

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ŐIŐLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
2. GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Klinik Őefi: Doç. Dr. Ersin Oba

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ
RİSK FAKTÖRLERİ ve EPİDEMİYOLOJİ

Dr. Nilüfer Zorlutuna Kaymak
Uzmanlık Tezi

İSTANBUL
2008

İÇİNDEKİLER

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1-İÇİNDEKİLER | |
| 2-TABLolar DİZİNİ | |
| 3-ŞEKİLLER DİZİNİ | |
| 4-KISALTMALAR DİZİNİ | |
| 5-TEŞEKKÜR | |
| 6-ÖZET..... | 6 |
| 7-GİRİŞ-AMAÇ..... | 7 |
| 8-GENEL BİLGİLER | 8 |
| a-Tarihçe..... | 8 |
| b-Epidemiyoloji..... | 9 |
| c-Patofizyoloji..... | 10 |
| d-Sınıflandırma..... | 13 |
| e-Risk faktörleri..... | 18 |
| f-Ayırıcı tanı..... | 19 |
| g-Tedavi..... | 22 |
| h-Tarama ve Hasta Takibi..... | 35 |
| ı-Muayene Tekniği..... | 38 |
| i-Prognoz ve Komplikasyonlar..... | 39 |
| 9-GEREÇ VE YÖNTEM..... | 45 |
| 10-BULGULAR..... | 47 |
| 11-TARTIŞMA..... | 62 |
| 12-SONUÇ..... | 70 |
| 13-KAYNAKLAR..... | 71 |

TABLolar DİZİNİ:

Tablo 1: Doğum ağırlığına göre prematüre bebeklerin dağılımı

Tablo 2: Gestasyon yaşına göre prematüre bebeklerin dağılımı

Tablo 3: Cinsiyete göre bebeklerin dağılımı

Tablo 4: Prematüre retinopatisi sıklığı

Tablo 5: PR saptanan bebeklerin evrelere göre dağılımı

Tablo 6: PR saptanan bebeklerde retinopatinin lokalizasyonu

Tablo 7: Doğum ağırlığına göre prematüre bebeklerin dağılımı

Tablo 8: Doğum ağırlığına ve evrelere göre prematüre retinopatili bebeklerin dağılımı

Tablo 9: Gestasyon yaşına göre PR sıklığı

Tablo 10: Gestasyon yaşına ve evrelere göre prematüre retinopatili olguların dağılımı

Tablo 11: Oksijen tedavisi alan bebeklerde PR sıklığı

Tablo 12: Çoğul doğumlarda PR sıklığı

Tablo 13: Maternal preeklampsi gelişen bebeklerde PR sıklığı

Tablo 14: Kan transfüzyonu uygulanan bebeklerde PR sıklığı

Tablo 15: Sürfaktan tedavisi uygulanan bebeklerde PR sıklığı

Tablo 16: Hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde PR sıklığı

Tablo 17: Sepsis gelişen bebeklerde PR sıklığı

Tablo 18: IVH gelişen bebeklerde PR sıklığı

Tablo 19: Apne gelişen bebeklerde PR sıklığı

Tablo 20: PDA'lı bebeklerde PR sıklığı

Tablo 21: Ortalama gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre PR insidansı (2002)

Tablo 22: Ülkemizde yapılan çalışmalarda doğum ağırlıklarına göre PR insidansı

Tablo 23: Ülkemizde yapılan çalışmalarda PR'nin evrelere göre dağılım yüzdesi

ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1: Prematüre retinopatisinde hastalık zonlarının şematik olarak gösterilmesi

Şekil 2: Treshold hastalık

Şekil 3: Lens koruyucu vitrektomide pars plicatadan giriş bölgelerinin ve vitrektomi yapılacak bölgenin şematik görünümü

Şekil 4: PR olan bebeklerin evrelere göre dağılımı

Şekil 5: PR olan bebeklerde retinopatinin lokalizasyonu

Şekil 6: Doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi görülen bebeklerin dağılımı

Şekil 7: Doğum ağırlığına ve evrelere göre prematüre retinopatili bebeklerin dağılımı

Şekil 8: Gestasyon yaşına göre prematüre retinopatisi sıklığı

Şekil 9: Gestasyon yaşına ve evrelere göre prematüre retinopatili olguların dağılımı

KISALTMALAR

CRYO-ROP: Cryotherapy Retinopathy of Prematurity

ET-ROP: Early Treatment of Retinopathy of Prematurity

ICROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity

IGF: Insulin Like Growth Factor

LFK: Lazer fotokoagülasyon

LIGHT-ROP: Light Reduction in Retinopathy of Prematurity

PR: Prematüre retinopatisi

STOP-ROP: Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Kendisini eğitime adanmış, yeniliklere ve gelişmelere açık, araştırmaya meraklı ve kendisini sürekli geliştiren, bizlerinde bu yolda ilerlemesi için elinden gelen çabayı gösteren saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Ersin Oba'ya eğitimimde gösterdiği emek ve karşılaştığım zorluklarda vermiş olduğu büyük destekten dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca Sayın Op. Dr. İnci Daruga ve uzmanlarımıza asistanlık eğitimimde verdikleri emekten dolayı, asistan arkadaşlarıma sağladıkları sıcak çalışma ortamından dolayı, eşime ve aileme her zaman yanımda oldukları ve verdikleri sonsuz destekten dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Eylül 2005–Eylül 2008 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları A.B.D. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi başta olmak üzere çeşitli kliniklerden kliniğimize yönlendirilen 26 ile 36 gestasyonel haftalar (ortalama 31.57 hafta, ss:2.135) arasında doğan, 750 ile 2500 gram (ortalama 1559.832 gr., ss:386.769) arasında doğum ağırlığına sahip, 173 prematüre bebeğin prematüre retinopatisi (PR) gelişimi yönünden prospektif olarak takipleri gerçekleştirildi.

Bebeklerin doğum ağırlıkları, gestasyonel haftaları, oksijen alıp almadıkları kaydedildi. Çoğul gebelik mevcudiyeti, maternal preeklampsi hikayesi, kan transfüzyonu yapılıp yapılmadığı, sürfaktan tedavisi, hiperbilirubinemi, sepsis varlığı, intraventriküler hemoraji, apne ve PDA gelişip gelişmediği kaydedilip, tüm bu faktörlerin PR gelişimi üzerindeki etkileri incelendi.

Çalışmada iki gözünde simetrik hastalığa sahip 173 prematüre bebeğin 346 gözü incelendi ve takip sonucunda 173 prematüre bebeğin 46 tanesinde (%27) çeşitli evrelerde PR saptandı. Bunların 24 (%14) tanesinde evre 1, 13 (%8) tanesinde evre 2, 9(%5) tanesinde ise evre 3 hastalık tespit edildi.

Hastalık gelişen 46 bebeğin 41 tanesinde PR bulgularında spontan regresyon görüldü. Progresyon gösteren 5 hastadan 3 tanesine LFK, 2 tanesine ise kriyoterapi uygulanmış ve tedavi uygulanan bebeklerde PR'nde gerileme görülmüştür.

Yapılan istatistiksel analizlerde PR tespit edilen bebeklerin, hastalık saptanmayan bebeklere oranla ortalama gestasyonel haftalarının daha az ve doğum ağırlıklarının daha düşük olduğu, doğum ağırlığının artması ve gestasyonel haftanın uzaması ile bu bebeklerde PR görülme sıklığının da anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca oksijen, kan transfüzyonu, sürfaktan tedavilerinin ve sepsis ve IVH gelişiminin PR görülme sıklığını arttırdığı, annesinde preeklampsi olan bebeklerde ise PR görülme sıklığının azaldığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte çoğul gebelik hikayesi, hiperbilirubinemi, apne gelişimi ve PDA ile PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

Risk faktörleri arasında yapılan lojistik regresyon analizinde düşük gestasyon haftası, düşük doğum haftası ve maternal preeklampsinin PR gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak rol oynadığı saptanmıştır.

GİRİŞ-AMAÇ

Prematüre retinopatisi retinanın damarsal bozukluğu sonucu prematüre bebeklerde oluşan proliferatif bir vitreoretinopatidir. İmmatür retinal damarlarda yapısal bozukluk yaratarak körlükle sonuçlanabilen bu hastalığın insidansında özellikle son yıllarda artış görülmektedir. Hastalığın etyolojisinde çok çeşitli nedenler ileri sürülmüştür; fakat asıl neden akut fazda lokal retina iskemisi ve bunun sonucu oluşan neovaskülarizasyon iken; kronik fazda ise neden membran oluşumu ve sonrasında görülebilen retina dekolmanıdır. Akut fazdaki hastalığın %90 kadarı spontan gerileyerek fazla bir görme kaybına neden olmazken, %10 kadarı ise ilerleyerek retina dekolmanı ve sonuçta körlüğe yol açabilir[1].

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle giderek artan sayıda prematüre doğum görülmekle beraber, neonatolojideki gelişmeler sayesinde de bu bebeklerin yaşam şansı artmaktadır. Bununla birlikte PR de oftalmolojide önemini korumaya devam etmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hastalık gelişiminde düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, beyaz ırk, çoğul doğum, hastane dışı doğum, hiperkarbi, ışık maruziyeti, prostaglandin salınımı, anemi, kan transfüzyonu, serum demir düzeyinin yüksekliği, metabolik asidoz-alkaloz, sepsis, metil ksantin tedavisi, E vitamini, magnezyum, selenyum ve bakır eksikliği, beta bloker kullanımı, Candida albicans koryoretiniti, patent ductus arteriosus, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, hyalin membran hastalığı, respiratuar distres sendromu, pnömotoraks, perinatal asfiski, uzamış renal yetmezlik, nekrotizan enterokolit, koryoamnionit, uzamış total parenteral beslenme, 7 günden fazla ventilasyonda kalma, düşük APGAR skoru, fototerapi, postnatal ağırlık artışının az olması, maternal kanama-eklampsi gibi çok sayıda risk faktörü suçlanmaktadır.

Biz çalışmamızda, kliniğimizde takip edilen prematüre bebeklerde PR görülme sıklığı ile birlikte mevcut risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin hastalık gelişimi üzerine olan etkilerini sunmayı amaçladık.

Günümüzde, gelişmekte olan yenidoğan yoğun bakım üniteleri sayesinde çok küçük prematüre bebeklerin hayatta kalma şansları artmakta ve dolayısıyla bu hastalığın görülme sıklığında da artış tespit edilmektedir. Bu nedenle PR gelişimi için risk faktörü veya faktörlerinin iyi bilinmesi, risk faktörlerini taşıyan tüm prematüre bebeklere, kalıcı görsel

hasar oluşmasını önlemek için rutin tarama programı uygulanması, erken tanı ve tedavi ile körlük gelişiminin önlenmesi oldukça önemlidir.

GENEL BİLGİLER

a-Tarihçe

Hastalık ilk defa 1942 yılında, prematüre bebeklerde lens arkasındaki fibroblastik kitlenin varlığını fark eden ‘Terry’ tarafından ‘retrolental fibroplazi’olarak adlandırılmıştır [2].

1950’li yıllarda ilk PR epidemisi yaşanmış ve 1943-1953 yılları arasında A.B.D.’de prematüre retinopatisi sonucu yaklaşık 7000 bebekte körlük geliştiği saptanmıştır[3]. O yıllarda prematüre bebekleri etkileyen bu epidemik körlüğün etyolojisinde ışığa maruz kalma, enfeksiyon, anoksi, anemi, elektrolit düzensizliği, demir eksikliği, hormon eksikliği, hiperkapni gibi faktörler suçlanmıştır. 1951-1956 yıllarında yapılan birçok çalışma hastalığın yenidoğanlara uygulanan kontrolsüz oksijenden kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır[4,5]. Bunun üzerine 1950’lerin sonu, 1960’ların başlangıcında prematürelere uygulanan oksijen desteğinde kısıtlamaya gidilmiş, buna bağlı olarak da PR sıklığı anlamlı olarak azalmıştır. Ancak zamanla, yetersiz oksijen kullanımına bağlı olarak neonatal mortalite ve morbiditenin arttığı görülmüştür[6,7]. Cross önlenebilen her bir körlük vakasına karşılık olarak, yetersiz oksijenden kaynaklanan yaklaşık 16 bebek ölümü görüldüğünü ifade etmiştir[8]. 1960’lı yıllarda yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımının tekrar serbestleşmeye başlaması, indirekt oftalmoskopun kullanımının rutine girmesi ile retinopatinin daha hafif tiplerinin teşhis edilebilmesi ve neonatolojideki gelişmeler neticesinde çok küçük infantların hayatta kalma şansının artması sonucu retinopati insidansında tekrar artma başlamıştır[9]. 1970’li yıllarda umbilikal artere yerleştirilen kateterle arter kanındaki gazlara bakılmaya başlanması prematürelere oksijen konsantrasyonunun ayarlanmasını sağlamıştır. 1980’li yıllarda transkutan oksijen monitörizasyonu ile kan oksijen konsantrasyonu sürekli izlenebilmiştir. Fakat, gelişen yeniliklere bağlı olarak kullanılan oksijen dikkatli olarak monitörize edilse de 1970’li yıllarda ikinci epidemi dönemi yaşanmıştır. Tüm bu gözlemler hastalığın etyolojisinde arteryel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin olduğu fikrini desteklemiştir. Bu gelişmelerin ışığı altında prematüre retinopatisi gelişimi ile düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon yaşı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. 1980 ve 1990 yılları hastalık komplikasyonlarında anlamlı azalmanın görüldüğü, vitamin E desteği, kryoterapi, lazer

fotokoagülasyon, yeterli oksijen desteği, bebek odasının ışığının azaltılması gibi koruyucu ve durdurucu tedavilerle ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı yıllardır. Yine bu yıllarda, retrolental fibroplazi olarak adlandırılan hastalık prematüre retinopatisi olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Hastalıkla ilgili tüm bu gelişmeler ve yeniliklere rağmen hala yeterli kan gazı analizi ve tıbbi desteğin bulunmadığı, retinopati taramasının düzenli yapılmadığı ülkelerde prematüre retinopatisinde artış görülmektedir.

b-Epidemiyoloji

37. gestasyonel haftasını tamamlamadan doğan bebeklere prematüre bebek denilmektedir. Prematüre doğumlar tüm canlı doğumların yaklaşık olarak % 8.2'sini oluşturmaktadır[10]. PR 33.gestasyonel haftadan önce doğan bebekleri veya daha geç doğmuş olup şiddetli hastalık (sepsis, nekrotizan enterokolit) geçiren veya uzun süre oksijen tedavisi alan bebekleri birincil olarak etkilemektedir. Aynı zamanda hastalık 1500 gramın altında doğmuş olan bebeklerin %27-40'ında görülmektedir[11,12,13]. Son yıllarda çoğul gebelikler nedeni ile artan prematüre doğum sıklığı ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde yaşam sınırının 23. gestasyonel haftaya inmesi, özellikle son 15 yılda PR insidansının, başlangıç zamanının ve progresyon oranının değişmesine yol açmıştır. Ne yazık ki PR günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve hastalık çocuklarda görülen körlüklerin 3. en sık nedenini oluşturmaktadır[14].

1948-1954 yılları arasında A.B.D. ve daha az olmak üzere Doğu Avrupa'da PR epidemik olarak görülmüştür.1950'li yıllarda yapılan birçok çalışma ile hastalığın kontrolsüz oksijen kullanımından kaynaklandığının anlaşılması üzerine, 1960'ların başında oksijen kısıtlamasına gidilmiş ve hastalığın görülme sıklığı azalmıştır. Yine 1960'larda, takip eden yıllar içinde oksijen kullanımının tekrar serbestleşmeye başlaması, indirekt oftalmoskopun kullanıma girmesi ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde küçük bebeklerin yaşatılabilmesi sonucu hastalığın görülme sıklığı artmıştır.

PR ile ilgili 1950-1960 yılları arasında yapılan çalışmalarla 1970-1980 yılları arasında yapılan çalışmalar hasta seçimi açısından çeşitlilik göstermektedir. Yine bu dönemde standart bir sınıflandırma sisteminin olmayışı ve retinopatinin hafif formlarının tespit edilemeyişi -ki bu ancak 1970'lerde indirekt oftalmoskopun kullanımının rutine girmesi ile olmuştur- nedeni ile bu yıllarda yapılan çalışmaları PR insidansı açısından karşılaştırmak

ve bir sonuca varmak zordur. 1980'lerde yapılan birçok geniş çalışma ile PR insidansı hakkında bilgi sahibi olunmuştur.

Campbell ve arkadaşları [15] yeni doğan yoğun bakım ünitesinde inceledikleri ve çalışmaya aldıkları 2484 bebekten 72 tanesinde (%2.9) akut PR geliştiğini göstermişlerdir. PR gelişen 72 bebeğin 60'ının (%83) 1500 gramın altında olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada 1000 gramın altındaki bebeklerde akut PR insidansı (%28), 1001-1500 gram arasında olan bebeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla (%10.1) bulunmuştur. PR'ne sekonder olarak gelişen körlük insidansına baktığımızda ise Campbell ve arkadaşlarının 2484 bebek ile yaptıkları çalışmada bu oran 1000 gramın altındaki bebeklerde %4.5, 1000-1500 gram arasındaki bebeklerde ise %1.2 olarak bulunmuştur .

Phelps 1979 yılında A.B.D.'de yaklaşık 546 bebekte PR'ne bağlı körlük görüldüğünü ifade etmiştir[16]. Fielder ve arkadaşları 1700 gram veya altında doğan 572 bebekte yaptıkları çalışmada akut PR insidansını %50.9 olarak tespit etmişler ve hastalığın insidans ve şiddetinin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş azaldıkça arttığını ifade etmişlerdir [17].

Hastalıkla ilgili olarak yapılan önemli çalışmalardan birisi olan CRYO-ROP çalışmasında(1986-1987) 1251 gramın altında doğan bebeklerde PR sıklığı % 65.8 olarak bildirilmiştir. ET-ROP çalışmasında ise (2000-2002) 1251 gramın altında doğan bebekler için bu oran %68 olarak bildirilmiştir.

c-Patofizyoloji

Embriyonik retina fetal gelişimin 4.ayına kadar avaskülerdir. Bu dönemde gelişen lens ve ön segmenti hyaloid arter besler. Hyaloid arter başlangıçta hiçbir yan dal vermediği için gelişmekte olan retina ise koroid damarlarından difüzyonla beslenir. Fetusta retinal damarların gelişimi gestasyonun 16. haftasında başlar. Bu dönemde mezenkimal kökenli spindle hücreler çoğalarak peripapiller alandan sinir lifi tabakasına doğru göç eder. Bu hücreler nöroglial hücreler olup, görevleri retina damar yapısı gelişene kadar retinaya enerji sağlamaktır. Bu hücreler retinanın gelişimi tamamlandıktan sonra kaybolur. Spindle hücrelerin ardında primitif endotel hücreler olan artçıl hücreler bulunur. Bu hücreler mezenkim kökenli hücrelerin posterior kenarında gelişen primitif immatür kapiller ağdan oluşur ve zamanla lümen kazanıp retinal damarları oluşturur. Prematüre retinopatisinin patogenezinde rol oynayan neovaskülarizasyonun esas kaynağını bu hücreler oluşturur.

Ancak bu hipotezi desteklemeyen, retina damarlarının primitif avasküler retinadaki anjioblastlardan kaynaklandığını savunan yazarlar da mevcuttur.

Bu şekilde 16. gestasyon haftasında oluşmaya başlayan damarlar perifere doğru ilerleyerek optik diskten ora serrataya doğru göç ederler[18]. 36.gestasyon haftasında nazalde ora serrataya, temporalde ise ekvatora ulaşırlar. Damarlar temporal ora serrataya gestasyonun 40. haftasında ulaşırlar. Bu nedenle prematüre bebeklerde doğum anında retina tam vaskülarize olmayıp, bu bebeklerde doğumdaki gestasyon haftasına göre genişliği değişen periferik avasküler zon mevcuttur.

Prematüre retinopatisi faz 1 ve faz 2 olmak üzere iki fazdan oluşan bir hastalıktır. Bu iki faz birbirinin ayna görüntüsü olup, faz 1 hiperoksiye bağlı olarak retinal vaskülarizasyonun inhibisyonunu, faz 2 ise kan damarlarının anormal proliferasyonunu içerir. Her iki fazda da çeşitli mediatörler rol oynar. Faz 1’de mediatörlerin eksikliği, faz 2’de ise fazlalığı söz konusudur.

Faz 1:

PR’nin ilk fazında prematüre bebeğin doğum sonrası maruz kaldığı hiperoksi nedeni ile intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyonda duraklama, damarlarda vazooobliterasyon ve kayıp görülür. Akciğerleri immatür olarak doğan prematüre infantlara yenidoğan ünitelerinde uygulanan oksijen destek tedavisi prematüre bebeğin karşılaştığı hiperoksinin nedenlerinden birisidir. Ayrıca anne karnında 22-24 mm Hg arteryel oksijen basıncına sahip olan fetüsün doğar doğmaz 70-90 mmHg arteryel oksijen basıncına mağruz kalması ile de relatif bir hiperoksi oluşur. Bu hiperoksik ortamlar nedeni ile vasküler gelişimi yavaşlayan retina ise doğum sonrası gelişimini sürdürmeye devam eder, metabolik olarak aktif hale gelir; fakat vaskülarizasyonu bozulduğu için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik olur. Retinanın karşılaştığı hipoksi ise 2. fazı başlatır. Faz 1 doğum ile postmenstrual 32-34. gestasyonel haftalarda görülür.

Faz 2:

Postmenstrual 32-34. haftalarda görülen bu faz, hipoksinin indüklediği retinal neovaskülarizasyon fazıdır. Faz 1’de prematüre bebeğin karşılaştığı hiperoksik ortamın sonucunda ortaya çıkan retinal hipoksi, birtakım mediatörlerin salınımına ve retinal neovaskülarizasyona yol açar. PR’nde görülen bu neovaskülarizasyon fazı diabetik

retinopati gibi proliferatif retinopatilerde görülenlere benzemektedir. Neovaskularizasyon PR'nde vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Oluşan yeni damarlar zayıf olup, sızıntı ve körlüğe yol açabilen traksiyonel retina dekolmanına yol açabilir. Eğer prematüre doğum sonrası vaskularizasyon normal bir şekilde devam eder ve retinada hipoksi görülmezse neovaskularizasyon ve sonrasında görülebilen retina dekolmanı engellenmiş olur. Tüm bunların başarılabilmesi ve anlaşılabilmesi için bu iki fazda rol alan mediatörleri anlamak gerekmektedir. Prematüre retinopatisinde rol oynayan mediatörler oksijene bağımlı ve oksijene bağımlı olmayan olarak iki gruba ayrılabilir. VEGF oksijene bağımlı faktör iken, IGF-1 oksijenden bağımsız bir faktördür.

Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) –Oksijen ve Faz 1 PR:

VEGF oksijene duyarlı bir sitokin olup başlangıçta vasküler permeabilite faktörü, daha sonra da vasküler proliferatif faktör olarak isimlendirilmiştir[19,20]. Retinal neovaskularizasyon için VEGF'in gerekliliği ilk kez proliferatif retinopatilerde fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonrasında ortaya çıkarılmıştır[21]. Bu faktörün salınımı hiperoksiye bağlı olarak PR'nin ilk fazında baskılanırken, hastalığın 2. fazında retinal hipoksiye bağlı olarak sentezi artar ve retinal neovaskularizasyon oluşur. Prematüre bebeğin maruz kaldığı hiperoksi VEGF mRNA sentezinin inhibisyonuna ve VEGF salınımının azalmasına yol açarak normal vasküler gelişimi bloke eder ve immatür retinal kan damarlarında vazobliterasyon ve kayıp görülür.

Insulin Like Growth Factor(IGF) ve PR:

Retinal kan damarlarının gelişiminde VEGF ve oksijenin oynadığı önemli role rağmen hastalığın patogenezinde başka kimyasal mediatörlerin de görev aldığı bilinmektedir. VEGF inhibisyonu ile PR'nin 2. fazı tamamen inhibe edilememektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda hiperoksi PR'nin ilk fazında görülen vazobliterasyondan kesin olarak sorumlu tutulmaktadır fakat destek oksijenin kontrollü kullanılmasına rağmen hastalık düşük gestasyonel yaşa sahip bebekler yaşatıldıkça sorun olmaya devam etmektedir. Bu durum da prematüriteyle ilgili faktörlerin de hastalıkta etkili olduğunu düşündürmektedir.

Insulin Like Growth Faktör 1 (IGF) ve Faz 1 PR:

IGF 1 ve 2 hamilelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişimi için oldukça önemlidir. İlk trimesterde embriyolojik sıvılarda bulunan bu hormonların düzeyi 3. trimesterde belirgin bir biçimde artış göstermektedir. Fetal kordosentezlerde gestasyonel yaş ve fetüsün boyutları arttıkça özellikle IGF-1 konsantrasyonunun (IGF 2 ile kıyaslandığında) arttığı gösterilmiştir[22,23,24,25]. 3.trimesterin erken dönemlerinde gerçekleşen prematüre doğumlar sonrasında bebeklerin serumlarında maternal kaynaklı IGF -1 düzeylerinde azalma görülür. Prematüre bebekler termlerle kıyaslandığında yeterli miktarda IGF-1 sentezleyemezler ve bu nedenle prematüre bebeklerde doğum sonrası IGF-1 düzeylerindeki artış oldukça yavaş seyreder. Bu durum prematüre bebeklerdeki asidoz, hipotroksinemi, sepsis ve beslenme problemleri ile açıklanabilir. Erken neonatal dönemde IGF-1'in yetersizliği vasküler gelişimde bozukluk (faz 1) ve takip eden retinal proliferasyonla karakterizedir.

Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) –Oksijen ve Faz 2 PR:

Birinci fazda görülen vazoobliterasyon ve takip eden hipoksi sonrasında, retinada 12 saat içinde VEGF mRNA sentezinde artış görülür. Artmış sentez neovaskularizasyon oluşumuna kadar devam eder. Bu reaksiyonlar ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakada astrosit ve müller hücrelerinde gerçekleşir.PR olan bir bebekte artmış VEGF konsantrasyonları tespit edilmiştir[26]. PR için yapılan hayvan deneylerinde VEGF'in, anti-VEGF'lerle inhibisyonunun retinal neovaskularizasyonu engellediği gösterilmiştir [27,28].

Insulin Like Growth Factor 1 (IGF) ve Faz 2 PR:

IGF-1'in rolü PR'nin proliferatif fazının oluşturulduğu farede gösterilmiştir. Faredeki retinal neovaskularizasyonda, IGF-1 reseptör antagonisti ile VEGF cevabı etkilenmeden gerileme görülmüştür [29].

d-Sınıflandırma

Özellikle son 3 dekada hastalıkla ilgili çok önemli gelişmeler ortaya konmuştur. Bu gelişmelerin ışığında, ilk tanımlandığı yıllarda sadece geç skatrisyel sekeli teşhis edilebilen

hastalığın, akut fazları da teşhis edilebilir olmuştur. Bu nedenle geçmişte hastalığın sınıflandırmasında kullanılan Reese ve diğer sınıflandırma sistemleri, hastalığın artık günümüzde rahatlıkla teşhis edilebilen erken evrelerini sınıflandırmakta yetersiz kalmıştır[30]. Hastalığın sınıflandırılması 1984 yılında kabul edilen ve 1987 yılında geliştirilen ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yapılmaya başlanmıştır[31,32]. En son olarak 2005 yılı Temmuz ayında uluslararası sınıflandırmanın düzeltilmiş şekli yayınlanmıştır. Bu son şekil orjinal ICROP sınıflandırmasını ve 6 ülkeden 15 oftalmolog tarafından oluşturulan değişiklikleri içermektedir[33].

Uluslararası sınıflandırma sistemi aşağıda belirtilen 3 klinik parametreyi temel almaktadır:

1-Hastalığın yerleşim durumu (zon)

2-Hastalığın vasküler proliferasyon derecesi (evre)

3-Hastalığın yayılım derecesi (saat kadranı)

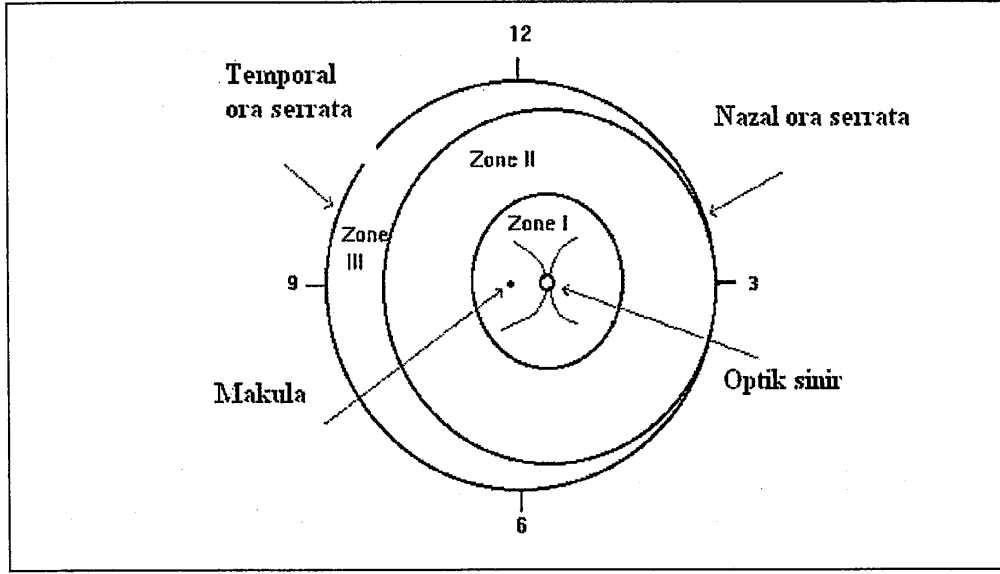
Ayrıca sınıflandırma sisteminde dilatasyonu ve tortuositesi artmış damarların varlığı veya yokluğu da dikkate alınmış ve bu durum plus hastalığı adıyla belirtilmiştir.

1- Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye(zon) ayrılmaktadır:

Zon 1: Merkezi optik disk olan, yarıçapı disk makula mesafesinin 2 katı olan dairesel bir alandır.

Zon 2: Zon 1 sınırından başlayan, nazalde ora serrataya temporalde anatomik ekvatora uzanan dairesel bir alandır.

Zon 3: Temporal ora serratada sonlanan yarımay şeklinde alandır.



Şekil 1: Prematüre retinopatisi; hastalığın zonlarının şematik gösterilmesi

Hastalığın tanımlanması yapılırken, damarlar tüm sektörlerde zon 2 bölgesine ulaşına kadar zon 1, zon 3 bölgesine ulaşına kadar zon 2 PR olarak adlandırılır. Ayrıca zon 2 ve zon 3 ayırımında temporal sınır çok güvenilir olmayıp ayırımı nazal sınıra göre yapmak daha uygun olur. Zon 2 sınırı nazalde ora serrataya kadar uzanan bir çember olup, pratikte nazalde zon 3 yoktur, sadece oblik nazal kadrantlarda zon 3'ün ufak bir dilimi mevcuttur. Eğer nazalde PR tespit edilirse, pratik olarak bu zon 3 PR değildir. Öte yandan eğer damarlar nazalde ora serrataya kadar ulaşmış ve nazalde PR yok ama temporalde var ise o zaman PR zon 3'tedir

2-Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak 5 evreye ayrılmaktadır:

Evre 1 (Demarkasyon Hattı): Öndeki avasküler retina bölgesi ile arkadaki vasküler retina bölgesini birbirinden ayıran ince beyazımsı bir çizgidir. Retina düzlemi içinde bulunan bu çizginin arkasında anormal dallanma gösteren küçük damarlar mevcuttur.

Evre 2 (Ridge): Demarkasyon hattının yükseklik genişlik ve hacim kazanması ile karakterizedir. Ridge arkasında yeni, küçük damar kümeleri görülebilir.

Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon): Ridge'e tutunan fibrovasküler dokunun vitreus içine doğru ilerlemesi ile karakterizedir. Ridge bu evrede ikinci evreye

göre daha düzensizdir. Bu evre ekstraretinal fibrovasküler dokunun büyüklüğüne göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 alt gruba ayrılır.

Evre 4(Subtotal Retina Dekolmanı): Bu evre retina dekolmanı ile karakterizedir. Dekolman sıvı veya efüzyona bağlı olarak eksüdatif ya da fibrovasküler dokunun traksiyonuna bağlı olarak traksiyonel tarzda olabilir. Regmatojen retina dekolmanı nadir olup, lazer veya kriyoterapi sonrası geç dönemde gözlenir. Evre 4 iki alt gruba ayrılır.

Evre 4a- Retina periferinde görülen makulayı (ekstrafoveal) içine almayan, konkav traksiyonel tipte retina dekolmanıdır. Dekolman retinayı 360° içine alacak şekilde çepeçevre ya da 360° den daha az olacak şekilde segmenter olabilir.

Evre 4b- Dekolman posteriora doğru ilerleyerek foveayı da içine alırsa evre 4b olarak sınıflandırılır.

Evre 5(Total Retina Dekolmanı): Huni şeklinde total retina dekolmanının görüldüğü evredir. Huninin ön ve arka kısmının açık veya kapalı olmasına göre 4 alt gruba ayrılır. En sık açık açık tünel tipinde retina dekolmanı görülmekle birlikte sıklık sırasına göre kapalı kapalı, anterioru açık posterioru kapalı ve en az olarak ta anterioru kapalı posterioru açık tünel tipinde retina dekolmanı görülür.

| <u>Anterior</u> | <u>Posterior</u> |
|-----------------|------------------|
| Açık | Açık |
| Kapalı | Kapalı |
| Açık | Kapalı |
| Kapalı | Açık |

Evre 5'teki bu anatomik sınıflandırma vitreoretinal cerrahide önem kazanmaktadır.

3-Hastalığın yayılım derecesi ve genişliği ise 1-12 arası saat kadrantları veya 30° 'lik sektörlerle ifade edilir. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadrantı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Yayılım devamlı veya kesintili olabilir.

Hastalığın tanımlanmasında kullanılan diğer terimler ise aşağıda ifade edilmektedir.

Preplus Hastalık: Posterior polde plus hastalık kriterlerine göre yetersiz fakat normalden daha fazla arteriyel tortuosite artışı ve venöz dilatasyon olması.

Plus Hastalık: Arka kutup damarlarında en az 2 kadranda arterlerde tortuosite artışı ve venlerde dilatasyon olması, vitreus hemorajisi ve bulanıklığı, iris damarlarında genişleme ve kıvrımlanma artışı, pupil reaksiyonlarında azalma plus hastalık olarak ifade edilir. Herhangi bir evrede plus hastalığı görülebilir. Evrenin yanına + veya - işareti

koyularak varlığı veya yokluğu belirtilir. Plus hastalık mevcudiyetinde PR progresyonu hızlı olur.

Agresif Posterior ROP: Rush hastalığının bir formu olup, posterior lokalizasyonda görülen hızlı, şiddetli ve nadir bir hastalıktır.

Aşağıdaki terimler CRYO-ROP ve ET-ROP çalışmasında tanımlanmış olup tedavi endikasyonu ve tedavinin sonuçları değerlendirilirken göz önünde bulundurulmaktadır.

Treshold (Eşik) Hastalık (Tedavi evresi): Zon 1 veya Zon 2'de plus hastalık varlığında ardışık 5 saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranı boyunca evre 3 hastalık görülmesi eşik hastalık olarak ifade edilmektedir. Eşik hastalık tespit edilen bebekler 72 saat içinde periferik ablatif tedaviye alınmalıdırlar.

Pre-treshold (eşik öncesi) hastalık:

Zon 1: Herhangi bir evre

Zon 2: Evre 2 ve plus hastalık birlikteliği veya treshold kriterlerinin hepsini kapsamayan evre 3

Pre-treshold Sınıflaması (ETROP çalışmasında tanımlanan): Tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 alt gruba ayrılır.

a-Tip 1 (yüksek riskli pre-treshold):

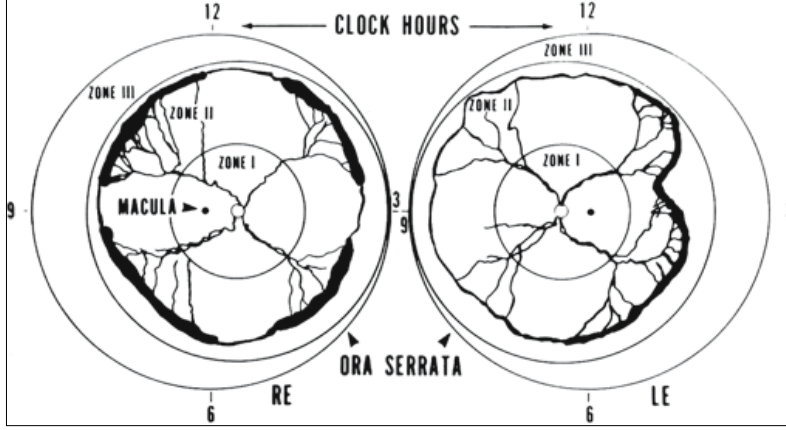
Zon1: Plus hastalığın bulunduğu herhangi bir evre veya plus hastalığın eşlik etmediği evre 3

Zon2: Plus hastalıkla birlikte olan evre 2 veya evre 3

b - Tip 2 (düşük riskli hastalık):

Zon1: Plus hastalığın eşlik etmediği evre 1 veya evre 2

Zon 2: Plus hastalığın olmadığı evre 3



Şekil 2: Evre 3 ile birlikte plus hastalık varlığında, zon 1 veya zon 2'de ardışık 5 saat kadranı veya aralıklı 8 saat kadranını içine alan neovaskülarizasyon

e-Risk Faktörleri

1980'lerde yapılan birçok çalışma PR insidansının gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olduğunu göstermektedir[34]. CRYO-ROP çalışmasında düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, beyaz ırk, çoğul doğum, hastane dışı doğum gibi faktörler treshold hastalık gelişimi için artmış risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir [35]. Bu risk faktörleri dışında oksijen tedavisi, hiperkarbi, ışık maruziyeti, prostaglandin salınımı, anemi, kan transfüzyonu, serum demir düzeyinin yüksekliği, metabolik asidoz-alkaloz, sepsis, metil ksantin tedavisi, E vitamini, magnezyum, selenyum ve bakır eksikliği, beta bloker kullanımı, Candida albicans koryoretiniti, patent ductus arteriosus (PDA), intraventricüler hemoraji (IVH), bronkopulmoner displazi (BPD), hyalin membran hastalığı, respiratuar distres sendromu (RDS), pnömotoraks, perinatal asfiski, uzamış renal yetmezlik, nekrotizan enterokolit, koryoamnionit, uzamış total parenteral beslenme, 7 günden fazla ventilasyonda kalma, düşük APGAR skoru, fototerapi, postnatal ağırlık artışının az olması, maternal kanama-eklampsi ve in vitro fertilizasyon gibi risk faktörleri suçlanmaktadır [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65]. Bu faktörlerin çoğunun genel durumu kötü olan bebeklerde bulunması ya da değişik hastalıklar için uygulanan tedavi ile ilişkili olması nedeniyle prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörlerinin saptanması zordur. Örneğin; dolaşım desteği gereken bebeklerde dopamin kullanılmakta ve her iki faktör de PR gelişiminde suçlanmaktadır. Oksijen destek tedavisi 1950'den beri PR gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilse de, verilen oksijen tedavisinin konsantrasyonu veya süresi

ile hastalık şiddeti arasında ilişki kurulamamaktadır. PR oksijen destek tedavisinin yokluğunda da görülmüştür. STOP-ROP çalışma grubu; klasik oksijen tedavisine nazaran oksijenin kontrollü olarak verilmesinin threshold hastalık gelişme oranını düşürdüğünü bildirmiştir. Oksijen hem prematüre retinopatisinin nedeni hem de tedavisi gibi görünmektedir. İmmatür damarlarda ilk hasardan sonra hızla gelişen retina hipoksik kalır ve metabolik ihtiyaç artar. Vaka serileri ve hayvan modelleri; oksijen desteğinin hipoksiyi düzeltebileceğini öne sürmüştür. Hiperoksiyi takip eden hipoksi epizodlarının, arteriyel oksijen düzeylerinde dalgalanmalar yaratarak retinopati oluşumunu arttırdığını göstermiştir[66,38, 42, 46,65]. Işık maruziyeti PR için olası bir risk faktörü olarak araştırılmıştır. Işık, serbest radikal üretiminin artmasına yol açarak, antioksidan savunması eksik olan prematüre retinasında aşırı bir yüke yol açabilir. Multisentrik randomize bir çalışma olan LIGHT-ROP çalışmasında, doğumdan sonra göze gelen ışığı bloke etmek için gözlük takılan bebeklerle, bebek odasının ışığına maruz bırakılan bebeklerde PR insidansı ve şiddeti açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Prematüre retinopatisi gelişiminde genetik faktörünün de rol oynadığı düşünülmektedir. Çeşitli gelişmiş toplumlarda şiddetli prematüre retinopatisi sıklığının farklı olması genetik bileşenin rolünü desteklemektedir. Familial eksüdatif vitreoretinopati olgularında ileri evre prematüre retinopatisiyle benzer fenotipik özellikler olduğu saptanmıştır.

f-Ayırıcı Tanı:

Prematüre retinopatisinde ayırıcı tanı hastalığın bulunduğu evreye göre değişir. Erken evrede retinada vasküler değişikliklere yol açan hastalıklar, ileri evrelerde ise lökokoriye sebep olan hastalıklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın klinik görünümü ve anamnez, tanının koyulmasında oldukça önemlidir. PR olan bebeklerde tipik olarak prematürite, düşük doğum ağırlığı ve değişen miktarda oksijene maruz kalma söz konusudur. Herhangi bir herediter patern söz konusu değildir. Ancak zamanında takip altına alınmayan ve retinal vaskülarizasyon durumu değerlendirilmeyen lökokori geliştirmiş bebekler ayırıcı tanıda önem kazanır.

Familial Eksüdatif Vitreoretinopati: X'e bağlı, otozomal dominant ve otozomal resesif geçebilen, periferik retinayı etkileyen bir hastalıktır. Vakaların %80'i

asemptomatiktir. Her iki göz etkilenir, fakat genellikle asimetriktir. Hastalığa sahip bireylerin retina damarlarında, temporal ekvatorunda dantel tarzında ani olarak kesinti görülür. Avasküler alanın posteriorundaki kapiller yatakta belirginleşme, dilatasyon artışı ve neovaskülarizasyon görülür. Prematüre retinopatisine benzer şekilde, genellikle temporal periferde eleve fibrovasküler skar oluşumu görülebilir, fakat hastalığa sahip bireylerde prematüre doğum ve antenatal oksijen tedavisine ait hikaye yoktur. Fibrovasküler skarın organizasyonu sonucu traksiyon görülebilir. Subretinal eksudalar etkilenen gözlerin %10'unda görülebilir. %4-30 oranında retina dekolmanına rastlanmaktadır. İlk dekada görülen retina dekolmanları traksiyonelken, yaşamın ikinci dekadında görülen retina dekolmaları regmatojendir. Hastaların %50'sinde ektoptik maküla bulunabilir, pozitif kappa açısı ve şaşılık görülebilir. Vitreusta tespit edilebilen patolojik bulgular ise retina dekolmanına yol açabilen vitreus bantları ile birlikte arka vitreus dekolmanı, avasküler retina üzerinde kalın vitreus membranıdır. Etkilenen hastaların %50'sinden fazlasında vitreus patolojisine rastlanmaz. Daha hafif, asemptomatik vakalarda ise, retinanın temporal periferinde yaşam boyu belirti vermeyen ve komplikasyon yaratmayan avasküler alan mevcuttur. Tanı tipik klinik bulgular, pozitif aile hikayesi, belirgin prematürite olmayışı ve diğer olası periferik retinal patoloji nedenlerinin ekarte edilmesine dayanır. Avasküler alanların tespitinde fluorescein anjiyografi ve indirekt oftalmoskopi faydalı olur.

Incontinentia Pigmenti(Bloch-Sulzberger Sendromu): X'e bağlı dominant geçiş gösteren ve kız çocuklarında görülen bir hastalıktır. Hastalık erkeklerde öldürücüdür. Periferik retinal damar gelişimi zayıftır ve normal-anormal damar bileşkelerinde arteryovenöz anastamozlar, mikrovasküler anomaliler ve neovaskülarizasyon gelişebilir. Vitreus hemorajisi, retinal yırtıklar ve retina dekolmanı oluşabilir. Incontinentia pigmenti hastalarının üçte birinde katarakt, şaşılık, optik atrofi ve foveal hipoplaziyi içeren oftalmolojik bulgular vardır. Ayrıca hastalığın oftalmolojik bulgularına ek olarak nörolojik, dental ve dermatolojik bulguları da mevcuttur. Bebekte daha sonra pigment olmayan alanlara dönüşen cilt kabarcıkları görülür. Santral sinir sistemi bulguları ise spastik paralizi ve mental retardasyonu içermektedir.

X'e Bağlı Juvenil Retinoskizis: Erkeklerde görülen ve her zaman bilateral olan bir hastalık olup taşıyıcı bayanlarda patolojik bulguya rastlanmaz. Hastalık hayatın erken dönemlerinde ortaya çıkan bir vitreoretinal distrofidir. En tipik klinik bulgusu 5-10 yaşlarında kendini gösteren ve etkilenen tüm hastalarda ortaya çıkan foveal skizis ve etkilenen vakaların yaklaşık yarısında görülen periferik retinal lezyonlardır. Bisiklet tekerleği paterninde radial strialar şeklinde dizilmiş küçük kistoid boşluklar makulopatinin tipik görüntüsünü oluşturmaktadır. Optik disk başında çekilmiş damarlar ve vitreus tülleri görülebilir. Hastalara ERG yapıldığında b dalgasındaki azalma tanı koydurucudur. İlerleyici makülopati ve komplikasyonlar nedeni ile görsel prognoz kötüdür.

Retinoblastom: İmmatür retina hücrelerinden kaynaklanan primer malign intraoküler bir tümör olup, en sık görülen belirtisi lökokoridir. PR %80 oranında bilateral ve simetrik iken, retinoblastom %70 oranında tek taraflı görülür. Bilateral görülen retinoblastom vakaları ise sıklıkla asimetriktir. Retinoblastom genellikle miadında doğmuş bebeklerde görülürken, prematüre retinopatisi miadından önce doğmuş bebeklerde görülür. Retinoblastomda pozitif aile öyküsü olabilirken, prematüre retinopatisinde böyle bir hikaye yoktur. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi retinoblastomun solid kitlesi ile prematüre retinopatisine ait dekolman ve vitreoretinal membran kitlesi ve diğer ayırıcı tanıya giren hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapılmasını sağlar.

Persistan Hiperplastik Primer Vitreus: Persistan fetal vasküler sendrom da denilen ve hyaloid vasküler sistem ve primer vitreusun gerileyememesi sonucu gelişen nadir konjenital bir anomalidir. Retrolental yoğun membranla birlikte görülen lökokori ve/veya retina dekolmanı en ciddi belirtisidir. Katarakt, dar açılı glokom, ftizis bulbi, mikroftalmi, mikrokornea, traksiyonel retina dekolmanı, retinal displazi, optik sinir hipoplazisi, lökokori hastalığa bağlı olarak gelişebilen diğer oftalmik patolojik bulgulardır. Tanı genellikle klinikle koyulur. Arka segment muayenesinde vitreus membranı ve hyaloid arter kalıntısını içeren sap şeklinde bir yapı görülür. Kural olmamakla birlikte genellikle tek taraflıdır. Prematüre retinopatisi ise sıklıkla bilateral olarak görülür. Ayrıca hastalıkta prematüre doğum ve pozitif aile hikayesi mevcut değildir. Mikroftalmi diğer lökokori ile seyreden hastalıklarda sıklıkla görülmez. Ultrasonografi ve BT hastalığın ayırıcı tanısında kullanılır.

Konjenital katarakt: Unilateral ya da bilateral olabilir. Pozitif aile hikayesi veya sistemik hastalıklarla birlikte görülebilir. Lökokori ile presente olur. Ayırıcı tanıda ultrasonografi faydalıdır.

Norrie Hastalığı: X'e bağlı resesif geçiş gösteren, nadir görülen retinal dispazi sendromudur. Mental retardasyon ve koklear sağırılık ile ilişkili konjenital infantil körlüğe yol açan bir hastalıktır. Gözde, vitreoretinal displazi, retina dekolmanı, vitreus kanaması ve retrolental beyaz kitle oluşumu gözlenir. Sonunda katarakt gelişir. Norrie hastalığında görülen lökokori PR'nde görülenden daha erken ortaya çıkar. Hastalık prematürite ile ilişkili değildir.

Bu hastalıklardan başka oküler toksokarya, intermediet üveit, atipik Coats hastalığı, orak hücreli anemi, koroid kolobomu da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

g-Tedavi

Prematüre retinopatisi tedavisi kabaca 3 kategoriye ayrılır: profilaktik, durdurucu ve düzeltici tedaviler.

Profilaktik tedavide amaç, PR gelişimine veya en azından şiddetli PR gelişimine engel olmaktır. Durdurucu tedavide ise ciddi görsel sekel gelişmeden akut PR doğal seyri değiştirilmeye çalışılır. Düzeltici tedavide ise retina dekolmanı gibi anatomik problemler görmeyi düzeltmek için onarılır.

1- Profilaktik tedavi : 1954 yılından beri uygulanmakta olmasına rağmen günümüzde hala etkinliği ispatlanmış bir metod bulunmamaktadır. PR gelişimi ile inspire edilen oksijen arasındaki ilişkinin ortaya koyulması ile, oksijen kısıtlaması sonrası PR sıklığında azalma saptanmıştır. Yıllar boyunca oksijen desteğinin çok dikkatli uygulanması ile şiddetli PR sıklığında belirgin azalma elde edilmiştir.

Oksidasyon ile hücresel hasar gelişimin PR'nde ortaya koyulması ile serbest radikal üretimi ve hasarına engel olmak teorik olarak mümkündür. Diyet ile alınan E vitamini antioksidan özelliğe sahip olup, E vitamini serbest radikalleri nötralize eder. Prematüre bebeklerde doğumdaki plesanta permeabilite faktörün etkisi ve düşük plazma lipid ve protein seviyeleri nedeni ile erişkin dönemde 1-3 mg/dl seviyesinde bulunan E vitamini 0.4mg/dl seviyesindedir. Lipidde çözünen E vitamini, hücre membranına saldıran serbest oksijen radikallerini nötralize eder. E vitamini çoklu doymamış yağ asidinden zengin

beyin, göz gibi dokular için çok önemlidir. Ancak E vitamininin immatür retinaya ulaşması geç gerçekleşir. Matür retinaya göre immatür retinada E vitamini düzeyi özellikle avasküler retinada daha düşüktür. Bunun nedeni kısmen fonksiyonel transport sistemlerindeki eksikliklerdir. E vitamininin derin retina tabakalarına transferini sağlayan interstisyel retina bağlayıcı protein (IRBP) 28-32. gestasyonel haftadan sonra işlev görmeye başlamaktadır.

Hittner ve Kretzer ileri evre akut PR tedavisinde E vitamininin farmakolojik düzeylerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmadan sonra farmakolojik dozda E vitamininin etkinliği tartışılmaya başlanmış ama tedavinin olası komplikasyonları nedeni ile kullanımı konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Yüksek doz E vitamini kullanımının sepsis ve NEC gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabileceği bildirilmiştir[67,68]. Johnson ve arkadaşları farmakolojik dozda E vitamininin risk-fayda oranının yüksek bulunması nedeni ile orta ve ileri evre PR tedavisinde uygulanabilmesi için daha fazla çalışmaya gerek olduğu fikrini desteklemektedirler. Clement ve arkadaşları ise çalışmalarında E vitamini tedavisinin PR profilaksisinde faydalı olmadığını, fakat şiddetli evre 3 plus hastalık sıklığını azalttığını göstermiştir. 1986 yılında A.B.D. Tıp Enstitüsü Ulusal Bilimler Akademisi E vitamini profilaksisinden yarar ya da zarar geleceğine dair kesin kanıt olmadığı sonucuna varmıştır[69].

Prematüre bebeklerde solunum sıkıntısını önlemek ya da tedavi etmek amacı ile kullanılan suni ya da doğal sürfaktanın da prematüre retinopatisi üzerine etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Sürfaktan kullanımının herhangi bir etkisinin bulunmadığını savunan yazarlar çoğunluktadır [70,71,72]. Sürfaktanın en azından skatrisyel PR gelişimine engel olduğunu savunan yazarlar da mevcuttur [73].

STOP-ROP Çalışması: Multisentrik STOP-ROP çalışmasında pre-threshold hastalığa sahip hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubuna oksijen saturasyonu %96-99 olacak şekilde destek oksijen tedavisi uygulandı. Destek oksijen tedavisi alan grupta %48.5 oranında threshold hastalıktan prethreshold hastalığa gerileme olduğu görüldü. Destek oksijen tedavisi almayan grupta ise bu oran %40.9 olarak tespit edildi. Oranlar arasındaki bu fark anlamlı olarak kabul edilmedi. Çalışmada destek oksijen tedavisi alan grupta threshold hastalığa ilerleme süresi uzamış olarak tespit edilmekte ve destek oksijen tedavisinin negatif etkileri ise kronik akciğer hastalığında kötüleşme ve hastanede kalma süresinde uzama olarak ifade edilmektedir. Gaynon ve ark. ve Seiberth ve ark.'nın yaptığı

çalışmalarda destek oksijen tedavisi alan hastalarda threshold hastalık insidansında azalma tespit edilmiştir[74,75]. Günüümüzde destek oksijen tedavisine ilişkin herhangi bir genelleme yapılamamaktadır.

LIGHT-ROP Çalışması: Işık maruziyeti sonrasında fazla miktarda serbest radikal ortaya çıkmaktadır. Multisentrik, randomize bir çalışma olan LIGHT-ROP çalışması, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde işığa maruz kalan bebeklerde artmış PR insidansını tespit etmeye yönelik bir çalışmadır[76]. Bu çalışmada pematüre doğan bebeklere doğduktan sonraki 24 saat içinde işıktan koruyan gözlükler takılmıştır (görülebilir işığı%97, UV işığı %100 oranında baskılayan). Gözlükler ilk fundus muayenesinin yapıldığı postnatal 4. hafta ya da 31. postmenstrual haftaya kadar bebeklere takılmıştır. 410 hastayı içeren bu çalışma işık maruziyetinin azaltılmasının yüksek riskli bebeklerde PR insidansını azaltmayacağını göstermiştir.

2-Durdurucu Tedavi: şiddetli PR geliştiğinde periferik avasküler retinanın ablasyonuna dayanan bir tedavi şeklidir. Kriyoterapi veya lazer fotokoagülasyon tedavisi ile yapılır. Bu tedavi diabetik retinopati tedavisi ile benzerlik gösterir. Kriyoterapi veya LFK ile perifer retinanın ablasyonu iskemik retinanın ortadan kalkmasını sağlar, vazoproliferatif maddelerde(VEGF gibi) azalmaya neden olarak akut neovaskülarizasyonda gerilemenin hızlanmasını sağlar. Ayrıca koryoretinal adhezyon yaratarak etkili olabilir.

a-Kriyoterapi: Kriyoterapi, PR tedavisinde ilk defa 1971 yılında Japonlar tarafından kullanılmaya başlanmış ve ilk kez Ben Sira tarafından etkinliği savunulmuştur[3].

Tedavi Tekniği: Transkonjunktival olarak topikal, lokal veya genel anestezi altında gerçekteştirilebilir. Tedavi öncesi pupilla dilate edilir. Posterior yerleşimli hastalıklarda (zon 1 veya zon 2 posterior) kriyoterapinin yeterince uygulanabilmesi için konjunktiva insizyonu yapmak gerekmektedir. Ön segment değişiklikleri ya da vitreus hemorajisi nedeni ile fundusu seçilemeyen olgulara kriyoterapi uygulanamaz. Kriyoterapi tedavisi standart retinal prob, pediatrik prob veya katarakt probu ile yapılabilir. Ridge ön tarafında bulunan tüm avasküler retina bölgesine 360 derece kriyoterapi uygulanır. Uygulama kesintisiz olmalı ve üst üste binmemelidir. Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon alanlarının direkt tedavisinden kaçınılması gerekmektedir. İki dondurma işlemi arasında posterior segment kan akımının düzelmesi için bir süre beklenmesi gerekmektedir.

Genellikle 20-30 dakikalık zaman süresinde standart retinal prob ile ortalama 30-50 dondurma yapılır[77]. Daha küçük prob kullanıldığı takdirde daha fazla uygulamaya gerek duyulacaktır.

Uygulama sonrası bebek neonatalog tarafından gözetim altında bulundurulmalıdır. Gözler enfeksiyon belirtileri yönünden günlük olarak muayene edilmelidir. Postoperatif topikal tedaviye gerek duyulduğuna dair kanıtlanmış bilgiler bulunmasa da, topikal antibakteriyel bir ilaç kullanmak akıllıcadır. Erken postoperatif periyotta posterior sineşi ciddi bir problem olmasa da midriatik ajan ile pupilla dilatasyonu faydalı olup, ağrının giderilmesini de sağlamaktadır. Müdahaleyi takip eden 5-7. günler içinde atlanmış bölgelerin varlığının araştırılması için fundus muayenesi gerçekleştirilir. Eğer atlanmış alanlar persistan plus hastalığı ile ilişkili olarak ridge bölgesinin yakınında ise ve aynı kadranda ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonda progresyon veya segmental sıg bir dekolman tespit ediliyorsa tedavi edilmemiş avasküler retina bölgesinin tedavi edilmesi gerekir. Kriyoterapi sonrası plus hastalıkta birkaç gün içinde, ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonda ise 10-21 gün içinde gerileme gözlenir.

Kriyoterapi, CRYO-ROP Çalışması ve Sonuçları:

Kriyoterapi tedavisi ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmış ve değişik görüşler bildirilmiştir. Ben Sira ve arkadaşları aktif retinopatili 9 hastanın 18 gözünde avasküler alana kriyoterapi uygulamışlar ve tüm gözlerde regresyon görüldüğünü bildirmişlerdir[78]. Hindle hem ridge bölgesine, hem de avasküler alana kriyoterapi uyguladığı çalışmasında başarılı sonuçlar bildirmiştir [79]. Bununla birlikte PR tedavisinde kriyoterapinin etkinliği ile ilgili farklı sonuçlar da bildirilmiştir [80,81,82]. Haris ve McCormick 10 hastanın 10 gözüne tedavi uygulamış ve tedavinin zararlı olmadığını fakat faydalı da olmadığını tespit etmişlerdir [80]. Kingham akut retrolental fibroplazili 12 hastanın 14 gözüne kriyoterapi uygulamış ve 2 gözde tedavinin gerekliliğini göstermiş fakat kalan 12 gözde ise tedavinin inefektif veya zararlı olduğunu ifade etmiştir [82]. Retinopatili gözlerde kriyoterapi ile gözlemi kıyaslayan randomize çalışmalar da mevcuttur [83]. Tasman ve arkadaşları bir gözüne kriyoterapi uygulayıp bir gözünü kontrol grubu olarak değerlendirdikleri bilateral simetrik evre 3 PR olan 28 hastada kriyoterapinin tedavisiz bırakılan gözlerle göre daha etkili sonuçlar verdiğini ifade etmiştir[83].

Kriyoterapinin etkinliği ile ilgili çelişen bu sonuçlar, hasta sayısının az olması, tedavi zamanlamasındaki farklılıklar, ortak klasifikasyon sisteminin yokluğu, kontrol grubunun yokluğu ve tedavi tekniğindeki farklılıklar gibi çalışmalardaki değişkenlerin çeşitliliği ile ilgilidir. Kriyoterapinin etkinliği konusundaki çelişkileri sona erdirmek ve bu tedavinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek için CRYO-ROP çalışması yapılmıştır. CRYO-ROP çalışması, Ocak 1986- Kasım 1987 yılları arasında 23 merkezden 1251 gramın altındaki 4099 bebeğin bir protokol dahilinde incelendiği prospektif, multisentrik ve randomize bir çalışmadır. Çalışmada bebekler 4-6. gestasyonel haftalarda değerlendirilmiş ve hastalık pretreshold seviyesine erişinceye kadar 2 hafta aralarla kayıt alınmıştır. Pretreshold seviyesindeki gözler ise hastalık gerileyene veya treshold seviyesine ulaşana kadar haftalık aralıklarla değerlendirilmiştir. Her iki gözünde treshold hastalık gelişen bebeklerin bir gözleri kontrol grubu olarak takip edilerek tedavi uygulanmamış, diğer gözlerine ise kriyoterapi uygulanmıştır. Tek gözlerinde treshold hastalık gelişen bebekler ise randomize olarak ya tedaviye alınmış ya da takip edilmiştir. Gözlerinde evre 4 hastalık gelişen bebekler ise çalışma dışına alınmıştır. 291 bebek treshold hastalık geliştirmiş ve kriyoterapi tedavisi için gruplara ayrılmıştır. 265 göze kriyoterapi uygulanmıştır. Kriyoterapiden 3-17 gün sonra, tedavi edilmemiş avasküler retina sahasının bitişiğinde persistan plus hastalığı mevcudiyeti olan 17 göze ek tedavi uygulanmıştır. Tedavi sonrası 3 ve 12. aylarda ayrıntılı fundus muayenesi yapılmış ön ve arka segmentlerin stereoskopik fotoğrafları alınmıştır

‘Olumsuz sonuç’ CRYO-ROP çalışma grubu tarafından;
Makulayı da içine alan retinal fold varlığı,
Zon 1’i kapsayan arka kutupta retina dekolmanı gelişimi,
Retrolental kitle gelişimi olarak tanımlanmıştır.

3. ayda kontrol grubunda %51.4 oranında olumsuz sonuç elde edilirken, bu oran tedavi edilen grupta %31.1 olarak tespit edilmiştir. 12. ayda yapılan muayene sonrasında ise kontrol grubunda olumsuz sonuç oranı %47.4 iken tedavi edilen grupta bu oran %25.7 olarak tespit edilmiştir.

3.5 yıllık takip sonrasında CRYO-ROP çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Sonuçlar şiddetli PR’nde kriyoterapi tedavisinin uzun dönem etkin ve güvenilir olduğu fikrini desteklemektedir [84].

Komplikasyonlar: Kriyoterapi sırasında saptanan oküler komplikasyonlar konjonktival subkonjonktival hemorajiler, konjonktival laserasyonlar, retinal, preretinal veya vitreus hemorajileri, geçici santral retinal arter tıkanıklığı, hedef sahanın dışının, optik sinir ve makulanın dondurulması, ambliopi, göz içi basıncında artış, preretinal membran oluşumu, gob perforasyonu, orbital duvar hasarı, görme alanında daralma olup, sistemik komplikasyonlar ise bradikari, taşikardi, aritmi, kardiyorespiratuar arrest, apne, siyanoz, hipoksi, geçici kan basıncı değişiklikleri ve nöbettir[85,86,87,88].

CRYO-ROP çalışma grubu tarafından kriyoterapi tedavisi sırasında gelişen komplikasyonlar aşağıdaki şekildedir[77,86].

| <u>Komplikasyon</u> | <u>Sayı</u> | <u>%</u> |
|---|-------------|----------|
| <i>Intraoperatif oküler komplikasyonlar</i> | | |
| Konjonktival/subkonjonktival hematom | 31 | 11.7 |
| Konjonktival laserasyon | 14 | 5.3 |
| Retinal/preretinal/vitreus hemorajisi | 59 | 22.3 |
| Geçici santral retinal arter tıkanıklığı | 1 | 0.4 |
| Hedef dokunun dışının dondurulması | 2 | 0.8 |
| Diğer | 2 | 0.8 |
| <i>Sistemik komplikasyonlar</i> | | |
| Bradikardi | 25 | 9.4 |
| Siyanoz | 3 | 1.1 |
| Nöbet | 1 | 0.4 |
| Diğer | 6 | 2.3 |

b-Lazer Fotokoagülasyon:

Lazer fotokoagülasyon akut prematüre retinopatisinin tedavisinde ilk kez 1967 yılında Nagata ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır [89]. Nagata bu amaçla xenon fotokoagülasyonu kullanmıştır. Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyonun kullanımı 1980'lerin sonlarında indirekt oftalmoskopun rutin kullanıma girmesi ile yaygınlaşabilmiştir. Geçmişte threshold hastalığın tedavisinde kriyoterapi standart tedavi yöntemi iken, 1980'lerin sonunda lazer fotokoagülasyon kullanılmaya başlanmış ve sonuçlarının en az kriyoterapi tedavisinin sonuçları kadar etkili hatta daha iyi olduğunun gösterilmesi üzerine günümüzde tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur [90, 91, 92, 93, 94,

95, 95, 96]. LFK tedavisi PR'nin erken döneminde günümüzde de tercih edilen tedavi yöntemidir. Lazer fotokoagülasyonun etkisi kriyoterapide olduğu gibi avasküler retinanın destrüksiyonuna dayanmaktadır. LFK'nın kriyoterapiye olan üstünlükleri aşağıdaki gibidir:

-Kriyoterapi uygulanmış gözlerde damarlarda distorsion görülme olasılığı daha fazladır [97,98].

-Kriyoterapi sonrası dondurulmuş retina bölgelerinde pigment epiteli ve koroidal kapiller tabakadaki atrofinin eşlik ettiği ince glial skar oluşumu görülür [99].

-Kriyoterapi ile kıyaslandığında LFK tedavisi ile iç retinal tabakalarda hasarlanma görülmez [93].

-LFK ile kıyaslandığında kriyoterapi tedavisi ile kan retina bariyeri daha çok hasar görür[93].

- Lazer tedavisinin Zon 1 hastalıkta kriyoterapiye üstünlükleri mevcuttur. CRYO-ROP çalışmasında Zon1 hastalıkta tedavi edilen grupta %75 oranında istenmeyen sonuç elde edilmiştir. Bu oran kontrol grubunda ise %91.7 oranında bulunmuş [85]. Capone ve arkadaşları Zon 1 threshold hastalığa sahip 17 hastanın 30 gözünü diod lazer ile tedavi ettikleri çalışmada 25 gözde (%83.3) iyi sonuç elde etmişlerdir [100].

-Lazer Çalışma Grubu kriyoterapi uygulanmış gözlerle kıyaslandığında LFK tedavisi uygulanmış gözlerde görmede belirgin artış olduğunu göstermiştir[97].

Landers ve arkadaşları argon lazer ile tedavi ettikleri ve 6 ay takip ettikleri threshold PR'ne sahip hastalarda %73 oranında başarılı sonuç bildirmişlerdir[101]. Mc Namara ve arkadaşları treshold PR'ne sahip hastalarda kriyoterapi ile lazer fotokoagülasyonun etkinliklerini kıyaslamışlar ve sonuçta LFK tedavisinin PR tedavisinde en az kriyoterapi kadar etkili olduğu sonucuna varmışlardır[93]. Çeşitli yazarlar da LFK ve kriyoterapi tedavisinin sonuçlarını karşılaştırmış ve LFK ile kriyoterapiye oranla daha iyi anatomik sonuç elde edilebileceğini ifade etmişlerdir[97, 98, 102, 95,103]. Pearce ve arkadaşları anatomik başarı oranının LFK sonrası %93, kriyoterapi sonrası %69 olduğunu, ancak LFK tedavisi yapılan olguların yaklaşık %60'ında, kriyoterapi yapılan hastaların ise sadece %33'ünde görme keskinliğinin normal sınırlar içinde olduğunu tespit etmişlerdir[95]. Yapılan bir başka çalışmada bilateral PR bulgusu bulunan gözlerde, bir göze kriyoterapi diğer göze ise LFK tedavisi uygulanmış ve hastalar 7 yıl takip edilmiştir. Ortalama geometrik görme keskinlikleri 20/33 olarak saptanmış ve ortalama refraksiyon

kusuru -6.5 D olarak belirlenmiştir. Kriyoterapi uygulananlarda ortalama geometrik görme keskinliği 20/133 ve ortalama refraktif hata ise -8.25 olarak belirtilmiştir[104]. Lazer ROP çalışma grubu tarafından treshold PR olan olgularda başarısız sonuç oranı kriyoterapi uygulananlarda %19, LFK uygulanan grupta ise %8 olarak saptanmıştır[105].

Lazer fotokoagülasyon tedavisinde dalga boyu 514 nm olan argon lazer ve dalga boyu 810 nm olan diod lazer kullanılmıştır. Diod lazer dalga boyu ve buna bağlı olarak absorpsiyon özellikleri nedeni ile, ayrıca taşınabilir olması nedeni ile argon lazere kıyasla daha çok tercih edilmektedir. Diod lazer argon lazere kıyasla 10.000 kat daha etkilidir. Diod lazer primer olarak koroid melanin pigmenti ve retina pigment epiteli tarafından absorbe edilir ve hemoglobinin tarafından edilmez iken, argon lazer hemoglobinin tarafından absorbe edilir. Bu nedenle tunica vasküloza lentis varlığında diod lazer tercih edilmelidir çünkü, diod lazer kan damarlarındaki hemoglobinin tarafından argon lazere göre daha az emilir ve daha az ısı üretimi meydana gelir ve bu nedenle diod lazer argon lazere göre daha az katarakt oluşumuna yol açar. Argon lazer iç ve dış retinal tabakalarında hasarlayıcı etki oluştururken, koroid üzerinde çok az etki yaratır.

Tedavi Tekniği: Genel veya lokal anestezi altında uygulanabilir. Yeterli pupilla genişliği elde edildikten sonra kapak spekulumu takılır ve global yön verilerek avasküler alana lazer uygulanır. Bu sırada lazer ışınının vaskülarize retina alanına, kornea, iris ve lense gelmemesine dikkat edilir. LFK tedavisinde saydam ortama ihtiyaç vardır. Ön segment değişiklikleri, katarakt, korneal bulanıklık ve vitre içi hemoraji gibi nedenler LFK tedavisine engeldir. Tedavi ridge kenarına yakın uygulanmalıdır. Lazer spotları arasında ¼ spot genişliğinden fazla aralık olmamalıdır. Perifere doğru gidildikçe lazer spotları arasında bir spot genişliği kadar aralık bırakılabilir. Toplam spot sayısı avasküler sahanın büyüklüğüne göre değişmekle birlikte ortalama 600-2000 arasında değişmektedir. Banach yaptığı çalışmada LFK tedavisinde birleşik ve dağınık lazer spotlarının etkinliğini karşılaştırmış ve her iki uygulama şeklinde de benzer ek tedavi oranının görüldüğünü ifade etmiştir. Bununla birlikte dağınık lazer spotları uygulananlarda % 29.4, birleşik lazer spotları uygulanan gözlerde ise %3.6 oranında retina dekolmanı geliştiğini bildirmiştir[77]. Fallaha ve arkadaşları uyguladıkları LFK tedavisinde bazı hastalara birleşik bazı hastalara ise birleşige yakın lazer spotları uygulayarak yaptıkları tedavilerinde, her iki tedavi şeklinde benzer oranda yan etki bildirmişlerdir. Zon 1 ve posterior zon 2 olgularında bu

oran %30 olup, anterior zon 2 hastalarında ise %16 olarak bildirilmiştir. Yine Fallaha ve arkadaşları bu çalışmalarında ftizis bulbi riskinin birleşik lazer spotları uyguladıkları hastalarda daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir[86,106].

Tedavi sonrası ilk haftada, tedavisiz bırakılmış retinal alanların mevcudiyetini tespit etmek için fundus muayenesi yapılır. Plus hastalık bulgularında ve fibrovasküler proliferasyonda regresyon gözleninceye kadar haftalık kontroller yapılır. Gerileme olunca rutin takipler yapılır. Tedavi sonrası iki haftaya rağmen regresyon gelişmezse tedavi tekrarlanır.

Komplikasyonlar:

Kriyoterapide olduğu gibi LFK tedavisi sırasında da çeşitli komplikasyonlar meydana gelebilir:

-Tedavi sırasında skleral depresyona bağlı bradikardi gelişebilir.

-Tedavi sonrası hafif konjonktival hemoraji gelişebilir ancak kriyoterapiye göre daha az ön segment komplikasyonlarına sahiptir.

-İris, kornea ve lenste termal yanıklar oluşabilir.

-Lazer tedavisi sırasında saat 3 ve 9 meridyenlerinde bulunan uzun posterior silyer arter hasarı, ön segment iskemisi ve ön segment hasarına (korneal opasifikasyon, pupiller membran, sıg ön kamara, posterior sineşi, katarakt, hifema) neden olabilir [106, 107,108].

-Lens opasiteleri oluşabilir. Direkt ısı etkisine bağlı olarak gelişen küçük fokal lens opasiteleri spontan olarak gerileyebilir. Persistan tunika vasküloza lentisin lazer ablasyonunda ise lens total olarak opaklaşır.

-Lazer fotokoagülasyon tedavisi sırasında vitreus hemorajisi ve bruch membranı rüptürüne bağlı olarak koroidal hemoraji oluşabilir.

-LFK tedavisine bağlı görme alanında daralma riski kesin olarak ortaya koyulamamıştır.

-Panretinal fotokoagülasyon göz içi basıncını artırabilir. Göz içi basıncı yüksekliği koroidal efüzyona bağlı açığı kapanmasına ya da dışı akımda geçici azalmaya bağlı olarak görülebilir[109].

-Vitreus likefaksiyonu, vitreus membranı ve vitreoretinal adhezyon oluşumu ile vitreoretinal traksiyon oluşumuna yol açarak retinal yırtık ve dekolmana neden olabilir [108,110].

3-Düzeltilici Tedavi:

a-Dekolman Cerrahisi:

PR'nde görülen retina dekolmanı seröz ya da traksiyoneldir. Regmatojen retina dekolmanı ise tedavi edilen olgularda geç komplikasyon olarak görülmektedir. PR'nde oluşan seröz dekolmanın sebebi ekstraretinal fibrovasküler dokudan salınan seröz sıvının akümüasyonu, traksiyonel dekolmanın sebebi ise oluşan progresif fibröz proliferasyondur.

PR'nde 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.

-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 sağlamakta ve bu teknik günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Skleral çökertme uygulanacak olan gözler genellikle evre 4b veya hafif vitreus traksiyonuna sahip açık tünelli evre 5 gözlerdir. Evre 4a gözlerde tespit edilen dekolman spontan olarak yatışabileceğinden cerrahi, dekolman foveayı tutana kadar ertelenebilir[111], fakat cerrahinin zamanlaması hakkında bir fikir birliği yoktur.

Teknik: 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 mevcut ise veya daha evvel kriyoterapi uygulanmamış ise, ya da uygulanan tedavi yetersiz ise işlem sırasında avasküler retinaya kriyoablasyon yapılabilir. Gerekli görüldüğünde subretinal sıvı drenajı veya ön kamara parasentezi yapılabilir.

Komplikasyonlar: Ciddi komplikasyonlara sahip olması ve etkinliğinin kesin olarak ortaya koyulamaması nedeni ile skleral çökertme operasyonlarının 18 yaşından küçük hastalara uygulanması önerilmemektedir. Komplikasyonlar aritmiye bağlı ölümler, serklaj bantının sklera içine gömülmesi ve konjonktival hasar gelişimidir. Skleral çökertme uygulanmış gözlerde 12 diyoptriye kadar myopi gelişebilir. Serklaj bantı uygulanan gözlerde 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[111,112]. Bant çıkarıldıktan sonra myopide de gerileme görülebilir.

Skleral çökertme hastalığın evre 4'ten evre 5'e ilerlemesini önlemektedir. Greven ve Tasman evre 4b veya evre 5 hastalığa sahip 22 gözün 13'ünde (%59) anatomik başarı sağlamıştır. Anatomik başarı sağlanan hastaların 18 aylık takipleri sonrasında bu hastaların %40'ında $\geq 20/400$ vizyon elde etmişlerdir[111]. Noorily ve arkadaşları 15 hastaya skleral çökertme uygulamış ve 10'unda (%67) anatomik başarı elde etmişlerdir. Buna rağmen 10 hastanın sadece 2'si (%20) takip ve fiksasyon yeteneği kazanabilmişlerdir[114]. Çalışmalardaki anatomik başarıya rağmen fonksiyonel başarı istenilen düzeyde değildir. Postoperatif yetersiz görme keskinliğinin sebepleri tartışmalıdır. Bu olgularda intraventriküler hemoraji gibi nedenlerle oluşan serebral disfonksiyon önemli rol oynayabilir. Yine bu bebeklerde makulanın immatür olduğu ve gelişen retina dekolmanı nedeni ile fotoreseptörlerin ileri derecede hasar gördüğü düşünülebilir.

-Vitreoretinal Cerrahi: Eğer vitreus traksiyonu şiddetli ise ve özellikle arka kutbu da içeriyorsa retinayı yatıştırmak için skleral çökertme yeterli olmayacaktır ve vitrektomi gerekecektir. Günümüzde retina dekolmanı tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemi 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. Geçmişteki çalışmalar evre 5 hastalığa sahip bazı gözlerin preoperatif ışık persepsiyonunun olmayabileceğini göstermektedir. Bunu değerlendirmek için bu hastalara VEP yapılması gerekmektedir. Evre 5 hastalığa sahip gözlerde daha evvel bahsettiğimiz anatomik konfigürasyonlar operasyon sonrası anatomik sonuçları tahmin etmekte faydalıdır. Örneğin kapalı kapalı tünel tipi dekolman açık açık tünel tipi dekolmana göre daha kötü prognoza sahiptir. Evre 5 hastalıkta yaklaşım lensektomi-vitrektomi membran soyulması veya open sky vitrektomi şeklindedir. Open sky vitrektomi korneal opasitesi olan hastalarda tercih edilmektedir. 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 [115]. Gözlerin çoğunda tespit edilen vizyon ise $\leq 20/800$ '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[113]. Eğer cerrahi geç uygulanılırsa dekole retina displazik kalacak bu durumda anatomik başarı sağlansa bile fizyolojik başarı sağlanamayacaktır.

PR'nde vitrektomide iki yaklaşım bulunmaktadır:

-Kapalı vitrektomi

-Açık(open sky) vitrektomi

Her iki yönteminde kendine göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur.

Kapalı vitrektomi: İlk kez Treister ve Machemer tarafından tanımlanmış olup Charles, Trese ve DeJuan tarafından modifiye edilmiştir[116, 117, 118,119]. Bu teknik göz içi basıncının kontrol altında tutulabilmesi, dokularda daha az hasarlanma oluşması ve arka kutbun rahat seçilebilmesi gibi avantajlara sahip iken, retina periferinin iyi seçilememesi ve cerrahi aletlerin kolay manipüle edilememesi gibi dezavantajlara sahiptir. Bu teknikle lensektomi yapıldıktan sonra, selüler proliferasyonun ön plağı kaldırılır. Daha sonra arka hyaloid ve epiretinal membranlar temizlenir. Bunu sıvı ve gaz infüzyonu takip eder.

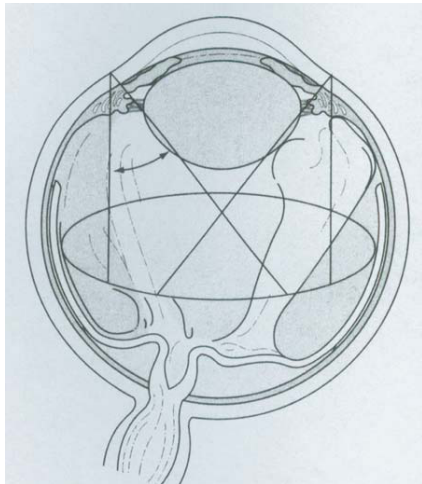
Charles bu teknikle %35 oranında anatomik başarı elde etmiştir. Ameliyat edilen gözlerin %15'inde yüzleri tanıyabilecek kadar görme keskinliği olduğunu bildirmiştir[3].

Açık (open sky) Vitrektomi: İlk kez Schepens ve Hirose tarafından tanımlanmıştır [120,121]. Perifer retinanın ve epiretinal membranların kolay görülebilmesi ve cerrahi aletlerin kullanım kolaylığı gibi avantajlara sahiptir ancak bu yöntemde göz içi basıncının kontrol altında tutulabilmesi ve arka kutup manipülasyonları zordur. Bu yöntemde kornea tamamıyla kaldırılarak ameliyat süresince kültür ortamında saklanır. Lens ekstraksiyonu yapıldıktan sonra dekole retina hunisini dolduran fibröz kitle ve membranlar blok olarak çıkarılarak arka kutbu yatıştırabilmek için hyalüronik asit enjekte edilir. En son olarak kornea tekrar yerine sütüre edilir.

Hirose ve Schpens open sky vitrektomi tekniği ile %38'lik anatomik başarı bildirmişlerdir[122]. Mc Pherson açık hunilerde %22, kapalı hunilerde ise %11'lik bir anatomik başarı bildirmiştir[9]. CRYO-ROP çalışması dahilinde olan ve evre 5 gelişmiş 58 bebekte vitrektomi uygulanmış, %28 anatomik ve %3 fonksiyonel başarı bildirilmiştir [123].

Lens koruyucu vitrektomi: Evre 4a hastalığa sahip olan gözlerde makula korunmuştur. Bu nedenle bu hastalığa sahip bireyler, retina başarılı bir şekilde yatırıldığında iyi bir görme keskinliğine sahip olabilirler. Eğer operasyon sırasında hastanın lense korunabilirse operasyon sonrası görülecek anizometriye bağlı ambliopi riski en aza indirilebilir ve bu da görsel prognozu artırır. Bu nedenle lens koruyucu vitrektomi, evre 4a hastalığa sahip bireylerde iyi bir seçenektir. Evre 4b veya evre 5 hastalığa sahip bireyler arasında, seçilmiş vakalarda da lens koruyucu vitrektomi uygulanabilir. Maguire ve Trese, 6 saat kadranından daha az retina lens teması mevcutsa bu prosedürün uygulanabileceğini ifade etmişlerdir[124]. Bu operasyon standart vitrektomi metodları ile kıyaslandığında anizometri ve buna bağlı ambliopi riskini en aza indirmektedir. Lens koruyucu vitrektomi operasyonu, lensektomi ve vitrektomiye göre lens ayrıldığı zaman ön traksiyonu daha az rahatlatır. Skleral çökertmeyle karşılaştırıldığında anatomik başarı oranı yüksektir [125,126,127].

Teknik: Bu teknik primer lensektomiye gerektirecek lens kapsül tutulumu olmayan gözlerde tercih edilmektedir. Yenidoğan lensinin oldukça geniş olması ve ön yerleşimli geniş membran varlığı nedeni ile mekanik olarak globa giriş sınırlıdır ve bu, prosedürün uygulanmasında zorluk yaratır. Lens koruyucu vitrektomi pars plana gelişmemiş olduğundan pars plicatadan uygulanır.



Şekil 3: Lens koruyucu vitrektomide pars plicatadan giriş bölgelerinin ve etkilenen ve vitrektomi yapılacak bölgenin şematik görünümü

2 portlu veya 3 portlu vitrektomi yapılabilir. 2 portlu vitrektomi tekniği küçük orbital boşluktaki göze rahat manipülasyon sağlar. Sklerotomiler limbusun yaklaşık 1.5 mm posteriorundan olacak şekilde pars plikatadan yapılır.

Capone ve Trese yaptıkları çalışmada bu teknik ile %90 oranında anatomik başarı bildirmişlerdir[128]. Hubbard ve arkadaşları ortalama 13 ay takip sonrasında %84 oranında anatomik başarı elde etmişlerdir[126].

Görüldüğü gibi teknik ne olursa olsun, ilerlemiş PR'nde anatomik başarıya rağmen fonksiyonel başarı oldukça düşük kalmaktadır. Bu nedenle PR'nde retina dekolmanının engellenmesi son derece önemlidir.

Vitreoretinal cerrahi evre 5 total retina dekolmanı, buftalmik göz, kornea opasitesi ve negatif ışık cevabı mevcut ise olumlu sonuç vermeyecektir. Diğer gözü iyi durumda olan bebeklerde vitreoretinal cerrahi tercih edilmemektedir[129,130,131].

h-Tarama ve Hasta Takibi:

PR'nin ilk tanımlandığı yıllarda progresyon gösteren olguların tedavi edilemez olduğu düşünülüyordu. Ancak zamanla, çeşitli tedavi uygulamalarıyla bu hastalığın kötüye gidişinin azaltıldığı ortaya koyulmuştur [77,132]. Buna rağmen, yine de bu hastalarda kötü görme keskinliğinin gelişebildiği görülmüştür. Bu kötü görme keskinliğinin nedeninin herhangi bir bakım hatası olmaması ve kalıcı körlük ve olası oftalmolojik problemlerin önlenmesi için riskli bebeklerin saptanıp standart tarama programlarına alınması gerekliliği ortaya çıkmıştır. PR taramasının esas amacı threshold hastalığa progresyon gösterme riski olan infantların saptanmasıdır. Hastalığı tararken amaç her bebeği incelemek olmamalı, bunun yerine özellik arz eden bebeklerin incelenmesi olmalıdır. Bu durumda hangi bebeğin risk altında olduğunu bilmek önemlidir. Aksi takdirde tarama doktor için son derece yorucu ve etkisiz olur, bebek için ise gereksiz stres faktörü yaratılmış olur. Optimal tarama programında en az sayıda yenidoğan tarama programına alınarak risk altında bulunan tüm infantlar saptanmalıdır. Bunun için ise kabul gören, taramanın gestasyonel yaşın ya da doğum ağırlığının sabitlenerek şematize edilmesidir. Tarama programında bir göz hekimi ile bir neonatolojistin bulunması önemlidir.

Retinopati gelişen olgularda retinopati gerileyip damarlar tam matürasyona ulaşana kadar veya retinopati prethreshold evresine gerileyene kadar izlemeye devam edilir.

PR'nin gelişiminin önceden bilinmemesi ve progresyonun hızlı ilerleyebilmesi nedeni ile 2 hafta ara ile kontrol yapılmalıdır. Prethreshold retinopati gelişenlerde haftada bir gözlem gerekir. Bu sık takibe prethreshold retinopati altına gerileme olana dek devam edilir. Eğer threshold retinopati gelişecek olursa ablatif tedavi uygulanmalıdır. Threshold retinopati gelişmeyen olgularda retina tam olarak vaskülarize olana dek veya üst üste iki kontrolde hastalıkta belirgin regresyon görülene dek iki hafta ara ile muayeneye devam edilir. Ardışık üç kontrolde değişikliğin bulunmadığı tam vaskülarize olgularda, son inceleme 4-8 hafta sonra tekrarlanarak vasküler gelişimin stabilitesi tam olarak ortaya konulmalıdır.

Damarlar zon 3 bölgesine ulaştığı zaman körlük oranı çok düşüktür. Bu olgularda kriyoterapi uygulanması uygun değildir. Zon 3 durumunun doğrulanması için iki hafta sonra tekrar muayene yapılması gereklidir. Bundan sonra kontrol aralıkları 4-8 haftaya çıkartılabilir. Eğer zon 3 bölgesine ilerleme yoksa ve PR bulguları eşlik etmiyorsa periferik retina stabilizasyon sağlanana dek 4-8 hafta ara ile incelemeye devam edilir.

Amerikan Pediatri Akademisi(AAP), Amerika Pediatrik Oftalmoloji ve Strabismus Cemiyeti(AAPOS) ve Amerika Oftalmoloji Akademisi (AAO) 1997 yılında bir araya gelerek prematüre retinopatili bebeklerde takip şeklini belirleyen bir makale yayınladılar[133]. Buna göre;

1-Doğum ağırlığı 1500 gram veya daha az, gestasyon yaşı 28 hafta ya da daha az ve doğum ağırlığı 1500 gramdan daha fazla olmasına rağmen klinik olarak fazla risk faktörü taşıyan bebekler takip altına alınmalıdır.

2-Hasta takipleri, prematüre bebekleri muayene etmede deneyimli oftalmologlar tarafından gerçekleştirilmelidir.

3-Hasta takibi doğımdan 4-6 hafta sonra ya da postkonsepsiyonel 31-33. haftalarda başlamalıdır. Hasta takip aralığı ilk muayene bulgularına göre belirlenir. Buna göre:

-Retinal vaskülarizasyon Zon 2'de ve immatür ise, ancak prematüre retinopatisi bulgusu yoksa, hasta 2-4 hafta aralıklarla takip edilir.

-Retinopati gelişen infantlarda; retinopati gerileyip retinal damarlar tam matürasyona ulaşana kadar 2 hafta ara ile izlemeye devam edilmelidir.

-Prethreshold retinopati gelişenlerde haftada en az bir defa inceleme yapılması gerekir. Bu sıklıkla incelemeye prethreshold altına gerileme olana kadar devam edilmelidir. Eğer

threshold retinopati geliŒecek olur ise 72 saat iinde ablatif tedavinin uygulanması gereklidir.

-Tam vaskularize olgularda son inceleme 4-8 hafta sonra yapılarak vasküler geliŒimin stabilitesi kesin olarak ortaya konmalıdır. Bu infantlar 3 ve 12. aylarda tekrar incelenmelidir [134, 125, 135, 136, 27, 137, 138].

Neonatolojistler bu kriterlere uyan ve medikal aıdan muayene olmaya elveriŒli bebekleri oftalmolog ile konsülte etmeli, baŒka bir kliniğe transferi gereken bebeklerin gözleri ile ilgili bilgileri de beraberinde göndererek takibin devamını sağlamalıdır.

Bu takip kriterlerinin tüm popülasyon için uygun olmadığı ve ok küçük gestasyonel yaŒtaki infantların değerlendirilmediği ileri sürülmektedir. Hayatta kalan ok düşük doğum ağırlıklı ve genellikle 23-25 gestasyonel haftalık infantlar üzerinde yapılan alıŒmalarda anlamlı retinopati oluŒumu 31-33. postkonsepsiyonel haftalardan önce tespit edilmiŒtir. Hutcheson bu takip kriterlerinin daha güvenli modifiye edilmesini ve 27. gestasyon haftadan daha küçük infantların 4. kronolojik haftada muayenelerinin gerekleŒtirilmesini önermiŒtir[125]. Ayrıca literatürdeki alıŒmalarda PR bulgularının geliŒimi aısından 32-36.gestasyonel haftaların kritik öneme sahip haftalar olduğu belirtilmektedir fakat buna karŒın doğumdan sonra geen haftaların daha iyi bir belirleyici olduğu konusunda da görüŒler mevcuttur. EĞer doğum haftaları normalin altında kalırsa 32-36 hafta aralığını beklemek hastalığa ge müdahaleye neden olabilir bu yüzden doğumdan sonraki 4. haftada taramaya baŒlamak oğu hasta için kritik periyodu yakalamak aısından önemlidir. Özellikle postnatal 4-6. haftalar kritik periyoddur[134,139]. Yapılan alıŒmalarda evre 3 PR'nin bir vaka dıŒında 31. postmenstrual haftadan önce görüldüğu bildirilmemiŒtir[140]. Aynı Œekilde evre3 hastalığın 44-47. postmenstrual haftadan daha ge görüldüğu de bildirilmemiŒtir [17,12,141]. Reynolds ve arkadaşları CRYO-ROP alıŒması ve Light ROP alıŒmasını deĐerlendirmiŒler ve her iki alıŒmada da prethreshold ve threshold hastalıkların 30.9 postmenstrual haftadan ve 4.7 postnatal yaŒtan daha erken ve 46.3 postmenstrual haftadan ve 18.7 postnatal yaŒtan daha ge ortaya ıkmadığını bildirmişlerdir[139]. Birok alıŒma kritik evrenin 32-42. gestasyonel haftalar arasında görüldüğünü bildirmektedir. Bu haftalar iinde 37. postmenstrual haftada maksimum insadans görülmektedir. alıŒmaların hemen hemen tümünde 31. postmenstrual haftadan önce tedavi ihtiyacı doĐmamıŒtır[77, 140, 77, 17, 142,143]. En ge ise 48.haftada threshold hastalık görülmüŒ ve tedavi planlaması yapılmıŒtır [140].

2006 yılında Amerikan Pediatri Akademisi(AAP), Amerika Pediatrik Oftalmoloji ve Strabismus Cemiyeti(AAPOS) ve Amerika Oftalmoloji Akademisi (AAO) prematüre hastalarda gestasyonel yaşa göre ilk muayenenin ne zaman olacağına ilişkin şema yayınlamışlardır. Bu şema şu şekildedir[144]:

| <u>Doğum haftası(gestasyonel yaş)</u> | <u>İlk muayene sırasındaki gestasyon yaşı(hafta)</u> | |
|---------------------------------------|--|-------------------|
| | <u>Postmenstrual</u> | <u>Kronolojik</u> |
| 22 | 31 | 9 |
| 23 | 31 | 8 |
| 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 |

Ayrıca prematüre bebeklerde, prematüre retinopatisi gelişme dahi toplumun diğer bireylerine oranla miyopi, strabismus , katarakt ve ambliopi gibi oftalmolojik problemlerin gelişme riski daha fazladır. Bu nedenle retinal damarlanması tamamlanan bebeklerin yılda bir kez olacak şekilde takiplerine devam edilmelidir[135].

ı-Muayene Tekniği:

Hasta muayenesi için 5-10 dakika ara ile 3 kez birer damla %2.5'luk fenilefrin ve %0.5'lik tropikamid ya da %0.5'lik siklopentolat ile pupilla genişletilir. Yeterli dilatasyon sağlanamayan olgularda %1'lik tropikamid ve %1'lik siklopentolat uygulanabilir.Topikal olarak damlatılan %2.5'luk fenilefrinin kan basıncında yükselme, intrakranial hemoraji; %1'lik siklopentolatın ise nekrotizan enterokolit riskini arttırdığını savunan yazarlar mevcuttur [145,146]. Tıbbi açıdan stabil olmayan infantlarda bulantı

kusma ve sonrasında gelişebilecek aspirasyonu engellemek için beslenmeye 30 dakika ara vermek faydalı olabilir. Yine olası yan etkiler içinde flushing ve ateş yükselmesine karşı dikkatli olunmalıdır. Pupillanın genişletilmesinden sonra lokal anestezi (proparakain, tetrakain) damlatılarak spekulum yerleştirilir. Fakat topikal oküler anestezi ile kornea epitel saydamlığının bozulma olasılığı nedeni ile uygulanması zorunlu değildir[147]. Ayrıca 31. postkonsepsiyonel haftadan önce fundus muayenesi pupil dilatasyonunun yeterli olmayabileceği ve tunika vasküloza lentis yüzünden vitreus bulanıklığı olabileceği için zor olabilir[148]. Yeterli dilatasyon sağlandıktan sonra binoküler indirekt oftalmoskop ve 20 D'lik lens kullanılarak muayeneye başlanır. Önce ön segmentte pupilla genişliği ve iris damarlarında belirginleşme olup olmadığı kontrol edilir. İnfanlarda bell refleksinin gelişmemiş olması muayene sırasında kolaylık yaratır. Fundus muayenesinde önce arka kutup incelenir ve retinal damarların durumu ve plus varlığı kontrol edilir. Daha sonra nazal ve temporal retina gerekirse indantatör ile muayene edilir. Hastalığın evresini tespit etmek için avasküler ve vasküler kavşak 360 derece incelenir.

Preterm infantlar için fundus muayenesi stres yaratır. İnceleme sırasında vital bulgular yakından izlenmelidir. 'Nesting=yuva yapma' konsepti hem preterm bebeğin hareketine olanak sağlar, hem de hareketlerine uterusu benzer şekilde kısıtlılık getirir. Bu şekilde yapılan incelemede aktif hareketin ve ağlamanın azaldığı ayrıca kalp hızı ve oksijen saturasyonu gibi fizyolojik parametrelerde de değişikliğin oluşmadığı saptanmıştır [149].

Enfeksiyon transferine engel olmak için kullanılan aletler her çocukta steril edilmelidir [134]. Woodman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kullanılan %70 izopropil alkolün bakteri ve adenovirüs dezenfeksiyonu için yeterli olmadığı saptanmıştır[150]. Her hastada yeni veya otoklavda steril edilmiş aletlerin kullanılması önerilmiştir.

i-Prognoz ve Komplikasyonlar

Günümüzde prematüre bebeklerin yaşama olanaklarının artması prematüre retinopatisi sıklığının önemli derecede artmasına neden olmuştur. Prematüre retinopatisinin aktif evreleri 3-6 ay sürebilir ve progresyon herhangi bir evrede durabilir. Spontan regresyon PR'nin %85'inde hastalık herhangi bir aşamada iken gelişebilir. Regresyon spontan olabileceği gibi uygulanan tedavi ile de olabilir. Regresyon akut hastalık

bulgularının durması, hastalığın daha az aktif ve daha sakin forma dönmesi ile hastalık bulgularında azalmaya neden olan işlemlerin başlamasıdır. Regresyon göstermeye başlayan PR'nde sınır çizgisinin önündeki retinaya eldiven parmağı şeklinde ince damarlar ilerler. Damarlarda genişleme ve damar kıvrımlarında azalma oluşur. Damarsız retina başlangıçta opak iken saydamlığını kazanmaya başlar, alttaki koroid damarları belirginleşir. Regresyon fazı birkaç hafta içinde sonlanır ve retina stabilize olur. Daha önce hasara uğrayan bölgelerde normal vaskülarizasyon gelişebilir. Bununla birlikte regresyon sonrası kötü anatomik ve görsel sekel gelişebilir. Regresyon sonrası anormal vasküler şant yapıları iki şekilde ortadan kaybolur. Bunlar:

-Şantı oluşturan damar yapıları küçülür, normal damarlar şantı çaprazlayarak periferik retinaya ilerler. Retinal vasküler yapılar regresyon çizgisi üzerinden geçerek periferik retinaya ulaşırlar.

-Şantı oluşturan neovasküler yapılar periferik retinaya doğru ilerleme gösterir ve bunların yerine normal damarlar geçer. Şant ora serrataya ulaştıktan sonra geride iz bırakmadan kaybolur.

İkinci tipte regresyon daha sık izlenen regresyon tipidir.

Regresyon ve akut hastalıktan skatrisyel hastalığa değişim elde edilecek olan anatomik başarıyı belirler. PR'nde parsiyel dekolmanın, nadir de olsa total dekolmanın yatıştığı gözlemlenmiştir. Ancak retina dekolmanı gelişen olgularda anatomik başarı sağlansa dahi elde edilen fonksiyonel sonuçlar istenildiği gibi olmamaktadır. Regresyon sonrası rezidüel değişiklikler periferik retina ve posterior fundusu etkileyenler olarak sınıflandırılabilir.

Periferik vasküler değişiklikler: Periferik vaskülarizasyonda yetersizlik, retina damarlarında anormal nondikotom bölünme şekilleri, birbirleriyle bağlantılı ve telenjektazik damarlar.

Periferik retina değişiklikleri: Periferik retinada kırışıklıklar ve pigmenter değişiklikler, retinada incelmeye ve katlantılar, vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri, vitre içi membranlar, lattice benzeri lezyonlar, retinal yırtıklar, traksiyonel veya regmatojen retina dekolmanı.

Arka segment vasküler değişiklikleri: Damar kıvrımlarında artış temporal damar arkalarında düzleşme ve insersiyon yerindeki açının daralması.

Arka segment retinal değişiklikler: Pigmenter değişiklikler, makülada distorsiyon ve ektopi, makülanın perifere doğru çekilmesi ve katlantı oluşumu, optik diske doğru retinal çekinti.

Çeşitli sistemik faktörler hastalık gelişiminde etkili olsa da lokal oküler faktörlerin prognoz üzerine daha etkili olduğu görülmektedir. Bu faktörler:

1-Ridge ve demarkasyon hattının anterior-posterior lokalizasyonu: Zon 3 PR olgularında görsel prognoz iyi, zon 1 varlığında ise kötüdür. Olumsuz maküler sonuç zon 1 hastalarında zon 2 hastalarından 8.2 kat daha fazladır.

2-Plus hastalık varlığı veya yokluğu: Postkonsepsiyonel 33-34. haftalarda evre 3(+) PR olan hastalarda %62, evre 3(-) hastalarda ise %3 oranında olumsuz maküler sonuç gelişir.

3-Prematüre retinopatisi evresi: Evre artışıyla threshold hastalık gelişme riski artar.

4-Hastalığın çevresel yayılımı: Evre 3 olgularda olumsuz maküler sonuç riski 5 saat kadranından sonraki ilave her 1 saat kadranında %26 oranında artar.

5-Progresyon hızı: Threshold hastalık gelişimi olumsuz maküler sonuca sahip bebeklerde daha kısa sürede meydana gelir. PR başlangıcından threshold hastalık gelişimine kadar geçen her ilave 1 haftada olumsuz maküler sonuç riski %35 oranında azalma gösterir.

İleri evre prematüre retinopatisi bulgularının gelişmesi için retinal damar matüritesi gereklidir. Bu nedenle farklı doğum ağırlığına sahip hasta gruplarında paralel postkonsepsiyonel (gestasyonel yaş + kronolojik yaş) yaşlarda ileri evre prematüre retinopatisi görülür. Prethreshold hastalığın ortalama 36.1, threshold hastalığın ise ortalama 36.9 postkonsepsiyonel haftada geliştiği, evre 1,2,3 ve plus hastalığın ise ortalama sırasıyla 34.3, 35.4, 36.6 ve 36.3 postkonsepsiyonel haftalarda geliştiği bulunmuştur.

İleri evre PR olgularında gelişimsel ve fonksiyonel kısıtlılık oluşmaktadır. Evre 5 PR olan infantlarda retina yatıştırılsa bile şiddetli görme kaybının olduğu ERG çalışmaları ile desteklenmiştir. Sekonder vitreus hemorajisi olan prematüre retinopatili infantlarda daha kötü prognoz gözlenmiştir.

Tam bir görme kaybı diyebilmek için klinik olarak bilateral retina ortaya konmalı ve görme keskinliği ışık hissi veya daha kötü olmalıdır.

PR retina dışında da çeşitli etkilere neden olabilmektedir. Diğer oküler yapılarda fizyolojide oluşan değişiklikler nedeni ile çeşitli hastalıklara yatkınlık oluşturur. Yüksek miyopi, anizometri, ambliyopi, katarakt ve glokom bunlardan bazılarıdır.

PR anormal rod fotoreseptör fonksiyonuna neden olmaktadır. Rod reseptörlerinin dış segmentinin hızla uzaması preterm yaşlarda gözlenir. Dış segment gelişimi sırasında transdüksiyon süreci, dış segment turnoverı, fotoreseptör sodyum pompası için oksijen ihtiyacı artar. Bu da kalan retinanın hipoksik kalmasına neden olur. Eğer yeterli oksijen desteği sağlanamazsa fotoreseptör hasarı gelişir. PR şiddeti arttıkça rod reseptörlerinde fototransdüksiyon aktivasyonu daha fazla etkilenir. PR şiddeti ile rod reseptör hasarı arasında ilişki bulunmasına rağmen neden sonuç ilişkisi kesin olarak ayırt edilememektedir. Fotoreseptörlerin enerji ve oksijen ihtiyacının artmış olması retinal hipoksiye katkıda bulunarak PR gelişimine etki edebilmektedir.

Görme Keskinliğinde Azalma:

PR'nin başlangıç zamanı ile görme keskinliğini doğru olarak ölçebilmek için gerekli olan zaman arasında birçok yıl geçtiğinden bu olgularda görme keskinliğini değerlendirebilmek zordur. Her ne kadar VEP ve çeşitli görme keskinliği kartları ile bilgi sahibi olunsa da bu olgularda maküler keskinlik doğru biçimde değerlendirilemez.

Evre 3'e ulaşmış bebeklerin %26'sında görme keskinliği 20/200 düzeyinde bulunmuştur. Maküler çekinti bu tip olgularda azalan görme keskinliğinin en önemli nedenidir. Sadece retina periferini tutan ve daha sonra gerileyen prematüre retinopatisi olgularında da görme keskinliği normal popülasyona oranla daha düşük bulunmuştur.

Eşik hastalığa ulaşmış bebeklere yapılan tedavi hastalığın yıkıcı sonuçlarını önlemede başarı sağlarken, tedavinin maküler farklılaşma işlemini duraklattığı gösterilmiştir. Bu bebekler üzerinde yapılan çalışmalarda anormal fovea refleksi, iyi gelişmemiş bir foveal avasküler bölge ve uzamış paternli ERG bulunmuştur.

Şaşılık ve Ambliopi:

Şaşılık ve ambliopi prematüre retinopatisinin sık görülen geç komplikasyonlarıdır. Yapılan çalışmalarda prematüre retinopatisi gelişen olgularda şaşılık %23-47 oranında görülürken, gelişmeyen olgularda bu oran %10-20 arasındadır. Strabismus oranı daha ileri evre ve daha posterior yerleşimle paralellik arz eder. Olgularda hayatın ilk yılında strabismus düzeldiği için tedavide konservatif yaklaşılmalıdır. Bu olguların yarısında ambliopi mevcuttur. Sebep olarak yüksek derece kırma kusurları, nistagmus ve asimmetrik

görme keskinliği gösterilmiştir. Bu vakalarda özellikle ambliopi ile mücadele etmek önemlidir. Ayrıca bu hastalarda retinanın periferik proliferatif doku tarafından sürüklenmesi, makülanın ektopik lokalizasyonuna ve yalancı şaşılığa neden olabilir.

Myopi:

Yapılan araştırmalarda PR gelişen ve özellikle tedavi uygulanan olgularda minimal sekel kalsa dahi, toplumun diğer bireyleriyle kıyaslandığında myopi ve astigmatizmanın daha sık geliştiği gösterilmiştir. Tedavi uygulanmayan vakalardan %20 vakada myopi ve % 5 vakada da yüksek myopi saptanmıştır. Düşük doğum ağırlığı ve yüksek dereceli PR ileri derece myopinin habercisidir. Evre 3 zon 2 vakalarda %50'den fazla myopi ve yüksek myopi gelişmektedir. Eğer hastalık en az dokuz saat kadranı büyüklüğünde ise 24. ayda olguların %80'inde myopi ve %54'ünde yüksek myopi gelişmektedir. Myopi gelişimi PR şiddeti ile bağlantılıdır. Lentiküler ve aksiyel nedenlerin her ikisi de myopi gelişimine yol açsa da lentiküler nedenlerin daha fazla etkili olduğu düşünülür. Çünkü normalde yaşla birlikte kırıcılık gücü azalan lensin bu olgularda normal gelişimi durmaktadır.

Katarakt ve Glokom:

Sıklıkla ileri evre hastalıklarda, skatrisyel vakalarda izlenmektedir. Ön kamara sığılığı bulunan ileri evre PR vakalarında akut veya subakut glokom gelişebilir. PR glokomu tipik olarak kapalı açılı glokomdur.

Sekonder açı kapanması glokomu, gerilemiş PR olgularının %25-33'ünde görülür. Fiziopatolojik mekanizma geniş lense bağlı pupiller bloktur. Tüm iris lens diaframı öne doğru hareket eder, sık sık korneal temas izlenir. Bu glokom iridotomiye iyi cevap verir. Açı kapanması olgularında iridotomi yetersiz kaldığında pars plana veya limbal yolla lensektomi önerilmiştir. Benzer şekilde regresyon gösteren vakalarda da ileride kapalı açılı glokom gelişebileceği için sıkı takip gerekir. Kataraktın bazen primer olarak da oluşabileceği akılda tutulmalıdır, çünkü bu gözlerde normal fizyoloji değişikliğe uğramaktadır.

Kontrast Duyarlılığında Azalma:

Özellikle threshold hastalık gelişen ve ablasyon yapılan vakalarda gösterilmiştir. Hastalar 10 yıl sonra değerlendirilmiş, PR'nin kontrast duyarlılığını azalttığı gösterilmiş, fakat bunun ablasyon tedavisi ile bağlantısının olmadığı anlaşılmıştır. Aynı hastalarda PR gelişiminin periferik görme alanında daralmaya da yol açtığı gösterilmiştir.

Regresyon gösteren PR olgularında nistagmus, periferal retinal yırtık, mikrokornea, keratokonus, bant keratopati, opik atrofi ve akut hidrops gelişimi artış gösterir.

Total Körlük:

PR önemli derecede fibrovasküler doku üretimine neden olduğu için oluşan skar dokusunun kontraksiyonuna bağlı olarak retinal distorsiyon oluşabilmektedir. Bu da retinal dekolman yerine traksiyona neden olmaktadır. Bu durumda görme çok azalmış olsa dahi tam körlük oluşmamaktadır. Çocukluk ve adölesan döneminde göz gelişimi ile retina dekolmanı sıklığı artış gösterir. Dekolman, regresyon gelişen gözlerde bile göz gelişimi ile artış gösterebilir. Fibrovasküler skar veya lazer ve kriyoterapi uygulamaları sonrasında skar kenarına yapışan retinal bölgelerde traksiyon artışına bağlı olarak retinal yırtık oluşmaktadır. Geç başlangıçlı retina dekolmanı erken tedavi edilebilirse ileri evre PR dekolmanlarına göre daha kolay tedavi edilebilir ve daha iyi prognoza sahiptir. Bu nedenle PR öyküsü bulunanlara adölesan ve erişkin dönemde yıllık retina incelenmesi yapılmalıdır.

Oluşabilecek komplikasyonların iyi bilinmesi ve zamanında müdahale edilmesi son derece önemlidir. Bazen hastalığın kendisi yatışsa bile komplikasyonu daha dramatik sonuç doğurabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2005 –Eylül 2008 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları A.B.D. Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi başta olmak üzere çeşitli kliniklerden kliniğimize yönlendirilen prematüre bebeklerin, PR gelişimi yönünden takipleri gerçekleştirildi.

36. gestasyonel hafta ve daha önce doğan, 2500 gram ve daha düşük doğum ağırlığına sahip bebekler ile yenidoğan uzmanının riskli bulduğu bebekler çalışma kapsamına alındı.

Prematüre bebeklerin ilk muayeneleri doğumdan sonraki 4-6. haftalarda veya postkonsepsiyonel 31-33. haftalarda yenidoğan ünitesinde yapıldı. İlk muayenesinde PR saptanan ve taburcu edildikten sonra takibi devam eden bebekler ile diğer hastanelerden kliniğimize yönlendirilen bebeklerin göz muayenesi kliniğimizde yapıldı.

Takipleri sırasında bebeklerin doğum ağırlıkları, gestasyonel yaşları, oksijen tedavisi (öğrenilebildiği kadarı ile süre, şekil ve miktarı), sepsis gelişimi, kan transfüzyonu, intraventriküler hemoraji gelişimi, patent duktus arteriosus mevcudiyeti , sürfaktan tedavisi, hiperbilirubinemi, apne gelişimi , çoğul gebelik ve preeklampsiyi içeren risk faktörleri kayıt edildi.

Bebekler muayene edilmeden 1 saat önce pupillaları 15 dakika ara ile üçer kez damlatılan %1'lik tropikamid ve %2.5'lik fenilefrin ile genişletildi. Muayene yapılmadan önce %0.5'lik proparakain hidroklorür damlatılarak topikal anestezi sağlandı. Kapak spekulumu takıldıktan sonra binoküler indirekt oftalmoskop ile 20 ve 28 dioptrilik lens kullanılarak önce ön segment daha sonra fundus muayenesi yapıldı. Bulgular ICROP kriterlerine göre kayıt edildi.

Yapılan muayenede, perifer vaskülarizasyonu ora serrataya bir disk çapı uzaklığa kadar ulaşan retina, gelişimini tamamlamış olarak kabul edildi. İlk muayene sırasında PR olmayan ancak retinası immatür olan bebekler 2-4 hafta ara ile takip edildi. Retinopati saptanan olgular ise hastalık progresyonu ve retina matürasyonu açısından 2 hafta ara ile takip edildi. Prethreshold hastalık gelişen bireyler haftada en az 1 kez muayene edildi. Eşik hastalık geliştiren bebekler ablatif tedavi için yönlendirilirken, diğer bireyler vasküler gelişimin stabilitesi ortaya koyulana kadar takip edildi.

PR saptanan bebekler tespit edildikten sonra tüm prematüre bebekler için PR insidansı tespit edildi ve prematüre retinopatili bebeklerde evre dağılımı incelendi. Doğum ağırlığına göre PR sıklığını daha iyi belirleyebilmek amacıyla hastalar 1000 gr. ve

daha düşük doğum ağırlığına sahip olanlar, 1001-1250 gr. arasında doğanlar, 1251-1500 gr. arasında doğanlar ve 1500 gramdan daha ağır doğanlar olarak 4 gruba ayrıldı. Aynı şekilde gestasyon yaşına göre 28 haftalık veya daha küçük olanlar, 29-32 hafta arası olanlar, 33 haftalık veya daha büyük olanlar olarak 3 gruba ayrıldı. Bu gruplardaki PR insidansı ayrı ayrı tespit edildi.

Bebeklerden oksijen tedavisi alanlar almayan bebeklerle, sepsis geçirenler geçirmeyenler ile, intraventriküler hemoraji oluşanlar oluşmayanlar ile, hiperbilirubinemi olanlar olmayanlar ile, kan transfüzyonu yapılanlar yapılmayanlara ile, çoğul doğumlar tekli doğumlar ile, annesinde preeklampsi olanlar olmayanlarla, sürfaktan tedavisi alanlar almayanlarla, apne geliştirenler geliştirmeyenlerle, PDA'sı olanlar olmayanlarla hastalık gelişimi yönünden karşılaştırılıp, bu risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlılıkları araştırıldı.

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmede pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Testlerde SPSS programı kullanılmış olup $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Doğum ağırlığına göre PR sıklığını daha iyi belirleyebilmek amacıyla hastalar ≤ 1000 gr. doğanlar, 1001-1250 gram arası doğanlar, 1251-1500 gram arası doğanlar ve >1500 gr. doğanlar olarak 4 gruba ayrıldı. Aynı şekilde gestasyon yaşına göre ≤ 28 hafta doğanlar, 29-32 hafta arası doğanlar ve ≥ 33 hafta doğanlar olarak 3 gruba ayrıldı.

Çalışma kapsamına alınan 173 bebeğin 346 gözü incelendi. Her iki gözünde de aynı evreye sahip hastalar çalışma kapsamına alındı. Muayene edilen bebeklerin doğum ağırlıkları 750 ile 2500 gram arasında olup ortalama 1559.832 gr. idi (ss:386.769). Bebeklerin gestasyonel haftaları 26 ile 36 hafta arasında olup ortalama 31.57 hafta idi (ss:2.135).

Bu gruplar ve içerdikleri bebek sayısı tablo 1 ile 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Doğum ağırlığına göre prematüre bebeklerin dağılımı

| Doğum ağırlığı | Bebek sayısı |
|------------------|--------------|
| ≤ 1000 gram | 15 |
| 1001-1250 gram | 29 |
| 1251-1500 gram | 42 |
| >1500 gram | 87 |
| Toplam | 173 |

Tablo 2: Gestasyon yaşına göre prematüre bebeklerin dağılımı

| Gestasyon yaşı | Bebek sayısı |
|-----------------|--------------|
| ≤ 28 hafta | 16 |
| 29-32 hafta | 93 |
| ≥ 33 hafta | 64 |
| Toplam | 173 |

Çalışma kapsamına alınan 173 bebekten 120'si kız (%69.36), 53'ü (%30.63) erkek idi. (Tablo 3)

Tablo 3: Cinsiyete göre bebeklerin dağılımı

| Cinsiyet | Bebek sayısı | % |
|-----------------|---------------------|----------|
| Kız | 120 | 69.36 |
| Erkek | 53 | 30.64 |
| Toplam | 173 | 100.0 |

173 bebekten 46 tanesinde çeşitli evrelerde PR geliştiği tespit edildi. (Tablo 4)

Tablo 4: Prematüre retinopatisi sıklığı

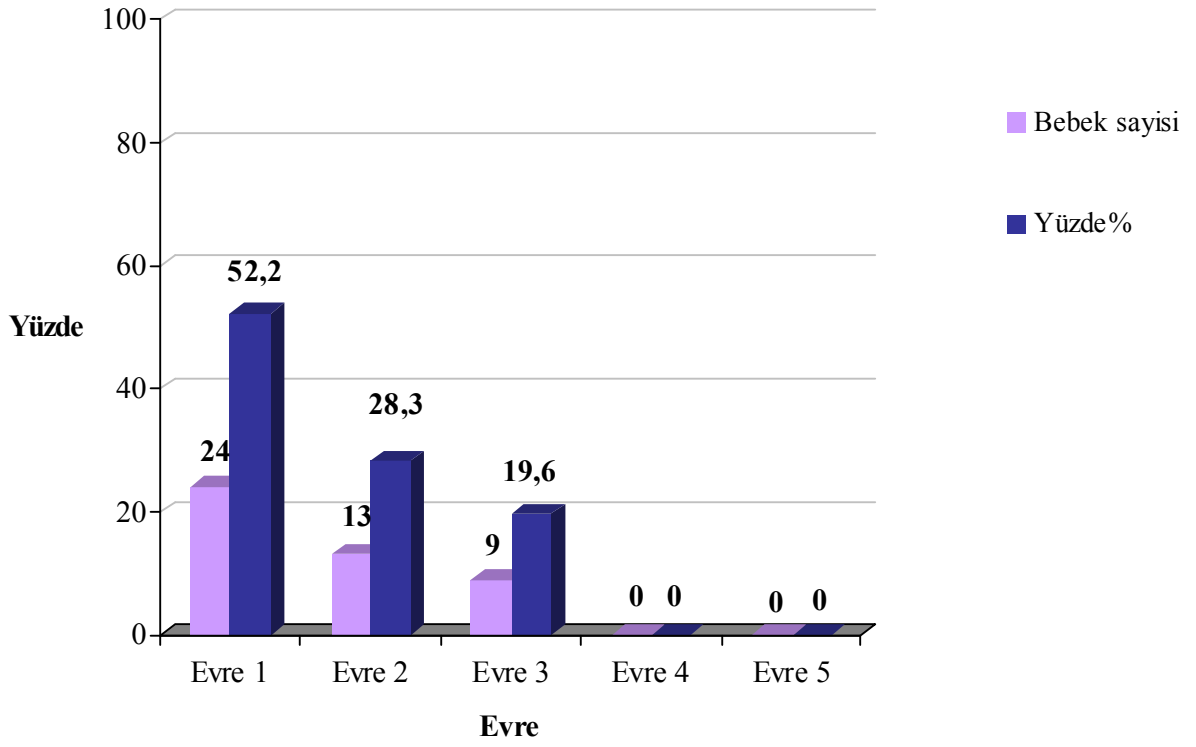
| | Hasta sayısı | % |
|-------------------|---------------------|----------|
| PR olan | 46 | 27 |
| PR olmayan | 127 | 73 |
| Toplam | 173 | 100 |

PR saptanan 46 bebeğin 24(%14) tanesinde evre 1, 13 (%8) tanesinde evre 2, 9 (%5) tanesinde evre 3 hastalık mevcuttu. (Tablo5, Şekil 4)

Tablo 5: PR saptanan bebeklerin evrelere göre dağılımı

| | Evre 1 | Evre 2 | Evre 3 | Evre 4 | Evre 5 | Toplam |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Bebek Sayısı | 24 | 13 | 9 | 0 | 0 | 46 |
| Yüzde% | 52.2 | 28.3 | 19.6 | 0 | 0 | 100 |

Şekil 4: PR olan bebeklerin evrelere göre dağılımı

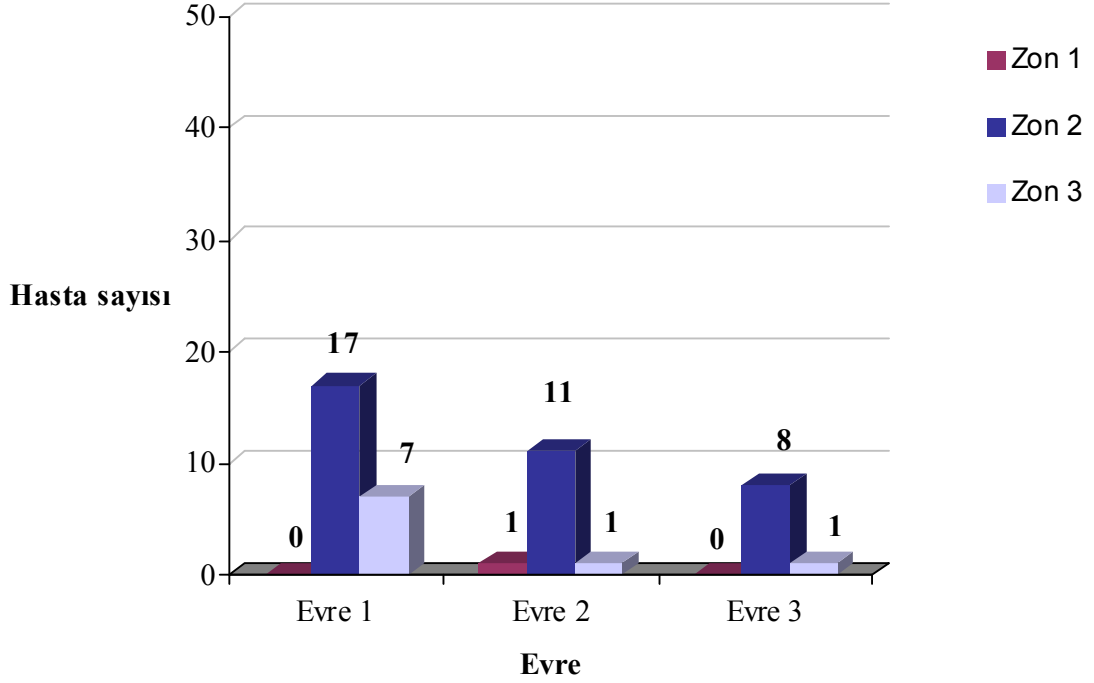


Prematüre retinopatisi saptanan gözlerdeki retinopatinin lokalizasyonu ve evre ilişkisi aşağıda gösterilmiştir. (Tablo 6, Şekil 5)

Tablo 6: PR saptanan bebeklerde retinopatinin lokalizasyonu

| Lokalizasyon | Zon 1 | Zon 2 | Zon 3 | Toplam |
|--------------|-------|-------|-------|--------|
| Evre 1 | 0 | 17 | 7 | 24 |
| Evre 2 | 1 | 11 | 1 | 13 |
| Evre 3 | 0 | 8 | 1 | 9 |
| Toplam | 1 | 36 | 9 | 46 |

Şekil 5: PR olan bebeklerde retinopatinin lokalizasyonu



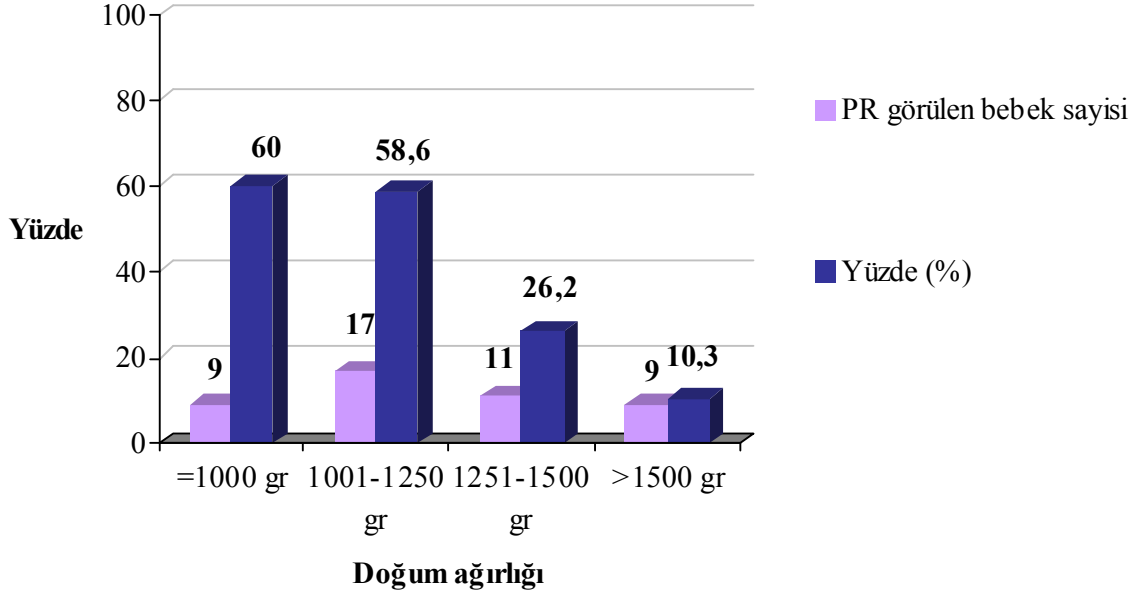
Doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi gelişiminin değerlendirilmesi:

PR saptanan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1304.33 gr.(ss:327.56), saptanmayan bebeklerin ise 1652.38 gr.(ss:365.262) idi. Hastalık görülen bebeklerin doğum ağırlığına ve evrelere göre dağılımı tablo 7 ve şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 7: Doğum ağırlığına göre prematüre bebeklerin dağılımı

| Doğum ağırlığı | Bebek sayısı | PR görülen bebek sayısı | % |
|----------------|--------------|-------------------------|-----------|
| ≤1000 gr | 15 | 9 | 60 |
| 1001-1250 gr | 29 | 17 | 58.6 |
| 1251-1500 gr | 42 | 11 | 26.2 |
| >1500 gr | 87 | 9 | 10.3 |
| Toplam | 173 | 46 | 27 |

Şekil 6: Doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi görülen bebeklerin dağılımı



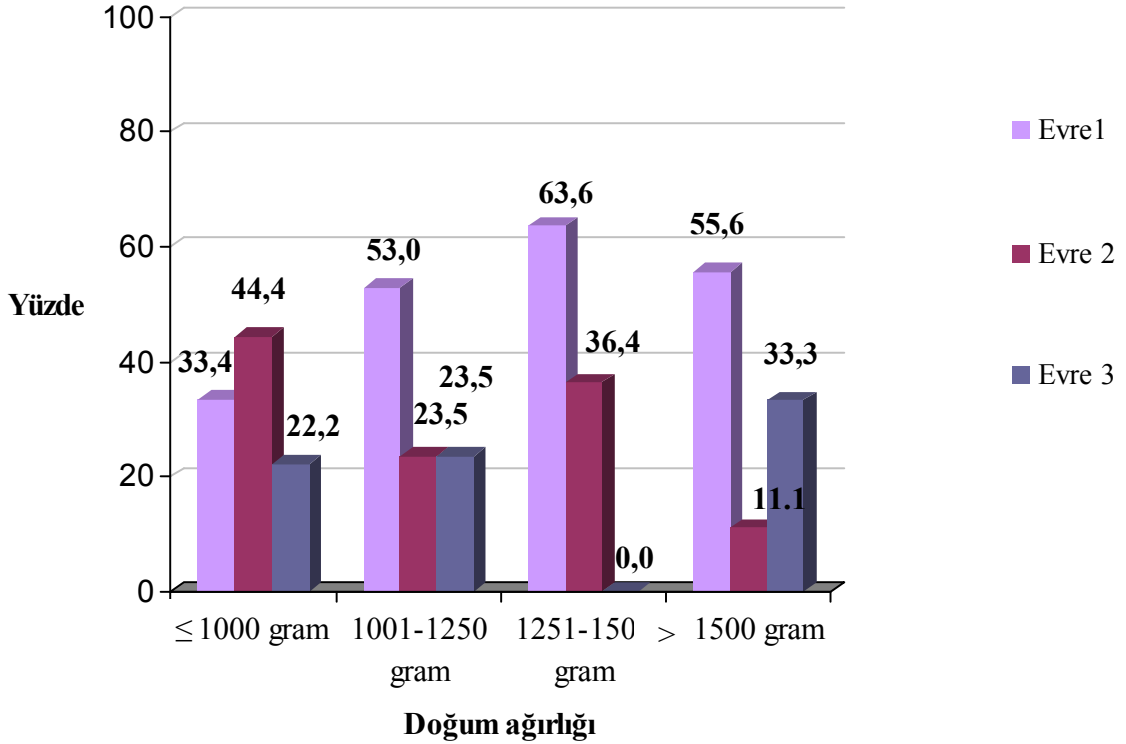
Yapılan istatistiksel analizde ortalama doğum ağırlığı ile PR'nin görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($\chi^2=35.642$, $p=.000$). Doğum ağırlığı arttıkça PR'nin görülme sıklığının anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü. Hastalık şiddeti ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki de istatistiksel olarak değerlendirildi ve doğum ağırlığı ile PR şiddeti arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edildi ($\chi^2=42.945$, $p=.000$).

PR'li bebeklerde doğum ağırlığı ve evrelere göre dağılımı tablo 8 ve şekil 7'de gösterilmektedir.

Tablo 8: Doğum ağırlığına ve evrelere göre prematüre retinopatili bebeklerin dağılımı

| Doğum ağırlığı | PR görülen bebek sayısı | Evre 1 | % | Evre 2 | % | Evre 3 | % |
|-----------------------|--------------------------------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|
| ≤1000 gram | 9 | 3 | 33.4 | 4 | 44.4 | 2 | 22.2 |
| 1001-1250 gram | 17 | 9 | 53 | 4 | 23.5 | 4 | 23.5 |
| 1251-1500 gram | 11 | 7 | 63.6 | 4 | 36.4 | 0 | 0 |
| >1500 gram | 9 | 5 | 55.6 | 1 | 11.1 | 3 | 33.3 |
| Toplam | 46 | 24 | 52.2 | 13 | 28.2 | 9 | 19.6 |

Şekil 7: Doğum ağırlığına ve evrelere göre prematüre retinopatili bebeklerin dağılımı



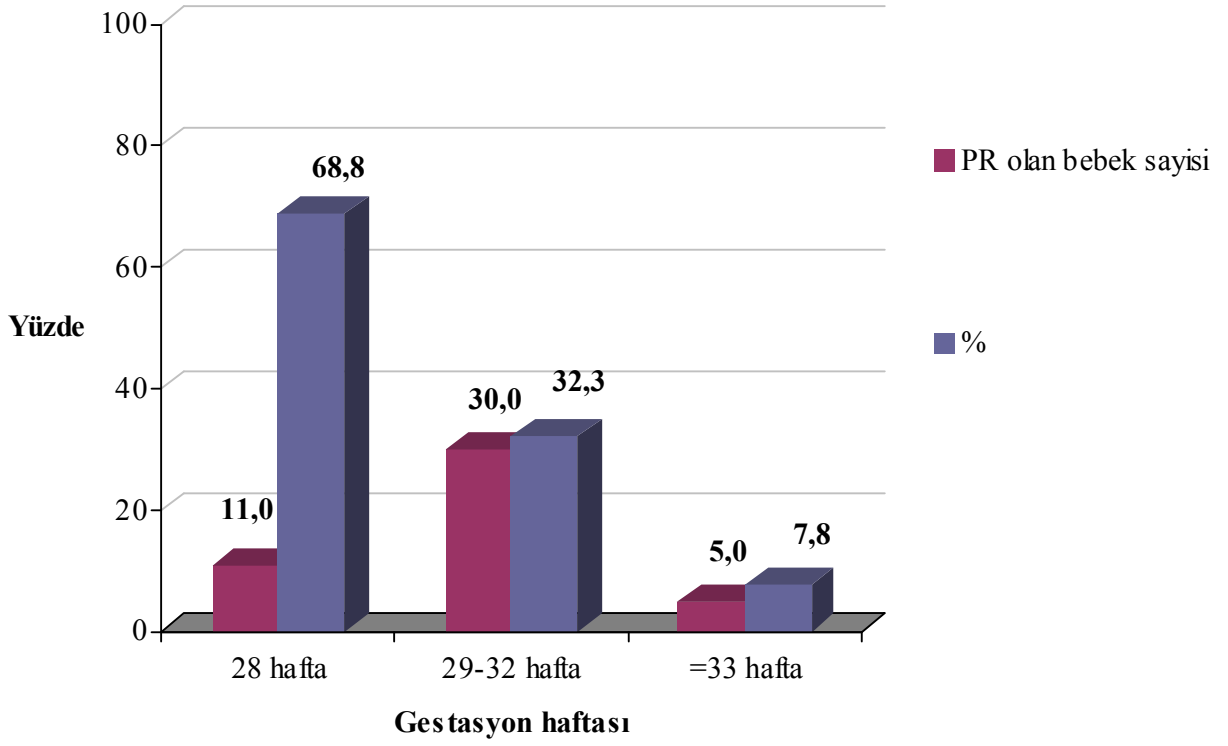
Gestasyon haftasına göre prematüre retinopatisi gelişiminin değerlendirilmesi:

Gestasyon yaşına göre bebekleri incelediğimizde 28 hafta ve daha küçük doğan 16 bebekten 11 (%68.8) tanesinde, 29-32 hafta arasında doğan 93 bebekten 30 (%32.3) tanesinde ve 33 hafta ve daha büyük gestasyon haftasına sahip 64 bebekten 5 (%7.8) tanesinde prematüre retinopatisi geliştiği görüldü (Tablo 9, Şekil 8).

Tablo 9:Gestasyon yaşına göre PR sıklığı

| Gestasyon yaşı | Bebek sayısı | PR'li bebek sayısı | % |
|----------------|--------------|--------------------|-------------|
| ≤28 hafta | 16 | 11 | 68.8 |
| 29-32 hafta | 93 | 30 | 32.3 |
| ≥33 hafta | 64 | 5 | 7.8 |
| Toplam | 173 | 46 | 26.6 |

Şekil 8:Gestasyon yaşına göre prematüre retinopatisi sıklığı

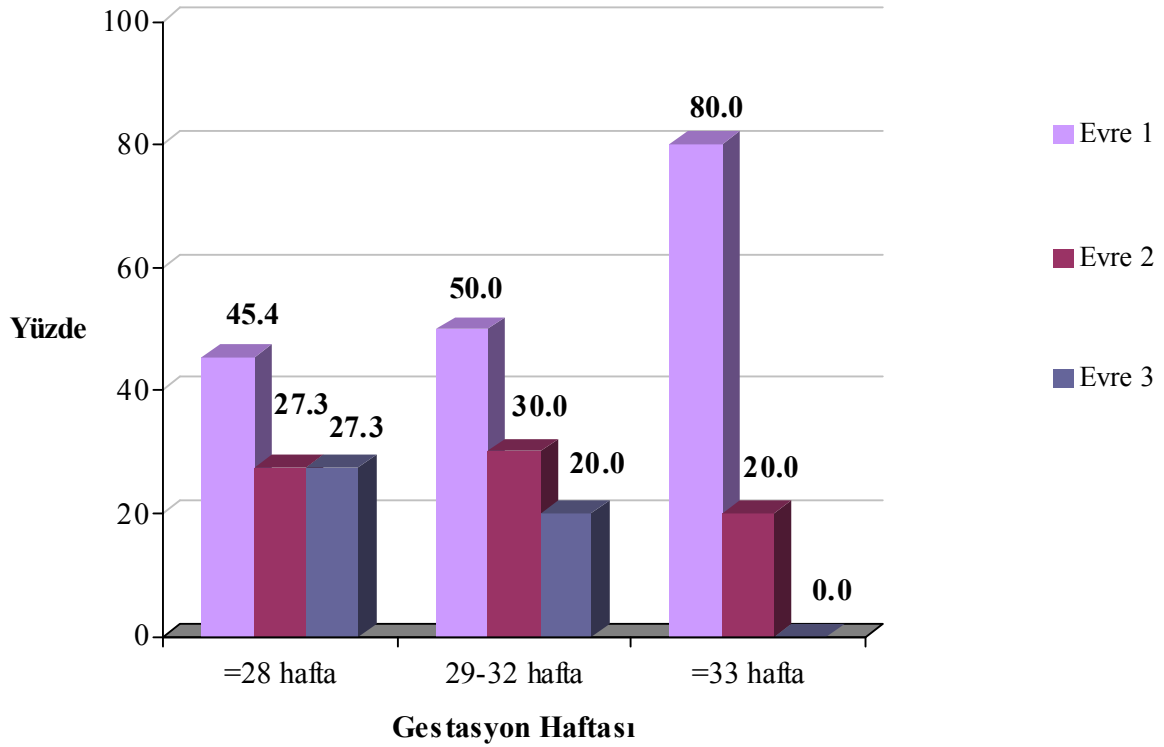


Grafikten de anlaşıldığı gibi gestasyonel hafta azaldıkça PR görülme sıklığı artmaktadır. Pearson ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analizde PR görülme sıklığı ile gestasyon haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($\chi^2=27.661$, $p=.000$). Bebeklerin gestasyon yaşı arttıkça PR görülme sıklığının azaldığı görüldü. Bebeklerin gestasyonel yaşa göre evrelere dağılımı ise tablo 10 ve şekil 9’da gösterildi. Gruplar arasında Pearson ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analizde gestasyonel yaş ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($\chi^2=29.397$, $p=.000$).

Tablo10:Gestasyon yaşına ve evrelere göre prematüre retinopatili olguların dağılımı

| Gestasyon Yaşı | Evre 1 | % | Evre 2 | % | Evre 3 | % |
|----------------|--------|------|--------|------|--------|------|
| ≤28 hafta | 5 | 45,4 | 3 | 27,3 | 3 | 27,3 |
| 29-32 hafta | 15 | 50 | 9 | 30 | 6 | 20 |
| ≥33 hafta | 4 | 80 | 1 | 20 | 0 | 0 |

Şekil 9: Gestasyon haftasına ve evrelere göre prematüre retinopatili olguların dağılımı



Oksijen tedavisi alan bebeklerde prematüre retinopatisi gelişiminin değerlendirilmesi :

Solunum sıkıntıları nedeni ile mekanik ventilasyon, başlık, CPAP (Continued Positive Airway Pressure) veya küvöz içi olacak şekilde oksijen tedavisi uygulanan 57 bebekten

25 (%43.9) tanesinde PR gelişirken, hiç oksijen tedavisi almayan 116 bebekten 21 (%18.1) tanesinde hastalık geliştiği görüldü. (Tablo11)

Tablo 11: Oksijen tedavisi alan bebeklerde PR sıklığı

| | PR gelişenler(%) | PR gelişmeyenler (%) | Toplam(%) |
|------------------------------------|------------------|----------------------|------------|
| Oksijen tedavisi alanlar | 25(%43.9) | 32(%56.1) | 57(%32.9) |
| Oksijen tedavisi almayanlar | 21(%18.1) | 95(%81.9) | 116(%67.1) |

Yapılan istatistiksel analizde oksijen tedavisi alan bebeklerde PR görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($\chi^2=12.989$ $p=.000$) ve doğum ağırlığı arttıkça PR görülme sıklığının azaldığı görüldü.

Çoğul gebelik ve prematüre retinopatisi gelişiminin değerlendirilmesi:

Takip edilen bebeklerden 60 tanesi ikiz ya da üçüz eşi idi. Bu bebeklerden 11(%18.3) tanesinde PR gelişirken, tek doğan 113 bebeğin 35 (%31) tanesinde PR geliştiği tespit edildi(Tablo 12).

Tablo 12:Çoğul doğumlarda PR sıklığı

| | PR gelişen bebek sayısı(%) | PR gelişmeyen bebek sayısı | Toplam(%) |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------|
| İkiz ya da üçüz doğanlar | 11(%18.3) | 49(%81.7) | 60(%34.7) |
| Tek bebek olarak doğanlar | 35(%31) | 78(%69) | 113(%65.3) |

Çoğul gebelik ve PR görülme sıklığı arasındaki ilişki Pearson ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($\chi^2=3.208$ $p=.073$).

Maternal preeklamsi ve prematüre retinopatisi gelişiminin değerlendirilmesi:

Takip edilen 173 bebekten 18'inin annesinde preeklamsi geliştiği ve bu 18 bebekten 1 (%5.6) bebekte hastalık geliştiği tespit edildi. Annesinde preeklamsi görülmeyen 155 bebeğin ise 45 (%29)'inde hastalık geliştiği tespit edildi(Tablo 13). Preeklamsi hikayesi ve PR görülme sıklığı Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiş ($x^2=4.554$ $p=.033$) ve preeklamptik annelerin bebeklerinde PR gelişiminin daha az olduğu görülmüştür.

Tablo 13:Maternal preeklamsi gelişen bebeklerde PR sıklığı

| | PR gelişenler (%) | PR gelişmeyenler (%) | Toplam(%) |
|--|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| Maternal preeklamsi bulunan bebek sayısı | 1(%5.6) | 17(%94.4) | 18(%10.4) |
| Maternal preeklamsi bulunmayan bebek sayısı | 45(%29.0) | 110(%71) | 155(%89.6) |

Kan transfüzyonu yapılan bebeklerde prematüre retinopatisi gelişiminin değerlendirilmesi:

Takip edilen 173 bebeğin 40 (%23.1) tanesine herhangi bir kan ürünü ile transfüzyon uygulanmış ve transfüzyon uygulanan 40 bebeğin 22 (%55)'sinde PR tespit edilmiştir. Transfüzyon yapılmamış olan 133 bebeğin ise 24 (%18)'ünde hastalık tespit edilmiştir. Transfüzyon uygulanması ile hastalık görülme sıklığı arasındaki ilişki Pearson ki- kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($x^2=21.515$, $p= .000$). (Tablo14) Kan transfüzyonu uygulanan bebeklerde PR görülme sıklığının artış gösterdiği görülmüştür.

Tablo 14: Kan transfüzyonu uygulanan bebeklerde PR sıklığı

| | PR gelişenler (%) | PR gelişmeyenler (%) | Toplam(%) |
|---|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| Kan transfüzyonu yapılanlar | 22(%55) | 18(%45) | 40(%23.1) |
| Kan transfüzyonu yapılmamış bebekler | 24(%18) | 109(%82) | 133(%76.9) |

Sürfaktan tedavisi alan bebeklerde prematüre retinopatisi gelişiminin değerlendirilmesi:

Sürfaktan gebeliğin son döneminde depolanan ve bu nedenle prematüre bebeklerde göreceli olarak eksik olan bir maddedir. Prematüre bebeklere akciğer problemi, solunum sıkıntısı ve RDS gibi hastalıklarda sürfaktan tedavisi verilmektedir. Bizim çalışmamızda akciğer problemleri nedeni ile sürfaktan tedavisi uygulanan 16 bebekten 9 (%56.2)'unda PR gelişirken, sürfaktan tedavisi uygulanmayan 157 bebekten 37(%23.6)'sinde PR geliştiği görüldü. Pearson ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analizde sürfaktan uygulanması ile PR görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve sürfaktan tedavisinin PR görülme sıklığını arttırdığı tespit edildi .($\chi^2=7.946$, $p=.005$) (Tablo15)

Tablo 15:Sürfaktan tedavisi uygulanan bebeklerde PR sıklığı

| | PR gelişenler (%) | PR gelişmeyenler (%) | Toplam(%) |
|---|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| Sürfaktan tedavisi yapılanlar | 9(%56.2) | 7(%43.8) | 16(%9.2) |
| Sürfaktan tedavisi yapılmamış bebekler | 37(%23.6) | 120(%76.4) | 157(%90.8) |

Hiperbilirubinemili bebeklerde PR gelişiminin değerlendirilmesi:

Takip edilen 173 bebek arasında hiperbilirubinemi gelişen 107 bebeğin 29 (%27.1)'unda PR geliştiği tespit edildi. Hiperbilirubinemi gelişmeyen 66 bebeğin ise 17 (%25.8)'sinde hastalık geliştiği görüldü. Pearson ki- kare testi ile her iki grup kıyaslandı ve PR görülme sıklığı ile hiperbilirubinemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi. ($\chi^2=0.38$, $p=.846$) (Tablo 16)

Tablo16: Hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde PR sıklığı

| | PR gelişenler (%) | PR gelişmeyenler (%) | Toplam(%) |
|--|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| Hiperbilirubinemi gelişen bebek sayısı | 29(%27.1) | 78(%72.9) | 107(%61.8) |
| Hiperbilirubinemi gelişmeyen bebek sayısı | 17(%25.8) | 49(%74.2) | 66(%38.2) |

Sepsis gelişen bebeklerde PR gelişiminin değerlendirilmesi:

Sepsis geliştiren 95 bebeğin 32 (%33.7) tanesinde PR gelişimi görülürken, sepsis gelişimi görülmeyen 78 bebeğin ise 14 (%17.9)'ünde hastalık saptandı. Pearson ki kare testi ile PR görülme sıklığı ile sepsis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($\chi^2=.433$, $p=.020$) (Tablo 17). Sepsis gelişmiş olan bebeklerde PR görülme sıklığının artış gösterdiği görüldü.

Tablo 17:Sepsis gelişen bebeklerde PR sıklığı

| | PR gelişenler (%) | PR gelişmeyenler (%) | Toplam(%) |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| Sepsis gelişen bebek sayısı | 32(%33.7) | 63(%66.3) | 95(%54.9) |
| Sepsis gelişmeyen bebek sayısı | 14(%17.9) | 64(%82.1) | 78(%45.1) |

IVH Gelişen Bebeklerde PR gelişiminin değerlendirilmesi:

IVH gelişen 5 bebeğin 4(%80)'ünde PR saptanırken, IVH gelişmeyen 168 bebeğin 42(%25)'inde hastalık geliştiği görüldü. Pearson ki kare testi ile IVH gelişimi ile PR görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($\chi^2=.525$, $p=.006$) (Tablo 18). IVH gelişen bebeklerde PR görülme sıklığının artmış olduğu tespit edildi .

Tablo 18: IVH gelişen bebeklerde PR sıklığı

| | PR gelişenler (%) | PR gelişmeyenler (%) | Toplam(%) |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| IVH gelişen bebek sayısı | 4(%80) | 1(%20) | 5(%2.9) |
| IVH gelişmeyen bebek sayısı | 42 | 126 | 168(%97.1) |

Apne Gelişen Bebeklerde PR gelişiminin değerlendirilmesi:

Doğum sonrası yapılan yoğun bakım takiplerinde apne gelişen 10 bebeğin 3(%30)'ünde PR gelişirken, apne gelişmeyen 163 bebekten 43 (%26.4)'ünde PR geliştiği görüldü. Her iki grup Pearson ki-kare testi ile kıyaslandığında, apne periyodları görülen bebeklerde PR görülme sıklığı bakımından anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($\chi^2=.063$, $p=.801$).(Tablo 19)

Tablo 19: Apne gelişen bebeklerde PR sıklığı

| | PR gelişenler (%) | PR gelişmeyenler (%) | Toplam(%) |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| Apne gelişen bebek sayısı | 3(%30) | 7(%70) | 10(%5.8) |
| Apne gelişmeyen bebek sayısı | 43(%26.4) | 120(%73.6) | 163(%94.2) |

PDA'lı bebeklerde PR gelişiminin değerlendirilmesi:

Doğum sonrası PDA saptanan 2 bebekten 1(%50)'inde PR saptanırken, PDA saptanmayan 171 bebekten 45(%26.3)'inde PR geliştiği görüldü. Her iki grup pearson ki-kare testi ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ($\chi^2=.568$, $p=.451$) (Tablo 20)

Tablo 20: PDA'lı bebeklerde PR sıklığı

| | PR gelişenler (%) | PR gelişmeyenler (%) | Toplam(%) |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| PDA'lı bebek sayısı | 1(%50) | 1(%50) | 2(%1.2) |
| PDA'sız bebek sayısı | 45(%26.3) | 126(%73.7) | 171(%98.8) |

TARTIŞMA:

Son yıllarda, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi nedeni ile erken doğan bebeklerin sayısı giderek artmakta ve özellikle dünyada son iki dekatta neonatalojideki gelişmelere paralel olarak çok daha düşük doğum ağırlığına sahip olan bebekler yaşama şansına kavuşmaktadır. Bunun sonucu olarak PR insidansında giderek artış görülmektedir. [151]

Eylül 2005 –Eylül 2008 tarihleri arasında ortalama 31.5 gestasyonel hafta ve 1559.8 gr. doğum ağırlığına sahip 173 bebeğin 344 gözü ile yaptığımız çalışmamızda %27 oranında herhangi bir evrede PR saptadık. Şimdiye kadar PR sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Clark PR insidansını 1500 gr altındaki prematürelere %51 olarak bildirmiştir [152]. Darlow ise 1500 gr altındaki prematürelere bu sıklığı %21 olarak bildirmiştir[153]. Palmer 1251 gr altında olan prematürelere PR insidansını %65.8, Flynn 1300 gr altındaki prematürelere ise %55.6 olarak tespit etmiştir [134,154]. Ülkemizde Demirkol ve arkadaşları 2370 gr altındaki 52 prematüre bebek üzerinde yaptıkları çalışmada PR sıklığını %3.8 olarak bildirirken[155], Özcan ve arkadaşları %14.4[156], Gezer ve arkadaşları ise %26.4 [157] olarak bildirmiştir. 2002 yılında yayınlanan çalışmalarda 28-29 gestasyonel haftalar arasında ve 1200-1300 gr arasındaki prematüre bebeklerde tespit edilen PR insidansı aşağıdaki tabloda gösterilmektedir(Tablo 21).

Tablo 21:Ortalama gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre PR insidansı(2002)

| Çalışma | Hasta sayısı | Ortalama gestasyon haftası | Ortalama doğum kilosu(gr) | PR(herhangi bir evrede) |
|---------------------------|--------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Mathew ve ark(2002)[158] | 205 | 28 | 1205 | %31.2 |
| Larsson ve ark(2002)[159] | 253 | 28.5 | 1118 | %36.4 |
| Larsson ve ark(2002)[160] | 392 | 29.4 | 1381 | %25.5 |

Görüldüğü gibi farklı ülkelerde, farklı prematüre grupları üzerinde yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar ortaya çıkmıştır. Değişik sonuçların en önemli sebebi çeşitli risk faktörlerinin mevcudiyetidir. PR için birçok risk faktörü tanımlanmasına rağmen en önemlilerinin gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlığı ile belirlenen immatürite olduğu gösterilmiştir [9]

CRYO-ROP çalışmasında, 1986-1987 yılları arasında doğan ve 1251 gr altındaki bebeklerde PR insidansı %65.8, 1000 gr'ın altındakilerde ise %81.6 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda doğum ağırlıklarına göre prematüre bebeklerde görülen PR insidansı aşağıdaki tabloda gösterildiği gibidir(Tablo 22)

Tablo 22: Ülkemizde yapılan çalışmalarda doğum ağırlıklarına göre PR insidansı

| Çalışma | ≤1000 gr | 1001-1250 gr | 1251-1500 gr | >1500 gr |
|---------------------------|----------|--------------|--------------|----------|
| Ovalı ve ark[41] | %78.9 | %47.2 | %38.5 | %12.6 |
| Hızarcıklıoğlu ve ark[64] | %37.5 | %50 | %7.5 | %5 |
| Apil ve ark[65] | %50 | %44 | %27.2 | %16.7 |
| Karaçorlu ve ark[42] | %56 | %33 | %16 | %10 |

Bizim çalışmamızda ise 1000gr ve altındaki bebeklerde PR sıklığı %19.6, 1001-1250 gr arasında %37, 1251-1500 gr arasında %23.9 ve > 1500 gr olanlarda ise %19.6 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi doğum ağırlığı arttıkça PR sıklığı azalmaktadır. Schaffer[161] doğum ağırlığında her 100 gr'lık artış için eşik hastalığa ulaşma riskinde %27 oranında düşüş olduğunu bildirmektedir. Yani doğum ağırlığı arttıkça hastalığın ilerleme riskinin azaldığını ifade etmektedir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde PR'nin ileri evrelerinin daha sık görüldüğünü tespit etmek amacı ile doğum ağırlığına göre PR evrelerini sınıflandırdığımızda doğum ağırlığı ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik.

Düşük doğum haftasına sahip bebeklerde PR sıklığının daha fazla olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Palmer [134], 27 haftadan küçük prematürelere PR insidansını %90, 28-31 hafta arasındakilerde %55.3, 32 haftadan büyüklerde ise %29.5

olarak bildirmiştir. Fledelius[162], 28 haftadan küçük prematürelere PR insidansını %72 ve 29-30 haftalık prematürelere %17, 31-32 haftalık olanlarda ise %8 olarak bildirmiştir. Fielder ve ark[17] PR sıklığını 32 hafta ve altında doğan bebeklerde %67.2, 32 hafta üzerinde ise %26 oranında bulurken Clark ve ark[152] gestasyon yaşı 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde PR saptamamışlardır. Ülkemizde ise Gezer ve ark .[157] PR sıklığını 28 haftadan küçük bebeklerde %59.0, 29-32 hafta arasında doğan bebeklerde %24.3, 33-36 hafta arasındakilerde ise %6.8 olarak bildirirken, Özcan ve ark.8[156] 29 haftadan küçük bebeklerde %16.0, 30-33 hafta arasındakilerde %17.0 ve 34-37 hafta arasındakilerde %6.0 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ≤ 28 gestasyonel haftaya sahip bebeklerde PR sıklığı %68.8, 29- 32 hafta arasındakilerde %32.3, ≥ 33 hafta olanlarda ise %7.8 olarak tespit edildi ve gestasyonel yaş arttıkça PR sıklığında istatistiksel anlamlı bir düşüş olduğu görüldü. Gestasyon yaşının hastalık şiddeti üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla hastalık evreleri gestasyonel yaşa göre sınıflandırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü.

PR ile ilgili yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel hafta, hastalık oluşumunda en önemli risk faktörleri olarak gösterilmektedir. Çalışmalar arasında zaman zaman oluşan farklı veriler daha çok hastalığın multifaktöriyel oluşundan, etyopatogenezinde de üzerinde durulduğu gibi doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş dışında başka faktörlerinde rol oynamasından kaynaklanmaktadır.

PR saptanan bebeklerde bulunan evre yüzdelerinin belirtildiği çalışmalarda da değişik sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ülkemizde bu oranlar aşağıdaki gibidir(Tablo 23)

Tablo 23:Ülkemizde yapılan çalışmalarda PR'nin evrelere göre dağılım yüzdesi

| | EVRE 1 | EVRE 2 | EVRE 3 | EVRE 4 |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|
| Karadeniz ve ark[163] | %16.8 | %29.38 | %51.65 | %2.36 |
| Altunbaş ve ark[41] | %36 | %28 | %32 | %4 |
| Bozkurt ve ark [164] | %50 | %20 | %25 | %5 |

Palmer [134] 2699 prematüre bebeği içeren geniş çaplı araştırmasında PR gelişen bebeklerin %25.2'sinin evre 1, %21.1'sinin evre 2, %18.3'ünün evre 3 hastalığı olduğunu bildirmiştir.

Fielder[17]ve ark. bu oranları sırası ile %29.9, %16.3, %6.4 olarak bildirmişlerdir. Fielder %0.3 oranında ise evre 4 ve 5 hastalık tespit etmiştir.

Bizim çalışmamızda ise PR saptanan 46 bebeğin 24(%14) tanesinde evre 1, 13 (%8) tanesinde evre 2, 9 (%5) tanesinde evre 3 hastalık mevcut idi. Evre 4 ve evre 5 hastalık tespit edilmedi.

Tüm prematüre bebekler henüz tamamlanmamış bir retina vaskülarizasyonu ile doğarlar. Bebeğin doğumu ile birlikte yüksek oksijen düzeyine maruz kalması retina vaskülarizasyonunun gelişimini bozar. Bu nedenle retinada oluşan hipoksik ortam, yeni damar oluşumuna neden olur. 1954 yılında Asthon hayvanlar üzerinde yaptığı deneylerde yüksek oksijen seviyelerinin retina damarlarında vazokonstrüksiyon, vazoobliterasyon ve sekonder olarak neovaskülarizasyona neden olarak retinanın damar gelişimini olumsuz olarak etkilediğini bildirmiştir. Asthon daha sonra yaptığı çalışmalarla da bu fikrini desteklemiştir.[165] Bunu takip eden çalışmalarda yüksek oksijen düzeyleri sonucunda çeşitli serbest oksijen radikallerinin oluştuğu ve bu radikallerin retina vaskülarizasyonunu oluşturmak üzere göç eden iğ hücrelerinin gelişimini bozduğu belirtilmiştir.[166] Patz yüksek düzeyde (%65-70) oksijen verilen bebeklerde %60 oranında, düşük düzeyde (%40) oksijen verilen bebeklerde ise %6 oranında PR geliştiğini bildirmiştir.[167] Kinsey ise oksijen tedavisinin PR üzerinde anlamlı bir etkisini saptayamamıştır.[168] Flyn[169] transkutanöz oksijen monitörizasyonu yapılan ve kontrollü seviyede oksijen verilen bebek grubu ile oksijen monitörizasyonu yapılmadan oksijen tedavisi uygulanan bebek grubunda aynı oranda PR geliştiğini bildirmiş ve oksijen tedavisinin PR insidansından çok şiddetini etkilediğini söylemiştir. Daha sonra oksijen tedavisinin PR üzerine olan etkisini belirleyebilmek amacı ile birçok çalışma yapılmış ve bunların çoğunda yüksek düzeyde oksijen tedavisinin PR insidansı ve şiddetini arttırdığı bildirilmiştir. Bugün oksijen takviyesi PR'nin kesin risk faktörleri arasında yer almasına rağmen oksijen tedavisinin hangi bebeklerde hangi konsantrasyonda ve hangi sürede verilince PR üzerinde etkili olacağı konusunda kesin bir veri yoktur. Ayrıca PR gelişmesi için oksijen takviyesi de şart değildir. Lucey ve Dangman hiçbir zaman oksijen tedavisi almamış fakat PR gelişmiş 95 bebek bildirmişlerdir[170].

Çalışmamızda CPAP, başlık, küvöz içi veya mekanik ventilasyon gibi değişik şekillerde ve değişik dozlarda oksijen tedavisi alan tüm bebeklerin 25(%43.9)'inde PR gelişimi saptanırken, hiç oksijen tedavisi almamış bebeklerin %18.1'inde hastalık gelişimi olduğu tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde PR gelişimi ile oksijen tedavisi uygulanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi ve oksijen tedavisi almış olan bebeklerde PR görülme sıklığının arttığı görüldü. Yapılan çeşitli çalışmalarda oksijen alım süresi ve uygulanan tedavi şeklinin PR gelişiminde etkili olduğu ifade edilmiştir [43, 156,164]. Bizim çalışmamızda çalışma kapsamına alınan ve oksijen tedavisi almış olan bebeklerin oksijen alım süresi ve alım şekli ile ilgili çok net bilgiler olmadığından dolayı oksijen alım şekli ve süresi ile ilgili istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Çalışmada incelenen bir diğer risk faktörü ise kan transfüzyonu idi. Erişkin hemoglobini oksijene fetal hemoglobinden çok daha gevşek bağlanır ve kolayca ayrılır. Prematüre bebeklere erişkin hemoglobini içeren kan transfüzyonu uygulanması sonucunda, erişkin hemoglobinine zaten gevşek olarak bağlanmış oksijen kolayca serbestleşecek ve yeni şekillenmeye başlayan kapillerlere daha fazla zarar verecektir. Transfüzyon sonrası gelişen hiperoksi dokulardaki serbest oksijen konsantrasyonunu arttırarak refleks vazokonstrüksiyona yol açar [38, 48]. Hesse[171] ve ark. ile Dani ve ark[172] yaptıkları çalışmalarda kan transfüzyonu ve PR gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Bozkurt ve ark.[164] yaptıkları çalışmada ise kan transfüzyonu ile hastalık riskinin artmadığını ifade etmişlerdir. Karaçorlu ve ark.[42], Satar ve ark [43] ve Apil ve ark[65] ise kan transfüzyonu yapılan bebeklerde PR riskinin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda transfüzyon uygulanan bebeklerin %55'inde, uygulanmayanların ise %18'inde PR geliştiği saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analizde kan transfüzyonu yapılan bebeklerde PR görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği ve kan transfüzyonu yapılan bebeklerde PR görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan bir diğer risk faktörü sepsistir. Mittal ve ark [52] tarafından sistemik enfeksiyonun, retinada yeni gelişen damarlarda hasara ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak şiddetli PR gelişimine ve anjiogenik maddelerin salınımına (VEGF gibi) neden olabileceği ileri sürülmüştür. Brown[173] ve ark. sepsis gelişen olgularda PR gelişiminin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Gezer ve ark.[157] da yaptıkları çalışmada sepsisin PR'ni anlamlı olarak arttırdığını vurgulamıştır. Charles ve ark.[61]'nin yaptıkları çalışmada ise sepsis ile PR gelişimi

arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde Apil ve ark[65]'da PR gelişimi ve sepsis arasında anlamlı bir ilişki olmadığını vurgulamıştır. Çalışmamızda sepsis gelişen bebeklerin 32(%33.7) tanesinde PR gelişirken, sepsis gelişmeyen bebeklerin ise 14(%17.9)'ünde hastalık saptandı. Bizim çalışmamızda yapılan istatistiksel analizde hastalık görülme sıklığı ile sepsis arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ve sepsis gelişen bebeklerde PR'nin görülme sıklığının arttığı görüldü. Bununla birlikte septik hastalar çoğunlukla düşük doğum ağırlığına sahip olan, daha fazla oksijen tedavisine ihtiyaç gösteren ve genel durumları kötü olan bebeklerdir. Bu analizde kullanılan tek değişkenli istatistiksel analizlerin çeşitli risk faktörleri arasındaki karşılıklı ilişkileri kontrol etmediği ve çok değişkenli regresyon analizleri ile değişik sonuçların çıkabileceği aşikardır.

Intraventriküler hemoraji gelişen bebeklerde, primer avasküler retinada oluşan hipoksik ortam nedeni ile PR riskinin arttığını savunan yazarlar mevcuttur [1, 63,174]. IVH ve PR oluşumunda vasküler immatürite, hipoksik zedelenme ve serbest oksijen radikalleri sıklıkla etkili olabilmektedir. Çalışmamızda IVH gelişen bebeklerde % 80 oranında PR'ne rastlanırken, IVH gelişmeyenlerde ise bu oran %25 olarak tespit edildi ve yapılan istatistiksel analizde IVH gelişimi ile PR görülme sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ve IVH gelişiminin PR görülme sıklığını arttırdığı tespit edildi.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan bir diğer risk faktörü de çoğul gebeliktir. Palmer ve ark.[134] tek ve çoğul gebelikler arasındaki PR insidansını ve çoğul doğumlardaki kardeşler arasındaki şiddet farkını araştırmak için yaptıkları çalışmada, çoğul doğumların %46'sında, tekil doğumların ise %45'inde PR geliştiğini saptamış ve PR şiddet ve insidans oranını her iki grupta benzer bulmuştur. Ancak çoğul doğumlarda kardeşler arasındaki PR görülme oranı farklı bulunmuştur. Ovalı ve ark [41] ile Apil ve ark [65] ise yaptıkları çalışmada çoğul doğum ile PR sıklığı arasında ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ikiz ya da üçüz eşi olarak doğan bebeklerde %18.3 oranında PR gelişirken, tek doğan bebeklerde ise %31 oranında PR geliştiği tespit edildi. Çoğul doğum hikayesi ile PR görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

PR gelişiminde oksidatif hasar rol oynayabilir. Bilirubinin in vitro ortamlarda güçlü antioksidan etkisi yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir[175]. Preterm ve term infantlarda serum bilirubin düzeyi ile antioksidan aktivite arasında yakın bir ilişki vardır. Bu nedenle yüksek bilirubin seviyelerine sahip bebeklerde PR riskinin azalacağı düşünülebilir. Ancak

yapılan çalışmalarda bilirubin seviyeleri ile PR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [176, 177,50]. Bizim olgularımızda ise hastanede yattığı süre içerisinde hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde %27.1 oranında PR gelişirken, hiperbilirubinemi gelişmeyen bebeklerde %25.8 oranında PR geliştiği görüldü ve yapılan istatistiksel analizde hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde PR görülme sıklığının etkilenmediği saptandı. Altunbaş ve ark.[41] yaptıkları çalışmada hiperbilirubinemi saptanan olgularda PR riskinin anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Hiperbilirubinemi gelişen bebeklerin sıklıkla daha fazla oksijen tedavisine ihtiyaç duyan genel durumu kötü olan bebekler olduğunu ve bunlara hiperbilirubinemi nedeni ile kan transfüzyonu veya kan değişimi endikasyonu konulduğu ifade etmişler, tek değişkenli istatistiksel analizlerin çeşitli risk faktörleri arasındaki karşılıklı etkileşimi kontrol etmemesi nedeni ile kullandıkları çok değişkenli regresyon analizleri ile ortaya diğer çalışmalardan farklı sonuç çıktığını ifade etmişlerdir.

Doğum öncesi annede gelişen preeklampsi gibi hastalıklar, bebekte kronik intrauterin strese yol açarak PR gelişme riskini arttırabilirler [178]. Bu konuda yapılan çalışmaların aksine çalışmamızda annesinde preeklampsi bulunan bebeklerde %5.6, bulunmayanlarda ise %29 oranında PR geliştiği görüldü. Yapılan istatistiksel analizde bu iki grup arasında PR sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ve annesinde preeklampsi olan bebeklerde PR görülme sıklığının daha az olduğu tespit edildi.

Sürfaktanın PR'ne etkisi açık değildir. Sürfaktanın infantlarda mekanik ventilasyon süresini kısaltarak pulmoner stabiliteyi sağladığı, dolayısıyla PR'yle ilişkili risk faktörlerini azaltarak prevelansı azalttığı bildirilmiştir[36,38,179]. Fakat bu bebeklerde uygulanan sürfaktan tedavisinin yaşama şansını arttırması nedeni ile PR sıklığını arttırabileceği de düşünülebilir. Repka ve ark[71] sürfaktan tedavisi uygulanan bebeklerde PR riskinin azaldığını savunmuş, Dunn ve ark[180], Holmes ve ark.[181], ile Rankin[70] ve ark ise sürfaktan tedavisi ile PR gelişimi arasında ilişki saptayamamışlardır. Ülkemizde Ovalı ve ark.[41], Karaçorlu ve ark.[42] , Satar ve ark.[43] ile Apil ve ark.[65] sürfaktan tedavisi ile PR gelişme riski arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda sürfaktan tedavisi uygulanan bebeklerin %56.2'sinde PR gelişirken, sürfaktan tedavisi uygulanmayan bebeklerin ise %23.6'sinde PR geliştiği görülmüştür. Bu iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında PR sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve sürfaktan tedavisinin PR görülme sıklığını arttırdığı tespit edildi.

Prematüre bebeklerde gelişen apne periyodları hipoksiye yol açarak PR gelişimini başlatabilir. Literatürde apne periyodları gelişen bebeklerde PR riskinin arttığını savunan çalışmalar mevcuttur [156,182]. Çalışmamızda doğum sonrası yapılan yoğun bakım takiplerinde apne gelişen bebeklerin %30'unda PR gelişirken, apne gelişmeyen bebeklerin ise %26.4'ünde PR geliştiği görüldü ve yapılan istatistiksel analizde apne geliştiren ve geliştirmeyen bebekler arasında PR görülme sıklığı bakımından anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Literatürde PR gelişimine etki eden risk faktörleri arasında PDA da bulunmaktadır. Çalışmamızda PDA gelişen bebeklerde %50, PDA saptanmayan bebeklerde ise %26.3 oranında PR geliştiği görüldü. PDA gelişimi ile PR görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Ovalı ve ark[41], Karaçorlu ve ark.[42] ile Satar ve ark.[43] PDA ile PR gelişimi arasına istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadıklarını bildirmiş, Allegaert ve ark ise PDA 'lı bebeklerde PR şiddet ve sıklığının arttığını ifade etmişlerdir[54].

Çalışmamızda PR sıklığının artmasında anlamlı olarak saptanan risk faktörleri arasında yapılan regresyon analizi sonucunda düşük gestasyon haftası, düşük doğum ağırlığı ve maternal preeklampsinin PR gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak rol oynadığı saptandı.

SONUÇ:

Eylül 2005 –Eylül 2008 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları A.B.D. Yenidoğan Ünitesi başta olmak üzere çeşitli kliniklerden kliniğimize yönlendirilen 26 ile 36 gestasyonel haftalar (ortalama 31.57 hafta, ss:2.135) arasında doğan, 750 ile 2500 gram (ortalama 1559.832 gr, ss:386.769) arasında doğum ağırlığına sahip, 173 prematüre bebeğin, PR gelişimi yönünden prospektif olarak takipleri gerçekleştirildi.

Çalışmada PR sıklığı ve buna ek olarak doğum ağırlıkları, gestasyonel haftaları, maternal preeklamsi hikayesi, çoğul gebelik mevcudiyeti, oksijen tedavisi, apne gelişimi ve sepsis mevcudiyeti, kan transfüzyonu, intraventriküler hemoraji gelişimi, sürfaktan hikayesi, hiperbilirubinemi varlığı ve PDA gibi çeşitli risk faktörlerinin PR gelişimi üzerindeki etkileri değerlendirildi.

173 prematüre bebeğin 50'si kız,123'ü erkekti. Bu bebeklerin 46 tanesinde (%27) çeşitli evrelerde PR saptandı. Bunların 24 (%14) tanesinde evre 1, 13(%8) tanesinde evre 2, 9(%5) tanesinde ise evre 3 tespit edildi.

Hastalık gelişen 46 bebeğin 41 tanesinde PR bulgularında kendiliğinden gerileme tespit edildi. Takip sırasında eşik hastalık tespit edilen 5 hastadan 3 tanesine LFK, 2 tanesine ise kriyoterapi uygulanmış ve bunlarda PR'nde gerileme görülmüştür.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan risk faktörlerinden doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, oksijen tedavisi, maternal preeklamsi, kan transfüzyonu, sürfaktan tedavisi, sepsis ve IVH PR görülme sıklığını etkileyen risk faktörleri olarak tespit edilirken, çoğul gebelik, hiperbilirubinemi, apne gelişimi ve PDA mevcudiyetinin ise PR görülme sıklığını etkilemediği görülmüştür.

Risk faktörleri arasında yapılan lojistik regresyon analizinde gestasyon haftası, doğum kilosu ve maternal preeklamsinin PR'nde bağımsız faktörler olarak rol oynadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1-Foos R. Chronic retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1985; 92:563-574
- 2-Terry T.L. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am. J. Ophthalmol* 1942; 25:203-204
- 3-Mc Namara J.A., Tasman W.S. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990; 3:413-427
- 4-Kinsey VE Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol* 1956;56: 481-443
- 5-Lanman JT., Guy LP., Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc* 1954;155:223-226
- 6-Avery M.E., Oppenheimer EH. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1960;57:553-559
- 7-McDonald A.D. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1963;38: 579-558
- 8-Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia? *Lancet* 1973;2: 954-956
- 9-Hunter D.G., Mukai S. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis diagnosis and treatment. *Int. Ophthalmol Clinics* 1992;32:163-184
- 10-Antonia M. Jousen, Thomas W. Gardner, Bernd Kirchhof, Stephen J. Ryan. *Retinal Vascular Disease. C. Jandek, M.H. Foerster. Clinical Course and Treatment* 2007; 20:403
- 11-Brennan R., Gnanaraj L., Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I. Screening for threshold disease. *Eye* 2003;17:183–188
- 12-Holmstrom G., el Azazi M., Jacobson L., Lennerstrand G. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 1993; 77:417–423
- 13- Schalij-Delfos NE., Zijlmans BL., Wittebol-Post D. et al. Screening for retinopathy of prematurity: do former guidelines still apply? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;33:35– 38
- 14-Riise R., Nordic registers of visually impaired children. *Scand J Soc Med* 1993;21: 66– 68

- 15-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.
- 16-Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States-1979. *Pediatrics* 1981;67: 924-926.
- 17-Fielder AR., Shaw DE., Robinson J., Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992; 6:233-242
- 18-Ashton N. Retinal angiogenesis in the human embryo. *Br. Med Bull.*1970;26:103-6
- 19-Ferrara N., Henzel W. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res. Commun* 1989;161:851–858
- 20-Senger DR., Galli SJ., Dvorak AM., Perruzzi CA., Harvey VS., Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219:983–985
- 21- Smith LE., Wesolowski E., McLellan A., Kostyk SK., D’Amato R., Sullivan R. et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 1994;35:101–111
- 22- Arosio M., Cortelazzi D., Persani L., Palmieri E., Casati G., Baggiani AM. et al. Circulating levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and prolactin in normal, growth retarded and anencephalic human fetuses. *J Endocrinol Invest* 1995;18:346–353
- 23- Lassarre C., Hardouin S., Daffos F., Forestier F., Frankenne F., Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991;29:219–225
- 24- Ostlund E., Bang P., Hagenas L., Fried G. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod* 1997;12:840–844
- 25- Reece EA., Wiznitzer A., Le E., Homko CJ., Behrman H., Spencer EM. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. *Obstet. Gynecol.* 1994;84:88–95
- 26- 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

- 27- Aiello LP., Pierce EA., Foley ED., Takagi H., Chen H., Riddle L. et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1995; 92:10457–10461
- 28- Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Fole E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A* 1996; 93:4851–4856
- 29- Smith LE., Shen W., Perruzzi C., Soker S., Kinose F., Xu X. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat. Med.* 1999;5:1390–1395
- 30-Reese AB., King MJ., Owens WC. A Classification of retrolental fibroplasia. *Am J. Ophthalmol.* 1953;36:133-135
- 31-International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch. Ophthalmol* 1987;105:906-912
- 32- International Committee for the Classification of Retinopathy Of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-1134
- 33-International Committee for the Classification of Retinopathy Of Prematurity. The International Classification Of Retinopathy Of Prematurity revisited. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123:991-999
- 34-Flynn J.T. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1983;81:549-591
- 35- Palmer EA., Schaffer DB., Plotsky DF. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993;100:230–273
- 36-Ved G.P., Upreet D., Rohit S., Piyush G., Jolly R. Retinopathy of prematurity-Risk factors. *Indian J. Pediatr* 2004; 71: 887-892
- 37-Sharma S., Kelgeri C., Avasthi B.S. Retinopathy of Prematurity Indian Pediatrics 2002;39: 267-270
- 38-Blair B.M., O'halloran H.S., Puly T.H. and Stevens J.L. Decreased incidence of retinopathy of prematurity. *J. AAPOS* 2001; 5:118-22

- 39-Wagner R.S. Increased Incidence and Severity of Retinopathy of Prematurity in Developing Nations Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2003;40:193
- 40-Steven R.B., Sean P.D., Stephen S.F., Robbin B.S.,William F.W. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. J.AAPOS 1999;3:46-52
- 41-Altunbaş H.H., Kır N., Ovalı T., Dağoğlu T. Prematüre Retinopatisi: Klinik Seyir ve Risk Faktörleri. T. Oft. Gaz.2002; 32:286-298
- 42-Ilıkkın D.Y., Vural M., Karaçorlu M., Ilıkkın B., Perk Y., İlker Ö. Prematüre bebeklerde retinopati taraması. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Verileri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000;44:122-127
- 43-Satar M., Narlı N., Soylu M., Özcan A. Prematüre Retinopatisi ve Risk Faktörleri. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 1998;23:29-34
- 44-Hussain N., Clive J., Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity. Pediatrics 1999; 104:26-34
- 45-Akar S.Prematüre Retinopatisi Etiyopatogenezi. Ret-Vit 1997;5:147-150
- 46-Weinberger B., Laskin D.L., Heck D.E., Laskin J.D.Oxygen toxicity in prematurity infants. Toxicology and Applied Pharmacology 2002;181:60-67
- 47-Higgins R.D., Mandelsohn A.L., DeFeo M.J., Ucsel R., Hendricks-Munoz K.D. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Arch. Ophthalmol.1998;116:601-605
- 48-Dutta S., Narang S., Narang A., Dogra M., Gupta A. Risk factors of treshold retinopathy of prematurity. Indian Pediatrics 2004;41:665-671
- 49-Mizoguchi M.B., Chu T.G., Murphy F.M., Willits N., Morse L.S. Dopamine use in an indicator for the development of treshold retinopathy of prematurity. Br. J. Ophthalmol.1999;83:425-428
- 50-DeLonge M.H., Khuntia A., Maisels M.J., Bandagi A. Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in infants with estimated gestational ages of 23 to 26 weeks. J Pediatr.1999; 135(1):102-104
- 51-Holmes JM., Ahang S., Leske D.A., Lanier W.L. Metabolic acidosis-induced Retinopathy in neonatal rat. Invest Ophthalmol Vis Sci.1999;40(3):804-809
- 52-Mittal M., Dhanireddy R., Higgins R.D. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. Pediatrics 1998;101:654-657

53-Blumenfeld L.C., Siatkowski R.M., Johnson R.A., Feuer W.J., Flynn J.T. Retinopathy of prematurity in multiple – gestation pregnancies. *Am J Ophthalmol* 1998;125:197-203

54-Allegaert K., Coen K., Devlieger H. On behalf of the Epibel Study Group Threshold retinopathy at threshold of viability. *The Epibel Extended Report. Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88:239-242

55-Fung G., Bawden K., Chow P., Yu V. Chorioamnionitis and outcome in extremely preterm infants. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2003 ;32(3):305-10

56-Daniels J.G., Adams G.G.W. Effect of Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity on C Reactive Protein. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89:468-470

57-O’Keefe M., Kafil-Hussain N., Flitcroft I., Lanigan B. Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. *Br. J. Ophthalmol.* 2001;85:357-359

58-Watts P., Adams G.G. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye* 2000;14:330-33

59-Hammer M.E., Mullen P.W., Ferguson J.G., Pai S., Cosby C., Jackson J.K. Logistic analysis of risk factors for retinopathy of prematurity. *Am.J.Ophthalmol.* 1986;102:1-6

60-Karlowicz M.G., Giannone P.J., Pestian J., Morrow A.L, Shults J. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (<1000g) neonates? *Pediatrics* 2000;105:1036-1040

61- Charles J.B., Ganthier R., Appiah A.P. Incidence and characteristics of retinopathy of prematurity in a low-income inner-city population. *Ophthalmology* 1991;98:14-17

62- Inder T.E., Clement R.S., Austin N.C., Graham P., Darlow B.A. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity.

63-Watts P., Adams G.G., Thomas R.M. Intraventricular hemorrhage and stage 3 threshold retinopathy of prematurity. *Br. J. Ophthalmol.* 2000;84:596-599

64-Hızarcıklıoğlu M., Kayserili E., Gülez P., Şaylan B., Yener H., Yıldırım H. Prematüre retinopatisi ve sıklığını etkileyen faktörler. *MN Klinik Bilimler & Doktor* 2003; 9/1:71-75

65-Apil A., Oba E., Yiğit U., Vatansever H. Prematüre retinopatisinde risk

faktörleri. ŞEH Tıp Bülteni 2003; 37:34-40

66-Oden N.L., Phelps D.L., Statistical issues related to early closure STOP-ROP, a group-sequential trial. STOP-ROP Multicenter Study Group Controlled Clinical Trials 2003;24:28-38

67-Phelps D.L., Rosenbaum A.L., Isenberg S.J., et al: Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: A randomized controlled double masked trial. Pediatrics 1987;79:489-500

68- Rosenbaum A., Phelps D., Isenberg S., retinal hemorrhage in retinopathy of prematurity associated with tocopherol treatment . Ophthalmology 1985;92:1012-124

69-Committee of the Institute of Medicine: report of a study- vitamin E and retinopathy of prematurity. IOM 86-02. Washington DC: National Academy Press.1986

70-Rankin J.A., Tumban TR.J., Halliday H.L., Johnston S.S. Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants. Br. J. Ophthalmol. 1992; 76:202-204

71-Repka M.X., Hudak M.L., Parsa C.F., Tielsch J.M. Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1992;99:531-536

72-Kennedy J., Todd D.A., Watts J., John E.: Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3.5 years pre- and post surfactant J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1997;34: 289-292

73-Pennefather P.M., Tin W., Clarke M.P., Fritz S. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. Br. J. Ophthalmol. 1996; 80:420-424

74-Gaynon MW., Stevenson DK., Sunshine P. et al. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. J. Perinatol. 1997; 17: 434-438

75-Seiberth V., Linderkamp O., Akkoyun-Vardali I. et al. Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998; 39: 820

76-Reynolds JD., Hardy RJ., Kennedy KA. et al. Lack of efficacy of light reduction in prevention of prematurity. Light reduction in Retinopathy of Prematurity (Light-ROP) Cooperative Group. N. Engl. J. Med. 1998; 338:1572-1576

77-Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Arch. Ophthalmol. 1988;106:471-479

- 78- Ben-Sira I., Nissenkorn I., Grunwald E., Yassur Y. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br. J. Ophthalmol.* 1980;64: 758–762.
- 79- Hindle NW. Cryotherapy for retinopathy of prematurity to prevent retrolental fibroplasia. *Can. J. Ophthalmol.* 1982;17: 207–212
- 80- Harris GS., McCormick AQ. The prophylactic treatment of retrolental fibroplasia. *Mod. Probl. Ophthalmol.* 1977; 18:364–367
- 81-Keith CG. Visual outcome and effect of treatment in stage III developing retrolental fibroplasia. *Br. J. Ophthalmol.* 1982;66: 446–449
- 82- Kingham JD. Acute retrolental fibroplasia. II. Treatment by cryosurgery. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:2049–2053
- 83- Tasman W., Brown GC., Schaffer DB., et al. Cryotherapy for active retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;93:580–585
- 84-Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: 31/2-year outcome: structure and function *Arch Ophthalmol.* 1993;111:339–344
- 85-Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of retinopathy of prematurity: one-year outcome structure and function. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1408-1416
- 86- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Three-month outcome. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:195-204
- 87-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: 855-858
- 88-Mc Namara J.A. Retinopathy of prematurity. In: Tasman SW,ed.Clinical Decision in Medical Retinal Diseases. St Louise: Mosby Year Book Inc.,1994;chap 17
- 89- Nagata M., Kobayashi Y., Fukuda H.,et al. Photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity. *Jpn. J. Clin. Ophthalmol* 1968; 22: 419-422
- 90-Hunter DG., Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 100: 238–244
- 91-Iverson DA., Trese MT., Orgel IK., Williams GA. Laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1342–1343

- 92-Laser ROP Study Group. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1994;112:154–156
- 93-McNamara JA., Tasman W., Brown GC., Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98: 576–580
- 94-O’Keefe M., O’Reilly J., Lanigan B. Longerterm visual outcome of eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser. *Br. J. Ophthalmol* 1998;82: 1246–1248
- 95-Pearce IA., Pennie FC., Gannon LM., Weindling AM., Clark DI. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br. J. Ophthalmol* 1998;82:1254–1259
- 96-White JE., Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 1997; 34: 83–87
- 97- Jandek C., Kellner U., Heimann H., Foerster MH. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP). *Ophthalmologie* 2005;102: 33–38
- 98-Ng EY., Connolly BP., McNamara JA. et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002;109:928–934; discussion 935
- 99-Vrabec TR., McNamara JA., Eagle RC Jr., Tasman W. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: a histopathologic comparison of a treated and untreated eye. *Ophthalmic Surg* 1994; 25:38–41
- 100- Capone A. Jr, Diaz-Rohena R, Sternberg P. Jr., et al. Diode-laser photocoagulation for zone I threshold retinopathy of prematurity. *Am. J. Ophthalmol* 1993;116:444–450.
- 101-Landers MB. III, Toth CA., Semple HC., Morse LS. Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Arch. Ophthalmol.* 1992;110: 44–47
- 102-Paysse EA., Lindsey JL., Coats DK. et al. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *J Aapos* 1999;3: 234-240

- 103- Vander JF., Handa J., McNamara JA. et al Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial. *Ophthalmology* 1997;104:1731-1735; discussion 1735-1736
- 104- Shalev B., Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;132:76-80
- 105- Clement R., Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity: *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1999;10:155-163
- 106- Lambert SR., Capone A. Jr., Cingle KA., Drack AV. Cataract and phthisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. *Am. J. Ophthalmol.* 2000;129:585-591
- 107- Banach M.J., Breinstein D.M. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2001; 12:164-170
- 108- Hikichi T., Nomiyama G., Ikeda H., Yoshida A. Vitreous Changes After Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Japanese Journal of Ophthalmology* 1999;436:543-545
- 109- Axer-Siegel R., Bourla D., Friling R., Shalevi B., Sirota L., Benjamini Y., Weinberger D., Snir M. Intraocular pressure variations after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:1734-1738
- 110- Coats D.K., Miller A.M., McCreery B.K.M., Holtz E.R., Paysse E.A. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2004;111:1894-1898
- 111- Greven C., Tasman W. Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990; 97:817-820
- 112- Trese MT. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1994; 101: 23-26
- 113- McNamara J.A. Treatment of advanced stages of retinopathy of prematurity. *Duane's Ophthalmology* J.B. Lippincott Company 1993;6108
- 114- Noorily SW., Small K., deJuan E. Jr., Machemer R. Scleral buckling for stage 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992;99: 263-268
- 115- Trese MT., Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:992-997

116-Trese M.T. Surgical therapy for stage 5 retinopathy of prematurity: A two-step approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:266-279

117- Treister G.,Machemer R.Results of vitrectomy for rare proliferative and hemorrhagic diseases. *Am J Ophthalmol* 1977;84:394

118-Charles S.Retinopathy of prematurity. In vitreous micro-surgery 158. Baltimore, Williams&Wilkins,1987

119-De Juan E. Jr.,Machemer R. Retinopathy of prematurity: Surgical technique. *Retina* 1987; 7:63

120-Schepens C.L.Clinical and research aspects of subtotal open sky vitrektomi.*Am J Ophthalmol* 1981; 91:143-154

121-Hirose T.,Schepens C.L.,LopansriC. Subtotal open-sky vitrectomy for severe retinal detachment as a late complication of ocular trauma. *Ophthalmology* 1981; 88:1-12

122-Hirose T., Scheepens C.L., Open-sky vitrectomy total detachment in cicatricial retinopathy of prematurity. *Ophtalmology* 1984; 91:73-77

123- Quinn G.E., Dubsan V., Barr C.C., et al.Visual acuity in infants after vitrectomy for severe retinopathy of prematurity.*Ophtalmology* 1991;98:5-13

124- Maguire AM., Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *Arch Ophthalmol* 1992;110:284–286

125- Hutcheson K.A. Retinopathy of prematurity. *Current Opinion in Ophthalmology* 2003;14: 286-290

126-Hubbard G.B., CherwickD.H., Burian G.Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004 ;111 (12):2274-2251

127-Prenner J.L.,Capone A.,Trese M.T.Visual outcomes after lens sparing vitrectomy for Stage 4a retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2271-2273

128- Capone A., Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional Stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068–2070

129-Karaçorlu M. Prematüre retinopatisi Evre 4 ve 5 Cerrahi Tedavisi. *Ret-Vit.*1997; 5:154-156

130-Hartnett M.E. Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2003 ; 23(3):322-331

131-Kono T., Oshima K., FuchinoY. Surgical results and visual outcomes of vitreous

surgery for advanced stages of retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44 (6):661-667

132-Ziylan Ş., Serin D.T., Çamurlu S.E., İçağasıoğlu A.1500 gramın üstünde doğan prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişim sıklığı ve risk faktörleri ile ilişkisi. *MN Oftalmoloji* 2002;9 (2):173-175

133-A Joint Statement of American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatrics Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 1997;100:273-274

134-Palmer EA., Flynn J.T., Hardy R.J. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-1640

135-Good W.V., Hardy R.J., Dobson V., Palmer E.A. et al. Revised indications for the treatment of ROP. The Early Treatment for ROP Group Archives of Ophthalmology 2003;121:1684-1696

136-Hardy R.J., Palmer E.A., Dobson V., Summers C.G., Phelps D.L., Quinn G.E., Good W.V., Tung B. Risk analysis of prethreshold ROP Arch. Ophthalmology 2003;121:1697-1701

137-Wright K., Anderson M.E., Walker E., Lorch V. Should fewer premature infants be screened for retinopathy of prematurity in the managed care era? *Pediatrics* ;1998:102-113

138-Larsson E., Holmstrom G. Screening for retinopathy of prematurity: Evaluation and modifications of guidelines. *Br J Ophthalmol* 2001;86:1399-1402

139-Reynolds JD., Dabson V., Quinn GE., Fielder AD. At all. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2002;11:1470-1476

140-Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98:1628-164

141- Jandek C, Kellner U, Helbig H et al. Natural course of retinal development in preterm infants without threshold retinopathy. *Ger. J Ophthalmol* 1995;4:131-136

142- Kellner U, Jandek C, Helbig H et al. Evaluation of published recommendations for screening studies of retinopathy of prematurity. *Clinical Course and Treatment Ophthalmologie* 1995;92:681-684

143- Quinn GE., Johnson L., Abbasi S. Onset of retinopathy of prematurity as related to postnatal and postconceptional age. *Br. J. Ophthalmol* 1992;76:284–288

144-American Academy of Pediatrics 2006;117:572-6

145- Lees B.J., Cabal L.A.:Increased blood pressure following pupillary dilatation with %2.5 phenylephrine hydrochloride in preterm infants. *Pediatrics* 1981;68:231-234

146-Bauer C.R., Trottier M.C.T., Stern L. Systemic cyclopentolate(cyclogyl) toxicity in the newborn infant. *Pediatr Pharmacol Ther* .1973;82:501-505

147-Palmer E.A., Patz A.,Phelps D.,Spencer R. Retinopathy of rematurity in Scachat A.P., Murphy R.P., eds. *Medical Retina*, 2. ed.St. Louise: Mosby Year Book Inc, 1994 v.2, chap.87

148-Kanski J.J.Prematüre Retinopatisi Klinik Oftalmoloji,Dördüncü Baskı 2001:500-504

149-Slevin M.,Coats D.K.,Daly L.,O’Keefe M.Retinopathy of Prematurity Screening, StressRelated Responses, The Role of Nesting .*Br J Ophthalmol*. 1998;116:1195-1198

150-Woodman T.J., Coats D.K.,Demler G.J.,Rosman S.N. Disinfection of eyelid speculum for retinopathy examination. *Arch Ophthalmol*.1998;116:1195-1198

151-Crofts B.J.,King R.,Johnson A.The contribution of low birth weight to severe vision loss in a geographically defined population. *British Journal of Ophthalmology* 1998; 82:9-13

152-Clark D.I.,O’Brien C.,Weindling A.M.,Saeed M.:Initial experience of screening for retinopathy of prematurity *Arc.Dis.Child* 1992;67:1223-1236

153-Darlow B.A.:Incidence of retinopathy of prematurity in New Zeland *Arc. Dis.Child* 1988;63:1083-1087

154-Flynn J.T.: Bancalari E.,Bachynski B.N.,et al.:Retinopathy of prematurity: Diagnosis severity and natural history *Ophthalmology* 1987;94:620-629

155-Demirkol M., Can G., Çokuğraşır A., Öngör E.:Prematürelerde retinopati sıklığının araştırılması. *İstanbul Tıp Fak. Mecmuası* 1989;52:662-665

156-Özcan A.,Soylu M., Demircan N.,Satar M.,Narlı N.:Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 1997; 27:290-294

157-Gezer A, Sezen F., Şerifoğlu I.,Karaçorlu M.:Management of retinopathy of

prematurity with cryotherapy. *Eur J Ophthalmol* 1999;9:49-52

158-Mathew MR, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies? *Eye* 2002;16:538–542

159- Larsson E., Holmstrom G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1399–1402

160-Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmstrom G Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:1122–1126

161-Schaffer D.B.,Palmer E.A.,Plotsky D.F.,Matz H.S.,et al.:Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993;100:230-237

162- Fledelius H.C.:Retinopathy of prematurity in Frederiksborg country 1988-1990.A prospective investigation an update. *Acta Ophthalmologica*.1993;210:59-62

163- Karadeniz Ş., Karaçorlu M:Prematüre retinopatisi için tarama kriterleri ne olmalıdır? *T.Oft Gaz* 1996;26:275-279

164- Bozkurt N., An veriazar M.,Öğüt Mehdi S., ve ark :Prematüre retinopatisi, risk faktörleri ve takip sonuçları 1999;29:149-156

165-Ashton N.:Oxygen and growth and development of retinal vessels *Am.J. Ophthalmol* 1996;62:412-435

166-Feeney L.,Beman E.R.:Oxygen toxicity membrane damage by free radicals.*Invest Ophthalmol* 1976;15:789-792

167-Patz A.:Oxygen studies in retrolental fibroplasia.*Am. J. Ophtalmol* 1953;36:1511-1552

168-Kinsey V.E.,Arnold H.J., Kalina R.E., et al.:PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: A report of the cooperative study.*Pediatrics* 1977;60:655-668

169-Flynn J.T.,Bancalari E.,et al.:Retinopathy of prematurity:A randomize prospective tiral of transcutaneous oxygen monitoring *Ophtalmology* 1987;94:630-637

170-Lucey J.F.,Dangman B.A.,A reeximination of the role oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984;73:82-96

171-Hesse L.,Eberl W.,Schlaud M.,Poets C.F.:Blood transfusion.Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur JPediatr* 1997;156:465-470

172-Dani C., Reali M.F.,Bertini G., Martelli E.,Pezzati M.,Rubaltelli F.F.:The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2001;

62:57-63

173-Brown B.A., Thach A.B., Song J.C., Marx J.L., Kwun R.C., Frambach D.A.: Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. *Int Ophthalmol*:1998;22:279-283

174-Holmstrom G., Broberger U., Thomassen P.: Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity—a population based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:204-207

175- Stocker R., Yamamoto Y., McDonagh A.F., Glazer A.N., Ames B.N. Bilirubin is an antioxidant of possible physiologic importance. *Science* 1987;25:1043-1046

176-Heyman E., Ohlsson A., Girschek P.: Retinopathy of prematurity and bilirubin (letter). *N Engl J Med* 1989;320:256

177-Fauchere J.C., Meier-Gibbons F.E., Koerner F., Bossi E.: Retinopathy of prematurity and bilirubin—no clinical evidence for a beneficial role of bilirubin as a physiological anti-oxidant. *Eur J Pediatr* 1994;153:358-362

178-Seiberth V., Linderkamp O.: Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214:131-135

179-Robert M. Ward and Joanna C. Beachy Neonatal complications following preterm birth *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110:8-16

180-Dunn M.S., Shennan A.T., Zayack D., Possmayer F.: Bovine surfactant replacement therapy in neonates less than 30 weeks gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 1991;87:377-386

181-Holmes J.M., Cronin C.M., Squires P., Myers T.F.: Randomized clinical trial of surfactant prophylaxis in retinopathy of prematurity. *J. Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:189-191

182-Rekha S., Batu R.R.: Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Indian Pediatr* 1996; 33:999-1003