$)

Evre 5 gözlerde takip eden 3 yılda %29 civarında anatomik başarı saptanmış olup yüksek oranda (%75.7) plus hastalığı mevcudiyetine rağmen 3 yıllık takipler süresince oldukça iyi düzeydedir. Evre 5 gözlerdeki anatomik başarı tanımımız tam anatomik yatışma, arka kutup yatışık kalması yada ambulator görme sağlayan periferik retinal yatışık alanın bulunması olarak tariflenmişti, fonksiyonel başarı tanımı ise evre 4A ve 4B gözlerde olduğu gibi yaş grubuna göre sınıflandırıldı. Evre 5 gözler ile ilgili literatürdeki en geniş olgu ve en uzun takip süresi Cusick, Charles ve ark. aittir. Cusick ve ark. cerrahi uyguladıkları 601 evre 5 ROP olgusunu 24 yıl takip etmişler, postoperatif başarı tanımında: makulanın yatışıklığını başarı,

makulayı içeren parsiyel RD'yi parsiyel başarı ve total RD'yi başarısızlık olarak sınıflandırmışlardır. %28 oranında başarı, %5 oranında parsiyel başarı sağladıklarını bildirmişlerdir (95). 33 göz üzerinde yürütülen başka bir çalışmada ise Lakhanpal ve ark. total retinal yatışıklığını yatışma; maküler katlantı ve heterotopiyi yatışmama olarak tariflemişlerdir. Toplamın %63.6'sı lökokorisi olmayan sıg total RD; %36.4'ü ise posteriorda kapalı tünel oluşumuna giden ve lökokorisi olmayan olgularında %45.5 oranında yatışma sağladıklarını bildirmişlerdir (129). Choi ve ark.'nın 38 evre 5 gözden oluşan çalışmalarında arka kutup yatışıklığını başarı olarak kabul etmişler ve %29 oranında başarı tariflemişlerdir (130).

Fonksiyonel başarı oranlarına baktığımızda, Cusick ve ark.'nın bizdeki gibi fonksiyonel değerlendirmeyi hastanın yaşına göre sınıflandırmış olduklarını ve 1 yaş altı hastalarda fiksasyon ve takip davranışı, daha büyük çocuklarda küçük objelere uzanması, büyük ve koopere olabilen çocuklarda E eşeli kullanarak fonksiyonel değerlendirmeyi sağladıklarını görüyoruz. Bunun sonucunda görme değerlendirebildikleri gözlerin %26'sında ışık persepsiyonu olmadığını, %59'unda ışık persepsiyonu, %10'unda el hareketi, %2 gözde 5/200-20/200 arası düzeyde görme elde ettiklerini bildirmişlerdir (95). Choi ve ark fiksasyon ve takip davranışını fonksiyonel başarı olarak kabul etmişler ve 38 gözün %18.4'ünde fonksiyonel başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir (130). Cerrahi sonrası Evre 5 gözlerde retinanın yatışma oranı yatışmama oranına göre daha düşük olmakta ve el hareketi seviyesini geçen göz sayısı fazla olmamaktadır ancak cerrahisiz kalan evre 5 gözlerin çok büyük kısmı opak kornea, seklüzyo pupilla ya da FB şeklinde kayıp

göz olarak karşımıza çıkmaktadır (95). Biz de evre 5 gözlerde cerrahinin postoperatif kozmetik başarısızlığı azalttığını, FB gelişim oranlarında azalma sağlayacak anatomik yatışma elde edilebileceğini, ambulator görme ve üzeri seviyede fonksiyonel başarının bazı hastalarda elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Evre 5 gözlerde diğer evrelerden daha yüksek oranda 2. cerrahi ihtiyacı olmaktadır. Burada basamaklandırılmış cerrahi (staged surgery) kavramını vurgulamamız gerekir. Evre 5 bir gözde tek bir cerrahi ile tam yatışma sağlanması güçtür. İlk cerrahi ile anteriora sürüklenmiş retina dokusu üzerinde traksiyon yapan fibrotik oluşumların diseksiyonu ve bağlantıların rahatlatılması ile retinanın posteriora doğru yer değişmesi sağlanabilmekte ve daha sonraki girişimler ile retinal katlantılar açılarak normale yakın anatomisi olan retina dokusu elde edilebilmektedir. Çalışmamızda 37 evre 5 gözün 9'unda (%24.3) ikinci cerrahi girişim ihtiyacı olmuştur ve yaklaşık %29 oranında anatomik başarı elde edilebilmiştir.

Cerrahi başarısızlığın en önemli sebeplerinden biri plus hastalığı varlığıdır. Optik sinirden çıkan arterlerde tortuosite artışı, venöz damarlarda dilatasyon artışı, vitreus hemorajisi, iris damarlarında belirginleşme, pupillanın dilatasyona karşı rijiditesi plus hastalık olarak tariflenmiştir. Plus hastalığı kapiller direncin azalması ile retinal kan akımının artmasıyla sonuçlanmaktadır ve varlığı ROP'un vasküler aktif olduğunu, hızlı progresyon göstereceğini, daha dikkatli tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. Plus hastalığı kötü anatomik ve görsel sonucun önemli bir prediktif göstergesidir (49, 90,116-119). Plus hastalık mevcudiyeti anatomik yatışmayı zorlaştırmakta, intraoperatif ve postoperatif hemoraji riskini

artırmaktadır Yu ve ark. plus hastalığı mevcut gözlerin dörtte birinde cerrahi sonrasında ışık persepsiyonunun olmadığını ve postoperatif vitreus hemorajisi geliştiğini bildirmiştir (91). Çalışmamızda 162 gözün 112'sinde (%63) plus hastalığı mevcuttu ve erken dönem anatomik ve fonksiyonel başarı bu gözlerde literatürde olduğu gibi anlamlı derecede daha düşük bulundu. Takip eden tüm yıllarda anatomik ve fonksiyonel başarı Plus hastalığı olan gözlerde daha düşük oranda saptandı aynı şekilde evrelere göre yapılan analizde tüm evrelerde Plus hastalığı varlığında anatomik ve fonksiyonel başarı oranları daha düşük saptandı ancak istatistik anlam kazanmaması olası olgu sayısı azlığına bağlı olabileceği düşünüldü.

ROP yerleşimi makulaya yaklaştıkça postoperatif dönemde foveanın distorsiyona uğraması, arkuat damarların daralması ve fovea ile birlikte temporale doğru çekintiye uğraması olasılığı artmaktadır. Dolayısıyla hastalık arka kutuptan ne kadar uzak ise anatomik ve fonksiyonel başarı ihtimali o kadar yükselmektedir (83). APROP, zon 1 ve posterior zon 2 yerleşimli ROP olgularının prognozunun anterior zon 2 yerleşimli olgulara göre daha kötü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda cerrahi uyguladığımız 162 göz içerisinde ROP yerleşim zonunun anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine etkisi araştırıldığında ilk 3 yıllık anatomik sonuçlar üzerinde anlamlı etkisinin olduğu ve zon 1 yerleşimli hastalarda anatomik başarı oranının anlamlı daha az olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Benzer şekilde ilk 2 yıllık fonksiyonel başarı üzerinde zon 2 yerleşimli hastalarda fonksiyonel başarının anlamlı daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Literatüre benzer şekilde (83, 149, 149, 150) ilk 2 yıllık anatomik başarı oranları tüm evrelerde zon 1 yerleşimli

gözlerde anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) ve yine ilk 2 yıllık fonksiyonel başarı oranları evre 4 gözlerde zon 2 yerleşimli hastalıkta anlamlı daha yüksek saptandı ($p<0.05$).

Cerrahi başarıyı etkileyen faktörlerden biri de göze cerrahi öncesi lazer veya anti-VEGF tedavisi uygulanıp uygulanmamış olmasıdır (78, 80, 85, 86) Özellikle preop etkin lazer uygulanmış gözlerde lazer skarlarının oluşturacağı periferik retinal stabilizasyonun cerrahi başarıyı teknik olarak çok olumlu yönde etkilediğini gözlemledik. Periferik retinanın yatışık olması lensektomi gerekliliğini azaltmakta, pars plikata girişe izin vermektedir. Çalışmamızda, gözlerin %22.2'sine preoperatif herhangi bir tedavi uygulanmamıştı. Tedavi alan ve almayan gözler karşılaştırıldığında tedavi alan grupta ilk 2 yıl anatomik ve birinci yıl fonksiyonel başarının preoperatif tedavi alan gözlerde daha yüksek olduğu görülmektedir. Preoperatif dönemde lazer tedavisi alan gözlerin almayan gözlere göre anatomik ve fonksiyonel başarı oranlarının daha yüksek olduğunu gözlemledik. Preoperatif dönemde lazer tedavisi alan gözlerin %74.4'üne LKV cerrahisi uygulanabilirken; lazer tedavisi almayanların %21.1'inde LKV cerrahisi uygulanabilmişti ve fark anlamlı idi ($p<0.05$). Diğer önemli bir husus ise lazer tedavisi alan gözlerde %5.8 oranında iatrojenik hole geliştiği gözlenirken; almayanlarda peroperatif iatrojenik hole gelişimi %29.3 oranında bulundu ve fark anlamlı idi ($p<0.05$). Yırtık gelişen evre 5 gözler incelendiğinde %66.7'sinin preoperatif herhangi bir tedavi almadığı; bu gözlerin yalnız %16.6'sının preoperatif lazer tedavisi almış olduğu gözlendi. Özellikle periferik retinanın lazer skarları ile stabil hale gelmediği, periferik anteriora sürüklenmiş retinada yırtığın sklerotomi aşamasında geliştiğini

gözlemledik. Lazer tedavisinin LKV'yi mümkün kılması ve iatrojenik hole gelişimini azaltıcı etkisi literatürde bugüne kadar belirtilmemiştir. Bu yönüyle orijinal bir bulgudur. Bu bulgular da daha önceden tedavi uygulanmamış gözlerde postoperatif başarının daha düşük olduğunu destekler niteliktedir. Evre 5 ROP'lar içerisinde preoperatif tedavi almayan gözlerin daha yüksek oranda olması da aynı düşüncüyü destekler niteliktedir.

Cerrahi öncesinde uygulanan farklı tedavi rejimlerinin (yalnız anti-VEGF tedavisi, lazer tedavisi ve lazer ile kombine anti-VEGF tedavisi) postoperatif anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine etkisi incelendiğinde tedavi kollarının birbirine üstünlüğü saptanmadı. Yalnız anti-VEGF tedavi alan göz sayısının azlığı dikkat çekiciydi. Bu durum yalnız anti-VEGF enjeksiyonu ile tedavi edilen gözlerde daha az cerrahi ihtiyacı olabileceği şeklinde algılanabilir. Aslında kliniğimize çoğunlukla dış merkezlerden sevkli gelen bu hastalarda lazer tedavisinin daha fazla tercih edilmesi nedeniyle cerrahi gerektiren bu hastalarda lazer tedavisi görmüş hasta sayıları daha fazla olduğundandır. Bu konuda yorum yapabilmek için eldeki veriler yetersizdir.

Çalışmamızda postoperatif dönemde 57 gözde (%35.1) vitreus hemorajisi ile karşılaşıldı ve bu en sık karşılaştığımız komplikasyon idi. Evre 4A gözlerde %35.5, evre 4B gözlerde %26.5 ve evre 5 gözlerde %45.9 oranında vitreus hemorajisi gelişti. Vitreus hemorajisi gelişen 57 gözün 38'inde (%66.7) hemoraji spontan çekilirken; 19'una (%33.3) hemoraji nedeniyle ikinci cerrahi uygulandı. Toplamda postoperatif gelişen hemoraji nedeniyle 2. cerrahi uygulama oranı %11.7

idi. Postoperatif hemoraji temizliği için ikinci cerrahi uygulanan 19 gözün 13'üne (%68.4) LKV, 6'sına (%31.5) LV cerrahisi uygulandı.

Postoperatif dönemde gelişen hemorajinin globu doldurduğu ve ön segmente geçmiş olduğu 1 evre 4B ve 2 evre 5 göze gelişebilecek korneal dekompanseasyonu engellemek amacıyla ilk 2 hafta içinde hemoraji temizliğine yönelik recerrahi uygulandı. Globu doldurmayan hemorajilerde ise recerrahi için ortalama 8 hafta bekleyip açılmayan hemorajilerde 2. cerrahi uygulandı. Bu 19 gözün 18'inde (%94.7) plus hastalığının bulunduğu; hemorajinin rezorbe olduğu 38 gözün 37'sinde (%97.3) plus hastalığı bulunduğu saptanmıştır. Postoperatif vitreus hemorajisi gelişen gözlerin çok büyük bir kısmının preoperatif dönemde vasküler aktif olan gözler olduğu gözlenmiştir ancak plus hastalığı her iki grupta yüksek oranda mevcut olduğu için plus hastalığı varlığının hemoraji rezorbsiyonuna olan etkisi olmadığı düşünülmüştür. Yu ve ark. evre 4-5 ROP nedeniyle cerrahi uyguladıkları 17 olgunun 3'ünde (%17.6, 2 olgu evre 4B, bir olgu evre 5) postoperatif vitreus hemorajisi saptamışlar ve anatomik başarısı da bulunmayan 3 olguyu cerrahisiz takip etmişlerdir (91). Choi ve ark. cerrahi uyguladıkları 21 evre 4B- evre 5 olgunun 9'unda (%42.8; 5 olgu evre 4B, 4 olgu evre 5) postoperatif dönemde vitreus hemorajisi geliştiğini ve cerrahiye gerek kalmadan spontan rezorbe olduğunu bildirmişlerdir (93). Xu ve ark. 18 vasküler aktif olan evre 4 gözün, 8'ine preoperatif anti-VEGF uygulamışlar ve 1 vakada (%13) hemoraji ile karşılaşmışlar; preoperatif enjeksiyon uygulamadıkları 10 vakadan 6'sında ise (%60) postoperatif vitreus hemorajisi ile karşılaşmışlar ve yoğun olmayan hemorajiyi cerrahisiz 1 ay takip ettiklerinde spontan rezolüsyonun gerçekleştiğini

gözlemlemişlerdir (105). Literatürdeki benzer çalışmalarda da postoperatif vitreus hemorajisi gelişim oranları bizim çalışmamızdan düşük görülmektedir. Bunun önemli bir sebebinin çalışmamızda yüksek oranda gözün preoperatif dönemde herhangi bir tedavi almamış vasküler olarak aktif ve plus hastalığı olan gözler olmasından kaynaklandığı düşünmekteyiz. Preoperatif dönemde tedavi alan gözler ile tedavi almayan gözler karşılaştırıldığında, tedavi alan gözlerde postoperatif vitreus hemorajisinin anlamlı derecede az geliştiğini saptadık (p:0.008). Çalışmamızda gözlerin %22.2'si herhangi bir tedavi almadan kliniğimize cerrahi önerisiyle yönlendirilmişti. Preoperatif tedavi almama oranlarının literatürdeki çalışmalarda bizim çalışmamızdan daha düşük oranlarda bulunduğu görülmektedir (91, 93, 105). Yine postoperatif dönemde vitreus hemorajisi gelişimi ile kuvvetli ilişkisini gözlemlediğimiz plus hastalığının çalışmamızdaki %63 gözde mevcudiyeti %35.1 oranında vitreus hemorajisi ile karşılaşmamızı açıklamaktadır.

Pediyatrik vitreoretinal cerrahide, özellikle de ROP cerrahisinde arka hyaloidin ayrılması (AVD) zor ve riskli bir girişimdir. AVD yapılması gerekliliği de tartışmalı bir konudur. Genel olarak kabul gören görüş AVD indüklenmesine yeltenilmemesi, bunun neden olabileceği yırtık riskine hiç girilmemesi şeklindedir (132, 135). Aksini iddia eden çok az sayıda çalışma vardır (84). Diğer taraftan geç arka hyaloid kontraksiyonları ciddi bir problemdir ve ilerleyen yaşlarda tekrar cerrahi gerektirebilmektedir. AVD oluşturulması geç dönemde arka hyaloid kontraksiyonu, epiretinal membran formasyonu ve traksiyonel retina dekolmanı gelişimini önlemek açısından önemlidir. Jandek ve ark. geçirilmiş ROP cerrahisi sonrası vitreus traksiyonlarının gelişebileceğini ve geç dönemde retina dekolmanı

gelişebileceğini bildirmişlerdir (151). Kondo ve ark. rezidü vitreus ve proliferatif dokunun geç dönemde organize olup evre 4B ve özellikle evre 5 ROP olgularında rekürren RD gelişimine yol açabileceğini göstermişlerdir (96). Biz geç dönem rekürren RD gelişiminin AVD indüklenmesi, proliferatif dokunun çoğalması için çatı görevi görebilecek arka hyaloid ile birlikte rezidü vitreus dokusunun olabildiğince temizlenmesi ile önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz. Bizim tecrübemizde arka kutupta sınırlı bir AVD indüklenmesinin aslında bebeklerin yaklaşık yarısında kolaylıkla sağlanabildiği yönündedir. Tüm bebeklerde AVD denenmiş ama asla ısrarcı olunmamıştır. AVD indüklenemediğinde ise sadece arkuatlar hizasına kadar ayrılıp bırakılmıştır. Asla periferik kadar ayırma yoluna gidilmemiştir. Zira daha anteriora doğru gidilecek olunursa gerek patolojik damarlardan hemorajiler gerekse yırtık riskini artırma ihtimali olabilir. AVD indüklenmesinin postoperatif anatomik ve fonksiyonel başarı durumu üzerine etkisi incelendiğinde arka hyaloidin peroperatif ayrılmasının etkisinin ilk 3 yıllık anatomik başarı üzerinde kuvvetli anlamlı etkisinin olduğu gözlemlendi. Tüm evrelerde takip eden tüm yıllarda AVD indüklenabilen gözlerin anatomik başarısının daha yüksek olduğu saptanmış olup fark ilk 3 yılda anlamlı bulunmuştur (takip eden 3 yıl için $p<0.001$). Yine AVD'nin fonksiyonel başarı üzerine etkisi incelendiğinde ilk 2 yıllık fonksiyonel başarı sağlanan gözler arasında AVD indüklenmesi anlamlı olarak başarısız gruba göre daha yüksek bulundu ($p<0.001$). AVD indüklenmesinin bir başka olumlu etkisi de muhtemel postop hemoraji ile etkileşimidir. AVD oluşturulamamış gözlerde postop vitre içi kanama olduğunda hemorajik materyalin hyaloid zar ve residüel vitreusa yapışarak daha da organize

olmaya meyilli olabileceği düşünülmektedir. Teorik olarak, bunun da hemorajinin rezorbe olma şansını azaltacağı gibi, arka hyaloidin kontrakte olmasına ve traksiyonel dekolmanlar oluşmasına neden olacağı düşünülebilir. Bizim çalışmamızda hemoraji gelişmiş gözler içinden peroperatif AVD indüklenmiş 23 gözden 5'inde ikincil cerrahi gerekirken (%21.7); AVD indüklenememiş 34 gözden 14'ünde (%41.2) cerrahi ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Hemorajinin spontan çekilme oranı AVD indüklenebilen gözlerde diğer gruba göre neredeyse yarı yarıya bulunmuştur ancak fark anlamlı bulunamamıştır. Literatürde bu konuyu vurgulayan bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca AVD indüklenmesinin hemoraji riskini arttırıyor olma ihtimali düşünülebilir ancak bunun doğru olmadığını çalışmamızda göstermiş bulunmaktayız. AVD indüksiyonu gerçekleştirilmiş ve gerçekleştirilememiş gözler vitreus hemorajisi gelişimi açısından karşılaştırılmış olup iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p: 0.178).

Plus hastalığı vasküler aktiviteyi göstermektedir bu nedenle Plus hastalığı mevcut gözlerde cerrahi sonrası daha yüksek oranda hemoraji ile karşılaşılacağı beklenebilir. Bizim çalışmamız bunu destekler niteliktedir. Plus hastalığı olan gözlerde postoperatif vitreus hemorajisi gelişimi tüm evrelerde anlamlı oranda yüksek bulundu. Postoperatif vitreus hemorajisinin içerdiği çeşitli büyüme faktörleri ile rezidü proliferatif dokunun proliferasyonu ve retina üzerinde persistan traksiyon yaratması erken dönem cerrahi başarısızlığın önemli sebeplerinden gösterilmektedir (105, 120, 121). Oguchi ve ark. vitreus hemorajisinin proliferatif retinopati gelişimine etkisini uzun yıllar önce tariflemiştir.

Çalışmamızda postoperatif vitreus hemorajisi gelişen 57 (%35.1) gözde, hemorajinin anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine etkisi incelendiğinde 1.yıl, 3. Yıl ve 4. Yıl anatomik başarı üzerinde olumsuz etkisinin anlamlı olduğu, hemoraji gelişen gözlerde başarı oranları anlamlı derecede daha düşük idi. Benzer şekilde postoperatif vitreus hemorajisi gelişmemiş gözlerde 1. Yıl fonksiyonel başarı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. 2. Yıl anatomik ve fonksiyonel başarı hemoraji olmayan gözlerde daha yüksek olmasına rağmen istatistik anlam kazanmadı. Evrelere göre yapılan incelemede ise postoperatif vitreus hemorajisinin anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine olumsuz etkisi Evre 4B gözlerde erken dönemde anlamlı bulundu. Diğer evrelerde de hemoraji gelişmeyen gözlerdeki başarı oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlendi.

ROP cerrahisi sıklıkla vasküler aktivitenin halen yoğun olduğu, progresyonun devam ettiği durumlarda yapılmak durumunda kalınmaktadır. Vasküler aktivitesi yoğun olan gözlerde, perop ve postop kanama riski daha yüksek olmakta, ortalama cerrahi süresi daha uzun olabilmekte, postoperatif anatomik ve görsel sonuçlar, vasküler olarak daha sakın gözlere göre daha düşük olabilmektedir.

Xu ve ark. vasküler aktif Evre 4 hastaların bir kısmında preoperatif anti-VEGF enjeksiyonu yapmışlar, anatomik ve fonksiyonel başarıyı enjeksiyon yapılan gözlerde daha yüksek saptamışlardır (105). Ancak unutulmaması gereken diğer konu ise VEGF ile TGF- β 'nin anjiyogenez ve doku fibrozisini birlikte düzenlemesidir. Preoperatif anti-VEGF enjeksiyonu ile fibrovasküler membranın vasküler komponenti gerileyip akut fibrozis gelişebilmekte, santripedal kontraksiyon artarak traksiyonel retina dekolmanının kötüleşmesine hatta

regmatojen komponent eklenmesine dahi yol açabilmektedir (114, 115). Bir başka deyişle vasküler olarak gözün sakinleşmesi beklenirken traksiyonel komponentin artması yönünde dikkatli olunmalıdır. Çalışmamızda da 162 gözün 55'ine (%34) anti-VEGF enjeksiyonu yapılmıştır. Bunlardan 29'una (%17.9) gözlerin vasküler olarak çok aktif olması nedeniyle cerrahiden 2 gün önce cerrahiye hazırlamak amacıyla anti-VEGF enjeksiyonu uygulanmıştır. Preoperatif anti-VEGF $\pm$ lazer tedavisinin postoperatif vitreus hemorajisi gelişimine etkisi incelendiğinde, anti-VEGF yapılan gözlerde postop vitreus hemorajisi daha düşük oranda saptanmıştır ve fark evre 4A gözlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.002). Çalışmamızdaki veriler özellikle evre 4 vasküler aktif gözlerde preoperatif anti-VEGF enjeksiyonunun postoperatif hemoraji gelişimini azaltarak cerrahi başarısızlık riskini azaltabileceğini destekler niteliktedir. Buna rağmen yine de anti-VEGF lerin neden olabileceği artmış fibrozise bağlı hastalık progresyonu yönünden de endişelerimiz devam ettiğinden, vasküler aktif tüm gözlerde rutin olarak preop anti-VEGF tedavisi uygulanmamıştır.

Evre 4 ve 5 ROP hastalarında LKV postoperatif görsel rehabilitasyon için en umut verici cerrahi prosedürdür. Pars plikata yaklaşım ve enstrümanların görme aksına paralel şekilde tutulması ile lens hasarı oluşturulmadan LKV cerrahisi gerçekleştirmek mümkün olmaktadır. LKV ile anizometropinin indüklenmesi ve ambliyopi riski LV'ye göre daha düşük olmaktadır. Lensin şeffaflığını vakaların büyük kısmında idame ettirdiği gösterilmiştir. Ferrone ve ark. 27 aylık takipte %67 olguda postoperatif dönemde lens şeffaflığının devam ettiğini bildirmişler ve ilk seçeneğin mümkün olduğunca LKV olması gerekliliğini vurgulamışlardır (133).

Maguiere ve ark. LKV uygulanan evre 5 gözlerin %60'ına yakınında takipler sırasında lens kesafeti geliştiğini ve evre 5 gözlerde LV cerrahisinin daha uygun olduğunu bildirmişlerdir (79).

Bizim serimizde LKV uyguladığımız gözlerin %91.3'ünde takip süresince (22.6 ay) lensin saydamlığını devam ettirdiği, 9 olguda (%8.7) takipler sırasında (22.7 ay) katarakt geliştiği gözlendi. Anatomik başarı sağlanan ve görme beklentisi olan 4 göze (3 evre 4A göz, 1 evre 4B göz) (%44.4) ortalama 20.6 hafta sonra lens aspirasyonu gerçekleştirildi ve tek taraflı afaki rehabilitasyonu afak kontak lens ile sağlandı.

Shah ve ark. evre 4 ve 5 ROP bulunan olgularda %48.2 oranında LV uyguladıklarını bildirmişlerdir (123). Literatürde daha çok evre 4A gözlerde LKV sonuçları ya da evre 4B ve 5 gözlerde LV sonuçları paylaşılmaktadır. LKV daha avantajlı bir cerrahi olmasına rağmen ancak periferik anterior traksiyonların derecesine, retrolentiküler adezyonlara, preoperatif ve intraoperatif lens şeffaflığına göre vitrektomi cerrahisine lensektomi ilave edilebilmektedir (113). Ancak çalışmamızda mümkün olduğunca evre 5 gözlere LKV uygulanabilmişken, sınırlı alanda retinal yatışıklığı bulunan ve anterior traksiyonların belirgin olduğu evre 4B gözlere de anatomik başarıyı sağlamak amacıyla gerektiğinde LV cerrahisi uygulanmıştır. Cerrahi seçimi üzerinde etkili önemli bir faktör ise daha önce belirttiğimiz ancak literatürde vurgulanmayan periferik retinanın lazer tedavisi almış olma durumudur. Daha önce periferik retinası lazer tedavisi ile stabilize olmuş gözlerde limbal giriş yerine pars plikata giriş mümkün olabilmekte ve LKV cerrahi uygulanabilmektedir. Nitekim bizim çalışmamızın sonuçları da bunu

destekler niteliktedir. Öncesinden lazer tedavisi almış grupta %74 oranında LKV mümkün olabilmişken, lazer tedavisi yapılmamış gözlerde bu oran %21 ile sınırlı kalmıştır. Bu çalışmamızda LKV ile LV cerrahisinin anatomik ve fonksiyonel başarıya etkisini de değerlendirdik. El rayes ve ark. LKV ve LV yaptığı Evre 4 B hastaların 3 yıllık takibinde her iki grupta anatomik başarı açısından fark saptamayıp %73 oranında başarı elde etmiştir (86). Biz çalışmamızda LKV ve LV gruplarının anatomik ve fonksiyonel başarı oranlarını karşılaştırdığımızda LKV uygulanan gözlerin takip eden yıllarda anatomik ve fonksiyonel başarı yüzdesinin anlamlı yüksek olduğunu gözlemledik ($p<0.001$). LKV grubunda başarı oranının daha yüksek bulunmasının bir sebebi prognozu daha iyi olan olgularda LKV cerrahisinin; evre 5 gözlerde ise daha çok LV cerrahisinin seçilmiş olabileceğidir. Bununla birlikte lensektominin sonucu olan afakinin rehabilitasyonu ve ambliyopiye etkileri daha uzun takipler sonrasında elde edilecek fonksiyonel sonuçlarla daha anlamlı olarak yorumlanabilir.

ROP cerrahisinin erişkin vitreoretinal cerrahiden çok önemli farkları vardır. ROP cerrahisi hata kabul etmeyen bir cerrahidir ve peroperatif iatrojenik yırtık gerçekleşmişse cerrahi genellikle başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Ayrıca tam AVD olmadan traksiyonel kuvvetlerin giderilmesi anatomik başarı için yeterli olabilmektedir (134). Bu yırtıklar çoğunlukla sıkı yapışık arka hyaloidin ayrılması sırasında, retinaya kuvvetli adezyonları olan fibrovasküler membranların diseksiyonu sırasında, ya da anteriora sürüklenmiş retina dokusunda sklerotomi girişleri yapılırken oluşmaktadır. Lakhanpal ve ark. başarı sağlanamayan evre 4 gözleri incelediğinde başarısız hastaların %66.7'sinde intraoperatif retinal yırtık

geliştiğini gözlemlemişlerdir ve 102 evre 4A ve 4B göz üzerinde yürüttükleri çalışmalarında %4.6 oranında iatrojenik yırtık ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir (124). Bizim serimizde tüm gruplarda %10.4 oranında (evre 4A: %6.57, evre 4b: %12.2 evre 5: %16.2) iatrojenik yırtık gelişti. İatrojenik yırtık gelişiminin anatomik ve fonksiyonel başarıya etkisi araştırıldığında gözlerin anatomik ve fonksiyonel anlamda ilk 2 yıllık takiplerdeki başarısızlık oranı yırtık gelişmeyen gözlere göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). İatrojenik yırtık gelişen gözler incelendiğinde bu gözlerin %41.4 gibi oldukça yüksek bir oranda preoperatif tedavi almamış olan gözler olduğu ve %82.4 oranında plus hastalığı bulunan gözler olduğu saptandı. İntraoperatif yırtık gelişen Evre 4A gözlerde %40, evre 4B gözlerde %33.3 oranında anatomik başarı sağlandığı gözlendi. Burada dikkat çekici konu ise evre 5 gözlerden yırtık gelişmiş hiçbir gözde başarı sağlanamamasıdır. Bu gözlerde yırtık oluştuğunda genellikle cerrahiye son verilmiştir. Cerrahi sırasında yırtık gelişen bir ROP hastasında genel yaklaşımımız şu şekildedir: Eğer yırtık retinanın en yoğun proliferasyonların olduğu bölgesinde (örneğin ridge alanı) yerleşimli ise genellikle yırtığın proliferasyonlardan tam temizlenmesi mümkün olmamakta ve başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Çoğunlukla evre 5 lerdeki durum bu şekildedir. Diğer taraftan eğer yırtık retinanın nispeten daha sakin bir bölgesinde gelişmişse (örneğin AVD indüksiyonu sırasında arka kutupta küçük bir delik gibi) o bölgeden vitreusun tam temizlenmesi sağlanıp lazer ve gaz tamponadla sonuca ulaşmak mümkün olabilmektedir. Yırtıkdaki traksiyonları tam temizleyemediğimiz durumlarda kullanılabilecek diğer bir yöntem ise episkleral lokal sponge ile yırtığın desteklenmesidir. Bizim de bir olgumuzda kullandığımız bu yöntemle de sonuç

almak mümkün olabilir. Özellikle anteriora sürüklenmiş periferik retinanın hasarlandığı veya sklerotomi giriş bölgesinde dializ olduğu durumlarda sonuç almak pek mümkün değildir. Bu nedenle bu tip yırtıkların olduğu özellikle evre 5 gözlerde yapılan çabaların sonuç vermediği ve cerrahinin sonlandırılmasının daha uygun olacağı görüşündeyiz.

Glokom da ROP'la birlikte sık görülebilen bir sorundur (136, 137, 138, 139). ROP hastalarında açık açılı glokom giderek artan sayıda bildirilmektedir. Açık kapanması glokomu gelişen olgularda ise mekanizmanın göreceli olarak büyük hacimli olan lense bağlı gelişen pupiller blok olduğu düşünülmektedir. Siliyer blok yine glokom gelişim mekanizmalarından biridir. Retrolental fibrotik membranın lens iris diyaframını öne doğru itmesi ile açı yapıları komprese olmaktadır. Pupil dilatasyonu ön kamara sığlaşmasını ağırlaştırarak akut açı kapanması glokomuna neden olabilmektedir (140). SÇ cerrahisi, buckle etkisiyle lens ve irisin öne doğru yer değiştirmesi ve ön kamara sığlaşması ile glokom gelişimine yol açabilir (142). ROP olan ve olmayan bebeklerin ön segment yapıları OCT cihazı ile incelendiğinde ROP mevcut bebeklerin iris yapılarının daha konveks olduğu gözlemlenmiştir ve bu da glokom gelişimi ile ilişkilendirilebilen bir gelişimsel faktördür (141). Hartnett ve ark. glokom gelişen evre 4 ve 5 ROP olgularını incelediğinde anterior ve posterior sineşi, Barkan benzeri bir membran oluşumu, geniş tunica vasculosa damarlarının varlığını gözlemlemişlerdir (90). Sonuç olarak açı yapılarındaki gelişimsel defekt ve dışa akım zorluğu ileri evre ROP olgularında glokom gelişimini açıklamaktadır. Literatürde lensektomi ile kombine vitrektomi uygulanan gözlerde daha sık saptanmakla birlikte ROP cerrahisinden sonra

takiplerde %8-33 arasında değişen düzeylerde glokom gelişimi bildirilmektedir (93,128). Yine başka bir çalışmada Iwahashi ve ark. cerrahi uyguladıkları evre 4 ve 5 ROP hastalarında takipler esnasında %14.5 oranında glokom geliştiğini, düşük gestasyonel hafta ve lensektomi varlığının glokom gelişimi ile anlamlı ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir (138). Bizim serimizde 162 gözün 16'sında (%9.8) glokom geliştiği tespit edilmiştir. Anlamlı bulunmamakla birlikte Evre 4B gözlerde glokom oranının diğer evrelerden daha yüksek olduğu gözlemlendi. Glokom gelişen 16 gözün ortalama göz içi basıncı 25.7 ± 6.8 (17-42) mmHg idi. Bu 16 gözün 2'si (%12.5) cerrahi, 14'ü (%87.5) ise medikal tedavi ile kontrol altına alındı. Vitrektomi cerrahisine lensektomi ilave edilen gözlerde glokom gelişimi açısından fark olup olmadığı araştırıldığında, LKV uygulanan grupta 104 gözün 10'unda glokom gelişimi (%9.6), LV grubunda 58 gözün 6'sında (%10.4) glokom geliştiği gözlenmiştir ve aradaki fark anlamlı değildir (p:0.881). Bizim serimizde lensektominin glokomu artırıcı bir etkisine rastlanmamıştır.

Prematür bebeklerde sık rastlanan oftalmolojik sorunlardan biri de şaşılıktır. Schaliy ve ark. 130 prematür bebeği 5 yıl takip etmişler ve %29 oranında strabismus saptamışlardır ve şaşılığın ilk bir yaşta geniş açılı ile ortaya çıktığını bildirmişlerdir (143). Robinson ve ark. prematür bebeklerin takibinde %22 oranında şaşılık geliştiğini gözlemlemişlerdir (144). Ciddi ROP nedeniyle tedavi gören gözlerde bu oran daha da yüksektir (%30) (145). Cerrahi tedavi gerektiren evre 4-5 olgularındaki oran daha da yüksek görünmektedir (%38) (93). Choi ve ark. cerrahi uyguladıkları Evre 4 ve 5 ROP hastalarında takipler sırasında %38 oranında strabismus bildirmişlerdir (93). Bizim serimizde toplamda %39.5 gözde şaşılık mevcut olup,

bunların 59'unda (%36.4) ezotropeya, 5'inde (%3.1) ise ekzotropeya tespit edilmiştir. Çalışmamızda da ezotropeya oranı bu yaş grubunda beklendiği gibi ekzotropeya oranına göre oldukça yüksek saptanmıştır. Gözlerin 39'unda (%24.1) nistagmus mevcut idi ve bunlar şaşılık olan gözlerdi. Evre 5 gözlerde nistagmus varlığı diğer evrelere göre anlamlı yüksek saptandı ki nistagmus az görme belirtisi olarak düşünüldüğünde bu beklenen bir bulgu idi.

Miyopi insidansının ROP hastalarında daha yüksek olduğu bilinen bir gerçektir (146). Düşük doğum ağırlığı ve ileri evre ROP myopi ve yüksek myopi ile ilişkilidir (51, 53). Miyopizasyonun temel nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte skleral liflerdeki incelmeye bağlı globun uzaması, lens ve korneal kurvatürdeki değişimler, lens kalınlığındaki ve pozisyonundaki değişimler ve bunların kombinasyonu ile myopi gelişebileceği bildirilmektedir. Garcia ve ark. yüksek myopisi olan ROP bebekler ile term bebekleri karşılaştırdıklarında ROP mevcut bebeklerde myopinin en çok lens kalınlığı ve lens gücü ile ilişkili olduğunu saptamışlardır; term bebeklerde ise myopiyi en çok aksiyel uzunluk ile ilişkilendirmişlerdir (145). Kriyoterapinin myopiyi lazer tedavisine göre daha çok indüklediği bilinmektedir. Connolly ve ark. eşik hastalık için kriyoterapi uyguladıkları gözlerde ortalama -5.08 diyoptri; lazer uyguladıkları gözlerde -3.05 diyoptri refraksiyon ile karşılaşmışlardır (146). Yine Ghamdi ve ark. eşik hastalık için kriyoterapi uyguladıkları gözlerde ortalama -9.21 diyoptri myopi ile; lazer uyguladıkları gözlerde -1.80 diyoptri myopi ile karşılaşmışlardır (147). Kuo ve ark ise eşik hastalık için lazer tedavisi uyguladıkları, anti-VEGF enjeksiyonu uyguladıkları, eşik öncesi hastalık için takip ettikleri gözleri refraksiyon değerleri

açısından karşılaştırdıklarında farkın anlamlı olduğu ve lazer grubunun anti-VEGF grubundan; anti-VEGF grubunun da tedavisiz takip edilen gözlerden anlamlı daha yüksek miyop olduğunu gözlemlemişlerdir (148). Sonuçta krioterapinin lazer tedavisinden; lazer tedavisinin ise anti-VEGF tedavisinden daha yüksek oranda myopi indüklediği bilinmektedir. CRYO-ROP çalışmasında 1250 gramın altındaki bebeklerin %20'sinde myopi saptanmıştır ve 3. ayda -5 derece ve üzeri myopisi olan %2 oranında olgu 12. ay takiplerde bu oranın %4.6 ya ulaştığı bildirilmiştir (53).

Bizim çalışmamızda refraksiyon muayenesi anatomik başarısı olan ve refraksiyonu elde edilebilen 81 gözde yapılabildi, bu hastaların ortalama yaşı 24.7 ay idi, çalışmamızda myopi derecesi 21 gözde (%12.9) -6D'nin üzerinde idi ve bu gözlerle preoperatif dönemde lazer tedavisi uygulanmıştı. Lazer tedavisi alan gözler ile lazer tedavisi almayan gözler refraksiyon değeri açısından karşılaştırıldığında lazer grubunda ortalama 5.8 diyoptri; lazer almayan grupta 2.5 diyoptri myopi geliştiği gözlemlendi ve fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Takip süresi uzadıkça myopi gelişim derecesi açısından farkın anlamlı olabileceği düşünüldü. Lensektomi uygulanan gözlerin ortalama refraksiyon değeri ise 18.8 ± 4.9 diyoptri idi ve bu hastaların ortalama yaşı 25.6 ay idi. Konjenital katarakt nedeniyle lensektomi cerrahisi yapılmış 2 yaş civarındaki hastalarda ortalama refraksiyon değerinin 20 ile 26 diyoptri arasında değiştiği bilinmektedir (152, 153). Bu sebeple evre 4-5 ROP nedeniyle LV cerrahisi uygulanan gözlerde de ROP bulunmayan gözlerle kıyaslandığında myopizasyonun olduğu sonucunu çıkarabiliriz. Afak kalan 58 gözün görme beklentisi olan 28'inin 17'si (%60.7) afak kontak lens ile, 11'i

(%39.3) ise gözlük ile rehabilite edilmiştir. Unilateral olgular için kontakt lens; bilateral afak kalan olgular için gözlük başlıca rehabilitasyon aracı olarak seçilmiştir ve ailelere ambliyopi tedavisi konusunda gerekli bilgiler verilmiştir.

6. SONUÇLARIN ÖZETİ

- En sık evre 4A (%46.9), en az evre 5 (%22.8) ROP ile karşılaşılmıştır.
- Anatmik ve fonksiyonel başarı evre 4A'dan evre 5'e gidildikçe azalmaktadır.
- Doğum haftası ve doğum ağırlığının anatmik ve fonksiyonel başarı üzerine belirgin etkisi saptanmamıştır.
- Çalışmamızdaki gözlerin büyük çoğunluğunda (%63) Plus hastalığı mevcuttu. Plus hastalığı ise kötü anatmik ve fonksiyonel sonuç ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur.
- Plus hastalığının en fazla evre 5 gözlerde (%75.7) mevcut olduğu gözlenmiştir.
- Zon 1'den zon 2'ye doğru gidildikçe anatmik ve fonksiyonel başarı oranı artmaktadır.
- Preoperatif tedavi alan gözlerde anatmik ve fonksiyonel başarı tedavi almayan gözlerden daha yüksek saptanmıştır.
- Çalışmamızdaki gözlerin %22.2'si preoperatif tedavi almamış idi. En sık preoperatif tedavinin lazer (%43.8); en az uygulanmış preoperatif tedavinin ise anti-VEGF (%3.2) tedavisi olduğu gözlenmiştir.

- En az evre 4A gözlerin (%7.9); en çok evre 5 gözlerin preoperatif tedavi almadan kliniğimize refere edildiği belirlenmiştir.
- Preoperatif tedavi seçenekleri arasında anatomik ve fonksiyonel başarı üzerinde anlamlı fark gözlenmemiştir.
- Preop tedavi almış gözlerde hiç almamış olanlara göre cerrahi prognoz daha iyidir.
- Evre 4A gözlerde daha çok LKV (%83.6), evre 5 gözlerde daha çok LV (%64.9) cerrahisi uygulanmıştır.
- LKV uygulanan gözlerde anatomik ve fonksiyonel başarı takip eden yıllarda daha yüksek bulunmuştur.
- Görme beklentisi olan afak gözlerin rehabilitasyonu daha çok afak kontak lens ile (%60.7) yapılmıştır.
- LV cerrahisi uygulanan gözlerde glokom gelişimi (%10.3), LKV uygulanan gözlere oranla (%9.6) önemsiz düzeyde bir miktar daha yüksek saptanmıştır.
- Cerrahi esnasında gözlerin yarısına yakınında (%47.5) AVD indüklenebilmiştir. Evre 4A gözlerde daha çok (%60.5), evre 5 gözlerde daha az (%18.9) AVD indüklenebilmiştir.
- AVD indüklenebilen gözlerde anatomik ve fonksiyonel başarı belirgin daha yüksek saptanmıştır.
- Tüm evrelerde birinci ve ikinci cerrahilerde en çok tercih edilen tampon hava olmuştur.
- Hastalar ortalama 22 ay takip edilmiştir.

- Tüm evrelerde 3 yıllık takibini tamamlamış anatomik olarak başarılı gözlerde ambulator görme düzeyine ulaşılmıştır.
- Evre 4A'da ilk yıl %85.5, ikinci yıl %91.7, üçüncü yıl %95.8, Evre 4B'de ilk yıl %67.3, ikinci yıl %69.4, üçüncü yıl %57.9, Evre 5'de ilk yıl %29.7 , ikinci yıl %28.6, üçüncü yıl %29.4 oranında anatomik başarı elde edilmiştir.
- Evre 4A'da ilk yıl %86.8, ikinci yıl %91.8 oranda fonksiyonel başarı elde edildi. Üçüncü yıl 24 gözün tümü 20/2000 görme düzeyine ulaştı ve evre 4A'da %37.5 oranında $\geq 20/200$ görmeye ulaşıldı. Evre 4B'de ilk yıl %73.5, ikinci yıl %61.8 fonksiyonel başarı elde edildi. Üçüncü yıl ve üzerinde Evre 4B, 10 gözün tümü (%100) ambulator görme düzeyine ulaştı, %30 oranında $\geq 20/200$ görme elde edilebildi. Evre 5'de ilk yıl %35.1, ikinci yıl %21.7 oranında fonksiyonel başarı elde edildi. Üçüncü yıl ve üzerinde Evre 5, 1 göz (%100) ambulator görme düzeyine ulaştı.
- Postoperatif dönemde gözlerin çoğunluğu ortoforik iken (%60.5), kayan gözlerde en çok ezotrophia (%36.4) saptanmıştır.
- Postoperatif takiplerde nistagmus en sık evre 5 gözlerde (%37.8) saptanmıştır.
- Evre 5 gözlerde myopi derecesi diğer evrelerden belirgin daha düşük bulunmuştur.
- En sık gözlenen postoperatif komplikasyon (%35.1) vitreus hemorajisi olmuştur.

- Vitreus hemorajisi gelişmiş 57 gözün 19'una (%33.3) ikinci cerrahi ihtiyacı gerekmiştir; bu gözlerde preoperatif dönemde %94.7 oranında plus hastalığı bulunduğu gözlenmiştir.
- Preoperatif anti-VEGF tedavisi alan gözlerde daha düşük oranda postoperatif hemoraji geliştiği saptanmış ve fark evre 4A gözlerde belirgin bulunmuştur.
- Preoperatif dönemde tedavi alan gözlerde tedavi almayan gözlere göre postoperatif vitreus hemorajisinin anlamlı derecede az geliştiği saptanmıştır.
- Plus hastalığı ile postoperatif hemoraji gelişimi arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. Tüm evrelerde Plus hastalığı olan gözlerde daha yüksek oranda postoperatif hemoraji geliştiği gözlenmiştir.
- Postoperatif vitreus hemorajisi gelişen gözlerde anatomik ve fonksiyonel başarı belirgin daha düşük saptanmış, evre 4B gözlerde bu fark daha belirgin bulunmuştur.
- Postoperatif hemoraji gelişmiş ve peroperatif AVD indüklenebilmiş gözlerde 2. Cerrahi ihtiyacı (%21.7), peroperatif AVD indüklenemeyen gözlerden daha düşük bulunmuştur (%41.2).
- Toplamda postoperatif gelişen hemoraji nedeniyle 2. cerrahi uygulama oranı %11.7 saptanmıştır.
- Peroperatif iatrojenik yırtık en az evre 4A (%6.6), en çok evre 5 (%16.2) gözlerde saptanmıştır.

- Peroperatif iatrojenik yırtık gelişen gözlerde anatomik ve fonksiyonel başarı daha düşük saptanmıştır. Farkın evre 4B gözlerde daha belirgin olduğu gözlenmiştir.
- Yırtık gelişen Evre 5 gözlerde başarı sağlanamadığı ve ek tampon ihtiyacının olmadığı gözlenmiştir.
- Evre 5 gözlerde yırtık gelişiminin sklerotomi aşamasında, evre 4 gözlerde membranotomi ve AVD indüksiyonu aşamasında geliştiği saptanmıştır.
- Postoperatif glokom gelişen gözlerin büyük kısmı (%87.5) medikal tedavi ile kontrol altına alınmıştır.
- Anatomik başarı sağlanamayan gözlerin yarıya yakınında (%44.7) takipler sırasında FB ve lökokori geliştiği gözlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Casteels I, Cassiman C, Van Calster J, Allegaert K. Educational paper: Retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 2012;171:887-93.
2. Asano MK, Dray PB. Retinopathy of prematurity. *Dis Mon* 2014;60:282-91.
3. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020--the right to sight. *Bull World Health Organ* 2001;79:227-32.
4. Mutlu FM, Sarici SU. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int J Ophthalmol* 2013;6:228-36.
5. Gilbert WS, Quinn GE, Dobson V, Reynolds J, Hardy RJ, Palmer EA. Partial retinal detachment at 3 months after threshold retinopathy of prematurity. Long-term structural and functional outcome. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1085-91.
6. Gariano RF, Iruela-Arispe ML, Hendrickson AE. Vascular development in primate retina: comparison of laminar plexus formation in monkey and human. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3442-55.
7. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:173-8.
8. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:799-821.
9. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1217-28.

10. Vandekeere S, Dewerchin M, Carmeliet P. Angiogenesis Revisited: An Overlooked Role of Endothelial Cell Metabolism in Vessel Sprouting. *Microcirculation* 2015;22:509-17.
11. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1942;40:262-84.
12. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia; a preliminary report. *Br J Ophthalmol* 1953;37:513-20.
13. Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, et al. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest* 2010;120:3022-32.
14. Gu X, El-Remessy AB, Brooks SE, Al-Shabrawey M, Tsai NT, Caldwell RB. Hyperoxia induces retinal vascular endothelial cell apoptosis through formation of peroxynitrite. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;285:C546-54.
15. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008;118:526-33.
16. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219-28.
17. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, Group B-RC. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
18. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711-8.

19. Joyal JS, Sitaras N, Binet F, et al. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A. *Blood* 2011;117:6024-35.
20. Hansen-Pupp I, Lofqvist C, Polberger S, et al. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res* 2011;69:448-53.
21. Wu C, Lofqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellstrom A, Consortium W. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012;130:992-9.
22. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112:1016-20.
23. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2013;368:1162-3.
24. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2013;17:229-34.
25. Ambalavanan N, Carlo WA, Wragg LA, et al. PaCO₂ in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F145-9.
26. Group BIUKC, Group BIAC, Group BINZC, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:2094-104.
27. Morita M, Ohneda O, Yamashita T, et al. HLF/HIF-2 α is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *EMBO J* 2003;22:1134-46.

28. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1727-30.
29. Qazi Y, Maddula S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet* 2009;88:495-515.
30. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008;118:526-33.
31. Haribalaganesh R, Sheikpranbabu S, Banumathi E, Gurnathan S. Pigment epithelium-derived factor inhibits erythropoietin-induced retinal endothelial cell angiogenesis by suppression of PI3K/Akt pathway. *Exp Eye Res* 2010;90:726-33.
32. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005;353:782-92.
33. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:1599-603.
34. Gummy-Pause F, Ozsahin H, Mermillod B, Cingria L, Berner M, Wacker P. Stepping up versus standard doses of erythropoietin in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:667-78.
35. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD004863.
36. Saito Y, Uppal A, Byfield G, Budd S, Hartnett ME. Activated NAD(P)H oxidase from supplemental oxygen induces neovascularization independent of VEGF in retinopathy of prematurity model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1591-8.

37. Groeger G, Mackey AM, Pettigrew CA, Bhatt L, Cotter TG. Stress-induced activation of Nox contributes to cell survival signalling via production of hydrogen peroxide. *J Neurochem* 2009;109:1544-54.
38. El-Benna J, Dang PM, Perianin A. Peptide-based inhibitors of the phagocyte NADPH oxidase. *Biochem Pharmacol* 2010;80:778-85.
39. Kermorvant-Duchemin E, Sapieha P, Sirinyan M, et al. Understanding ischemic retinopathies: emerging concepts from oxygen-induced retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2010;120:51-60.
40. Komeima K, Rogers BS, Campochiaro PA. Antioxidants slow photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol* 2007;213:809-15.
41. Weil J, Benndorf R, Fredersdorf S, Griesse DP, Eschenhagen T. Norepinephrine upregulates vascular endothelial growth factor in rat cardiac myocytes by a paracrine mechanism. *Angiogenesis* 2003;6:303-9.
42. Filippi L, Cavallaro G, Fiorini P, et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol in newborns with Retinopathy of Prematurity (PROP-ROP): ISRCTN18523491. *BMC Pediatr* 2010;10:83.
43. Kociok N, Radetzky S, Krohne TU, Gavranic C, Joussen AM. Pathological but not physiological retinal neovascularization is altered in TNF-Rp55-receptor-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5057-65.
44. Hirano Y, Sakurai E, Matsubara A, Ogura Y. Suppression of ICAM-1 in retinal and choroidal endothelial cells by plasmid small-interfering RNAs in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:508-15.
45. Yoshida T, Gong J, Xu Z, Wei Y, Duh EJ. Inhibition of pathological retinal angiogenesis by the integrin alphavbeta3 antagonist tetraiodothyroacetic acid (tetrac). *Exp Eye Res* 2012;94:41-8

46. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:2165-9.
47. Sood BG, Madan A, Saha S, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2010;67:394-400.
48. Bas AY, Koc E, Dilmen U, Group ROPNS. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1311-4.
49. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
50. Broxterman EC, Hug DA. Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Screening Guidelines and Treatment Options. *Mo Med* 2016;113:187-90.
51. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110-8.
52. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:233-48; discussion 48-50.
53. Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM, Hess DJ, Murray TG. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Lasers Med Sci* 2013;28:683-92.
54. Green LS, Jellinek D, Bell C, et al. Nuclease-resistant nucleic acid ligands to vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Chem Biol* 1995;2:683-95.

55. Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009734.
56. 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;53:15-20.
57. Barik S. Development of gene-specific double-stranded RNA drugs. *Ann Med* 2004;36:540-51.
58. Xu HZ, Liu SZ, Xiong SQ, Xia XB. HIF-1alpha siRNA reduces retinal neovascularization in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Transl Pediatr* 2013;2:14-20.
59. Sabbadini RA. Sphingosine-1-phosphate antibodies as potential agents in the treatment of cancer and age-related macular degeneration. *Br J Pharmacol* 2011;162:1225-38.
60. Xie B, Shen J, Dong A, Rashid A, Stoller G, Campochiaro PA. Blockade of sphingosine-1-phosphate reduces macrophage influx and retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 2009;218:192-8.
61. Emerson MV, Lauer AK. Current and emerging therapies for the treatment of age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2008;2:377-88.
62. Higgins RD, Yan Y, Geng Y, Zasloff M, Williams JL. Regression of retinopathy by squalamine in a mouse model. *Pediatr Res* 2004;56:144-9.
63. Ropert S, Mir O, Armand JP. [Oral drugs inhibiting the VEGF pathway]. *Bull Cancer* 2007;94 Spec No:S180-90.

64. Sonpavde G, Hutson TE, Sternberg CN. Pazopanib, a potent orally administered small-molecule multitargeted tyrosine kinase inhibitor for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:253-61.
65. Maier P, Unsoeld AS, Junker B, et al. Intravitreal injection of specific receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222 584 improves ischemia-induced retinopathy in mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:593-600.
66. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-8.
67. Pechan P, Rubin H, Lukason M, et al. Novel anti-VEGF chimeric molecules delivered by AAV vectors for inhibition of retinal neovascularization. *Gene Ther* 2009;16:10-6.
68. Stahl A, Stumpp MT, Schlegel A, et al. Highly potent VEGF-A-antagonistic DARPins as anti-angiogenic agents for topical and intravitreal applications. *Angiogenesis* 2013;16:101-11.
69. Luna J, Tobe T, Mousa SA, Reilly TM, Campochiaro PA. Antagonists of integrin alpha v beta 3 inhibit retinal neovascularization in a murine model. *Lab Invest* 1996;75:563-73.
70. Yoshida T, Gong J, Xu Z, Wei Y, Duh EJ. Inhibition of pathological retinal angiogenesis by the integrin alphavbeta3 antagonist tetraiodothyroacetic acid (tetrac). *Exp Eye Res* 2012;94:41-8.
71. Zaniolo K, Sapieha P, Shao Z, et al. Ghrelin modulates physiologic and pathologic retinal angiogenesis through GHSR-1a. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5376-86.

72. Ko JA, Mizuno Y, Shibasaki M, et al. Differential expression of semaphorin 3A and its receptors during mouse retinal development. *Cell Biochem Funct* 2012;30:563-8.
73. Joyal JS, Sitaras N, Binet F, et al. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A. *Blood* 2011;117:6024-35.
74. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
75. Tasman W, Borrone RN, Bolling J. Open sky vitrectomy for total retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1987;94:449-52.
76. Noorily SW, Small K, de Juan E, Jr., Machemer R. Scleral buckling surgery for stage 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992;99:263-8.
77. Topilow HW, Ackerman AL, Wang FM. The treatment of advanced retinopathy of prematurity by cryotherapy and scleral buckling surgery. *Ophthalmology* 1985;92:379-87.
78. Zilis JD, deJuan E, Machemer R. Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual results of vitreous surgery. *Ophthalmology* 1990;97:821-6.
79. Maguire AM, Trese MT. Visual results of lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:28-32.
80. Capone A, Jr., Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068-70.
81. Maguire AM, Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *Arch Ophthalmol* 1992;110:284-6.

82. Hinz BJ, de Juan E, Jr., Repka MX. Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:1827-30.
83. Hartnett ME, Maguluri S, Thompson HW, McColm JR. Comparison of retinal outcomes after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina* 2004;24:753-7.
84. Ecsedy M, Recsan Z. Posterior hyaloid peeling in advanced stages of aggressive posterior ROP. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:179-82.
85. Prenner JL, Capone A, Jr., Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2271-3.
86. Lakhanpal RR, Sun RL, Albini TA, Coffee R, Coats DK, Holz ER. Visual outcomes after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4 retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:675-9.
87. Singh R, Reddy DM, Barkmeier AJ, Holz ER, Ram R, Carvounis PE. Long-term visual outcomes following lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1395-8.
88. Carvounis PE, Poll J, Weikert MP, Wilhelmus K, Lakhanpal RR, Holz ER. Refractive outcomes of lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010;128:843-6.
89. Hubbard GB, 3rd, Cherwick DH, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2274-7.
90. Hartnett ME. Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2003;23:322-9.

91. Yu YS, Kim SJ, Kim SY, Choung HK, Park GH, Heo JW. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 and stage 5 retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:113-7.
92. El Rayes EN, Vinekar A, Capone A, Jr. Three-year anatomic and visual outcomes after vitrectomy for stage 4B retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:568-72.
93. Choi J, Kim JH, Kim SJ, Yu YS. Long-term results of lens-sparing vitrectomy for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:305-10.
94. Kono T, Oshima K, Fuchino Y. Surgical results and visual outcomes of vitreous surgery for advanced stages of retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:661-7.
95. Cusick M, Charles MK, Agron E, Sangiovanni JP, Ferris FL, 3rd, Charles S. Anatomical and visual results of vitreoretinal surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2006;26:729-35.
96. Kondo H, Arita N, Osato M, Hayashi H, Oshima K, Uchio E. Late recurrence of retinal detachment following successful vitreous surgery for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;147:661-6 e1.
97. Drenser KA, Trese MT, Capone A, Jr. Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina* 2010;30:S37-40.
98. Repka MX, Tung B, Good WV, Capone A, Jr., Shapiro MJ. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1175-9.
99. Azuma N, Ishikawa K, Hama Y, Hiraoka M, Suzuki Y, Nishina S. Early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2006;142:636-43.

100. Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1309-13.
101. Nishina S, Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Azuma N. Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fundus fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009;116:2442-7.
102. Nonobe NI, Kachi S, Kondo M, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 2009;29:579-85.
103. Fuchino Y, Hayashi H, Kono T, Ohshima K. Long-term follow up of visual acuity in eyes with stage 5 retinopathy of prematurity after closed vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1995;120:308-16.
104. Kychenthal A, Dorta P. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina* 2010;30:S32-6.
105. Xu Y, Zhang Q, Kang X, et al. Early vitreoretinal surgery on vascularly active stage 4 retinopathy of prematurity through the preoperative intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e304-10.
106. Choi J, Kim JH, Kim SJ, Yu YS. Long-term results of lens-sparing vitrectomy for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:305-10.
107. Iwahashi-Shima C, Miki A, Hamasaki T, et al. Intraocular pressure elevation is a delayed-onset complication after successful vitrectomy for stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2012;32:1636-42.

108. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84:77-82.
109. Katz X, Kychenthal A, Dorta P. Zone I retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4:373-6.
110. Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina* 2006;26:S11-5.
111. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. *J AAPOS* 1999;3:26-32.
112. Gonzales CR, Boshra J, Schwartz SD. 25-Gauge pars plicata vitrectomy for stage 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2006;26:S42-6.
113. Asano MK, Papakostas TD, Palma CV, Skondra D. Visual outcomes of surgery for stage 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol Clin* 2014;54:225-37.
114. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1061-3.
115. Szeto CC, Lai KB, Chow KM, Szeto CY, Wong TY, Li PK. Differential effects of transforming growth factor-beta on the synthesis of connective tissue growth factor and vascular endothelial growth factor by peritoneal mesothelial cell. *Nephron Exp Nephrol* 2005;99:e95-e104.
116. Wallace DK, Freedman SF, Hartnett ME, Quinn GE. Predictive value of pre-plus disease in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2011;129:591-6.
117. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993;100:230-7.

118. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 1988;106:471-9.
119. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol 1984;102:1130-4.
120. Zilis JD, deJuan E, Machemer R. Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual results of vitreous surgery. Ophthalmology 1990;97:821-6.
121. Chong LP, Machemer R, de Juan E. Vitrectomy for advanced stages of retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 1986;102:710-6.
122. Moshfeghi AA, Banach MJ, Salam GA, Ferrone PJ. Lens-sparing vitrectomy for progressive tractional retinal detachments associated with stage 4A retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2004;122:1816-8.
123. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1998;105:992-7.
124. Lakhanpal RR, Sun RL, Albini TA, Holz ER. Anatomic success rate after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4A or 4B retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2005;112:1569-73.
125. Bhende P, Gopal L, Sharma T, Verma A, Biswas RK. Functional and anatomical outcomes after primary lens-sparing pars plana vitrectomy for Stage 4 retinopathy of prematurity. Indian J Ophthalmol 2009;57:267-71.
126. Nudleman E, Robinson J, Rao P, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Long-term outcomes on lens clarity after lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2015;122:755-9.

127. Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Tawansy KA. Anatomical and visual outcome of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2009;23:176-80.
128. Wu WC, Lai CC, Lin RI, et al. Modified 23-gauge vitrectomy system for stage 4 retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1326-31.
129. Lakhanpal RR, Sun RL, Albini TA, Holz ER. Anatomical success rate after primary three-port lens-sparing vitrectomy in stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2006;26:724-8.
130. Choi WC, Yu YS. Surgical management for stage 5 retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol* 1994;8:37-41.
131. Hutcheson KA, Nguyen AT, Preslan MW, Ellish NJ, Steidl SM. Vitreous hemorrhage in patients with high-risk retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2003;136:258-63.
132. Ranchod TM, Capone A, Jr. Tips and tricks in pediatric vitreoretinal surgery. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51:173-83.
133. Ferrone PJ, Harrison C, Trese MT. Lens clarity after lens-sparing vitrectomy in a pediatric population. *Ophthalmology* 1997;104:273-8.
134. Sears JE, Sonnie C. Anatomic success of lens-sparing vitrectomy with and without scleral buckle for stage 4 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2007;143:810-3.
135. Berrocal A, Trese M. Pearls for Pediatric Retina Surgery. *Retina Today* 2015;04
135. Nagao K, Chen TC. Closed-angle glaucoma following laser treatment of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006;43:64.
136. Suzuki A, Kondo N, Terasaki H. High resolution ultrasonography in eyes with angle-closure glaucoma associated with the cicatricial stage of retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:312-4.

137. Iwahashi-Shima C, Miki A, Hamasaki T, et al. Intraocular pressure elevation is a delayed-onset complication after successful vitrectomy for stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2012;32:1636-42.
138. Bremer DL, Rogers DL, Good WV, Tung B, Hardy RJ, Fellows R. Glaucoma in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *J AAPOS* 2012;16:449-52.
139. Quigley HA. Angle-closure glaucoma-simpler answers to complex mechanisms: LXVI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2009;148:657-69 e1.
140. Cernichiaro-Espinosa LA, Garcia-Huerta MM, Giordano VE, et al. Comparison of iridocorneal angle in infants with retinopathy of prematurity and healthy infants using spectral domain optical coherence tomography. *J AAPOS* 2014;18:344-6.
141. Wu SC, Lee YS, Wu WC, Chang SH. Acute angle-closure glaucoma in retinopathy of prematurity following pupil dilation. *BMC Ophthalmol* 2015;15:96.
142. Schalij-Delfos NE, de Graaf ME, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol* 2000;84:963-7.
143. Robinson R, O'Keefe M. Follow-up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1993;77:91-4.
144. Yang CS, Wang AG, Sung CS, Hsu WM, Lee FL, Lee SM. Long-term visual outcomes of laser-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years. *Eye (Lond)* 2010;24:14-20.
145. Garcia-Valenzuela E, Kaufman LM. High myopia associated with retinopathy of prematurity is primarily lenticular. *J AAPOS* 2005;9:121-8.

146. 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. *Ophthalmology* 1998;105:1628-31.
147. Al-Ghamdi A, Albani DA, Hodge WG, Clarke WN. Myopia and astigmatism in retinopathy of prematurity after treatment with cryotherapy or laser photocoagulation. *Can J Ophthalmol* 2004;39:521-5.
148. Kuo HK, Sun IT, Chung MY, Chen YH. Refractive Error in Patients with Retinopathy of Prematurity after Laser Photocoagulation or Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmologica* 2015;234:211-7.
149. Shin DH, Kong M, Kim SJ, et al. Risk factors and rate of progression for zone I versus zone II type 1 retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2014;18:124-8.
150. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:46-59.
151. Jandek C, Kellner U, Foerster MH. [Late Retinal Complications in Former Preterm Infants with Regressed ROP]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2004;221:96-100.
152. Aasuri MK, Venkata N, Preetam P, Rao NT. Management of pediatric aphakia with silsoft contact lenses. *CLAO J* 1999;25:209-12.
153. Neumann D, Weissman BA, Isenberg SJ, Rosenbaum AL, Bateman JB. The effectiveness of daily wear contact lenses for the correction of infantile aphakia. *Arch Ophthalmol* 1993;111:927-30.

8. ÖZET

EVRE 4-5 PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE VİTREORETİNAL CERRAHİ SONUÇLARIMIZ VE POSTOPERATİF BAŞARI ETKİLEYEN PARAMETRELER

Günümüz tedavi stratejilerine rağmen gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde önlenabilir çocukluk çağı körlük nedenlerinin başında ROP gelmektedir. ROP ilişkili RD tedavisi cerrahidir. Vaka serileri olarak evre 4 ve 5 ROP olgularında uygulanan cerrahinin literatürde değişik başarı oranları olmakla birlikte fonksiyonel sonuçları inceleyen ve başarı üzerinde etkili olabilecek faktörlere değinen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz çalışmamızda vitrektomi prosedürü uyguladığımız ve uzun süreli takip ettiğimiz hastalarımızdaki anatomik sonuçlar yanında fonksiyonel sonuçları da irdelemeyi ve başarı üzerinde etkili olduğunu düşündüğümüz faktörleri ortaya koymayı planladık.

Çalışmamız retrospektif olarak Mayıs 2011- Mayıs 2016 tarihleri arasında, kliniğimizde evre 4-5 ROP tanısı ile VRC uygulanan olguların incelenmesiyle oluşturuldu. 110 hastanın (55 K/ 55 E) 162 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı, hastalık evresi, plus hastalığı varlığı, preoperatif tedavi öyküsü, cerrahinin uygulandığı gestasyonel hafta, uygulanan cerrahi yöntem, postoperatif anatomik ve fonksiyonel başarı durumu, başarısız hastalarda ne oranda ftizis bulbi ve lökokori geliştiği, peroperatif ve postoperatif komplikasyon varlığı, ek cerrahi ihtiyacı ve toplam takip süresi incelendi.

Evrelendirmede ICROP kullanıldı. Preoperatif tedaviler; anti-VEGF, laser LFK ve bu iki tedavinin kombinasyonu olarak gruplandırıldı. Cerrahiler LKV ve

LV olarak; göze giriş yeri pars plikata, limbal ve iris kökü olarak gruplandırıldı. Evre 4A gözler için makulada distorsiyonun olmadığı/minimal olduğu tam anatomik yatışma, Evre 4B için tam anatomik yatışma ve/veya arka kutup yatışık kaldığı periferik lokalize retina dekolmanı, Evre 5 için tam anatomik yatışma, arka kutup yatışık kalması yada ambulator görme sağlayan periferik retinal yatışık alanın bulunması başarılı anatomik sonuç; total retina dekolmanı tüm evreler için başarısız anatomik sonuç olarak başarı ve başarısızlık kategorileri oluşturuldu. Görme düzeyleri 0-1 yaş arasında ışık obje takibi; 1-2 yaş arasında yürümeye başlayıp başlamaması, küçük obje fiksasyonu ve takibi, oyuncaklara uzanıp uzanmadığı, bağımsız hareket kabiliyeti; 2-3 yaş arasında Lea sembolleri ile; 3-4 yaş arasında E eşeli ve 4 yaş üzeri çocuklarda E eşeli, ETDRS harfleri ile değerlendirildi. Bir- iki yaş grubunda küçük obje takibi ve 2 yaşından daha büyük hastalarda ambulator görme seviyesi olan snellen 20/2000 (logmar 1.80) ve üzerindeki görme düzeyi fonksiyonel başarılı görme düzeyi olarak tanımlandı.

Ortalama doğum haftası 28.4 ± 2.7 (23-35) ve ortalama doğum ağırlığı 1184.5 ± 406.4 (580-2580) gramdı. 162 gözün 102'si (%62.9) simultane ya da farklı zamanlarda bilateral cerrahi geçirmişti. En sık evre 4A (%46.9), en az evre 5 gözler (%22.8) çalışmayı oluşturmaktaydı ve gözlerin büyük kısmında (%63) Plus hastalığı mevcuttu. İncelenen gözlerin yaklaşık 5'te birinin (%22.2) daha önce hiçbir tedavi almadığı gözlendi. Cerrahiler postmenstrüel ortalama 43.7 ± 7.9 haftada gerçekleşti. Gözlerin bir kısmına (%19.5) ortalama 25.8 ± 55.1 hafta sonra 2. cerrahi uygulandı. İlk (%66.7) ve 2. cerrahide (%67.7) en sık kullanılan tampon materyal hava idi.

Evre 4A gözlerde birinci yıl %85.5, ikinci yıl %91.7, üçüncü yıl ve üzerinde takiplerini tamamlayan gözlerde %95.8 oranında anatomik başarı sağlandı. Evre 4B gözlerde birinci yıl %67.3, ikinci yıl %69.4, üçüncü yıl ve üzerinde takiplerini tamamlayan gözlerde %57.9 oranında, evre 5 gözlerde birinci yıl takibini %29.7, ikinci yıl takibi %28.6, üçüncü yıl ve üzerinde takiplerini tamamlayan gözlerde %29.4 oranında anatomik başarı elde edildi. Birinci yıl fonksiyonel başarı Evre 4A gözlerde %84.2, Evre 4B gözlerde %67.3, Evre 5 gözlerde %27 oranında elde edildi. Evre 4A gözlerde %91.8, Evre 4B gözlerde %61.8, Evre 5 gözlerde %21.7 oranında 2. Yıl fonksiyonel başarı elde edildi ($p<0.001$). Üçüncü yıl takiplerini tamamlayan gözlerin ortalama görme keskinliği 1.16 ± 0.3 (0.52-1.80) logMAR idi. Gözlerin %37.1'inde ≤ 1 logMAR görme düzeyine ulaşıldı ve Evre 4A 24 gözün tamamı, Evre 4B 10 gözün tamamı ve Evre 5 1 göz (%100) ambulator görme seviyesi olan 1.8 logMAR görme düzeyine ulaştı.

Plus hastalığının erken dönem anatomik ve fonksiyonel başarı üzerinde etkisi anlamlı bulundu (sırasıyla $p:0.048$, 0.047) ve Plus hastalığının bulunduğu olguların başarı oranı tüm evrelerde daha düşük idi. Hastalık yerleşimi arka kutba yaklaştıkça başarı oranlarının azaldığı saptandı. 2 yıllık takipler esnasında zon 1 yerleşimli hastalarda anatomik başarı oranının tüm evrelerde ($p<0.05$) ve evre 4B gözlerde 3. yıl takiplerinde anatomik başarının zon 1 yerleşimli gözlerde anlamlı daha düşük bulunduğu gözlendi ($p:0.001$) Fonksiyonel başarının ilk 2 yıl evre 4A ve 4B gözlerde zon 2 yerleşimli gözlerde anlamlı daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Anatomik başarı preoperatif tedavi alan grupta almayan gözlere göre İlk 2 yıllık takiplerde anlamlı yüksek bulunurken (sırasıyla $p:0.044$, 0.029), fonksiyonel başarı 2. yıl takiplerini tamamlayan gözlerde anlamlı yüksek bulundu ($p:0.007$). Tedavi seçeneklerinin ise anatomik ve fonksiyonel başarı üzerine birbirine üstünlüğü saptanmadı ($p>0.05$).

Uygulanan cerrahi yöntemin başarı üzerine etkisi değerlendirildiğinde LKV uygulanan gözlerde anatomik başarı ilk 3 yıl, fonksiyonel başarı ilk 2 yıl anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p:<0.001$). Arka hyaloidin peroperatif ayrılmasının etkisinin takip eden yıllarda anatomik başarı üzerinde kuvvetli anlamlı etkisinin olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Yine AVD'nin fonksiyonel başarı üzerine etkisi incelendiğinde AVD indüklenmesi ilk 2 yıllık fonksiyonel başarılı gözlerde, başarısız gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

En sık gelişen komplikasyon vitreus hemorajisi idi (%35.1). Hemorajinin içerdiği büyüme faktörleri ile rezidü dokular üzerinde proliferasyonu tetiklemesi sonucunda erken başarısızlık nedeni olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim hemorajinin 1. yıl ve 3. yıl anatomik başarı üzerinde olumsuz etkisinin anlamlı düzeyde olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p:0.013$, 0.042) ve yine hemoraji gelişmemiş gözlerde 1. yıl fonksiyonel başarı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p:0.02$). Preoperatif anti-VEGF tedavisi alan gözlerde hemoraji gelişiminin daha az olduğu görüldü ve fark evre 4A gözlerde anlamlı idi ($p:0.002$), Plus hastalığı varlığı ile hemoraji gelişimi arasında ise tüm evrelerde kuvvetli ilişki olduğu saptandı (evreler için sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p: 0.016$). Vitreus hemorajisi gelişen gözlerde arka hyaloidin cerrahi esnasında ayrılmasının hemorajinin çekilmesi üzerindeki etkisi

tarafımızca önemsendi çünkü hemorajinin organize olabileceği çatı görevi üstlenecek yapının etkisi araştırılmaktaydı. Postoperatif vitreus hemorajisi gelişmiş ve peroperatif AVD indüklenmiş gözlerde %21,7; AVD indüklenememiş gözlerde %41.2 oranında cerrahi ihtiyacı olduğu saptandı. AVD indüklenen gözlerde hemoraji temizliği için gerekli cerrahi oranı neredeyse AVD indüklenemeyen grubun yarısı düzeyinde bulundu ancak fark anlamlı bulunmadı (p:0.159).

Diğer önemli bir komplikasyon ise iatrojenik yırtık gelişimi idi. Yırtık gelişen gözlerde anatomik ve fonksiyonel başarısızlık, ilk 2 yıllık takiplerde anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla ilk 2 yıl anatomik başarı değerleri p:0.01, 0.009 ve ilk 2 yıl fonksiyonel başarı değerleri 0.003, 0.001) Evrelere göre yapılan analizde Evre 4A gözlerde 2. yıl anatomik ve fonksiyonel başarının iatrojenik retinal yırtık gelişen vakalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi. Evre 5 olup yırtık gelişen hiçbir gözde ise anatomik ve fonksiyonel başarı sağlanamadı.

Gözlerin yaklaşık onda birinde (%9.8) glokom gelişti ve çoğu (%87.5) medikal tedavi ile kontrol altına alındı, LV cerrahisi uygulanmış gözlerde LKV uygulana gözlere oranla glokom gelişimi bir miktar daha yüksek saptandı ancak fark anlamlı değildi (%10.4 vs %9.6). Postoperatif başarı sağlanamayan gözlerin yarıya yakınında (%44.7) kozmetik başarısızlık sayılabilecek FB ve lökokori geliştiği gözlemlendi.

9. SUMMARY

VITREORETINAL SURGERY OUTCOMES OF STAGE 4-5 RETINOPATHY OF PREMATURITY AND PARAMETERS AFFECTING POSTOPERATIVE SUCCESS

Despite the current treatment strategies in developing and developed countries, ROP is one of the most preventable blindness cause. Treatment of ROP associated RD is surgery. There are different success rates for stage 4-5 ROP in the form of case series in the literature but limited studies has been published on factors influencing anatomical and functional success. We retrospectively investigated the anatomical and functional results of ROP surgeries together with factors influencing the success.

The reports of cases with stage 4-5 ROP who have had vitreoretinal surgery between May 2011-May 2016 by one single surgeon were evaluated. One hundred sixty two eyes of 110 patients (55 female/55 male) were included in the study. Patient's birth week, birth weight, disease stage, existence of plus disease, preoperative treatment status, surgery performed gestational week, surgery type (Lens Sparing Vitrectomy/Lensectomy Vitrectomy), postoperative anatomical and functional success, the ratio of Ftizis Bulbi and leukokoria in failed patients, peroperative and postoperative complications, the need of additional surgery and total length of follow up were noted.

ICROP was used for staging. Preoperative treatment were categorized as laser, anti-VEGF and combination of these. Surgeries were categorized as LSV and LV and entry site were categorized as pars plicata, trans iris root and limbal. Successful anatomical results were described as total anatomic reattachment with

minimal/without macular distortion for stage 4A, total anatomic reattachment or/and reattachment of posterior pole with localized peripheral RD for stage 4B, total anatomical reattachment or/and reattachment of posterior pole or/and peripheral retinal attachment providing ambulatory vision for stage 5. Total RD was determined as failure for all stages. Visual results were tested for central steady maintained fixation during 0-1 years age, for starting walking alone, playing with small toys, fixation and following small objects during 1-2 years age, for Lea symbol during 2-3 years ages and for E chart during 3-4 years ages and for E chart and snellen/ETDRS chart during 4 or more years age. We identified the functional success for older than two years old patients as having ambulatory vision (snellen 20/2000, logmar 1.80) or better visual acuity.

Mean birth week was 28.4 ± 2.7 (23-35) week and mean birth weight was 1184 ± 406 grams (580-2580). One hundred two of 162 eyes had either immediate or delayed sequential bilateral surgery. Most of eyes were stage 4A (46.9%) and stage 5 eyes were the least (22.8%). Majority of eyes had plus disease (63%). Nearly one fifth of the eyes had no preoperative treatment (22.2%). Surgeries were performed at mean postmenstrual 43.7 ± 7.9 week. Nearly one fifth of the eyes (19.5%) needed a second surgery after a mean of 25.8 ± 55.1 weeks following the first surgery. Air was the most commonly used tamponade in all surgeries (67.7%).

Anatomical success rate was 87.5%, 91.7% and 95.8% for stage 4A eyes; 67.3%, 69.4% and 57.9% for stage 4B eyes; 29.7%, 28.6% and 29.4% for stage 5 eyes for the 1st, 2nd and 3th years respectively. Functional success rate was 84.2% and 91.8% for stage 4A eyes; 67.3% and 61.8% for stage 4B eyes; and 27% and

21.7% for stage 5 eyes for the 1st and 2nd years respectively. The eyes completing the third year follow up had a mean visual acuity of 1.16 ± 0.3 (0.52-1.80) logMAR and 37.1% of them reached ≤ 1 logMAR visual acuity. Twenty four eyes in stage 4A (100%), ten eyes in stage 4B (100%) and one eye in stage 5 (100%) reached the ambulatory vision, which was 1.8 logMAR.

The effect of plus disease on early anatomic and functional success was found statistically significantly (respectively $p:0.048$, 0.047) and the eyes which had plus disease the success rate was lower at all stages. It has been observed that the location of the disease is differ and it has been detected that the success ratio was low when the disease is located closer to macula. Within two-year observation period it has been attended that, accomplishment rate was significantly lower than all other stages in zone 1 localization ($p<0.05$) and in three-year observation period it has been obtained that; accomplishment ratio in 4B stages was much lower ($p:0.001$). Due to two-year observation period outcome, functional success rate was notably higher in 4A and 4B stages at zone 2 localizations ($p<0.05$).

Anatomical success rate was significantly higher in preoperatively treated cases (respectively $p:0.044$, 0.029) during two year follow up period, while functional success was higher for the cases which completed two year follow up period ($p:0.007$). It has been ascertained that, none of the treatment method is superior to one another ($p>0.05$).

During the evaluation of effect of surgery method, it has been obtained that, anatomical success rate was higher for the cases which LSV surgery is applied in

first three years while functional prosperity was significantly higher in the first two years for such cases ($p < 0.001$).

Posterior hyaloid detachment effect in following years has detected to be positive success on anatomy ($p < 0.001$). Once again when the effect of AVD on functional success has been examined, it has been detected that; the AVD induction, in first two years of functional succeed eyes has found more successful compared to unsuccessful group.

It has been found out that the most developed complication was vitreous haemorrhage (35.1%). According to our observations; growth factors in haemorrhage cause proliferation of residual tissues, influence the success rates and that cause an important reason for early failure. As a matter of fact, the cases which had postoperative vitreous haemorrhage, anatomical success rate was observed significantly low for first and third year (respectively $p: 0.013$, 0.042) and functional success was significantly low either ($p: 0.02$). The postoperative vitreous haemorrhage less developed in eyes which preoperative treated with anti-VEGF agents and the difference was significant for stage 4A eyes ($p: 0.002$). The relationship between postoperative vitreous haemorrhage and plus disease was significant for all stages (respectively for stages $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p: 0.016$). We care achievement of posterior hyaloid detachment for the cases that developed postoperative vitreous haemorrhage. We investigated the effect of posterior hyaloid detachment on postoperative haemorrhage resolution. The requirement of second surgery in eyes which achieved posterior hyaloid detachment was 21,7% and 41.2% for cases that could not achieve hyaloid detachment peroperatively.

Another crucial complication for pediatric VRC was iatrogenic tear. The anatomical and functional failure was significantly higher for the first two-year period in the cases which had iatrogenic tear (respectively for the first and second anatomical success $p:0.01$, 0.009 and for the first and second functional success $p:0.003$, 0.001). In accordance with stage analysis; , the anatomical and functional success rate was significantly low for stage 4A cases, and for stage 5 cases which had iatrogenic tear, neither anatomical and nor functional success has been achieved.

Glaucoma has been developed at nearly one tenth of the cases (9.8%) and many of them has taken under control by medical treatment (87.5%). Glaucoma development rate was higher in LV performed cases when compared to LSV surgery applied cases, however the difference was not statistically significant (10.4% vs 9.6%). FB and leukokoria has been detected at almost half of the cases (44.7%) where postoperative success cannot be reached, however such diagnosis shall only be named as cosmetic failure.

10. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Gaziantep’te doğdum. İlkokul ve Ortaokulu Akyol İlköğretim Okulu’nda, liseyi Gaziantep Anadolu Lisesi’nde okudum ve okul birincisi olarak mezun oldum. 2005 yılında girdiğim Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesini 2011 yılında bölüm birincisi ve okul ikincisi olarak bitirdim. 2011 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde oftalmoloji eğitimime başladıktan sonra takip eden Tıpta Uzmanlık Sınavı’na girerek Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilimdalı’nı kazandım ve 2012 yılından beri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilimdalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.