

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Bebeklerde Prematüre Retinopatisi Sıklığı, Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri ve Tedavi Sonuçları

Incidence, Risk factors and Effectiveness of the Treatment for Retinopathy of Prematurity in Premature Infants at Neonatal Intensive Care Unit

Kenan SÖNMEZ¹, P. Yasin ÖZCAN², Beyazıt İLHAN¹, Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŞ³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde taranan bebeklerde prematüre retinopatisi (PR) sıklığını, risk faktörlerini ve erken dönem tedavi sonuçlarını incelemek.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında 199 prematüre bebeğin muayene kayıtları PR gelişimi açısından geriye dönük olarak incelendi. PR gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülen risk faktörleri incelendi. Yüksek riskli eşik öncesi PR ve agresif seyirli arka PR tespit edilen bebeklere lazer tedavisi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı 29.5 ± 2.1 (24-34) hafta, ortalama doğum ağırlığı 1241 ± 290 (610-2000) gram idi. Yapılan fundus muayenelerinde toplam 199 bebeğin 113'ünde (%56,8) çeşitli evrelerde (Evre 1-3) PR saptandı. Yirmi bebeğin (%14,8) 39 gözünde eşik öncesi yüksek riskli PR tespit edildi ve bu bebeklere lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Agresif arka PR saptanan 3 bebeğin 6 gözüne lazer tedavisine ek olarak intravitreal ranibizumab (0.3 mg/ 0.03 ml) uygulandı. Tedavi sonrası erken dönemde yüksek riskli eşik öncesi PR bulguları olan gözlerin yaklaşık %25'inde, agresif arka PR saptanan gözlerin yaklaşık %16'sında ridge dokusu alanında artmış veya yeni gelişmiş preretinal hemoraji alanları izlendi. PR gelişimi ile düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı, fototerapi, respiratuar distress sendromu, mekanik ventilasyon, sürekli pozitif havayolu basıncı ve apne arasında anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç: PR'nin cerrahi tedavi gerektiren daha ileri evrelere ilerlemesini engellemek için risk faktörleri altındaki bebeklerin etkin takip ve tedavilerinin zamanında yapılması gerekmektedir. Agresif seyirli arka PR'li olgularda intravitreal ranibizumab uygulamasının vasküler aktiviteyi ve buna bağlı gelişecek komplikasyonları azaltmada etkili olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, risk faktörleri, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the incidence, risk factors and effectiveness of treatment for retinopathy of prematurity (ROP) in premature infants in the neonatal intensive care unit.

Materials and Methods: The charts of 199 premature infants who were examined between August 2009-December 2009 were retrospectively reviewed. Risk factors were analysed in infants who developed ROP. Infants with high-risk prethreshold ROP and infants with aggressive posterior ROP underwent laser treatment.

Results: Mean gestational age and mean birth weight were 29.5 ± 2.1 weeks and 1241 ± 290 g respectively. Among the 199 infants examined, ROP was detected in 113 (56.8%). Of the 113 infants, 39 eyes of 20 infants with high-risk prethreshold ROP received laser photocoagulation treatment and 6 eyes of 3 infants with aggressive posterior ROP were treated with laser photocoagulation treatment followed by intravitreal ranibizumab (0.3 mg/ 0.03 ml) in the same treatment session. Among the eyes with high-risk prethreshold ROP, 10 (25%) developed an increase in vascular activity and an increase in preretinal hemorrhage located at the ridge site following the treatment. However, only one (16%) eye in the aggressive posterior ROP group showed an increase in vascular activity. Gestational age, birth weight, phototherapy, mechanical ventilation, respiratory distress syndrome, continuous positive airway pressure and apnea were found to be associated with the development of ROP.

Conclusion: To prevent the progression of ROP, timely screening and proper treatment are mandatory for preterm infants at high risk. Intravitreal injection of ranibizumab seems to be effective in subsiding the vascular activity in aggressive posterior ROP cases.

Key Words: Retinopathy of prematurity, risk factors, intravitreal ranibizumab injection.

Ret-Vit 2011;19:225-230

Geliş Tarihi : 28/04/2011

Kabul Tarihi : 26/08/2011

Received : April 28, 2011

Accepted : August 26, 2011

- 1- S.B. Ankara Uluçanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göz Kliniği, Ankara, Uz. Dr.
- 2- S.B. Ankara Uluçanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göz Kliniği, Ankara, Asist. Dr.
- 3- S.B. Ankara Uluçanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.

- 1- M.D., Uluçanlar Training and Research Hospital 3rd Eye Clinic, Ankara/TURKEY
SÖNMEZ K., kensonmez@yahoo.com
İLHAN B., ilhanbayo@yahoo.com
- 2- M.D. Asistant, Uluçanlar Training and Research Hospital 3rd Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ÖZCAN P.Y., pozcan@hotmail.com
- 3- M.D. Associate Professor, Uluçanlar Training and Research Hospital 3rd Eye Clinic, Ankara/TURKEY
KOÇAK ALTINTAŞ A.G., aysegulkaltintas@hotmail.com

Correspondence: M.D., Kenan SÖNMEZ
Uluçanlar Training and Research Hospital 3rd Eye Clinic, Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) ilk kez 1942 yılında Terry¹ tarafından tanımlanan, düşük doğum ağırlıklı ve zamanından önce doğan bebeklerde görülen ve proliferatif vitreoretinopati nedeniyle körlükle sonuçlanabilen retinanın damarsal bir hastalığıdır.² Gelişen yenidoğan yoğun bakım üniteleri (YYBÜ) koşullarında yaşatılabilen daha küçük prematüre bebeklerin sayısı arttıkça prematüriteye bağlı komplikasyonların sıklığı da artmıştır. Retinadaki kan damarlarının gelişimi nazal retinada 36. gestasyonel haftada, temporal retinada ise 40. gestasyonel haftada tamamlanır.²

Retinal damarlanma zamanında doğan bebeklerde tamamlanmışken, prematüre bebeklerde gestasyon haftası ile ilişkili olarak eksiktir.³ Prematüre retinopatisinde en önemli risk faktörü erken doğum olup, bebeğin gestasyonel yaşı ve doğum ağırlığı ne kadar düşük ise gelişme riski o kadar yüksektir.^{4,5} Hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda oksijen tedavisinin patogeneze rolü gösterilmiş olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı, prematurite, erkek cinsiyet, çoğul gebelikler, sepsis, apne, kan transfüzyonu, respiratuar distress sendromu (RDS), asidoz, hipotansiyon, E vitamini eksikliği, hipoksi, hiperoksi, patent duktus arteriosus (PDA), ve genetik faktörlerin de retinopati gelişmesinde rolü olduğu bildirilmiştir.⁶⁻¹²

Evre 1 veya 2 prematüre retinopatisi olan bebeklerin yaklaşık %90'ında retinanın damarsal gelişimi kendiliğinden tamamlanırken, %10'dan daha az bir kısmında ise hastalık daha ileri evrelere ilerlemektedir.^{13,14} Daha ileri evrelere ilerleyen olgular tedavi edilmediği takdirde yaklaşık %50'sinde maküla ektopisi, retina dekolmanı, açı kapanması, pupil bloğu gibi görmeyi tehdit edebilecek istenmeyen sonuçlar izlenmektedir.¹⁵ Bu tür istenmeyen komplikasyonları engellemek ve azaltmak amacıyla periferik avasküler retinaya laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanmaktadır.

Prematüre Retinopatisinde Erken Tedavi Çalışma grubu (ETROP) yüksek riskli eşik öncesi gözle uygulanabilen lazer fotokoagülasyon tedavisine rağmen yaklaşık %10 olguda istenmeyen anatomik komplikasyonlar bildirilmiştir.¹⁶ Bu nedenle son yıllarda Prematüre retinopatisinde tedavi etkinliğini arttırmak amacıyla anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) kullanımı gibi yeni tedavi arayışlarına girilmiştir.^{17,18}

Bu çalışmada YYBÜ'de tedavi gören prematüre bebeklerde PR görülme sıklığı ve PR gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini inceledik. Ayrıca, laser fotokoagülasyon tedavisi uyguladığımız yüksek riskli eşik öncesi PR'li bebeklerde ve laser tedavisi ile beraber intravitreal anti-VEGF tedavisi uyguladığımız agresif seyirli arka PR'li bebeklerde tedavi sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

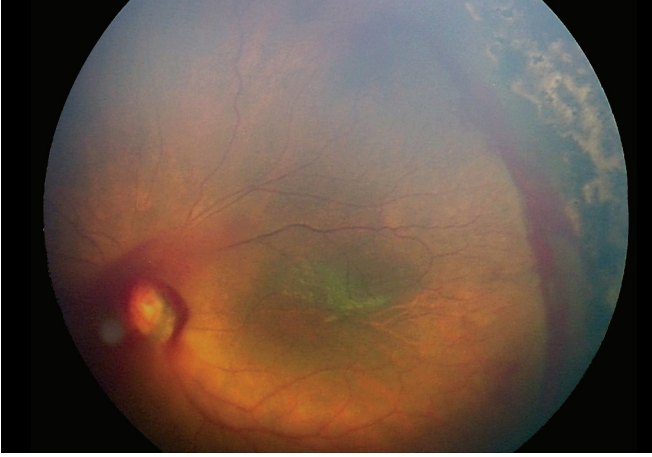
Çalışmaya Ağustos 2009-Aralık-2009 tarihleri arasında Etlik Zübeyde Hanım Kadın Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi yeni doğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan zamanından önce doğmuş 199 bebek dahil edildi. Doğum ağırlığı ≤ 1500 gram veya doğum haftası ≤ 30 hafta olan bebekler ile 1500-2000 gram arasında doğmuş veya gestasyonel yaşı 30 haftadan büyük fakat destek oksijen tedavisi almış klinik durumu stabil olmayan 199 bebeğin muayene kayıtları PR gelişimi açısından geriye dönük olarak incelendi. Bebeklerin ilk fundus muayeneleri doğumdan 4-6 hafta sonra, %0.5'lik tropikamid ve %2.5'lük fenilefrin damlaları kullanılıp pupillalar genişletildikten sonra göz hastalıkları uzmanı (KS) tarafından indirekt oftalmoskop ve 28 dioptrilik lens yardımıyla yapıldı.

Muayene öncesi topikal anestezi için proparakain hidroklorür %0.5 damla kullanıldı. Retinal vaskülarizasyon tamamlanıncaya kadar hastalar belli aralıklarla takip edildi ve ayrıca daha sonra gelişebilecek komplikasyonların tespiti amacıyla 3 aylık takiplerle kontrollere çağırıldı. PR evrelemesi ve agresif seyirli arka PR tanısı yenilenmiş uluslararası retinopati sınıflaması kriterlerine göre yapıldı.¹⁹

Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, çoğul gebelik, sepsis, anemi, apne, fototerapi, oksijen tedavisi, mekanik ventilasyon, sürekli pozitif havayolu basıncı, kan transfüzyonu tedavisi ve eşlik eden sistemik sorunlarla ilgili veriler kaydedildi ve bu verilerle PR gelişme riski arasındaki ilişki değerlendirildi. Yüksek riskli eşik öncesi PR tespit edilen bebeklere transpupiller diod lazer fotokoagülasyon tedavisi ve agresif seyirli arka PR tespit edilen bebeklere laser tedavisi ile birlikte aynı zamanda intravitreal ranibizumab (0.3 mg/0.03 ml) tedavisi uygulandı. İstatistiksel analiz için SPSS programı kullanılıp, bağımsız gruplar arası karşılaştırmada ki-kare testi ve Fisher'in Exact testine göre istatistiksel hesaplamalar yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı 29.5 ± 2.1 (24-34) hafta, ortalama doğum ağırlığı 1241 ± 290 (610-1950) gramdı. Ortalama takip süresi $190,3 \pm 55,4$ gündü. Yapılan fundus muayenelerinde toplam 199 bebeğin 113'ünde (%56.8) çeşitli evrelerde (Evre 1-3) PR saptandı. Gestasyonel yaşı 30 hafta ve altında olan 132 bebeğin 94'ünde (%71.2) ve gestasyonel yaşı 30 haftanın üzerinde olan 67 bebeğin 19'unda (%28.4) PR bulguları saptandı. Doğum ağırlıklarına göre PR görülme oranları incelendiğinde doğum ağırlığı 1000 gr altında olan 55 bebeğin 51'inde (%92), doğum ağırlığı 1000-1250 gr arasında olan 80 bebeğin 45'inde (%56), 1251-1500 gr arasındaki 29 bebeğin 10'unda (%34.5) ve 1500 gram üstünde olan 35 bebeğin 7'sinde (%20) değişik evrelerde PR saptandı.



Resim: Yüksek riskli eşik öncesi PR olan bir olguda lazer tedavisini takiben ridge dokusuna komşu retina alanında artmış preretinal hemoraji bölgeleri ile birlikte hafif geçirilmiş vitreus içi hemorajisi izlenmektedir.

Yüzonüç PR'li bebeğin 70'i evre 1 (%61.9), 28'i evre 2 (%24.7), 15'ü evre 3 (%13.2) olup, retina damarlanması bu hastaların 45'inde (%39.8) zone III, 61'sinde (%53.9) zone II, 7'sinde (%6.1) zone I'de izlendi. Damarlanmanın zone I'de izlendiği 14 gözün 6'sında eşik öncesi yüksek riskli PR, 6'sında agresif seyirli arka PR gelişirken, 2 gözde ise yüksek riskli eşik öncesi PR bulguları ancak retina damarlanması zone II bölgesine ilerlediğinde gelişti. Yirmi bebeğin 39 gözünde (%10) eşik öncesi yüksek riskli PR tespit edildi ve bu bebeklere transpupiller diod lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Bu 39 gözden 6'sında retina damarlanması zone I ve 33'ünde ise zone II'de bulundu.

Agresif seyirli arka prematüre retinopatisi saptanan 3 olgunun (%1.5) 6 gözüne lazer fotokoagülasyon tedavisine ek olarak intravitreal ranibizumab (0.3 mg/ 0.03 ml) uygulandı. Lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandığında eşik öncesi yüksek riskli prematüre retinopatili bebeklerin ortalama postmenstrüel yaşı 35.5 ± 2.8 (32-39) haftaydı. Agresif seyirli arka prematüre retinopatisi saptanan bebeklerin tedavi uygulandığında ortalama postmenstrüel yaşı 33.6 ± 1.1 (33-34) haftaydı.

Tedavi sonrası ilk hafta içerisinde yapılan fundus muayenesinde yüksek riskli eşik öncesi PR tespit edilen 39 gözden 10'unda (%25.6), (Resim) ve agresif arka PR olan 6 gözün 1'inde (%16.6) ridge dokusu üzerinde ve gerisinde artmış veya yeni gelişmiş preretinal hemoraji alanları izlendi.

Ayrıca tedavi sonrası hem yüksek riskli eşik öncesi PR'li bir gözde (Resim), hem de agresif seyirli arka PR'li bir gözde hafif geçirilmiş vitreus içi hemorajisi izlendi. Vitreus kanaması gelişen bu gözlerde fundus yeteri kadar aydınladığı için herhangi bir ek tedavi uygulanmadı ve kanama 2 hafta içerisinde kayboldu.

Eşik öncesi yüksek riskli PR'li gözlerde, plus hastalığı bulgusunda belirgin olarak gerileme lazer fotokoagülasyon tedavisinden ortalama 13.6 ± 2.5 (9-17) gün

sonra izlenirken, lazer fotokoagülasyon tedavisi ile birlikte intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan agresif seyirli arka PR'li gözlerde plus hastalığı bulgusu ortalama 9.5 ± 2.2 (7-12) gün sonra belirgin olarak gerilemiştir. Tedavi uygulanan gözlerin uzun dönem takip muayenelerinde lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan gözlerden 1 tanesinde (%2.5) maküler çekinti saptanırken, diğer gözlerde herhangi bir komplikasyona rastlanmadı ve tüm gözlerde retina yatışık olarak izlendi.

PR gelişimi ile gestasyonel yaş ($p < 0.001$), doğum ağırlığı ($p < 0.001$), fototerapi ($p = 0.001$), respiratuar distres sendromu ($p < 0.001$), mekanik ventilasyon ($p = 0.002$) sürekli pozitif havayolu basıncı (SPHB) ($p < 0.001$) ve apne ($p = 0.044$) arasında ilişki anlamlı, çoğul gebelik ($p = 0.317$), sepsis ($p = 0.067$) ve kan transfüzyonu ($p = 0.146$) arasındaki ilişki ise anlamsız olarak bulundu.

TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi, düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan bebeklerde iskemi sebebiyle retina damarlarının anormal proliferasyonu sonucu oluşan, multifaktöriyel etyolojiye sahip bir hastalıktır.^{20,21} PR patogenezi hakkında bilinenler vaskülogenezis ve angiogenezis süreci ve mekanizmalarının anlaşılması ile daha fazla artmıştır. Retinal damarlanma gebeliğin 14. haftasında optik sinir başından başlamaktadır.²²

Retina damarlanması mezankimal kaynaklı prekürsör hücrelerin optik sinirden retinaya doğru yayılımı ile karakterize vaskülogenezis evresi ile periferik retinanın damarlanması ve kapiller damarlarda sayıca artış ile karakterize anjiogenezis evresinin bileşimi sonucu olur.²²

Günümüzde angiogenezisi kontrol eden bir çok kemokin üzerinde çalışılmaktadır²³⁻²⁵ ve bu kemokinlerden vasküler endotelial büyüme faktörü, anjiogenezis sürecinde retina damar gelişiminin düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır.²² Prematüre retinopatisi hiperoksik ve iskemik faz olmak üzere kendini iki evrede gösteren retinanın damarsal bir hastalığıdır.

Hipoksik durumda perisitler, retina pigment epiteli ve retina glial hücrelerinden VEBF ve diğer angiogenetik faktörler salgılanır.²⁶⁻²⁸ Bu salınan angiogenetik faktörler ise retinada ya normal damarlanmanın tamamlanmasına ya da tipik olarak PR'de izlenen anormal damarlanmaya sebep olurlar.

Prematüre bebeklerin ne zaman ve ne sıklıkla muayene edilmesi gerektiği hala tartışmalı bir konudur. Amerikan Akademi Pediatri, Oftalmoloji ve Pediatrik Oftalmoloji birimlerinin ortak bildirimlerine göre 1500 gr altında veya doğum haftası ≤ 30 hafta olan bebekler veya 1500-2000 gram arasında doğmuş veya gestasyonel yaşı 30 haftadan büyük fakat destek oksijen tedavisi almış klinik durumu stabil olmayan bebeklere fundus muayenesi önerilmektedir.²⁹

Bizim çalışmamızda da bu tarama kriterlerine uygun olarak bebekler PR açısından değerlendirilmiştir. PR gelişiminde saptanan en önemli risk faktörleri gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır. Bu iki parametre azaldıkça PR'nin görülme sıklığı artmaktadır.^{5,30}

Çalışmamızda gestasyonel yaşı 30 hafta ve altında olan 132 bebeğin 94'ünde (%71.2) ve gestasyonel yaşı 30 haftanın üzerinde olan 67 bebeğin 19'unda (%28.4) PR bulguları saptandı. Öner ve ark., çalışmasında PR oranı gestasyonel yaşı 28 hafta ve altında olanlarda %63.6, 28-32 hafta arasında olanlarda %26.7 ve 32 hafta ve üstünde olan bebeklerde %7.1 oranında saptamışlardır.³¹ Özcan ve ark., ise, doğum haftaları 24-37 arasında değişen (ortalama 31.7 ± 2.48) 465 bebeği incelemişler ve PR sıklığını gestasyonel yaşı 28 hafta ve altında olanlarda %70, 29-32 hafta arasında olanlarda %35, 33 hafta ve üzerinde olanlarda ise %15.5 olarak bildirmişlerdir.³² Yaman ve ark., ise 28 haftanın altındaki bebeklerde %25, 29 hafta ve üstünde ise %1.3 oranında PR saptamışlardır.³³ Palmer ve ark., 1251 gramın altında doğan bebeklerin %65.8'inde PR geliştiğini ve PR sıklığını, doğum haftası 28'den küçük bebeklerde %83.4, 28-31 hafta olan bebeklerde %55.3 ve 31 haftadan büyük bebeklerde ise %29.5 olarak bildirmişlerdir.¹⁴

Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde gestasyon yaşının küçüldükçe PR görülme sıklığının arttığı görülmektedir. Çalışmalarda PR sıklığının farklı olması, gestasyon yaşı aralığındaki dağılım farklılığından veya doğum ağırlığı gibi bebeklerin durumları ile ilişkili etkenlerden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda doğum ağırlıklarına göre PR görülme oranları incelendiğinde doğum ağırlığı 1000 gr altında olan 55 bebeğin 51'inde (%92), doğum ağırlığı 1000-1250 gr arasında olan 80 bebeğin 45'inde (%56), 1251-1500 gr arasındaki 29 bebeğin 10'unda (%34.5) ve 1500 gram üstünde olan 35 bebeğin 7'sinde (%20) değişik evrelerde PR saptandı.

Öner ve ark., doğum ağırlıkları 640-3900 gram (ortalama 1504.27 ± 499.9) arasında değişen toplam 306 bebeğin muayenesinde doğum ağırlığı 1000 gr altında olan bebeklerde %89.2, 1000-1250 gr arasında olan bebeklerde %28, 1250-1500 gr arasında olanlarda %19.4, 1500 gr üzerinde olanlarda %5.8 oranında toplam 64 PR'li bebek saptamışlardır.³¹ Altunbaş ve ark.,³⁴ ise bu oranları sırasıyla %78.9, %47.2, %38.5, %12.6 ve Ziylan ve ark.,³⁵ ise sırasıyla %63.63, %60.22, %28.09, %1 8.84 olarak bildirmişlerdir. Özcan ve ark., bu oranları sırasıyla %71.1, %44.5, %37, %19 olarak bildirirken, 2000 gr ve üzerinde olan bebeklerde PR görülme sıklığını %5 olarak bildirmişlerdir.³² Palmer ve ark., 1251 gr altındaki 4099 bebek ile çok merkezli yapılmış bir çalışmada PR görülme sıklığını 750 gr altında doğanlarda %90, 750-1000 gr arasında doğanlarda %78 ve 1000-1250 gr arasında doğan bebeklerde %47 olarak bildirmişlerdir.¹⁴

Yine bu çalışmada 1000 gram altında doğan bebekler dikkate alındığında ise PR görülme oranı %81.6 olarak bildirilmiştir.¹⁴ Diğer çalışmalarda uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da Prematüre bebeklerinde doğum ağırlığı azaldıkça PR sıklığının arttığı gözlenmiştir.

Prematüre retinopatisi ile oksijen arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Prematüre bebeklerinde retina damarları oksijen seviyesindeki oynamalara oldukça hassastır. Hiperoksi, retina damarlarında vasokonstriksiyona yol açarak ve VEBF salınımını azaltarak retina damar gelişimini durdurur. İlk defa Michealson'ın 1948 yılında, giderek artan oksijen azlığının retinadan anjiyojenik kemokinlerin salınmasına yol açtığını ortaya atması ile prematüre bebeklere destek oksijen tedavisi uygulaması düşünülmüştür.³⁶ İkibin yılında STOP-ROP çalışmasının sonuçları ile destek oksijen tedavisinin rolü netlik kazanmıştır.³⁷ Bu çalışmada destek oksijen tedavisi verilen olgular ile konvansiyonel tedavi alan eşik öncesi PR'li gözler arasında retinopatinin ilerlemesi açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.³⁷ Fakat prematüre bebeklerde asıl hipoksi ve hiperoksi atakları sonucu oksijen seviyesindeki oynamaların PR gelişimini artırdığı bildirilmiştir.³⁸ Prematüre bebeklerde retinaya oksijen sunumu sadece ortamdaki oksijen konsantrasyonundan değil aynı zamanda akciğerlerin iyi gelişmemesi gibi solunuma bağlı sorunlar, anemi veya fetal ve adult hemoglobin oranlardaki değişikliklerden de etkilenir.

Çalışmamızda mekanik ventilasyonla oksijen tedavisi almayan 111 bebeğin 52 sinde (%46.6) PR bulgularına rastlarken, oksijen tedavisi alan 88 bebeğin 61'inde (%69.3) değişik evrelerde PR bulgularına rastladık. Gerek nazal yoldan sürekli pozitif havayolu basıncı ile gerekse mekanik ventilasyon ile destek oksijen tedavisinin PR gelişime riskini arttırdığını saptadık. Ayrıca, respiratuar distres sendromunun da Prematüre retinopati riskini anlamlı olarak arttırdığını gözlemledik. Sonuçlarımızla uyumlu olarak prematüre retinopatisi ile sürekli pozitif havayolu basıncı ve mekanik ventilasyon ile destek oksijen tedavisi arasında ilişkiyi anlamlı olarak bildiren çalışmalar vardır.^{39,40} Muhtemelen mekanik ventilasyona veya SPHB ile oksijen tedavisi alan bu prematüre bebeklerde hipoksik ataklar ve oksijen seviyelerindeki oynamalar PR gelişiminde rol oynamaktadır. Diğer benzer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da apne ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişkinin gösterilmesi, bu hipoksik atakların PR gelişimindeki rolünü desteklemektedir.^{32,41}

Çalışmamızda fototerapi alan bebeklerde PR sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak Yeo ve ark. fototerapi uygulanan prematüre bebekler ile PR'ye bağlı görme kaybı arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır.⁴² Fototerapi karaciğerde konjuge olmaksızın bilirubini suda çözünen isomerlere dönüştürerek vücuttan atılmasını sağlamakta ve böylece serum bilirubin düzeyini düşürmektedir.⁴³ Bilirubin serbest radikallere karşı yeni doğanlarda önemli bir doğal antioksidandır.⁴⁴

Fototerapi bilirubin atımını artırarak bu antioksidan etkiyi azaltılabilir. Ayrıca fototerapi bebekte cilt damarlarını etkileyerek plasma lipid fotooksidasyonu sonucu oluşan peroksitleri artırarak retina için toksik etki yaratabilir. Yeni doğanda fototerapi nedeniyle retina üzerinde oluşabilen bu olumsuz etkiler PR riskini artırabilir.

Çalışmamızda sepsis olan bebeklerde PR görülme sıklığını anlamlı olarak bulmasak da, sepsisli bebeklerde PR görülme eğilimi olduğu izlenmiştir ($p=0.067$). Yine çalışmamızda çoğul gebelik ve kan transfüzyonu ile PR gelişimi arasında ilişki anlamlı olarak saptanmamış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda çoğul gebelik ve kan transfüzyonu tedavisinin PR gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir.^{32,45,46} Çalışmamızla uyumlu olarak Riazi-Esfahani ve ark., çoğul gebelik ile PR arasında anlamlı bir ilişki gösterememiştir.⁴⁷ Bununla beraber, Friling ve ark., tekiz doğumların çoğul gebeliklere göre evre 2 ve 3 PR geliştirme eğilimini daha fazla bulmuşlardır.⁴⁸ Çalışmalar arasında risk faktörleri açısından bazı farklılıklar olsa da tüm çalışmaların en önemli ortak risk faktörünün erken doğumlara bağlı düşük doğum ağırlığı ve haftası olduğu unutulmamalıdır.

Günümüze kadar PR gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülen bir çok risk faktörü bildirilmiştir. Fakat bu risk faktörlerinden hangisinin diğerlerinden bağımsız olarak PR gelişimine yol açtığı hala tartışmalıdır. Çünkü PR gelişen bebeklerin çoğunun klinik durumu düzensiz olup, bu bebeklerde birçok hastalık ve risk faktörü eş zamanlı bulunabilmektedir. PR'nin tedavisinde güncel yaklaşım, yüksek risk eşik öncesi PR'si olan olgulara laser fotokoagülasyon uygulamasıdır. Erken tedavinin faydaları ve etkinliğinin incelendiği ETROP çalışmasında yüksek risk eşik öncesi prematüre retinopatisi olan bebeklerde laser fotokoagülasyon tedavisinin iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir.¹⁶ Ayrıca PR ile VEBF arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterildikten sonra tedavide anti-VEBF ajanların kullanımı hız kazanmıştır.^{17,18}

Bizde çalışmamızda yüksek riskli eşik öncesi PR bulguları saptadığımız olgulara transpupiller diod laser fotokoagülasyon tedavisi uyguladık. Ayrıca agresif seyirli arka prematüre retinopatisi saptanan olgulara laser fotokoagülasyon tedavisine ek olarak intravitreal ranibizumab tedavisi uyguladık. Tedavi sonrası erken dönemde yüksek riskli eşik öncesi PR bulguları olan gözlerin yaklaşık %25'inde, agresif seyirli arka PR saptanan gözlerin yaklaşık %16'sında ridge dokusuna komşu retina alanında artmış veya yeni gelişmiş preretinal hemoraji bölgeleeri izlendi. Ayrıca her iki grupta birer gözde bu bulgulara ek olarak hafif geçirilmiş vitreus hemorajisi gelişti. Tedavi sonrası uzun dönem takiplerde ise agresif seyirli arka PR olan olgularda herhangi bir komplikasyon izlenmezken yüksek riskli eşik öncesi PR olan gözlerden bir tanesinde (%2.5) maküler çekinti izlendi. Agresif seyirli arka prematüre retinopatisi oldukça hızlı ilerleyen ve vasküler olarak çok aktif şiddetli bir PR tablosu olmasına rağmen muhtemelen laser fotokoagülasyon tedavisine ek olarak

uyguladığımız intravitreal ranibizumab tedavisi nedeniyle bu olgulardaki tedavi sonrası komplikasyonları daha az oranda izledik. Mintz-Hittner ve ark., zone I ve evre 3 PR olan olgularda tek başına intravitreal bevacizumab tedavisinin laser fotokoagülasyon tedavisine göre daha faydalı olduğunu bildirmiştir.⁴⁹

Nazari ve ark., vitreus ve retina hemorajisi nedeniyle laser tedavisinin tam olarak tamamlanamadığı PR'li olgularla, laser tedavisi sonrası erken dönemde vitreus hemorajisi gelişen olgulara intravitreal bevacizumab tedavisi uygulamışlar ve vitreus ve retina kanaması ile birlikte şiddetli PR olan olgularda intravitreal anti-VEBF tedavisinin etili olduğunu bildirmişlerdir.¹⁸

Ülkemiz, PR'nin yol açtığı körlük riskinin yüksek olduğu bölgeler arasında yer almaktadır. Erken doğumun önlenmesi PR'yi engellemede ana rolü oynamaktadır. Günümüzde YYBÜ'deki imkanların artışı ile çok sayıda prematüre bebek yaşatılabilmektedir ve bu da prematürüye bağlı komplikasyonların daha fazla görülmesine neden olmaktadır.

PR'nin cerrahi tedavi gerektiren daha ileri evrelere ilerlemesini engellemek için etkin takip ve tedavinin zamanında yapılması, çalışmalarda tespit edilmiş ortak risk faktörleri altındaki bebeklerin takibinde daha dikkatli davranılarak erken dönemde taranması, pediatrist ve oftalmologların daima birbirleri ile iletişim halinde olması gerekmektedir.

Son zamanlarda tedavi sonrası komplikasyonları azaltmak amacıyla PR'li olguların tedavisinde intravitreal anti-VEBF uygulaması hız kazanmıştır. Çalışmamızda da sınırlı sayıda agresif seyirli arka PR'li olguya laser tedavisi yanında uygulanan intravitreal anti-VEBF uygulamasının vasküler aktiviteyi ve buna bağlı gelişecek komplikasyonları azaltmada değerli olduğu gözlemlenmekle birlikte prematüre retinopati tedavisinde intravitreal anti-VEGF uygulamasının güvenilirlik ve etkinliğini cevaplamak için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Terry T.: Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203-204.
2. Roth AM.: Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol.* 1977;84:636-640.
3. Hardy P, Beauchamp M, Sennlaub F, et al.: Inflammatory lipid mediators in ischemic retinopathy. *Pharmacol Rep.* 2005;57:169-190.
4. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, et al.: Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol.* 1983;101:1686-1688.
5. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al.: Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. *Ophthalmology.* 1993;100:230-237.
6. Özcan A YÖ, Kazakoğlu H ve ark.: Premature retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit.* 2006;14:127-132.
7. Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM, et al.: Racial variation in retinopathy of prematurity. The cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:604-608.

8. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, et al.: Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr*. 1997;131:844-850.
9. Rekha S, Battu RR. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Indian Pediatr*. 1996;33:999-1003.
10. Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, et al.: The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1993;152:833-836.
11. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al.: A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 1992;326:1050-1054.
12. Pierce E PR, Smith L.: Retinopathy of prematurity. In principles and practice of ophthalmology, ed Jakobiec A. WB Saunders, Philadelphia, PA. 2000:4443-4459.
13. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:471-479.
14. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al.: Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991;98:1628-1640.
15. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:195-204.
16. 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;121:1684-1694.
17. Sonmez K, Drenser KA, Capone A, et al.: Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2008;115:1065-1070.
18. Nazari H, Modarres M, Parvaresh MM, et al.: Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1713-1718.
19. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:991-999.
20. Karna P, Muttineni J, Angell L, et al.: Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2005;5:18.
21. Ashton N.: Oxygen and the retinal blood vessels. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1980;100:359-362.
22. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T.: Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:1217-1228.
23. Salcedo R, Wasserman K, Young HA, et al.: Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor induce expression of CXCR4 on human endothelial cells: In vivo neovascularization induced by stromal-derived factor-1alpha. *Am J Pathol*. 1999;154:1125-1135.
24. Hanahan D, Folkman J.: Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996;86:353-364.
25. Aranda J, Rivera JC, Jezierski MC, et al.: Prolactins are natural inhibitors of angiogenesis in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2947-2953.
26. Stone J, Itin A, Alon T, et al.: Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci*. 1995;15:4738-4747.
27. Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, et al.: Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med*. 1995;1:182-193.
28. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al.: Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1538-1544.
29. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics American Academy of Ophthalmology American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;117:572-576.
30. Keith CG, Doyle LW.: Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 1995;95:42-45.
31. Öner A, Özkırış A, Güneş T ve ark.: Premature retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2005;27:104-109.
32. Özcan A, Yenice Ö, Kazokoğlu H ve ark.: Premature retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit*. 2006;14:127-132.
33. Yaman A, Berk AT, Kayak S.: Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörlerinin incelenmesi. *MN Oftalmol*. 2005;12:45-47.
34. Altınbaş HH, Kır N, Ovalı T, ve ark.: Prematüre retinopatisi: Klinik seyir ve risk faktörleri. *T Oft Gaz*. 2002;32:286-290.
35. Ziyilan Ş, Ulaşan S, Çamurlu S.E, ve ark.: Prematur retinopatisi risk faktörleri: oksijen, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı. *M N Oftalmol*. 2000;7:263-267.
36. Michaelson IC.: The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1948;68:137-180.
37. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:295-310.
38. Saito Y, Omoto T, Cho Y, et al.: The progression of retinopathy of prematurity and fluctuation in blood gas tension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993;231:151-156.
39. Teng RJ, Wu TJ, Yau KI.: Retinopathy of prematurity in very-low-birthweight neonates: epidemiology and risk factors. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1997;38:370-374.
40. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, et al.: Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:169-178.
41. Chaudhari S, Patwardhan V, Vaidya U, et al.: Retinopathy of prematurity in a tertiary care center--incidence, risk factors and outcome. *Indian Pediatr*. 2009;46:219-224.
42. Yeo KL, Perlman M, Hao Y, et al.: Outcomes of extremely premature infants related to their peak serum bilirubin concentrations and exposure to phototherapy. *Pediatrics*. 1998;102:1426-1431.
43. Stokowski LA.: Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Adv Neonatal Care*. 2006;6:303-312.
44. Belanger S, Lavoie JC, Chessex P.: Influence of bilirubin on the antioxidant capacity of plasma in newborn infants. *Biol Neonate*. 1997;71:233-238.
45. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, et al.: The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001;21:21-26.
46. Smith J, Spurrier N, Goggin M.: Retinopathy of prematurity in a south Australian neonatal intensive care unit. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1995;23:49-54.
47. Riazi-Esfahani M AY, Karkhaneh R, et al.: Retinopathy of Prematurity: Single versus Multiple-Birth Pregnancies. *J Ophthalmic Vis Res*. 2008;3:47-51.
48. Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, et al.: Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births. *Ophthalmology*. 2007;114:321-324.
49. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ.: Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354:603-615.