



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

PREMATÜRE RETİNOPATİDE TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

**DR. MUTLAK EROĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2014



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

PREMATÜRE RETİNOPATİDE TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

**DR. MUTLAK EROĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN: DOÇ.DR. ŞEYHMUS ARI

DİYARBAKIR-2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık öğrenimim süresince eğitimime katkıda bulunan hocalarıma teşekkür ederim. Tezin hazırlanmasında yardım ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Şeyhmus ARI'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmamı redakte eden Şahin ABAN'a yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca sevgi ve destekleriyle daima yanımda olan değerli aileme, gösterdiği sabır, anlayış ve destek için eşim Osman'a ve kızım Delal'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Mutlak EROĞLU

ÖZET

AMAÇ: Ocak 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde tedavi edilen prematüre retinopatili bebeklerde uyguladığımız argon lazer fotokoagulasyon (LFK), intravitreal bevacizumab enjeksiyonu (İVB) ve kombine (LFK+İVB) tedavilerin etkinliklerini araştırmak ve sonuçlarını karşılaştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde tedavi uygulanan 76 prematüre infant retrospektif olarak incelendi. Hastaların doğum ağırlığı, doğum haftası, cinsiyeti, oksijen tedavi süresi, çoğul gebelik öyküsü, sistemik ek hastalıkları, prematüre retinopati evresi, uygulanan tedaviler ve sonuçları incelendi. Prematüre infantlar; birinci grupta LFK tedavisi uygulanan hastalar, ikinci grupta İVB tedavisi uygulanan hastalar, üçüncü grupta kombine tedavi uygulanan hastalar olarak gruplandırıldı. Gruplar; doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, ön segment bulguları, arka segment bulguları, prematüre retinopati evresi, hastalık zonu, plus hastalık varlığı açısından karşılaştırıldı. Üç gruptaki tedavi sonuçları ve komplikasyonlar değerlendirilerek karşılaştırmalı analiz yapıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama doğum haftası $27,8 \pm 2,3$ hafta ve ortalama doğum ağırlığı $1112,5 \pm 272,9$ gram idi. Aldıkları oksijen tedavi süresi ortalama $38,2 \pm 20,6$ gündü. 76 hastanın 24'ünde çoğul gebelik, 30'unda geçirilmiş sistemik hastalık öyküsü mevcuttu. Prematüre 76 bebeğin 150 gözüne tedavi uygulandı. Ortalama doğum ağırlığı; LFK uygulanan bebeklerde $1081,60 \pm 266,94$ gram, İVB uygulanan bebeklerde $1189,55 \pm 263,77$ gram ve kombine tedavi uygulanan bebeklerde $1078,57 \pm 332,13$ gramdı. Ortalama doğum haftası; LFK uygulanan bebeklerde $27,57 \pm 2,47$ hafta, İVB uygulanan bebeklerde $28,73 \pm 1,75$ hafta ve kombine tedavi uygulanan bebeklerde $26,86 \pm 2,26$ hafta idi. Gruplar arasında doğum ağırlığı ve haftası açısından fark yoktu. LFK uygulanan 95 gözün 2'si evre 1 (%2), 18'si evre 2 (%19), 60'ı evre 3 (%63), 15'i AP-ROP (%16) 'tu. İVB tedavisi uygulanan 44 gözün 4'ü evre 1 (%5), 12'si evre 2 (%34), 5'i evre 3 (%9), 23'ü AP-

ROP (%52)'tu. Kombine tedavi uygulanan 11 gözün 7'si evre 3 (%64), 4'ü AP-ROP (%36)'tu. Bütün hastalarda plus hastalığı mevcuttu. Ön segment muayenesinde; LFK uygulanan 16 gözde, İVB uygulanan 7 gözde, kombine tedavi uygulanan 7 gözde, iriste veya lenste neovaskülarizasyon mevcuttu. LFK uygulanan 5 gözde, İVB uygulanan 3 gözde, kombine tedavi uygulanan 1 gözde ise vitreus hemorajisi mevcuttu. LFK uygulanan 95 gözün 90'ında (%94,7) PR' de regresyon, 5'inde (%5,3) hastalıkta progresyon görüldü. İVB monoterapisi uygulanan 44 gözün tamamında regresyon görüldü. Kombine tedavi uygulanan 11 gözün 9'unda (%82) prematüre retinopatide regresyon, 2'sinde (%18) progresyon görüldü.

SONUÇ: Prematüre retinopatide uygulanan, LFK ve İVB enjeksiyonu tedavileri ile etkili sonuçlar alındığı görüldü. Bazı hastalarda, tedaviye rağmen hastalıkta progresyon gelişmesi nedeniyle uygulanan kombine tedavi ile faydalı sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda İVB enjeksiyonunun monoterapi ya da LFK ile kombine tedavi olarak kullanılmasının etkili ve ümit vaat edici olduğu görülmektedir.

ABSTRACT

PURPOSE: To investigate and compare the results of treatment effectiveness of argon laser photocoagulation (LFK), intravitreal injection of bevacizumab (IVB) and combined (LFK + IVB) applied on the treatment of retinopathy of prematurity infants at Dicle University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology between January 2010 and December 2011.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively investigated 76 premature infants who treated at the clinic. Patients' birth weight, gestational age at delivery, sex, duration of oxygen therapy, a history of multiple pregnancy, additional systemic diseases, phase of retinopathy of prematurity, treatment and outcome were investigated. Premature infants assembled into groups: LFK-treated patients in the first group, IVB-treated patients in the second group and patients treated with combination therapy in the third group. Groups are compared in terms of birth weight, gestational age, the findings of the anterior segment, posterior segment findings, phase of retinopathy of prematurity, illness zone and the presence of plus disease. The results of treatment and complications in three groups were evaluated with comparative analysis.

FINDINGS: The mean gestational age at delivery was $27,8 \pm 2,3$ weeks and the mean birth weight was $1112,5 \pm 272,9$ grams. The mean duration of the oxygen therapy was $38,2 \pm 20,6$ days. Out of 76 patients, 24 patients had multiple pregnancy and 30 patients had a history of previous systemic diseases. 150 eyes of 76 premature infants treated. The mean birth weight of the infants applied LFK was $1081,60 \pm 266,94$ grams, IVB was $1189,55 \pm 263,77$ and the combined treatment $1078,57 \pm 332,13$ was grams. Average gestational age at delivery applied LFK was 27.57 ± 2.47 , IVB was 28.73 ± 1.75 and combination therapy was 26.86 ± 2.26 weeks. There was no difference between the groups in terms of birth weight and birth week. LFK applied respectively to 95 eye and 2 (%2) was in stage 1, 18 (%19) was in stage 2, 60 (%63) was in stage 3 and 15 (%16) was in AP-ROP. IVB applied respectively to 44 eye and 4 (%5) was in stage 1, 12 (%34) was in stage 2, 5 (%9)

was in stage in 3 and 23 (%52) was in AP-ROP. Combined therapy applied respectively to 11 eyes and 7 (%64) was in stage 3 and 4 (36) was in AP-ROP. Plus disease was present in all patients. In anterior segment examination 16 eyes that applied LFK, 7 eyes that applied IVB and 7 eyes that applied the combined therapy applied had iris, or the lens neovascularization. The vitreous hemorrhage was present in 5 eyes that LFK applied, 3 eyes that IVB applied and 1 eye that the combined therapy. Out of 95 eyes that applied LFK, 90 (%94,7) eye showed regression and 5 (%5,3) showed disease progression. Regression was observed in all 44 eyes that applied IVB as monotherapy. Out of 11 eyes that applied combined therapy, in 9 (%82) the retinopathy of prematurity regression and in 2 (%18) the progression seen.

CONCLUSION: In retinopathy of prematurity, effective results have been obtained by applying LFK and IVB injection treatments. Due to treatment in some patients, disease progression development seen afterwards by applying combined treatment useful results obtained. In our study, the IVB injection for use as monotherapy or combination therapy with LFK is seen to be effective and promising.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
TABLolar LİSTESİ.....	X
KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Risk Faktörleri.....	3
2.4. Patogenez	4
2.4.1. Normal Retina Damar Gelişimi	4
2.4.1.1. Kretzer ve Hittner Teorisi	6
2.4.1.2. Smith ve Ashton'un Bifazik Teorisi	7
2.5. Sınıflandırma.....	10
2.5.1. Yerleşim alanı	11
2.5.2. Tutulum miktarı	12
2.5.3. Vasküler proliferasyon evresi	12
2.5.4. Artı (plus) Hastalık.....	13
2.5.5. Artı Öncesi (pre plus) Hastalık	13
2.5.6. Agresif Posterior PR (AP-ROP).....	14
2.5.7. Eşik Hastalık	14

2.5.8. Eşik Öncesi Hastalık	14
2.6. Doğal Seyir ve Prognoz	15
2.6.1. Prematüre Retinopatide Refraktif Bozukluklar.....	17
2.6.2. Prematüre Retinopatide Strabismus	17
2.6.3. Prematüre Retinopatide Görme Keskinliği	18
2.6.4. Prematüre Retinopatide Glokom.....	18
2.6.5. Prematüre Retinopatide Geç Başlangıçlı Retina Dekolmanı	18
2.6.6. Prematüre Retinopatide Katarakt	19
2.7. Ayırıcı Tanı	19
2.7.1. Evre 1-3.....	19
2.7.2. Evre 4 ve 5	20
2.7.2.1. Ailevi Eksüdatif Retinopati.....	20
2.7.2.2. Retinoblastom	20
2.7.2.3. Persistan Fetal Dolaşım.....	20
2.7.2.4. Konjenital Katarakt	21
2.7.2.5. Incontinentia Pigmenti	21
2.7.2.6. Norrie Hastalığı.....	21
2.8. Muayene ve Tarama.....	22
2.8.1. Muayene.....	22
2.8.2. Tarama.....	22
2.9. Muayene Tekniği	24
2.10. Tedavi.....	25
2.10.1. Kriyoterapi	25
2.10.1.1. Kriyoterapi Komplikasyonları	26
2.10.2. Lazer Fotokoagülasyon	27
2.10.2.1. Lazer Fotokoagülasyon Komplikasyonları	27

2.10.3. Prematüre Retinopatisi ve Anti-VEGF Uygulaması	28
2.10.4. Prematüre Retinopatisinde Cerrahi Tedavi	29
2.10.4.1. Skleral çökertme.....	30
2.10.4.2. Skleral çökertme Komplikasyonları.....	30
2.10.4.3. Vitreoretinal Cerrahi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Oftalmolojik Muayene	32
3.2. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	33
3.3. Etik Kurul Onayı.....	33
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Fetal hayatta vaskülogenez ve anjiyogenez.....	5
Şekil 2. İnsanlarda damar gelişiminin şematik çizimi.....	6
Şekil 3. PR mekanizması.....	8
Şekil 4. Prematüre retinopati zonları.....	11
Şekil 5. Cinsiyet dağılımı.....	34
Şekil 6. Bebeklerin doğum haftasına göre dağılımı.....	34
Şekil 7. Bebeklerin doğum ağırlıklarına göre dağılımı.....	35
Şekil 8. PR' li bebeklerdeki sistemik hastalıkların dağılımı.....	36
Şekil 9. PR' nin evrelere göre dağılımı.....	36
Şekil 10. PR' nin zonlara göre dağılımı.....	37
Şekil 11. Doğum ağırlıklarına göre evrelerin dağılımı.....	37
Şekil 12. Doğum haftasına göre evrelerin dağılımı.....	38
Şekil 13. Bebeklere yapılan tedavilerin dağılımı.....	39
Şekil 14. Gruplardaki hastalık evresi dağılımı.....	40

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Postmenstrüel ve kronolojik yaşa göre ilk muayene zamanlaması.....	23
Tablo 2. Doğum haftası, doğum ağırlığı ve oksijen tedavi sürelerinin ortalamaları....	35
Tablo 3. Gruplara göre ortalama doğum ağırlığı.....	39
Tablo 4. Gruplara göre ortalama doğum haftası.....	40
Tablo 5. Gruplardaki ön/arka segment özellikleri.....	41
Tablo 6. Gruplardaki tedavi komplikasyonları ve sonuçları.....	42
Tablo 7. Tedavi sonuçları dağılımı.....	42

KISALTMALAR

AV: Arterio Venöz

AP-ROP: Agresif Posterior Prematüre Retinopati

B-FGF: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRYO-ROP: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisinde Kriyoterapi

ETROP: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity, PR' de Erken Tedavi

GH: Büyüme Hormonu

HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

ICROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity, Uluslararası PR Sınıflaması

İKH: İntrakranyal Hemoraji

İVB: İntravitreal Bevacizumab

LFK: Lazer Fotokoagulasyon

LIGHT-ROP: Light Reduction for Preventing Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisini Önlemek için Işığı Azaltma

m-RNA: Messenger RNA

Pa O2: Parsiyel Oksijen Basıncı

PDA: Patent Duktus Arteriosus

PR: Prematüre retinopatisi

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

RPE: Retina pigment epiteli

TCO2: Transkutanöz Oksijen Satürasyonu

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre retinopatisi (PR); erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebekleri etkileyen, retinal damarların normal olmadığı proliferatif vitreoretinopatidir. Hastalıkta meydana gelen temel patolojik değişiklik, erken doğum nedeniyle retinada gelişimi tamamlamamış vaskülarizasyon sonucu gelişen lokal iskemi ve bunu takip eden neovaskülarizasyonun olmasıdır. Büyük ölçüde engellenebilir görsel sakatlık nedenlerinden biri olmasına rağmen, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, çocukluk çağının en önemli körlük nedenlerindendir (1).

Günümüzde yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler sonucunda çok küçük prematüre bebekler bile yaşatılabilmektedir. Bu nedenle PR gelişimi açısından risk altındaki bebek sayısı artmıştır (2). Birçok prematüre bebekte PR gelişir, ancak akut hastalık fazında bebeklerin %90' nında hastalık kendiliğinden gerileyerek ciddi görme kaybına neden olmazken %10' da ilerleyerek retina dekolmanına ve körlüğe yol açabilir. Bu nedenle prematüre retinopati açısından risk altındaki bebeklerde retina taraması ve takibi yapılması önerilmektedir (3).

Prematüre bebeklerde; PR gelişsin veya gelişmesin, yüksek dereceli kırma kusurları, nistagmus, şaşılık ve bunların sonucunda gelişen ambliyopi sonucu görme azlığı, miadında doğan bebeklere oranla daha fazladır. Bu durum, şiddetli PR gelişen ve eşik hastalığa ilerleyen bebeklerde; daha hafif PR görülen bebeklere göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir (4-6). Tüm prematüre bebeklerin; kırma kusurları ve şaşılık açısından, altı aylıkken kontrol edilmeleri ve gerekli olgularda, miadında doğan bebeklerden daha erken dönemde görsel rehabilitasyona başlatılması önerilmektedir (7-8).

Bu çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde tedavi edilen prematüre retinopatili bebeklerde uyguladığımız tedavilerin sonuçlarını ve etkinlik açısından karşılaştırmalarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İlk defa 1942 yılında Terry tarafından “damarların ve fibroblastik dokunun lensin arkasında gelişmesi ve erken doğan bebeklerde körlük yapması” olarak tanımlanmış, sonrasında retrolental fibroplazi (RLF) olarak isimlendirilmiştir (9). Daha sonraları; patogenezi ve klinik tablo daha iyi anlaşıldıkça, hastalık sadece geç skatrisyel evreyi tanımlayan retrolental fibroplazi yerine, erken akut değişimleri de içeren prematüre retinopatisi olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Başlangıçta nedene yönelik bilinen tek gerçek, prematüre bebeklerde daha sık görülmesiydi. Bunun dışında birçok risk faktörü (ışık, enfeksiyon, anemi, anoksi, demir eksikliği v.b) üzerinde araştırmalar yapılmış olup, en çok destekleyici oksijen tedavisi suçlanmıştır (10).

1950’li yıllarda yapılan klinik çalışmalarla, yüksek düzeyde ve kontrolsüz oksijen kullanımının PR ile olan ilişkisi ortaya konulmuştur (11,12). Destekleyici oksijen tedavisinin bu etkisinin saptanmasıyla yenidoğan ünitelerindeki sınırsız oksijen uygulaması kısıtlanmıştır. Ancak, PR insidansında dramatik azalma görülmesine rağmen, yetersiz oksijen kullanımı sonucunda Respiratuvar Distres Sendromu’na (RDS) bağlı ölümlerde ve serebral palsi gibi nörolojik hastalıkların insidansında artış bildirilmiştir (13).

Yüksek konsantrasyonlarda oksijen kullanımının 1960’larda tekrar devreye girmesi ile daha ufak bebeklerin yaşatılma oranının artması ve indirekt oftalmoskopi ile hastalığın daha erken evrelerde saptanabilmesi sonucunda PR insidansında tekrar artış görülmüştür (14).

Teknolojik gelişmeler, arteriyel oksijen satürasyon düzeylerinin yakından takibini mümkün kılmış ve 1990’ların ortasında çoğu yenidoğan servisi hedef oksijen satürasyonu protokolünü uygulamaya başlamıştır (15). Hedef oksijen satürasyon düzeylerinin düşürülmesinin PR gelişimi üzerinde olumlu etki yaptığı ve ciddi PR sıklığını azalttığı, fakat tamamen ortadan kaldıramadığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (15,16). Tüm bu gelişmeler hastalığın etiyolojisinde arteriyel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin etkili olabileceğini göstermiştir.

2.2. Epidemiyoloji

İlk PR epidemisi 1948 ve 1954 yılları arasında Amerika’da yaşanmış ve yaklaşık 7000 bebek PR nedeniyle kör olmuştur (17). Yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisi uygulaması nedeniyle 1960’ ların sonunda PR insidansında artış görülmüştür (18,19). Umbilikal arter kateterizasyonu ile kandaki oksijen konsantrasyonu kontrolü yapılmasına rağmen, 1981’de gestasyon yaşı çok küçük ve ağırlığı çok düşük prematürelerin bile yaşatılmasıyla ikinci ROP epidemisi yaşanmıştır (20).

Gilbert ve arkadaşları tüm dünyadaki PR’ni incelemişler ve PR epidemiyolojisini 3 gruba ayırmışlardır (21). Amerika gibi yüksek gelirli ülkelerde erken doğan çoğu prematüre bebek yaşatılmakta, etkin PR tedavisi yaygın olarak uygulanmakta ve PR ilişkili körlük sınırlı oranlarda görülmektedir. Afrika kıtasındaki çoğu ülke gibi düşük gelirli ülkelerde ise prematüre bebekler yoğun bakım olanakları yeterli olmadığı için yaşatılamamaktadır. Bu nedenle PR ilişkili körlük görülmemektedir. Ancak Latin Amerika ve Asya’da olduğu gibi orta gelirli ülkelerde yoğun bakım olanaklarının yeterli olması nedeniyle ile prematüre bebekler yaşatılabilmekte, fakat tarama ve tedavi için yetişmiş personel, araç ve gereç yeterli olmadığı için, PR ilişkili körlük epidemik hal almaktadır. Bu durum PR’nin üçüncü epidemisi olarak adlandırılmaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü çocukluk çağı körlüğünü hedef alan *VISION 2020* programını başlatmış ve özellikle orta gelirli ülkelerde PR takibini yapabilecek servislerin gerekliliğini ortaya koymuştur (22).

2.3. Risk Faktörleri

Prematüre retinopatinin bilinen en önemli risk faktörleri; doğum kilosu ve doğumdaki gestasyonel yaştır. Doğum kilosu ne kadar az ve bebeğin gestasyonel yaşı ne kadar küçükse, hem hafif hem de ciddi PR gelişme riski o kadar fazladır (23).

1980’li yılların sonunda yapılan CRYO-ROP çalışmasında 1251 gramn altında doğan 4099 bebeğin %65,8’ inde PR geliştiği görülmüş; 1000 gram altındaki bebeklerde bu oran %81,6, 750 gram altındaki bebeklerde ise bu oran %90

bulunmuştur (24). 1990' ların sonunda yapılan ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında ise 1251 gramın altında doğan 6998 bebekte PR insidansı %68 olarak bildirilmiştir (25).

PR ile ilişkili farklı risk faktörleri de bildirilmiştir. Bu risk faktörleri maternal (prenatal), perinatal ve postnatal olmak üzere 3 ana başlık altında incelenmiştir. Yapılan bir çalışmada başlıca maternal risk faktörleri anne yaşı, uzamış membran rüptürü, çoklu doğum, preeklampsi ve antenatal steroid kullanımı olarak görülmüştür (26) . Perinatal ve postnatal risk faktörlerinden bazıları ise mekanik ventilasyon, hipoksi, intraventriküler kanama (İVK), kan transfüzyonu ve surfaktan kullanımıdır (27-31). Başka bir çalışmada ise doğum ağırlığı 1500 gram ve altında olan 402 bebek üzerinde olası 38 risk faktörü araştırılmış ve çok değişkenli analizde 10 faktör bağımsız olarak PR ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörlerden, düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, 7 günden uzun süreli ventilasyon, yüksek hacimde kan transfüzyonu ve sürfaktan tedavisi PR insidansında artışla; nekrotizan enterokolit, maternal preeklampsi, antenatal betametazon tedavisi, vitamin E ve fototerapi PR insidansında azalma ile ilişkili bulunmuştur (32).

Patz ve Kinsey'in ortak çalışmaları PR'nin destekleyici oksijen ile ilişkisini göstermiştir (33,34). Flynn ve arkadaşları TCO₂ (transkutanöz oksijen satürasyonu) kullanarak PaO₂ ile prematüre retinopati arasındaki ilişkiyi göstermiştir (35).

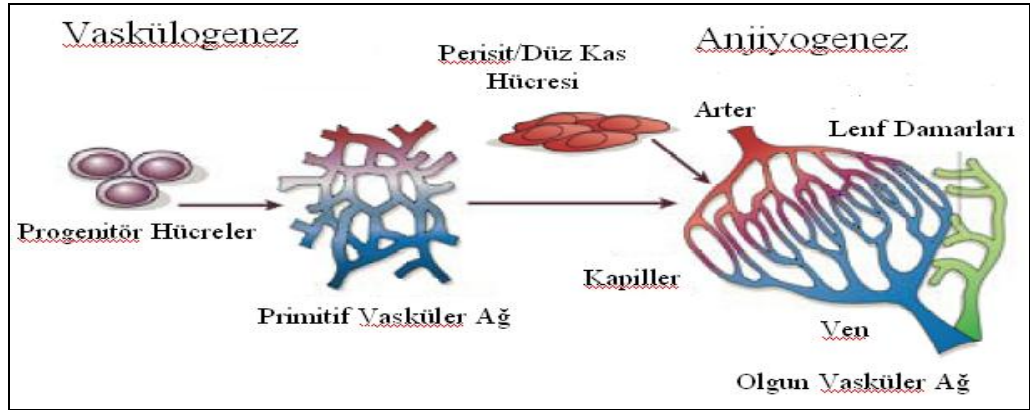
Etyolojide suçlanan diğer bir risk faktörü çevresel ışık ile temastır. 1950'lere dayanan bu tartışma Glass ve arkadaşlarının 1985 yılındaki çalışmasından sonra iyice artmıştır (36). Bazı çalışmacılar desteklerken, bazıları karşı çıkmış ve diğer çok merkezli çalışmaları gerektirmiştir (37-39). LIGHTROP çalışması ile kesin olarak çevresel ışığın azaltılmasının PR üzerinde etkisi olmadığı saptamıştır (40).

2.4. Patogenez

2.4.1. Normal Retina Damar Gelişimi

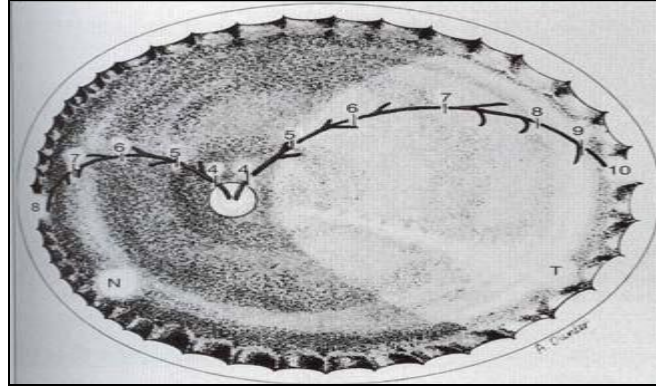
Retina damarlanması fetal hayatın dördüncü ayında başlamaktadır. Bu döneme kadar retinanın metabolik ihtiyaçları, koroidden difüzyon yolu ile sağlanır. Altıncı gebelik haftasında vitreus kavitesi içinde beliren hiyaloid arter, lensin ve ön segmentin beslenmesinden sorumludur. Retinanın damar gelişimi, vaskülogenezis ve

anjiyogenezis olmak üzere iki fazda gelişir. İlk faz olan vaskülogenezis 15. ve 21. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir. On altıncı haftadan itibaren hiyaloid arterin adventisyasından köken alan mezenşimal iğsi hücreler, kistoid boşluklardan retina periferine ilerler. Işınsal tarzda göç eden bu hücreler, ora serrataya uzanan bir örtü meydana getirir. İğsi hücreler, nörogliyal hücrelerdir ve retinanın damarsal yapısının gelişimine kadar geçen süreçte retinanın enerji ihtiyacını karşılamakla görevlidirler. Primitif endotel hücreleri ise iğ hücrelerinin arkasında bulunan artçıl hücreler olup zamanla lümen kazanarak damarları oluştururlar (41). İkinci faz olan anjiyogenezis ise 22. ve 40. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir. Çoğalmış endotelial hücreler, varolan damarlardan yeni damarlar oluşturur. Anjiyogenezis ile oluşan kapillerler, diğer kapillerlere ve büyük damarlara doğru tomurcuklanır. Gestasyonel, 25. haftadan sonra retinal kapillerin başlangıç uçlarından arteryel ve venöz damarları birleştiren birçok bağlantı oluşur. Endotel etrafındaki hücreler (perisit) ise damarlara düz kası ekleyerek arteriogenezi oluşturur (41,42).



Şekil 1. Fetal hayatta sırasıyla vaskülogenez ve anjiyogenez, Carmeliet, *Nature* 2005, 438:932.

Retinal vaskülarizasyon, on altıncı gebelik haftasında optik sinirden başlayarak her iki gözde simetrik olarak perifere doğru ilerler, fetal hayatın otuz ikinci haftasında nazal ora serrataya ulaşır. Temporalde ise retina damarlanması doğumdan sonrasına kadar devam etmektedir (43,44).



Şekil 2. İnsanlarda Damar Gelişiminin Şematik Çizimi (120).

Vaskülogenez süreci birçok faktörün kontrolü altındadır. VEGF (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü), en çok tartışılan ve araştırılan moleküldür (45-47). Fakat tek vazoaktif eleman bu değildir. VEGF; IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1), B-FGF (Temel Fibroblast Büyüme Faktörü), TGF (Dönüştürücü Büyüme Faktörü) ile ahenkli bir şekilde çalışır (48-50). VEGF ve diğer düzenleyici sitokinlerin üretimi hiperoksi, normoksi ve hipoksi ile düzenlenmiştir.

PR patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış olup PR patogenezi açıklayan iki ana teori vardır:

2.4.1.1. Kretzer ve Hittner Teorisi

Gelişimini tamamlamamış retinanın kan ihtiyacı, koroidal damarlar ve iç retina damarlarından sağlanır. İç retinal damarlanma, iğsi hücrelerin, optik diskten perifere göçüyle oluşur. İntrauterin hayatta ince periferik avasküler retinada bulunan iğsi hücreler göreceli olarak hipoksik bir ortamdadırlar. Prematüre doğum sonrasında, periferik avasküler retinadaki iğsi hücreler, göreceli olarak hiperoksik ortamla baskı altına alınırlar. Anormal retina gelişimi için uyarı, vazokonstriksiyon yapamayan koroidal damarlardan oksijenin serbestçe retinaya geçmesi sonucu oluşur. Serbest radikal hasarıyla baskı altına alınan iğsi hücreler perifere göç etmeyi, kanalizasyon yoluyla iç retina damarlarını oluşturmayı durdururlar. Komşu iğsi hücrelerden yüksek miktarda anjiogenik faktörler sentezlenmeye ve salgılanmaya başlanır. Bundan yaklaşık sekiz hafta ile on hafta sonra, vasküler ve avasküler retina sınırında iç retinada neovaskülarizasyon başlar. Bu sınırda oluşan şant içindeki kök

hücre dizisinden myofibroblastlar farklılaşır. Yaklaşık dört ay boyunca vitreusu işgal eden kontraktıl tabakalar oluşturur. Bunun sonucunda da retina dekolmanına neden olacak çekintiler gelişebilir (51).

2.4.1.2. Smith ve Ashton'un Bifazik Teorisi

İlk olarak Ashton ve arkadaşları tarafından varsayılan vaskülogenezde, retinal olgunlaşma ve retinal metabolik talep arasındaki bağlantı PR 'nin postgestasyonel yaşla olan ilişkisi ile açıklamaktadır (52,53). PR'nin patogenezi prematüre doğum ile başlar, bifazik olarak gelişir (53,54). Gelişen retinanın ihtiyaçlarını yeterince sağlayamayan immatür akciğer ile teknolojik olarak destekleyici ekstrauterin çevre, PR'nin asıl nedeni olarak görülmüştür.

PR patogenezi 2 evreye ayrılır:

A) Faz 1, prematür doğumu takip eden başlangıç reaksiyonudur ve "hiperoksi-damar gerilemesi" fazı olarak isimlendirilir.

B) Faz 2 ise "hipoksi-damar çoğalması" fazıdır. Faz 1 çok sık görülür ve sonuç olarak zararsızken, faz 2 anatomik ve görsel olarak tehlikeli olabilir. Bu fazlar sırayla olmalarına rağmen patofizyolojik olarak birbiri içine geçmiş süreçlerdir.

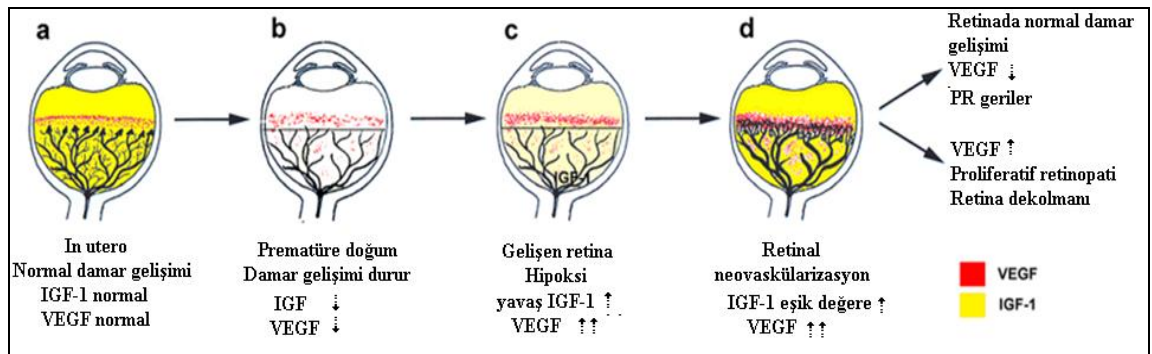
Faz 1 PR: Hiperoksi-vazoobliterasyon

Retinadaki kan damarları, optik sinirden periferik avasküler retina doğru gelişir. Hayvan modellerinde, gelişmemiş retina kan damarlarının periferik avasküler retina doğru büyümesinin VEGF ile uyarıldığı görülmüştür (55,56). VEGF'in fizyolojik seviyeleri, varolan retina damarlarının bütünlüğünü sağlamak ve retina damar büyümesini uyarmak için gereklidir. Retina dokusunda bulunan oksijen miktarı üretilen VEGF miktarını belirler. Düşük doku oksijeni veya iskemi VEGF üretimini uyarırken yüksek doku oksijen seviyeleri VEGF üretimini azaltır ve damar gelişimini durdurur. Fetus uterusunda oksijen basıncının 22-24 mmHg arasında olduğu hipoksik bir ortamdır. Ekstrauterin hayatta ise 70-90 mmHg arasında göreceli olarak daha yüksek oksijen basıncı ile karşı karşıya kalır. Uzun süre yüksek oksijen seviyelerine maruz kalma damarlarda vazokonstrüksiyona, VEGF eksikliğine bağlı olarak damarların involüsyonuna ve sonuç olarak vazoobliterasyona neden olur (57).

Bu da periferik retinanın yetersiz kanlanmasıyla sonuçlanır. Bu faz postmenstrüel 30. hafta civarında görülür.

Faz 2 PR: Hipoksi-vazoproliferasyon

Post-menstrüel 32-34. haftalarda görülen bu faz hipoksinin uyardığı retinal neovaskülarizasyon fazıdır. Bu evre diğer proliferatif retinopatilere benzer. İskemik hale gelen avasküler retinada VEGF üretimi uyarılır. Eğer avasküler retina alanı küçükse, fizyolojik VEGF seviyeleri üretilir ve normal retina damar gelişimi meydana gelir. Avasküler retinal alan genişse ve yüksek miktarda VEGF üretiliyorsa, vasküler ve avasküler retina sınırında, arterio-venöz (AV) şant oluşumu uyarılır (PR evre 1 ve 2). Eğer VEGF, AV şanttan avasküler retinaya normal vaskülarizasyonu uyarırsa gerileme oluşur. Diğer tarafta çok geniş avasküler retina alanlar VEGF miktarını artırır ve AV şantı neovaskülarizasyona çevirir (PR evre 3). VEGF seviyesinin uzun süre yüksek kalması vazodilatasyona, arka kutup damarlarında kıvrım artışına, iris damarlarında dilatasyona ve rubeozis iridise yani artı hastalığa neden olabilir. Retinanın yaygın neovaskülarizasyonu retinanın fibrovasküler proliferasyonuna, skar dokusu oluşumuna ve retina dekolmanına neden olur (PR evre 4 ve 5). Evre 3 PR'nin kriyoterapi veya lazer tedavisi, periferik avasküler retinanın yok edilmesine ve böylece VEGF seviyesinin düşürülmesine yöneliktir. VEGF seviyesinin düşürülmesi ile neovaskülarizasyonun gerilemesi ve istenmeyen sonuçların önlenmesi sağlanır (57).



Şekil 3. PR mekanizması (60).

Özetle faz 1 veya ‘damar gecikmesi fazı’ ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde çok sıktır. Bunu 2. faz iki şekilde takip edebilir: a) Normal fizyoloji hakim olursa ”tekrar vaskülarizasyon”, b) Anormal fizyoloji hakim olursa “vazoproliferasyon” görülür. Tüm bunlar doku oksijenizasyon seviyesine bağlı artan veya azalan VEGF ve diğer sitokinler aracılığıyla olur. Eğer tüm bu olaylar döngü şeklinde ilerlerse ciddi PR gelişimi riski daha fazla artar (58).

VEGF ve Faz 1 PR

VEGF normal retina damar gelişimi için gereklidir. Damarlanmanın anteriorunda retina geliştikçe artan oksijen ihtiyacına bağlı bölgesel hipoksi oluşur. Hipoksiye bağlı uyarıyla VEGF salınımı artar ve kan damarları VEGF salınan bölgeye ilerler. Yeni oluşan damarlar taşıdıkları oksijenle hipoksiyi ortadan kaldırdıklarında VEGF mRNA ekspresyonu baskılanır. Böylece prematüre bebeğin maruz kaldığı hiperoksi, VEGF salınımının azalmasına yol açarak normal vasküler gelişimi engeller ve immatür retinal kan damarlarında vazoobliterasyon görülür (59).

IGF-1 ve Faz 1 PR

IGF-1, hem PR ilk fazında hem de normal retina damar gelişiminde önemlidir. IGF-1 geni engellenmiş farelerde, retina damar gelişiminin, prematüre bebeklere benzer biçimde normal farelerden daha yavaş olduğu görülmüştür (60). Ayrıca VEGF’ ün maksimum aktivasyonu için minimum seviyede IGF-1 varlığı gereklidir. IGF-1 kaybı normal vasküler endotelial hücre sağkalımını engelleyerek hastalığa neden olabilir. Prematüre 84 bebekte ölçülen ortalama IGF-1 seviyesi, post-menstrüel yaşı aynı olan PR gelişen bebeklerde gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (61). Bu bulgular IGF-1’in intrauterin seviyelerde yerine konulmasının normal vasküler gelişimi sağlayarak hastalığı engelleyebileceğini düşündürmektedir.

Büyüme Hormonu, IGF-1 ve Faz 2 PR

Büyüme hormonu reseptör antagonisti eksprese eden transgenik farelerde veya büyüme hormonu salınımını azaltan somatostatin analogu ile tedavi edilmiş normal farelerde Faz 2'de meydana gelen neovaskülarizasyonun önemli miktarda azaldığı görülmüştür. Büyüme hormonu inhibisyonu ile neovaskülarizasyonun engellenmesi IGF-1 inhibisyonu ile olur. Kontrol farelerinde IGF-1'in sistemik olarak verilmesiyle neovaskülarizasyon yeniden oluştuğu görülmüştür. IGF-1 maksimum VEGF stimülasyonunu sağlayarak yeni damar gelişimini uyarır. IGF-1'in düşük seviyede olması VEGF varlığına rağmen damar büyümesini engeller (62).

VEGF ve Faz 2 PR

Birinci fazda görülen vazooobliterasyon ve bunu takip eden hipoksi, proliferatif retinopati için itici bir güç oluşturur ve neovaskülarizasyon gelişimi öncesinde VEGF ekspresyonunu uyarır (55,56). Deneysel PR'li hayvan modellerinde VEGF inhibisyonunun neovasküler yanıtı azalttığı gösterilmiştir (63,64). Ayrıca retina neovaskülarizasyonu olan PR'li bebeklerin vitresinde artmış VEGF seviyesi tespit edilmiştir (65,66). Bu nedenle PR' nin proliferatif fazının anti-VEGF ile tedavisi için klinik çalışmalar planlanmıştır.

2.5. Sınıflandırma

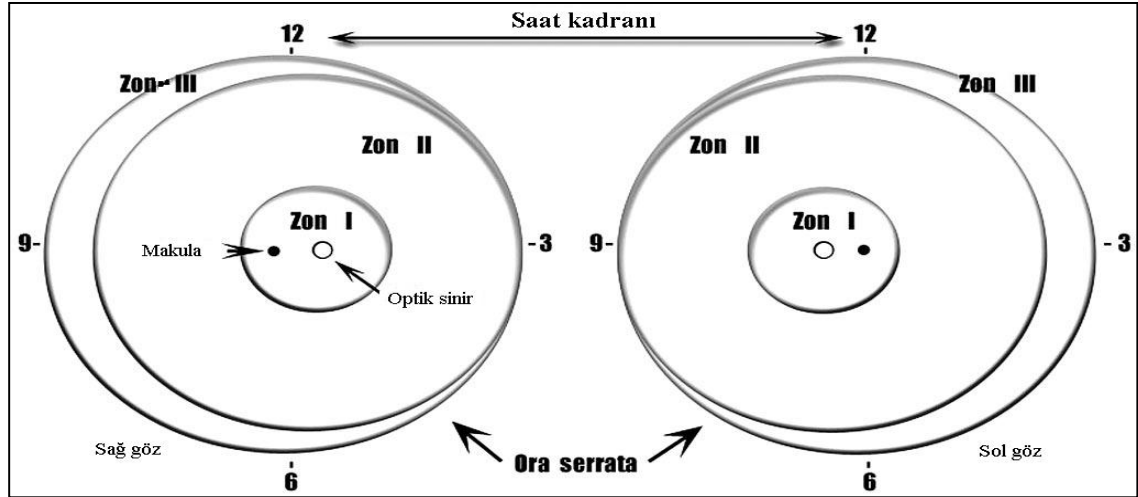
Uluslararası PR sınıflaması (ICROP-The International Classification of Retinopathy of Prematurity) ilk defa 1984 yılında yayınlanmış ve 1987'de geliştirilmiştir (67,68). Pediatrik oftalmologlar ve retina uzmanlarından oluşan uluslararası bir grup, 2005 yılında ICROP'a son şeklini vermiştir. Bu sınıflandırmada (69) 4 parametre mevcuttur:

1. Yerleşim alanı
2. Tutulum miktarı
3. Vasküler proliferasyon evresi

4. Artı hastalık varlığı

2.5.1. Yerleşim alanı

PR Uluslararası Sınıflandırması retinayı 3 zona ayırır (Şekil 4) :



Şekil 4. Prematüre Retinopatisi Zonları. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2006;117:572- 576.

Zon 1:

Merkezi optik disk olan, optik diskten foveaya olan mesafenin iki katı yarıçapında bir alandır. Pratik bir yaklaşım olarak 25 veya 28 D'lik bir lensin kenarı optik disk nazaline gelecek şekilde yerleştirilerek temporalde zon 1 sınırı belirlenebilir.

Zon 2:

Zon 1 periferik sınırından bir daire şeklinde nazalde ora serrataya temporalde ise anatomik ekvatora uzanır.

Zon 3:

Zon 2 temporalinde kalan hilal şeklindeki kısımdır. Diskten en uzakta olan ve en son damarlanan bölgedir. Bir gözde vaskülarizasyonun zon 3'e ulaştığı söylenmeden önce en nazalde kalan 2 saat kadranı alanda PR olmadığından ve damarların ora serrataya ulaştığından emin olunmalıdır. Nazal retinanın tamamen

vaskülarize olduğu gözler, vaskülarizasyon temporalde henüz üçüncü bölgeye ilerlememiş olsa bile üçüncü bölge olarak kabul edilirler. Eğer aktif safhada PR mevcutsa veya nazalde avasküler alan mevcutsa bölge ikinci bölge olarak sınıflandırmaya devam edilmelidir.

2.5.2. Tutulum miktarı

Hastalığın yayıldığı alan 30°'lik meridyenler (saat kadranı) olarak ifade edilir.

2.5.3. Vasküler proliferasyon evresi

Retina değişiklikleri hastalık şiddetine göre evrelere ayrılır.

Evrelendirme;

Evre 1 (demarkasyon hattı): PR'nin ilk patognomonik oftalmoskopik bulgusudur. Öndeki avasküler retinayı arkadaki vasküler retinadan ayıran retina düzlemindeki gri-beyaz çizgiyi tarif eder.

Evre 2 (Kalkık kenar): Demarkasyon hattı daha kalın, kabarık ve retina düzleminden dışarıya doğru uzanmaktadır.

Evre 3 (Retina dışı fibrovasküler proliferasyon): Kalkık kenardan vitreye uzanır. Proliferasyon arttıkça kenar yüzeyinde pürtüklü bir görünüm yaratır. Retina yüzeyinden kalkık retinal damarların varlığı tek başına retina dekolmanı oluşturmaz, fakat vitreus traksiyonun varlığını gösterir. Evre 3'ün şiddeti hafif, orta ve şiddetli olmak üzere vitreye uzanan ekstraretinal fibrovasküler doku yaygınlığına göre sınıflandırılabilir.

Evre 4 (Parsiyel retina dekolmanı): Sığ veya derin, küçük veya büyük kısmi retina dekolmanı vardır:

- a) Makülayı tutmayan
- b) Makülayı da tutan

Evre 5 (total retina dekolmanı): Açık huni veya kapalı huni şeklindeki total retina dekolmanını açıklamak amacıyla uluslararası sınıflandırmaya eklenmiştir. Huninin ön ve arka kısmının şekline göre 4 gruba ayrılır:

Anterior	Posterior
Açık	Açık (en sık)
Kapalı	Kapalı
Açık	Kapalı
Kapalı	Açık (en nadir)

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

2.5.4. Artı (plus) Hastalık

Posterior retina venlerinde genişleme ve arterioler kıvrım artışı, iris damarlarının konjesyonu, pupilla dilatasyonunun zorlaşması (pupiller rijidite) ve vitre bulanıklığı artı hastalık olarak isimlendirilir. En az iki kadranda yeterli damarsal kalınlaşma ve kıvrım artışı mevcutsa artı hastalık tanısı konulabilir. Kötü prognozuna ana göstergesidir. PR artı hastalık varlığında hızla ilerler. Hastalığın evresinin yanına ‘+’ işareti konularak ifade edilir. Artı hastalık, artmış kan akımı için olan uyarıya cevap olarak ortaya çıkar. Genellikle retinadaki iskemik uyarılar sonucu gelişen bir neovasküler şant mevcuttur. Artı hastalık daha çok PR arka kutupta lokalize iken ortaya çıkar. Çünkü anatomik olarak daha yakın iskemik mikro çevreye büyük damarlar daha iyi cevap verir.

2.5.5. Artı Öncesi (pre plus) Hastalık

Eğer arka kutup damarlarında normalden daha fazla venöz genişleme ve arterioler kıvrım artışı mevcut; ancak bunlar artı hastalık tanısı için yetersizse, buna

artı öncesi hastalık adı verilir. Zamanla bu damar değişiklikleri artı hastalığa ilerleyebilir.

2.5.6. Agresif Posterior PR (AP-ROP)

Agresif posterior PR, posterior retinada (bölge 1 veya posterior bölge 2) nadir görülen, hızla ilerleyen, şiddetli bir retinopati şeklindedir. Bu retinopatinin karakteristik özellikleri; posterior yerleşimi, artı hastalığın belirginliği ve retinopatinin tam tanımlanamamış yapısıdır. Hızlı ilerlemesi nedeniyle genellikle evre 5 hastalık ile sonuçlanır. Hemen tedavi gerektirdiğinden hastalık tanısı erken konulmalıdır.

2.5.7. Eşik Hastalık

CRYO-ROP çalışmasında tanımlanmıştır (70). Klinik önemi olan bu tanımlamalar, eşik öncesi PR ve eşik PR'dir. Eşik öncesi hastalık; tedavi edilme sınırına yakın olduğunu, eşik ise adından da anlaşılacağı üzere tedavi gerektiren hastalık seviyesini ifade eder.

Zon 1 veya 2'de ardışık beş saat kadranı veya ayrı ayrı bölgelerde toplam sekiz saat kadranı evre 3 ve artı hastalık bulunması eşik hastalık olarak adlandırılır. Eşik hastalık tespit edilen bebekler 72 saat içinde tedavi edilmelidir.

2.5.8. Eşik Öncesi Hastalık

ET-ROP çalışmasında tanımlanmıştır (71). Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır:

Tip 1 (yüksek riskli eşik öncesi hastalık):

- Zon 1'de artı hastalığın bulunduğu herhangi bir evre veya artı hastalığın eşlik etmediği evre 3
- Zon 2'de artı hastalıkla birlikte olan evre 2 veya 3

Tip 2 (düşük riskli eşik öncesi hastalık):

- Zon 1'de artı hastalığın eşlik etmediği evre 1 veya 2
- Zon 2'de artı hastalığın olmadığı evre 2 veya evre 3

2.6. Doğal Seyir ve Prognoz

PR akut faz ve skatrisyel fazlara ayrılmıştır. Akut faz PR evrelerinin gelişme ve ilerleme safhasıdır. Belli bir noktada hastalık ilerlemesi yavaşlar ve tamamen durur. Sonrasında hastalık involüsyonu veya vazoproliferatif süreçten skatrisyel faza geçiş olur. Çoğu zaman bu skar aşaması periferik retinada kalıcı, fakat klinik olarak önemsiz hafif değişikliklerle sonlanır. Nadiren, sonuçta fibröz veya membranöz komponenti ile traksiyonel retina dekolmanına yol açabilen skar ve traksiyon gelişir. Retinopatinin akut fazı ne kadar ağır ise hastalık skatrisyel faza geçtiğinde gerilemeye ait değişiklikler de o kadar ağır olur (69).

Gerileme veya involüsyonun başlangıcını işaret eden belirtiler:

- Damarlanmış ve damarlanmamış retina sınırında ince damarların avasküler alana ilerlemesinin görülmesi
- Hastalık yerleşiminin arkadan öne değişimi (bölge 1'den bölge 2'ye, bölge 2'den bölge 3'e)
- Sırt (ridge) renk değişimi (pembeden beyaza)

ICROP, gerilemeye bağlı fundus değişikliklerini periferik ve arka kutbu etkileyen değişiklikler olarak sınıflandırmıştır (69):

I. Periferik değişiklikler

A. Vasküler

1. Periferik retinanın avasküler kalması
2. Retina damarlarının normal olmayan (nondikotom) dallanması
3. Çevresel bağlantıları olan vasküler arklar
4. Telenjiyektazik damarlar

B. Retinal

1. Pigmenter değişiklikler
2. Vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri
3. İnce retina
4. Periferik katlantılar
5. Vitre membranları
6. Lattis benzeri dejenerasyon

II. Posterior değişiklikler

A. Vasküler

1. Damarlarda kıvrımlanma artışı
2. Temporal damar yayında damarların düzleşmesi
3. Büyük temporal arkın insersion açısında anormal daralma yada genişleme

B. Retinal

1. Pigmenter değişiklikler
2. Maküla distorsiyonu ve ektopisi
3. Maküla bölgesinde retinada perifere uzanan çekinti ve katlantı
4. Vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri
5. Vitre membranı
6. Retinanın optik disk üzerine sürüklenmesi (dragging)

Yine CRYO-ROP çalışması skatrisyel hastalığı değerlendirmek için basit fakat kullanışlı bilgiler sağlamıştır. Maküladaki hasar derecesinin skatrisyel olayla klinik ilişkisinden yola çıkarak maküler değerlendirme sistemi geliştirilmiştir. Traksiyonel hasar şöyle sınıflandırılmıştır:

MS 0: Normal maküla

MS 1: Maküler heterotopi

MS 2: Maküler katlantı

MS 3: Maküler retina dekolmanı

Normal kortikal fonksiyon varlığında normal maküla normal görme anlamı taşır ve makülayı tutan retina dekolmanı kötü görme potansiyeli anlamına gelir (72). Fakat maküler heterotopi ve maküler katlantılar, geniş bir yelpazede görme keskinlikleri gösterebilir (73). Ciddi PR hastalığı ise maküler katlantı, retina dekolmanı veya $\leq 20/200$ görme keskinliği gibi istenmeyen sonuçların gelişmesi açısından risklidir. CRYO-ROP grubunun doğal seyrine göre bu istenmeyen sonuçlar %8-60 arasında görülmektedir. En yüksek istenmeyen sonuç riski, bölge 1'deki eşik PR'de saptanmıştır. Bu hastalardaki istenmeyen sonuç oranı tedavi edilsin veya edilmesin %90' lara yakındır (74).

CRYO-ROP yazarlarının prognostik olarak değerlendirdiğı spesifik PR faktörleri bölge, artı hastalık, evre, neovaskülarizasyonun çevresel uzanımı ve

ilerleme oranıdır. Fakat bu beş faktör eşit ağırlığa sahip değildir. Artı hastalık ve bölge 1 hastalık varlığı veya yokluğu diğerlerine göre daha fazla önem arz eder (74).

2.6.1. Prematüre Retinopatide Refraktif Bozukluklar

Prematüre doğan bebeklerde miyopi, en sık rastlanılan refraksiyon kusuru olup % 6-9 arasında insidansı bildirilmektedir (75). Miyopi bebeklik döneminde gelişir ve bundan sonra devam eder. PR'ye ek olarak düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel yaş da miyopi gelişimi için bağımsız risk faktörleri olabilir (76-78). Koruyucu intrauterin ortamdan erken ayrılma artmış kornea eğriliği, artmış lens kırıcılığı ve sık ön kamara gibi miyopiye katkıda bulunan etkenlerle ilişkilidir (79,80). Aksiyal uzunluk prematüre bebeklerde tipik olarak miadında doğan bebeklere göre daha kısadır. Myopik PR'li erişkinlerde yapılan bir çalışmada aksiyal uzunluğun myopi derecesine göre beklenenden az olduğu ve korneal yarıçapının küçük olduğu görülmüştür. Sonuçta PR'li erişkinlerde myopiden en fazla sorumlu olan faktörün artmış korneal eğriliğin olduğunu düşündürmüştür (81). Ancak prematüreler arasında emetropik gözlere göre miyopik gözlerin aksiyal uzunluğu daha fazladır (82,83).

2.6.2. Prematüre Retinopatide Strabismus

Şaşılık sıklığı prematüre bebeklerde miadında doğan bebeklere göre fazladır ve PR şiddeti arttıkça sıklık artar (84). Prematüre bebeklerdeki şaşılık, anizometropi veya ambliyopi ile ilişkili olabilirken; prematüre ensefalopatisi gibi prematüre doğumun diğer sekelleriyle de ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda miadında doğan bebeklerde şaşılık insidansı %5-7 arasında, PR gelişen olgularda %14-47 arasında, gelişmeyen olgularda %10-20 arasında tespit edilmiştir (85-88). Bu olguların yarısında da ambliyopi mevcuttur. Skatrisyel PR'de retinanın periferik proliferatif doku tarafından sürüklenmesi makula ektopisine ve yalancı şaşılığa neden olabilir (89).

2.6.3. Prematüre Retinopatide Görme Keskinliği

Görme keskinliğinin erken doğan çocuklarda miadında doğan çocuklara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (90-93). Görme keskinliği PR şiddetiyle orantılı olarak azalır. Holmstrom ve arkadaşları, PR gelişmeyen prematüre bebeklerde <0.7 görme keskinliğini %34 oranında saptarken, PR gelişenlerde bu oranın %61'e çıktığını bildirmişlerdir (93). Görme keskinliğindeki bu düşmenin nedeninin fovea gelişiminin tamamlanmaması olduğu düşünülmektedir (94). PR'li gözlerde, PR gelişmemiş prematüre bebeklere göre görme alanında daralma saptanır. PR gelişmemiş prematüre bebeklerde ise miadında doğanlara benzer görme alanı saptanmıştır. Şiddetli PR nedeniyle tedavi edilen gözlerde, tedavi edilmeyenlere göre görme alanında hafif daralma saptanmıştır. Tedaviye bağlı olarak meydana gelen bu daralmanın fonksiyonel önemi olmadığı ve retina dekolmanını önlemenin daha önemli olduğu kabul edilmektedir (95,96).

2.6.4. Prematüre Retinopatide Glokom

Şiddetli PR gelişen hastaların %30'unda glokom geliştiği bildirilmiştir (97). PR gelişen vakalarda erişkin dönemde pupilla bloğu ve silier blok nedeniyle glokom görülebilir. Bu hastalarda lens kalınlığında artış olması pupilla bloğu mekanizmasında rol oynadığını düşündürür. İlerleyici yüksek miyopi, kalın bir lensin açıda kalabalıklaşmaya neden olduğunu düşündürmektedir. Bu olgular miyotiklere ve topikal steroidlere iyi yanıt verirler. Gerekğinde laser iridotomi uygulanabilir. Ancak iridotomi yetersiz kalırsa pars plana yoluyla veya limbal yolla lensektomi yapılabilir ((98,99).

2.6.5. Prematüre Retinopatide Geç Başlangıçlı Retina Dekolmanı

Geç başlangıçlı retina dekolmanı, çocukluk ve ergenlik döneminde gerilemiş PR'nin bir komplikasyonudur (100). Anormal periferik vasküler değişiklikler, periferik retinada avasküler alanlar bulunması, temporal damar arkalarında düzleşme, damarlarda kıvrım artışı, retina pigment epitel değişiklikleri bulunan gözler geç başlangıçlı retina dekolmanı için risk taşıyan gözlerdir. Özellikle PR'li erişkinlerde

meydana gelen regmatojen retina dekolmanı tedavisi düzensiz yırtıklar, atrofik periferik retina ve vitreoretinal ara yüzey anomalileri yüzünden oldukça zordur. Vitre bazını destekleyen geniş elemanlarla band serklaj yapılması veya band serklaj ile vitrektomi kombinasyonu cerrahi başarıyı artırabilir (101).

2.6.6. Prematüre Retinopatide Katarakt

CRYO-ROP çalışma grubunun bir yıllık izlem sonucuna göre katarakt görülme oranı %0,3 olarak bildirilmiştir (102). Bu oran, ağır PR'li bebeklerde daha yüksek olabilmektedir. Tedavi edilmemiş PR'li gözlerde erişkin dönemde katarakt oranı %83,7 olarak bildirilmiştir (103).

2.7. Ayırıcı Tanı

PR'de ayırıcı tanı hastalığın bulunduğu evreye göre değişir. Erken evrelerde periferik retinada vasküler değişiklikler ve retinal çekinti oluşumuna yol açan hastalıklar, ileri evrelerde ise lökokoriye neden olan hastalıklar göz önüne alınmalıdır.

2.7.1. Evre 1-3

PR evre 1, 2, 3'e benzediği için ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken asıl hastalık ailevi eksüdatif retinopatidir. Sıklıkla otozomal dominant geçişlidir, ancak resesif ve X'e bağlı geçişler de bildirilmiştir. Akut formunda retina periferinde vaskülarize olmayan alanlar, perfüze ve non-perfüze retinanın birleşim yerinde, damarlarda fibriler tarzda anastomoz oluşumu ve damarlarda düzleşme görülür. Hastalıkla ilişkili neovaskülarizasyon akut PR'de görülene oldukça benzerdir. Asemptomatik etkilenmiş bireylerde periferik temporal retinanın avasküler olduğu görülür. Ailevi eksüdatif retinopatideki değişiklikler PR'ye benzer şekilde ilerleyerek retinanın temporale çekilmesine, subretinal eksüdayona, skatrizasyona ve retina dekolmanına yol açabilir. Prematüre doğum öyküsü ve aile hikâyesinin bulunmaması, anne-babanın periferik retina muayenesinin normal olması ailevi eksüdatif retinopati tanısından uzaklaştırır. Atipik Coats hastalığı, Eales hastalığı ve

retinoskizis vakaları PR'ye benzeyebilir. Prematürite hikâyesinin olmaması bu hastalarda PR tanısından uzaklaştırır (104).

2.7.2. Evre 4 ve 5

Retina dekolmanı ve/veya lökokori ile ilişkili diğer durumlar PR ileri evrelerinden ayrılmalıdır. Bu durumlar persistan fetal damarlanma, retinoblastom, konjenital katarakt, incontinentia pigmenti, ailevi eksüdatif retinopati ve Norrie hastalığını içerir.

2.7.2.1. Ailevi Eksüdatif Retinopati

Ailevi eksüdatif vitreoretinopatinin retina dekolmanı ve vitre içi kanama ile gelen ileri evreleri evre 4 veya 5 PR'yi taklit edebilir. Düşük doğum ağırlığı hikayesi olmaması, aile hikayesinin olması, fundus değişikliklerinin PR'de olanlara göre daha asimetrik olması ayırt edici özelliklerdir (104).

2.7.2.2. Retinoblastom

İmmatür, retina hücrelerinden kaynaklanan primer malign intraoküler bir tümör olup en sık belirtisi lökokoridir. Genelde miadında doğmuş bebeklerde görülür. Retinoblastom unilateral ya da bilateral görülebilir. Genelde bir gözde daha fazla ilerlemiştir. PR ise bilateral ve simetrik tutulum yapar. Retinoblastomda aile öyküsü olabilir. Retinoblastom vakalarının 1/3-1/4'ü otozomal dominant mutasyonlar sonucu genetik olarak geçer. USG ve orbital BT ' de retinoblastomdaki solid kitle teşhisi ile ayırıcı tanı yapılır (105).

2.7.2.3. Persistan Fetal Dolaşım

Miadında doğan bebeklerde hyaloid vasküler sistem ve primer vitreusun gerilememesi sonucu oluşan tek taraflı nadir görülen konjenital bir anomalidir. Retrolental yoğun membranla birlikte görülen lökokori ve/veya retina dekolmanı en ciddi belirtisidir. Mikrokornea ve mikrooftalmi genelde mevcuttur ve silier cisimler

pupilla merkezine doğru çekilmiş görülür. Lenste katarakt olabilir. Lensin arkasındaki membran grimsi beyazdır ve vaskülarize olabilir. Sıklıkla retina damarları bu retrolentiküler membrandan dolayı seçilemez. USG’de optik sinirden vitre boşluğuna uzanan bir sap görülür ve ayırıcı tanıda yardımcı olur (106).

2.7.2.4. Konjenital Katarakt

Tanısı kolaylıkla biyomikroskopik muayene ile konulabilir. Katarakt yoğun olmadığı zaman posteriorda ve periferde normal retina alanları seçilebilir. Dar-dar huni şeklinde evre 5 PR’de bile bebeklik döneminde lens saydamdır (107) .

2.7.2.5. Incontinentia Pigmenti

X’e bağlı dominant geçiş gösteren, pigmenter cilt değişikliklerine oküler, merkezi sinir sistemi ve diş bozukluklarının eşlik ettiği bir hastalıktır. Genellikle prematüre doğum öyküsü yoktur. Hastalık genellikle kız çocuklarında görülürken erkeklerde ölümcüldür. Cilt değişiklikleri hayatın ilk iki haftasında mevcuttur. Hastaların 1/3’ünde katarakt, şaşılık, optik atrofi gibi oküler bulgular görülür. Periferik retinada damar gelişimi zayıftır ve fibrovasküler proliferasyona, kanamaya, traksiyonel retina dekolmanına yol açabilecek avasküler alanlar izlenir. İncontinentia pigmentide görülen RPE anormallikleri PR’de görülmez (108).

2.7.2.6. Norrie Hastalığı

İlerlemiş PR klinik görünümünü taklit edebilen konjenital retinal displazidir. X’e bağlı resesif geçiş gösteren nadir bir sendromdur. Bu nedenle erkeklerde görülür; seyrek olarak heterozigotik kadınlarda da görülebilir. Genellikle sağırılık ve zekâ geriliği ile birlikte görülmektedir. Vitroretinal displazi, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ve retrolental beyaz kitle oluşumu izlenir. Norrie hastalığı olan hastalarda lökokori, PR hastalarına göre daha erken görülür. Hastalarda erken doğum öyküsü yoktur (109).

2.8. Muayene ve Tarama

2.8.1. Muayene

Prematüre bebeğin tüm retinasının muayenesi, iyi genişlemiş bir pupilla, kapak spekulumu ve skleral çökertme ile yapılan indirekt oftalmoskopi ile yapılır. Muayene sayısını asgariye indirmek, farmakolojik dilatasyon ve skleral çökertme ile strese giren prematüre bebek için önemlidir. Bu küçük yenidoğanlar, ilk PR tarama muayenelerinde genellikle tıbbi olarak stabil değildirler. Bildirilmiş komplikasyonlar kardiyopulmoner arrest, apne, bradikardi, taşikardi, arteriyel kan basıncı değişiklikleri, oksijen saturasyonunda düşme, kazara ekstübasyon, gastrik reflü ve enfeksiyonu içerir (110).

2.8.2. Tarama

Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Göz Hastalıkları Akademisi ve Amerikan Çocuk Göz Hastalıkları ve Şaşılık Cemiyeti'nin ortak kararı doğrultusunda 1997 yılında belirlenen, 2006 yılında yeniden düzenlenen PR tarama protokolündeki öneriler şunlardır (111):

- 1) Doğum ağırlığı <1500 gram veya gebelik haftası ≤ 32 hafta olan bebekler ve doğum ağırlığı >1500 gram ve >32 hafta olup klinik gidişinin neonatolog tarafından riskli olduğu düşünülen bebeklerde dilate pupillada indirekt oftalmoskopi ile retina muayenesi yapılmalıdır. Her iki gözde retinanın tam vaskülarizasyonundan şüphe yoksa tek muayene yeterlidir.
- 2) Retinal muayeneler hastalığı doğru tanımlayabilecek, yerleşimini doğru tespit edebilecek deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır. Hastalığı sınıflandırmak ve bulguları kaydetmek için ICROP sınıflaması kullanılmalıdır.
- 3) PR tarama programı bebeğin yaşına göre ayarlanmalıdır. Ciddi PR başlangıcı postnatal yaştan ziyade postmenstrüel yaş (doğum yaşı+kronolojik yaş) ile ilişkilidir. CRYO-ROP çalışmasının verileri kullanılarak ilk muayene zamanlaması tablosu oluşturulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Postmenstrüel ve Kronolojik Yaşa Göre İlk Muayene Zamanlaması

Doğum Yaşı (hafta)	İlk Muayene Yaşı (hafta)	
Doğum haftası (gestasyonel yaş)	Postmenstrüel	Kronolojik
22	31	9
23	31	7
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

Kaynak: Pediatrics, 117;2: 572-576, 2006.

4) Takip muayeneleri hekimin ICROP'a göre sınıflandırdığı retinal bulgulara göre belirlenir;

- Haftada 1 veya daha sık muayene önerilen bebekler:
 - a. Bölge 1'de evre 1 veya evre 2 PR
 - b. Bölge 2'de evre 3 PR,
- Bir veya iki haftalık aralıklarla muayene önerilen bebekler:
 - a. Bölge 1'de immatür damarlanma (PR yok)
 - b. Bölge 2'de evre 2 PR
 - c. Bölge 1'de gerileyen PR
- İki haftalık aralıklarla muayene önerilen bebekler:
 - a. Bölge 2'de evre 1 PR
 - b. Bölge 2'de gerileyen PR
- İki veya üç haftalık aralıklarla muayene önerilen bebekler:
 - a. Bölge 2'de immatür damarlanma (PR yok)
 - b. Bölge 3'de evre 1-2 PR
 - c. Bölge 3'de gerileyen PR

5) Ablatif tedavi gerektiren retina bulgular, CRYO-ROP çalışmasından farklı olacak şekilde ETROP'ta tekrar düzenlenmiştir (yüksek riskli eşik öncesi PR). Saat

kadranlarına göre hastalık yerleşimi bu sınıflamada yoktur. ETROP çalışmasına göre günümüzde erken tedavi tercih edilmektedir (71). Aşağıdaki bulgular saptandığında hastalık tedavi edilmelidir:

- Zon 1 PR: Artı hastalık olan herhangi bir evre
- Zon 1 PR: Evre 3 – artı hastalık olmaksızın
- Zon 2 artı hastalığın olduğu evre 2 veya 3

Endikasyon koyulduğunda ciddi hastalık gelişimini önlemek amacıyla 72 saat içinde tedavi uygulanmalıdır.

6) PR tarama sonlandırması yaşa ve retinal bulgulara göre yapılır. Taramanın sonlandırılabilceğini işaret eden bulgular şunlardır:

- Önceden bölge 1 ve 2 PR olmadan elde edilen bölge 3 retinal damarlanma (eğer hekimin önceki muayenelerdeki hastalık yerleşimi hakkında şüphesi varsa veya postmenstrüel yaş <35 hafta ise doğrulayıcı muayenelerin yapılması gerekli olabilir).
- Tam retinal damarlanma.
- Postmenstrüel yaş 45 hafta ise ve eşik öncesi (bölge 1’de herhangi bir evre, bölge 2’de evre 3) veya daha kötü PR yoksa; veya gerilemiş PR (reaktivasyon veya progresyon gösterebilecek anormal vasküler doku olmamak şartıyla).

2.9. Muayene Tekniği

Bebek muayenesinde el hijyenine dikkat edilmelidir. Her bebekten önce antibakteriyel solüsyon veya jel ile el temizlenmelidir. Konjonktivitli bebek muayenesinden sonra ise mutlaka kullanılan lensler ve oftalmoskop temizlenmelidir. Viral veya klamidyal enfeksiyon transferini engellemek için tek kullanımlık aletler tercih edilmeli, eğer bu yapılamıyorsa her muayeneden sonra aletler otoklavda sterilize edilmelidir.

Muayeneden 1 saat önce %0,5 tropikamid ve %2,5’lik fenilefrin 15 dakika aralarla üç defa damlatılarak pupilla genişletilir. Muayeneden yarım saat önce aspirasyonu önlemek amacıyla bebeğin oral beslenmesi kesilir. Muayenede kapak

spekulumu kullanımı bebeklerde ağrı yarattığı için spekulum yerleştirilmeden önce bebeğe topikal anestezi bir damla (propakain, tetrakain) damlatılmalıdır. Kapak spekulumu yerleştirildikten sonra binoküler indirekt oftalmoskop ile 20D ve 28D lens kullanılarak fundus muayenesine başlanır. Önce 20D lens yardımıyla ön segmentte pupilla genişliği ve iris damarları değerlendirilir. Sonra arka kutup artı ve artı öncesi hastalık varlığı açısından incelenir. 28D mercek ile zonl'ın tamamlanıp tamamlanmadığı kontrol edilir.

Küçük bebeklerde aktif taş bebek refleksi sayesinde, bebeğin kafası yana çevrildiğinde gözünün de hareket etmesi ile retina periferi değerlendirilebilir. Nazal retinanın vaskülarizasyonunun tamamlandığına ve retinanın tamamen olgunlaştığına karar vermek için ise skleral depresör yardımıyla indentasyon yapmak gerekli olabilir. Retina periferi muayene edilirken önce nazal retina muayene edilerek damarların zon 3'e ulaşp ulaşmadığına karar verilir, sonra temporal retina kontrol edilir. Hastalık tespit edilirse evresini tespit etmek için avasküler ve vasküler kavşak 360° taranır. Saptanan en yüksek evre hastalık evresi olarak not edilir. Kapak spekulumunun veya skleral depresör kullanımının globa yaptığı basıya bağlı olarak gelişen okülokardiak refleksi sonucu bradikardi meydana gelebilir. Bu nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki muayenelerde muayene esnasında bebek monitörize edilmelidir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 31. gestasyon haftasından önce yapılan muayenelerde pupilla dilatasyonu zor olabilir. Ayrıca tunika vasküloza lentis gibi pupiller membran artıkları, hyaloid vasküler artıklar ve vitre bulanıklığı nedeniyle fundus iyi değerlendirilemeyebilir. 28D mercek kullanımı retina periferinin değerlendirilmesinde olduğu kadar pupillası zor genişleyen ve ortam bulanıklığı olan bebeklerin retinasının değerlendirilmesinde de oldukça yardımcıdır. Artı hastalık değerlendirilmesinde ise damar kalibrasyonu 28D mercekten daha ince seçildiği için 20D lens kullanımı daha faydalıdır.

2.10. Tedavi

2.10.1. Kriyoterapi

Kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyon teknikleri gibi ablatif tekniklerin iskemik retinopatilerde vasoformatif madde miktarını azaltarak

neovaskülarizasyonda regresyona yol açtığının görülmesinden sonra, ilk defa 1970'li yıllarda Japonya'da PR'li bebeklerde kriyoterapi uygulanmaya başlandı (112). 1980'de Ben Sira ve arkadaşları kriyoterapinin güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildirdiler (113). Aynı yıl Kalina ve arkadaşları PR'nin proliferatif evreleri için hiçbir tedavinin etkisinin kanıtlanmamış olduğunu ileri sürdüler (114). Bu konudaki tartışmalar devam ederken Amerikan Ulusal Göz Enstitüsü'nün desteklediği CRYO-ROP çalışması düzenlendi. Çalışmaya 1250 gram altında doğan ve gözlerinde eşik hastalık meydana gelen bebekler alındı. Bebeklerin bir gözüne randomize şekilde kriyoterapi yapılırken, diğer gözleri tedavisiz bırakıldı. Çalışmanın onuncu yıl sonuçlarında tedavi edilen gözlerde total retina dekolmanı oranının %22 oranında sabit kaldığı, tedavisiz bırakılan gözlerde beşinci yılda %36,8 olan total dekolman oranının onuncu yılda artarak %41,4'e çıktığı bildirilmiştir. Makulayı içine alan retinal katlantı varlığı, arka kutbu tutan retina dekolmanı gelişimi ve retrolental kitle gelişimi "kabul edilemez sonuçlar" olarak tanımlanmış ve tedavi gören gözlerde bu oran %27 olarak saptanırken kontrol grubunda %48 bulunmuştur (115).

Kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon imkânının olmadığı veya lazer tedavisine engel olan ortam opasitesi varlığında tercih edilebilir. Lokal ya da genel anestezi altında uygulanabilir. Kriyo probu ile kalkık kenar veya ekstraretinal fibröz proliferasyonun anteriorunda kalan avasküler bölgeye birkaç saniye boyunca trasskleral olarak uygulanır. Bu alan beyazlaşmaya kadar kriyoterapi yapılır. Avasküler alan miktarına göre 30-50 uygulama gerekebilir (70). Tedavi sırasında göziçi basıncını artırıp santral retinal arter tıkanmasına neden olabileceği için skleraya fazla bastırılmamalıdır. Eşik hastalığın zon 1 veya zon 2 posteriorda olduğu olgularda kriyonun yeterince uygulanabilmesi için konjonktiva insizyonu yapılması gerekebilir.

2.10.1.1. Kriyoterapi Komplikasyonları

Kriyoterapide görülen oküler komplikasyonlar; konjonktival veya subkonjonktival hemoraji, konjonktival laserasyon, intraretinal hemoraji, preretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, geçici santral retinal arter tıkanıklığı, hedef sahanın dışının (optik sinir ve makulanın) dondurulması, ambliyopi, göz içi basıncında artış,

preretinal membran oluşumu, glob perforasyonu, orbital duvar hasarı ve görme alanında daralmaz. Sistemik komplikasyonlar ise bradikardi, taşikardi, aritmi, kardiyorespiratuar arrest, apne, siyanoz, hipoksi, geçici kan basıncı değişiklikleri ve nöbettir (116,117).

2.10.2. Lazer Fotokoagülasyon

PR tedavisinde ilk defa 1967 yılında Nagata tarafından Xenon fotokoagülasyon uygulanmıştır (118). Uygulamadaki zorluklar nedeniyle bu tedavinin yerini daha sonra kriyoterapi almıştır. Teknolojik gelişmelerle 1980'lerde argon lazerin indirekt oftalmoskop ile kullanımı mümkün olmuş ve 1990'da Landers ve arkadaşları argon lazer (488-532 nm) ile tedavi edilen ilk vakayı yayınlamışlardır (119). Bunu takiben indirekt oftalmoskop ile uygulanan diod lazer (810 nm) üretilmiş ve kolay taşınabilirliği ve daha az katarakt oluşturmaları nedeniyle daha çok tercih edilir hale gelmiştir.

McNamara ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda kriyoterapi ve diod lazer fotokoagülasyonun etkinliğini karşılaştırmışlar ve diod lazerin PR tedavisinde en az kriyoterapi kadar etkin olduğunu bildirmişlerdir (119). Özellikle bölge 1 PR için ciddi PR erken safhasında müdahalede artan şekilde kullanılmıştır. İlk aşamada lazer, avasküler retina ablasyonunda kriyoterapi yerine geçmiştir. Lazer tedavisi ile dilate pupilla aralığından 20D veya 28D lens kullanılarak fotokoagülasyon yapılır. 200mW güçte 100 ms süreyle lazere başlanır; gri-beyaz renkte lazer yanığı görülene kadar uygulanır. Ora serratadan kalkık kenar bölgesine kadar 360° 0,5-1 spot büyüklüğünde aralarla neredeyse birbiriyle birleşen spotlarla lazer yapılır. Neovaskülarizasyon varlığında ise lazer neovaskülarizasyonun gerisindeki avasküler retinaya uygulanır. Tedavi seansı bitiminde retina atlanılan alanlar açısından kontrol edilir. Lazer uygulamalarının toplam sayısı gözdeki avasküler alanın genişliğine bağlıdır. Zon 2 mid- anterior arasında PR mevcutsa yaklaşık 600-1000 spot yeterli olabilirken, zon1 ve zon 2 posterior hastalıkta 1500-2000 spot gereklidir (120).

2.10.2.1. Lazer Fotokoagülasyon Komplikasyonları

Akut ön segment komplikasyonları kornea, iris, tunika vasküloza lentis yanıklarını içerir (121,122). Çok yüksek güç kullanılan lazer yanıkları; Bruch membran rüptürüne, akut fokal koroidal kanamaya ve gecikmiş eksudatif koroid dekolmanına yol açabilir. Klinik anlamlı ön segment kanaması ile seyrek karşılaşılır (123). Tedavi sonrasında hafif ön segment enflamasyonu sık görülür. Eğer ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonun kalkık kenarına lazer uygulanırsa, vitre içine kanama meydana gelebilir. Tedavi gören gözlerin yaklaşık %1'inde katarakt görüldüğü tahmin edilmektedir (124). Eşik hastalık saptanan PR vakalarının büyük çoğunluğunda retinal ablasyon etkili olmasına rağmen, bunların bir kısmı retina dekolmanına ilerler. Dekolman, sıklıkla tam olarak yapılmamış periferik ablasyon nedeniyle veya zon 1 ve zon 2 posteriorda olduğu gibi tedaviye rağmen ilerleyen hastalıkta görülür. Retina dekolmanı gerçekleştiği anda hayat boyu görme azalması riski artar. İris atrofisi, katarakt, hipotoni, nadiren de fitizise yol açan ön segment iskemisi, PR için yapılan periferik retinal ablasyonun en az görülen komplikasyonlarından (125).

2.10.3. Prematüre Retinopatisi ve Anti-VEGF Uygulaması

Periferik ablasyon tedavisi, PR gerilemesini sağlamak için her zaman etkili değildir. Tedavi edilen bebeklerin yaklaşık %10'unda yeterli lazer tedavisine rağmen retina dekolmanı gelişir (23). Özellikle ileri derecede prematüre bebekleri etkileyen AP-ROP' da zamanında yapılan tam tedaviye rağmen retina dekolmanı ve körlük gelişebilir (69). Sönmez ve arkadaşları standart lazer tedavisine rağmen evre 4 PR gelişen ve vasküler aktivitesi devam eden gözlerden aldıkları vitre örneklerinde artmış VEGF miktarı tespit etmişlerdir (66). Bu da PR gelişen bazı gözlerde anti-VEGF tedavisinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. VEGF gelişmekte olan retinada normal anjiogenez için gerekli olduğundan tedavi hedefi vitre içinde bulunan aşırı miktardaki VEGF'i engellemektir. VEGF aktivitesi endojen olarak bir süre sonra engelleneceği için o zamana kadar VEGF etkisini azaltmak yeterli olacaktır (126).

AP-ROP olan veya periferik laser ablasyona rağmen gerilemeyen vakalarda anti- VEGF uygulamasını bildiren küçük vaka serileri mevcuttur (127-129). Bu

hastaların çoğunda damarsal aktivite büyük ölçüde gerilemiş, ancak hastaların ufak bir kısmında traksiyonel retina dekolmanı meydana gelmiştir (130,131). VEGF gelişmekte olan retinada retinal nöronlar için bir sağ kalım faktörü iken, RPE ve koriokapillaris arasında fizyolojik parakrin etki ile ilişki sağlar (132,133). Ayrıca nörotropik etkileriyle nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar (134,135). Merkezi sinir sisteminin iskemiye uyum yanıtında nöroprotektif etkisi nedeniyle kritik rolü vardır (136). Bu nedenle PR'de görülen patolojik neovaskülarizasyon tedavi edilirken, gelişmekte olan retinada VEGF'in bu önemli fizyolojik etkileri korunmalıdır.

Ortam bulanıklığından dolayı veya pupilla genişlemediği için lazer yapılamayan olgularda lazer öncesinde (127), lazer tedavisi ile kombine olarak (129), lazer tedavisine rağmen vasküler aktivitesi gerilemeyen olgularda ek tedavi olarak (131), primer tedavi olarak (137,138) ve evre 4 hastalarda vitrektomi öncesinde vasküler aktiviteyi azaltmak amacıyla (139) 0,62-1,25 mg arasında değişen dozlarda intravitreal anti-VEGF kullanımı bildirilmiştir.

2.10.4. Prematüre Retinopatisinde Cerrahi Tedavi

Görsel açıdan önemli skatrisiyel hastalığa yönelik güncel düzeltici tedaviler yüz güldürücü olmamıştır. PR'de gelişen traksiyonel retina dekolmanları ve retina katlantıları ciddi cerrahi sorunlardır. Zorlukla elde edilmiş anatomik başarı bile, görmede çok az iyileşme sağlayabilir. PR'de görülen retina dekolmanı seröz ya da traksiyoneldir. Regmatojen retina dekolmanı ise tedavi edilen olgularda geç komplikasyon olarak ortaya çıkar. PR'de oluşan seröz dekolmanın sebebi ekstraretinal fibrovasküler dokudan salınan seröz sıvının birikmesi, traksiyonel dekolmanın sebebi ise oluşan ilerleyici fibröz proliferasyondur. PR'de evre 4 ve evre 5'e ilerlemiş gözlerde klasik dekolman cerrahisi kabul edilen bir tedavi yöntemidir. Dekolman cerrahisinde amaç retinanın yatışmasını sağlamak ve hastalığın ilerlemesini engellemektir. Hastalığın ileri evrelerinde oluşan dekolmanlarda skleral çökertme veya vitrektomi seçenekleri uygulanabilir.

2.10.4.1. Skleral çökertme

Geçmişte non-regmatojen retina dekolmanı tedavisinde uygulanmakta olan skleral çökertmenin vitrektomiye olan en önemli üstünlüğü lensin korunmasıdır. Gelişen lens koruyucu vitrektomi teknikleri, skleral çökertmeye üstünlük sağlamış ve bu teknik günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Skleral çökertme uygulanacak olan gözler genellikle evre 4b veya hafif vitreus traksiyonuna sahip açık hunili evre 5 gözlerdir. Evre 4a gözlerde tespit edilen dekolman spontan olarak yatışabileceğinden, dekolman foveayı tutana kadar cerrahi ertelenebilir (140), fakat cerrahinin zamanlaması hakkında bir fikir birliği yoktur. Skleral çökertmede 2-2,5 mm genişliğindeki silikon bant episklara üzerine 360 derece çepeçevre sarılır. Bant fibrovasküler dokunun en yüksek bulunduğu bölgeye yerleştirilir. Eğer hala neovasküler aktivite mevcutsa veya daha evvel kriyoterapi uygulanmamışsa ya da uygulanan tedavi yetersiz ise işlem sonrasında avasküler retinaya kriyoablasyon yapılabilir. Gerekli görüldüğünde subretinal sıvı drenajı veya ön kamara parasentezi yapılabilir.

2.10.4.2. Skleral çökertme Komplikasyonları

Ciddi komplikasyonlara sahip olması ve etkinliğinin kesin olarak ortaya konulamaması nedeni ile skleral çökertme operasyonlarının 18 yaşından küçük hastalara uygulanması tartışmalıdır. Başlıca komplikasyonları: Aritmiye bağlı ölümler, sörklaj bantının sklera içine gömülmesi ve konjonktivada hasar gelişimidir. Skleral çökertme uygulanmış gözlerde 12 diyoptriye kadar miyopi gelişebilir. Sörklaj bantı uygulananlarda gözün büyümesi ile birlikte bantın gözü sıkıştırması potansiyel bir problemdir. Bu nedenle bant, gözün büyümesine olanak sağlamak ve skleral erozyona engel olmak için 6-12 ay sonra ikinci bir operasyonla çıkarılmalıdır (140,141). Bant çıkarıldıktan sonra miyopide de gerileme görülebilir.

2.10.4.3. Vitreoretinal Cerrahi

Eğer vitreus traksiyonu şiddetli ise ve özellikle arka kutbu da içeriyorsa retinayı yatıştırmak için skleral çökertme yeterli olmayabilir ve vitrektomi gerekir.

Günümüzde retina dekolmanı tedavisinde tercih edilen yöntem vitreoretinal cerrahidir. Vitrektomide amaç vitreoretinal traksiyonu mekanik olarak serbestleştirmektir. Vitreoretinal cerrahide, lens koruyucu vitrektomi ve vitrektomi lensektomi yaklaşımları mevcuttur. Evre 4b ve evre 5 hastalığı olan gözlerde vitreoretinal cerrahi uygulanabilir. Evre 4b hastalıkta lens koruyucu vitrektomi ameliyatı veya eğer retina lens arasında 6 saat kadranından daha fazla temas varsa, lensektomi-vitrektomi-membran soyulması ameliyatları yapılabilir. Evre 5 hastalıkta ise cerrahi komplike ve görme keskinliği sonuçları kötü olduğu için, olgular özenle seçilmelidir. Vitrektomide kapalı vitrektomi ve açık (“open sky”) vitrektomi yaklaşımları bulunmaktadır. Evre 5 hastalıkta yaklaşım lensektomi+vitrektomi+membran soyulması veya açık vitrektomi şeklindedir. Evre 5 hastalarda anatomik başarı sağlansa da görsel başarı sınırlı olmaktadır. Evre 5 hastalıkta kazanılmış en iyi görme keskinliği 20/200 ile 20/600’dür (142). Gözlerin çoğunda tespit edilen görme keskinliği ise 20/800’dür. Vitreoretinal cerrahi planlanan olgularda, cerrahinin zamanlaması önemlidir. Bu konuda çeşitli görüşler olmakla birlikte, cerrahinin aktif safha yatıştıktan sonra planlanması daha uygun gibi görünmektedir; çünkü aktif safhada iris ve retina damarlarındaki dilatasyon ve belirginleşme cerrahi sırasında çok kolay kanamaya yol açarak cerrahinin başarısını azaltmaktadır (143). Ancak cerrahi geç uygulanırsa, dekol retina displazik kalacak ve anatomik başarı sağlansa bile fizyolojik başarı sağlanamayacaktır. Total retina dekolmanı hastalarında tedavinin bu aşamasında sonuçların yüz güldürücü olmadığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (144,145)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniği’nde tedavi olan prematüre retinopatili 76 bebek, retrospektif

olarak incelendi. Hastaların ön segment muayenesi, göziçi basıncı ölçümü, arka segment muayenesi ayrıntılı yapılarak PR dışında oftalmopatolojilerin olmadığı saptandı. Prematüre infantların doğum ağırlığı, gestasyonel yaşı, cinsiyeti, oksijen tedavisi ve süresi, çoğul gebelik öyküsü, sistemik ek hastalıkları, prematüre retinopati evresi, uygulanan tedavi ve sonuçları değerlendirildi.

Hastalar tedavilerine göre 3 gruba ayrıldı:

Grup 1. Argon lazer fotokoagülasyon (LFK) uygulanan hastalar

Grup 2. İntravitreal bevacizumab (İVB) uygulanan hastalar

Grup 3. Kombine tedavinin (LFK+ İVB) uygulandığı hastalar

Bu gruplar; doğum haftası, doğum ağırlığı, plus hastalık varlığı, ön segment bulguları, arka segment bulguları, PR evreleri, hastalık zonları, uygulanan tedavinin etkinliği ve gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

3.1. Oftalmolojik Muayene

Göz muayenesinden bir saat önce aspirasyonu önlemek amacıyla bebeklerin oral beslenmesi kesildi. Hastanede yatmakta olup genel durumu göz kliniğinde muayene olmaya uygun olmayan bebeklerin muayenesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, diğer bebeklerin muayeneleri göz kliniğinde yapıldı. Muayeneden önce 15 dakika ara ile 3 defa %0,5 tropikamid , %2,5 fenilefrin damlatılarak pupillalar genişletildi. %0,5 Proparakain hidroklorür ile topikal anestezi sonrası kapak spekulumu takılarak önce ön segment, daha sonra binoküler indirekt oftalmoskopi ile 20 D veya 28 D lens ile skleral indentasyon yapılarak fundus muayenesi yapıldı. Muayene sonucu tespit edilen bulgular hasta muayene formuna kaydedildi. Bebekler, ICROP (The International Classification of Retinopathy of Prematurity) kriterlerinin belirlediği retinal bulgulara göre takibe alındı. Tedavi ise, ET-ROP kriterlerine göre uygulandı.

Takipleri sırasında eşik hastalık veya yüksek riskli eşik öncesi hastalık gelişen bebeklere, anesteziyoloji ve reanimasyon ile yenidoğan birimlerine konsülte edildikten sonra, 72 saat içinde genel anestezi altında transpupiller, argon lazer fotokoagülasyon veya intravitreal bevacizumab uygulandı. Bebeklere, lazer tedavisi sonrası topikal antibiyotik (%3 tobramisin, 4x1/gün), topikal kortikosteroid göz

damlası (deksametazon fosfat 12x1/gün) uygulandı. Lazer tedavisi sonrası kontrol muayeneleri 1., 3. ve 7. günlerde yapıldı. Lazer fotokoagülasyon yapılan hastalarda, hastalık evresi ve artı hastalığı tamamen gerileyene kadar ortalama 6 ay (2-12 ay) takip muayeneleri yapıldı. İntravitreal bevacizumab enjeksiyon yapılan hastalarda işlem sonrası topikal antibiyotik ((lomefloksasin 12x1/gün) 7 gün süre ile uygulandı. Enjeksiyon sonrası ilk 3 gün intraoküler enfeksiyon riski açısından yakın takip uygulandı. Anti-VEGF enjeksiyonu yapılan olgularda hastalık evresi ve artı hastalık gerileyene kadar ortalama 8 ay (2-15 ay) takip muayeneleri yapıldı.

3.2. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistik değerlendirmelerde kategorik değişkenlere Ki-Kare Testi uygulandı. Grupların ölçüm değişkenlerinin değerlendirilmesinde ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi uygulandı. Sonuç değişkeni açısından ise iki bağımsız ortalamayı test eden Student's t testi uygulandı. Bulguların önemlilik düzeylerinin değerlendirilmesinde ise birinci tip hata $\alpha=0,05$ olarak tespit edildi. İstatistik değerlendirmelerde SPSS programı kullanıldı.

3.3. Etik Kurul Onayı

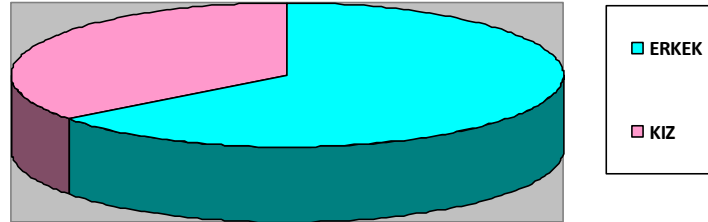
Tez çalışması için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'nun 21.01.2013 tarihli toplantısında, 249 protokol numarası ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Kliniğimizde tedavi edilen 32. gestasyonel haftadan önce doğan, 1500 gr altındaki 76 prematüre infant çalışmaya dâhil edildi. Ayrıca 32 hafta ve üstünde olan

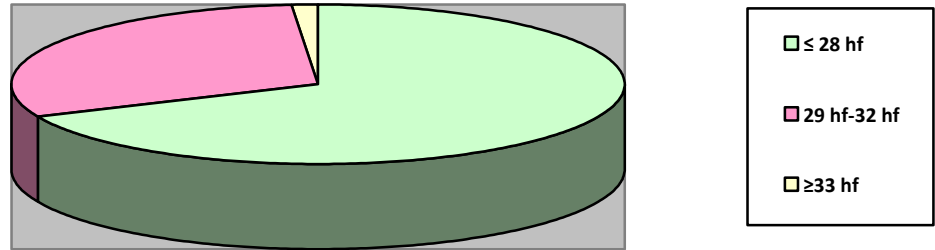
veya 1500 gram üstü doğup, intrakranyal kanama, sepsis, hidrocefali gibi sistemik hastalığı olan ve/veya oksijen tedavisi almış yüksek riskli bebekler de tedavi grubuna alındı.

Prematüre infantların 27 'si kız (%35,5), 49'ü erkek (%64,5) idi. (Şekil 5)



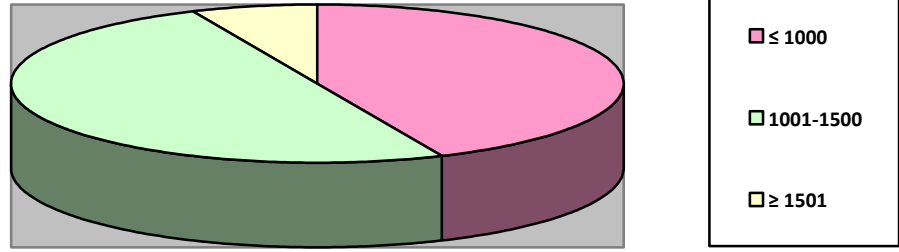
Şekil 5. Cinsiyet Dağılımı

PR' li bebeklerin 52'si (% 68,4) 28 ve altındaki gestasyonel haftada, 23'ü (%30,3) 29-32.gestasyonel haftada, 1 bebek ise 34. gestasyonel haftada doğmuştu. (Şekil 6)



Şekil 6. Bebeklerin Doğum Haftalarına Göre Dağılımı

Bebeklerin 33' ü (%43) doğum ağırlığı 1000 gr ve altında, 38' i (%50) 1001-1500 gram olup 5' i (%7) 1500 gramın üstünde idi. (Şekil 7)



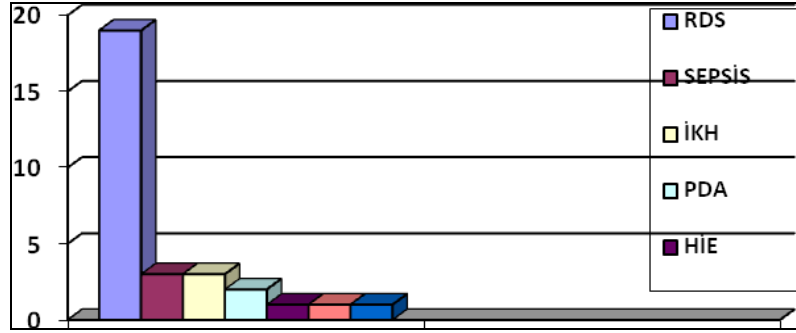
Şekil 7. Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Dağılımı

Bebeklerin doğum haftaları 23 ile 34 hafta arasında değişmekte olup ortalama $27,8 \pm 2,3$ hafta idi. Doğum ağırlıkları ise 530 ile 1700 gram arasında olup ortalama $1112,5 \pm 272,9$ gram idi. PR gelişen bebeklerin tamamı oksijen tedavisi almıştı. Oksijen tedavi süresi en az 27 gün, en fazla 90 gün olup ortalama $38,2 \pm 20,6$ gündü. Tedavi edildikleri yaş postgestasyonel 4. hafta ile 13. hafta arasında olup ortalama $7,4 \pm 2,6$ hafta idi. (Tablo 2)

Tablo 2. Olguların Doğum Haftası, Doğum Ağırlığı, O2 Tedavi Süreleri ve Tedavi Yaşlarının Ortalamaları

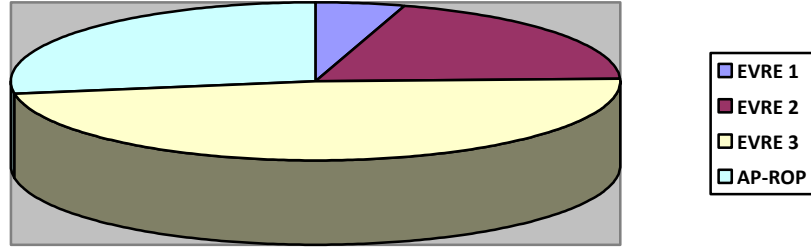
	Bebek sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Doğum Haftası	76	23	34	27,8	2,3
Doğum Ağırlığı (gram)	76	530	1700	1112,5	272,9
O2 tedavi süresi (gün)	76	27	90	38,2	20,6
Tedavi yaşı (postgestasyonel hafta)	76	4	13	7,4	2,6

Risk faktörleri açısından bakıldığında tedavi edilen 76 bebeğin 24'ü (% 31,5) çoğul gebelik ile doğmuştu. Bebeklerin 30'unda başka sistemik hastalıklar da mevcuttu. Bunların 19'u RDS (Respiratuar Distres Sendromu), 3'ü geçirilmiş sepsis, 3'i geçirilmiş İKH (İntrakranyal Hemoraji), 2'si PDA (Patent Duktus Arteriosus), 1'inde HİE (Hipoksik İskemik Ensefalopati), 1' inde hidrosefali, 1' inde ise işitme kaybı şeklindeydi. (Şekil 8)



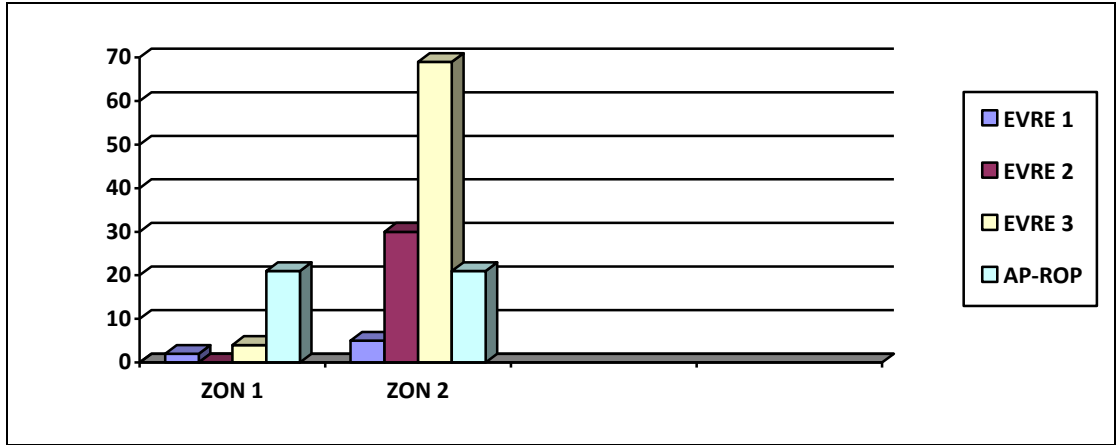
Şekil 8. PR' li Bebeklerdeki Sistemik Hastalıkların Dağılımı

76 prematüre bebekte 152 gözün 7'sinde evre 1 ROP (%4,6), 30'inde evre 2 ROP (%19,8), 73 'ünde evre 3 ROP (%48), 42'sinde AP-ROP (27,6) tespit edildi. (Şekil 9)



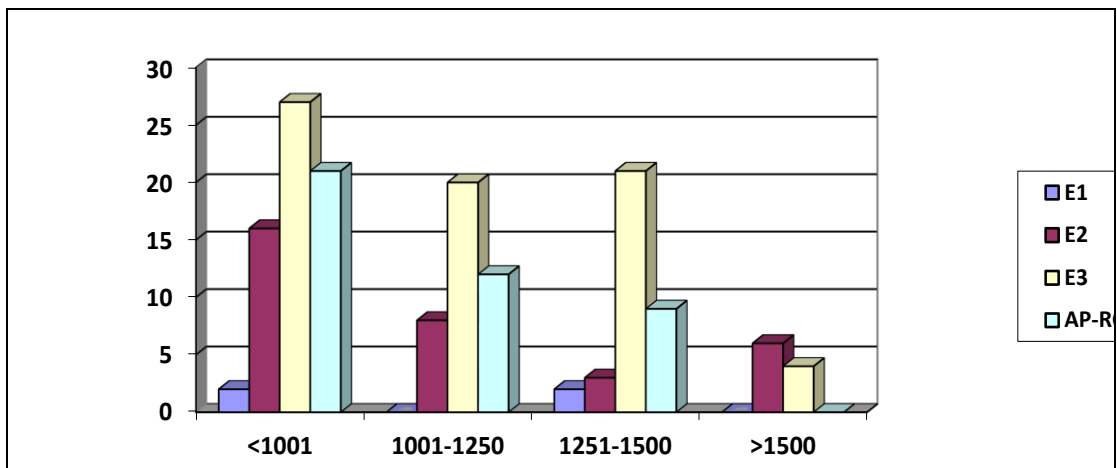
Şekil 9. PR'nin Evrelere Göre Dağılımı

Bebeklerde PR'nin hastalık bölgesine göre dağılımında; 76 infantta gözlerin 27' sinde (%18) zon 1 hastalık (evre1; 2 göz, evre3; 4 göz, AP-ROP; 21 göz) 125'inde (%82) zon 2 hastalık (evre1; 5 göz, evre 2; 30 göz, evre 3; 69 göz, AP-ROP; 21 göz) mevcuttu. Bütün bebeklerde plus hastalık birlikteliği vardı. (Şekil 10)



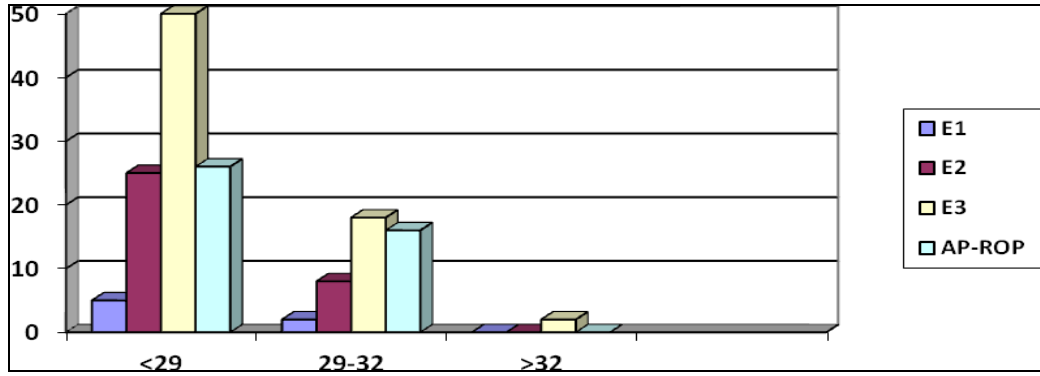
Şekil 10. Prematüre Retinopatinin Zonlara Göre Dağılımı

Doğum ağırlığına göre hastalığın evresine bakıldığında doğum ağırlığı < 1001 gram olan bebeklerde gözlerin 2'sinde evre 1, 16'sinde evre 2, 27' sinde evre 3, 21' inde AP-ROP saptandı. Doğum ağırlığı 1001-1250 gram olan bebeklerde gözlerin hiçbirinde evre 1 saptanmadı, 8'sinde Evre 2, 20'sinde evre 3, 12'sinde AP-ROP izlendi. Doğum ağırlığı 1251-1500 gram olan bebeklerde gözlerin 2'si evre 1, 3'ü evre 2, 21'i evre 3, 9'u AP-ROP idi. Doğum ağırlığı >1500 gram olan bebeklerde gözlerin 6'sında evre 2, 4'ünde evre 3 saptandı. Doğum ağırlığı düşüğe prematüre retinopati sıklığının ve evresinin artışı izlendi. (Şekil 11)



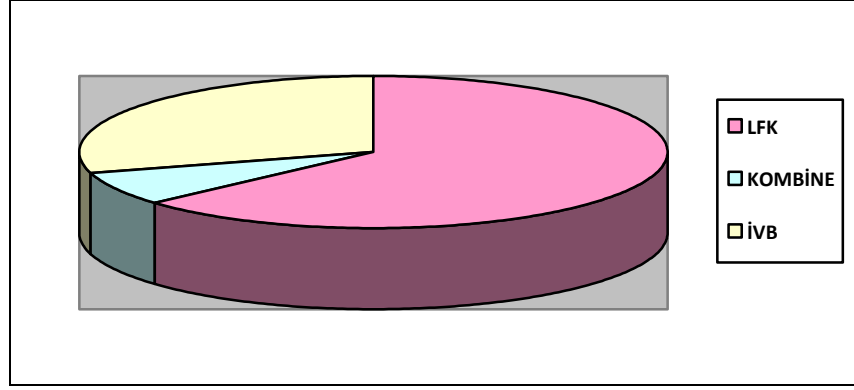
Şekil 11. Doğum Ağırlıklarına Göre Evrelerin Dağılımı

Doğum haftasına göre prematüre retinopati evresi dağılımında; 29 gestasyonel haftasından önce doğan infantlarda gözlerin 5'inde evre 1 (% 6), 24'ünde evre 2 (%23), 51'inde evre 3 (%47), 26'sında AP-ROP (%24) mevcuttu. 29-32 gestasyonel haftada doğan infantlarda gözlerin 2'sinde evre 1 (%5), 8'inde evre 2 (%18), 18'sinde evre 3 (%41) 16'sında AP-ROP (%36) izlendi. 32 gestasyonel haftadan sonra doğan hastada 2 gözde de evre 3 mevcuttu. Doğum haftası düştükçe prematüre retinopati sıklığı ve evresinin artışı izlendi. (Şekil 12)



Şekil 12. Doğum Haftasına Göre Evrelerin Dağılımı

PR'li 45 hastanın iki gözüne, 5 hastanın tek gözüne, toplam 95 göze argon lazer fotokoagülasyon uygulandı. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu 18 hastanın iki gözüne ve 8 hastanın tek gözüne olmak üzere toplam 44 göze uygulandı. Kombine tedavi olarak 3 hastanın iki gözüne, 5 hastanın tek gözüne, toplam 11 göze argon lazer fotokoagülasyon ve intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. PR' li gözlerin 2'sinde tedavi yapılmaksızın regresyon izlendiğinden takip edildi. (Şekil 13)



Şekil 13. Bebeklere Yapılan Tedavilerin Dağılımı

Ortalama doğum ağırlığı; LFK uygulanan bebeklerde $1081,60 \pm 266,94$ gram, İVB uygulanan hastalarda $1189,55 \pm 263,77$ gram ve kombine tedavi uygulanan $1078,57 \pm 332,13$ gramdı. (Tablo 3)

Tablo 3. Gruplara Göre Ortalama Doğum Ağırlığı

	Bebek sayısı	Ortalama Doğum Ağırlığı(gram) $\pm$ Std. deviasyon		Minimum (gram)	Maksimum (gram)
LAZER	47	1081,60	266,94	530	1680
İVB	22	1189,55	263,77	700	1700
KOMBİNE	7	1078,57	332,13	700	1630

F=1,146 P=0,32 Gruplar arasında ortalama doğum ağırlığı arasında fark yoktur.

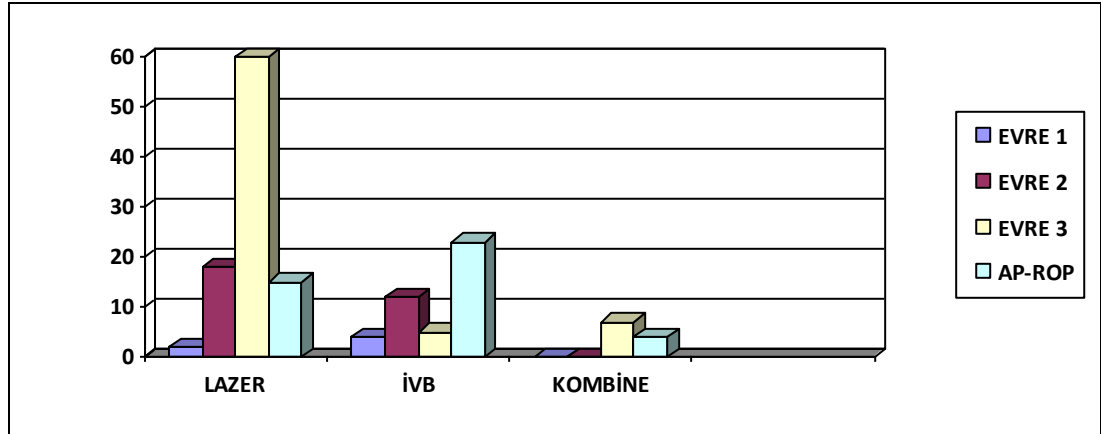
Ortalama doğum haftası; LFK uygulanan bebeklerde $27,57 \pm 2,47$ hafta, İVB uygulanan hastalarda $28,73 \pm 1,75$ hafta ve kombine tedavi uygulananlarda $26,86 \pm 2,26$ hafta idi. (Tablo 4)

Tablo 4. Gruplara Göre Ortalama Doğum Haftası

	Bebek sayısı	Ortalama Doğum Haftası ±Std. Deviasyon		Minimum (hafta)	Maksimum (hafta)
LAZER	47	27,57	2,47	23	34
İVB	22	28,73	1,75	25	31
KOMBİNE	7	26,86	2,26	24	31

F=1,780 P=0,17 Gruplar arasında ortalama doğum haftası arasında fark yoktur.

Lazer tedavisi uygulanan 95 gözün 2'si evre 1 (%2), 18'si evre 2 (%19), 60'ı evre 3 (%63), 15'i AP-ROP (%16) 'tu. Bu grupta en fazla evre 3, en az evre 1 mevcuttu. İVB tedavisi uygulanan 44 gözün 4'ü evre 1 (%5), 12'si evre 2 (%34) , 5'i evre 3 (%9), 23'ü AP-ROP (%52)'tu. Bu gruptaki gözlerde en fazla AP-ROP mevcuttu. Kombine tedavi uygulanan hastalarda gözlerin 7'si evre 3 (%64), 4'ü AP-ROP (%36) 'tu. AP-ROP olan hastalarda İVB tedavisi daha fazla uygulandı. Lazer tedavisi ise çoğunlukla evre 3 hastalıkta uygulandı. (Şekil 14)



Şekil 14. Gruplardaki Hastalık Evresi Dağılımı

Lazer fotokoagülasyon uygulanan 95 gözün 16'sında iriste veya lenste neovaskülerizasyon, 5'inde vitreus hemorajisi veya intraretinal hemoraji mevcuttu. İVB uygulanan 44 gözün 7'sinde iris veya lenste neovaskülerizasyon, 3'ünde vitreus hemorajisi mevcuttu. İVB ve LFK birlikte uygulanan kombine tedavi grubundaki 11

gözün 7'sinde iris veya lenste neovaskülarizasyon, 1 gözde ise vitreus hemorajisi mevcuttu. (Tablo 5)

Tablo 5. Gruplardaki Ön/Arka Segment Özellikleri

	Göz Sayısı	İris/Lenste NV	Vitreus Hemorajisi/İntraretinal Hemoraji
LAZER	95	16	5
İVB	44	7	3
KOMBİNE	11	7	1

Tedavi edilen prematüre retinopatili hastalardan LFK uygulanan 95 gözün 90'nında (%94,7) PR 'de gerileme, 5'inde (%5,3) progresyon izlendi. LFK tedavisi sonrasında 2 hastanın birer gözünde evre 4a'ya ilerleme ve retinal dekolman görüldü. Bu nedenle ileri merkeze sevk edildi. Bu hastalara vitreoretinal cerrahi uygulandı. Postoperatif optik diskte çekinti ve regresyon izlendi. LFK sonrası vitreoretinal bant nedeniyle 2 hasta ileri merkeze sevk edildi. Bir gözde LFK sonrası gelişen vitreus hemorajisinde gerileme olmayıp, retinal dekolman ve fitizis bulbi ile sonuçlandı. Bir gözde postoperatif hifema gelişti. Bu nedenle ön kamara lavajı uygulandı ve regresyon izlendi. LFK uygulanan ve vitreus hemorajisi gelişen 2 gözde de hemorajinin takiplerde gerilemesi üzerine ek tedaviye gerek duyulmadı.

İVB monoterapisi yapılan hasta grubunda 44 gözün tamamında PR'de gerileme izlendi, postoperatif komplikasyon izlenmedi.

Kombine tedavi alan hasta grubunda 11 gözün 9'unda (%82) prematüre retinopatide regresyon, 2'sinde (%18) progresyon izlendi. Bu grupta 6 gözde önce LFK yapılmış olup plus hastalıkta gerileme olmayınca, İVB tedavisi yapıldı ve PR'de gerileme izlendi. LFK sonrası 2 gözde vitreus hemorajisi gelişmesi sonucu İVB uygulandı ve hastalıkta gerileme izlendi. Öncesinde İVB uygulanan 2 gözde evre 3'e ilerleme olunca LFK uygulandı ve regresyon ile sonuçlandı. Yoğun vitreus hemorajisi nedeniyle retinası yeterli olarak izlenemeyen 1 gözde öncelikle İVB uygulandı, takiplerde vitreus hemorajisinde çekilme olmayınca LFK uygulandı yine regresyon görülmedi bu nedenle vitreoretinal cerrahi için ileri merkeze sevk edildi. Zon 2 AP-ROP nedeniyle LFK+İVB uygulanan bir gözde evre 4a'ya ilerlemesi

sonucu ileri merkeze sevk edildi, pars plana vitrektomi uygulanan hastanın post operatif retinası yatışıktı. (Tablo 6)

Tablo 6. Gruplardaki Tedavi Komplikasyonları ve Sonuçları

	PR'de gerileme olan göz sayısı	PR'de ilerleme olan göz sayısı	Postoperatif vitreus/ön kamara hemorajisi gelişen göz sayısı	VRC için ileri merkeze sevk edilen göz sayısı
LAZER	90	5	4	4
İVB	44	0	0	0
KOMBİNE	9	2	2	2

PR: Prematüre Retinopati, VRC: Vitreoretinal cerrahi

Prematüre hastalarda gözlerin %63,4 'üne lazer fotokoagulasyon , %29,3 'üne intravitreal bevacizumab, %7,3 'üne kombine tedavi uygulandı. Lazer tedavisi uygulanan gözlerin %94,7 'sinde regresyon, %5,3' ünde progresyon görüldü. İVB tedavisi uygulanan gözlerin hepsinde regresyon görüldü. Kombine tedavi uygulanan gözlerin %82 'sinde regresyon, %18' inde progresyon görüldü.(Tablo 7)

Gruplar arasında tedavi sonuçları açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 7. Gruplardaki Tedavi Sonuçlarının Dağılımı

Tedavi Grupları	Sonuç		Toplam
	Regresyon	Progresyon	
Lazer Tedavi Grubu	%94,7	%5,3	%100
İVB Tedavi Grubu	%100	0	%100
Kombine Tedavi Grubu	%82	%18	%100

Ki-Kare= 6,93 P=0,07 Gruplar arasında tedavi etkinliği açısından fark yoktur.

5. TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi, kalıcı körlüğe yol açabilen ve hızlı ilerleyen, retinanın vasküler bir hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağıının engellenebilir körlük nedenlerinin başında gelmektedir (1). Yeni doğan ünitelerindeki gelişmelere bağlı olarak düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılabilir olması, sorunun artmasına yol açmaktadır. Daha düşük doğum haftası ve doğum ağırlığı ile dünyaya gelen bebeklerde PR, posterior yerleşimli olup daha ciddi seyretmektedir. Birçok prematüre bebekte PR gelişebilmesine rağmen, bunların büyük çoğunluğu tedavi gerektirmeden gerileyen hafif hastalıktan ileri gitmez. Ancak bu bebeklerin şiddetli PR gelişen bir kısmı ise retina taraması ile saptanabilir (3).

Prematüre retinopatisi gelişiminde, başta düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftası olmak üzere; oksijen tedavisi, çoğul gebelik, kan transfüzyonu, kafa içi kanama, mekanik ventilasyon, hipoksi, preeklampsi ve surfaktan kullanımı risk faktörleri arasında yer almaktadır (26-31).

PR gelişiminin doğum haftası ve doğum ağırlığı ile olan ilişkisi net olarak ortaya konulmuştur. CRYO-ROP çalışmasında 1251 gramın altında doğan 4099 bebeğin %65,8'inde PR gelişimi bildirilmiştir (24). ETROP çalışmasında ise <1251 gram doğan 6998 bebeklerde, herhangi bir evrede PR gelişimi oranı % 68 bulunmuştur. ETROP çalışma grubunun PR görülme oranı; 27 hafta ve altında doğan bebeklerde %89, 28-31 haftalık bebeklerde %51,7, 32 hafta ve üstünde doğan bebeklerde ise %14,2 olarak bildirilmiştir (25). Kliniğimizde Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1000 gramın altında doğan bebeklerdeki PR gelişme oranı %63, 1001-1250 gram arasında doğanların PR gelişme oranı %53, 1251-1500 gram doğanların PR gelişme oranı %38, 1500 gram üstünde doğanların PR gelişme oranı %14 saptamıştır (146). Aynı çalışmada 28 hafta altında doğan bebeklerin %55 'inde, 29-30 hafta arası doğan bebeklerin %46 'sında, 31-32 hafta arası doğan bebeklerin %21'inde, 32 hafta üstünde doğan bebeklerin %11'inde PR gelişimi saptanmıştır. Mutlu ve arkadaşları 28 gestasyon haftasının altında doğan bebeklerde PR insidansını % 78,8, 29-32 gestasyon haftaları arasında doğanlarda %49, 32-34 gestasyon haftaları arasında doğanlarda ise %37 bulmuşlardır (147). Araz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1251 gramın altında doğan bebeklerin % 67' sinde

herhangi bir evrede PR saptanırken, 27 gestasyon haftasının altında doğan bebeklerde PR insidansı %86,7 tespit edilmiştir (148). Bizim çalışmamızdaki PR'li bebeklerin ortalama doğum haftası $27,8 \pm 2,3$ hafta, ortalama doğum ağırlıkları ise $1112,5 \pm 272,9$ gramdı.

Gelişmiş ülkelerde ciddi PR görülen bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 750 gr iken, gelişmekte olan ülkelerde bu rakam ortalama 1500 gramdır (149). Ayrıca az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelere, gelişmiş ülkelere nazaran daha büyük ve daha matür bebeklerde ciddi PR'nin ortaya çıktığı gözlenmiştir (150,151). Yüksek doğum ağırlığına sahip olan bebeklerde ek hastalık olması tedavi ihtiyacını artırmaktadır. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum ağırlığı 1500 gram üstünde olan bebeklerde %20 oranında PR gelişmiş ve bu olguların yaklaşık %25'ine tedavi gerekmiştir(152). 1500 gram üstü bebeklerde Özbek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %21'dir ve risk faktörleri olarak gestasyonel yaş, oksijen tedavisi, asfiktik doğum, kan transfüzyonu ve RDS istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Doğum ağırlığı 1500 gram üzerinde olsa da özellikle ek sistemik hastalığı olan veya oksijen tedavisi almış preterm bebeklerin taranması önemlidir(153). Çalışmamızda prematüre retinopati gelişimi için risk faktörü sayılan oksijen tedavisini bebeklerin hepsi almıştı. Ortalama oksijen tedavi süresi $38,2 \pm 20,6$ gündü. Bebeklerin 26'sı (%34) çoğul gebelik ile doğmuştu. 76 bebeğin 30'unda (%39) RDS, geçirilmiş sepsis, geçirilmiş intrakranyal hemoraji, PDA, hipoksik iskemik ensefalopati, hidrocefali, işitme kaybı gibi sistemik hastalık öyküsü mevcuttu. Özellikle RDS, bebeklerin 16'sında (%21) izlendi.

Tedavi endikasyonu için uzun yıllar eşik hastalık tanımı kullanılmıştır. Ancak ET-ROP çalışma grubu sonucuna göre eşik hastalık gelişimi beklendiğinde komplikasyon oranlarının arttığı bildirilmiştir. ETROP; yüksek riskli olarak kabul edilen prematürelerde (Tip I), erken müdahalenin hem görme keskinliği hem de yapısal sonuçlar açısından yararlı olduğunu ortaya koymuştur (23). Araz ve arkadaşlarının çalışmasında PR tanısı konan 1203 bebeğin 69'una (%5,7) evre gelişmeden zon 1 hastalık nedeniyle tedavi uygulandığı görüldü. Ayrıca 351 bebekte evre 1 (%29,2) , 332 bebekte evre 2 (%27,6) , 477 bebekte evre 3 (%39,7), 19 bebekte evre 4 (%1,6), 24 bebekte evre 5 (%2) PR mevcuttu (148). Bizim çalışmamızda tedavi uygulanan hastalarda çoğunlukla zon 2 hastalık (%82) ,

sonrasında zon 1 (%18) hastalık mevcuttu. Ayrıca evre 4 ve evre 5 PR görülmezken hastaların %4,6' sında evre 1, %19,8' sinde evre 2, %48' sinde evre 3 PR izlendi.

AP-ROP, artı hastalığın belirgin olduğu, hastalık evresinin sınırlarının net olarak seçilemediği ve retina yüzeyinde neovaskülarizasyonların eşlik ettiği prematüre retinopati şeklinde gözlenir (50). Ayrıca AP-ROP 'da hastalık, arka kutup yerleşimli olup klasik evreleri takip etmeden atlayarak ilerleyebilir ve tedavi edilmediğinde hızla evre 5 hastalıkla sonuçlanabilir (69). Hastalarımızda, gözlerin 42'sinde (%27,6) AP-ROP mevcut olup evre 3 'ten sonra ikinci sıklıkta tedavi edilen hastalık olmuştur.

Günümüzde prematüre retinopatide progresyonun önlenmesinde en sık uygulanan tedavi yöntemi avasküler retinanın lazer fotokoagülasyonudur. Ledesma ve arkadaşları lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen 98 PR 'li bebeğin 147 gözünü 5 yıl sonra retrospektif olarak incelemişlerdir (154). Bu çalışmada ortalama doğum haftası $27,9 \pm 2,2$ hafta, ortalama doğum ağırlığı $1017 \pm 262,2$ gram olup PR' li gözlerin 118'ine evre 2 (%80,2), 29'una evre 3 (%19,2) hastalık nedeniyle tedavi uygulanmışlardır. Çalışmamızda 45 prematüre infantın her iki gözüne, 5 bebeğin tek gözüne toplam 95 göze lazer fotokoagülasyon uygulandı. LFK uygulanan hastaların ortalama doğum ağırlığı $1081 \pm 266,94$ gram; ortalama doğum haftası $27,57 \pm 2,47$ hafta olup zon 1 hastalık 11 gözde, zon 2 hastalık 84 gözde mevcuttu. 95 gözün 2'si evre 1 (%2), 18'si evre 2 (%19), 60'ı evre 3 (%63), 15'i AP-ROP (%16) idi. Çalışmamızda çoğunlukla evre 3 olan PR'de LFK uygulanırken Ledesma ve arkadaşlarının tedavi grubunda evre 2 PR daha fazlaydı.

Ledesma ve arkadaşları LFK sonrası 147 gözde (%96,5) anatomik başarı, tedaviden 9 ay sonra 132 gözde (%84,8) fonksiyonel başarı olduğunu bildirmişlerdir (154). Foroozan ve arkadaşları tarafından eşik hastalık olan prematüre retinopatili olgularda lazer fotokoagülasyon sonrası anatomik başarı oranı %91 olarak bildirilmiştir (155).Yapılan başka bir çalışmada anatomik başarı oranının lazer fotokoagülasyon sonrası %93 olduğu, ancak lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılan olguların yaklaşık % 60'ında, görme keskinliğinin normal sınırlar içinde olduğunu tespit etmişlerdir (156). Çalışmamızdaki LFK ile tedavi sonucunda 95 gözün 90'nında (%94,7) PR' de gerileme gözlenerek anatomik başarı sağlandığı, 5'inde (%5,3) ise progresyon geliştiği izlendi.

Prematüre retinopati gelişiminde anterior avasküler retinadan salınan ve neovaskülarizasyonu uyaran vazoaktif maddeler sorumlu tutulmaktadır. Anti-VEGF ajanlarının prematüre retinopatide kullanımı VEGF'lerin hastalık patofizyolojisindeki rolü anlaşıldıkça artmıştır. Günümüzde etkinlik açısından anti-VEGF ile lazer tedavilerini karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Mintz-Hittner ve arkadaşlarının intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun monoterapisi ile lazer tedavisinin evre 3 PR 'deki etkinliğini karşılaştırdığı çalışmada, 70 infanta İVB, 73 infanta LFK uygulanmıştır (157). İVB tedavisi ortalama; doğum ağırlığı 615,2±139,5 gram, doğum haftası 24,2±1,3 hafta olan bebeklere, lazer tedavisi; ortalama doğum ağırlığı 657,9±159,5 gram, doğum haftası 24,3±1,6 hafta olan bebeklere uygulanmıştır (157). Çalışmamızdaki hastalara oranla daha düşük doğum ağırlığı ve haftası olan bebeklere tedavi uygulanmıştır. Kliniğimizde ikinci tedavi grubu olan İVB monoterapisi, 18 hastamızın her iki gözüne, 8 hastanın ise birer gözüne olmak üzere toplam 44 göze uygulandı. Bu hastaların ortalama doğum ağırlığı 1189,55±263,77 gram olup lazer ve kombine grubu ile doğum ağırlığı açısından farklılık saptanmadı($p = 0,32$). İVB monoterapisi uygulanan hastaların ortalama doğum haftası 28,73±1,75 hafta olup diğer gruplar ile doğum haftası açısından farklılık izlenmedi.($p = 0,17$)

Mintz-Hittner ve arkadaşlarının BEAT-ROP çalışmasında İVB tedavisi 33'ü zon 1, 4'ü zon 2 hastalık olan PR'li bebeklere, lazer tedavisi ise 34' ü zon 1, 41' i zon 2 hastalık olan PR'li bebeklere uygulanmıştı. Tedavi sonucunda İVB grubunda 140 gözün 6'sında (%4) rekkurens, lazer grubunda 146 gözün 32'sinde (%22) rekkurens izlenmiştir. Bu çalışmada prematüre retinopatinin özellikle zon 1 evre 3 ile birlikte artı hastalık varlığında İVB tedavisinin daha yararlı olduğu gösterilmiş olup zon 2 posterior hastalıkta iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (157). Çalışmamızda İVB gözlerin 13'ünde zon 1 hastalık, 31'inde zon 2 hastalık nedeniyle uygulandı. Tedavi sonucu, gözlerin tamamında regresyon görülürken rekkurens izlenmedi. İVB uygulanan gözlerde en fazla AP-ROP (%52) mevcuttu. AP-ROP olan gözlerde İVB tedavisi ile etkili sonuçlar alındı. Başka çalışmalarda da, AP-ROP hastalarında İVB enjeksiyonunun monoterapi olarak kullanılmasının anatomik sonuçlarının oldukça iyi olduğu bildirilmektedir (158). LFK tedavisinin majör yan etkilerinden olan retinal ablasyon sonucu gelişen görme alanı kaybı İVB tedavisinde

görülmez. Bunun nedeni ise İVB tedavisi sonrası damarsal gelişim devam ederken, LFK tedavisinin kalıcı retinal hasara neden olmasıdır (157).

Son yıllarda uygulanan İVB enjeksiyonu, hem monoterapi olarak hemde LFK'a ek tedavi olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (158). Özellikle adjuvan tedavide İVB kullanımı ile hastalığın progresyonu engellenerek periferik görme alanı kaybı önlenir. İVB enjeksiyonun adjuvan terapi olarak etkinliğinin araştırıldığı bir grup çalışma bulunmaktadır. Janice ve arkadaşları, İVB enjeksiyonunu adjuvan tedavi amacıyla 7 prematüre infantın 13 gözüne uygulamış ve etkilerini araştırmıştır. 2 gözde zon 1/ AP-ROP, 2 gözde zon 2/evre 3, 8 gözde zon2/AP-ROP, 1 gözde zon2/evre 4a nedeniyle tedavi uygulamışlardır. İVB kombine tedavi olarak 6 gözde rubeosis iridis, 1 gözde zayıf pupiller dilatasyon, 2 gözde vitreus hemorajisi, 4 gözde lazer tedavisine rağmen artan vasküler aktivite ve traksiyonel bant nedeniyle uygulanmıştır. LFK ile birlikte İVB enjeksiyonu 7 göze uygulanmış, 6'sında tamamen regresyon 1'inde retinal dekolman izlenmiştir. Yoğun vitreus hemorajisi nedeniyle 2 gözde İVB sonrası lens koruyucu vitrektomi uygulanmış, 1 gözde retinal yatışıklık, 1 gözde retinal dekolman ile sonuçlanmış. Daha önce LFK uygulanan 4 gözde artan vasküler aktivite ve traksiyonel bant gelişmesi nedeniyle, İVB enjeksiyonu uygulanmış; 2 gözde tam regresyon, 2 gözde retinal dekolman izlenmiştir. Çalışmalarının sonucunda 9 gözde regresyon, 4 gözde progresyon izlenmiş olup, İVB enjeksiyonunun lazer ve cerrahi tedavilerden daha fazla hastalık regresyonunu kolaylaştırıldığı düşünülmüştür. Çalışmamızda İVB ya da LFK monoterapisi ile hastalıkta gerileme görülmemesi nedeniyle 3 hastada her iki göze, 5 hastada tek göze olmak üzere 11 göze kombine tedavi uygulandı. Bu hastaların 7'si Evre 3 (%64), 4'ü AP-ROP (%36) idi. Bu gruptaki tedavi endikasyonlarımız; 6 gözde LFK'ya rağmen plus hastalığın gerilememesi, 2 gözde İVB sonrası regresyon görülmemesi nedeniyle LFK uygulanması, yoğun vitreus hemorajisi nedeniyle 1 gözde İVB sonrası LFK yapılması, 2 gözde LFK sonrası postoperatif vitreus hemorajisi gelişmesi nedeniyle İVB uygulanması şeklindeydi. Tedavi sonucu kombine grubunda 11 gözün 9'unda (%82) prematüre retinopatide regresyon, 2'sinde (%18) progresyon izlendi. Progresyon gelişen hastalar gerilemeyen vitreus hemorajisi ve retinal dekolman gelişen olgulardı. Sonuç olarak,

monoterapiye rağmen progresyon gösteren olgularda kombine tedavinin yararlı olduğu düşünüldü.

Lazer fotokoagülasyon sırasında maküler yanık, kornea, iris ve lens üzerinde ısı hasarı oluşabilir. Ayrıca uzun posterior silyer arter hasarı olursa ön segment iskemisi gelişir. Gelişen ön segment hasarı korneal opasifikasyon, pupiller membran, sığ ön kamara, posterior sineşi, katarakt ve hifemaya neden olabilir (123). LFK sırasında vitreus hemorajisi ve Bruch membran rüptürüne bağlı olarak koroidal hemoraji gelişebilir (156). Retina dekolmanlarının çoğu lazer tedavisinden 3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Vitreus likefaksiyonu, vitreus membranı ve vitreoretinal adhezyon oluşumu vitreoretinal traksiyona katkıda bulunarak, retinal yırtık ve dekolmana yol açabilir (159). Hastalarımızda LFK grubunda tedavi sonrası 3 gözde vitreiçi hemoraji ve bir gözde hifema gelişti. Takiplerde hifema ve 2 gözde vitreiçi hemoraji de geriledi. Ancak bir gözde vitreus hemorajisi gerilemedi ve retina dekolman sonrasında fitizis bulbi gelişti. İki hastanın birer gözünde LFK sonrasında vitreoretinal bant gelişti. Postoperatif komplikasyonlarımız LFK 'da %6,3 idi.

İVB enjeksiyonu postoperatif lokal (endoftalmi, katarakt, oküler inflamasyon) veya sistemik (kardiovasküler veya nörolojik) komplikasyonlara yol açabilmektedir. İVB enjeksiyonunun oküler komplikasyonlarından birinin fibrovasküler membran kontraksiyonu olduğu bazı yayınlarda belirtilmiştir(130). İVB enjeksiyonu sonrası mevcut neovaskülarizasyonun akut regresyonu ile oluşan fibrozis ve arka hyaloidin kontraksiyonu, traksiyonel retina dekolmanına neden olabilir (131). BEAT-ROP çalışmasında İVB enjeksiyonu sonrası 4 gözde traksiyonel retinal dekolman, 1 gözde küçük retinal yırtık gelişmiştir(157). Bizim çalışmamızda İVB grubunda postoperatif lokal veya sistemik komplikasyon gözlenmedi.

İVB enjeksiyonu ile tedavi edilen PR'li hastalar retinal vaskülarizasyon tamamlanana kadar düzenli muayene edilmelidirler. BEAT-ROP çalışmasına göre İVB enjeksiyonundan sonra hastalığın rekkürens süresi ortalama $19,2 \pm 8,0$ hafta, lazer tedavisi sonrası ise $6,4 \pm 6,7$ haftadır (157). Şahin ve arkadaşlarının İVB monoterapisi etkinliğini araştırdığı çalışmada, hastaların İVB enjeksiyonu sonrası retinal vaskülarizasyonun ortalama 19,5 haftada tamamlandığı görüldü. Bu nedenle İVB enjeksiyonu sonrası hastalıkta regresyon izlense bile 5 ay sonrasına kadar hastaların yakından takip edilmesi önerilmektedir (160). Bizim çalışmamızda İVB

tedavisi sonrası ortalama 8 ay, LFK sonrası ortalama 6 ay takip edildi.
Hastalarımızda belirtilen takip süresince rekkurens izlenmedi.

6. SONUÇ

Ocak 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında kliniğimizde tedavi edilen 76 prematüre retinopatili bebek retrospektif olarak incelendi. Bebeklerin doğum haftaları 23 ile 34 hafta arasındaydı. Doğum ağırlıkları ise 530 ile 1700 gram arasında idi. Elli hastanın 95 gözüne lazer fotokoagulasyon, 26 hastanın 44 gözüne intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve 8 hastanın 11 gözüne kombine tedavi uygulandı.

Tedavi grupları arasında doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından fark izlenmedi. LFK uygulanan hastalarda 95 gözün 90'ında (%94,7) regresyon, 5'inde (%5,3) progresyon izlendi. İVB monoterapisi yapılan hasta grubunda 44 gözün tamamında PR'de gerileme izlendi. Kombine tedavi alan hasta grubunda ise 11 gözün 9'unda (%82) regresyon, 2'sinde (%18) progresyon izlendi.

Lazer grubunda postoperatif 3 gözde vitreus hemorajisi, 1 gözde hifema gelişti. Bu komplikasyonlardan sadece 1 gözde progresyon görüldü, diğerleri regresyonla sonuçlandı. Kombine tedavi grubunda postoperatif 2 gözde, vitreus hemorajisi gelişti, 1 gözde progresyon, 1 gözde regresyon ile sonuçlandı. İVB grubunda komplikasyon görülmeydi.

Prematüre retinopatisinde ideal tedavinin amacı retinal vaskülarizasyonun normal bir şekilde tamamlanmasını sağlamaktır. Günümüzde en sık tedavi yöntemi olan LFK ile etkili sonuçlar alınsa da bazı hastalarda tedaviye rağmen hastalıkta progresyon gelişebilmektedir. Ayrıca LFK sonrası oluşan görme alanı kaybı, tedavinin dezavantajlarından biridir. İVB tedavisinin, normal vaskülarizasyonun tamamlanması ve vasküler aktivitede daha hızlı regresyona neden olması açısından daha yararlı olduğu düşünüldü. Özellikle vitreus hemorajisi, tunika vaskülosa lentis, rubeozis iridis, zayıf pupiller dilatasyon mevcut hastalarda, İVB enjeksiyonu ile etkili sonuçlar alınması tedavide önemli yarar sağlamaktadır. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda İVB enjeksiyonunun, hem monoterapi olarak hemde progresyon riski yüksek hastalarda kombine tedavi olarak kullanılması faydalı olarak görülmüştür. Ancak prematüre bebeklerde bevacizumab uygulamasının uzun dönem oküler ve sistemik sonuçlarının nasıl oluşacağı bilinmemektedir. İVB enjeksiyonu etkili ve

oküler sonuçları iyi görülse de pediatrik yaş grubundaki etkilerinin araştırılması için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Gilbert C, Rahi J, Quinn G. Visual impairment and blindness in children. In: Johnson G, Minassian D, Weale R, et al., eds. Epidemiology of eye disease, 2nd ed. Edward Arnold Ltd.: London, 2003:260-286.
2. Allen MB, Donohue PK, Dusman AE. The limit of viability-neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. N Engl J Med 1993;329:1597-1601.
3. Foos R. Chronic retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1985; 92:563-574
4. O'Connor, A.R., Stephenson, T., Johnson, A., Tobin, M.J., Moseley, M.J., Ratib, S., Ng, Y., Fielder, A.R., 2002a. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. Pediatrics 109, 12-18.
5. Schaffer DB, Quinn GE, Johnson L. Sequelae of arrested mild retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 1984;102: 373-376.
6. Bremers L, Felows RR, Palmer EA et al. Strabismus in premature infants in the first year of life. Arch Ophthalmol. 1998; 116: 329-333.
7. Sahni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. Br J Ophthalmol 2005;89, 154-159.
8. Foster RS, Metz HS, Jampolsky A. Strabismus and pseudostrabismus with retrolental fibroplasias. Am J Ophthalmol 1975;79: 985-989.
9. Terry, T. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. 1. Preliminary report. Am J Ophthalmol 1942; 25: 203-204.
10. Campbell, K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia. Med J Aust 1951; 2(2): 48-50.
11. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effects of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. Am J Ophthalmol 1952;35: 1248-1253.
12. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia: co-operative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. Arch Ophthalmol 1956;56: 481-543.

13. Palmer, E.A., Patz, A., Phelps, D.L., Spencer, R. Chapter 85- Retinopathy of Prematurity. Ed: Ryan SJ, Retina. 2001: 1472-1499.
14. Hunter, D.G., Mukai, S. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clinics* 1992; 32: 163-184.
15. Chow, L.C., Wright, K.W., Sola, A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003; 111(2): 339-345.
16. Tin, W., Milligan, D.W., Pennefather, P., Hey, E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2001; 84(2): F106-110.
17. Silverman W. Retrolental Fibroplasia: a modern parable. New York: Grune & Stratton, 1980.
18. Flynn JT. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:549-591.
19. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH et al. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990;86: 405-412.
20. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States-1979. *Pediatrics* 1981;67: 924-926.
21. Gilbert, C., Rahi, J., Eckstein, M., O'Sullivan, J., Foster, A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997; 350(9070):12-14.
22. Pizzarello, L., Abiose, A., Ffytche, T., Duerksen, R., Thulasiraj, R., Taylor, H., Faal, H., Rao, G., Kocur, I., Resnikoff, S. VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4):615-620.
23. Good WV. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:233-48; discussion 48-50.
24. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, Tung B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991; 98 (11): 1628-1640.

25. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Incidence and Course of Retinopathy of Prematurity: Findings From the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
26. Shah, V.A., Yeo, C.L., Ling, Y.L., Ho, L.Y. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34(2): 169-178.
27. Procianoy, R.S., Garcia-Prats, J.A., Hittner, H.M., Adams, J.M., Rudolph, A.J. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70(4):473-477.
28. Biglan, A.W., Brown, D.R., Reynolds, J.D., Milley, J.R. Risk factors associated with retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1984; 91(12): 1504-1511.
29. Lucey, J.F., Dangman, B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984; 73(1):82-96.
30. Brown, D.R., Milley, J.R., Ripepi, U.J., Biglan, A.W. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child* 1987; 141(2): 154-160.
31. Niwald, A., Piotrowski, A., Gralek, M. [Analysis of some of the possible neonatal risk factors of development of retinopathy of prematurity]. *Klin Oczna* 2008; 110(1-3): 31-34.
32. Seibertha V, Linderkamp O. Risk Factors in Retinopathy of Prematurity. A Multivariate Statistical Analysis. *Ophthalmologica* 2000;214: 131-135.
33. Patz, A., Hoeck, L.E., De La Cruz, E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1952;35: 1248-1252.
34. Kinsey, V.E. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol* 1956; 56(4): 481-543.
35. Flynn, J.T., Bancalari, E., Snyder, E.S., Goldberg, R.N., Feuer, W., Cassady, J., Schiffman, J., Feldman, H.I., Bachynski, B., Buckley, E., et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1992; 326(16): 1050-1054.

36. Glass, P., Avery, G.B., Subramanian, K.N., Keys, M.P., Sostek, A.M., Friendly, D.S. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985; 313(7): 401-404.
37. Hommura, S., Usuki, Y., Takei, K., Tsuboi, K., Sekine, Y., Fukuda, Y., Terauchi, M. Ophthalmic care of very low birthweight infants. Report 4. Clinical studies on the influence of light on the incidence of retinopathy of prematurity. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1988; 92(3): 456-461.
38. Ackerman, B., Sherwonit, E., Williams, J. Reduced incidental light exposure: effect on the development of retinopathy of prematurity in low birth weight infants. *Pediatrics* 1989; 83(6): 958-962.
39. Seiberth, V., Linderkamp, O., Knorz, M.C., Liesenhoff, H. A controlled clinical trial of light and retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1994;118(4): 492-495.
40. Reynolds, J.D., Hardy, R.J., Kennedy, K.A., Spencer, R., Van Heuven, W.A., Fielder, A.R. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 338(22): 1572-1576.
41. Fielder AR, Moseley MJ, Ng YK. The immature visual system and premature birth. *Br Med Bull* 1988;44: 1093-1118.
42. Roth, AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1977;84: 636-640.
43. Foos RY, Kopelow SM. Development of retinal vasculature in paranatal infants. *Surv Ophthalmol* 1973;18:117-127.
44. Flynn JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 1487-1515.
45. Stone, J., Itin, A., Alon, T., Pe'er, J., Gnessin, H., Chan-Ling, T., Keshet, E. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995; 15(7 Pt 1):4738-4747.
46. Alon, T., Hemo, I., Itin, A., Pe'er, J., Stone, J., Keshet, E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995; 1(10): 1024-1028.

47. Aiello, L.P. Vascular endothelial growth factor. 20th-century mechanisms, 21st-century therapies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(9):1647-1652.
48. Smith, L.E., Shen, W., Perruzzi, C., Soker, S., Kinose, F., Xu, X., Robinson, G., Driver, S., Bischoff, J., Zhang, B., Schaeffer, J.M., Senger, D.R. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999; 5(12): 1390-1395.
49. Carmeliet, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6(4): 389-395.
50. Chen, J., Smith, L.E. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10(2): 133-140.
51. Kretzer FL, Hittner HM. Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development. *Arch Dis Child* 1988;63: 1151-1167.
52. Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. *Am J Ophthalmol* 1966;62: 412-435.
53. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* 1954;38: 397-432.
54. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity *Growth Hormone &IGF Research* 2004; 14: 140-S144.
55. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, D'Amore PA. Oxygen-induced retinopathy in the Mouse. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994;35: 101-111.
56. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995;92: 905-909.
57. 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: 1219-1228
58. Penn, J.S., Henry, M.M., Wall, P.T., Tolman, B.L. The range of PaO₂ variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(10):2063-2070.

59. Stone J, Itin A, Alon T, Pe'er J, Gnessin H, Chan-Ling T, Keshet E. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J. Neurosci.* 1995;15: 4738-4747.
60. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Sjodell L, LeRoith D, Senger DR, Smith LE. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001; 98: 5804-5808.
61. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Löfqvist C, Svensson E, Holm B, Ewald U, Holmstrom G, Smith LE. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth, *Pediatrics* 2003;112: 1016-1020.
62. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, Knapp J, Kinose F, Daley D, Foley E, Smith RG, Schaeffer JM. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science* 1997;276:1706-1709.
63. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92: 10457-10461.
64. Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Foley E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93: 4851-4856.
65. Young TL, Anthony DC, Pierce E, Foley E, Smith LE. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1997;1: 105-110.
66. Sonmez K, Drenser KA, Capone A, Jr, Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2008;115(6): 1065-70.
67. Committee for the Classification of Retinopathy of prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1130-1134.

68. ICROP Committee for Classification of Late Stages ROP. An international classification of retinopathy of prematurity, II: the classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol. 1987;105: 906-912.
69. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. ArchOphthalmol 2005;123:991-999.
70. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. Arch Ophthalmol 1988;106: 471-479.
71. Early Treatment for Retinopathy of prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of Retinopathy of Prematurity. Results of the early treatment for Retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol 2003;121:1684-1696.
72. Gilbert, W.S., Dobson, V., Quinn, G.E., Reynolds, J., Tung, B., Flynn, J.T. The correlation of visual function with posterior retinal structure in severe retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 1992; 110(5): 625-631.
73. Reynolds, J., Dobson, V., Quinn, G.E., Gilbert, W.S., Tung, B., Robertson, J., Flynn, J.T. Prediction of visual function in eyes with mild to moderate posterior pole residua of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 1993;111(8):1050-1056.
74. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 1994; 112(7): 903-912.
75. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-1984 for ROP. 4) Oculometric and other metric considerations. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74: 301-305.
76. Fletcher MC, Brandon S. Myopia of prematurity. Am J Ophthalmol 1955;40: 474-481.
77. Graham MV, Gray OP. Refraction of premature babies' eyes. Br Med J 1963;1: 1452-1454.

78. Holmstrom M, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological longterm follow-up of preterm infants: a population-based, prospective study of the refraction and its development. *Br J Ophthalmol* 1998;82(11): 1265-1271.
79. Gordon RA, Donzis PB (1986) Myopia associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 93: 1593-1598.
80. Hittner HM, Rhodes LM, McPherson AR (1979) Anterior segment abnormalities in cicatricial retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 86: 803-816.
81. Baker PS, Tasman W. Myopia in Adults with Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol* 2008;145:1090-1094.
82. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(12): 5199-207.
83. Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(2): 138-43.
84. Fledelius HC. Prematurity and the eye. Ophthalmic 10-year follow-up of children of low and normal birth weight. *Acta Ophthalmol Supply* 1976;128: 3-245.
85. Cats BP, Tan KE. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of longterm (6–10 years) ophthalmological morbidity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989;26: 271-275.
86. Page JM, Schneeweiss S, Whyte HE, Harvey P. Ocular sequelae in premature infants. *Pediatrics* 1993;92: 787-790.
87. Snir M, Nissenkorn I, Sherf I et al. Visual acuity, strabismus, and amblyopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Ann Ophthalmol* 1988;20: 256-258.
88. Gallo JE, Holmström G, Kugelberg U, et al. Regressed retinopathy of prematurity and its sequelae in children aged 5-10 years. *Br J Ophthalmol* 1991;75: 527-531.
89. Alfieri MC, Magli A, Chiosi E, De CG. The Annette von Droste-Hulshoff syndrome. Pseudostrabismus due to macular ectopia in retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1988;9: 13-16.

90. Larsson EK, Rydberg AC, Holmstrom GE (2005) A population-based study on the visual outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol* 123: 825-832.
91. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Moseley M, Fielder AR. Visual function in low birthweight children. *Br J Ophthalmol*. 2004 Sep;88(9): 1149-53.
92. Spencer R. Long-term visual outcomes in extremely low-birth-weight children (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104: 493-516.
93. Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br Ophthalmol* 1999;83: 143-150.
94. Isenberg SJ. Macular development in the premature infant. *Am J Ophthalmol* 1986;101: 74-80.
95. Quinn GE, Dobson V, Hardy RJ, Tung B, Phelps DL, Palmer EA. Visual fields measured with double-arc perimetry in eyes with threshold retinopathy of prematurity from the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. The CRYO-retinopathy of prematurity cooperative group. *Ophthalmology* 1996;103:1432-1437.
96. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity: results of Goldmann perimetry at the age of 10 years. *Arch. Ophthalmol*. 2001;119:1120-1125.
97. Kwitko ML. Secondary glaucoma in infancy and childhood. In: *Glaucoma in Infants and Children*. New York: Appleton-Century-Croft, 1973.
98. Kushner BJ. Ciliary block glaucoma in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1978-1079.
99. Michael AJ, Pesin SR, Katz LJ, Tasman WS. Management of late onset angle-closure glaucoma associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98: 1093-1098.
100. Machemer R. Late traction detachment in retinopathy of prematurity or ROP-like cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:389-394.

101. Tasman W. Retinal detachment in retrolental fibroplasia (RLF). *Bibl Ophthalmol* 1969;79: 371-376.
102. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome-structure and function. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1408-1416.
103. Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of prematurity: late complications in the baby boomer generation (1946-1964). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103: 225-236.
104. Joussen AM, Gordes RS, Heußen FA, Müller B. Retinal Exudative Disease in Childhood: Coats' Disease and Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013 Sep;230(9):902-13
105. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2006 Aug 28;25(38):5341-9.
106. Modrzejewska M, Lachowicz E, Karczewicz D, Sawińska E. Persistent fetal vasculature syndrome clinical image and diagnostic difficulties. *Klin Oczna*. 2011;113(10-12):357-63.
107. Chan WH, Biswas S, Ashworth JL, Lloyd IC. Congenital and infantile cataract: aetiology and management. *Eur J Pediatr*. 2012 Apr;171(4):625-30.
108. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet*. 2013 Jun 26.
109. Chamney S, McLoone E, Willoughby CE. A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Eye (Lond)*. 2011 Dec;25(12):1658.
110. Young, T. Topical mydriatics: The adverse effect of screening examinations for retinopathy of prematurity. *Neo Previews* 2003; 4: 163-166.
111. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, and American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117(2): 572-576.
112. Sasaki K, Yamashita Y, Maekawa T, Adachi T. Treatment of retinopathy of prematurity in active stage by cryocautery. *Jpn J Ophthalmol* 1976;20: 384-395.

113. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E, Yassur Y. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br J Ophthalmol* 1980;64: 758-762.
114. Kalina RE. Treatment of retrolental fibroplasia. *Surv. Ophthalmol* 1980;24: 229-236.
115. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;1110-1118.
116. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Threemonth outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(2): 195-204.
117. Brown, G.C., Tasman, W.S., Naidoff, M., Schaffer, D.B., Quinn, G., Bhutani, V.K. Systemic complications associated with retinal cryoablation for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990; 97(7):855-858.
118. Nagata M, Kanerari S, Fukuda H, Suekane K. Photocoagulation for the treatment of the retinopathy of prematurity. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1968;24: 419-427.
119. McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1992;110: 1714-1716.
120. Palmer EA, Phelps DL, Spencer R, Luty GA. Retinopathy of Prematurity. Ed: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, *The Retina 4th Edition Volume 2* pp. 1447-1474, Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2006.
121. Lambert SR, Capone A Jr, Cingle KA, et al. Cataract and phthisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:585-591.
122. Kaiser RS, Trese MT. Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 615-617.
123. Simons BD, Wilson MC, Hertle RW, et al. Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photoablation for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;35: 185-187.

124. O'Neil JW, Hutchinson AK, Saunders RA, et al. Acquired cataracts after argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 1998;2: 48-51.
125. Ferrone PJ, Banach MJ, Trese MT. Cataracts and phtisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2001;132: 948-949.
126. Ranchod T, Drenser K, Capone A Jr. Progress Seen in ROP Diagnosis and Treatment: New treatment options and a better understanding of the disease's pathophysiology mark recent advances in retinopathy of prematurity. *Review of Ophthalmology* Vol. No:16:08Issue: 8.1.2009.
127. Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92(11): 1450-5.
128. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38: 233-237.
129. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245: 1727-1730.
130. 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. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(7): 1061-3.
131. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28: S13-S8.
132. Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, et al. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on Müller cells and photoreceptors. *PLoS ONE* 2008;3:e3554.
133. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol* 1999;155:421-428.

134. Schwarz Q, Gu C, Fujisawa H, et al. Vascular endothelial growth factor controls neuronal migration and cooperates with Sema3A to pattern distinct compartments of the facial nerve. *Genes Dev* 2004;18: 2822-2834.
135. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival, and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. *J Neurosci* 1999;19: 5731-5740.
136. Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007;171: 53-67.
137. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28(3 Suppl):19-25.
138. Banker A. Intravitreal Bevacizumab Injection Without Laser as Primary Therapy for ROP: Eyes with moderate to severe ROP were followed for 1 year. *Retina Today*. 2010 March 2010: 57-58.
139. Kychenthal A, Dorta P Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010 Apr;30(4Suppl): S32-6. 218.
140. Greven, C., Tasman, W. Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990; 97(6):817-820.
141. Trese, M.T. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1994; 101(1):23-26.
142. Trese, M.T, Droste, PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105(6):992-997.
143. McNamara, J.M. Treatment of advanced stages of retinopathy of prematurity. *Duane's Ophthalmology JBLippincott Company* 1993:6108.
144. Quinn, G.E., Dobson, V., Barr, C.C., Davis, B.R., Palmer, E.A., Robertson, J., Summers, C.G., Trese, M.T., Tung, B. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years. *The Cryotherapy for*

- Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1996; 103(4):595-600.
145. Quinn, G.E. Visual acuity in infants after for vitrectomy for severe retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1991; 98:5-13.
146. Şahin A., Arı Ş., Cingü A.K., Peker Ü., Murat M., Yolbaş İ., Çaça İ. Prematüre retinopatisinde takip ve tedavi sonuçlarımız. Ret-Vit 2012;20: 45-9.
147. Mutlu FM, Altinsoy HI, Mumcuoglu T, Kerimoglu H, Kiliç S, Kul M, Sarici SU, Alpay F. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2008 Sep-Oct;45(5): 291-8.
148. Araz B. Premature Retinopatisinin Epidemiyolojik Analizi, İstanbul Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 2010.
149. World Health Organization. Preventing blindness in children: Report of WHO/IAPB Scientific Meeting. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
150. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2003;40: 208-212.
151. Jalali S, Matalia J, Hussain A et. al. Modification of screening criteria for retinopathy of prematurity in India and other middle-income countries. Am J Ophthalmol 2006;141: 966-8.
152. Şahin M, Şahin A, Arı Ş, Cingü A.K ve ark. Doğum Ağırlığı 1500 Gramdan Fazla Olan Preterm Bebeklerde Prematüre Retinopatisi Sıklığı. Ret-Vit 2012;20: 45-9.
153. Özbek E, Genel F, Atlıhan F ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2011;1: 7-12.
154. Ledesma G., Morales C., Pastor M., M. del Carmen Vázquez Marouschek, Diode laser photocoagulation of retinopathy of prematurity, archsocesopftalmol . 2011;86(11):368-373.

155. Foroozan R, Connolly B.P, Tasman W.S. Outcomes after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2001; 108: 1644-1646.
156. Pearce I.A, Pennie F.C, Weindling A.M et al. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998;82: 1254-1259
157. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR, Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28(6): 831-8.
158. Harder BC, Baltz SV, Jonas JB, et al. Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011 Aug ; 10.1089/jop.2011.0060.
159. Connolly B.P, McNamara J.A, Sharma S et al. .A comparison of laser photocoagulation with trans scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 100: 1628-1631.
160. Şahin A, Şahin M, Cingü A.K ve ark. Intravitreal bevacizumab monotherapy for retinopathy of prematurity. *Pediatrics International* (2013).