

Prematüre Retinopatisi

Retinopathy of Prematurity

Berrin UZUNOVALI¹, Ayşe ÖZTÜRK ÖNER²

ÖZ

Prematüre retinopatisi (PR), primer olarak zamanından önce doğan bebekleri etkileyen ve çocukluk çağında ağır görme kayıplarına yol açabilen bir hastalıktır. Anormal retinal neovaskülarizasyonla karakterize olup gelişmekte olan ülkelerde çocuklardaki körlüğün en önemli nedenidir. Erken doğum, yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalmak, düşük doğum ağırlığına sahip olmak başta olmak üzere asidoz, kan transfüzyonu, intrakraniyal kanama, çoğul gebelik ve ırk hastalığının bilinen risk faktörleridir. Prematüre retinopatisi patogenezi iki fazdan oluşmaktadır. Birinci fazda relatif hiperoksi ve damarlarda obliterasyon olurken ikinci fazda hipoksinin tetiklediği neovaskülarizasyon mevcuttur. Normal anjiogenezin kesintiye uğramasıyla oluşan yeni damarlar retinadan vitreusa doğru uzanır. Anormal fibrovasküler doku gelişimiyle retinal traksiyona ve dekolmana yol açar. Bu derlemede PR risk faktörleri, epidemiyolojisi, patogenezi, tanısı, tedavisi ve takibi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, etyopatogenezi, tedavi.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP), primarily affects premature infants and it can cause severe visual disability in childhood. It is characterized by anormal retinal neovascularizations and the main reason of blindness in children in developing countries. The well known risk factors are premature birth, low birth weight, high oxygen therapy ; the others are asidosis, blood transfusion, intracranial hemorrhage, multiple births and ethnicity. The pathogenesis of ROP occurs in two phases. In the first phase there is relative hyperoxia and obliteration in vessels, in the second phase there is neovascularization which is induced by hypoxia. Neovascularization, occurred by interruption of normal angiogenesis, reaches vitreus. Anormal fibrovasküler doku develops and it causes retinal traction and detachment. In this review we discuss risk factors, epidemiology, pathogenesis, screening and management of ROP.

Key Words: Retinopathy of prematurity, etyopathogenesis, treatment.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi, miadından önce doğarak yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalmış düşük doğum ağırlıklı bebekleri etkileyen bir proliferatif retinopatidir.¹ Yenidoğan döneminde körlüğe neden olan en sık sebeplerden birisidir.² İlk kez Terry tarafından 1942 yılında lens arkasında fibroblastik kitle nedeniyle retrolental fibroplazi olarak tanımlanmıştır.³ Daha sonraki yıllarda gelişmemiş retinadaki proliferasyonun neovaskülarizasyon ve buna ikincil gelişen vasküler retinopati olduğu kanıtlanmıştır.⁴

Gelişmiş ülkelerde iki PR epidemisi tanımlanmıştır. İlk epidemisi 1940-1950'lerde en fazla ABD'de olmak üzere batı Avrupa'da prematüre bebekleri etkiledi. Bu dönemde monitörize edilmeden kullanılan oksijen en sık nedendi. Bunun üzerine tedavide kullanılan oksijen azaltıldı. Ancak ikinci epidemisi oksijen kullanımının azaltılmasına rağmen 1970'lerde başladı. Bu dönemde PR görülme sıklığının artması etyolojide başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürdü.⁵ Gelişmiş ülkelerde PR'ye bağlı körlük insidansı daha düşüktür. Bunun nedenleri prematürite oranının düşük olması, yenidoğan bakımının iyi olması, yenidoğana verilen oksijenin dikkatle monitörize edilmesi, yenidoğanın deneyimli hemşireler tarafından bakılması, bebeklerin ihtiyacı olan tedavinin iyi seçilmiş ve uygun olması sayılabilir.⁶

Prematüre retinopatisi oluşum nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Retinanın embriyolojik gelişiminin bilinmesi hastalığın anlaşılması için önemlidir. Gebeliğin 16. haftasına kadar avasküler olan retina optik diskten vaskülarize olmaya başlar. Retinal kan damarları gebeliğin 36. haftasında nazal retinaya, 40. haftada da temporal retinaya ulaşır. Prematüre bebeklerde retinal damarlanma tamamlanmadığı için gestasyonel haftasına (GH) göre değişen oranlarda avasküler zon vardır.⁷

- 1- M.D., Special Kayseri EyeHospital, Kayseri/TURKEY
UZUNOVALI B., opdrberrin@hotmail.com
- 2- M.D. Professor, Kayseri University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kayseri/TURKEY
ÖZTÜRK ÖNER A., aysezoner@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 20.06.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 02.05.2013
Ret-Vit 2013;21:314-319

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Berrin UZUNOVALI
Special Kayseri EyeHospital, Kayseri/TURKEY

Phone: +90 533 663 20 79
E-Mail: opdrberrin@hotmail.com

EPİDEMİYOLOJİ

Prematüre retinopatisi esas olarak zamanından önce doğan ve doğum ağırlığı düşük olan bebeklerin hastalığıdır. İnsidansı gestasyonel yaşın ve doğum ağırlığının azalmasıyla ters orantılıdır. Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinin artması ve buna bağlı olarak çoğul gebeliklerin artması, yenidoğan yoğun bakım şartlarının gelişmesiyle birlikte çok düşük doğum ağırlıklı ve düşük GH'ya sahip bebeklerin yaşatılması PR görülme insidansını da artırmıştır.

Yapılan bir çalışmada⁸ 2000-2002 tarihleri arasında doğum ağırlığı (DA) 1251 gr'dan düşük bebekler PR açısından araştırılmıştır. Otuz dört bebeğin bir veya her iki gözünde ciddi PR (%43.3) tespit edilmiştir. Doğum ağırlığı ortalama 994 gr ve GH ortalama 27.6 H olan toplamda 372 yenidoğan bebeğin araştırıldığı bir çalışmada⁹ 103'ünde (%28) hafif PR, 29'unda (%8) ciddi PR görülmüştür. Doğum yaşı 23-25.6 H olan 554 bebek Gunn ve ark.,¹⁰ yapmış oldukları bir çalışmada 18 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu süre period 1 (1992-1997), period 2 (1998-2003) ve period 3 (2004-2009) olmak üzere üç döneme ayrılmıştır. PR insidansı period 1'de %78.2 iken period 3'de %86.1 olarak tespit edilmiştir. Gestasyonel yaşı 23 H, 24 H ve 25 H olan bebeklerde PR insidansı sırasıyla %90.5, %89.7, %76.1 bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada¹¹ gelişmiş ülkelerde yenidoğan bakımının iyi olmasından dolayı PR insidansının %5.8 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranın %30 gibi oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde Akçakaya ve ark.,¹² nisan 2007-eylül 2009 yılları arasındaki dosyaları retrospektif olarak incelediği bir çalışmada GH 28.6+2.3 ve DA 1143+337.4 olan 517 bebekten 177'sinde (%34.3) PR tespit edilmiştir. Bunların 38'i (%22.6) ciddi PR'dir. Amerika'da çok merkezli başka bir çalışmada¹³ PR insidansı 32 H ve üzeri bebeklerde %8, 27-31 H'da %19, 27 H ve daha küçük bebeklerde %43 bulunmuştur.

Gelişmekte olan ülkelerde daha matür ve iri bebeklerde ciddi PR gelişmektedir. Gelişmiş ülkelerde ciddi PR gelişen bebeklerin ortalama DA 750 gr iken gelişmekte olan ülkelerde 1500 gramdır.¹⁴

PATOGENEZ

Prematüre retinopatisi birbirini takip eden iki fazdan oluşur. Faz 1, hiperoksik fazdır. Normal angiogenezisde kilit role sahip vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) azalmasıyla karakterizedir. Postmenstrual 22-30. haftadır. Faz 2, hipoksik fazdır. VEGF düzeyinin artmasıyla karakterizedir ve postmenstrual 31-44. haftaya denk gelir. Doğumla birlikte intrauterin relatif hipoksi, hiperoksiye dönüşür. Özellikle premature bebeklerde bu hiperoksi daha tam gelişimini tamamlamamış retinal kan damarlarının endotel hasarına yol açar.

Vasobliterasyon olur ve VEGF salınımı baskılanır, normal anjiogenezis durur. Ancak gelişimini sürdüren retinanın oksijen ihtiyacı artar ve retina hipoksik faza girer. VEGF salınımı artar, retinal neovaskularizasyon gelişir.^{4,7,15} Anjiogenezisde VEGF yanında birçok anjiogenik büyüme faktörü yer alır. Bunlar: insülin-like growth faktör-1 (IGF-1), fibroblast growth faktör-1, interlökin-8, kemotaktik sitokin, E-selektin ve interselüler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) dir. IGF-1, normal retinal vasküler gelişimi, VEGF'den hem bağımsız olarak hem de VEGF aktivitesini artırarak etkiler. Anjiostatik faktörler ise trombospondin-1, endostatin ve anjiostatindir. Sağlıklı anjiogenezisde anjiostatik faktörler ve anjiogenik faktörler arasındaki denge bozulmaması gereklidir.^{16,17}

İnsülin-like growth faktör I ve II, hamilelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişimi için önemlidir. Bu hormonların düzeyi 3. trimesterde belirgin olarak artar. Fetal kordosentezlerde gestasyonel yaş ve fetüsün boyutu arttıkça IGF-I ve IGF-II düzeyinin özellikle IGF-I'nin arttığı gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde doğum sonrası IGF-I artışı yavaş olur. Bunun nedeni asidoz, hipotroksinemi, sepsis ve beslenme problemleri olabilir. IGF-I'nin az artması vasküler gelişimde bozukluğa neden olur.¹⁸⁻²⁰ Tekrarlayan apneler, anemi veya akciğer gelişim yetersizliğine ikincil gelişen hipoksi sonucu retinanın metabolik aktivitesi artar. Bu da VEGF salınımının artmasına neden olur. VEGF artışı normal damar oluşumunu tetiklerken çoğunlukla da anormal yeni damar oluşumuna neden olur. Neovaskularizasyon nedeniyle artan permeabilite, retinal ödem ve hemorajiye, ardından anormal fibrovasküler doku gelişimine ve retinal traksiyona sebep olur. Prematüre bebeklerdeki avasküler retina daha fazla olduğu için term bebeklere göre premature bebeklerde PR sıklığı daha fazladır.^{4,7,21}

Retinopati ile oksijen arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir ve birçok çalışmada ortaya konmuştur. Hayvan çalışmalarında hiperkarbi ile retinal anjiogenezisde ilişki olduğu gösterilmiştir. Oksijen potent bir vasokonstriktördür. Uzun süre vazokonstriksiyon periferik retinal iskemi ve neovaskularizasyon için pek çok olayı başlatır.⁴ Yüksek oksijen konsantrasyonunun ratlarda PR geliştirdiği kanıtlanmıştır.^{22,23} Hangi saturasyon düzeyinin PR riskini azalttığına dair kesin bir veri yoktur. David K Wallace ve ark.,²⁴ yaptığı bir çalışmada DA 1250 gram ve daha düşük olan bebeklerde toplamda 208 göz retrospektif olarak incelenmiştir. Oksijen saturasyonu %98-100 olan 55 hastanın 90 gözü, oksijen saturasyonu %90-96 olan 81 hastanın 118 gözü çalışmaya alınmış. Yüksek oksijen alan grupta %18, düşük oksijen alan grupta %14 eşik ve/veya tip I PR görülürken evre 3 PR yüksek doz oksijen alan grupta %25 iken düşük doz oksijen alan grupta %22'dir. Yenidoğana verilen oksijenin dikkatle monitorize edilmesi PR insidansını düşürmektedir.

Başka bir çalışmada²⁵ oksijen saturasyonu %88-98 olan grupla %70-90 olan grup karşılaştırılmıştır. Ciddi PR, yüksek oksijen alan grupta %27.7 iken düşük oksijen alan grupta %6.2 bulunmuştur. Oksijenin verdiği hasarın ortadan kaldırılabilmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Martini ve ark.,²⁶ yaptığı bir çalışmada farelerde oksijen-induced retinopati oluşturulmuş ve proparanolol ile beta-adrenerjik blokaj yapılmış. Beta-adrenerjik blokajın retinadaki proanjiyotik faktörlerin seviyesini düşürdüğü dolayısıyla patojenik neovaskularizasyonu azalttığı görülmüş. Beta-adrenerjik reseptör, başta müller hücrelerinde olmak üzere birçok retina hücresinde bulunmaktadır ve bu hücreler aracılığıyla VEGF üretiminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bir başka antioksidan madde luteindir ve selektif olarak makülaya zeaksantin ile alınır. Son yıllarda PR görülme sıklığı üzerindeki etkileri araştırma konusu olmuştur. Ramagnoli ve ark.,²⁷ GH 32 hafta ve/veya küçük olan ve DA ortalama 1351 gram olan yenidoğan bebekleri aldıkları çalışmalarında lutein verilen 31 bebek ve plasebo 32 bebekten oluşan iki grup arasında PR görülme sıklığında bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Oksidatif hasarın gelişmekte olan retinal damarların hasarında muhtemelen ek bir mekanizma olduğu düşünülmüştür. Vitamin A ve PR görülme sıklığı arasındaki ilişkinin zayıf olduğu çalışmalarda literatürde yerini almıştır.^{28,29} Başka bir antioksidan madde olan süperoksit dismutazın PR insidansı üzerindeki etkisinin araştırıldığı Amerika'da yapılan bir çalışmada³⁰ 302 yenidoğan bebeğe intratrekeal rekombinant human süperoksit dismutaz doğumda ve ilk 1 ay boyunca 48 saatte bir verilmiştir. Yaşı 26 haftadan küçük yenidoğanda PR %85'den %66'ya, 25 haftadan küçük infantlarda PR %85'den %53'e düşerken evre 2 üstü PR plaseboda %42, süperoksit dismutaz verilen grupta %25 bulunmuştur.

Prematüre retinopatisi olan bebeklerde asidozun olması da GH ve düşük DA yanında önemli bir risk faktörüdür. Asidozun retinal VEGF salınımını artırdığı ve retinal neovaskularizasyona neden olduğunu gösteren ratlarda yapılmış çalışmalar mevcuttur.³¹ Yenidoğan düşük DA olan bebeklerde kan transfüzyonu da sık yapılmaktadır. Kan transfüzyonlarının PR insidansını artırdığı gösterilmiştir. Ancak retinal hasarın anemi nedeniyle mi yoksa demir yüklenmesine bağlı oksidatif stresle mi ilişkili olduğu halen tartışmalıdır.³² Prematüre retinopatisi patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bilinen risk faktörleri yanında cinsiyet, etnik yapı, gen polimorfizmi ve gen mutasyonları PR tanısında gelecekte önemli bir rol oynayacaktır.³³ En önemli önlenilebilir risk faktörü oksijendir. Ancak hangi dozda ne kadar süre oksijen verilmesi gerektiği tartışmalıdır. Oksijen saturasyonunu düşürmenin de nörolojik defisit olma riskini ve/veya ölüm riskini artırdığı akılda tutulmalıdır.³⁴

EVRELENDİRME

Prematüre retinopatisi klasifikasyonu, International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICPR) 'ye göre şu parametreleri kapsamaktadır: Hastalığın evrelemesi (stage), retinopatinin ön ve arka lokalizasyonu (zon), retinanın vasküler ve avasküler yapılarının ilişkisi, 'plus hastalık' olup olmaması.³⁵

Evreleendirme aşağıdaki şekilde yapılır:

Evre 1: Ora serrataya paralel uzanan, ince, kıvrımlı beyaz bir hat demarkasyon hattı olarak bilinir. Temporal periferde daha da belirginleşen bu hat, avasküler immatür retinayı vasküler retinadan ayırır.

Evre 2: Demarkasyon hattı, retina yüzeyinden yükselerek şekilde bir doku kenarı haline dönüşür. Vasküler yapılar bu yükselmiş kenara girer. Bu kenar arterlerin venlerle birleştiği mezenkimal shuntı temsil eder.

Evre 3: Retina yüzeyinden vitreusa doğru fibrovasküler proliferasyon meydana gelir. Retina kan damarlarında dilatasyon ve kıvrımlanma artışı olur. Retinal kanamalar ve vitreus hemorajileri de görülebilir.

Evre 4: Fibrovasküler proliferasyonun ilerlemesi traksiyonel retina dekolmanına neden olur. Tipik olarak bebek yaklaşık on haftalıkken ortaya çıkar. Evre 4A, maküla tutulumu olmayan parsiyel retinal ayrılma; evre 4B, maküla tutulumu olan parsiyel ayrılmadır.

Evre 5: Total retina dekolmanı görülür.

Artı hastalığı: Retinanın posterior polünde venüllerde dilatasyon ve arteriollerde kıvrımlanma artışı ile karakterizedir.

Pre-artı hastalığı: Artı hastalığını tanımlamak için yetersiz düzeyde dilate ve kıvrık damar yapısı mevcuttur. Bu değişiklikler mevcut olduğunda evreleendirme sayısına bir de artı işareti ilave edilir.

Retinopatinin ön-arka lokalizasyonuna göre retina üç bölgeye ayrılmaktadır (Grafik):

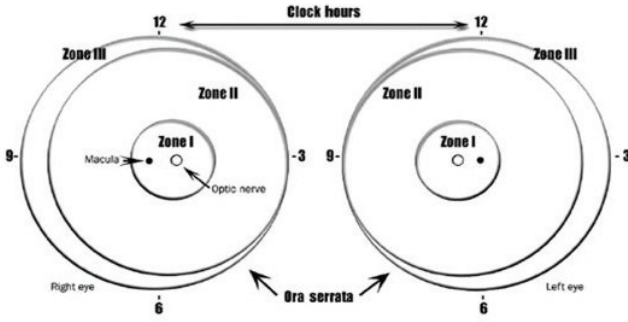
Zon I: Optik disk ve foveayı içine alan optik disk ve maküla arasındaki uzaklığın iki katı yarıçapında bir alanı içermekte olup görsel aktivitenin gelişimi için en kritik bölgedir.

Zon II: Zon I'in periferinde nazal ora serrataya uzanan bölgedir.

Zon II: Zon II'nin periferinde temporal ora serrataya uzanan hilal şeklinde bölgedir.

Eşik hastalık: Zon I veya Zon II'de 5 veya kümülatif olarak 8 sektörde evre 3+ artı hastalık söz konusudur.

Eşik öncesi hastalık: Zon I'de eşik hastalıktan daha düşük evrede PR, Zon II'de evre 2+ artı hastalık. Zon II'de eşik hastalıktan daha az sektör tutulumu olan artı hastalık olsun veya olmasın evre 3.



Grafik: Yerleşim alanına göre prematür retinopatisi.

Hastalığın klinik gidişatına göre standart tip (tip 1) ve agresif posterior tip (tip 2) olmak üzere de ikiye ayrılabilir.

TARAMA

Gestasyonel yaşı 32 haftadan daha küçük olan ve DA 1501 gramın altında olan her bebek PR açısından muayene edilmelidir. İlk muayene 27 haftadan küçük doğan bebeklerde postmenstrual yaşı 30-31 hafta olduğunda, GH 27-32 hafta olan bebeklerde doğumdan 4-5 hafta sonra, 32 haftadan büyük doğan fakat DA 1501 gramdan küçük olan bebeklerde doğumdan 4-5 hafta sonra yapılmalıdır.³⁶

Gestasyonel yaşa göre PR sınıflaması tablo'da özetlenmektedir. Muayene hem bebek hem de aile için streslidir. Bebeğin muayenesi hakkında sözel açıklama yanında yazılı bir açıklama da yapılabilir. Periferik retinanın görülebilmesi için kapak spekulumu ve skleral indantör kullanılması uygundur. Hekim muayene sonrası hastalık varsa ayrıntılı bir şekilde zon, evre ve saat kadranına göre not etmelidir. Bir sonraki muayenenin ne zaman olacağı hasta dosyasına not edilmelidir. Bebeğin gözü iyi dilate edilmelidir. %2.5'lik fenilefrin ve %0.5'lik siklopentolat damla kombinasyonu beşer dakika arayla iki ya da üç kez damlatıldıktan 1 saat sonra muayeneye başlanmalıdır. Fenilefrin-siklopentolat rejimi ile ilgili major bir yan etki bildirilmemiştir.

Tropamid %0.5+fenilefrin %0.5 kombinasyonu kullanıldığında böbrek yetmezliği, %0.2 siklopentolat+%1 fenilefrin kombinasyonu kullanıldığında geçici parolitik ileus, %1 tropamid kullanıldığında bradikardi, %10 fenilefrin+%2siklopentolat kombinasyonu kullanıldığında kalp yetmezliği görülebilir.³⁷⁻⁴⁰ Muayene sırasında kalp hızı, solunum sistemi ve kan basıncında problem olabilir. Mümkün olduğunca muayene kısa sürmelidir. Spekulum kullanılmadan önce ağrıyı azaltmak için mutlaka topikal anestezi yapılmalıdır. Retinal damarlar zon I' de ve posterior zon II'de sonlanıyorsa veya artı veya pre -artı hastalık yoksa veya herhangi bir zonda evre 3 bulguları yoksa haftalık kontroller yapılmalıdır.

Tablo: Gestasyonel yaşa göre ilk PR muayenesinin zamanlaması.

Gestasyonel yaş (Hafta)	Postnatal Hafta	Postmenstrual Hafta
22	8	30
23	7	30
24	6	30
25	5	30
26	4	30
27	4	31
28	4	32
29	4	33
30	4	34
31	4	35
32	4	36

Eğer hastalığın sonlandığı düşünülüyorsa 2 haftada bir kontrole çağrılmalıdır. Kontroller bebek artık PR açısından risk taşımadığında sonlandırılır. Retinal damarlar zon III'e ulaştıysa ve o zamana kadar PR bulguları ortaya çıkmadıysa PR riski yok demektir. Prematüre retinopati bulguları olan ancak tedavi gerektirmeyen bebeklerde PR progresyonu durduğunda tedavi kesilebilir. Progresif aktif hastalık varlığında hastalık ciddiyetinde artış olmadığında, demarkasyon hattında pembeden beyaza renk değişimi olduğunda, damarlar demarkasyon hattını aştığında ve aktif PR'nin yerini skar dokusu aldığı ve bunlar, en az iki muayenede tespit edildiğinde takip kesilebilir.³⁶

TEDAVİ

Prematüre retinopati tedavisinde minimal komplikasyon ve maksimal nöronal koruma ile yeni damarların hızlı rezolüsyonu sağlanmalıdır. Tedavide periferik avasküler retinanın ablasyonuna dayanan kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyon yapılır. Periferik retinanın ablasyonu iskemik retinanın ortadan kalkmasını sağlayarak vazoproliferatif maddelerin salınımını azaltır. Böylece hastalık geriler.

Kriyoterapi, PR tedavisinde ilk defa 1971 yılında Japonlar tarafından kullanılmaya başlanmış ve ilk kez Ben Sira tarafından etkinliği savunulmuştur.⁴¹ Kriyoterapinin etkinliği ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmıştır.⁴²⁻⁴⁴ Ancak bu çalışmalarda hasta sayısının az olması, tedavi tekniğindeki farklılıklar, kontrol grubunun olmaması gibi nedenlerden dolayı sonuçlar birbiri ile çelişkili çıkmıştır. Bu yüzden kriyoterapinin etkinliğini değerlendirmek için CRYO-ROP çalışması yapılmıştır. Bu çalışma, Ocak 1986-Kasım 1987 tarihleri arasında 23 merkezden 1251 gramın altında doğan 4099 bebeğin bir protokol dahilinde incelendiği prospektif bir çalışmadır.

Her iki gözünde eşik hastalık gelişen bebeklerin bir gözü kontrol grubu yapılmış herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Aynı bebeklerin diğer gözlerine kriyoterapi uygulanmıştır. Tek gözlerinde eşik hastalık gelişen bebekler ise randomize olarak ya tedaviye alınmış ya da takip edilmiştir. İkiyüzaltmış beş göze kriyoterapi uygulanmıştır. Tedaviden 3-17 gün sonra tedavi edilmemiş avasküler retina sahasının bitişiğinde persistan artı hastalığı mevcudiyetinde 17 göze ek tedavi yapılmıştır. Tedavi sonrası 3. ayda kontrol grubunda %51.4, tedavi grubunda %31.1; 12. ayda kontrol grubunda %47.4, tedavi grubunda %25.7 olumsuz sonuç elde edilmiştir. Olumsuz sonuç retro-lental kitle gelişimi, zon I'i kapsayan arka kutupda retina dekolmanı ve makülayı da içine alan retinal fold oluşumudur. Üç buçuk yıllık takip sonucunda şiddetli PR'de kriyoterapi tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır.⁴⁵

Lazer fotokoagülasyon tedavisi PR'de ilk kez Nagata ve ark.,⁴⁶ tarafından 1967'de kullanılmıştır. İndirekt oftalmoskopun kullanıma girmesiyle PR tedavisinde 1980'lerin sonlarına doğru yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Lazer fotokoagülasyon tedavisinde damarlarda daha az distorsiyon oluşması, iç retinal tabakalarda hasarlanmanın az olması, kan retina bariyerinin daha az hasarlanması, görmedeki artışın daha fazla olması kriyoterapiye üstünlüğüdür.^{47,48} Laser-ROP çalışma grubunda eşik PR olan olgularda başarısız sonuç kriyoterapi uygulanan gözlerde %19, lazer fotokoagülasyon uygulanan gözlerde %8 olarak tespit edilmiştir.⁴⁹ Lazer sonrası 1. haftada ilk muayene yapılır. Artı hastalık bulgularında ve fibrovasküler proliferasyonda gerileme oluncaya kadar haftalık kontrollere devam edilir. İki haftada gerileme olmazsa lazer tekrarlanır.

Prematüre retinopatisi evre 4 ve 5'e ilerlerse klasik dekolman ameliyatı yapılır. Son yıllarda PR patogenezinde VEGF'in rol oynadığı tespit edildikten sonra tedavide anti-VEGF'lere yönelmiştir. Anti-VEGF ajanlar özellikle bevacizumab akut PR'nin acil tedavisinde kullanılmaktadır.⁵⁰ Çok merkezli Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP) çalışmasında intravitreal bevacizumab uygulamasının zon I evre 3+ PR'de daha yararlı ve rekürrenslerin daha az olduğu gösterilmiştir.⁵¹ Enjeksiyonun zamanlaması çok önemlidir. Erken yapılması, olması gereken normal vaskularizasyona zarar verebilirken geç uygulanması retinopatinin sikatriyel fazını hızlandırabilir. Oksidatif hasarı engellemek veya azaltmak için vitamin E,⁵² omega-3 poliansatüre yağ asitleri⁵³ PR'de patolojik neovaskularizasyona karşı korumanın sağlandığı çalışmalar mevcuttur. Early Treatment for ROP Study, yüksek riskli pre-eşik PR'de erken tedavi edilen gözlerde daha belirgin iyi yapısal sonuçlar elde edildiğini tespit etmiştir.⁵⁴

SONUÇ

Prematüre bebeklerin daha iyi şartlarda yaşatılması PR'li bebekle karşılaşma olasılığını artırdı. Günümüzde hastalığın tanı ve takibindeki gelişmeler ışığında daha kolay muayene ve tedavi yapılabilmektedir. Mevcut lazer tedavisi, akut ve uzun dönem komplikasyonları nedeniyle sınırlı kullanılmaktadır ancak aktif PR tedavisinde hala iyi bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Neovaskularizasyonu inhibe eden anti-VEGF'ler henüz güvenli olarak tedavide kullanılmamaktadır. Yapılan çalışmalar anti-VEGF tedavisinin güvenli ve etkin bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Oksidatif hasarı engellemek için omega-3 poliansatüre yağ asitleri, vitamin E gibi antioksidan maddelerin kullanımı da gündemdedir. Prematüre retinopatisinin medikal tedaviden fayda sağlayıp sağlamayacağı daha geniş kapsamlı çalışmalarla ortaya konacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Tasman W, Patz A, Mc Namara JA. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease. *Am J Ophthalmol* 2006;141:167-74.
2. Rudenko SL, Felman V, Laatikainen L. Visual impairment in children born prematurely from 1972 through 1989. *Ophthalmol* 2003;110:1639-45.
3. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
4. Madan A, Good WV. Disorders of the eye. I: HW Taeussch, and RA Ballard (eds). *Avery's diseases of the newborn*, 8th edition, Philadelphia, El sevier SAUNDERS, 2005;1539-55.
5. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L et al. On behalf of the international NO-ROP Group. Characteristics of babies with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels development: implications for screening programmes. *Pediatr Electron Pages* 2005;115:518-25.
6. Gilbert G, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan S, et al. Retinopathy of prematurity in middle income countries. *Lancet* 1997;350:12-4.
7. Arsan S. Prematüre retinopatisi. *T Klin Pediatr* 2004;2:382-6.
8. Wheeler DT, Dobson V, Chiang MF et al. Retinopathy of prematurity in infants weighing less than 500 grams of birth enrolled in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Ophthalmology*. 2011;118:1145-51.
9. Kaempff SW, Kaempff AJ, Wu Y et al. Hiperglisemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J. Perinatal*. 2011;31:251-7.
10. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18 years period. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40:19:93-9.
11. Gergely K, Gerinec A. Retinopathy of prematurity epidemics, incidence, prevalence, blindness. *Bratisl. Lek Listy*. 2010;111:514-7.
12. Akçakaya A, Yaylalı SA, Erbil HH et al. Screening for retinopathy of prematurity in tertiary hospital in İstanbul: Incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;49:21-5.
13. Good WV, Hardy RJ, Dobson V et al. Early Treatment of Retinopathy Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.

14. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of vision 2020- the right to sight. *Bull World Health Organ* 2001;79:227-32.
15. Shih SC, Liu N, Smith LE. Selective stimulation of VEGF-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *Clin Invest* 2003;112:50-7.
16. Perez Munuzun A, Fernandez Lorenzo R, Couce-Pico ML, et al. Serum levels of IGF-1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010;99:519-25.
17. Villegas Beceril E, Fernandez Molina F, Gonzales R, et al. Serum IGF-1 levels in retinopathy of prematurity. New indications for ROP screening. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2005;80:233-8.
18. Arosio M, Cortelazzi D, Personit et al. Circulating levels of growth hormone, insulin-like growth factor I and prolactin in normal, growth retarded and anencephalic human fetuses. *J Endocrinol Invest* 1995;18:346-53.
19. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, et al. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991;29:219-25.
20. Ostland E, Bang P, Hagenos L, et al. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod* 1997;12:840-4.
21. Aiello LP, Northrup M, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.
22. Penn JS, Thum LA. Oxygen-induced retinopathy in the rat. *Basic life sci* 1998;49:1025-8.
23. Ricci B. Oxygen-induced retinopathy in the rat model. *Doc Ophthalmol* 1990;74:171-7.
24. David K Wallace, Kathleen A. Veness-Meehan, et al. Incidence of severe retinopathy of prematurity before and after a modest reduction in target oxygen saturation levels. *Journal of AAPOS* 2007;11:170-4.
25. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, et al. Pulse oximetry severe retinopathy and outcome at one year at babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed* 2001;84:106-10.
26. Martini D, Monte MD, Ristori C, et al. Antiangiogenic effects of beta-adrenergic receptor blockade in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *J Neurochem* 2011;119:1317-29.
27. Ramagnoli C, Giannantonio C, Cota F, et al. A prospective, randomised, double blind study comparing lutein to placebo for reducing occurrence and severity of retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:147-50.
28. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, et al. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;111:269-77.
29. Wardle SP, Hughes A, Chen S, et al. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:9-13.
30. Parad RB, Allred EN, Rosenfeld WN, et al. Reduction of retinopathy of prematurity in extremely low gestational age newborns treated with recombinant human copper/zinc superoxide dismutase. *Neonatology.* 2012;102:139-44.
31. Leske DA, Wu J, Mookadam M, et al. The relationship of retinal VEGF and retinal IGF-I with neovascularization in an acidosis-induced model of retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res* 2006;31:163-9.
32. Hesle L, Eberl W, Schlaud M, et al. Blood transfusion iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997;156:465-70.
33. Li JK, Zhao PQ. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Zhanghua Yan Ke Za Zhi.* 2011;47:564-7.
34. Cole CH, Wright KW, Tarnow-mardi W, et al. Pulse oximetry saturation trial of prevention of retinopathy of prematurity Planning Study Group. Resolving our uncertainty about oxygen therapy. *Pediatrics* 2003;112:1415-9.
35. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
36. Royal College of Ophthalmologists. Royal College of Pediatrics and Child Health. UK Retinopathy prematurity Guidelines 2008;18-9.
37. Shinomiya K, Kajima M, Tajiko H, et al. Renal failure caused by eye drops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity. *J Med Invest* 2003;50:203-6.
38. Lim DL, Batilonda M, Rajadurai VS. Transient paralytic ileus following the use of cyclopentolate-phenylephrine eye drops during screening for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Child Health* 2003;39:318-20.
39. Clarke WN, Hodges E, Noel LP, et al. The oculocardiac reflex during ophthalmoscopy in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1985;99:649-51.
40. Aguirre Rodriguez FJ, Banilla PA, Diez-Delgado RJ, et al. Cardiorespiratory arrest related to ophthalmologic examination in premature infants. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:504-5.
41. McNamara JA, Tasman WS. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990;3:413-27.
42. Haris GS, Mc Cormick AQ. The prophylactic treatment of retrolental fibroplasia. *Mod. Probl ophthalmol* 1977;18:364-7.
43. Keith CG. Visual outcome and effect of treatment in stage III developing retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* 1982;66:446-9.
44. Kingham JD. Acute retrolental fibroplasia. Treatment by cryosurgery. *Arch Ophthalmol* 1978;96:2049-53.
45. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Two year outcome: structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993;111:339-44.
46. Nagata M, Kobayashi Y, Fukuta H, et al. Photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1968;22:419-22.
47. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, et al. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:576-80.
48. Jandek C, Kellner U, Heiman H, et al. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2005;102:33-8.
49. Clement R, Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:155-63.
50. Smith LEH. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177-82.
51. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;17;364:603-15.
52. Tonse N. K., Langenberg P, Btuhani V, et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: A reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997;131:844-50.
53. Connor KM, Sangiovanni JP, Lofquist C, et al. Increased dietary intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Not Med* 2007;13:868-73.
54. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:663-71.