

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PREMATÜRE RETİNOPATİSİ TEDAVİSİNDE
İNTRAVİTREAL ANTI-VEGF UYGULAMASININ
UZUN DÖNEM SONUÇLARI**

DR. SAMİRA HAGVERDİYEVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. SOLMAZ BALCI AKAR

İSTANBUL, 2018

ÖNSÖZ

Bilgi, yardım ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri olan, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum değerli Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Osman Şevki ARSLAN'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz ARAS'a, Prof.Dr. Güzin İSKELELİ'ye, Prof. Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, Prof. Dr. Nevbahar TAMÇELİK'e, Prof. Dr. Veliddin OĞUZ'a, Prof. Dr. Emel BAŞAR'a Prof. Dr. Gülipek TİGREL'e, Prof. Dr. Solmaz AKAR'a, Prof. Dr. Özcan OCAKOĞLU'na, Prof. Dr. M. Akif ÖZDAMAR'a, Prof. Dr. Rengin YILDIRIM'a, Prof. Dr. Sema ARVAS'a, Prof. Dr. Hüseyin YETİK'e, Prof. Dr. Erdoğan CİÇİK'e, Doç. Dr. Ahmet Murat SARICI'ya, Doç. Dr. Didar UÇAR'a, Doç. Dr. Ceyhun ARICI'ya ve Uzm. Dr. Cezmi DOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde katkılarını ve yardımlarını esirgememekle kalmayan, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım ve onur duyduğum, mesleki başarı ve becerisiyle örnek aldığım değerli tez hocam Prof. Dr. Solmaz Balcı Akar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Başta Uzm. Dr. Mustafa HEPOKUR, Uzm. Dr. Burcu BALTA, Uzm. Dr. Bilge BATU, Dr. Burak Mergen olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana desteklerini esirgemeyen sevgili annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman varlığıyla yanımda olan, can dostum İlahe İSALI'ya ve bana hiç bir zaman desteğini esirgemeyen sevgili kardeşim Elşen HAGVERDİYEVE'e sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Saygılarımla,

Dr. Samira HAGVERDİYEVA

İstanbul Ağustos 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenez	5
2.3.1. Normal vasküler gelişim.....	5
2.3.2. Vaskülogenez Fazı.....	6
2.3.3. Anjiogenez Fazı	7
2.3.3.1. FAZ-I: Hiperoksik faz	8
2.3.3.2. FAZ-II: Hipoksik faz.....	8
2.4. Risk Faktörleri.....	8
2.4.1. Gestasyonel Yaş.....	8
2.4.2. Doğum ağırlığı.....	9
2.4.3. Oksijen Tedavisi	9
2.4.4. Mekanik Ventilasyon	9
2.4.5. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi	9
2.4.6. Büyüme Faktörleri (VEGF, İGF ve diğerleri)	10
2.4.7. Bronkopulmoner Displazi, Hyalin membran hastalığı	12
2.4.8. Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavisi	12

2.4.9.	Kan Transfüzyonu.....	13
2.4.10.	Sepsis	13
2.4.11.	Hiperbilirubinemi ve Fototerapi	13
2.4.12.	Genetik.....	13
2.4.13.	Diğer risk faktörleri	13
2.5.	Sınıflandırma.....	14
2.5.1.	Yerleşim Yerine Göre	14
2.5.2.	Tutulmuş Yere Göre.....	15
2.5.3.	Hastalığın Evresine Göre	15
2.5.3.1.	Evre 1 (Demarkasyon Hattı).....	15
2.5.3.2.	Evre 2 (Kalkık Kenar veya Ridge)	15
2.5.3.3.	Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon).....	15
2.5.3.4.	Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı)	15
2.5.3.5.	Evre 5 (Total Retina Dekolmanı)	17
2.6.	Arka Kutuptaki Vasküler Anormallik.....	17
2.6.1.	Artı Hastalık (Plus Hastalık).....	17
2.6.2.	Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi (APROP).....	17
2.6.3.	Hibrid Tip	18
2.6.4.	Eşik Hastalık (Threshold)	19
2.6.5.	Eşik öncesi (Prethreshold) hastalık.....	20
2.7.	Tarama.....	20
2.8.	Muayene Tekniği	21
2.9.	Takip	22
2.10.	Ayrıcı Tanı	23
2.11.	Tedavi.....	25
2.11.1.	Ablatif Tedaviler.....	25

2.11.1.1. Kriyoterapi.....	25
2.11.1.2. Lazer Fotokoagülasyon	25
2.11.2. Anti-VEGF Tedavi	26
2.11.3. Cerrahi Tedavi	29
2.11.3.1. Lens korumalı vitrektomi	29
2.11.3.2. Lensektomi-vitrektomi	30
2.11.3.3. Skleral çökertme	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Protokolü.....	31
3.2. Tedavi seçimi	32
3.2.1. Anti-VEGF Uygulama Tekniği	33
3.2.2. Diod Lazer Fotokoagülasyon Uygulama Tekniği.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	56
7. ÖZET	57
8. ABSTRACT	59
9. KAYNAKLAR.....	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Doğum haftası	34
Tablo 2.	Doğum ağırlığı	34
Tablo 3.	İntravitreal anti-VEGF tedavisinin uygulanması haftası (postmenstrüel) ...	35
Tablo 4.	Bebeklerin Doğum Haftasına Göre Dağılımı	35
Tablo 5.	Bebeklerin Doğum Ağırlığına Göre Dağılımı	35
Tablo 6.	Çalışmaya dahil edilen bebeklere ait verilerin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 7.	Evrelerin doğum ağırlığı ve doğum haftasına göre dağılımı	36
Tablo 8.	Doğum ağırlığına göre evrelerin dağılımı.....	36
Tablo 9.	Evre ve Zon dağılımı	37
Tablo 10.	Zon Dağılımı	37
Tablo 11.	PR tedavisi dağılımı	38
Tablo 12.	APROP dağılımı	38
Tablo 13.	APROP tedavisi dağılımı	39
Tablo 14.	Matürasyon Grubu	39
Tablo 15.	APROP tedavi sonuçları	39
Tablo 16.	Matürasyon sürecinin dağılımı	40
Tablo 17.	BVZ tedavisi sonrası matürasyon süresi	40
Tablo 18.	Bevacizumab enjeksiyonu sonrası regresyon ve nüks gelişme zamanı	42
Tablo 19.	Takip süresi dağılımı.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Prematüre retinopatisi patofizyolojisi ve tedavisi 6
- Şekil 2.** Zon sınırlarını ve kadranları gösteren retina şeması 14
- Şekil 3.** Evreleri gösteren fundus fotoğrafları (klinik arşivimizden)..... 16
- Şekil 4.** Prematüre retinopatisindeki vasküler anormallikleri gösteren fundus fotoğrafları (klinik arşivimizden) 19
- Şekil 5.** Kliniğimizde kullanılan indirekt oftalmoskop ve yardımcı aletler 22
- Şekil 6.** Kliniğimizde intravitreal enjeksiyon yapılma örneği 28
- Şekil 7.** Kliniğimizden sol göz APROP vakası tedavi öncesi fundus fotoğrafları (DH 28 hf, DA 980 gr) 41
- Şekil 8.** İntravitreal Bevacizumab enjeksiyonundan 1 hafta sonra..... 41
- Şekil 9.** İntravitreal BVZ tedavisi sonrası matürasyonun gelişmesi (8 ay) 42
- Şekil 10.** APROP tanılı bebeğin FFA görüntüleri (nonperfüzyon göstergesi olarak kapiller tıkanıklık, belirgin vasküler tortuosite artışı, şant, neovasküler dokudan sızıntı ve sızıntı kümelenmeleri) 43
- Şekil 11.** APROP tanılı bilateral BVZ enjeksiyonu yapılan olgunun sol gözünde 52. postmenstrüel haftada nüks (DH 27 hf, DA 920 gr) 43
- Şekil 12.** Sağ göz BVZ monoterapisi ile matür, sol göz ek lazer tedavisi sonrası 44

KISALTMALAR LİSTESİ

PR	: Prematüre retinopatisi
AFL	: Aflibercept
APROP	: Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi
BVZ	: Bevacizumab
CRYO-ROP	: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisi için kriyoterapi
DA	: Doğum ağırlığı
DH	: Doğum haftası
EPO	: Eritropoetin
ETROP	: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisi için Erken Tedavi
FBGF	: Fibroblast growth factor, fibroblast büyüme faktörü
GY	: Gebelik yaşı
HIF	: Hypoxia inducible factor
ICROP	: International Classification of Retinopathy of Prematurity, Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması
IGF-1	: Insuline-like Growth Factor 1, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
Light-ROP	: Light Reduction for Preventing Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisini Önlemek için Işığı Azaltma
LFK	: Lazer fotokoagülasyon
OIR	: Oksijenin indüklediği retinopati
PaO2	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PDGF	: Platelet-derived growth factor, trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PR	: Prematüre Retinopatisi
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
RBZ	: Ranibizumab
VEGF	: Vascular endothelial growth factor, vasküler endotelial büyüme faktörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre retinopatisi (PR), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağındaki en önemli körlük nedenleri arasında yer almaktadır. Tüm canlı doğumların yaklaşık olarak %8.2'sini oluşturan prematüre doğumlar dünya genelinde yenidoğan ölümlerinin en sık nedeni, 5 yaşaltı çocuk ölümlerinin ise 2. en sık sebebidir.

Prematüre retinopatisi, damarlanmış ve damarlanmamış retina sınırında yeni anormal retina damarlarının çoğalması ile karakterize proliferatif vitreoretinopatidir. Hastalık ilk zamanlarda retrolental fibroplazi olarak tanımlansa da, asıl faktörün iskemik retinadan kaynaklanan neovaskülarizasyon ve sonradan fibroproliferatif komponentin eklenmesine sekonder bir komplikasyon olarak geliştiği gösterilmiştir.

Dünyada özellikle son iki dekada neonatal bakımdaki gelişmelere paralel olarak çok daha düşük doğum ağırlığına sahip infantlar yaşama şansına kavuşmakta ve bunun sonucu olarak prematüre retinopatisi insidansı da giderek artmaktadır. Düşük doğum ağırlığı (DA) ve düşük doğum haftası (DH) PR gelişiminde en önemli risk faktörleridir. Ülkemizde de benzer tablo son yıllarda karşımıza çıkmaktadır. Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %8.2 olarak bulunmuştur. Gebelik yaş (GY) 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, DA >1500 gram üzerinde olan 41 bebekte ve DA>2000 gram olan 3 bebekte ileri evre PR bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve GY daha büyük bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre PR geliştiğini göstermiştir (1).

Hastalığın zamanında uygun tarama ve tedavi programları ile önlenabilir ve tedavi edilebilir olması en önemli özelliğidir. Bu bakımdan Dünya Sağlık Örgütü tarafından önlenabilir körlüklerin engellenmesi amacı ile başlatılan, VISION 2020 programında hastalığın kontrol altına alınması öncelikli olarak vurgulanmıştır (2).

Prematüre retinopatisi tedavisinde amaç, damarların periferik retinaya kadar ulaşmasını temin etmek, anormal vasküler büyüme geliştiği durumlarda vasküler büyümeyi en az komplikasyonla, hızlı ve etkili biçimde geriletmek, bu süreçte anatomik ve duyuşal görme gelişimini sağlayabilmektir.

PR tedavisinde uygulanan tedavi şekli hastalığın evresi, şiddeti, prematüre infantın sistemik durumuna bağlı olarak değişebilmektedir. Günümüzde tedavide diod lazer fotokoagülasyon (LFK), intravitreal anti-VEGF tedavi ve cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

Lazer fotokoagülasyon PR tedavisinde güncel tedavi şekli olarak kabul görülse de tedavi sonucunda retinanın büyük kısmı ablate edilmekte ve damarların periferik retinaya ulaşması engellenmektedir. PR tedavisinde anti-VEGF kullanımına dair 2007 yılında ilk yayının çıkması, sonrasında 2011 yılında BEAT-ROP (Bevacizumab eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışması ile tedavide anti-VEGF kullanımına olan ilgiyi artırmıştır. Lazer fotokoagülasyona kıyasla anti-VEGF tedavi ile retina dokusu ablate edilmeden damarların retinanın uç kısmına kadar ilerlemesi sağlanmakta, periferik görme alanı korunabilmekte, retinada kalıcı matürasyon sağlanabilmekte ve refraksiyon kusuru, şaşılık, ambliopi gibi geç dönem komplikasyonlarının azalması gibi avantajlar görülmektedir. Ancak, anti-VEGF tedavi ile rekürrens gelişme süresi daha geç olduğu için hastaların uzun takibi önerilmektedir.

Oftalmoloji pratiğinde PR tedavisinde anti-VEGF uygulanmasında temelde üç ajan bevacizumab (BVZ), ranibizumab (RBZ), aflibercept (AFL) kullanılmakta olup, diyabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu gibi vasküler hastalıklar ile yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koroid neovaskülarizasyonu gibi makula bölgesini tehdit eden hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan tüm çalışmalara rağmen halen PR tedavisinde intravitreal anti-VEGF dozu tartışmalı konu olarak kalmaktadır ve erişkinlere uygulanan dozun yarı dozu yaygın olarak uygulanmaktadır.

PR tedavisinde kullanılan intravitreal anti-VEGF enjeksiyonların hiçbiri FDA tarafından onaylı değildir. BVZ PR tedavisinde monoterapi olarak, lazer tedavisi ile kombine şekilde, vitrektomi gerektiren olgularda ise ameliyat öncesinde uygulanabilmektedir. BVZ'in molekül büyüklüğünün RBZ'a göre 3 kat daha fazla olması intravitreal yarıömrünün daha uzun olmasına, RBZ'ın daha kısa olan yarı ömrü ve daha düşük molekül ağırlığı sistemik yan etki riskini azaltmakla, aynı zamanda vitreusdan hızlı temizlenme ve sonuç olarak daha erken rekürenslereden neden olmaktadır.

Intravitreal anti-VEGF tedavinin uygulanma zamanı da çok önemli olup, neovaskülarizasyonun gelişebileceği Faz 2'de yapılması önerilmektedir. Erken yapılırsa retinal vaskülarizasyonun duraksamasına, geç yapılması hastalığın progresyonuna neden olabilmektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde prematüre retinopatisi nedeni ile primer tedavi olarak intravitreal anti-VEGF uygulanmış, gerekli olgularda kombine tedavi uygulanmış (intravitreal anti-VEGF tedavi ve diod LFK) infantların sonuçları değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

PR ilk olarak 1942 yılında Terry ve ark. tarafından lens arkasında görülen fibroproliferatif kitle görünümü nedeni ile ‘Retrolental Fibroplazi’ olarak adlandırılmıştır (3). Prematüre retinopati terimi hastalığın gelişmesinde en önemli risk faktörünün prematüre doğum olmasının kanıtlanmasından sonra ileri sürülmüştür.

Hastalık ile ilgili ilk sınıflama 1953 yılında Reese ve ark. tarafından direkt oftalmoskopi ile yapılan muayene görünümüne göre yapılmıştır (4). Hastalığı, ‘akut proliferatif faz’ ve ‘kronik sikatrisyel faz’ olmak üzere iki başlık altında sınıflandırmışlar. Gelişen teknoloji ile birlikte indirekt oftalmoskopun kullanıma girmesi ve Reese sınıflandırmasında yer almayan periferik fundus görüntülerinin elde edilmesi ile hastalığın tanı ve takibinde yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur.

Bu ihtiyaç doğrultusunda ilk defa 1984 yılında ‘International Classification of Retinopathy of Prematurity’ (ICROP) sınıflandırması yayınlanmıştır. Bu sınıflandırma 1987 yılında retina dekolmanı tanımının genişletilmesi ve 2005 yılında da agresif posterior retinopati (APROP) ve artı öncesi hastalık tanımlarının eklenmesi ile bugünkü son halini almıştır (5,6).

2.2. Epidemiyoloji

1950’li yıllarda ilk PR epidemisi yaşanmış ve 1943-1953 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri’nde prematüre retinopatisi sonucu yaklaşık 7000’den fazla bebekte körlük gelişimi saptanmıştır (7). 1951 yılında Campbell yenidoğanlarda kontrolsüz oksijen desteğinin retinada olumsuz yan etkilerini öne sürmüştü ve o yıllarda yapılan klinik deneylerde yüksek dozda ve kontrolsüz oksijen kullanımının PR ile ilişkisi ortaya konulmuştur (8). Bunun üzerine 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.

1960’lı yıllarda yüksek konsantrasyonda oksijen konsantrasyonunun tekrar kullanılmaya başlanması, indirekt oftalmoskopun kullanımının artması ile retinopatinin hafif tiplerinin teşhis edilebilmesi ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde çok küçük

infantların hayatta kalma şansının artması sonucu retinopati insidansında tekrar artışın görülmesi ile ikinci bir epidemiy yaşanmıştır (9).

1990'lı yıllarda gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık 50.000 bebekte PR nedeniyle görme kaybı rapor edilmiş olup, bu dönem bazı uzmanlar tarafından üçüncü epidemiy olarak tanımlanmıştır (10,11).

Son yıllarda infertilite tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak çoğul gebelik sayısındaki artış ile artan prematüre doğum ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde yaşam süresinin 23. gestasyonel haftaya kadar inmesi, özellikle son 15 yılda PR insidansının, başlangıç zamanının ve progresyon oranının değişmesine yol açmıştır. Günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olan PR çocuklarda görülen körlüklerin 3. en sık nedenini oluşturmaktadır (12).

1980'lerde yapılan birçok geniş çalışma ile PR insidansı hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Campbell ve arkadaşları, yenidoğan 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 olduğu bildirilmiştir. 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'e 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 (13).

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 (14).

PR ile ilgili yapılan önemli çalışmalardan birisi olan CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında (1986-1987) 1251 gramın altında doğan bebeklerde PR sıklığı % 65,8 olarak bildirilmiştir (15). ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında ise (2000-2002) 1251 gramın altında doğan bebekler için bu oran %68 olarak bildirilmiştir (16).

Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %8,2

olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde PR sıklığı %13,3, ileri evre PR %0,4 olarak saptanmıştır. Gebelik yaşı 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, DA >1500 gram olan 41 bebekte ve DA>2000 g olan 3 bebekte ileri evre ROP bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları; ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve DH daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre PR geliştiğini göstermiştir (17).

Özcan PY ve ark. yaptıkları çalışmada ise PR genel görülme sıklığını %30, şiddetli PR görülme sıklığını ise %12,6 olarak bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada DH'sı \leq 28 hafta, 29-32 hafta, >32 hafta olan olgularda PR görülme sıklığı sırasıyla %60, %29, %24,5, bu olgularda şiddetli PR görülme sıklığı ise sırasıyla %36, %19, %0 olarak bildirilmiştir (18).

Demir ve ark., tüm olgular arasında PR görülme sıklığının 5'er yıllık iki zaman dilimi içerisinde karşılaştırdığı çalışmada bu sıklığın %35'ten %48'e çıktığını fakat şiddetli PR görülme sıklığının %9'dan %8'e gerilediğini bildirmişlerdir (19).

Türkiyede PR insidansı, risk faktörleri ve hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla 2016-2017 tarihleri arasında yapılan TR-ROP prospektif, multisentrik, kohort çalışmasına 69 yenidoğan yoğunbakım ünitesinden 6115 infant dahil edilmiştir. Çalışmada DA \leq 32 hafta olan bebek sayısı 4964 (%81), DA>32 hafta olan bebek sayısı 1151 (%19) bulunmuştur. Çalışma sonucunda %27 oranında herhangi bir evrede olan PR, %6,7 oranında şiddetli PR geliştiği bildirilmiştir (20).

Artan prematüre doğum sıklığı ve yenidoğan bakımındaki gelişmeler ile daha küçük bebeklerin yaşatılabilirliği olması PR insidansının, başlangıç zamanının ve progresyon oranının değişmesine yol açmıştır.

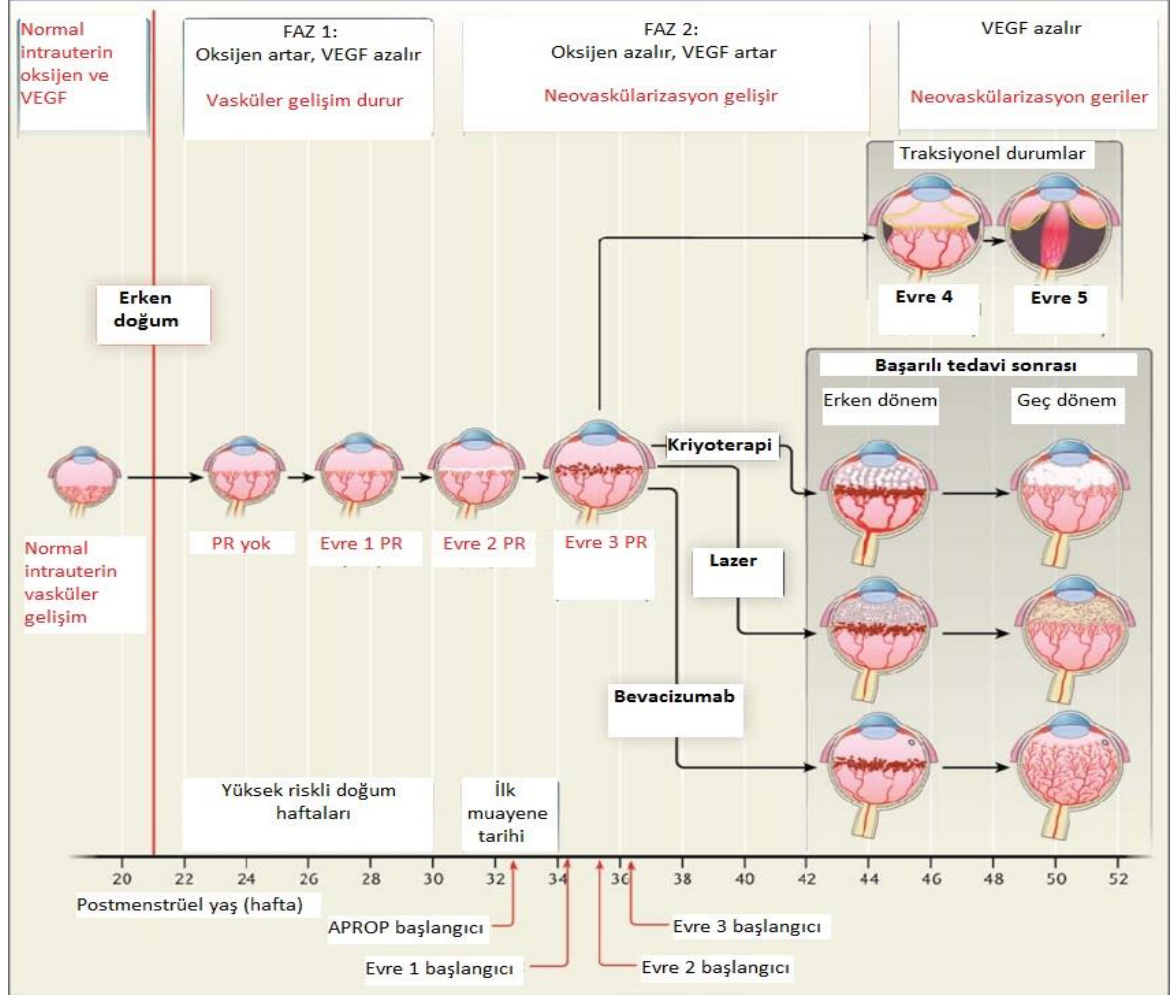
2.3. Patogenez

2.3.1. Normal vasküler gelişim

Retina damarlanması fetal hayatın 16. haftasında başlamaktadır. Bu döneme kadar retinanın metabolik ihtiyaçları korioidden difüzyon yolu ile sağlanır. Altıncı gebelik haftasında vitreus kavitesi içinde beliren hiyaloid arter, lensin ve ön segmentin beslenmesinden sorumludur (21,22). Retinal damarlar 36. gestasyonel haftada nazal ora serrataya ve 40. gestasyonel haftada temporal ora serrataya ulaşır. Bu yüzden prematüre

doğan bebeklerin periferik retinaları tam gelişmemiştir ve gestasyonel yaşa bağlı olarak periferde avasküler alan mevcuttur.

Normal fetüste retinal damar gelişimi vaskülojen ve angiogen mekanizmaları aracılığı ile 2 fazda tamamlanır.



Şekil 1. Prematüre retinopatisi patofizyolojisi ve tedavisi

2.3.2. Vaskülojen Fazı

Retinal vaskülarizasyon intrauterin 15. haftada prekürsör kök hücrelerin arka kutuptan retinanın derin ve iç tabakalarına doğru göç etmesiyle başlar. Vaskülojen adı verilen bu mekanizma intrauterin 22. haftaya kadar devam eder ve bu prekürsör hücreler anjioblastlara dönüşerek zon 1'e kadar uzanan iç vasküler pleksusun oluşumunu sağlar (23). Anjiogenezden farklı olarak vaskülojen hipoksiden bağımsızdır. Ama vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökinler (İL) gibi sitokinlerin salınımına bağlı gerçekleşmektedir.

2.3.3. Anjiogenez Fazı

Anjiogenez ise yaklaşık olarak intrauterin 17. haftada başlar ve vaskülogenez ile oluşan vasküler çatı aracılığı ile optik sinirden ora serrataya doğru radial şekilde vasküler gelişim tamamlanıncaya kadar devam eder. Anjiogenez döneminde yeni gelişen damarlar, önceden var olan damarların üzerinden tomurcuklanarak çoğalırlar (24). Anjiogenez, intrauterin dönemdeki fizyolojik hipoksi tarafından stimule edilir. Bir çok türde fizyolojik hipoksiye karşı hassas olan astrositler aktive olarak VEGF salınım artışına neden olur. Retina dokusundaki VEGF miktarına bağlı olarak vasküler endotel hücrelerinin farklılaşması ve göç etmesi iç vasküler pleksusun ora serrataya kadar ilerlemesini sağlar. Anjiogenez ayrıca derin retina vasküler pleksus, astrosit, müller hücresi gibi glial hücrelerin, ganglion hücresi gibi nöronal hücrelerin oluşumunda da çok önemli bir etkiye sahiptir (25).

Normal in utero koşullarında parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) 30 mmHg ve kandaki saturasyonu %70'dir. Anne karnında 3. trimesterde maternal/plasental kaynaklı insülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) düzeyi yüksek olup bebekte oküler kaynaklı VEGF aktivasyonunu sağlar.

IGF-1 endotel proliferasyonu için gerekli olup VEGF-bağımlı endotelial gelişmeyi dengeler. Oda koşullarında PaO₂:60-100 mmHg ve kan saturasyonu %100'dür. Prematüre doğan bebek için bu koşullar rölatif hiperoksi oluşturmaktadır (26,27).

PR patogenezinde iki ana teori kabul edilmektedir; Smith-Asthon'un bifazik teorisi ve Kretzer-Hitner'in İğ Hücresi (Spindle Cell) teorisi. İkisinde de PR patogenezinde anjiogenezin ana sorun olduğu kabul edilmektedir.

Hipoksi ve hiperoksi tarafından uyarılan büyüme faktörleri ve bunların düzenleyicileri PR gelişiminde önemli yer almaktadır. Toksik oksijenin etkisi ile Faz-I olarak tarif edilen vazooobliteratif faz gerçekleşir. Vazooobliterasyon fazına yanıt olarak dokuda oluşan hipoksi Faz-II olarak adlandırılan neovaskülarizasyon ile seyreden vazoproliferatif fazı oluşturur. Faz-I ve Faz-II'nin oluşumundan başta VEGF ve maternal kaynaklı faktör IGF-1 olmakla birçok faktör rol almaktadır. Şekil 1'de PR patofizyolojisi gösterilmektedir.

2.3.3.1. FAZ-I: Hiperoksik faz

Hiperoksinin belirleyici olduğu ve vazobliterasyonu kapsayan Faz-I gestasyonun 30-32. haftalarında gerçekleşmektedir. İntrauterin dönemdeki ‘fizyolojik hipoksi’ olarak adlandırılan durum retinanın vasküler gelişiminin tamamlanması için en önemli faktördür. Prematüre doğum sonrası bebeğin oda ortamına alınması bile oksijen saturasyonunu yükseltmekte olup, aynı zamanda oksijen destek tedavisinin verilmesi ile bu hiperoksi durumu daha da şiddetlenmektedir (28). Şiddetli hiperoksi, fizyolojik hipoksi ortamında retinadaki vasküler yapıların gelişiminden sorumlu büyüme faktörlerini düzenleyen hipoksinin indüklediği faktörlerin (VEGF, IGF-1,eritropoetin (EPO)), hypoxia HIF (hypoxia inducible factor) salınımında azalmaya ve vasküler gelişimin durmasına neden olur.

2.3.3.2. FAZ-II: Hipoksik faz

Genellikle postmenstruel 32. haftadan sonra gözlenen Faz-II evresinde, avasküler retina dokusunda gelişim için gerekli artmış metabolik ihtiyaç ve vasküler gelişimin durması ile ortaya çıkan hipoksi, hipoksinin indüklediği büyüme faktörlerinin (VEGF, angiopontin, EPO, FBGF(fibroblast growth factor), PDGF(platalet derived growth factor), HIF1 α /HIF2 α) aşırı salınımına neden olur (29). Salınımı artmış büyüme faktörleri, vasküler-avasküler retina bölgesinin birleşim yerinde anormal damar oluşumlarına neden olur. Bu patolojik damarlar avasküler retina bölgesini beslemez ve retina dokusunun artmış metabolik ihtiyacı varolan oksijen ve beslenme desteğinin üzerindeyse anormal damar gelişimi devam ederek intravitreal neovaskülarizasyon gelişimi ile sonuçlanır (30).

2.4. Risk Faktörleri

PR multifaktöriyel bir hastalık olup, yapılan çalışmaların büyük kısmında gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı ve oksijen tedavisi temel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

2.4.1. Gestasyonel Yaş

Gestasyonel yaş azaldıkça PR insidansı artmaktadır. Birçok çalışmada düşük gestasyonel yaş, PR için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (31,32). İkiz prematüre

yenidoğanlar üzerinde yapılan çalışmada gestasyonel yaşın doğum ağırlığına kıyasla PR gelişimi üzerine daha önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (33).

2.4.2. Doğum ağırlığı

Yapılan çalışmalar sonucunda yaşına göre doğum ağırlığı düşük (small for gestational age, SGA) yenidoğanlarda, yaşına göre uygun doğum ağırlığı (appropriate for gestational age, AGA) olan yenidoğanlara göre daha yüksek oranda PR gelişimi olduğu gösterilmiştir (34,35). Ayrıca, bir çok çalışmada düşük doğum ağırlığının PR gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (31,32).

2.4.3. Oksijen Tedavisi

Prematüre yenidoğanlarda yoğunbakım unitelerinde uygulanan ek oksijen tedavisi ve uygulama süresi PR'nin patogenezinde majör faktörlerden biridir (26,36). Erken postnatal dönemde morbiditeyi azaltmak amacıyla verilen yüksek oksijen desteği ile PR'nin ilk fazında damar kaybını engellemek için verilen daha düşük oksijen desteği arasındaki denge çok önemlidir ancak ne oranda verilmesi gerektiği halen belirsizliğini korumaktadır (37). Yaşamın ilk haftalarındaki oksijen konsantrasyonundaki dalgalanmalar da PR riski taşımaktadır (38,39). Son dönemde yapılan çalışmalar, uygun konsantrasyonda oksijen tedavisinin monitorizasyonla kontrollü bir şekilde verilmesi mortaliteyi artırmaksızın PR gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (40,41).

2.4.4. Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon uygulanan prematüre yenidoğanlarda PR daha sık görülmektedir (42,43,44). Wang ve ark.'nın 303 preterm bebekte yaptığı çalışmada, mekanik ventilasyon da PR risk faktörleri içerisinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (32).

2.4.5. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

Sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure, CPAP) uygulanan ve uygulama süresi uzun olan prematüre yenidoğanlarda daha yüksek oranda PR görülmektedir (45,46). Arima ve ark. 418 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada uzun süreli CPAP uygulamasının yüksek oranda tedavi gerektiren PR ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (47).

2.4.6. Büyüme Faktörleri (VEGF, İGF ve diğerleri)

VEGF, retina dokusunda vasküler endotel hücrelerin gelişmesi ve çoğalması, endotel hücrelerin göçü, vasküler geçirgenliğin kontrolü, anjiogenez sürecinin desteklenmesi, vasküler bütünlüğü sağlayarak kan-retina bariyerinin korunması gibi normal retina damar gelişimi ve anormal damar oluşum süreçlerinin başlaması için gereken en önemli moleküler yapıdır (29,48).

Yapılan deneysel çalışmalarda, VEGF aktivitesinin PR'nin hem 1. hem de 2. fazında önemli rolü olduğu gözlenmiştir. Çalışmalar artmış VEGF seviyesinin avasküler retina bölgesinde neovaskülarizasyona, aynı zamanda gelişmiş neovaskülarizasyonun vitreus içerisine doğru yönleneşine neden olduğunu göstermiştir (49,50). Ratlarda yapılan deneysel OIR (oksijenin indüklediğı retinopati) modelinde, intravitreal yeni damarların oluştuğı dönemde vitreus içerisindeki VEGF miktarının retinadakına kıyasla 10 kat daha fazla bulunması, sonuç olarak düzensiz VEGF oranının neovaskülarizasyonun vitreus içerisine doğru yönleneşine neden olabileceğı gösterilmiştir (51).

VEGF damar endotelinde VEGF reseptör 1, 2 ve 3 olmak üzere farklı reseptörleri aktive eder. VEGFR1 anjiogenik özellikli, VEGFR2 anormal damar oluşumundan sorumlu, VEGFR3 ise hem anjiogenezis hem de lenfanjiogenez sürecinde önemli görevleri bulunmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda sonucunda VEGF164 izoformu ve VEGFR2 aktivitelerindeki aşırı artış PR'in hem 1. hem de 2. fazında önemli rolü olduğu görülmüştür (36).

VEGFR2 sinyal yolağıının inhibe edilmesi ile 2. fazda ortaya çıkan intravitreal neovaskülarizasyon yapılarında gerileme olduğu fakat bu inhibisyonun fizyolojik retinal damar gelişiminin de durmasına neden olarak retina dokusunda kalıcı avasküler alan gelişimine yol açtığı saptanmıştır.

Yapılan deneysel çalışmalarda artmış VEGF seviyelerinin Faz1'de JAK-STAT (Janus kinaz) sinyal yolağıını aktive ettiği ve bu sinyal yolağıının EPO (Eritropoetin) seviyelerini düşürerek fizyolojik retina damar gelişimini geciktirdiğı belirtilmiştir. JAK-STAT sinyal yolağıının inhibisyonu ile PR'nin hem 1. hem de 2. fazındaki patolojik özelliklerin gerilediğı gösterilmesine rağmen JAK-STAT sinyal yolağıının başlıca görevinin retina tabakasındaki fotoreseptörleri ışık hasarından korumak olduğu bu

yüzden de tüm yolağın tamamen inhibe edilemeyeceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (52,53).

İnsulin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1), fetüsdeki büyümei sağlayan, tüm gebelik süresi boyunca özellikle 3. trimester döneminde dolaşımında yüksek miktarda bulunması gebeliğin geç dönemlerinde etkin ve önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Postnatal dönemde yetersiz beslenme, enfeksiyon ve artmış stress IGF-1 seviyelerinde azalmaya neden olmakta ve IGF-1 sentezlenmeyen farelerde doğumda vücut gelişiminin normale kıyasla %40 daha az olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (54). Düşük serum IGF-1 seviyeleri yetersiz beyin gelişimi, intraventriküler hemoraji, PR, bronkopulmoner displazi ve nekrotizan enterokolit gibi patolojilerle ilişkili olduğu bilinmektedir.

IGF-1, vasküler endotel hücrelerin Akt ve MAP kinaz yolağı aracılığı ile çoğalması ve hayatta kalmasını sağlayan maksimum VEGF aktivitesi için gerekli anahtar faktör olmasının yanında apoptozisin en güçlü inhibitörlerinden biridir (55). Prematüre infantlarda IGF-1'in düşük seviyede kalması, PR'nin 1. fazında görülen yetersiz damar gelişiminin açıklayıcı bir nedeni olarak görülmektedir. Bu görüş erken dönemde dışarıdan IGF-1 takviyesi sonrasında fetüs büyümesinde artış ve PR gelişiminde azalmanın gösterilmesiyle desteklenmiştir (56). Büyüme hormonu reseptör antogonisti sentezleyen transgenik farelerde PR'nin 2. Faz'ında anlamlı olarak daha az oranda patolojik yeni damar oluşumları gözlenmiş olup, bu görüş daha sonraları retinal neoavaskülarizasyonda gerilemenin saptanması ile sonuçlanan IGF-1 reseptör antogonistleri ile yapılan in vivo çalışmalarla desteklenmiştir (57). Ayrıca yapılan çalışmalarda düşük IGF-1 seviyelerinin VEGF seviyelerini direkt olarak etkilemediği, VEGF aracılı MAP kinaz ve Akt yolak aktivasyonunda azalmaya neden olarak vasküler gelişimi etkilediği gözlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda VEGF aracılı Map kinaz yolağının maksimum seviyede aktivasyon gösterebilmesi için IGF-1'in ortamda mutlaka bulunması gerektiği belirtilmiştir (58). Sonuç olarak yapılan deneysel çalışmalar IGF-1'in PR'nin her iki fazında önemli rolü olduğunu göstermektedir. Prematüre bebeklerde, anne-fetal etkileşiminin ani bir şekilde ortadan kalkması, preterm bebekte doğumdan sonra serumda IGF-1'in dramatik şekilde azalmasına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, aç bırakılan PR'li yavru farelerde erken IGF-1 tedavisinden sonra büyümenin arttığı ve PR'nin azaldığı gösterilmiştir (56). Serum IGF-1 düzeyinin düşük olması ciddi PR gelişimi için risk faktörüdür (59).

Eritropoetin (EPO) nöronlarda ve vasküler hücrelerde apoptozis ve anjiogenezi kontrol eden bir büyüme faktörüdür. Retinada hipoksi durumunda VEGF'den bağımsız olarak EPO seviyelerinin yükseldiği, PR'de hem Faz 1'deki normal anjiogeneze hem de Faz 2'deki patolojik yeni damar oluşumunda önemli rol oynadığı belirtilmektedir. EPO kendi reseptörüne (EPOR) bağlanarak hematopoez sürecinde JAK-STAT sinyal yolağını aktive eder. Aktive haldeki EPOR kompleksi ayrıca β common reseptörüne bağlanarak akut inme ve inflamasyon durumunda doku koruyucu faktörü oluşturarak dokuları hasara karşı korur. Deneysel Rat OIR modelinde β common reseptörün fazla aktif olmadığı, fakat seviye ve aktivasyonları artmış EPOR ve VEGFR2'nin arasındaki etkileşimin vasküler endotel hücrelerde STAT3 reseptörlerini aktive ederek Faz2'deki intravitreal neovaskülarizasyon gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (60).

Semaforinler aksonların ilerlemesi ve yönlendirilmesinde etkili koruyucu bir protein ailesidir. Özellikle günümüzde PR patogenezi Semaforin 3 ana düzenleyici faktörlerden biridir. Semaforin 3A (Sema 3A)'nın iskemik alanda çoğalması vasküler bozulma sürecine katkıda bulunur ve yenidoamar yapılarının vitreusa doğru ilerlemesi için kimyasal bir bariyer görevi görür. Sema 3A ve Sema 6A'nın farmakolojik inaktivasyonu hipoksik/iskemik retina dokusunda vasküler rejenerasyonda hızlanmaya, retinal fonksiyonlarda iyileşmeye, patolojik intravitreal neovaskülarizasyon yapılarında azalmaya neden olduğu, bu yapıların tekrar vaskülarizasyon sürecinde etkili olduğu, neovasküler yapıların vitreus içerisine doğru yanlış olarak yönleneşine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak semaforinler vasküler gelişim ve retinada patolojik anjiogenezi düzenlenmesi bakımından PR'yi önleyici tedavide yeni bir hedef konumundadır (61,62).

2.4.7. Bronkopulmoner Displazi, Hyalin membran hastalığı

Bronkopulmoner displazi (BPD) ve hyalin membran hastalığının PR ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (63). Port ve ark. 1354 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada BPD PR için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (64).

2.4.8. Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavisi

Respiratuvar distres sendromu (RDS) olan ve sürfaktan tedavisi alan yenidoğanlarda daha fazla sayıda PR görülmektedir (43). Küçükevcilioğlu ve ark.'nın

119 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada RDS PR gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (65).

2.4.9. Kan Transfüzyonu

Kan transfüzyonu, prematüre yenidoğanlarda PR gelişme riskini artırmaktadır (44). Stutchfield ve ark.'nın son dönemde yaptığı bir çalışmada fetal hemogloblin (HbF) düzeyinin kan transfüzyonu ile belirgin olarak azaldığı, PR'li yenidoğanlarda daha düşük HbF düzeyinin olduğu ve yüksek HbF düzeyinin PR'e karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir (66).

2.4.10. Sepsis

Sepsis,PR gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (43). Ortega-Molina ve ark.'nın 257 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada, sepsis PR gelişimi için en yüksek çevresel risk faktörleri arasında bulunmuştur (67).

2.4.11. Hiperbilirubinemi ve Fototerapi

Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların mevcut olmasına rağmen Shah ve ark. ve Murthy KR ve ark.'ninin yaptıkları çalışmada fototerapi uygulanması ve PR gelişmesi arasında ilişki bulunamamıştır (68,63).

2.4.12. Genetik

PR patogenezinde genetiğin rolü birkaç dolaylı kanıt yoluyla desteklenmektedir. Genetik polimorfizm, normal retina damarlanmasını kontrol eden genlerde değişikliğe sebep olarak PR patogenezinde rol oynayabilir (69,70).

2.4.13. Diğer risk faktörleri

Işığın Etkisi

Yapılan bir çok çalışma ile ışığın PR gelişimi üzerine etkisinin olmadığı ve ışık miktarının azaltılmasının PR gelişimini etkilemeyeceği gösterilmiştir (71).

Sonuç olarak, PR gelişiminde birçok neonatal ve maternal faktörler sorumlu tutulmaktadır.

2.5. Sınıflandırma

Uluslararası Prematüre Retinopatisi Komitesi (ICROP) tarafından ilk sınıflandırma 1984 yılında kabul edilmiş olup, 1987'de güncellenmiştir. 2005 yılında agresif posterior retinopati (APROP) ve artı öncesi hastalık tanımlarının eklenmesi ile bugünkü son halini almıştır (5,6).

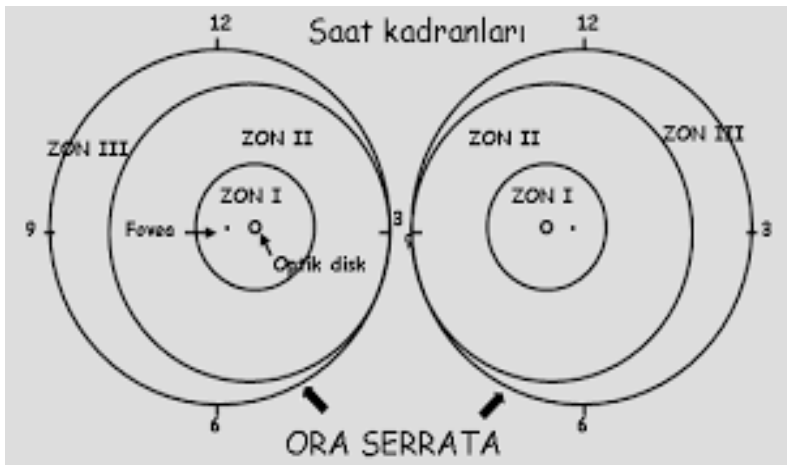
ICROP sınıflandırması 4 klinik parametreyi içermektedir. Bunlar;

- Zon
- Evre
- Yayılım
- Arka kutuptaki vasküler anormallik varlığı'dır.

2.5.1. Yerleşim Yerine Göre

Zon, hastalığın optik diske göre olan yerleşimini belirtmekte olup, retina yüzeyi 3 bölüme ayrılmaktadır. Şekil 2'de zon sınırları ve kadranlar gösterilmektedir.

- Zon 1: Merkezi optik disk, yarıçapı ise optik disk ve makula arasındaki mesafenin 2 katı olan daireyi içermektedir
- Zon 2: Zon 1 dış sınırından başlayan, nazalde ora serrataya, temporalde ise anatomik ekvatora uzanan dairesel bir alanı içermektedir.
- Zon 3: Anatomik ekvator ile temporal ora serrata arasında kalan yarım ay şeklinde bölümü içermektedir.



Şekil 2. Zon sınırlarını ve kadranları gösteren retina şeması

2.5.2. Tutulum Yerine Göre

Hastalığın yayılım derecesi saat kadranı (1-12) veya 30°'lik sektörlerle ifade edilir. Bu yayılım devamlı veya kesintili olabilir.

2.5.3. Hastalığın Evresine Göre

Hastalık şiddet derecesine göre 5 evreye ayrılmıştır. Bunlar:

2.5.3.1. Evre 1 (Demarkasyon Hattı)

Vasküler avasküler retina sınırında, yüzeyden kabarıklık olamayan beyaz renkte ince bir hat ile karakterizedir. (Şekil 3A)

2.5.3.2. Evre 2 (Kalkık Kenar veya Ridge)

Demarkasyon hattının hacim kazanması ile karakterizedir. Retinal yüzeyden kabarıklık pembe-beyaz renkte bir görünüme sahiptir. Ridge arka bölümünde 'popcorn' adı verilen küçük izole damar kümecikleri izlenebilir. (Şekil 3B)

2.5.3.3. Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon)

Avasküler retinadaki iskemik cevaba bağlı gelişen yeni damar oluşumu ile karakterizedir. Yeni oluşan bu damar yapıları ridge arka bölümünden vitreusa doğru uzanım gösterirler. Fibrovasküler bu damarsal yapılar kırılğan yapıları nedeniyle kanamaya, aynı zamanda vitreus traksiyonuna neden olabilirler. (Şekil 3C)

2.5.3.4. Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı)

Bu evre 2 alt gruba ayrılmaktadır:

Evre 4A: Ekstrafoveal retina dekolmanı olup traksiyonel tipte bir dekolmandır. (Şekil 3E)

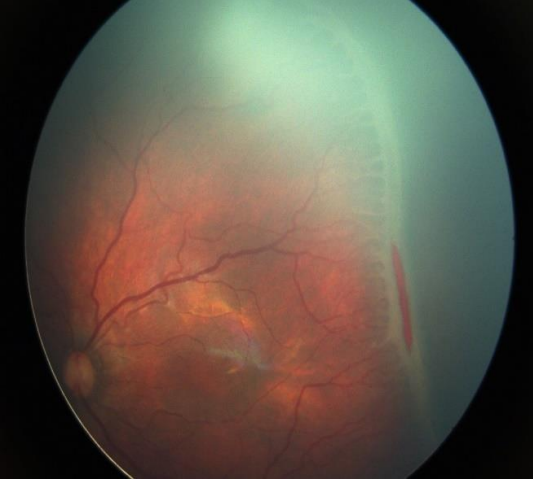
Evre 4B: Foveayı tutan subtotal retina dekolmanı olup, fovea tutulumu olduğundan prognoz kötüdür. (Şekil 3F)



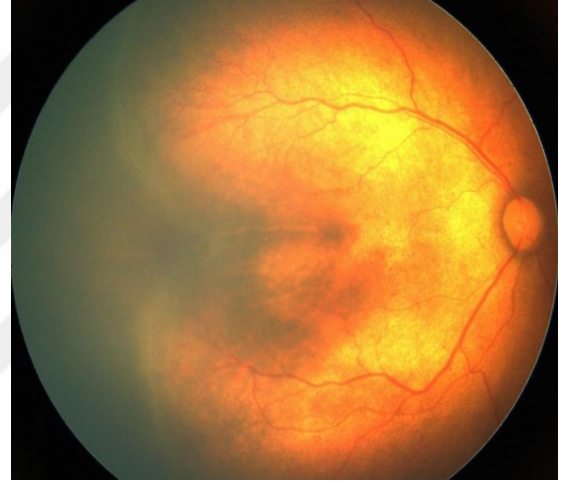
A.



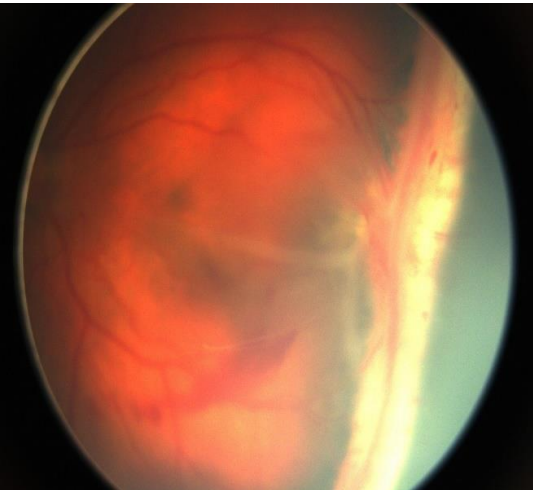
B.



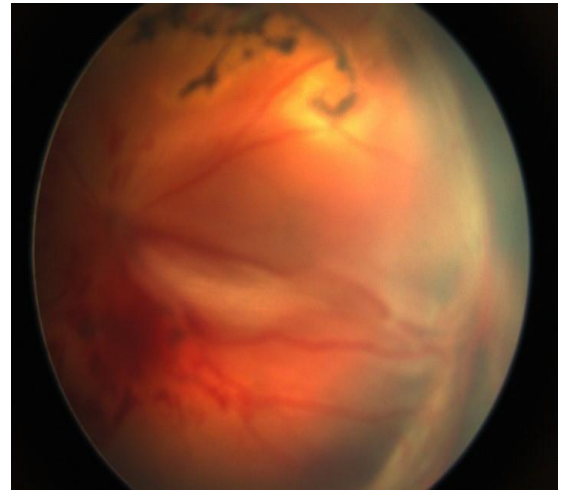
C.



D.



E.



F.

Şekil 3. Evreleri gösteren fundus fotoğrafları (klinik arşivimizden)

A. Zon1 Evre1 B. Zon1 Evre2 C. Zon2 Evre3 D. Zon1 Evre3 Preplus E. Evre 4a F. Evre 4b

2.5.3.5. Evre 5 (Total Retina Dekolmanı)

Huni şeklinde total retina dekolmanı ile karakterizedir. Huninin ön ve arka bölümünün açık ve kapalı olması durumuna göre 4 alt gruba ayrılmaktadır:

- Ön açık-Arka açık tip
- Ön kapalı-Arka kapalı tip
- Ön açık-Arka kapalı tip
- Ön kapalı-Arka açık tip

Bu sınıflandırma özellikle vitreoretinal cerrahi gerektiren olgular için önem arz etmektedir. Beke ki, açık-açık tip formu retinal traksiyonlara daha iyi müdahale edilmenin mümkün olması nedeniyle cerrahi başarı şansını artırmaktadır. Bu nedenle cerrahiden en fazla fayda gören tipin açık-açık tip, en az faydanın ise kapalı-kapalı tipte olduğu bildirilmiştir (72).

Evreleme konusu ile bir diğer husus ise bir gözde birden fazla evrenin bir arada bulunabilmesidir. Bu durumda gözün sahip olduğu en ileri evre o göz için hastalık evresi olarak kabul edilir (6).

2.6. Arka Kutuptaki Vasküler Anormallik

2.6.1. Artı Hastalık (Plus Hastalık)

Hastalığın şiddetinin en önemli göstergesi olup, arka kutupta arterlerde aşırı kıvrımlanma ve venlerde aşırı dilatasyon ile karakterizedir. Bu patolojik bulgunun artı hastalık kabul edilebilmesi için optik disk üzerinden geçen ve bir-birine dik olan iki hat ile oluşturulmuş dört retinal kadrandan en az 2 tanesinde izlenmesi gerekmektedir. Artı hastalıkta ilerleme olması ile birlikte vitreusda bulanıklık, iris damarlarında genişleme ve pupil reaksiyonlarında azalma görülebilir. (Şekil 4A)

2.6.2. Artı öncesi Hastalık (Pre-plus Hastalık)

Arka kutupta tam olarak artı hastalık kriterlerine uymayan fakat normalden daha fazla olan venöz dilatasyon ve arterlerde kıvrımlanma artışı ile karakterizedir. (Şekil 3D)

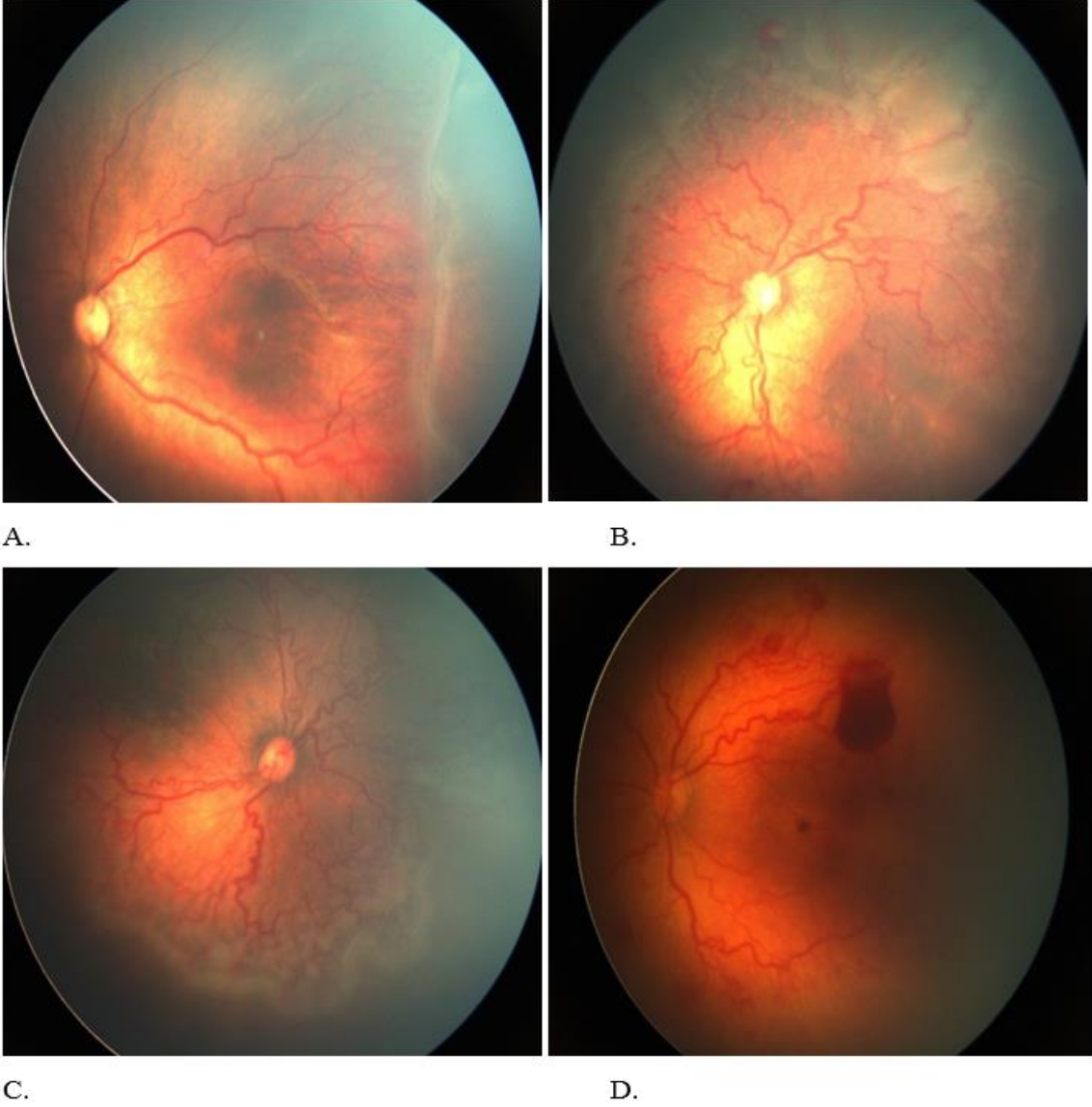
2.6.2. Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi (APROP)

Genellikle küçük doğum haftası ve düşük doğum kilosuna sahip bebeklerde görülen PR formu olup, klinik özellikleri ve hastalığın ilerleme süreci bakımından klasik

tip PR'den farklılıklar gösterir. Daha önceleri Rush Hastalığı olarak da isimlendirilmiştir. 2005 yılındaki ICROP güncellemesi ile bu sınıflandırma içine dahil edilmiştir. Hastalık genellikle zon 1 ve zon 2 posterioruna yerleşim göstermektedir. APROP tipinde herhangi bir evre durumu mevcut değildir. Hastalık klasik tip PR'deki gibi basamaklı bir ilerleme göstermeden çok hızlı bir şekilde doğrudan Evre 5'e ilerleyebilir. Bu nedenle tedavisinin acil yapılması önem arz etmektedir. (Şekil 4B,4C,4D)

2.6.3. Hibrid Tip

Aynı göz içerisinde klasik tip PR ile APROP bir arada bulunabilir. 'Hibrid tip' adı verilen bu formda APROP'a özgün neovasküler yapılar, zon 1'den daha çok zon 2'de yerleşim göstermeye eğilimlidirler (73). Hibrid tip, ridge dokusunun yerleşim yerine göre kendi içinde 3 gruba ayrılmaktadır. Birinci tipte ridge dokusu vasküler-avasküler retina sınırında, ikinci tipte vaskülarize retina bölümünde, üçüncü tipte ise optik diske yakın bölümde vitreusa uzanan proliferasyon şeklinde gözükmektedir. Birinci ve ikinci tipte hastalığın seyri klasik tipe benzer olsa da, üçüncü tip daha kötü gidişata sahiptir (73).



Şekil 4. Prematüre retinopatisindeki vasküler anormallikleri gösteren fundus fotoğrafları (klinik arşivimizden)

A. Zon 2 Posterior Evre 3 Plus hastalık B,C ve D:Agresif posterior prematüre retinopatisi

2.6.4. Eşik Hastalık (Threshold)

Günümüzde artık kullanılmamakta olup, CRYO-ROP çalışmasında tedavi gereken hastalar için eşik değer olarak kabul edilen kriterleri kapsamaktadır. Bu kriterler ile zon 1 ve zon 2’de artı hastalık ile birlikte ardışık 5 saat kadranı ve ya ardışık olamayan 8 saat kadranı boyunca evre 3 hastalık olarak tanımlanmıştır.

2.6.5. Eşik öncesi (Prethreshold) hastalık

Günümüzde şu an kullanılmakta olan tedavi kriterleri olup, ETROP çalışmasında tanımlanmıştır. Kendi içerisinde 2 alt gruba ayrılmaktadır:

Tip 1 Hastalık ('Yüksek Riskli Eşik Öncesi Hastalık');

- Zon 1'de artı hastalığın eşlik ettiği herhangi bir evre PR
- Zon 1'de artı hastalık olmadığı halde evre 3 olması
- Zon 2'de artı hastalığın eşlik ettiği evre 2 ve ya evre 3 hastalık

Tip 2 Hastalık ('Düşük Riskli Eşik Öncesi Hastalık');

- Zon 1'de artı hastalığın olmadığı evre 1 ve ya evre 2 hastalık
- Zon 2'de artı hastalığın olmadığı evre 3 hastalık

Tip 1 hastalık tespitinde 48 saat içerisinde tedavi önerilerken, Tip 2 hastalıkta ise yakın takip önerilmektedir (74).

2.7. Tarama

Prematüre yenidoğanların tarama programına dahil edilmesinde en önemli 2 risk faktörü; gebelik yaşı (GY) ve doğum ağırlığı (DA) olduğu saptanmıştır. Tarama programları da bu 2 major risk faktörü baz alınarak yapılmaktadır. Bu kriterlerin ülkelerin sosyoekonomik düzeyi ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişiminden asılı olarak değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir. Örneğin Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin 2013 yılında yayınladığı önerilere göre $DA \leq 1500$ gram ve /ve ya $GY \leq 30$ hafta doğan tüm bebekler ile $GY > 30$ haftadan büyük, DA 1500-2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebekler tarama kapsamına alınmaktadır (75).

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından 2016 yılında yayınlanan rehberde önerilen tarama kriterleri aşağıdaki şekildedir (1).

- Gebelik yaşı (GY) ≤ 32 hafta ve ya doğum ağırlığı (DA) ≤ 1500 gram tüm bebekler ile $GY > 32$ hafta ve ya $DA > 1500$ gram olup kardiyopulmoner destek

tedavisi uygulanmış ve ya ‘bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü’ bebekler

Aynı rehberde ilk muayene zamanı ile ilgili öneriler şu şekildedir;

- GY<27 hafta doğan bebeklerde ilk PR muayenesi postmenstrüel 30-31 hafta arasında yapılmalıdır.
- GY<25 hafta doğan bebeklerde postmenstrüel 31. hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.
- GY 32 hafta üzerinde olan bebeklerde ilk muayene postnatal 4 hafta tamamlandığında yapılır.

2.8. Muayene Tekniği

Yayınlanan tarama protokollerinin amacı hem doktor, hem hasta yakınları, hem de PR yenidoğan için zahmetli ve stresli muayene sayılarını azaltmaktır. Dünya Sağlık Örgütü ilk muayenenin bebek taburcu olmadan yapılmasını önermektedir.

Muayeneden 1 saat önce pupil dilatasyonu için %0.5’lik tropikamid ve %2.5’lik fenilefrin 5 dakika ara ile 2-3 kez birer damla damlatılmalıdır. Bu süre içerisinde aspirasyonun engellenmesi için oral alım kesilmelidir. Mümkün oranda tek kullanımlık aletler tercih edilmeli, daha sonra kullanılacak olanlar da otoklavda steril edilmelidir. Bir damla topikal anestezi damlatıldıktan sonra uygun büyüklükte kapak spekulumu takılır binoküler indirekt oftalmoskopta 20 ve/ya 22 dioptrilik lensler kullanılarak retina muayenesi yapılır. Periferik retinayı değerlendirmek için skleral depressör kullanılır. Muayene sırasında elde edilen fundus bulguları ICROP kriterleri kullanılarak kayıt altına alınır.



A.

B.

Şekil 5. Kliniğimizde kullanılan indirekt oftalmoskop ve yardımcı aletler

A. Binoküler İndirekt oftalmoskop ve mercekler, skleral depressör, kapak spekulumu

B. RetCam (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA, ABD) geniş açılı görüntüleme cihazı

2.9. Takip

İlk muayene sonrası takip aralığının belirlenmesi

Muayene bulguları ICROP kriterlerine göre sınıflandırıldıktan sonra takip aralığı ve takipleri sonlandırma kriterleri aşağıda önerilen şekilde yapılmaktadır (75).

Haftada bir ya da daha sık muayene

- Zon 1’de immatur vaskularizasyon, PR olmasa bile
- Zon 1’den zon 2 posterioruna uzanmış immatur retina, PR olmasa bile
- Zon 1’de evre 1-2 PR
- Zon 2’de evre 3 PR
- APROP şüphesi varsa

1-2 Hafta arasında takip

- Posterior Zon 2’de immatür retina, PR olmasa bile
- Zon 2 evre 2 PR
- Zon 1’de gerileyen PR

2 Haftada bir takip

- Zon 2 evre 1 PR
- Zon 2’de immatür retina, PR olmasa bile
- Zon 2’de gerileyen PR

2-3 Hafta arasında takip

- Zon 3 evre 1-2 PR
- Zon 3 gerileyen PR

Takipleri Sonlandırma Kriterleri

- Zon 1 ya da zon 2’de hiç PR gelişmeden retinal vaskularizasyon zon 3’e ulaşmışsa (Eğer muayene eden kişi zon konusunda emin değilse ya da GY 35 haftanın altında ise ek muayene gerekebilir)
- Tam retinal vaskularizasyonun ora serrataya ulaşması (Bu kriter özellikle bevacizumab ya da anti-VEGF tedavi alan hastalarda kullanılmalıdır.)
- Postmenstruel 50. haftaya ulaşan bebekler (Bu haftada taramayı sonlandırmak için Zon 2’de evre 3 PR ve ya zon 1’de herhangi bir evrede PR olarak tanımlanan eşik öncesi hastalığın ya da daha kötü bir PR’nin görülmemiş olması gerekir ya da zon 2 ve ya zon 3’de anormal vasküler yapısı olmayan gerileyen PR varlığında kullanılabilir.)

Hastalar PR açısından taburcu edildikten sonra ise şaşılık, refraksiyon kusuru, ambliyopi, katarakt açısından 4-6 ayda bir takip edilmelidir.

2.10. Ayrıcı Tanı

Ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar:

Familial eksudatif vitreoretinopati (FEVR) genellikle otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte nadiren otozomal ressesif ve X’e bağlı ressesif geçiş de gösterebilen vitreoretinal distrofidir. İlk olarak Criswick ve Schepens tarafından tariflenen FEVR’de periferik retinada avasküler alanlar, periferik retinal neovaskularizasyon, damarlarda kıvrımlanma artışı ve dilatasyon, subretinal eksudasyon ve vitreoretinal fibrozis tipik bulgularını oluşturur (76). İlerlemiş olgularda ise periferik retinadaki traksiyonlara bağlı maküler çekilme, retinal katlantılar, tekrarlayan vitreus kanamaları ve traksiyonel retina dekolmanı görülebilir. Neovaskularizasyon PR’deki görüntüye benzerdir. Prematüre

doğum öyküsü ve aile hikayesinin bulunmaması, ebeveynlerin oftalmoskopik muayenelerinin normal olması FEVR tanısını dışlamada yardımcıdır.

Incontinentia Pigmenti genellikle kız çocuklarında görülen ve X'e bağlı dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastalık erkeklerde öldürücüdür. Periferik retinada non-perfüze alanlar, arteryovenöz anastomozlar, damar kıvrım artışı, mikrovasküler anomaliler ve neovaskülarizasyon gelişebilir. Vitreus hemorajisi, retinal yırtıklar ve retina dekolmanı oluşabilir. Hastalarının yaklaşık üçte birinde katarakt, şaşılık, optik atrofi ve foveal hipoplaziyi içeren oftalmolojik bulgular vardır. Pigmenter cilt değişiklikleri, merkezi sinir sistemi ve diş bozuklukları eşlik eder.

X'e Bağlı Juvenil Retinoskizis X'e bağlı resesif geçiş gösteren bilateral vitreoretinal dejenerasyonla seyreden ve sadece erkeklerde görülen bir hastalıktır. Genellikle 5-10 yaş arasında bisiklet tekerleği paterninde radial strialar şeklinde gözlenen foveal skizis ve etkilenen vakaların yaklaşık yarısında gözlenen periferik retinal lezyonlar tipik klinik bulgularıdır. Optik disk başında çekilmiş damarlar ve vitreus tülleri de görülebilmektedir.

Norrie Hastalığı X'e bağlı kalıttır ve hastaların çoğu erkeklerdir. Bu sendromda oküler belirtiler çok ciddidir; ayrıca hastaların yaklaşık üçte birinde işitme kaybı, üçte ikisinde mental retardasyon vardır. Norrie hastalığı olan erkek çocuklar, şiddetli retina displazisine sekonder olarak doğumdan itibaren veya sıklıkla ilk 3 ay içerisinde kör (ışık persepsiyonu negatif) olurlar.

Persistan hiperplastik primer vitreus (PHPV) embriyolojik primer vitreus ve hiyaloid damarların gerileme yetersizliği sonucu ortaya çıkan konjenital bir anomalidir. Primer vitreus, vitreusun en içte yer alan kısmı olup tam olarak gerilemediği durumlarda, optik diskle ön segment yapıları arasında uzanan fibrovasküler doku ortaya çıkar. Bebeğin gestasyonel yaşı ne kadar düşükse PHPV'nin görülme ihtimali o kadar yüksektir. Kural olmamakla birlikte genellikle tek taraflıdır. Prematüre retinopatisi ise sıklıkla bilateral olarak görülür.

Konjenital Katarakt ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Unilateral veya bilateral olabilir. Biomikroskopik muayene ile kolayca anlaşılabilir. USG tanıda yardımcı olarak kullanılabilir.

Retinoblastom olgunlaşmamış retina hücrelerinden kaynaklanan primer malign intraoküler tümördür. En sık görülen belirtisi lökokoridir. Retinoblastom % 70 oranında tek taraflı görülürken, PR % 80 oranında bilateral ve simetrik olarak karşımıza çıkar.

Bilateral görülen retinoblastom vakaları ise sıklıkla asimetriktir. Retinoblastom genellikle miadında doğmuş bebeklerde görülürken, prematüre retinopatisi miadından önce doğmuş bebeklerde görülür.

2.11. Tedavi

2.11.1. Ablatif Tedaviler

Periferel retinal ablasyon tedavisinin amacı VEGF üretimine sebep olan avasküler iskemik retinaya kriyoterapi ve ya lazer fotokoagülasyon uygulayarak VEGF seviyesinin azaltılmasıdır.

2.11.1.1. Kriyoterapi

İlk olarak 1970'lerde Japonya'da uygulanmıştır (77). PR tedavisinde olumsuz sonuçları önleyebilmek için uygulanan ilk etkileyici tedavi seçeneği olmuştur. Kriyokoagülasyon ile sklera, koroid ve avasküler retinanın tam kat dondurulması işlemi gerçekleştirilmektedir. PR tedavisinde ilk prospektif, multisentrik çalışma olan CRYO-ROP çalışması 1986-1987 yıllarında gerçekleştirilmiştir (78). Çalışmanın protokolüne göre Zon I ve ya Zon II plus hastalık ile birlikte, en az 5 saat ardışık ve ya 8 saat kümülatif evre 3 varlığında (Threshold hastalık) kriyoterapi uygulanmıştır. Threshold tanısı ile tedavi edilen gözlerde retina dekolmanı oranı yaklaşık olarak %50 oranında azaltılmıştır. Kriyot tedavisi alan gözlerde olumsuz sonuç oranı, retina dekolmanı, arka kutupta retinal katlantı ve retrolental fibroplazi gelişimi gibi olumsuz sonuçlar % 21.8 iken, tedavi almamış olan kontrol gözlerde % 43 olmuştur (78). CRYO-ROP çalışmasının 15 yıllık takip sonuçlarına bakıldığında morfolojik olumsuz sonuç oranı tedavi edilen gözlerde %30, tedavisiz takip edilen gözlerde %52 oranında idi. 15 yılın sonunda olumsuz görme keskinliği (olumsuz görme keskinliği=Snellen ile 20/200 ve ya daha kötü) sonuçlarına bakarsak tedavi edilen gözlerde %45, kontrol grubunda %60 oranında görülmüştür (79). Tedavisiz bırakılan gözlerde olumsuz sonuçların fazla olması, kontrol grubundaki gözlerin tedaviden yoksun bırakılmamasına karar verilerek CRYO-ROP çalışması erken sonlandırılmıştır (80).

2.11.1.2. Lazer Fotokoagülasyon

İlk defa 1967 yılında Nagata tarafından xenon fotokoagülasyon kullanılarak PR tedavisinde uygulanmıştır (81). 1980'li yılların sonlarında indirekt oftalmoskopun rutin

kullanıma girmesi ile PR tedavisinde laser fotokoagülasyon uygulanması yaygınlaşmıştır (82).

Lazer fotokoagülasyon tedavisinde dalga boyu 514 nm olan argon lazer ve dalga boyu 810 nm olan diod lazer kullanılmıştır. Diod lazer primer olarak retina pigment epiteli ve koroidin melanin pigmenti tarafından absorbe edildiği halde, argon lazer hemoglobin tarafından absorbe edilir. Diod lazerin kan damarındaki hemoglobin tarafından argon lazere göre daha az emilir olması, daha az ısı üretimine ve daha az katarakt oluşumuna neden olması üstünlükleri nedeniyledir ki, PR tedavisinde daha çok tercih edilmesine olanak vermiştir.

CRYO-ROP çalışmasının olumsuz sonuçlarının yüksek olması nedeni ile Threshold hastalıktan daha erken evrede tedavi uygulanmasını araştırmak amacı ile ETROP çalışması başlatılmıştır. ETROP çalışmasında Tip 1 ve Tip 2 PR'yi içeren 'Prethreshold hastalık' kavramı geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek riskli olumsuz sonucun $\geq\%15$ 'in üstünde olacağı düşünüldüğü Tip1 PR tanısı alan gözlere argon lazer fotokoagülasyon tedavisi önerildi ve düşük riskli, olumsuz sonucun $\leq\%15$ olduğu düşünülen Tip 2 grubuna yakın takip önerildi (16).

ETROP çalışması halen uluslararası geçerli, altın standart olarak lazer fotokoagülasyon ile PR tedavi protokolünün oluşmasını sağladı. ETROP kriterlerine göre Tip 1 PR olgularına tanı konulduktan sonra 72 saat içinde perifer avasküler retinaya ridge sınırından ora serrataya kadar olan bölgeye yarı spot genişliğinde aralıklarla, neredeyse konfluent olacak şekilde, 'skiparea' (lazerlenmemiş alan) bırakmaksızın lazer fotokoagülasyon uygulanması önerilmektedir (83).

PR tedavisinde lazer fotokoagülasyon halen 'altın standart' olarak kabul edilmesine rağmen, posterior yerleşimli zon 1 PR ve APROP olgularında, yoğun tunica vasculosa lentis nedeni ile pupillanın yetersiz dilate olduğu, vitreus haze veya vitreus hemorajisi varlığında lazer tedavisi yetersiz kalmaktadır (84).

2.11.2. Anti-VEGF Tedavi

Lazer fotokoagülasyon tedavisi ile retinanın büyük kısmının ablate edilmesi geniş görme alanı kayıplarına ve damarların periferik retinaya ulaşmasını engellemektedir. PR'nin patogenezinin Faz II aşamasında avasküler, iskemik retinadan salınan VEGF

etkisinin antianjiogenik ajanlarla blokajı PR tedavisinde önemli gelişmelere neden olmuştur.

PR tedavisinde anti-VEGF kullanımına dair ilk yayının çıktığı tarih 2007'dir; agresif posterior PR'si olan tek olguya lazer ile kombine olarak anti-VEGF yapıldığı, APROP bulgularının hızlı regresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (85).

PR tedavisinde anti-VEGF tedavi etkinliğinin değerlendirildiği geniş vaka serili, prospektif, randomize, multisentrik çalışma 2008-2010 süresinde gerçekleştirilen BEAT-ROP çalışmasıdır. Çalışmada bir gruba tek doz 0.625 mg/0.025 ml intravitreal BVZ enjeksiyonu, diğer gruba lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. Artı hastalığın eşlik ettiği zon 1 ve ya posterior zon 2 evre 3 PR tedavisinde BVZ'nin etkinliğini değerlendirmeye yönelik olan çalışmanın sonucunda anti-VEGF tedavinin zon 1 olgularında istatistiksel üstünlüğü görülürken, zon 2 olgularında iki grup arasında fark görülmemiştir. Tedavi sonrası rekürens olguları incelendiğinde lazer sonrası reaktivasyon tedaviden 6.2±5.7 hafta sonra görülürken BVZ enjeksiyonu sonrası 16±4.6 hafta sonra görülmüştür (86). O yüzden anti-VEGF enjeksiyonu sonrası periferik vaskülarizasyon tamamlananadek uzun süreli takip önerilmektedir. CRYO-ROP ve ETROP çalışmaları periferik retinal ablasyon yapılan prematüre yenidoğanlarda rekürens postmenstrüel 55 hafta'dan önce geliştiğini tahmin ettikleri halde BEAT-ROP çalışması ile rekürens daha geç gelişme ihtimali olması üzerine postmenstrüel 50-70 haftalar arasında rekürens gelişmesi takibi açısından değerlendirme yapılmaya başlanmıştır (86).

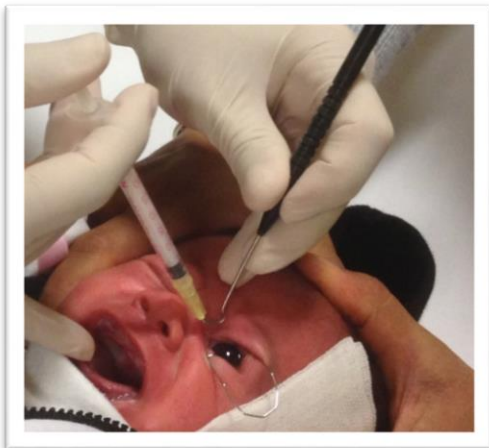
Genel anestezi gerektirmemesi, uygulamanın kısa sürmesi, neovaskülarizasyonda ve plus hastalıkta hızlı regresyon sağlaması, periferik retinanın vaskülarizasyonun tamamlanmasını engellememesi ve periferik görme alanında daralmaya sebep olmaması antianjiogenik ilaçların lazer fotokoagülasyona üstünlüğüdür. Bununla birlikte intravitreal antianjiogenik ilaç enjeksiyonu sonrası katarakt, göz içi basıç artışı, intraoküler hemoraji, retina dekolmanı, endoftalmi gibi oküler komplikasyonlar görülebilmektedir. Ayrıca VEGF'in organogenezde önemli bir rol oynadığı düşünülürse intravitreal enjeksiyon sonrası sistemik dolaşıma geçen antianjiogenik ilaçların serum VEGF düzeylerini düşürme ve sistemik yan etkilere sebep olma riski halen tartışılan konulardan birisi olarak kalmaktadır (87). Bu nedenle PR tedavisinde kullanılacak antianjiogenik ajanın seçimi ve uygulanak dozu halen tartışmalıdır. VEGF düzeylerinin düşüşe geçtiği zamanda yapılacak bir intravitreal antianjiogenik ilaç fibrozisi uyararak traksiyona, retinal yırtık ve dekolman oluşumuna sebep olabilir (88).

Günümüzde PR tedavisinde intravitreal anti-VEGF ajan olarak bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, conbercept (Çin'de) uygulanmaktadır.

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Francisco, California, USA) VEGF'in tüm izoformlarını inhibe etmek üzere iki bağlanma bölgesi içeren, 149 kDa molekül ağırlığına sahip, rekombinant, humanize, monoklonal bir antikordur. Moleküler yapısının büyük olması nedeniyle sistemik dolaşıma daha az geçeceği düşüncesiyle PR tedavisinde daha çok tercih edilmiştir (37). İntravitreal enjeksiyon sonrası BVZ'nin sistemik dolaşıma geçmesi durumunda serum VEGF düzeylerinin haftalarca düşük kalabildiği çalışmalarla gösterilmiştir (89). Hong ve ark., intravitreal 0.6 mg/0.025 ml BVZ enjeksiyonu sonrası serum VEGF düzeylerinin 1-2 haftada en düşük seviyesine ulaştığını, 8. haftada ise hala normal düzeyine dönmemiş olduğunu, buna rağmen IgG1,EPO,IGF-1 ve pigment epitel kaynaklı faktör(PEDF) düzeylerinin BVZ enjeksiyonundan etkilenmediğini göstermişlerdir (87). Yine Wu ve ark.'larının çalışmasında 0.625mg/0.025 ml intravitreal BVZ ile tedavi edilmiş tip 1 PR olgularında VEGF düzeylerinin 2 ay boyunca baskılandığı bildirilmiştir (90).

PR tedavisinde anti-VEGF ajanların minimum etkin dozu bilinmemekle birlikte genellikle yetişkinde kullanılan dozun yarısı uygulanmaktadır (Bevacizumab: 0.625mg/0.025 mL, Ranibizumab: 0.25mg/0.025 mL) (86). Sistemik yan etkileri konusunda yaygın tartışmalar araştırmacıları sistemik riskleri azaltmak için en düşük BVZ dozunu bulmaya yönlendirse de halen bu doz belirlenebilmiş değildir.

PR tedavisinde uygulanan intravitreal antianjiogenik ilaçların ablasyon tedavisinden farklı olarak retinal vaskülarizasyonun tamamlanmasını engellemediği düşünülmüştür (91).



Şekil 6. Kliniğimizde intravitreal enjeksiyon yapılma örneği

2.11.3. Cerrahi Tedavi

PR gelişen vakalarda özellikle de zon 1 ve zon 2 yerleşimli retinopatilerde ister lazer ister anti-VEGF tedavi yapılmasına rağmen hastalığın aktivitesinde yeterli regresyon olmadığı durumlarda fibrovasküler dokunun vitreusu traksiyonuyla retina dekolmanı gelişebilmektedir. Agresif posterior PR'de bu süreç daha kısa (bir haftada bile) olabilmektedir.

Hartnett ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalığın evre 4'e ilerleyebileceğini gösteren bulguları; devam eden vitreus bulanıklığı, 6 saat kadranı ve ya daha fazla ridge kabarıklığının olması, iki ya da daha fazla kadrandaki artı hastalığın olması olarak bildirilmiştir (92). Tekbaşına neovaskülarizasyon retina dekolmanı için risk faktörü olarak görülmemektedir (92).

Retina dekolmanı gelişimi postmenstruel olarak 36-47 haftalar arasında olmaktadır (41. haftada pik yapmaktadır) (93). Evre 4A PR olgularında makula yatışıkken ameliyat edilirse görme prognozunun iyi olma olasılığı yüksektir, aksi takdirde Evre 4B/5'e ilerleyebilir (94). PR'de uygulanan cerrahi yöntemler:

2.11.3.1. Lens korumalı vitrektomi

Lensi koruyarak yapılan vitrektomi evre 4A ve 4B'li olgularda ilk tercih edilen yöntemdir. İlk kez 20G ve ikili girişli vitrektomi tekniği ile tanımlanmıştır (95). Günümüzde daha çok 23-25G üç girişli teknikle uygulanmaktadır (96). Retina-lens temasının 6 saat kadranından az olduğu olgularda lens korumalı vitrektominin yapılabileceği bildirilmektedir (97). Ameliyat için ideal zamanlama, gözün vasküler olarak sakin, makulanın yatışık olduğu zamandır. Daha önce lazer tedavisi uygulanan Evre 4A olgularında vitrektomi zamanı genellikle 38-42 haftalar arasında gerçekleştirilmelidir (95). Vasküler olarak aktif olan retina dekolmanı gözlerde lazer fotokoagülasyon uygulanmamış alanlar varsa ek tedavi uygulanmalıdır. Ameliyattan bir hafta öncesinde intravitreal anti-VEGF uygulamasının da vasküler aktiviteyi azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir (86). Ancak yapılan anti-VEGF proliferatif membranlarda kontraksiyona neden olarak dekolmanın daha da kötüye gidişine neden olabilir. O yüzden de anti-VEGF enjeksiyonu ile ameliyata kadar geçen süre uzatılmamalıdır.

2.11.3.2. Lensektomi-vitrektomi

Lensektomi-vitrektomi, evre 4B olgularının bazılarında ve evre 5 olgularının çoğunda uygulanan bir yöntemdir. Limbal girişlerden önce lensektomi yapılır. Lens materyalinin tümüyle alınmasına özen gösterilmelidir, tam alınmayan lens epitelinden reploliferasyon ve nüks retina dekolmanı gelişebilmektedir. Evre 5 olgularında lensektomi sonrasında membranlar bimanüel diseksiyonla merkezden periferde doğru serbestleştirilmelidir. Membranlar temizlendikten sonra sıvı-hava değişimi yapılır. Subretinal sıvıyı boşaltmak gerektiğinde eksternal subretinal drenaj yapılabilir. Evre 5 olgularına ameliyattan önce VEP (visual evoked potential) yapılarak görme potansiyelinin değerlendirilmesi önerilmektedir (94).

2.11.3.3. Skleral çökertme

Skleral çökertme başlangıçta etkili olduğu bildirilen bir yöntem olarak kullanılmıştır (98). Ancak son yıllarda lens korumalı vitrektominin etkinliğinin çok daha fazla olduğu bilindiğinden günümüzde nadir olarak uygulanmaktadır. Skleral çökertme ile tüm traksiyonel güçlerin rahatlaması mümkün olmadığından daha çok traksiyonel vektörlerin ekvatör önünde olduğu vakalarda tercih edilebilir (99). Skleral çökertmenin, göz büyümesini etkilememesi için ikinci bir operasyonla kesilmesi gerekmektedir, aksi takdirde yüksek miyopi gelişebilmektedir.

Bebeklerde yapılan vitreoretinal cerrahinin zorluklarına bakarsak; pars plana'nın tam gelişmemesi, lens hacminin erişkinlere kıyasla gözde göreceli olarak daha fazla yer kaplaması, lens korumalı vitrektomi zamanı lens teması riskinin daha fazla olması, arka hyaloid ile retina arasında sıkı yapışıklıkların olması, skleranın ince ve yumuşak yapısı nedeniyle sklerotomilerin sütüre edilme gereksililiği, oküler perfüzyon basıncının erişkinden farklı olması gibi faktörler sayılabilir.

Anatomik başarı oranı evre 4A'da %84-100, evre 4B'de %44,4-92 olarak bildirilmektedir (95). Görme keskinliği sonuçları farklı çalışmalarla değişkenlik göstermektedir. Evre 5 olgularında cerrahi sonuçlar değişkenlik gösterdiği gibi, retina yatışıklığı sağlansa bile görme prognozu iyi değildir (94).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Anabilim Dalı Prematüre Retinopatisi (PR) biriminde Şubat 2009- Kasım 2017 tarihleri arasında PR nedeniyle primer tedavi olarak anti-VEGF tedavisi uygulanan infantların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya bu tarihler arasında anti-VEGF tedavisi alan tüm bebekler dahil edildi. Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak onay alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi şartlarına uygun olarak yürütüldü.

Çalışma için 2009-2017 tarihleri arasında PR tanısı alan ve intravitreal anti-VEGF tedavi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak veriler elde edildi. Dış merkezde intravitreal tedavisi görmüş olanlar veya sadece lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmış olgular çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 21,0 programı (SPSS Inc. Chicago, ABD) ile yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıp dağılmadığına bakıldı. Niceliksel değişkenler mean±standart deviasyon olarak sunuldu, niteliksel değişkenler ise yüzdelik oran olarak sunuldu ve ki-kare testi ya da Fisher's Exact testi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi

3.1. Çalışma Protokolü

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan, genel durumu kötü olup, oksijen bağımlılığı bulunan ve bu yüzden yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yatan, aynı zamanda dış merkezlerden PR birimize referans edilen bebekler çalışmaya alındı. Prematüre bebeklerin ilk muayeneleri doğumdan sonraki 4. haftada ve ya postkonsepsiyonel 31. haftalarda ve daha geç olmakla Prematüre Retinopatisi biriminde anestezi uzmanı eşliğinde gerçekleştirildi. Bebeklerin cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum yaşı, oksijen tedavisi, küvözde kalma öyküsü, mekanik ventilasyon uygulanması, sepsis gelişimi, sarılık, kan transfüzyonu, anemi, nekrotizan enterokolit, hiperbilirubinemi ve fototerapi uygulanması gibi anamnez bilgileri dosyalarına kaydedildi.

Muayeneden bir saat önce, 5 dakika ara ile 3 defa %0.5 tropikamid (Tropamid %0.5, Bilim, Turkey) ve %2.5 fenilefrin (Mydfrin %2.5, Alcon, USA) damlası

damlatılarak pupillalar genişletildi. Proparakain hidroklorür %0.5 (Alcaine, SA Alcon-Couvreur NV, Puurs, Belgium) ile topikal anestezi uygulandıktan sonra uygun boyutlarda kapak spekulumu takılarak önce ön segment muayenesi yapıldı. Daha sonra HEİNE ve WELCH –ALLYN markalı binoküler indirekt oftalmoskop ile 20,0, 22,0 ve 28 D lens kullanılarak ve skleral indentasyon yapılarak fundus muayenesi yapıldı. Muayene sonuçları ICROP'a göre değerlendirilerek hasta dosyalarına kaydedildi. Muayene sonucu tesbit edilen PR fundus görüntüleri alınarak RetCam cihazına kaydedildi.

PR insidansını daha iyi belirleyebilmek için bebekler doğum ağırlığı ve doğum haftalarına göre gruplandırıldı. Doğum ağırlığına göre 1000 gr ve altı, 1001-1500 gr arası, 1501 gr ve üzeri olmak üzere 3 gruba, doğum haftasına göre 28 hafta ve altı, 28-31 hafta ve 32 hafta ve üstü olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Tarama Kriterleri

Gebelik yaşı (GY)≤32 hafta ve ya doğum ağırlığı (DA)≤1500 gram tüm bebekler ile GY>32 hafta ve ya DA>1500 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış ve ya bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü bebekler tarama programına alındı.

Tedavi Endikasyonu

ETROP kriterlerine göre zon 1'de plus hastalığı olan herhangi evre PR, zon 1'de plus hastalığı olmadan evre 3 PR, zon 2'de plus hastalığıyla birlikte evre 2 ve ya evre 3 PR olarak tanımlanan tip 1 PR'li olgular için 48 saat içinde tedavi önerildi. Zon 1'de plus hastalığı olmadan evre 1 ve ya 2 ve ya zon 2'de plus hastalığı olmadan evre 3 PR olarak tarif edilen tip 2 PR olgulara yakın takip önerildi. ETROP kriterlerine göre Tip 1 PR tanısı konan hastalar tedaviye yönlendirildi. Tip 2 PR'si olan hastalar ise yakın takibe alındı, takibe gelemeyecek hastalar tedaviye yönlendirildi.

3.2. Tedavi seçimi

Tedavi şekli hastanın genel durumuna, hastalığın şiddetine ve yerleşim zonuna ve ailenin tercihinine göre belirlendi. Özellikle posterior zon tutulumlu (Zon 1 ve zon 2 posterior yerleşimli), agresif PR olguları hastanın genel durumu da göz önünde bulundurularak ve yenidoğan ve anestezi uzmanının onayı doğrultusunda intravitreal anti-VEGF ajan olan Bevacizumab önerildi. Posterior zon tutulumlu PR olgularında hem

anti-VEGF ajanının hem de LFK'nın oküler etkinliği, komplikasyonları, sistemik yan etkileri ve morbiditesi, maliyetleri aileye anlatılıp, ailenin onay verdiği tedavi şekli hastaya uygulandı. Anti-VEGF tedaviye onay verilmeyen ve genel durumu yenidoğan uzmanı tarafından uygun bulunmayan tedavi gerektiren PR olgularına LFK tedavisi uygulandı. Aynı zamanda anti-VEGF tedavisi sonrasında nüks gelişen, ek tedavi gerektiren olgulara, FFA'da periferde iskemi, sızıntı ve neovaskularizasyon alanları olan hastalara ek tedavi olarak LFK uygulandı.

3.2.1. Anti-VEGF Uygulama Tekniği

İntravitreal enjeksiyon uygulanması ameliyathane şartlarında yapıldı. Proparokain hidroklorür ile topikal anestezi sağlandı. Enjeksiyon öncesi göz kapağı ve çevresi %10'luk povidon-iodin ile silindikten sonra, %5'lik povidon-iodin damla konjonktivaya uygulandı ve 3 dakika beklendi. Kapak spekulumu ile göz kapakları açıldıktan sonra, üst paralimbal 1 mm'lik bölgeden 30 gauge iğne ile intravitreal Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Francisco, California, USA) (0.625 mg/0.025 ml) enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası 1 hafta boyunca 4*1 Moxifloksasin damla uygulandı.

3.2.2. Diod Lazer Fotokoagülasyon Uygulama Tekniği

PR muayene odasında sedasyon uygulanmadan anestezi gözleminde monitorize edilerek tecrübeli hemşire yardımıyla pozisyon verilen infanta 800 nm dalga boyunda Iridex (Oculight SL, Mountain View, CA, USA) marka cihazla diod lazer fotokoagülasyon uygulandı. LFK ridge bölgesinin gerisinde avasküler olan alana, yarım spot boşluk olacak şekilde, şiddetli agresif posterior PR'de konfluene yakın spotlar şeklinde uygulandı.

4. BULGULAR

Şubat 2009- Kasım 2017 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Prematüre Retinopatisi biriminde intravitreal Bevacizumab tedavisi yapılmış olan prematüre infantların kartları retrospektif olarak incelendi. Bu tarihler arasında 92 bebeğin 166 gözü anti-VEGF tedavi görmüştür. 158 göze primer tedavi olarak intravitreal anti-VEGF ajan olan BVZ uygulanmış, 8 göze primer tedavi olarak diod lazer fotokoagülasyon yapılmış ve sonrasında ek tedavi olarak intravitreal BVZ uygulanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 92 bebeğin 46'sı kız, 46'sı erkek idi. Bebeklerin 77'si (%83,7) sezaryen doğumla, 15'i (%16,3) normal doğumla dünyaya gelmiştir. Çalışmaya dahil edilen bebekler doğum haftasına göre <28 hafta, 28-31 hafta, >31 hafta olmakla 3 gruba, doğum ağırlığına göre <1000 gr, 1001-1500 gr ve >1500 gr olmakla 3 gruba ayrılmıştır.

Tedavisi yapılan bebeklerin demografik özellikleri aşağıdaki tablolarda gösterilmektedir.

Tablo 1 hastaların doğum haftasına göre min-max, ortalama ve standart sapma değerlerini özetlemektedir.

Tablo 2 hastaların doğum kilosuna göre min-max, ortalama ve standart sapma değerlerini özetlemektedir.

Tablo 3 hastaların intravitreal enjeksiyonun yapıldığı haftalara göre min-max, ortalama ve standart sapma değerlerini özetlemektedir.

Tablo 4 hastaların doğum haftasına göre dağılımını göstermektedir.

Tablo 5 hastaların doğum ağırlığına göre dağılımını göstermektedir.

Tablo 1. Doğum haftası

	Min.	Maks.	Ortalama	Standart Sapma
Doğum haftası	22.0	34.0	29.0	2.62

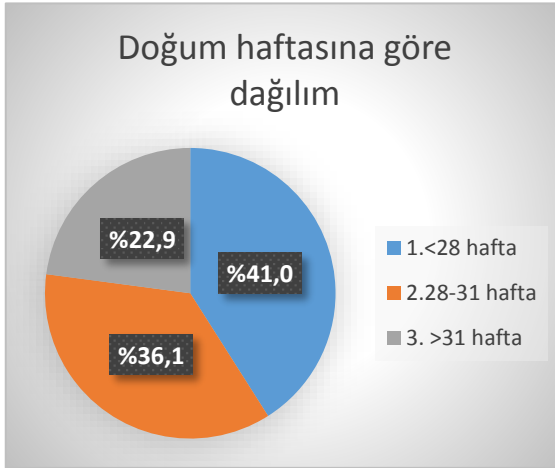
Tablo 2. Doğum ağırlığı

	Min.	Maks.	Ortalama	Standart Sapma
Doğum ağırlığı (gram)	600.00	2600.00	1295.00	420.492

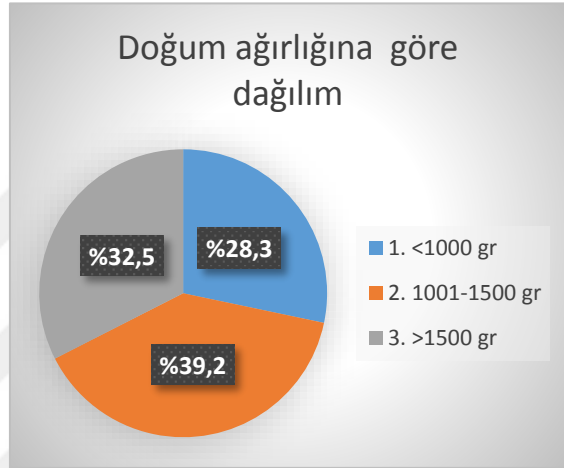
Tablo 3. İnvitreal anti-VEGF tedavisinin uygulanması haftası (postmenstrüel)

Min.	Maks.	Ortalama	Standart Sapma
29,0	45,0	35,46	2,33

Tablo 4. Bebeklerin Doğum Haftasına Göre Dağılımı



Tablo 5. Bebeklerin Doğum Ağırlığına Göre Dağılımı



Çalışmamıza dahil edilen bebeklere ait verileri değerlendirirken hepsinin küvöziçi oksijen tedavisi almış olduğu izlendi. Diğer risk faktörlerine maruz kalan hasta sayısı Tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen bebeklere ait verilerin değerlendirilmesi

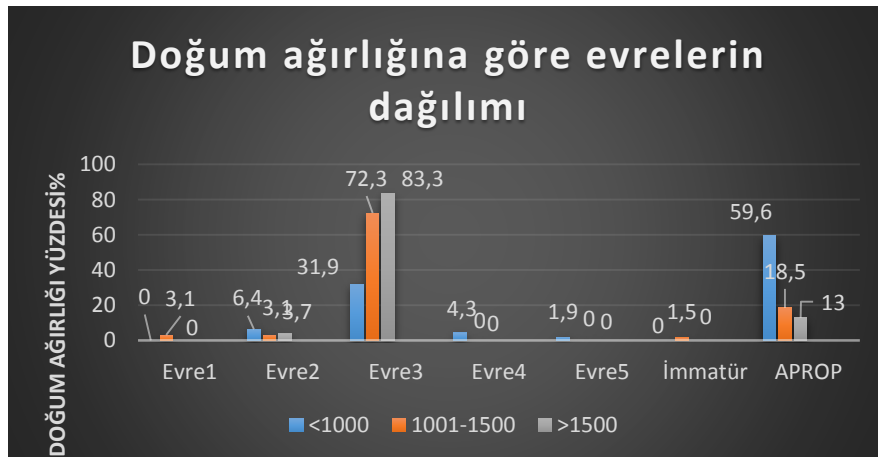
Risk Faktörleri	Hasta sayısı	%
Oksijen Tedavisi	92	100
Küvez	92	100
Ventilatör	40	43.7
Sepsis	4	4.3
Sarılık	44	47.8
Kan transfüzyonu	17	18.47
Anemi	18	19.56
Nekrotizan Enterokolit	1	1.0
Hiperbiliubinemi	44	47.8
Fototerapi	44	47.8

Çalışmaya dahil edilen 2 gözde (%1,2) evre 1, 7 gözde (%4,2) evre 2, 107 gözde (%64,5) evre 3, 2 gözde (%4,2) evre 4a, 46 gözde (%27,7) evre tanımlanamamış, 1 göz immatür (%0,6) ve tek gözde vitreus içi hemoraji (%0,6) ilkin muayenede tesbit edilmiştir. Tablo 7’den anlaşıldığı üzere evre 3 göz sayısı 107 (% 64,5), APROP gelişmiş göz sayısı 47 (%28,3) olmuştur. Tedavi edilen 154 gözde plus hastalık, 11 gözde preplus hastalık izlenmiştir. APROP bebeklerin % 59,6’sı 1000 gr altında (p=0,001) ve % 52,9’u 28 hafta altında doğduğu görülmüştür (p=0,001).

Tablo 7. Evrelerin doğum ağırlığı ve doğum haftasına göre dağılımı

	Doğum ağırlığına göre						Doğum haftasına göre							
	<1000		1001-1500		≥1501		Toplam		<28		28-31		>31	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evre 1	0	0	2	3,1	0	0	3	1,2	1	1,5	1	1,7	0	0
Evre 2	3	6,4	2	3,1	2	3,7	7	4,2	3	4,4	3	5,0	1	2,6
Evre 3	15	31,9	47	72,3	45	83,3	107	64,5	27	39,7	49	81,7	31	81,6
Evre 4	2	4,3	0	0	0	0	2	1,2	2	2,9	0	0	0	0
Evre 5	1	1,9	0	0	0	0	1	0,5	0	0	0	0	0	0
İmmatür	0	0	1	1,5	0	0	1	0,6	0	0	1	1,7	0	0
APROP	28	59,6	12	18,5	7	13,0	47	28,3	36	52,9	5	8,3	6	15,8
Preplus	3	6,4	7	10,8	1	1,9	11	6,6	6	8,8	5	8,3	0	0
Plus	44	93,6	57	87,7	53	98,1	154	92,8	62	91,2	54	90	38	100

Tablo 8. Doğum ağırlığına göre evrelerin dağılımı



Tablo 9 ve tablo 10'da çalışmamıza dahil edilen gözlerin evre ve zon dağılımı gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 166 gözün 158'inde (%95,2) damarlar zon 1 hizasında hastalık tablosu göstermiştir.

Tablo 9. Evre ve Zon dağılımı

	Zon1		Zon 2		Zon 3		Zonu olmayan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evre 1	2	1,3	0	0	0	0	0	0	2	1,2
Evre 2	5	3,2	2	50,0	0	0	0	0	7	4,2
Evre 3	106	67,1	0	0	1	0,9	0	0	107	64,5
Evre 4	0	0	0	0	0	0	2	66,7	2	1,2
Evresi olmayan	44	27,8	2	50,0	0	0	0	0	46	27,7
İmmatür	1	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0

Tablo 10. Zon Dağılımı

Zon 1	Zon 2	Zon 3	Zonu olmayan
158 (95,2)	4 (2,4)	1 (0,6)	3 (1,8)

Çalışmamıza dahil edilen 166 gözün 158'ne primer tedavi olarak intravitreal BVZ uygulanmış olup sadece BVZ ile tedavi edilen göz sayısı 123'dür. İki doz intravitreal BVZ uygulanan göz sayısı 2 olup onlardan birine ek olarak LFK uygulanmıştır. Ek tedavi olarak 28 göze diod lazer uygulanmıştır. Evre 4 a tanılı PR olan olguya vitrektomi ameliyatından 1 hafta önce intravitreal BVZ uygulandı. Evre 4 a tanılı diğer olguda ise kombine tedavi ile olumlu sonuç elde edilmiştir. Primer tedavi olarak 8 göze LFK uygulanmış ancak regresyon izlenememiş ve hepsine intravitreal BVZ enjeksiyonu yapılmıştır.

Tablo 11’da PR tedavisinin dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 11. PR tedavisi dağılımı

BVZ monoterapisi uygulanan göz sayısı (%)	BVZ+LFK uygulanan göz sayısı (%) (kombine tedavi)	Ek tedavide vitrektomi gerektiren göz sayısı (%)
123(74,0)	37(22,2)	6(3,6)

Başlangıç tedavide BVZ uygulanan göz sayısı	Tek doz BVZ uygulanan göz sayısı	Ek LFK gerektiren göz sayısı	Ek tdv olarak PPV gerektiren göz sayısı	Ek tedavide 2.BVZ uygulanan göz sayısı
158	122	28	6	2

Başlangıç tedavide LFK yapılan göz sayısı	Ek tedavide BVZ yapılan göz sayısı
8	8

Çalışmamıza dahil edilen 92 hastanın 25’inde 47 göz (%28,3) olmakla APROP izlenilmiştir. BVZ monoterapisi uygulanan göz sayısı 27 olup, 20 göze BVZ tedavisine ek olarak LFK uygulanmıştır. Tablo 12 ve 13 APROP dağılımı ve tedavi dağılımını göstermektedir.

Tablo 12. APROP dağılımı

APROP sayısı (%)	Non-APROP sayısı (%)
47(28.3)	119(71.7)

Tablo 13. APROP tedavisi dağılımı

BVZ monoterapisi sayısı	BVZ+LFK sayısı	Toplam göz sayısı
27	20	47

Çalışmaya dahil edilen 166 gözün 121’de (% 72,89) sadece anti-VEGF tedavi ile başarılı sonuç elde edilmiştir, bunlardan 47 göz APROP olup başarı yüzdesi % 57,44 (27 göz) dür. Genel olarak 166 gözün 160’ında (%96,38) cerrahi tedaviye gerek kalmadan anatomik başarı elde edilmiştir.

Tablo 14. Matürasyon Grubu

Toplam	Göz sayısı	%
Matür	121	72.89
Non-matür	45	27.10
Toplam	166	100

Tablo 15. APROP tedavi sonuçları

APROP	Hasta sayısı	%
Matür	27	57.44
Non-matür	20	42.55
Toplam	47	100

Çalışmamıza dahil edilen infantlarda matürasyon gelişme süresi 0-5 ay, 6-12 ay ve 12 ay üzeri olmakla 3 gruba ayrıldı. Ortalama matürasyon gelişme süresi 8,83 ay (ortalama 73,82 postmenstruel hafta) izlenmiş olup en erken 2 ay ve en uzun 36 ay olarak görülmüştür.

Tablo 16. Matürasyon sürecinin dağılımı

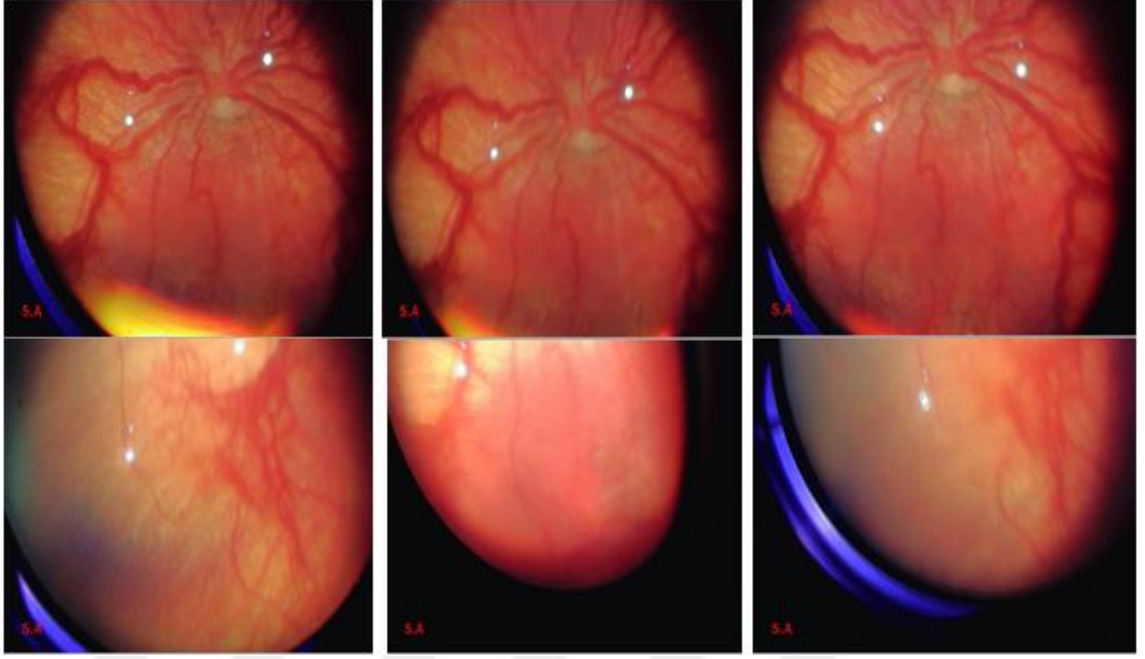
	Sayı (%)
0-5 ay	17(10,24)
6-12 ay	31(18,67)
>12 ay	14(8,43)

Tablo 17. BVZ tedavisi sonrası matürasyon süresi

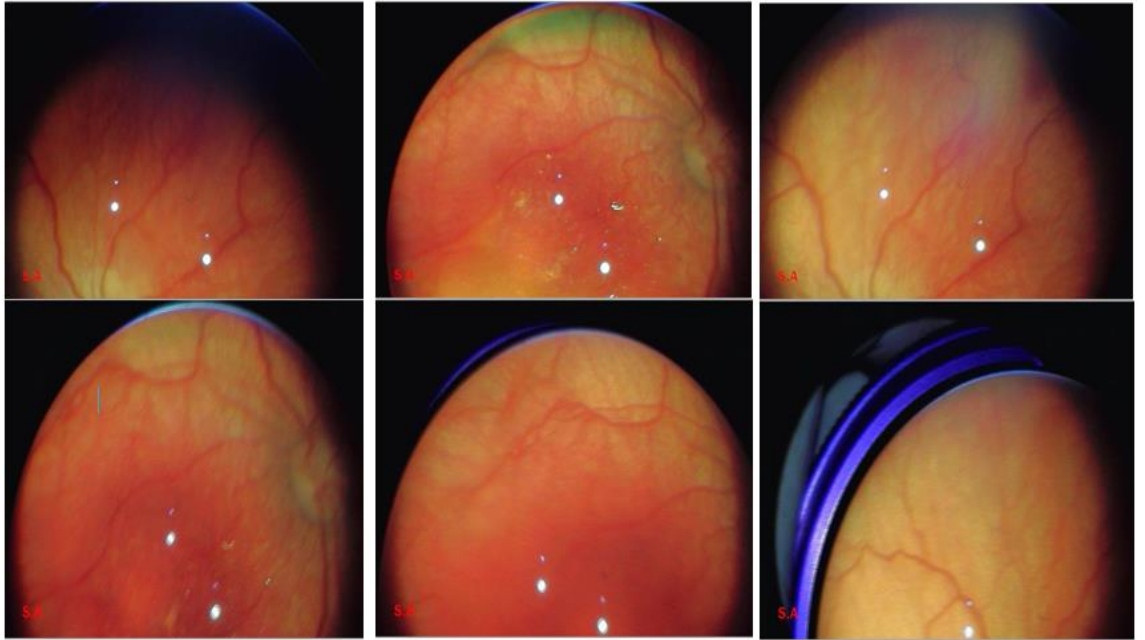
Ortalama matürasyon süresi	En erken matürasyon süresi	En uzun matürasyon süresi
Ortalama 8.83 ay	2 ay	36 ay

Tablo 3' de gösterildiği gibi intravitreal BVZ tedavisinin uygulama haftası ortalama postmenstruel 35,46 hafta olmuştur. Tedavi sonrası plus bulgularının regresyon süresi min. 2 gün, max 30 gün, ortalama ise 6 gün olmuştur.

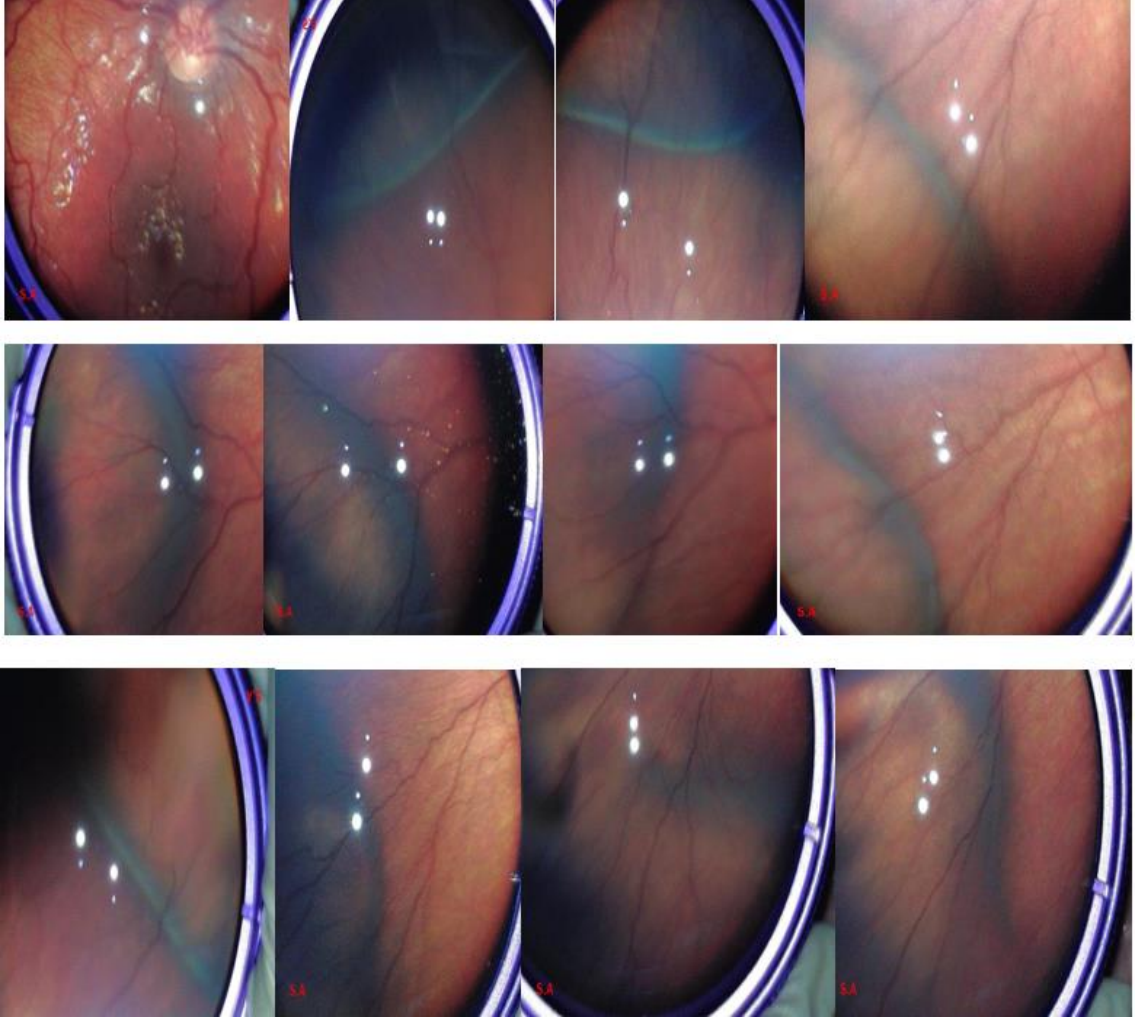
Şekil 7'de kliniğimizden bir olgunun tedavi öncesi ve Şekil 8'de tedaviden 1 hafta sonraki sonrası fotoğrafları gösterilmektedir.



Şekil 7. Kliniğimizden sol göz APROP vakası tedavi öncesi fundus fotoğrafları (DH 28 hf, DA 980 gr)



Şekil 8. İntravitreal Bevacizumab enjeksiyonundan 1 hafta sonra



Şekil 9. İntravitreal BVZ tedavisi sonrası matürasyonun gelişmesi (8 ay)

Şekil 9’da BVZ enjeksiyonu sonrası periferik retinaya kadar vaskülarizasyonun tamamlandığını göstermektedir.

Tablo 18. Bevacizumab enjeksiyonu sonrası regresyon ve nüks gelişme zamanı

BVZ Sonrası regresyon süresi (gün)	
Min.	2
Maks.	30
Ortalama	6,24
Standart Sapma	5,03

Primer tedavi olarak Bevacizumab uygulanan 23 infantın 34 gözünde (%20,4)’ünde tedavi haftasından ortalama olarak 15,7 hafta sonra retinopatinin nüks ettiği

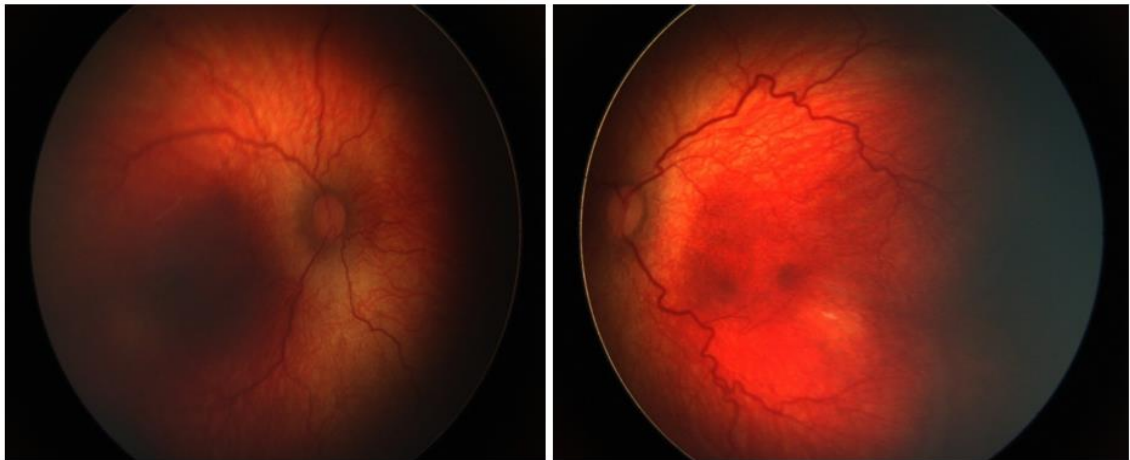
gözlendi. Nüks düzeyi incelendiğinde 14 gözde Plus hastalık, 9 gözde preplus hastalık, 4 gözde membran gelişimi, bir gözde Evre 5 PR, 6 gözde ise FFA'da hiperfloresans sızıntı alanları izlenilmiştir.



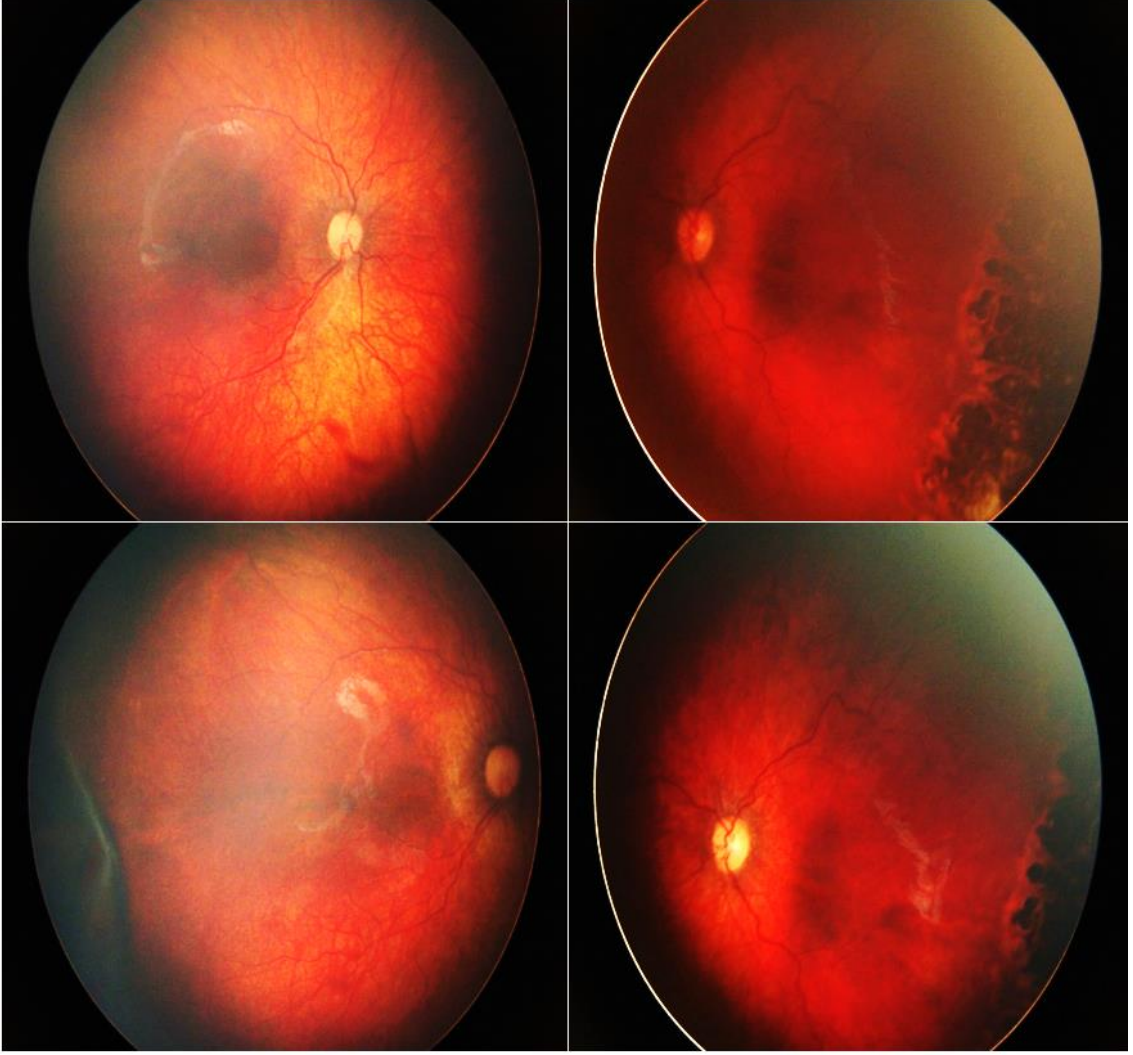
Şekil 10. APROP tanılı bebeğin FFA görüntüleri (nonperfüzyon göstergesi olarak kapiller tıkanıklık, belirgin vasküler tortuosite artışı, şant, neovasküler dokudan sızıntı ve sızıntı kümelenmeleri)

Nüks gelişen gözlerin 3'ünde hiçbir ek tedaviye gerek kalmadan retinopatinin regrese olduğu görüldü, 2 göze BVZ tekrarı, 3 göze vitrektomi yapıldı, geriye kalan 26 göze ise LFK uygulandı. Otalama nüks gelişme haftası postmenstruel 50,0 hafta olup en erken postmenstruel 35. hafta, en geç 78. haftada görülmüştür.

Şekil 11'de APROP tanılı infantın sol gözüne 35. postmenstrüel haftada, sağ gözüne 36.postmenstrüel haftada BVZ enjeksiyonu sonrası sol gözde 52. haftada plus düzeyinde nüks gelişimi gözlenmiştir. Ek tedavi olarak sol göze LFK uygulanmış olup şekil 12'de tedavi sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 11. APROP tanılı bilateral BVZ enjeksiyonu yapılan olgunun sol gözünde 52. postmenstrüel haftada nüks (DH 27 hf, DA 920 gr)



Şekil 12. Sağ göz BVZ monoterapisi ile matür, sol göz ek lazer tedavisi sonrası

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin ortalama takip süresi 18.9 ay olup en az 6 ay ve en uzun 69 ay takip edilmiştir.

Tablo 19. Takip süresi dağılımı

Min.	6 ay
Maks.	69 ay
Ortalama	18.9 ay
Standart Sapma	15.1

Anti-VEGF uyguladığımız hastaların hiçbirinde komplikasyon olarak intravitreal hemoraji, retina dekolmanı, katarakt, endoftalmi gibi ciddi oküler yan etkiye rastlanmadı.

Hastaların bir kısmında subkonjoktival hemoraji gözlendi. Bu birkaç hafta içinde spontan olarak geriledi.

Özellikle anti-VEGF uygulanan hastalar yeni doğan yoğun bakım ünitesinde geniş parametrelerle klinik olarak yakından takip edildi. Erken dönemde bu hastaların hiçbirinde ölüm gözlenmedi ve ciddi sistemik yan etkiye rastlanılmadı. Çalışmaya dahil edilen doğum ağırlığı 610 gr'lık bir bebek 1 yıl sonra ölmüştür.



5. TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi hala tüm dünyada çocukluk çağı görme kayıplarının önde gelen nedenlerinden biri olarak kalmaktadır. Lawn ve ark., her yıl tahmini olarak 15 mly prematüre bebeğin doğulduğunu, bunlardan 1,2 mly bebeğin tam teşekküllü yenidoğan bakım şartlarının sağlandığı gelişmiş ülkelerde doğduğunu, 8,2 mly bebeğin ise sınırlı ekipmanın olduğu gelişmekte olan olan ülkelerde doğduğunu göstermişlerdir. 5,6 mly bebek ise gelişmemiş ülkelerde evde doğum sonrası hayatta kalma şansı sınırlı olarak dünyaya gelmektedir.

Yüksek gelirli ülkelerde neonatal bakım düzeyi, ekonomik ve teknolojik kaynakların ve yeterli personelin bulunması nedeniyle PR ile ilişkili körlük nispeten nadirdir ve körlüğe sahip bireylerin % 10'unu oluşturmaktadır. Orta ve düşük gelirli ülkelerde, sınırlı sağlık kaynakları yenidoğan yoğun bakımı şartlarını kısıtladığından bu bölgelerde PR'ne bağlı körlük % 40 oranında görülmektedir. Aynı zamanda bu bölgelerde daha büyük doğum ağırlıklı bebeklerde PR insidansı daha yüksek görülmektedir. Yüksek ve orta gelirli ülkelerde prematüre infantların hayatta kalma oranının yüksek olması paralel olarak PR insidansını da artırmaktadır (100).

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım hizmetlerindeki gelişmeler ve yardımcı üreme teknikleri aşırı düşük doğum haftası ve doğum ağırlığına sahip aşırı prematüre bebeklerin hayatta kalma oranlarını artırarak prematüre retinopatisi insidansında artışa neden olmuştur. Prematüre retinopatisi hem yenidoğan uzmanı, hem de göz doktorunun ekip çalışması ile önlenebilecek körlük nedenidir. Zamanında yapılan tarama programları ile erken teşhis, uygun tedavi ve takip görme kaybı ve körlük oranlarını azaltmada önemli rol oynamaktadır.

Prematüre retinopatisi gelişiminde avasküler retinadan salınan vazoproliferatif maddeler abberan anjiogeneze, fibrovasküler proliferasyona ve son olarak vitreoretinal traksiyona neden olmaktadır. Günümüzde PR tedavisinde tabloya göre; ablatif tedavi (diod lazer fotokoagülasyon), anti-VEGF tedavi veya cerrahi tedavi uygulanmaktadır. PR tedavi protokolünün oluşumunda CRYO-ROP ve ETROP çalışmaları önemli katkı sağlamıştır. Kriyokoagülasyon PR tedavisinde olumsuz sonuçları önleyebilmek için uygulanan ilk etkili tedavi olmuştur. CRYO-ROP çalışma protokolüne göre zon 1 ve ya zon 2 plus hastalık ile birlikte, en az 5 saat kadranı ardışık ve ya 8 saat kadranı kümülatif

evre 3 varlığında (Threshold hastalık) kriyo tedavisi uygulanmıştır. Threshold tanısı ile tedavi edilen gözlerde retina dekolmanı oranı yaklaşık %50 oranında azaltılmıştır. Kriyo tedavisinin tek etkili tedavi yöntemi olduğu belirtilerek kontrol grubundaki gözlerin tedaviden yoksun kalmamasına karar verilerek CRYO-ROP çalışması erken sonlandırılmıştır (80). CRYO-ROP çalışmasının 15 yıllık sonuçlarında tedavisiz bırakılmış olguların %52'sinde retina dekolmanı, retina katlantıları veya retroental fibröz membran gibi istenmeyen morfolojik olumsuz sonuçlar görüldüğü halde, tedavi uygulanmış olan olgularda bu oranın %30 olduğu görülmüştür. 15 yılın sonunda olumsuz görme keskinliği sonuçlarına bakıldığında (olumsuz görme keskinliği = Snellen ile 20/200 ve ya daha kötü) tedavi edilen gözlerde %45, tedavisiz takip edilen kontrol grubunda %60 oranında idi (79). Günümüzde kriyo tedavi anatomik ve fonksiyonel istenmeyen sonuçlarının fazla olması nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır.

Kriyokoagülasyonun olumsuz sonuçlarının tedavi uygulanan olgularda dahi yüksek olması threshold hastalıktan daha erken evrede tedavi uygulamasını araştırmak amacı ile ETROP çalışması başlatılmıştır. ETROP çalışması ile tip 1 ve tip 2 PR'yi içeren prethreshold hastalık kavramını geliştirilmiştir. ETROP çalışmasında PR tedavisinde halen uluslararası altın standart olarak kabul edilen diod lazer fotokoagülasyonun etkinliği araştırılmıştır. ETROP çalışmasının 6 yıllık sonuçlarında morfolojik olumsuz oranın erken tedavide %9,1, threshold PR'de %15 olduğu görülmüştür (16).

PR tedavisinde diod lazer fotokoagülasyon tedavisi halen altın standart olarak kalsa da , retinanın büyük kısmının ablate edilmesi geniş görme alanı kayıplarına ve damarların periferik retina ulaşmasını engellemektedir. Ayrıca seyrek olarak lazer tedavisine bağlı vitreus hemorajisi, koroidal efüzyon, eksudatif retina dekolmanı, retinal yanık nedeni ile retinal yırtık, katarakt, ön segment iskemisi, hipotoni, fitizis gibi komplikasyonlar görülebildiği bildirilmektedir (101). Aynı zamanda pupillanın yetersiz dilate olduğu tunica vasculosa lentis varlığında, posterior yerleşimli zon1 PR ve APROP olgularında, vitreus haze veya vitreus içi hemoraji varlığında lazer tedavisi yetersiz kalmaktadır.

PR patogenezinde Faz 2'de periferik avasküler retinadan aşırı miktarda salınan VEGF önemli role sahiptir. 2007 yılından PR tedavisinde anti-VEGF ilaçların uygulanmaya başlanmasıyla VEGF etkisinin blokajı ile neovasküler yapılarda regresyonun sağlanabileceği görülmüş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (85).

Günümüzde, anti-VEGF tedavide 3 ajan kullanılmaktadır. Bunlar; bevacizumab, ranibizumab ve aflibercepttir. Bu amaçla ilk ve yaygın olarak kullanılan ajan olan bevacizumab ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır.

Bevacizumab ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma ise BEAT-ROP çalışmasıdır (102). BEAT-ROP çalışmasında bilateral zon 1 ve posterior zon 2, evre 3+ bulgusu olan 150 bebekte her iki göze intravitreal BVZ monoterapi (0.625 mg) ve ya her iki göze LFK tedavisi uygulanmıştır. Çalışmaya doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan, doğum haftası ≤ 30 hafta olan bebekler dahil edilmiş olup, evre 4 ve evre 5 olgular dahil edilmemiştir. Tedavi sonrası takipte 50.-70. gestasyonel haftada yaşamını sürdüren 143 bebekte retinal neovaskülarizasyonun nüks oranı değerlendirilmiştir. Zon 1 olgularında BVZ uygulanan bebeklerde LFK uygulanan bebeklere göre nüks oranı daha düşük bulunmuştur. (%6 BVZ grubu, % 42 LFK grubu; $p= 0.003$) Zon 2 olgularında LFK tedavi grubu ile BVZ grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir. BVZ grubunda nüks daha geç ortaya çıkmıştır. (tedavi sonrası 16. haftada BVZ grubunda, 6. haftada LFK grubunda) Takip sürecinde 7 bebek hayatını yitirmiştir (5 bebek BVZ grubunda, 2 bebek LFK grubunda) Çalışmada makulada çekinti daha çok LFK tedavi grubunda izlendi. (zon 1’de 16 göz, zon 2’de 6 göz). Cerrahi tedavi lazer grubunda zon 1’de 13 göze, BVZ grubunda zon 2’de 2 göze uygulanması gerekti. Ayrıca çalışmada LFK uygulanmasına engel yaratan persistan tunica vasculosa lentis varlığında, pupilla iyi dilate olmadığında, rubeosis iridis ve ya vitreus hemorajisi varlığında intravitreal BVZ’ nin uygun bir seçenek olduğu bildirilmiştir.

Axer-Siegel ve ark.’nın yaptığı şiddetli PR olan ve LFK tedavisine dirençli 18 gözü kapsayan çalışması intravitreal BVZ uygulaması ile tüm gözlerde vasküler aktivasyonda regresyon sağladıklarını, aynı zamanda 14 gözde progresyonu engellediklerini bildirmişlerdir (103).

Harder ve ark., tip1 PR tanılı 29 hastanın 57 gözüne düşük doz intravitreal BVZ 0.375 mg 0,03 ml) uygulaması sonucu %91 gözde BVZ monoterapi ile regresyon elde ettikleri halde, %9 gözde LFK tedavisi sonrası kurtarma tedavisi olarak BVZ uygulamışlar (104).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ağır retinopatilerde anti-VEGF ajanlarla olumlu anatomik sonuçlar elde edilmiştir. Erken dönemde tüm infantlarda hem plus hastalık hem de retinopatide regresyon izlenmiştir. 92 hastanın 166 gözünü kapsayan

çalışmamızda 123(%74) göze BVZ monoterapisi, 37(%22,2) göze kombine tedavi yapılmış ve 6 (%3,6) göze vitrektomi gereksinimi nedeniyle ameliyat yapılmıştır. 166 gözün 160'ında (%96,38) cerrahi tedaviye gerek kalmadan anatomik başarı elde edilmiştir. Tedavi sonrası plus bulgularının regresyon süresi min. 2 gün, max 30 gün, ortalama ise 6 gün olmuştur. %72,89 oranında bevacizumab monoterapisi ile başarılı sonuç elde edilmiştir.

Anti-VEGF uygulanmasıyla ilgili en önemli sorunlardan biri de nükslerin görülebilmeleridir. Hwang ve ark.'nın 28 infantın 54 gözünün dahil edildiği retrospektif çalışma ile rekürens oranı intravitreal BVZ grubunda %14 (3/22 göz), lazer grubunda %3 (1/32) olarak görülmüştür. BVZ grubuna kıyasla lazer grubunda miyopi oranı daha yüksek görülmüştür (105).

Mintz ve Hittner ve ark.'nın çalışmasında BVZ enjeksiyonundan yaklaşık 16 hafta sonra hastaların % 8,3'ünde rekürens geliştiği bildirilse de, buna karşılık Chen ve ark. BVZ enjeksiyonu yaptıkları 41 gözden hiçbirinde nüks saptanmadığını belirtmişlerdir. Chen ve ark., 37 hastanın 72 gözüne BVZ (21 hastanın 41 gözüne) ve RBZ (16 hastanın 31 gözüne) uyguladıkları çalışmada BVZ grubunda RBZ grubuna oranla daha fazla miyopi geliştiği (BVZ grubunda %14,6, RBZ grubunda %0.0; p=0.03) görülmüştür (102,106).

Zhang ve ark.'nın yaptığı prospektif, randomize kontrollü çalışmada bilateral zon 2 tutulumlu, tip 1 PR tanılı 50 infantın bir gözüne RBZ (0.3 mg 0,03 ml) diğer gözüne ise diod lazer fotokoagülasyon yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm infantlarda evre 2 veya evre 3, plus hastalık bulunmaktaydı. RBZ grubunda daha erken regresyon izlenmesine rağmen rekürens oranı %52 olup ek tedavi olarak LFK yapılmıştır. LFK grubunda rekürens oranı %4 olup, LFK tedavisinden 1 hafta sonra RBZ yapılmıştır (p=0.001) (107).

Hu ve ark., tip 1 PR tanılı 17 gözde intravitreal BVZ uygulaması sonrası ortalama 14,4 hafta sonra (postmenstrüel yaş 49,3 hafta) rekürens geliştiğini göstermişlerdir (108).

Bizim çalışmamızda 23 infantın 34 gözünde (%20,4)'ünde intravitreal tedavi haftasından ortalama olarak 15,7 hafta sonra retinopatinin nüks ettiği gözlenmiş olup hem BEAT-ROP çalışması hem de diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Nüks düzeyi incelendiğinde 14 gözde plus hastalık, 9 gözde preplus hastalık, 4 gözde membran gelişimi, bir gözde evre 5 PR, 6 gözde ise FFA'da hiperfloresans sızıntı alanları izlenilmiştir.

PR tedavisinde intravitreal uygulanan antianjiojenik ilaçlar periferik retinayı kalıcı hasara uğratmaması ve retinal vaskülarizasyonun tamamlanmasını engellemediği düşünülmüştür. Ancak Tahija ve ark. , intravitreal BVZ enjeksiyonundan ortalama 87,5 (27-224) hafta sonra RetCam fundus flüoresein anjiografi (FFA) yaptıkları 20 gözden 11'inde periferik retinal vaskülarizasyonun tamamlanmadığını, bunlardan 9'unda ise vasküler-avasküler alan sınırında flüoresein sızıntısı görüldüğünü belirtmişlerdir (109).

Lepore ve ark. , tip 1 PR tanısıyla bir gözlerine intravitreal 0,5 mg BVZ, diğer gözüne LFK uyguladıkları hastalara 4 yıl sonra yaptıkları FFA'de enjeksiyon uygulanan gözlerin tamamında periferde avasküler alanlar, vasküler sızıntı, şant damarları, anormal dallanma; arka kutupda ise hiperflöresan lezyonlar, foveal avasküler zon kaybı gibi bulgular saptarken LFK uygulanan gözlerde herhangi bir lezyon saptamamışlardır (110).

Lorenz ve ark. da yarı dozda yaptıkları BVZ enjeksiyonundan 20 hafta sonra yaptıkları FFA'da anormal dallanma ve arteriyovenöz şant damarları gibi anormal anjiyografik bulgular saptadıklarını ancak makulada herhangi bir lezyon görülmediğini bildirmişlerdir (111).

Bu sebeple PR nedeniyle anti-VEGF tedavi almış olan infantların periferik retinal vaskülarizasyonları tamamlanana kadar yakın takiplerinin yapılması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da FFA yapılan 6 gözde perifer retinada avasküler alanlar ve hiperflöresans sızıntı alanları izlenilmiştir. Çalışmamızda nüks gelişen gözlerin 3'ünde hiçbir ek tedaviye gerek kalmadan retinopatinin regrese olduğu görüldü, 2 göze BVZ tekrarı, 3 göze vitrektomi yapıldı, geriye kalan 26 göze ise LFK uygulandı. Ortalama nüks gelişme haftası postmenstruel 50,0 hafta olup en erken postmenstruel 35. hafta, en geç 78. haftada görülmüştür

Ranibizumabın bevacizumaba göre daha kısa yarı ömrü ve daha düşük olan molekül ağırlığı sistemik yan etki riskini azaltsa da, vitreusdan hızlı temizlenme ve sonuç olarak daha erken rekürensese sebep olabilmektedir. Literatürde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası PR reaktivasyonu oranlarının BVZ'a göre daha erken ve daha yüksek oranda olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (88,112,113).

Ülkemizde Günay ve ark.'nın yaptığı çalışmada 134 hastanın 264 gözüne BVZ, RBZ, ve ya LFK uygulayıp sonuçları karşılaştırmışlar. Sonuç olarak intravitreal BVZ enjeksiyonundan ortalama 14 hafta sonra olguların %5'de , RBZ enjeksiyonundan ortalama 9 hafta sonra

olguların %50'de nüks geliştiği bildirilmiştir. Chen ve ark.'larının yaptığı çalışmada rekürens açısından fark bulunmasa da, Günay ve ark.'larının yaptığı bu çalışmada anti-VEGF ilaçlarını farmakokinetik özelliklerinin farklı olması nedeniyle RBZ grubunda BVZ grubuna kıyasla hem daha erken, hem de daha fazla rekürens oranı izlenilmiştir (113).

Huang ve ark., intravitreal RBZ enjeksiyonunun hastaların %94'ünün yanıt verdiği ancak bunlardan % 45'inde ortalama 8,3 hf sonra reaktivasyon geliştiği ve LFK tedavisi gerektiğini göstermişlerdir (88).

Sukgen ve ark.'nın 45 infantın 90 gözünü kapsayan 0.625 mg BVZ ve 0,25 mg RBZ enjeksiyonunu karşılaştıran retrospektif çalışmasında tedavi ile rekürens arasında geçen zaman biraz daha kısa (7,5 hafta) olmuştur. BVZ grubunda rekürens oranı %27, RBZ grubunda %60 saptanmıştır. Retinal vaskülarizasyonun tamamlanması ortalama BVZ grubunda $55,93 \pm 4,13$ postmenstruel hafta , RBZ grubunda $56,30 \pm 4,30$ postmenstruel hafta olmuştur (114).

Kabataş ve ark. tip 1 PR nedeniyle BVZ uygulanan hastalarda vaskülarizasyonun ortalama postmenstrüel $73 \pm 10,1$ haftada, RBZ uygulananlarda ise ortalama $61,8 \pm 6,6$ haftada tamamlandığını; aradaki farkın BVZ'in daha uzun yarı ömrü ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir. BVZ grubunda rekürens oranı BVZ grubunda %0-14,0 , RBZ grubunda %0-%12,1 , LFK grubunda %3,0-%26,0 olmuştur. Kabataş ve ark.'nın çalışmasında tip 1 PR tanısıyla intravitreal BVZ uygulanan olgularda tedavi sırasında postmenstrüel yaş $35 \pm 1,9$ hafta, RBZ uygulananlarda $34,3 \pm 1,6$ hafta, LFK uygulananlarda ise $36,5 \pm 2$ hafta olarak bildirilmiştir (91).

Gunay ve ark. ise PR nedeniyle intravitreal bevacizumab uyguladıkları sırada olguların ortalama postmenstrüel $34,75 \pm 1,91$ haftada, RBZ enjeksiyonu sırasında ortalama $35,59 \pm 1,58$

haftada, LFK uygulaması sırasında ise ortalama $36,03 \pm 1,41$ haftada olduklarını bildirmişlerdir (113).

Bizim çalışmamızda intravitreal BVZ tedavisinin uygulama haftası ortalama postmenstrüel 35,46 hafta olmuştur. Ortalama matürasyon gelişme süresi 8,83 ay (ortalama 73,82 postmenstrüel hafta) izlenmiş olup en erken 2 ay ve en uzun 36 ay olarak görülmüştür.

PR tedavisinde intravitreal anti-VEGF ilaçların optimal dozu hala tartışmalı konu olarak kalmaktadır. Minimum etkin dozu bilinmemekle birlikte genellikle yetişkinde kullanılan dozun yarısı uygulanmaktadır (Bevacizumab: 0.625mg/0.025 mL, Ranibizumab: 0.25mg/0.025 mL) (86).

Pediyatrik göz hastalıkları araştırma grubu (pediatric eye disease investigator group; PEDIG) henüz tamamlamadıkları Faz 1 doz belirleme çalışmasında, tip 1 PR tedavisinde dozu kademeli olarak azaltarak 0,25 mg, 0,125 mg, 0,063 mg ve 0,031 mg intravitreal bevacizumab uygulamışlar ve PR tedavisinde 0,031 mg bevacizumab'ın etkili olduğunu göstermişlerdir (115). 0,03 mg, 0,16 mg, 0,25 mg, 0,325 mg ve 0,375 mg BVZ uygulaması ve 0,15 mg, 0,2 mg RBZ uygulaması gibi düşük doz anti-VEGF tedavinin de etkili olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır (116,117).

Halen yürütülmekte olan faz 2 CARE-ROP (Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity) çalışması, ROP tedavisinde 0,12 mg ve 0,20 mg ranibizumab'ın etkinliğini araştırmaktadır (NCT02134457).

Aynı şekilde halen devam etmekte olan RAINBOW (Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity) çalışması da ROP tedavisinde 0,1 mg ve 0,2 mg ranibizumab'la LFK tedavisinin etkinliğini karşılaştırmaktadır (NCT02375971).

Düşük doz anti-VEGF ilaç uygulama intraoküler toksisite, sistemik absorpsiyon ve olabilecek yan etkiler açısından avantajlı olsa da, düşük doz uygulamanın yetersiz kalabilmesi, rekürens oranının artması, ilaç dilusyonunda olabilecek yanlışlıklar ve kontaminasyon riskleri gibi dezavantajları bulunmaktadır. İster intravitreal BVZ isterse de RBZ sistemik dolaşıma geçtiği için tek göze tedavi uygulandığında bile diğer gözde paradoksal olarak gerileme bulguları görülmüştür. LFK tedavisi ve intraoküler enflamasyon kan-retina baryerini bozduğu için intravitreal anti-VEGF tedavisi sonrası sistemik absorpsiyonu artırmaktadır. LFK tedavisi yapılmış ve ya enflamasyon olan gözde, aynı zamanda bilateral tedavi gerektiren olgularda yapılması gereken anti-VEGF dozu net olarak bilinmemektedir.

Primer tedavi olarak LFK ve anti-VEGF tedavinin kombine olarak uygulanmasına dair fazla çalışma bulunmamaktadır. Hangi tedavi uygulanmasından asılı olmayarak PR tanımlı hastalar yakın takibe alınmalı, LFK uygulanan olgularda erken rekürens

görülebileceği, intravitreal BVZ ve ya RBZ uygulanan olgularda daha geç ve daha sık rekürens görülebileceği unutulmamalıdır.

PR tedavisinde anti-VEGF uygulamasının doğru zamanlaması da önemli konulardan olup genellikle Faz 2’de yapılması önerilmektedir. Aynı zamanda anti -VEGF ilaçlar vitrektomi gerektiren olgularda cerrahiden 1 hafta önce vasküler aktiviteyi azaltmak amacıyla uygulanabilmektedir. Buna rağmen intravitreal enjeksiyon ile cerrahi arasındaki süreç uzatılmamalıdır, aksi takdirde neovasküler yapılarda fibrotik değişiklikler progresyona neden olabilmektedir.

Anti-VEGF tedavinin anestezi gerektirmemesi, uygulamanın kısa sürmesi, neovaskülarizasyonda ve artı hastalıkta hızlı regresyon sağlanması, normal periferik retinal vaskülarizasyonunun tamamlanmasının engellememesi ve periferik görme alanında daralmamaya sebep olmaması LFK’a olan üstünlüğünü göstermektedir. Aynı zamanda intravitreal antianjiyotik ilaç enjeksiyonu sonrasında katarakt, endoftalmi, göz içi basınç artışı, intraoküler hemoraji, retina dekolmanı gibi oküler komplikasyonlar görülebilmektedir. Ayrıca VEGF organogenezde ve nörogelişimde önemli role sahip olduğundan, sistemik dolaşıma geçmesi serum VEGF düzeylerini düşürerek sistemik yan etkilere sebep olma riski nedeniyle endişe oluşturmaktadır.

APROP hızlı ilerleyen şiddetli bir PR olup erken tanı ve zamanında tedavi edilmesi gereken olgulardır. APROP olgularında LFK tedavisi ile avasküler retina alanının tamamlanması klasik PR’ne göre bir takım zorluk oluşturmaktadır; persistan pupillar membranın olması (tunica vasculosa lentis), iris rigiditesi ve pupil dilatasyonunun sağlanamaması, flat neovaskülarizasyonun altta kalan iskemik retina alanını maskeleymesi, vitreus haze nedeniyle neovaskülarizasyonun maskelenmesi, geniş alana LFK yapılması gerekliliği enflamasyon, eksudatif retina dekolmanı, oküler iskemi ve katarakt riskini artırması, uzunsürelili lazer tedavisinin prematüre bebeği anestezi risklerine maruz bırakması. Bu yüzden ki, APROP tedavisinde anti-VEGF tedavinin lazer tedavisine kıyasla üstün olması güçlü iddia olarak kalmaktadır.

Nicoara ve ark.’nın APROP tedavisinde anti-VEGF ve LFK tedavisini karşılaştıran 8 yıllık retrospektif çalışmasına lazer grubuna 6 infant (12 göz), BVZ grubuna 17 infant (34 göz) dahil edilmiştir. Lazer grubunda 9 gözde (%75) olumlu sonuç, 3 gözde (%25) olumsuz sonuç görülmüştür. BVZ grubunda 29 gözde (% 85,29) regresyon izlenmiş, 5 gözde (%14,71) regresyon görülmemiştir (118).

Fukushima ve ark.'nın 8 hastanın 14 gözünü kapsayan retrospektif çalışmasında zon 1 tutulumlu APROP olguları değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 14 göze primer tedavi olarak BVZ uygulanmış olup, 13 gözde regresyon izlenmiş, 1 gözde evre 4a'ya progresyon izlendiğinden lens koruyucu vitrektomi uygulanmıştır. Aynı zamanda 14 gözün 7'sine ek tedavi olarak LFK uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm gözlerde 2 yıllık takip sonucunda anatomik başarı elde edilmiştir (119).

Bizim çalışmamızda 25 hastanın 47 gözü APROP nedeniyle tedavi edilmiştir. 27(%57,44) göze BVZ monoterapisi, 20(%42,55) göze kombine tedavi uygulanmıştır. APROP bebeklerin % 59,6'sı 1000 gr altında ($p=0,001$) ve % 52,9'u 28 hafta altında doğduğu görülmüştür ($p=0,001$). Çalışmamızda AP-ROP olgularının klasik PR olgularına kıyasla daha düşük doğum ağırlığına ve doğum haftasına sahip olduğu görüldü. AP-ROP olmayan olgulara göre daha şiddetli seyri nedeniyledir ki, tedavi sürecinde BVZ tedavisine ek olarak LFK tedavisine daha fazla gerek duyulmuştur.

PR tedavisinde diğer husus ise bebeğin yenidoğan yoğun bakım şartlarında sistemik durumunun kontrol altına alınmasıdır; oksijen saturasyonunu hayatın ilk 6 haftası düşük (genellikle 80-90; vazokonstriksiyon geliştikten 4 saat geçmişse damarlar tekrar genişlemez) tutmak, aneminin kontrolü amacıyla eritropoetin verilmesinden kaçınmak (neovaskülarizasyonu stimüle ediyor), prethreshold PR geliştikten sonra (genelde 6 hafta sonra) oksijen saturasyonunu artırmak.

Cheuk-Ling Yim ve ark.'ı 28 çalışmanın ve 20731 infantın dahil olduğu meta-analitik çalışma ile antenatal steroid kullanımının PR gelişme riskini azalttığını, şiddetli PR'e ilerlemesine karşı koruyucu rolü olduğunu göstermişlerdir (120). Antenatal steroidin koruyucu rolü farklı mekanizmalarla gösterilmektedir; birincisi antenatal steroid kullanımı anjiogenez ve enflamasyonda önemli rolü olan TNF α 'ı azaltmaktadır; ikincisi fetüsün akciğer yapısının gelişimine yardımcı olarak postnatal oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmaktadır; üçüncüsü antioksidan enzim aktivitesini artırarak oksidatif stresi azaltmaktadır (121,122,123).

Ayrıca yapılan çalışmalarda intravitreal anti-VEGF tedavi uygulanan olgularda ilacın sistemik dolaşıma geçtiği gösterilmiş olup, bu durumun dolaşımdaki VEGF düzeyinde düşüklüğe neden olabileceği ve ilacın potansiyel yan etkilere sebep olabileceği vurgulanmıştır. Ancak sistemik yan etki ile alakalı olarak somut bir çalışma ortaya konulmamıştır. Hiçbir çalışmada PR tedavisinde uygulanan anti-VEGF enjeksiyonlarından

sonra bu tür yan etkiler bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da anti-VEGF uygulamasına sonrası oküler ve sistemik yan etkiler görülmemiştir.

Anti-VEGF ilaçlar prematüre retinopatisinin tedavisinde umut verici ajanlar olup, özellikle APROP olguları başta olmakla tüm PR infantlara tarafımızca ilk tedavi seçeneği olarak anti-VEGF uygulaması tercih edilmektedir. Tüm bunlara rağmen cevaplanması gereken bazı sorular vardır: Hangi molekül, hangi doz, takip kriterleri, tekrar tedavi endikasyonları nasıl olmalı ve doku düzeyinde oküler ve sistemik yan etki potansiyelleri nelerdir?

Randomize, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza toplam 92 infantın 166 gözü dahil edilmiştir. 87 infantın 158 gözüne primer tedavi olarak intravitreal anti-VEGF, 5 hastanın 8 gözüne primer tedavi olarak diod lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır.
2. Çalışmaya dahil edilen infantların 46'sı erkek ve 46'sı kız idi.
3. Ortalama doğum haftası 29,0 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1295,0 gr olmuştur.
4. İntravitreal anti-VEGF tedavi haftası ortalama 35,46 hafta idi.
5. Primer tedavi olarak diod lazer uygulanan 5 infantın 8 gözünde regresyon olmadığı için ek tedavi olarak intravitreal anti-VEGF yapıldı.
6. BVZ monoterapisi uygulanan göz sayısı 123, kombine tedavi uygulanan göz sayısı 37, vitrektomi gerektiren göz sayısı 6 olmuştur.
7. 25 hastanın 47 gözünde APROP izlenmiş olup, 27 göze tek doz BVZ, 20 göze kombine tedavi (BVZ ve LFK) uygulanmıştır.
8. Primer tedavi olarak Bevacizumab uygulanan 23 infantın 34 (%20,4)'sinde tedavi haftasından ortalama olarak 15,7 hafta sonra retinopatinin nüks ettiği gözlemlendi. Nüks olan gelişen gözlerin 3'ünde hiçbir ek tedaviye gerek kalmadan spontan olarak retinopatinin regrese olduğu görüldü. 2 göze BVZ tekrarı, 3 göze göze vitrektomi yapıldı, geriye kalan 26 göze LFK uygulandı.
9. Çalışmamızda 166 gözün 121 (%72,89)'de lazer tedavisine gerek kalmadan BVZ monoterapisi ile başarılı sonuç elde edilmiş, % 96,38 oranında cerrahi tedaviye gerek kalmadan anatomik başarı elde edilmiştir.
10. Sonuç olarak; prematüre retinopatisinin tedavisinde uygulanan intravitreal anti-VEGF tedavisi etkin bir yöntemdir. Ancak bu ajanların sistemik ve oküler yan etki potansiyelleri bilinmemektedir. Prospektif, çok merkezli, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

AMAÇ: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Prematüre Retinopatisi Birimi'nde prematüre retinopatisi nedeniyle intravitreal Bevacizumab (BVZ) uygulanan infantların tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2009-Kasım 2017 tarihleri arasında prematüre retinopatisi tanısıyla intravitreal Bevacizumab uygulanan infantların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Daha önce dış merkezde anti-VEGF tedavi almış ya da sadece lazer fotokoagülasyon (LFK) uygulanmış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Bu çalışmaya 92 infantın 166 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen infantların 46'sı erkek ve 46'sı kız idi. 87 infantın 158 gözüne primer tedavi olarak intravitreal anti-VEGF ajan Bevacizumab, 5 hastanın 8 gözüne primer tedavi olarak diod lazer fotokoagülasyon uygulanmıştı. BVZ monoterapisi uygulanan göz sayısı 123(%74,09), BVZ ve diod lazer fotokoagülasyon uygulanan göz sayısı 37(%22,2), vitrektomi gerektiren göz sayısı 6 (%3,6) olmuştur. Primer tedavi olarak diod lazer uygulanan 5 infantın 8 gözünde regresyon olmadığı için ek tedavi olarak intravitreal BVZ yapıldı. 25 hastanın 47 gözünde APROP izlenmiş olup, 27 göze (%57,44) tek doz BVZ, 20 göze (%42,55) kombine tedavi uygulanmıştır. Primer tedavi olarak BVZ uygulanan 23 infantın 34 gözünde (%20,4) tedavi haftasından ortalama olarak 15,7 hafta sonra retinopatinin nüks ettiği gözlemlendi. Nüks olan gelişen gözlerin 3'ünde hiçbir ek tedaviye gerek kalmadan spontan olarak retinopatinin regrese olduğu görüldü. 2 göze BVZ tekrarı, 3 göze göze vitrektomi yapıldı, geriye kalan 26 göze LFK uygulandı. Çalışmamızda 166 gözün 121 (%72,89)'de lazer tedavisine gerek kalmadan BVZ monoterapisi ile başarılı sonuç elde edilmiş, % 96,38 oranında cerrahi tedaviye gerek kalmadan anatomik başarı elde edilmiştir. APROP tanılı infantlarda BVZ monoterapisi ile başarı oranı %57,44 olmuştur.

Sonuçlar: Posterior zon tutulumlu ağır prematüre retinopatisi ve APROP olgularında intravitreal BVZ uygulaması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Nüks gelişen olgulara hastalığın zonu, şiddeti, evresine uygun olarak LFK, BVZ tekrarı ve ya vitrektomi uygulayarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamız klasik PR olgularına kıyasla APROP olgularında ek olarak LFK gereksiniminin fazla olduğunu gösterdi. Ayrıca BVZ uygulanan olguların bir kısmında FFA'da periferde avasküler alanlar, vasküler sızıntı,

hiperflöresan lezyonlar görölmüştür. O yüzden ek tedavi gerekebileceği ihtimali üzerine hastaların uzun ve yakın takiplerinin yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, AP-ROP, diod lazer fotokoagölasyon, bevacizumab, anti-VEGF



8. ABSTRACT

Purpose: To evaluate the treatment outcomes of intravitreal bevacizumab (BVZ) injection in infants with prematurity retinopathy who were treated in Department of Ophthalmology, Istanbul University Cerrahpasa Faculty of Medicine.

Materials and Methods: The files of infants with prematurity retinopathy, who were treated with intravitreal bevacizumab between February 2009 and November 2017 were studied retrospectively. Patients who had previously received anti-VEGF therapy or treated only with laser photocoagulation (LPC) in an external center were excluded from the study.

Results: 166 eyes of 92 infants were enrolled in this study. Of the infants included in the study, 46 were male and 46 were female. 158 eyes of 87 infants were treated with intravitreal anti-VEGF agent Bevacizumab as primary treatment, 8 eyes of 5 patients were treated with diode laser photocoagulation as primary treatment. The number of eyes treated with BVZ monotherapy was 123 (74,09%), the number of eyes treated with BVZ and diode laser photocoagulation was 37 (22,2%), and the number of eyes requiring vitrectomy was 6 (3.6%). Intravitreal BVZ was performed as an adjunctive treatment because there was no regression in 8 eyes of 5 infants who were treated with diode laser as a primary treatment. APROP was observed in 47 eyes of 25 patients, 27 eyes (57.44%) were treated with a single dose of BVZ, and 20 eyes (42.55%) received combined treatment. Recurrence of retinopathy of prematurity occurred in 23 (20,4%) of 34 eyes at 15,7 weeks after intravitreal BVZ injection. Retinopathy was regressed spontaneously without any additional treatment in 3 eyes, 2 eyes required BVZ retreatment, in 3 eyes vitrectomy was performed, and LPC was applied/performed to the remaining 26 eyes. In our study, we achieved successful results in 121 (72.89%) of 166 eyes with BVZ monotherapy without laser treatment, and the percentage of anatomical success without surgical treatment was 98.3%. In the infants who were diagnosed with APROP the rate of success with BVZ monotherapy was 57.44%.

Conclusion: Successful results were obtained with intravitreal BVZ application to posterior zone of severely effected retinopathy of prematurity and APROP cases. Favorable outcomes were obtained by applying LPC, BVZ retreatment or vitrectomy according to the zone, severity, and stage of the disease in cases with recurrence. Our

study showed that the LPC requirement was in excess of the APROP cases compared to the classic PR cases. In addition, some of the BVZ-treated cases had peripheral avascular areas, vascular leakage, hyperfluorescent lesions in FFA. It is therefore necessary to make long and close follow of the patients on the possibility that additional treatment may be required.

Keywords: Prematurity retinopathy, APROP, diode laser photocoagulation, bevacizumab, anti-VEGF



9. KAYNAKLAR

1. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, et al. TÜRKİYE PrematüRetinopatisi Rehberi. 2016.
2. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 - The right to sight. *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):227-232. doi:S0042-96862001000300011 [pii].
3. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet.* 1997;350(9070):12-14. doi:10.1016/S0140-6736(97)01107-0.
4. Reese AB, King M OW. A classification of retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol.* 1953;36(1333):5.
5. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(8):1130-1134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6547831>.
6. ICROP. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-999. doi:10.1001/archophth.123.7.991.
7. P. M. Richards M. *Retrolental Fibroplasia: A Modern Parable.* By W. A. Silverman. (Grune & Stratton, New York 1980) Price £13.20 (US \$23.50). Vol 13.; 1981. doi:10.1017/S0021932000013754.
8. CAMPBELL K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 1951;2(2):48-50.
9. Hunter DG MS. Retinopathy of prematurity: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Int Ophthalmol Clin.* 32(1)(Review. PubMed PMID: 1537657.):163-184.
10. Askin DF, Diehl-Jones W. Retinopathy of Prematurity. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2009;21(2):213-233. doi:10.1016/j.ccell.2009.01.002.
11. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics,

population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):77-82. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009.

12. Riise R. Nordic Registers of Visually-Impaired Children. *Scand J Soc Med.* 1993;21(2):66-68.
13. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, Bryson CQ, Lemons J a, Schreiner RL. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(11):1686-1688. doi:10.1001/archophth.1983.01040020688003.
14. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye (Lond).* 1992;6(3):233-242. doi:10.1038/eye.1992.46.
15. Function S. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 1/2-year outcome--structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(3):339-344. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8447743>.
16. Good WV ET for R of PCG. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:233.
17. Bas AY, Koc E, Dilmen U, et al. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(10):1311-1314. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306286.
18. ÖZCAN PY, ÇONR, ÇELİK HT. Incidence, Risk Factors and Treatment Outcomes of Retinopathy of Prematurity in the Southeastern Anatolian Region Province of Şanlıurfa in Turkey. *Turkiye Klin J Med Sci.* 2015;35(4):240-247. doi:10.5336/medsci.2015-47107.
19. Demir S, Yucel OE, Niyaz L, Karakus G, Ariturk N. Incidence of retinopathy of prematurity in the middle Black Sea region of Turkey over a 10-year period. *J AAPOS.* 2015;19(1):12-15. doi:10.1016/j.jaapos.2014.09.017.
20. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP

- study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol*. 2018. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311789.
21. Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(5):636-640. doi:10.1016/0002-9394(77)90377-4.
 22. A.R. F, M.J. M, Y.K. N. The immature visual system and premature birth. *Br Med Bull*. 1988;44(4):1093-1118. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed88&NEWS=N&AN=1988246429>.
 23. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122(1):200-210. doi:10.1016/j.optha.2014.07.050.
 24. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: Roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1217-1228. doi:10.1167/iovs.03-1169.
 25. Bai Y, Ma JX, Guo J, et al. Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol*. 2009;219(4):446-454. doi:10.1002/path.2611.
 26. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2013;17(3):229-234. doi:10.1016/j.jaapos.2012.12.155.
 27. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol*. 2003;8(6):469-473. doi:10.1016/S1084-2756(03)00119-2.
 28. Madan A, Penn JS. Animal models of oxygen-induced retinopathy. *Front Biosci*. 2003;8:d1030-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700061>.
 29. Lukiw WJ, Ottlecz A, Lambrou G, et al. Coordinate activation of HIF-1 and NF-kappaB DNA binding and COX-2 and VEGF expression in retinal cells by hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4163-4170. doi:10.1167/iovs.02-0655.
 30. Gupta MP, Chan RVP, Anzures R, Ostmo S, Jonas K, Chiang MF. Practice Patterns in Retinopathy of Prematurity Treatment for Disease Milder Than

Recommended by Guidelines. *Am J Ophthalmol.* 2016;163:1-10. doi:10.1016/j.ajo.2015.12.005.

31. Chen Y, Xun D, Wang Y-C, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in two neonatal intensive care units in North and South China. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(7):914-918. doi:10.4103/0366-6999.154294.
32. Wang Z-H, Gao P-F, Bai H, Li Y-Y. Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(6):1207-1210. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2015.06.23.
33. Woo SJ, Park KH, Ahn J, Oh KJ, Lee SY, Jeong EH. A co-twin study of the relative effect of birth weight and gestational age on retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2011;25(11):1478-1483. doi:10.1038/eye.2011.208.
34. Pierce LM, Raab EL, Holzman IR, Ginsburg RN, Brodie SE, Stroustrup A. Importance of birth weight as a risk factor for severe retinopathy of prematurity when gestational age is 30 or more weeks. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(6). doi:10.1016/j.ajo.2014.02.045.
35. Kavurt S, Ozcan B, Aydemir O, Bas AY, Demirel N. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. *Indian Pediatr.* 2014;51(10):804-806.
36. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(3):257-276. doi:10.1016/j.survophthal.2016.12.004.
37. Smith L, Hellström A, Liegl R. Retinopathy of prematurity: the need for prevention. *Eye Brain.* 2016;91. doi:10.2147/EB.S99038.
38. Penn JS, Tolman BL, Lowery LA. Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34(3):576-585.
39. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res.* 1994;36(6):724-731. doi:10.1203/00006450-199412000-00007.
40. Colaizy TT, Longmuir S, Gertsch K, Abramoff MD, Klein JM. Use of a

supplemental oxygen protocol to suppress progression of retinopathy of prematurity. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(2):887-891. doi:10.1167/iovs.16-20822.

41. Askie LM, Henderson-Smart DJ. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001077; PMID: 10796409. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1(3):CD001077. doi:10.1002/14651858.CD001077.pub2.
42. Reyes Z, Al-Mulaabed S, Bataclan F, et al. Retinopathy of prematurity: Revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. *Oman J Ophthalmol.* 2017;10(1):26. doi:10.4103/ojo.OJO_234_2014.
43. Gebesce A, Uslu H, Keles E, et al. Retinopathy of prematurity: Incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *Turkish J Med Sci.* 2016;46(2):315-320.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18a&AN=608518055>.
44. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, et al. Neonatal risk factors for treatment-demanding retinopathy of prematurity: A Danish National Study. *Ophthalmology.* 2016;123(4):796-803. doi:10.1016/j.ophtha.2015.12.019.
45. Owen LA, Morrison MA, Hoffman RO, Yoder BA, DeAngelis MM. Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. *PLoS One.* 2017;12(2). doi:10.1371/journal.pone.0171467.
46. Thomas K, Shah PS, Canning R, Harrison A, Lee SK, Dow KE. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(3):207-214. doi:10.3233/NPM-15814128.
47. Arima M, Tsukamoto S, Fujiwara K, Murayama M, Fujikawa K, Sonoda KH. Late-onset Circulatory Collapse and Continuous Positive Airway Pressure are Useful Predictors of Treatment-requiring Retinopathy of Prematurity: A 9-year Retrospective Analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-04269-5.

48. Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis*. 2008;11(2):109-119. doi:10.1007/s10456-008-9099-z.
49. Budd S, Byfield G, Martiniuk D, Geisen P, Hartnett ME. Reduction in endothelial tip cell filopodia corresponds to reduced intravitreal but not intraretinal vascularization in a model of ROP. *Exp Eye Res*. 2009;89(5):718-727. doi:10.1016/j.exer.2009.06.011.
50. Geisen P, Peterson LJ, Martiniuk D, Uppal A, Saito Y, Hartnett ME. Neutralizing antibody to VEGF reduces intravitreal neovascularization and may not interfere with ongoing intraretinal vascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis*. 2008;14:345-357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334951>.
51. Hartnett ME. Studies on the pathogenesis of avascular retina and neovascularization into the vitreous in peripheral severe retinopathy of prematurity (an american ophthalmological society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2010;108:96-119.
52. Wang H, Byfield G, Jiang Y, Smith GW, McCloskey M, Hartnett ME. VEGF-mediated STAT3 activation inhibits retinal vascularization by down-regulating local erythropoietin expression. *Am J Pathol*. 2012;180(3):1243-1253. doi:10.1016/j.ajpath.2011.11.031.
53. Ueki Y, Wang J, Chollangi S, Ash JD. STAT3 activation in photoreceptors by leukemia inhibitory factor is associated with protection from light damage. *J Neurochem*. 2008;105(3):784-796. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.05180.x.
54. Powell-Braxton L, Hollingshead P, Warburton C, et al. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes Dev*. 1993;7(12 B):2609-2617. doi:10.1101/gad.7.12b.2609.
55. Smith LE, Hard AL, Hellström A. The Biology of Retinopathy of Prematurity: How Knowledge of Pathogenesis Guides Treatment. *Clin Perinatol*. 2013;40(2):201-214. doi:10.1016/j.clp.2013.02.002.
56. Stahl A, Chen J, Sapienza P, et al. Postnatal Weight Gain Modifies Severity and Functional Outcome of Oxygen-Induced Proliferative Retinopathy. *Am J Pathol*.

2010;177(6):2715-2723. doi:10.2353/ajpath.2010.100526.

57. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science*. 1997;276(5319):1706-1709.
58. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med*. 1999;5(12):1390-1395. doi:10.1038/70963.
59. Reddy MA, Patel HI, Karim SM, et al. Reduced utility of serum IGF-1 levels in predicting retinopathy of prematurity reflects maternal ethnicity. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(4):501-504. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307234.
60. Yang Z, Wang H, Jiang Y, Hartnett ME. VEGFA activates erythropoietin receptor and enhances VEGFR2-mediated pathological angiogenesis. *Am J Pathol*. 2014;184(4):1230-1239. doi:10.1016/j.ajpath.2013.12.023.
61. Joyal JS, Sitaras N, Binet F, et al. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A. *Blood*. 2011;117(22):6024-6035. doi:10.1182/blood-2010-10-311589.
62. Rivera JC, Madaan A, Zhou TE, Chemtob S. Review of the mechanisms and therapeutic avenues for retinal and choroidal vascular dysfunctions in retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2016;105(12):1421-1433. doi:10.1111/apa.13586.
63. Sathar A, A. S, Girijadevi PS, L.B. J, S. SK, Pillai RK. Risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2017. doi:10.1016/j.cegh.2017.02.002.
64. Port AD, Chan RVP, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(10):1669-1677. doi:10.1007/s00417-014-2716-1.
65. Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SÜ. Ocular morbidities of premature children with mild or no retinopathy of prematurity. *Turk J Pediatr*. 2015;57(2):129-135.
66. Stutchfield C, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. In response to: Teofili

- L, et al. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity. *Eye (Basingstoke)*. 2018;1.
67. Ortega-Molina JM, Anaya-Alaminos R, Uberos-Fernández J, et al. Genetic and environmental influences on retinopathy of prematurity. In: *Mediators of Inflammation*. Vol 2015. ; 2015. doi:10.1155/2015/764159.
 68. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(2):169-178.
 69. Csak K. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Biosci*. 2006. doi:10.2741/1847.
 70. Mohamed S, Schaa K, Cooper ME, et al. Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2009. doi:10.1203/PDR.0b013e31818d1dbd.
 71. Jorge EC, Jorge EN, El Dib RP. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8). doi:10.1002/14651858.CD000122.pub2.
 72. Cusick M, Charles MK, Agrón E, Sangiovanni JP, Ferris FL, Charles S. Anatomical and visual results of vitreoretinal surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina*. 2006;26(7):729-735. doi:10.1097/01.iae.0000244268.21514.f7.
 73. Sanghi G, Dogra MR, Dogra M, Katoch D, Gupta A. A hybrid form of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(4):519-522. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300321.
 74. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2003;121(12):1684-1694. doi:10.1001/archophth.121.12.1684.
 75. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology AAO, American Academy of Ophthalmology AAFPOA, et al. Screening

- examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-195. doi:10.1542/peds.2012-2996.
76. Nicholson DH, Galvis V. Criswick-Schepens Syndrome (Familial Exudative Vitreoretinopathy): Study of a Colombian Kindred. *Arch Ophthalmol*. 1984. doi:10.1001/archopht.1984.01040031239027.
 77. K. S, M. H, S. M. Studies on retinopathy of prematurity in the last seven years. *Folia Ophthalmol Jpn*. 1978;29(1):110-118. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L8306474%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00155667&id=doi:&atitle=Studies+on+retinopathy+of+prematurity+in+the+last+seven+years&stitle=FOLIA+OPHTHALMOL.+JPN.&title>.
 78. Sciences C. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(4):471. doi:10.1001/archopht.1988.01060130517027.
 79. Palmer E, Hardy R, Dobson V, et al. 15-Year Outcomes Following Threshold Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(3):311-318. doi:10.1001/archopht.123.3.311.
 80. Mills MD. Evaluating the cryotherapy for retinopathy of prematurity study (CRYO-ROP). *Arch Ophthalmol*. 2007;125(9):1276-1281. doi:10.1001/archopht.125.9.1276.
 81. Vrabec TR, McNamara JA, Eagle RC, Tasman W. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: a histopathologic comparison of a treated and untreated eye. *Ophthalmic Surg*. 1994;25(1):38-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8152731>.
 82. Brooks SE, Johnson M, Wallace DK, Paysse EA, Coats DK, Marcus DM. Treatment outcome in fellow eyes after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(1):56-61. doi:10.1016/S0002-9394(98)00284-0.
 83. Rezai KA, Elliott D, Ferrone PJ, Kim RW. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(5):621-626. doi:10.1001/archopht.123.5.621.

84. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: Risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):159-164. doi:10.1016/j.ajo.2012.07.012.
85. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin®) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(11):1727-1730. doi:10.1007/s00417-007-0661-y.
86. Tasman W. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Evidence-Based Ophthalmol.* 2011;12(4):178-179. doi:10.1097/IEB.0b013e31822fad13.
87. Hong YR, Kim YH, Kim SY, Nam GY, Cheon HJ, Lee SJ. Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab injection. *Retina.* 2015;35(9):1772-1777. doi:10.1097/IAE.0000000000000535.
88. Huang Q, Zhang Q, Fei P, et al. Ranibizumab Injection as Primary Treatment in Patients with Retinopathy of Prematurity: Anatomic Outcomes and Influencing Factors. *Ophthalmology.* 2017;124(8):1156-1164. doi:10.1016/j.ophtha.2017.03.018.
89. Hoerster R, Muether P, Dahlke C, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(1). doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02469.x.
90. Wu W-C, Lien R, Liao P-J, et al. Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Related Factors After Intravitreal Bevacizumab Injection for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(4):391. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.5373.
91. Kabataş EU, Kurtul BE, Altıaylık Özer P, Kabataş N. Comparison of Intravitreal Bevacizumab, Intravitreal Ranibizumab and Laser Photocoagulation for Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity in Turkish Preterm Children. *Curr Eye Res.* 2017;42(7):1054-1058. doi:10.1080/02713683.2016.1264607.

92. Hartnett ME, McColm JR. Retinal features predictive of progressive stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina*. 2004;24(2):237-241. doi:10.1097/00006982-200404000-00008.
93. Vinekar A, Trese MT, Capone A. Evolution of Retinal Detachment in Posterior Retinopathy of Prematurity: Impact on Treatment Approach. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3). doi:10.1016/j.ajo.2007.10.027.
94. Maguire AM, Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(2):284-286. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=1736880&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/8BC63D5D-83A6-4A6A-A786-D2D177BFAAEE>.
95. Capone A, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology*. 2001;108(11):2068-2070. doi:10.1016/S0161-6420(01)00809-0.
96. Wu WC, Lai CC, Lin RI, et al. Modified 23-gauge vitrectomy system for stage 4 retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(10):1326-1331. doi:10.1001/archophthalmol.2011.253.
97. Prenner JL, Capone A, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2271-2273. doi:10.1016/j.optha.2004.06.021.
98. Trese MT. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1994;101(1):23-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8302558>.
99. Sears JE, Sonnie C. Anatomic Success of Lens-Sparing Vitrectomy with and without Scleral Buckle for Stage 4 Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):810-813. doi:10.1016/j.ajo.2007.01.017.
100. Lawn JE, Davidge R, Paul VK, et al. Born Too Soon: Care for the preterm baby. *Reprod Health*. 2013. doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S5.
101. Shulman J, Suelves A. Current screening and treatments in retinopathy of prematurity in the US. *Eye Brain*. 2016. doi:10.2147/EB.S94439.
102. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal

Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603-615. doi:10.1056/NEJMoa1007374.

103. Axer-Siegel R, Snir M, Ron Y, Friling R, Sirota L, Weinberger D. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or monotherapy for severe retinopathy of prematurity. *Retina.* 2011. doi:10.1097/IAE.0b013e31820d4000.
104. Harder BC, Von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2014. doi:10.1111/aos.12266.
105. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: A 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology.* 2015. doi:10.1016/j.ophtha.2014.12.017.
106. Chen S-N, Lian I, Hwang Y-C, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina.* 2015. doi:10.1097/IAE.0000000000000380.
107. Zhang G, Yang M, Zeng J, et al. Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for Zone II treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina.* 2017. doi:10.1097/IAE.0000000000001241.
108. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol.* 2012. doi:10.1001/archophthalmol.2012.592.
109. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, Kusaka S, McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone i and posterior zone II retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(4):507-512. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304109.
110. Lepore D, Quinn GE, Molle F, et al. Follow-up to Age 4 Years of Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity Intravitreal Bevacizumab Injection versus Laser: Fluorescein Angiographic Findings. *Ophthalmology.* 2017. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.005.

111. Lorenz B, Stieger K, Jäger M, et al. Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity: A longitudinal fluorescein angiographic study. *Retina*. 2017. doi:10.1097/IAE.0000000000001126.
112. Hu Q, Bai Y, Chen X, Huang L, Chen Y, Li X. Recurrence of Retinopathy of Prematurity in Zone II Stage 3+ after Ranibizumab Treatment: A Retrospective Study. *J Ophthalmol*. 2017. doi:10.1155/2017/5078565.
113. Gunay M, Sukgen EA, Celik G, Koçluk Y. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Turkey. *Curr Eye Res*. 2017. doi:10.1080/02713683.2016.1196709.
114. Alyamaç Sukgen E, Çömez A, Koçluk Y, Cevher S. The Process of Retinal Vascularization after Anti-VEGF Treatment in Retinopathy of Prematurity: A Comparison Study between Ranibizumab and Bevacizumab. *Ophthalmologica*. 2016. doi:10.1159/000449530.
115. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al. Assessment of Lower Doses of Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: A Phase 1 Dosing Study. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):654-656. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.1055.
116. Khodabande A, Niyousha MR, Roohipour R. A lower dose of intravitreal bevacizumab effectively treats retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2016. doi:10.1016/j.jaapos.2016.09.012.
117. Hillier RJ, Connor AJ, Shafiq AE. Ultra-low-dose intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a case series. *Br J Ophthalmol*. 2018. doi:bjophthalmol-2017-310408 [pii];10.1136/bjophthalmol-2017-310408 [doi].
118. Nicoară SD, Ștefănuț AC, Nascutzy C, Zaharie GC, Toader LE, Drugan TC. Regression Rates Following the Treatment of Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity with Bevacizumab Versus Laser: 8-Year Retrospective Analysis. *Med Sci Monit*. 2016. doi:10.12659/MSM.897095.
119. Fukushima Y, Fujino T, Kusaka S, Hatsukawa Y, Nishida K. Favorable outcomes of adequate laser photocoagulation and salvage bevacizumab

treatment for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol Case Reports*. 2018;11:66-71. doi:10.1016/J.AJOC.2018.05.006.

120. Yim C-L, Tam M, Chan H-L, et al. Association of antenatal steroid and risk of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. April 2018. <http://bj.o.bmj.com/content/early/2018/04/09/bjophthalmol-2017-311576.abstract>.
121. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2016. doi:10.1136/bmj.i5044.
122. Yossuck P, Yan Y, Tadesse M, Higgins RD. Dexamethasone alters TNF- α expression in retinopathy. *Mol Genet Metab*. 2001. doi:10.1006/mgme.2000.3124.
123. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012. doi:10.1016/j.siny.2011.08.007.