

Prematüre Retinopatisinde Güncel Tedaviler

Current Treatments in Retinopathy of Prematurity

Meral Yıldız, Ahmet Tuncer Özmen

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Meral Yıldız
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Görükle, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 24 21
E-posta: meraly@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 24.03.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 09.08.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması ve yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak tüm dünyada prematüre retinopati insidansında bir artış izlenmektedir. Bu durum taranması gereken prematür bebek sayısını ve tedavi edilmesi gereken göz sayısını arttırmaktadır. Bu derlemedeki amacımız prematüre retinopati tedavisindeki güncel yenilikleri değerlendirmektir. Tedavi alanında lazer ve kriyoterapiye alternatif veya birlikte uygulanabilen göz içine enjekte edilecek anti-anjiyojenik ilaçların kullanıma girmesi prematürite retinopatisinin tedavisinde yeni ufuklar açabilecektir. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 72-7*)

Anahtar kelimeler: Prematürite retinopatisi, antianjiyojenik, tedavi

SUMMARY

Increased worldwide incidences of retinopathy of prematurity have been noted due to the recent developments in newborn care and increased availability of newborn intensive care units. Increased number of Newborn Intensive Care Units leads to survive of increased number of immature babies, therefore, there is an increased number of premature infants to be screened and eyes to be treated. The aim of this review is to evaluate the current improvements and treatment modalities in retinopathy of prematurity. Introduction of anti angiogenetic agents for intraocular injection with or alternative to laser photocoagulation and criotherapy for treatment may broaden our view in the management of retinopathy of prematurity. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 72-7*)

Key words: Retinopathy of prematurity, antiangiogenic, treatment

Giriş

Prematüre retinopatisi (PR) düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekleri etkileyen, retinal damarların anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. İlk defa 1942 yılında Terry tarafından tanımlanmış (1) ve halen çocukluk dönemindeki görme kayıplarının başta gelen sebebi olmaya devam etmektedir (2). Prematüre retinopati gelişmesi için en önemli risk faktörleri küçük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığıdır (3). Son yıllarda yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak tüm dünyada PR insidansında bir artış izlenmektedir. Tedavi edilmediği takdirde miyopi, strabismus, ambliyopi, makula ektopisi, retina dekolmanı, açığı kapanması glokomu, pupilla bloğu gibi görme kaybıyla sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır (4). Ayrıca tedavi edilen gözlerde ilerleyen yıllarda tedaviye bağlı görmeyi azaltıcı etkiler ortaya çıkabilmektedir (4-6).

International Classification of Retinopathy of Prematurity grubu tarafından PR eşik hastalık ve eşik

öncesi hastalık olarak ikiye ayrılıp eşik hastalığı tedavi edilmesi gereken aşama olarak değerlendirilmiştir. Eşik hastalık Zon 1 veya 2'de (Zon 1: Optik disk merkezli, fovea-disk mesafesinin iki katı kadar alan ve Zon 2: Zon 1'in etrafındaki nazal periferde kadar olan alan ve temporalde optik diskten aynı mesafedeki alan) birbirini takip eden 5 saat kadranı veya birbirini takip etmeyen toplam 8 saat kadranı kadar evre 3 ve plus hastalık (arka polde belirgin dilate, kıvrımlı damarlar) olarak tanımlanmış ve tespit edildikten sonra 72 saat içinde tedavi edilmesi gerektiği bildirilmiştir (7). Son yıllarda ise Early Treatment of Retinopathy of Prematurity (ETROP) çalışma grubu yapısal komplikasyonlar daha az görüldüğü için eşik öncesi hastalık aşamasında, Zon 1'de herhangi bir evre ve plus hastalık varlığı veya Zon 1'de plus hastalık olmaksızın evre 3 varlığında 48 saat içinde tedavi yapılması gerektiğini belirtmiştir (8). Bugün çoğu merkez daha erken tedavi anlamına gelen ETROP kriterlerine göre takip ve tedavi yapmaktadır (Tablo 1).

Prematüre retinopatisinin ilerlemesini engellemek için periferik avasküler retinanın ablasyonuna dayanan kriyoterapi ve lazer tedavileri, ilerlemesi engellenememiş ve retina dekolmanı gelişmiş vakalarda ise skleral çökertme, vitrektomi gibi cerrahi tedaviler uygulanır (9-11). Son yıllarda birçok göz hastalıklarında anti-anjiyojenik tedavilerinin kullanımı PR tedavisinde de umut verici gözükmemektedir. Güncel tedavi metodlarının anlaşılabilmesi için PR patofizyolojisinden bahsetmek gerekmektedir.

Patofizyoloji

Fetusta retinal damarların gelişimi gestasyonun 16. haftasında başlar. Bu dönemde mezenkimal kökenli spindle hücreler çoğalarak peripapiller alandan sinir lifi tabakasına doğru göç ederler. Bu hücreler nöroglial hücreler olup, görevleri retina damar yapısı gelişene kadar retinaya enerji sağlamaktır. Bu hücreler retina gelişimi tamamlandıktan sonra kaybolur. Spindle hücrelerin ardında primitif endotel hücreler olan artçıl hücreler bulunur. Bu hücreler mezenkimal kökenli hücrelerin posterior kenarında gelişen primitif immatür kapiller ağdan oluşur ve zamanla lümen kazanıp retinal damarları oluştururlar. Prematüre retinopatisinin patogenezi rol oynayan neovaskülarizasyonun esas kaynağını bu hücreler oluşturur (12). Ancak bu hipotezi desteklemeyen, retina damarlarının primitif avasküler retinadaki anjioblastlardan kaynaklandığını savunan yazarlar da mevcuttur. Bu şekilde 16. gestasyon haftasında oluşmaya başlayan damarlar periferik doğru ilerleyerek optik diskten ora serrataya doğru göç ederler. Gestasyonun 36'ncı haftasında nazalde ora serrataya, temporalde ise ekvatora ulaşırlar. Damarlar temporal ora serrataya ise gestasyonun 40'ncü haftasında ulaşır. Bu nedenle prematüre bebeklerde doğum anında retina tam vaskülarize olmayıp, bu bebeklerde doğumdaki gestasyon haftasına göre genişliği değişen periferik avasküler zon mevcuttur (12).

Prematüre retinopati patogenezi Faz 1 ve Faz 2 olmak üzere iki aşamalı bir süreci kapsar (13). Bu iki Faz birbirinin ayna görüntüsü olup, Faz 1 hiperoksiye bağlı olarak retinal vaskülarizasyonun inhibisyonunu, Faz 2 ise kan damarlarının anormal proliferasyonunu içerir. Her iki fazda da çeşitli mediatörler rol oynar. Faz 1'de mediatörlerin eksikliği, Faz 2'de ise fazlalığı söz konusudur.

Faz 1

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

Faz 2

Hipoksinin uyardığı retinal neovaskülarizasyon fazıdır. Faz 1'de prematüre bebeğin karşılaştığı hiperoksik ortamın sonucunda ortaya çıkan retinal hipoksi, birtakım mediatörlerin salınımına ve retinal neovaskülarizasyona yol açar. PR'sinde görülen bu neovaskülarizasyon fazı diabetik retinopati gibi proliferatif retinopatilerde görülenlere benzemektedir. Neovaskülarizasyon PR'sinde vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Oluşan yeni damarlar zayıf olup, sızıntı ve körlüğe yol açabilen traksiyonel retina dekolmanına yol açabilir. Eğer prematüre doğum sonrası vaskülarizasyon normal bir şekilde devam eder ve retinada hipoksi görülmezse neovaskülarizasyon ve sonrasında görülebilen retina dekolmanı engellenmiş olur. Tüm bunların başarılabilmesi ve anlaşılabilmesi için bu iki fazda rol alan mediatörleri anlamak gerekmektedir. Prematüre retinopatisinde rol oynayan mediatörler oksijene bağımlı ve oksijene bağımlı olmayan olarak iki gruba ayrılabilir. VEGF oksijene bağımlı faktör iken, IGF-1 oksijenden bağımsız bir faktördür.

Damar Endoteli Büyüme Faktörü (VEGF)-Oksijen ve Faz 1 PR

Retinal neovaskülarizasyon için VEGF'in gerekliliği ilk kez proliferatif retinopatilerde fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonrasında ortaya çıkarılmıştır (14). Bu faktörün salınımı hiperoksiye bağlı olarak PR'nin ilk fazında baskılanırken, hastalığın 2. fazında retinal hipoksiye

Tablo 1. ETROP Tedavi Endikasyonları

Zon 1'de plus hastalığı ile birlikte herhangi evre PR;
Zon 1'de plus hastalığı olmadan evre 3 PR; ve
Zon 2'de plus hastalığı ile birlikte evre 2 veya evre 3 PR olarak tanımlanan Tip 1 PR

bağlı olarak sentezi artar ve retinal neovaskülarizasyon oluşur. Prematüre bebeğin maruz kaldığı hiperoksi VEGF mRNA sentezinin inhibisyonuna ve VEGF azalmasına yol açarak normal vasküler gelişimi bloke eder ve immatür retinal kan damarlarında vazooobliterasyon ve kayıp görülür (15).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) ve Faz 1 PR

Retinal kan damarlarının gelişiminde VEGF ve oksijenin oynadığı önemli role rağmen hastaların patogeneğinde başka kimyasal mediatörlerin de görev aldığı bilinmektedir. VEGF inhibisyonu ile PR'nin 2. fazı tamamen inhibe edilememektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda hiperoksi PR'nin ilk fazında görülen vazooobliterasyondan kesin olarak sorumlu tutulmaktadır. Ancak destek oksijen kontrollü kullanılmasına rağmen hastalık düşük gestasyonel yaşa sahip bebekler yaşatıldıkça sorun olmaya devam etmektedir. Bu durum da prematüriteyle ilgili faktörlerin de hastalıkta etkili olduğunu düşündürmektedir. IGF-1 ve IGF-2 hamilelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişimi için oldukça önemlidir. İlk trimesterde embriyolojik sıvılarda bulunan bu hormonların düzeyi 3'üncü trimesterde belirgin bir biçimde artış göstermektedir. Fetal kordosentezlerde gestasyonel yaş ve fetüsün boyutları arttıkça özellikle IGF-1 konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (16,17). Son trimesterin erken dönemlerinde gerçekleşen prematüre doğumlar sonrasında bebeklerin serumlarında maternal kaynaklı IGF-1 düzeylerinde azalma görülür. Prematüre bebekler termlerle kıyaslandığında yeterli miktarda IGF-1 sentezleyemezler ve bu nedenle prematüre bebeklerde doğum sonrası IGF-1 düzeylerindeki artış yavaş olur. Bu durum prematüre bebeklerdeki asidoz, hipotroksinemi, sepsis ve beslenme problemleri ile açıklanabilir. Erken neonatal dönemde IGF-1'in yetersizliği vasküler gelişimde bozukluk (Faz 1) ve takip eden retinal proliferasyonla karakterizedir.

Damar Endoteli Büyüme Faktörü (VEGF)-Oksijen ve Faz 2 PR

Birinci fazda görülen vazooobliterasyon ve takip eden hipoksi sonrasında, retinada 12 saat içinde VEGF mRNA sentezinde artış görülür. Artmış sentez neovaskülarizasyon oluşumuna kadar devam eder. Bu reaksiyonlar ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakada astrosit ve müller hücrelerinde gerçekleşir. Prematüre retinopatisi olan bir bebekte artmış VEGF konsantrasyonları tespit edilmiştir ve yapılan hayvan çalışmalarında VEGF'in, anti-VEGF'lerle inhibisyonunun retinal neovaskülarizasyonu engellediği gösterilmiştir (18,19).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) ve Faz 2 PR

IGF-1'in rolü PR'nin proliferatif fazında olduğu farede gösterilmiştir. Faredeki retinal neovaskülarizasyonda IGF-1 reseptör antagonisti ile VEGF cevabı etkilenmeden gerileme görülmüştür (20).

Tedavi

Periferel Retinal Ablasyon

Periferel retinal ablasyon için tedavi teknikleri PR tedavisi için halen kullanılan iki seçenek vardır bunlar transskleral kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyondur. Çoğunlukla tercih taşınabilir bir argon ya da diod lazer ve beraberinde indirekt oftalmoskop ile uygulanan lazer fotokoagülasyondur. Transskleral kriyoterapi avasküler periferel retinaya uygulanır. Periferel retinal ablasyon kullanılarak yapılan cerrahi girişimin amacı VEGF üretimine sebep olan periferel avasküler retinanın ve retinal nöronların dondurularak veya lazerin termal etkisi ile destrüksiyonu ve böylece VEGF seviyesini azaltmasıdır. Periferel retinal ablasyonun etkinliğini araştıran ilk çok merkezli geniş serili çalışma CRYO-ROP çalışmasıydı (21). Şiddetli PR 'eşik' PR olarak isimlendirildi ve zon I veya zon II'de 5 bitişik veya 8 ayrıklı saat kadranı evre 3 hastalık ve plus hastalığı olarak tarif edildi. Sonuçlar eşik PR'li gözlerde kriyoterapi ile tedavinin faydalarının sürdüğünü ancak kötü görme keskinliği ile sonuçlanan gözlerin her iki tedavi kolunda da yüksek olduğunu, bunun da muhtemelen PR dışı santral görsel bozukluk veya optik atrofiye bağlı olduğunu gösterdi. 2003 yılında ABD'de 26 merkezin katıldığı çok merkezli ETROP çalışması sonuçları bildirildi ve yeni tedavi kriterlerinin belirlenmesine yol açtı (22). Bu çalışmada CRYO-ROP doğal seyir çalışmasının sonuçları kullanılarak 'yüksek riskli' eşik öncesi PR'si bulunan gözleri tanımlamak için bir algoritim geliştirildi, bunlar üç ay içinde olumsuz sonuca ilerleme riski %15 veya üzerinde olan eşik öncesi PR'li gözler olarak tanımlandı (23,24). ETROP çalışmasında doğum ağırlığı 1251 gr'ın altında olup aynı muayenede her iki gözde de yüksek riskli eşik öncesi hastalık gelişen bebeklerin birer gözleri, çoğunlukla lazer fotokoagülasyon kullanılarak, periferel retinal ablasyon ile hemen tedavi almak üzere diğer gözleri ise CRYO-ROP çalışmasının eşik hastalığı gelişince tedavi edilmek üzere randomize edildi. Bir gözde yüksek riskli eşik öncesi hastalığı olan bebeklerin bu gözleri de erken tedavi veya eşığe ulaşınca tedavi edilmek üzere randomize edildi. Burada dikkat edilmesi gereken bir husus konvansiyonel tedaviye alınan gözlerin bir grubunda tedaviye ihtiyaç kalmamış olması bunların tedavisiz gerilemiş olmasıdır.

Görme keskinliğinin belirlenmesi ETROP çalışmasının birincil sonuç ölçütüydü ve Teller Kartları kullanılarak 9 aylık bebeklerde görme keskinliği belirlendi. Erken tedaviye giden gözlerde olumsuz sonuca gidiş konvansiyonel tedaviye göre daha düşük olarak tespit edildi. Dokuzuncu ay muayenesinde erken tedaviye giden gözlerde yapısal sonuçlarda olumsuz sonuca gidiş konvansiyonel tedaviye göre daha düşük olarak tespit edildi. Bugün çoğu merkez daha erken tedavi anlamına gelen ETROP kriterlerine göre takip ve tedavi yapmaktadır.

Halen lazer fotokoagülasyon tecrübeli ellerde kriyoterapiye göre daha kolay uygulanabilir ve arka kutup hastalığı için konjonktival kesi gerektirmez. Tedavide öngörü lazer spotlarının yarım spot çapı aralıklarla yerleştirilmesi şeklindedir. Kornea, iris ve lens yanıklarının rapor edildiği ve tedavi edilen gözlerin %1-2'sinde katarakt görülebildiği göz önünde bulundurulmalıdır (25). Postoperatif bakım birkaç gün steroid ve/veya antibiyotik göz damlaları ve sıklıkla beraberinde sikloplejik göz damlalarını içerir. Tedavi edilen gözler bir hafta içerisinde yeniden tedavi gereksinimi açısından değerlendirilir. Eğer periferik retinal lezyonların gerilediği belirlenirse veya plus hastalığı nisbeten daha iyi durumda ise yeniden tedavi muhtemelen gerekmeyecektir ancak yine de göz fibrozis ve retina dekolmanı açısından dikkatle izlenmelidir.

Retina Dekolmanı İçin Cerrahi Tedavi

Prematüre retinopatisinin ilerlemesini engellemek için periferik avasküler retinanın ablasyonu uygulanırken ilerlemesi engellenememiş ve retina dekolmanı gelişmiş vakalarda ise skleral çökertme, vitrektomi gibi cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Retina dekolmanının tedavisi tartışmalıdır. Parsiyel dekolmanlı gözler için skleral çökertme ve lens koruyucu vitrektominin her ikisi de tavsiye edilmektedir (26,27). Total retina dekolmanlı gözlerde görme keskinliğini değerlendiren en geniş serili klinik çalışma CRYO-ROP çalışmasıdır (28,29). Bu çalışmada vitrektomi sonrası retinanın yatışması gözlerin dörtte birinde görülmüş, 98 çocuğun 128 gözünün sadece bir tanesinde vitrektomi prosedürü uygulandığı halde, ışık hissinden daha iyi görme keskinliği sağlanmıştır. Bu sebepten dolayı PR'ne bağlı total retina dekolmanlı gözlerde olası cerrahi girişimler ile anatomik iyi sonuçlar elde edilebilmesine rağmen fonksiyonel başarı sağlanamamaktadır.

Anti-Anjiyojenik Tedavi

Evre 4 PR'li bebeklerin vitreus örneklerinde VEGF ve anjiyojenik sitokinler yüksek olarak ölçülmüştür. Özellikle vasküler aktivitenin arttığı durumlarda VEGF seviyesinde

bariz artışlar göze çarpmaktadır (30,31). Bu sebepten dolayı anti-VEGF tedavi VEGF seviyesinin arttığı PR'nin ikinci evresinden itibaren kullanılabilir. Yeni bir tedavi olması ve hasta grubunun yenidoğan bebekler olması nedeni ile anti-VEGF tedavi ile ilgili henüz tamamlanmış geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır.

Quiroz-Mercado ve ark. ortalama doğum haftası 29, tedavi sırasındaki ortalama yaşı 38 hafta olan 13 bebeğin 18 gözüne tek doz 1,25mg/0,05ml intravitreal bevacizumab uygulayarak tedavi etmişlerdir. Çalışmaya konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen evre 4 PR'li gözler, retinanın zor görülebildiği eşik hastalıklı gözler ve yüksek riskli eşik öncesi ve eşik hastalıklı gözler dahil edilmiştir. Gözlerin hepsinde neovaskülarizasyonda gerileme gözlenmiş, evre 4 bir gözde retinada cerrahiye gerek kalmadan yatışma izlenmiştir. Tek enjeksiyon tüm gözlerde yeterli olmuş, lazer tedavisine gerek kalmamıştır. Hiçbir sistemik veya oküler yan etki izlenmemiştir (32). Mintz-Hittner ve arkadaşları şiddetli evre 3 hastalığı olan 11 bebeğin 22 gözüne 0,625 mg/0,025 ml intravitreal bevacizumab uygulamışlar ve 12 aylık takipte tüm bebeklerde aktif neovaskülarizasyonun gerilediğini ve normal retinal vaskülarizasyonun geliştiğini bildirmişlerdir (33). Dorta ve arkadaşları ise 7 prematüre bebeğin 12 gözüne (9 göz zon 1 ve 3 göz zon 2) primer tedavi olarak intravitreal bevacizumab uygulamış ve tüm gözlerde ek tedaviye ihtiyaç olmadan iyileşme sağlamıştır (34). Altınsoy ve arkadaşları agresif posterior PR'li 2 olguda lazer ile birlikte uyguladıkları intravitreal bevacizumab tedavisiyle bir olguda başarılı sonuçlar elde ederken diğer olguda aynı iyileşmeyi sağlayamamışlardır (35). Halen lazer tedavisi ile kombine veya tek başına anti-VEGF tedavi güvenliğini ve etkinliğini araştırmak için Faz 1 ve Faz 2 çalışmalar yürütülmektedir [Blockade for the Treatment of Retinopathy of Prematurity (BLOCK-ROP), Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP)]. Anti-VEGF tedavinin anjiyogenezin durmasında ve neovaskülarizasyonun gerilemesinde faydalı etkisi görülse de fibröz membranlar üzerinde faydalı etkisi olamamakta ve bu membranlarda kontraksiyona neden olarak retina dekolmanına gidişi tetikleyebilmektedir (32). Sistemik herhangi bir yan etki bildirilmemiş olmasına rağmen göz içine enjekte ediliyor olması nedeni ile endoftalmi, lensin travmatik hasarı gibi potansiyel komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir (36).

Anti-VEGF tedavi ilerleyen dönemde evre 3 PR için sadece yardımcı bir tedavi yöntemi olarak değil, tek başına diğer tedavilerin yerini alma potansiyeline sahip bir tedavi alternatifi olarak görünmektedir. Ancak öncelikle güvenilirlik ve etkinliğinin geniş serili çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir.

Sonuç

Yenidoğan bakım ünitelerinin gelişen teknolojiye paralel olarak gelişmesi ve gestasyonel yaşı oldukça düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama şanslarının artması ile daha sık bir sorun olarak karşımıza çıkan PR'nin, zamanında ve yeterli miktarda yapılan lazer fotokoagülasyon tedavisi ile gerilemesi sağlanıp, iyi görsel sonuçlar sağlanabilmektedir. Bebeklerin zamanında tedavi edilebilmeleri için çocuk hekimleri tarafından göz doktorlarına yönlendirilmeleri büyük önem arz etmektedir. Ayrıca PR taramalarının her merkezde yapılamıyor olması belli merkezlerde yoğunluk yaşanmasına ve bebeklerin bu merkezlere transportlarında sorunlar oluşmasına neden olmaktadır. Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinde retinanın dijital görüntülerinin elde edilmesi PR'de teletıp (telemedicine) olasılığını ortaya çıkartmıştır. Bu teknikte görüntüler göz doktoru olmayan kişilerce alınabilir ve deneyimli okuyucular veya PR uzmanları tarafından uzaktan değerlendirme için gönderilebilir. Yurtdışında kullanılan bu tekniğin ülkemizde de kullanıma girmesi büyük avantajlar sağlayacaktır.

Direkt görülerek ve daha kolay uygulanabilir olması, komplikasyonlarının daha az olması nedeniyle LFK tedavisi PR tedavisinde etkin ve güvenilir bir seçenektir. Yakın tarihte anti-VEGF uygulamalarının güvenilirlik ve etkinliğinin kanıtlanmasının ardından PR tedavisinde büyük değişimler yaşanması, görsel ve yapısal olarak daha iyi sonuçlara ulaşılmasını mümkün kılacaktır. Prematüre retinopatisinin oluşumunun baştan önlenmesi ise ancak bebek için doğum sonrası anne karnındaki ortamın sağlanması ile belki mümkün olacaktır.

Kaynaklar

- Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
- Quiram PA, Capone A Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:228-34.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity (Palmer EA, Schaffer DB, Plotsky DF: The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group). *Ophthalmology* 1993;100:230-73.
- McLoone E, O'Keefe M, Lanigan B. Effect of diode laser retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity on the visual field: Results of Goldmann Perimetry at a mean age of 11 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;144:170-3.
- Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Hardy RJ, Tung B, Pedroza C et al. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2008;115:1058-64.
- Yıldız M, Özmen AT, Tör Ayvaz A, Yalçınbayır Ö, Kaderli B, Avcı R ve ark. Lazer tedavisi yapılan prematürite retinopatili olguların anatomik ve fonksiyonel sonuçları. *Güncel Pediatri* 2009;7:62-7.
- ICROP Committee: International classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-4.
- Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
- McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1714-6.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: 3 1/2 year outcome structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993;11:339-44.
- Noonan CP, Clark DI. Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1996;80:278-81.
- Ashton N. Retinal angiogenesis in the human embryo. *Br Med Bull* 1970;26:103-6.
- Chen J, Smith L. Retinopathy of Prematurity. *Angiogenesis* 2007;10:133-140.
- Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, Amato DR, Sullivan R et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci* 1994;35:101-1.
- Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219-28.
- Ostlund E, Bang P, Hagenas L, Fried G. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod* 1997;12:840-4.
- Reece EA, Wiznitzer A, Le E, Homko CJ, Behrman H, Spencer EM. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. *Obstet Gynecol* 1994;84:88-95.
- Young TL, Anthony DC, Pierce E, Foley E, Smith LE. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser treated retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1997;1:105-10.
- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10457-61.
- Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999;5:1390-5.
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-9.
- Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.

23. Hardy RJ, Palmer EA, Schaffer DB, Phelps DL, Davis BR, Cooper CJ. Outcome-based management of retinopathy of prematurity. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of prematurity Cooperative Group. *J AAPOS* 1997;1:46-54.
24. Hardy RJ, Palmer EA, Dobson V, Summers CG, Phelps DL et al. Tung B; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1697-701.
25. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1995;119:175-80.
26. Capone A Jr, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068-70.
27. Seaber JH, Machemer R, Elliott D, Buckley EG, deJuan E, Martin DF. Long-term visual results of children after initially successful vitrectomy for stage V retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1995;102:199-204.
28. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Palmer EA, Robertson J et al. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1996;103:595-600.
29. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Flynn JT, Palmer EA et al. Visual acuity in infants after vitrectomy for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:5-13.
30. Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, McMeel JW, Kazlauskas A, Rahimi N. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Am J Pathol* 2000;156:1337-44.
31. Sonmez K, Drenser KA, CaponeAJr, Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2008;115:1065-70.
32. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos M, Hernandez-Rojas M, Salazar-Teran N, Chan P. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:19-25.
33. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28:831-8.
34. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab. *Retina* 2010;30:24-31.
35. Altinsoy HI, Mutlu FM, Güngör R, Sarici SU. Combination of Laser Photocoagulation and Intravitreal Bevacizumab in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010 Mar 9:1-5.
36. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivasular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:182-7.