

Türkiye’de Güneydoğu Anadolu Bölgesi Şanlıurfa İlinde Prematüre Retinopatisi Görülme Sıklığı, Risk Faktörleri ve Tedavi Sonuçları

Incidence, Risk Factors and Treatment Outcomes of Retinopathy of Prematurity in the Southeastern Anatolian Region Province of Şanlıurfa in Turkey

Pehmen Yasin ÖZCAN,^a
Rahim ÇON,^b
Hasan Tolga ÇELİK^c

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Mehmet Akif İnan Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^bGöz Hastalıkları Kliniği,
Şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve
Doğum Hastanesi,

^cYenidoğan Kliniği,
Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi,
Şanlıurfa

Geliş Tarihi/Received: 03.07.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Pehmen Yasin ÖZCAN
Mehmet Akif İnan Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa,
TÜRKİYE/TURKEY
ozcan.yasin@yahoo.com

ÖZET Amaç: Şanlıurfa ilinde prematüre retinopatisi (PR) görülme sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi ve PR için tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi. **Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya Mayıs 2014 - Haziran 2015 tarihleri arasında ortalama doğum haftası 30.6±2.3 hafta olan 234 prematüre bebek dahil edildi. PR gelişen olgular doğum haftası ve doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldı. PR’li olgulardaki risk faktörleri incelendi. Tedavi ihtiyacı olan olgularda PR’nin şiddetine bağlı olarak lazer fotokoagülasyonu, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yöntemlerinden biri ya da her iki tedavi yöntemi kombine olarak uygulandı. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 234 bebeğin ortalama doğum haftası (DH) 30,6±2,3 hafta, ortalama doğum ağırlığı (DA) 1573±430 gram, ortalama takip süresi 14,5±4 hafta idi. Yapılan fundus muayenelerinde, herhangi bir evrede PR görülme sıklığı %30 ve şiddetli PR görülme oranı ise %12,6 idi. Tip 1 PR gelişen olguların 7’sinde agresif seyirli arka PR olduğu gözlemlendi. DH ≥34 hafta ya da DA ≥2000 gram olan prematüre bebeklerde PR görülme sıklığının sırasıyla %24 ve %18 olduğu saptandı. PR hastalığı gelişiminde etkili tüm risk faktörleri arasında düşük DH ve DA, sepsis ve respiratuar distress sendromu arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). **Sonuç:** İlimizde, genel PR görülme sıklığının (%30) Türkiye ortalamasıyla benzer oranlarda görülmesine rağmen agresif seyirli arka PR (%3) ve şiddetli PR (%12,6) görülme sıklığının yüksek olduğu saptandı. Sunulan sağlık hizmetleri politikasının bir parçası olarak Şanlıurfa’da, PR hastalığını görmeyi tehdit edici seviyelere ulaşmadan önce saptayabilmek için etkili ve uygun bir tarama programı oluşturulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi; insidans; risk faktörleri

ABSTRACT Objective: To determine the current incidence and risk factors of retinopathy of prematurity (ROP) and to evaluate treatment choices of ROP. **Material and Methods:** Two hundred thirty four premature infants, whose the mean birth week was 30.6±2.3 weeks, who had been screened for ROP between May 2014 and June 2015 were enrolled this retrospective study. Infants with ROP were classified according to the gestational age and birth weight. Risk factors were analyzed in infants with ROP. Infants with in need of treatment have been treated, based on the severity of ROP, via either laser photocoagulation (LP) or intravitreal (IV) anti-VEGF injection or LP combined with IV anti-VEGF injection. **Results:** Among the 234 infants, the mean gestational age (GA), mean birth weight (BW), mean follow-up period were 30.6±2.3 weeks, 1573±430 gram and 14.5±4 weeks respectively. Overall, the incidence at any stage of ROP was 30% and severe (Type 1) ROP was 12.6%. Seven of all patients diagnosed with Type 1 ROP had aggressive posterior ROP. The incidences of ROP in babies with gestational age (GA) ≥34 weeks or birth weight (BW) ≥2000 gram were 24% and 18% respectively. Among all risk factors contributed to development of ROP low GA, low BW, septicemia and respiratory distress syndrome were significantly associated with ROP (p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001 respectively). **Conclusion:** Although the overall incidence of ROP (30 %) seems to be similar to the average of Turkey, incidence of aggressive post ROP (3%) and severe ROP (12.6 %) is much higher. As a part of general health polices, an effective and compatible screening programs for detecting ROP before reaching sight-threatening levels should be established for Şanlıurfa.

Key Words: Retinopathy of prematurity; incidence; risk factors

doi: 10.5336/medsci.2015-47107

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2015;35(4):240-7

Prematüre retinopatisi (PR) doğum ağırlığı düşük ve zamanından önce doğan bebeklerde görülen ve tedavi olmadığı takdirde kalıcı körlükle sonuçlanabilen, retinada anormal damar büyümesi ile karakterize bir hastalıktır.¹ Tüm dünyada hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağındaki önlenebilir körlüğün en önemli sebebini oluşturan PR, şimdiye kadar dünya genelinde yaklaşık 50.000 çocukta kalıcı görme kaybına neden olmuştur.² Gelişen teknolojik ve yenidoğan yoğun bakım üniteleri (YYBÜ) imkanları yardımıyla yaşatılabilen prematüre bebeklerin sayısı arttıkça prematüriteye bağlı komplikasyonların dolayısıyla PR'nin sıklığı da artmıştır.³

Prematüre retinopatisi gelişiminde en önemli risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş ve uzamış oksijen destek tedavisi gelmektedir. Bebeğin doğum haftası ve doğum ağırlığı ne kadar düşük ise PR gelişme riski o kadar yüksektir.⁴ PR gelişimi için bilinen diğer risk faktörleri arasında çoğul gebelikler, sepsis, hiperglisemi, kan transfüzyonu, bronkopulmoner displazi ve nekrotizan enterokolit gibi hastalıklar yer almaktadır.⁵

Bu çalışmada Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) son verilerine göre Türkiye'de doğurganlık hızının (bir toplumda 1 yıl içinde doğurganlık çağındaki her 1000 kadından kaçının canlı doğum yaptığı) 4,31 ve kaba doğum hızının %33 ile en yüksek olduğu ve sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin önemli bir göstergesi olan bebek ölüm hızının %015,5 gibi çok yüksek bir oranda olduğu Şanlıurfa ilinde PR görülme sıklığı ve gelişiminde etkili risk faktörleri araştırılarak bölgenin demografik yapısına uygun bir PR tarama programı önerilerinin geliştirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 1 Mayıs 2014-15 Haziran 2015 tarihleri arasında Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi, Şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi YYBÜ'de yatmakta olan ve Şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi prematüre retinopatisi polikliniğine başvuran ve kontrollere düzenli bir şekilde gelen 234

prematüre bebek dahil edildi. Doğum ağırlığı ≤ 1500 g ve/veya doğum haftası ≤ 32 hafta olan bebekler ile doğum haftası >32 hafta veya >1500 g doğmuş fakat klinik durumu stabil olmayan ve YYBÜ'de tedavi alan 234 bebeğin kayıtları PR gelişimi açısından retrospektif olarak incelendi. Olguların ilk PR taramaları doğumdan sonraki 4. haftada, doğum haftası <27 hafta olan olguların ise postnatal 31. haftada yapılmıştı.

Muayene öncesi %0,5 tropikamid ve %2,5 fenilefrin damlaları 10 dakika ara ile 2 kez damlatılarak pupilla dilatasyonu sağlandı. Topikal anestezi için %0,5'lik proparakain hidroklorür damla kullanıldıktan sonra pediyatrik kapak spekulumu ve depresör yardımıyla binoküler indirekt oftalmoskop ve 28 diyoptrilik lens kullanılarak PR konusunda deneyimli iki göz hastalıkları uzmanı tarafından oftalmolojik muayene yapıldı. Tüm bebekler aynı hekimler tarafından muayene edildi (PYÖ-RÇ).

Olgular doğum haftasına göre <28 hafta, 28-32 hafta ve >32 hafta, doğum ağırlıklarına göre <1250 g, 1250-1500 g ve >1500 g olarak sınıflandırıldı ve her grupta PR gelişim sıklığı incelenip kaydedildi. PR evrelemesi ve agresif seyirli arka PR (AAPR) tanısı uluslararası PR sınıflaması kriterlerine göre yapıldı.⁶ PR gelişen olgular hastalığın şiddetine ve evresine göre protokole uygun şekilde belirli aralıklarla tekrar muayene edildi.⁷ Doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, çoğul gebelik varlığı, sepsis, anemi, respiratuar distress sendromu, oksijen tedavisi, pnömoni, kan transfüzyonu tedavisi ve eşlik eden sistemik sorunlarla ilgili veriler kaydedildi ve bu verilerle PR gelişme riski arasındaki ilişki değerlendirildi.

Tedavi kriterleri olarak PR için erken tedavi çalışma grubu (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study= ETROP) ölçütleri temel alındı.⁸ Tedavi gereksinimi için Tip 1 PR (zon I'de artı hastalığına eşlik eden herhangi bir evre PR, artı hastalığının eşlik etmediği zon I evre 3 PR, artı hastalığının eşlik ettiği zon II'de evre 2 ya da evre 3 PR, agresif arka seyirli PR) kriterlerinden herhangi birine sahip olgular grup 1 (şiddetli), başlangıçta tedavi gereksinimi olmayan fakat yakından takip edilmesi gereken Tip 2 PR (artı hastalığının eşlik

etmediği zon I'de evre 1 ya da evre 2 PR, artı hastalığının eşlik etmediği zon II'de evre 3 PR) kriterlerinden herhangi birine sahip olan ve Tip 2 hastalık tanımına uymamasına rağmen artı hastalığının eşlik etmediği farklı evre ve/veya zonlarda PR olan ama tedavi gereksinimi olmayan tüm olgular grup 2 olarak tanımlandı. Tedavi seçeneği olarak PR'nin şiddetine bağlı olarak genel anestezi altında transpupiller diyot lazer fotokoagülasyon (LF) ve/veya intravitreal bevasizumab (İVB) 0,03 mg/0,012 ml dozunda anti vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) kullanıldı. Tüm intravitreal enjeksiyonlar YYBÜ'de göz hastalıkları hekimi tarafından lokal anestezi altında limbustan 1,5 mm uzaklıkta 30 gauge enjektör kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm tedavi yöntemleri öncesinde ebeveynlere ayrıntılı bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalandı. Çalışma retrospektif verilere dayandığı ve çalışmanın hazırlanması sırasında çalışma amacı ile hastalar üzerinde herhangi bir tıbbi müdahale yapılmadığı için etik kurul onayı aranmadı.

Dış merkezde tanı alan ve/veya tedavi edilen, belirlenen kontrol tarihlerinde düzenli olarak muayene gelmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İstatistiksel analiz için SPSS programı 15.0 versiyonu kullanılıp, bağımsız gruplar arası karşılaştırmada Student-t testi, ki-kare testi ve Fischer'in Exact testine göre analizler yapıldı. P değeri 0,05'in altında olan veriler istatistiksel açıdan anlamlı sayıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan bebeklerin ortalama (ort.) gestasyonel yaşı (DH) 30,6±2,3 hafta (hf), ort. doğum ağırlığı (DA) 1573±430 gram (g), ort. takip süresi (TS) 14,5±4 haftaydı. Bebeklerin 105'i erkek (%44,8), 119'u (%55,2) kız idi. PR taramaları gerçekleştirilen toplam 234 bebeğin 71'inde (%30) çeşitli evrelerde PR saptanırken PR gelişen olguların %12,6'sının (n=9) grup 1, %87,4'ünün (n=62) ise grup 2 kriterlerini taşıdığı belirlendi.

PR gelişen olguların ort. DH 29,6±2,7 hafta, ort. DA 1431±430 g, ort. TS 18,6±5,5 hf iken, PR gelişmeyen olguların ort. DH 31±2 hf, ort. DA 1635±378 gr, ort. TS 12,7±2 hf idi. PR gelişen olguların gelişmeyen olgulara göre ort. DH ve DA'nın

istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu ve TS'nin de anlamlı derecede daha uzun olduğu gözlemlendi (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001).

Tüm olguların gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına göre PR görülme sıklığı Tablo 1'de özetlendi.

Tip 1 PR hastalığı bulunan ve artı hastalığının eşlik ettiği grup 1'deki 9 olgunun 7'sinde (%77) AAPR, 1'inde (% 11) zon II evre 2, 1'inde (%11) zon II evre 3 PR geliştiği gözlemlendi. Grup 2'deki 62 olgunun 32'sinde (%52) zon II evre 1, 21'inde (%34) zon III evre 1, 9'unda (%14,5) zon II evre 2 PR hastalığının olduğu ve bu olguların hiçbirinde PR'ye artı hastalığının eşlik etmediği gözlemlendi. AAPR gelişen olguların ortanca DH'sı 28 hf (min 24-max 30 hf), ortanca DA'sı ise 1100 g (min 630-max 1700 g) idi. AAPR saptanan olgulardan 2'si nekrotizan enterokolit, 1'i kültür pozitif sepsis nedeniyle öldü. Geri kalan 4 olguya intravitreal bevasizumab 0,3 mg/0,012 ml tedavisine ek olarak lazer fotokoagülasyon uygulandı. Tip 1 PR gelişen

TABLO 1: Olguların doğum haftası ve doğum ağırlıklarına göre PR gelişimi ve PR gelişen olgularda şiddetli PR (Tip 1) oranları.

	N	PR (+)	PR (-)
Gestasyonel yaş			
<28 hf	18	11 (%60) Grup 1: 4 (%36) Grup 2: 7 (%64)	7 (%40)
28-32 hf	167	48 (%29) Grup 1: 5 (%10) Grup 2: 43 (%90)	119 (%71)
>32 hf	49	12 (%24,5) Grup 1: 0 Grup 2: 49 (%100)	37 (%75,5)
Doğum ağırlığı			
<1250 g	49	26 (%53) Grup 1: 5 (%19) Grup 2: 21 (%81)	23 (%47)
1250-1500 g	64	17 (%26,5) Grup 1: 3 (%18) Grup 2: 14 (%82)	47 (%73,5)
>1500 g	121	28 (%23) Grup 1: 1 (%3,5) Grup 2: 27 (%96,5)	93 (%77)

hf: Hafta; g: Gram; N: Olguların sayısı; PR: Prematüre retinopatisi.

geri kalan 2 olgunun 1'ine İVB ile kombine LF, 1'ine ise sadece LF tedavisi uygulandı. Tip 1 PR gelişen ve tedavi uygulanan hastaların hiç birinde takip süresi sonuna kadar evre 4 ya da evre 5'e ilerleme gözlenmedi.

DH'sı ≥ 34 hafta olan ve PR taraması yapılan toplam 49 olgunun 12'sinde (%24), DA'sı ≥ 2000 g olan ve PR taraması yapılan 34 olgunun 6'sında (%18) çeşitli evrelerde PR'ye rastlandı. Bu olguların hiçbirinde takip süresi boyunca, hastalığın görme tehdit edici veya tedavi ihtiyacı duyacağı seviyeye ilerlemediği ve hastalığın gerileyerek olguların retinal damarlanmayı tamamladıkları gözlemlendi.

PR gelişimi ile düşük doğum haftası ($p < 0,001$), düşük doğum ağırlığı ($p < 0,001$), respiratuar distress sendromu ($p < 0,001$) ve sepsis ($p < 0,001$) varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı; cinsiyet ($p = 0,24$), anemi varlığı ($p = 0,15$), çoğul gebelik ($p = 0,31$), kan transfüzyonu ($p = 0,18$) arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA

Son yıllarda gelişmekte olan tüm ülkelerle birlikte Türkiye'de de yeni doğan yoğun bakım şartlarının gelişmesiyle hayatta kalan bebek sayısında artış olduğu, bu oran arttıkça PR görülme oranının yükseldiği bilinmektedir. PR'nin saptanması ve tedavisi bebekleri düşük görme seviyelerinden ve körlükten korumak için çok önemlidir.⁹

Baş ve ark., 15745 prematüre bebeği inceledikleri Türkiye'nin en geniş olgu sayısına sahip olma özelliği taşıyan çalışmalarında tüm olgular arasında PR insidansını %30, Tip 1 (şiddetli) PR insidansını da % 5 olarak bildirmişlerdir.¹⁰ Demir ve ark. tüm olgular arasında PR görülme sıklığının 5'er yıllık iki zaman dilimi içerisinde (2004-2008 ve 2009-2013 yılları arasında) karşılaştırıldığında %35'ten %48'e çıktığını, buna rağmen şiddetli Tip 1 PR görülme oranının %9'dan %8'e gerilediğini açıklamışlardır.¹¹ Biz de yaptığımız çalışmada tüm olgular arasında herhangi bir evrede PR görülme sıklığının bu çalışma sonuçlarına benzer düzeyde (%30) olduğunu fakat Tip 1 (şiddetli) PR görülme sıklığının daha yüksek (%12,6) olduğunu gözlemledik.

Baş ve ark. yaptıkları çalışmada PR görülme sıklığını, DH'sı ≤ 28 hf olan bebeklerde % 52, 28-32 hf arasında olanlarda %27,6, ≥ 32 hf olanlarda ise %13 olarak saptamışlardır.¹⁰ Özcan ve ark. bu oranları sırasıyla %70, %35, %15,5, Öner ve ark. ise %63,6, %26,7 ve %7,1 olarak bildirmişlerdir.^{12,13} Bizim çalışmamızda DH'sı ≤ 28 hf ve 28-32 hf arasında olan bebeklerde PR görülme sıklığının diğer çalışma sonuçlarına yakın olduğunu (sırasıyla %60 ve %29) fakat DH'sı ≥ 32 hf olan bebeklerde PR görülme sıklığının diğer çalışma sonuçlarının çok üzerinde olduğunu (%24,5) gözlemledik. Bu farklılığın DH'sı ≥ 32 hf olan olguların ağırlıkla YYBÜ'de destek tedavisi alan bebekler olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sönmez ve ark. yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çeşitli sebeplerle yatmakta olan bebekler ile ilgili yaptıkları çalışmada tüm olgular arasında PR görülme sıklığını %57, DH'sı 30 hf ve altında olanlarda %71, 30 hf üzerinde olanlarda ise %28 olarak bildirmişlerdir.¹⁴ Caner ve ark. ise YYBÜ'deki tüm olgularda PR görülme sıklığını %33, DH'sı 28 hf ve altında olanlarda %49,5, 29-32 hf arasında olanlarda %65,5, 32 hf ve üstünde olanlarda ise %14,5 olarak saptamışlardır.¹⁵

PR görülme sıklığının ülke genelinde yapılan çalışmalarda farklı oranlarda olduğu gözlenmektedir. Ülkenin değişik bölgelerinde nüfusun sosyo-ekonomik durumu, perinatal bakım ve yenidoğan yoğun bakım şartlarının düzeyi bu farklılıkları belirleyen unsurlar olarak düşünülmektedir. Bu şartlar açısından ülkedeki yetersiz bölgelerden biri olmasına rağmen Şanlıurfa'da yaptığımız çalışmada tüm olgular için PR görülme sıklığının (%30) diğer çalışma sonuçları ile benzer olduğunu, fakat şiddetli PR olgularımızın oranının diğer çalışmalara kıyasla yüksek olduğunu (%12,6), DH 32 hf ve üstünde olan olgularda PR görülme sıklığının (%24,5) diğer çalışmalara kıyasla neredeyse 2 kat daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda doğum ağırlıklarına göre PR görülme oranları incelendiğinde DA'sı < 1250 g olan bebeklerin %53'ünde, 1250-1500 g olan bebeklerin %26,5'inde, > 1500 g olan bebeklerin %23'ünde değişik evrelerde PR hastalığı görüldüğü saptandı. Baş

ve ark. yaptıkları çalışmada PR görülme oranını DA'sı <1000 g olan olgularda %56, 1000-1250 g arasında olan olgularda %44, 1250-1500 g arasında olan olgularda %30, 1500-2000 g arasında olan olgularda %15.5 olarak bildirmişlerdir.¹⁰ Özcan ve ark. bu oranları sırasıyla % 71, %44.5, %37, %19, Öner ve ark. sırasıyla %89, %28, %19.4, %5.8, Demir ve ark. sırasıyla %74, %55, %39, % 31, olarak belirtmişlerdir.¹¹⁻¹³

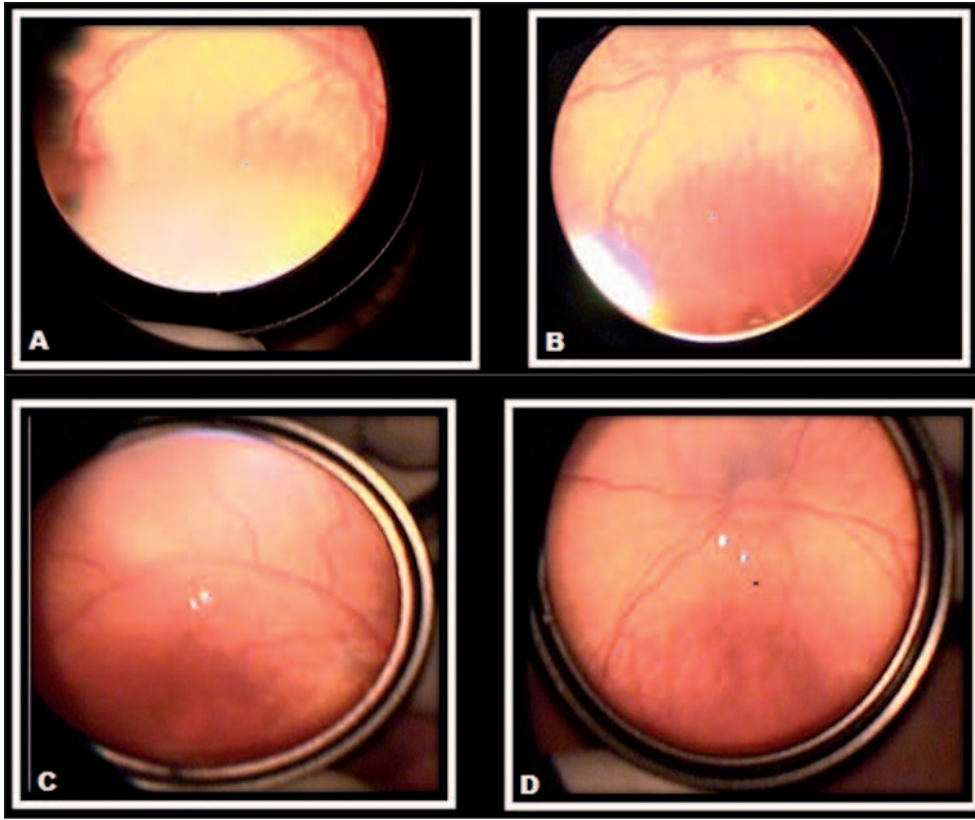
YYBÜ'de yatmakta olan bebeklerdeki PR görülme sıklığının incelendiği çalışmalarda ise bu oranları sırasıyla Sönmez ve ark. %92, %56, %34, %20; Chen ve ark. %0, %28,6, %14,4, %11,2 olarak bildirmiş olup bu farklılığın YYBÜ'nde tedavi alan olguların mortalite oranının yüksek ve değişken olmasına bağlı olarak gelişebileceği sonucuna varılmıştır.^{14,16}

Caner ve ark. ise YYBÜ'de yatan bebeklerde PR görülme oranını DA <1000 g olan bebeklerde %57, 1000-1500 g arasında olan bebeklerde %59, >1500 g olanlarda %18,6 olarak bildirmişlerdir.¹⁵ Diğer çalışmalarla paralel olarak bizim çalışmamızda da prematüre bebeklerde DH sonuçlarından farklı olarak DA'nın azaldıkça PR hastalığının hem genel görülme sıklığının hem de tedavi ihtiyacı gerektiren şiddetli PR oranının arttığını gözlemledik (Tablo 1).

Günümüzde PR hastalığının tedavisinde damarlanma olmayan retinal dokunun lazer ile fotokoagülasyonu altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmesine rağmen tedavide intravitreal anti-VEBF ajanlarının kullanımı da giderek artan sıklıkta tartışılmaktadır. Bu konuda günümüzde yayınlanmış tek randomize ve kontrollü çalışma olan BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışmasında intravitreal bevasizumab tedavisinin artı hastalığının eşlik ettiği zon I evre 3 PR olgularında lazer fotokoagülasyona göre daha etkin bir tedavi yöntemi olduğu, fakat zon II'de bu üstünlüğün ortadan kalktığı bildirilmiştir.¹⁷ Buna karşın Isaac ve ark. Tip 1 PR gelişen olgularda hem zon I hem de zon II'de LF ve İVB tedavisinin etkinliğinin benzer olduğunu ancak İVB uygulanan olgularda takip süresinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir.¹⁸ Kim ve ark. AAPR olgularında LF ile kombine İVB uy-

gulamasının daha olumlu sonuçlar verdiğini, Menke ve ark. ise diğer bir anti-VEBF ajanı olan ranibizumabın zon II de gelişen, artı hastalığının eşlik ettiği eşik PR hastalığında tedavide tek başına etkin olduğunu belirtmişlerdir.^{19,20} Lee ve ark. orta ve şiddetli evre 3 PR gelişen olgularda LF ile kombine İVB uygulanan olgularda artı hastalığının daha hızlı gerilediğini ve periferik retina damar gelişiminin daha erken sürede başladığını bildirmişlerdir.²¹ Ülkemizden Yetik ve ark. Tip 1, eşik hastalık ve AAPR gelişen olguların tedavisinde uygulama zamanına bağlı olarak tek başına İVB'nin etkin bir yöntem olduğunu göstermişlerdir.²² Fortes Filho ve ark. ise genel olarak zon I ve zon I'e daha yakın zon II bölgesinde PR gelişen olgularda öncelikli tedavi seçeneğinin intravitreal anti-VEBF enjeksiyonu, zon III'e yakın zon II ve zon III bölgesinde PR gelişen olgularda ise lazer fotokoagülasyon olduğunu belirtmişlerdir.²³ Biz de zon I ve zon II de AAPR bulguları gözlemlediğimiz 3 olguya sadece İVB (Resim 1), 4 olguya ise LF ile kombine İVB enjeksiyonu, artı hastalığın eşlik ettiği zon II evre 2 PR tanısı alan 1 olguya LF ile kombine İVB enjeksiyonu (Resim 2), artı hastalığın eşlik ettiği zon III evre 3 PR tanısı alan 1 olguya da sadece LF tedavisi uyguladık. Tedavi uyguladığımız hastaların hiçbirinde şimdiye kadar evre IV ya da evre V PR'ye ilerleme gözlenmedi. Her ne kadar intravitreal anti-VEBF ajanlarının PR tedavisinde etkinliğini gösteren çalışmalar bulunsa da hala yan etki profilinin belli olmaması ve uygulanacak dozun belirsizliği bu ajanların kullanımını kısıtlayan en önemli problemler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Prematüre bebeklerin ne zaman ve hangi sıklıklarda muayene edilmesi hala tartışmalı bir konudur. Amerikan Akademi Pediatri, Oftalmoloji ve Pediatrik Oftalmoloji birimlerinin ortak bildirimlerine göre DA'sı <1500 g veya DH'sı ≤30 hf olan bebekler veya DA'sı 1500-2000 g arasında veya DH'sı >30 hf fakat kardiyorespiratuar destek tedavisi almış klinik durumu stabil olmayan bebeklere PR taraması önerilmektedir.⁷ Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı tarafından doğum ağırlığı ≤1500 g ve/veya doğum haftası ≤32 hafta olan bebekler ile doğum haftası >32 hafta veya >1500 g doğmuş fakat klinik

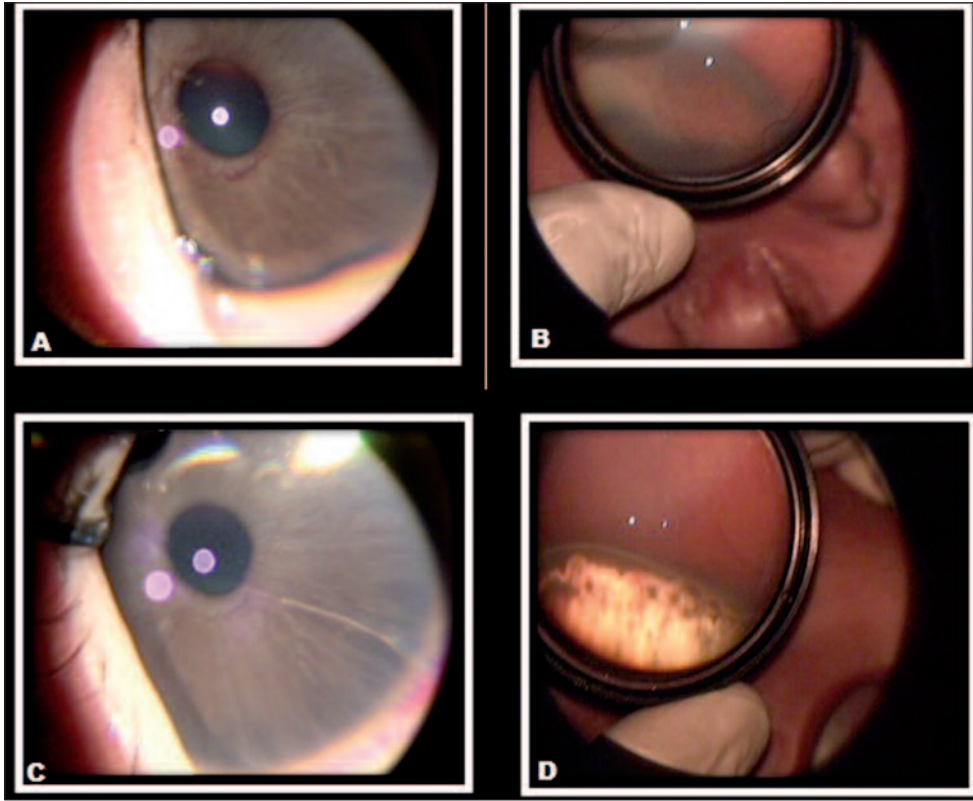


RESİM 1: Doğum haftası 28 hafta, doğum ağırlığı 1300 gram olan olguda Zon I de gelişen agresif seyirli arka prematüre retinopatisi. (A) Sağ gözde Zon I'de belirgin artı hastalığı (venöz damarlarda belirgin dolgunluk, arteriyel damarlarda kıvrımlanma artışı ve demarkasyon hattının olmaması), (B) Sol gözde Zon I'de belirgin artı hastalığı, (C) İntravitreal bevasizumab enjeksiyonundan 1 hafta sonra sağ gözde artı hastalığında belirgin gerileme, (D) İntravitreal bevacizumab enjeksiyonundan 1 hafta sonra sol gözde artı hastalığında belirgin gerileme.

durumu stabil olmayan bebeklerin PR için tarama programı oluşturulmuştur. Baş ve ark. yaptıkları çalışmada DH'sı >32 hf ve DA'sı >1500 g olan 14 olguda şiddetli PR, Caner ve ark. DH >34 hf olan olgularda %14,5 oranında herhangi bir evrede PR, Chen ve ark. ise DH ≥ 34 hf olan bebeklerde %5,4, DA ≥ 2000 g olan bebeklerde %10 oranında herhangi bir evrede PR geliştiğini bildirmişlerdir.^{10,15,16} Biz de yaptığımız çalışmada DH'sı ≥ 34 hf bebeklerin %24'ünde, DA'sı ≥ 2000 g olan bebeklerin %18'inde çeşitli evrelerde PR geliştiğini gözlemledik. İlimizde ayrıca Suriye uyruklu mültecilere de sağlık hizmetinin verilmesi, doğurganlık hızının fazla olması, takipsiz gebelik oranının yüksek olmasının yanı sıra etnik kökenlere bağlı olarak PR sıklığının yüksek olabileceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar bu olgular arasında şiddetli PR gelişimi gözlemlenmemesine rağmen Sağlık Bakanlığı PR tarama programının bu bölge için yetersiz olduğu ve

bu bölgeye uygun olarak tekrar gözden geçirilmesi ve düzeltilmesi gerektiği sonucuna vardık.

PR gelişiminde en önemli risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası ve uzamış oksijen destek tedavisi olmasına rağmen yapılan birçok çalışmada farklı risk faktörlerinin PR gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çelebi ve ark. yaptıkları çalışmada düşük DA ve DH, sepsis ve kan transfüzyonunun PR gelişimi için birer risk faktörü olduğunu; nekrotizan enterokolit (NEK), respiratuar distress sendromu (RDS), intra-ventriküler hemoraji (İVH), patent duktus arteriozus (PDA) varlığının risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir.²⁴ Abdel ve ark. çoğul gebelik, normal vajinal doğum, bronkopulmoner displazi (BPD) ve NEK'in PR gelişimi için birer risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.⁵ Sönmez ve ark. ise PR gelişimi ile düşük DA ve DH, fototerapi, RDS, apne arasındaki ilişkinin anlamlı, çoğul gebelik, sepsis ve



RESİM 2: Doğum haftası 27 hafta, doğum ağırlığı 1100 gram olan olguda iriste neovaskülarizasyonun ve artı hastalığının eşlik ettiği zon II evre 2 premature retinopatisi. (A) Sağ gözde iriste 360 derece neovaskülarizasyon, (B) Sol gözde zon II'de evre 2 PR gösteren belirgin kalınlaşmış demarkasyon hattı ve demarkasyon hattının içine doğru uzanan vasküler şant yapıları, (C) İntravitreal bevasizumab enjeksiyonu ve lazer fotokoagülasyon uygulandıktan sonraki 10. günde iris neovaskülarizasyonunun gerilemesi, (D) Lazer fotokoagülasyon skarı ve artı hastalığında gerileme.

kan transfüzyonu ile arasındaki ilişkinin ise anlamlı olmadığını göstermişlerdir.¹⁴ Biz de yaptığımız çalışmada PR gelişimi ile DH, DA, RDS ve sepsis arasındaki ilişkinin anlamlı; cinsiyet, anemi, çoğul gebelik, kan transfüzyonu arasındaki ilişkinin ise anlamsız olduğunu saptadık. Çalışmamızda PR gelişimi açısından istatistiksel anlamlı ya da anlamsız çıkan farklı risk faktörlerinin olgularda gözlenen ek problemlerin sayısal olarak farklı dağılımından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak il genelinde toplam görülen PR sıklığının Türkiye ortalamasına yakın olduğunu fakat tedavi ihtiyacı gerektiren şiddetli (Tip 1) PR ve özellikle agresif seyirli arka PR oranının diğer çalışmalardan yüksek olduğunu gözlemledik. DH ≥ 34 hf veya DA ≥ 2000 g olgularda da PR görülme sıklığının diğer çalışmalara göre yaklaşık iki kat fazla olduğunu, bu sonuçlarla PR tarama program kriterlerinin bu bölge için tekrar düzenlenmesi gerektiği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

- Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor antagonist therapy for retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol* 2014;41(4):925-43.
- Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemic, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84(2):77-82.
- Domanico R, Davis DK, Coleman F, Davis BO. Documenting the NICU design dilemma: Comparative patient progress in open-ward and single family room units. *J Perinatol* 2011;31(4):281-8.
- Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10(5):449-53.
- Hakeem AH, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of prematurity: a study of prevalence and risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012;19(3):289-94.

6. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7): 991-9.
7. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013; 131(1):189-95.
8. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-94.
9. van Sorge AJ, Schalijs-Delfos NE, Kerkhoff FT, van Rijn LJ, van Hillegersberg JL, van Liempt IL, et al. Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria. *Br J Ophthalmol* 2013;97(9): 1143-7.
10. Bas AY, Koc E, Dilmen U; ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015;99(10):1311-4.
11. Demir S, Yücel ÖE, Niyaz L, Karakuş G, Arıtürk N. Incidence of retinopathy of prematurity in the middle Black Sea region of Turkey over a 10-year period. *J AAPOS* 2015; 19(1):12-5.
12. Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H, Bavbek T, Toker E, Özek E. [The incidence and risk factors that play role in development of retinopathy of prematurity in premature babies]. *Ret-Vit* 2006;14(2):127-32.
13. Öner A, Özkırış A, Güneş T. [Retinopathy of prematurity: screening results for 2 years]. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005;27(3):104-9.
14. Sönmez K, Özcan PY, İlhan B, Koçak Altıntaş A. [Incidence, risk factors and effectiveness of the treatment for retinopathy of prematurity in premature infants at neonatal intensive care unit]. *Ret-Vit* 2011;19(4):225-30.
15. Caner I, Tekgunduz KS, Temuroglu A, Demirelli Y, Kara M. Evaluation of Premature infants hospitalized in neonatal intensive care unit between 2010-2012. *Eurasian J Med* 2015;47(1):13-20.
16. Chen Y, Xun D, Wang YC, Wang B, Geng SH, Chen H, 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):914-8.
17. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7): 603-15.
18. Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. *J AAPOS* 2015; 19(2):140-4.
19. Kim R, Kim YC. Posterior pole sparing laser photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab injection in posterior retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol* 2014;2014: 257286.
20. Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zon II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol* 2015;15:20.
21. Lee JY, Chae JB, Yang SJ, Yoon YH, Kim JG. Effects of intravitreal and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(9):1257-62.
22. Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoğlu Z. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity-27 month follow-up results from Turkey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(10):1677-83.
23. Fortes Filho JB, Eckert GU, Tartarella MB, Procianny RS. Prevention of retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 2011;74(3): 217-21.
24. Celebi AR, Petricli IS, Hekimoğlu E, Demirel N, Bas AY. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Med Sci Monit* 2014;20:1647-53.