



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AGRESİF POSTERİOR PREMATÜRE RETİNOPATİSİ TEDAVİSİNİN  
UZUN DÖNEM ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARI

Dr. Tuba ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2020



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AGRESİF POSTERİOR PREMATÜRE RETİNOPATİSİ TEDAVİSİNİN  
UZUN DÖNEM ANATOMİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARI

Dr. Tuba ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Meral YILDIZ

BURSA-2020

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntem.....	16
Bulgular .....	20
Tartışma ve Sonuç.....	29
Ekler.....	35
EK-1: Tablolar ve Şekiller Dizini.....	35
EK-2: Kısaltmalar.....	36
Kaynaklar.....	37
Teşekkür.....	45
Özgeçmiş.....	46

## ÖZET

**Amaç:** Agresif posterior prematüre retinopatisi (APPR) nedeniyle tedavi edilen olguların uzun dönem refraktif durumları ile ön ve arka segment bulgularının geriye dönük olarak incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2009 ile Aralık 2015 tarihleri arasında çalışmaya dahil etme kriterlerine uygun, APPR tanısıyla tedavi edilip takipleri yapılan 47 olgunun 94 gözü ve prematüre doğup prematüre retinopatisi (PR) geliştirmeyen 35 olgunun 70 gözü dosyalarından geriye dönük olarak tarandı. Olgular tedaviye göre, lazer, enjeksiyon (bevacizumab) ve kontrol grubu olarak ayrıldı. Tüm olguların biyomikroskopik ve fundoskopik muayene bulguları, ambliyopi, anizometri, şaşılık durumları değerlendirildi. Sikloplejik refraksiyonları, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), aksiyel uzunlukları (AU) kaydedildi.

**Bulgular:** Tüm gruplar doğum haftası (DH), doğum ağırlığı (DA), tedavi haftası açısından benzerdi. Zon 1'de hastalık oranı enjeksiyon grubunda, zon 2 posterior'da hastalık oranı lazer grubunda daha yüksek bulundu ( $p=0,016$ ). Lazer grubunda tedavi sonrası rekürrens oranı %37,5, rekürrens süresi  $2,9 \pm 1,2$  hafta, enjeksiyon grubunda ise rekürrens oranı %26,6, rekürrens süresi  $8,5 \pm 1,7$  haftaydı. Rekürrensin enjeksiyon grubunda lazer grubuna göre daha geç ortaya çıkması istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Lazer grubunda 14 göze (%21,8) pars plana vitrektomi (PPV) gerekirken, enjeksiyon grubunda hiçbir göze PPV gerekmedi ( $p=0,024$ ). Olguların ortalama sferik ekivalanları (SE) incelendiğinde lazer grubu ( $-4,97 \pm 5,12$ ) enjeksiyon grubuna ( $-1,58 \pm 2,85$ ) göre daha miyopikti ( $p=0,008$ ). Ortalama EİDGK enjeksiyon grubunda lazer grubuna göre daha yüksekti ( $p=0,001$ ). Lazer grubundaki anizometri oranı (%63) enjeksiyon grubuna (%40) göre yüksek bulundu ( $p=0,005$ ), ambliyopi açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubunda; tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında, EİDGK daha yüksek iken, SE'leri istatistiksel anlamlı daha düşüktü ( $p<0,001$ ). Tedavi sonrası lazer grubunda gözlerin %67,19'unda, enjeksiyon grubunda gözlerin

%96,67'sinde iyi anatomik sonuç elde edilebildi ( $p<0,05$ ). Olguların %29,7'sinde şaşılık mevcuttu ve baskın olan kayma ezotropyaydı (%71,4). Her iki tedavi grubunun ortalama AU değerleri benzerdi ( $22,70\pm1,78$ ,  $22,53\pm1,59$ ). Lazer grubunun 9-11 yaş ortalamasındaki AU, kontrol grubundaki 9-11 yaş ortalamasındaki AU'ya göre istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tartışma ve Sonuç:** Erken dönemde enjeksiyon grubunda ek tedavi ihtiyacı ve cerrahi gereksinimi lazer grubuna göre daha azdı. Geç dönemde enjeksiyon grubu anatomik sonuç, EİDGK ve refraktif durum açısından daha iyiydi. APPR'li olgularda ilk tedavi seçeneği olarak intravitreal bevacizumab (IVB) enjeksiyonu tercih edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Agresif posterior prematüre retinopatisi, aksiyel uzunluk, bevacizumab, lazer fotokagülasyon, refraktif durum.

## SUMMARY

### LONG TERM ANATOMIC AND FUNCTIONAL RESULTS OF AGGRESSIVE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY TREATMENT

**Purpose:** Retrospective analysis of long-term refractive status, anterior and posterior segment ocular findings of patients treated for aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP).

**Methods:** Between January 2009 and December 2015, 94 eyes of 47 cases who were treated and followed-up with the diagnosis of AP-ROP and 70 eyes of 35 cases who were born premature but did not develop retinopathy of prematurity (ROP) were screened retrospectively. The cases were divided into laser photocoagulation, anti-VEGF injection and control groups according to treatment. Slit lamp and fundus examination findings, presence of amblyopia, anisometropia and strabismus of all cases were evaluated. Cycloplegic refractions, best corrected visual acuity (BCVA), axial length (AL) were recorded.

**Results:** The groups were similar in terms of gestational week (GW), birth weight (BW), and treatment week. The disease rate was higher in the injection group in zone 1 and in the posterior zone 2 in the laser group ( $p=0.016$ ). The recurrence rate after treatment was 37.5% in the laser group, the recurrence time was  $2.9 \pm 1.2$  weeks, in the injection group the recurrence rate was 26.6%, and the recurrence time was  $8.5 \pm 1.7$  weeks. Late recurrence in the injection group was statistically significant ( $p<0.001$ ). Pars plana vitrectomy (PPV) was required in 14 eyes (21.8%) in the laser group, and none in the injection group. The laser group was more myopic when the mean spherical equivalents (SE) of the patients were evaluated at the last visit ( $p=0.008$ ). The mean BCVA was better in the injection group at the last visit ( $p=0.001$ ). When BCVA and SE of the control group were compared with the treatment groups, the control group was better in terms of both parameters ( $p<0.001$ ). The anisometropia rate in

the laser group (%63) was higher than the injection group (%40) ( $p=0.005$ ), no significant difference was found in amblyopia. Favorable anatomical outcome was % 67,19 in the laser group and %96,67 in the injection group ( $p<0,05$ ). Strabismus was observed in 29.7% of all the cases, the predominant type was esotropia. When the groups were evaluated in terms of AL, the averages were similar ( $22,70\pm1,78$ ,  $22,53\pm1,59$ ). The AL of the laser group, mean age of 9-11, was found to be statistically significantly longer than the control group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The injection group was better than the laser group in terms of need for additional treatment, surgical need, and long-term anatomical outcome, visual acuity and refractive status. Intravitreal bevacizumab injection may be preferred as the first treatment option in cases with AP-ROP.

**Keywords:** Aggressive posterior retinopathy of prematurity, axial length, bevacizumab, laser photocoagulation, refractive status.

# GİRİŞ

## Tarihçe

Prematüre retinopatisi (PR), erken doğan bebeklerde görülen proliferatif bir retinal vasküler hastalıktır. PR, tarihte ilk olarak Terry ve ark. tarafından 1942 yılında lens arkasında fibroproliferatif bir kitle görülmesi nedeniyle "retrolental fibroplazi" olarak adlandırılmıştır (1). Hastalık ile ilgili en önemli risk faktörünün prematür doğum olması nedeniyle prematüre retinopatisi terimi kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde yenidoğan ve çocukluk döneminin önlenebilir en önemli körlük nedenidir (2). Dünyadaki prevalansı %3-10 aralığındadır (3). PR ile ilgili ilk sınıflama Reese ve ark. tarafından 1953 yılında direkt oftalmoskopi ile yapılan muayene bulgularına göre yapılmıştır (4). İndirekt oftalmoskopun kullanıma girmesi ile birlikte periferik fundus görüntüleri elde edilebilmiş ve hastalık tanı ve takibinde yeni bir sınıflama ihtiyacı olmuştur. Bu ihtiyaç nedeniyle ilk kez 1984 yılında 'International Classification of Retinopathy of Prematurity' (ICROP) sınıflandırması yayınlanmıştır(5). ICROP sınıflandırması 1987 yılında retina dekolmanı tanımının genişletilmesi ve 2005 yılında agresif posterior prematüre retinopatisi (APRR) ve artı öncesi hastalık tanımlarının eklenmesi ile bugünkü halini almıştır (6,7).

## Epidemiyoloji

Prematüre retinopatisi düşük doğum ağırlıklı ve prematür bebeklerin hastalığıdır. Doğum haftası (DH) ve doğum ağırlığı (DA) düştükçe insidansı artar (8). İnsidans ve prevalans; ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin özelliklerine göre değişkenlik gösterir. 2000-2002 yıllarında Amerika'da yapılmış çok merkezli The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ET-ROP) çalışmasına göre preterm bebeklerde (DA <1250 g) PR insidansı %68, şiddetli PR %36 olarak tespit edilmiştir.



Doğum haftasına göre bakıldığında ise, 32 haftalık ve üstü %8, 27-31 haftalık %19, 27 hafta altı %43 olarak tespit edilmiştir (9). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara göre (9,10) 32 hafta ve üzeri bebeklerde PR geliştirme riski olmadığı ve 28 hafta üzeri bebeklerde tedavi gerektiren PR geliştirmeyeceği öne sürülmüştür. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere PR geliştirme riski olan DA ve DH, gelişmiş ülkelere göre daha yüksek bulunmuştur (11). Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve DH daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gereken ileri evre PR geliştiği bildirilmiştir (12). Yine ülkemizde PR insidansı, risk faktörleri ve hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla 2016-2017 tarihleri arasında yapılan prospektif, çok merkezli, kohort TR-ROP çalışmasına (13) 69 yenidoğan yoğun bakım ünitesinden 6115 preterm bebek dahil edilmiştir. Çalışmada DA ≤ 32 hafta olan bebek sayısı 4964 (%81), DA>32 hafta olan bebek sayısı 1151 (%19) olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda %27 oranında herhangi bir evrede olan PR, %6,7 oranında şiddetli PR geliştiği bildirilmiştir (13). Günümüzde PR tanısı konulanlarda artış görülmektedir. Bir çalışmada (14), DA<1500 olan 1000 bebekte 1990 yılında PR görülme sıklığı 12.8 iken, 2011 yılında 125.5 olmuştur. Bu da yenidoğan sağkalımının artması, PR'ye dair daha bilinçli olmak ve etkin tarama yöntemlerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

### **Risk Faktörleri**

Prematüre retinopatisi gelişiminde birçok neonatal ve maternal faktörler sorumlu tutulmaktadır, en önemli risk faktörleri düşük DA, düşük DH ve uygunsuz oksijen tedavisidir (15). Bunun dışında bilinen maternal risk faktörleri, çoğul gebelik, fetal distress, preeklampsi, antepartum kanama, uzamış membran yırtılması, perinatal ve postnatal risk faktörleri ise hipoksi, apne, siyanoz, hipo-hiperkarbi, respiratuar distress sendromu (RDS), mekanik ventilasyon, anemi, kan transfüzyonu, intraventriküler kanama, sepsis, sürfaktan kullanımı, patent duktus arteriosus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), vitamin E eksikliği olarak sayılabilir (16,17).

## **Prematüre Retinopatisinde Patogenez ve Sınıflandırma**

Retinal vaskülarizasyon, intrauterin 16. haftada başlar (18). Bu döneme kadar retina koroidden diffüzyon yolu ile beslenir. Altıncı gebelik haftasında beliren hyaloid arter, ön segment yapılarının beslenmesinden sorumludur. Retinada 16. gestasyonel haftada oluşmaya başlayan damarlar optik sinirden ora serrataya kadar periferde doğru ilerler ve 36. haftada nazal, 40. haftada temporal retina tamamen vaskülarize olur. Bu nedenle preterm bebeklerde periferik retina tam gelişmemiştir ve DH'ye göre avasküler alanlar mevcuttur. Bu bebeklerde retinal vaskülarizasyon herhangi bir hasarlandırıcı nedenle duraklar (19).

Prematüre retinopatisinin patogenezini tam anlamıyla bilinmemekle birlikte, iki faza ayrılmıştır. Erken dönem, (Faz I) hiperoksinin belirleyici olduğu fazdır, gestasyonun 30-32. haftalarında gerçekleşir. Normalde bu haftalarda intrauterin fizyolojik hipoksi mevcuttur, ve bebeğin oda havasına alınması bile oksijeni arttırmakta olup, oksijen tedavisi verilmesi hiperoksi durumunu şiddetlendirmektedir. Hiperoksi, vasküler yapıların gelişimini sağlayan VEGF, IGF-1, eritropoetin gibi yapıların salınımında azalmaya ve gelişimde yavaşlamaya sebep olur. Artan oksijen seviyesi nedeniyle retina metabolik olarak aktif hale gelir, fakat vaskülarizasyonu bozulduğu için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik olur. Karşılaşılan hipoksi nedeniyle 2. faz başlar ve VEGF, eritropoetin, FBGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor) gibi mediatörlerin salınımı artar (20). Bu mediatörler, vasküler-avasküler retina sınırında anormal damar gelişimine neden olurlar. Bu patolojik damarlar avasküler retina bölgesini beslemez ve anormal gelişimlerini sürdürerek neovaskülarizasyon gelişir. Neovaskülarizasyon, müdahale edilmezse, fibrovasküler proliferasyon gelişir, aynı zamanda sızıntı ve ödem oluşumuna ve retina dekolmanına sebep olur (21).

Prematüre retinopati sınıflandırılması, hastaların takibi, tedavi standardizasyonu için gereklidir. Sınıflandırma International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)'a göre yapılmıştır (7).

ICROP'ta 4 klinik parametreye göre sınıflandırma yapılır:

- Tutulum yeri-lokalizasyonu (zon)
- Vasküler proliferasyon derecesi (evre)
- Yaygınlık (saat kadranı)
- Arka kutupta vasküler anormallik varlığı (artı hastalık)

### **Tutulum yeri (Zon):**

Zon 1: Merkezi optik disk, yarıçapı optik disk-fovea mesafesinin iki katı olan bir dairedir.

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

Zon 3: Zon 2 temporalinde kalan yarım ay şeklindeki kısımdır.

### **Evre:**

Evre 1 (Demarkasyon hattı): Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran, retina düzleminde ince beyazımsı bir çizgidir.

Evre 2 (Kalkık kenar veya ridge): Demarkasyon hattının yükseklik, genişlik ve hacim kazanmasıyla oluşur.

Evre 3 (Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon): Neovaskülarizasyon, fibrovasküler proliferasyona dönerek ridge'dan vitreye uzanım gösterir.

Evre 4 (Kısmi retina dekolmanı): Bu evrede retina dekolmanı mevcuttur, foveayı içine alıp almamasına göre ikiye ayrılır:

- Evre 4A: Ekstrafoveal retina dekolmanı olup, traksiyonel tipte bir dekolmandır.
- Evre 4B: Foveayı da içine alan subtotal retina dekolmanıdır.

Evre 5 (Total retina dekolmanı): Huni şeklinde total retina dekolmanı mevcuttur. Huninin tipine göre alt gruplara ayrılır, bu gruplar vitreoretinal cerrahi açısından önemlidir.

### **Yaygınlık**

Hastalığın tutulum miktarı 1-12 arası saat kadranı veya 30 derecelik sektörlerle ifade edilir. Devamlı veya kesintili olabilir.

### **Artı (Plus) Hastalık**

Arka kutupta optik disk üzerinden geçen birbirine dik iki hat tarafından oluşturulmuş dört kadrandan en az iki kadranda venöz genişleme ve arteriyel kıvrımlanma artışı görülmesi artı (plus) hastalık ile ifade edilir. Vitreus hemorajisi ve bulanıklığı, iris damarlarında genişleme, pupil dilatasyonunun zayıf olması da eşlik eder. Prematüre retinopatisinin hızlı ilerlediğinin temel göstergesidir.

### **Artı öncesi (Preplus) Hastalık**

Arka kutup damarlarında genişleme ve kıvrımlanma artışı mevcut fakat artı hastalık kriterlerini taşııyorsa bu ad verilir.

### **Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi (APRR)**

Nadir görülen, hızlı progresyon gösteren, ciddi bir PR formudur. Genelde arka kutupta ven ve arterlerin tortuosite ve dilatasyonu mevcuttur. Önemli bir özelliği de Evre 1'den Evre 5'e doğru klasik evreleri izlememesidir.

## **Eşik (Treshold) Hastalık**

Günümüzde artık bu tanım kullanılmamakta olup, CRYO-ROP çalışmasında tedavi gerektiren hastalar için eşik değer olarak kabul edilen kriterlerdir (16). Zon 1 veya 2'de artı hastalık varlığında ardışık 5 saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranı boyunca evre 3 PR görülmesi eşik hastalık olarak tanımlanır.

## **Eşik Öncesi (Pretreshold) Hastalık**

The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ET-ROP) çalışmasıyla birlikte ortaya çıkan bir tanımlamadır (9). Günümüzde uygulanmakta olan tedavi kriterleri bu çalışmaya göre tanımlanmıştır. Tip 1 "Yüksek riskli eşik öncesi hastalık" ve Tip 2 "Düşük riskli eşik öncesi hastalık" olmak üzere 2 gruba ayrılır. Tip 1 hastalıkta 48 saat içerisinde tedavi önerilirken Tip 2 hastalıkta yakın takip önerilir (22).

Tip 1 "Yüksek riskli eşik öncesi hastalık" PR

- Zon 1'de artı hastalıkla birlikte herhangi bir evre PR veya
- Zon 1'de artı hastalık olmadan evre 3 PR veya
- Zon 2'de artı hastalıkla birlikte evre 2 veya 3 PR

Tip 2 "Düşük riskli eşik öncesi hastalık" PR

- Zon 1'de artı hastalık olmadan evre 1 veya 2 PR veya
- Zon 2'de artı hastalık olmadan evre 3 PR

## **Tarama ve Takip**

Prematür retinopatisine bağlı çocukluk çağı körlüklerinin önlenmesinde en büyük pay iyi bir tarama programı olmasıdır. Ülkemizde Türk Oftalmoloji Derneği ve Türk Neonatoloji tarafından 2016 yılında yayınlanan rehberine göre;

- Gestasyonel yaşı  $\leq$  32 hafta veya doğum ağırlığı  $\leq$  1500 gram veya
- DH 32 hafta üzerinde veya DA 1500 gr üzerinde olup “kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış” veya
- “Klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü”

prematüre bebeklerin taranması uygun görülmüştür (12).

Aynı rehberde ilk muayene zamanı ile ilgili öneriler şunlardır:

- DH < 27 hafta olan bebeklerde ilk PR muayenesi postmenstruel 30-31. haftada
- DH < 25 hafta olan bebeklerde postnatal 6. haftada
- DH 32 hafta ve üzeri olan bebeklerde postnatal 4. hafta tamamlandığında yapılmalıdır.

İlk muayene sonrası ICROP kriterlerine göre sınıflandırdıktan sonra aralıklı takip sıklığı ve sonlandırma kriterleri American Academy of Ophthalmology'nin önerilerine göre (23) belirlenmiştir:

Haftada bir veya daha sık kontrol: Zon 1 ve zon 1'de olup zon 2 posteriora uzanan immatür vaskülarizasyon, zon 1'de evre 1 veya 2 PR, zon 2'de evre 3 PR, APPR şüphesi

1-2 hafta arasında kontrol: Zon 2 posteriorda immatür vaskülarizasyon, zon 2 evre 2 PR, zon 1'de gerileyen PR

2 haftada kontrol: Zon 2 evre 1 PR, zon 2 immatür vaskülarizasyon, zon 2'de gerileyen PR

2-3 hafta arasında kontrol: Zon 3 evre 1-2 PR, zon 3'te gerileyen PR

Takip sonlandırma kriterleri:

- Zon 1 veya 2'de hiç PR gelişmeden vaskülarizasyon zon 3'e ulaşmışsa (Oftalmolog zon konusunda kararsızsa veya postmenstruel hafta 35 'in altındaysa ek muayene gerekebilir.)
- Tam retinal vaskülarizasyon ora serrataya ulaşmışsa

- Postmenstruel 50 haftaya ulaşan ve hiç eşik öncesi hastalık görülmemiş bebeklerde
- İlerleyici aktif PR varlığında, demarkasyon hattı pembeden beyaza renk değiştirdiğinde, vaskülarizasyon demarkasyon hattını aştığında ve aktif PR'nin yerini skar dokusu aldığı ve en az 2 muayenede tespit edildiğinde yakın takip sonlandırılabilir (24).

Tüm PR nedeniyle tarama kapsamına alınan tüm bebeklerin olası şaşılık, refraksiyon kusuru, katarakt gibi oftalmolojik problemler açısından takip kesildikten sonra 6 ay- 1 yıl içinde tekrar değerlendirilmesi, ciddi PR gelişen ve tedavi uygulanan bebeklerin en az 5 yaşına kadar takibi önerilmektedir (23).

## **Tedavi**

Prematüre retinopatisi tedavisinde amaç, minimal komplikasyon ile hastalığın ilerlemesini durdurarak normal vaskülarizasyonun olabildiğince sağlanması ve görmenin korunmasıdır. Gözü görsel ve fonksiyonel olarak mümkün olduğunca işlevsel kılmak amaçlanır.

PR kontrol altına almak için yapılan oksijen tedavisinin hızla azaltılması mortaliteyi artırır (25). Yine PR kontrol altına almak için intravenöz yüksek doz E vitamini verilmesinin de sepsisi arttırdığı gösterilmiştir (26).

### Ablatif Tedavi:

Avasküler iskemik retina lazer veya kriyoterapi uygulanarak vazoproliferatif maddelerin (VEGF gibi) seviyesinin azaltılması amaçlanır. Günümüzde lazer tedavisinin anatomik ve görsel sonuçları daha iyi olduğu için kriyoterapiye tercih edilmektedir (22).

### Intravitreal anti-VEGF Tedavisi:

Lazer fotokagülasyon altın standart tedavi olsa dahi, anti-VEGF ajanlar özellikle zon 1 PR'li olgularda önem taşıyan alternatif bir tedavi yöntemidir. Uygulamanın kısa sürmesi, genel anestezi gerektirmemesi, ödemli kornea,

bulanık vitreus ve dilate olmayan pupil varlığında dahi uygulanabilmesi, hızlı regresyon sağlaması, periferik retinal vaskülarizasyonun tamamlanmasını engellememesi, periferik görme alanında daralma sağlamaması lazer fotokoagülasyona göre üstünlüğüdür. Otuz gauge iğne ile, erişkin dozunun yarısı uygulanmaktadır. Enjeksiyon sonrası endoftalmi, retina dekolmanı ve katarakt gelişimi riski mevcuttur (27). Dozu, güvenliği ve etkinliği konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

#### Cerrahi Tedavi:

Retina dekolmanı gelişimi genellikle postmenstruel 36-47. haftalar arasında olur, 41. haftada pik yapar. Lens koruyucu pars plana vitrektomi Evre 4A ve 4B PR'de ilk seçenektir, cerrahi başarılı olsa bile evre 4B ve 5'te görsel prognoz kötüdür (28).

#### **Prognoz ve Komplikasyonlar**

Prematür retinopatisi çoğunlukla kendiliğinden geriler, ancak PR gelişen çocuklarda, tedavi gerekmesi bile uzun dönemde refraksiyon kusurları, glokom ve katarakt gibi yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin insidansının arttığı düşünülmektedir. Bir çalışmada, özellikle eşik PR geliştiren hastaların optik disk, makular dragging gelişmesi bile görme keskinliğinin PR geliştirmeyen çocuklara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine bu hastalarda daha dik bir korneal kurvatur, dar bir ön kamara, ve artmış lens kalınlığı olduğu görülmüştür (29).

Refraktif Değişiklikler: Prematürite ve PR şiddeti arttıkça refraksiyon kusurunun şiddeti arttığı düşünülmektedir (30). Miyopi prematür bebeklerde görülen en sık refraktif kusurdur (31). Bir çalışmada, lazer grubuna göre (%42) karşılaştırıldığında anti-VEGF grubunda (%9) daha düşük oranda yüksek miyopi gelişimi tespit edilmiştir (32).

Şaşılık ve Ambliyopi: Normal popülasyona göre şaşılık, ambliyopi, nistagmus riski artar. Şaşılık, posterior yerleşimli ve ileri evre olgularda daha sıktır.



Ezotrophia daha sık görülür. Makuler ektopi de yalancı şaşılığa yol açabilir (33,34).

Katarakt-Glokom: Prematüre bebeklerde normal fizyoloji bozulduğu için katarakt olarak primer olarak gelişebilir. Lazer sonrası enerjinin lens tarafından emilmesi nedeniyle de katarakt gelişebilir. Glokom, PR'li gözlerdeki klasik patogenezi retina dekolmanına bağlı açı kapanması glokomudur. Bazı çalışmalarda açık açılı glokom tipleri de olabileceği bildirilmiştir (9).

Retinal problemler: Aşırı lazer enerjisi kullanımı, periferde ablate edilen yerde retinanın incilmesi sonucu, retinal delik-yırtık ve regmatojen retina dekolmanı görülebilir.PR'li hastalarda çocukluk ve ergenlik döneminde de RD gelişebilir, anormal periferik vasküler değişiklikler, periferik retinada avasküler alan varlığı, temporal damar arkalarında düzleşme, damarlarda kıvrımlanma artışı, retina pigment epitel değişiklikleri olan gözler geç başlangıçlı RD için risk taşıyan gözlerdir (35).

Prematüre retinopatisi hayat boyu süren bir hastalıktır ve ömür boyu komplikasyonlar açısından takip önerilir.

### **Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi (APRR)**

Agresif posterior prematüre retinopatisi (APPR) PR'nin nadir ve ağır bir formudur. Tedavisiz kaldığında hızlıca retina dekolmanına ilerler ve körlükle sonuçlanır. 2005 yılında, prematüre retinopatisinin özel bir formu olarak güncellenmiş International Classification of Retinopathy of Prematurity (R-ICROP) (7)'de tanımlanmıştır. Bu yıldan önce çeşitli isimleri mevcuttu: Acele hastalık "Rush" (36), zon 1 PR (37), fulminan PR (27) gibi. Modern oksijen regülasyonunun uygulanmasından sonra, genellikle en düşük DA (1250 g ve altı) ve DH (28 hafta ve altı) olan yenidoğanlarda görülür. Bir çalışmada (38), insidansının %2,5 olduğu belirtilmiştir. Gelişmemiş, gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür ve daha ağır seyreder. Daha büyük bebeklerde APPR görülmesinin ana sebebi aşırı oksijen maruziyeti (filtresiz %100 oksijen) olarak düşünülmektedir.

## APPR Kriterleri

R-ICROP'taki tanımıyla APPR'nin zor tanı koyulan ve çok hızlı ilerleyen bir hastalık olduğu daha iyi anlaşılmıştır. Bu tanımdan önce tedaviye rağmen retina dekolmanına ilerleyen PR'lere retrospektif olarak bakıldığında, ortalama %25'inin APPR olduğu düşünülmektedir (27). Bu tanımlamayla birlikte arka polde, yani zon 1 ve zon 2 posteriora artı hastalık varlığında APPR tanısı konulur (7). ETROP (22) çalışmasındaki tip-1, tip-2 PR sınıflamasının APPR'ye eşdeğer bir tanımı yoktur, APPR o tanımdaki tip 1 PR gibi değerlendirilmemelidir. R-ICROP'un APPR tanımlamasındaki önemi, erken müdahale ve tedaviye olanak sağlamasıdır.

Agresif posterior prematüre retinopatisinin erken dönem bulgusu, arka polde periferik retina ile orantısız olarak 4 kadranda artmış vasküler dilatasyon ve tortuoosite (artı hastalık) görülmesidir (7). Bu vasküler değişiklikler çok hızlı ilerler. Vasküler şantlar sadece vasküler ve avasküler retina bileşkesinde değil, tüm retinada oluşur (39). Bu nedenle muayenede her iki vasküler yapı da etkilendiği için arteriol ve venüllerin birbirinden ayrılması zordur. Retinal bileşkede hemoraji de gözlenebilir. APPR'nin bir diğer önemli özelliği ise evre 1'den 5'e doğru olan klasik evrelemeye göre ilerlememesidir (37). APPR'de düz (flat) bir neovaskülarizasyon görülür ve fibrotik yapı eşlik etmediği için, demarkasyon hattı, kabarıklık (ridge) görülmez, çok soluk ve belli belirsiz görünür, bu da deneyimsiz birinin muayene sırasında gözden kaçırmasına sebep olabilir. APPR genellikle sirkumferensiyal olarak ilerler, ve sirkumferensiyal damarlar eşlik eder.

APPR'nin bilinen erken dönem en spesifik fundus bulgusu: avasküler ve vasküler retina arasındaki zonda ince damarların neovaskülarizasyonudur (40).

Normalde, prematür gözlerde, zon 1'de ince damarlar görülür, ve hyaloid arter kalıntısı görülebilir. APPR'den şüphelenmemizi gerektiren durumlar şunlardır (27):

- Zon 1'de normal boyutta ve immatür vaskülarizasyon, ve hafta hafta vaskülarizasyonun öne doğru ilerlemiyor olması
- Neovaskülarizasyonun yakınında dairesel, c-şekilli hemorajiler görülmesi
- Retinal damarların avasküler retinaya yaklaşırken detayının kaybolması
- Persistan tunika vasküloza lentis

Birleşimin arkasında vasküler dilatasyon, posterior intraretinal şant damarları, arteriovenöz anastomozlar, aşırı sirkumferensiyal anastomozlar, periferik şant damarları mevcuttur, bunlara aynı zamanda demarkasyon damarları denir (41).

Retinada artı hastalık şiddetlendikten sonra, APPR ilerlerken hyaloid arter, iris ve pupiller damarlar reperfüze olabilir, bu damarlar fundusu muayene etmeyi zorlaştıracığı için, tedavi minimal artı hastalık varlığında yapılmalıdır (27). APPR'daki zon 1 veya zon 2 posteriorde ince damar vaskülarizasyonu, en az klasik PR evrelemedeki evre 3 artı hastalık kadar tehlikelidir, ve ETROP tip 1 PR gibi tedavi edilmelidir (27). Posterior zon 2'de artı öncesi hastalık varlığı gri zondur, net bir kanı yoktur, tedavi kararı hasta bazında yapılmalıdır (27). Eğer erken dönemde proliferasyon fark edilmezse, APPR'de bir sonraki aşama damarlardan kanama olmasıdır, önce neovaskülarizasyon etrafında oluşur, sonrasında vitreus hemorajisine ilerler, vitreus hemorajisi görülmesi retina dekolmanına ilerleyeceğinin bulgusudur (42–44). Hastalık retina dekolmanına ilerlerken fibröz traksiyonel yapılar görülebilir, bu da klasik PR ile karışıklığa sebep olur (27).

### **APRR farklı tipleri**

#### Oksijen kaynaklı APPR:

Genellikle kontrolsüz oksijen tedavisi gibi sistemik stres oluşturan durumlarda görülür. Çoğunlukla daha geç DH (28 hafta ve üstü) ve daha

yüksek DA (1250 gr ve üstü) mevcuttur. Genellikle zon 1'de değil, zon 2'de görülür.

#### Mikst (Hibrid) tip PR:

Fundusta belli saat kadranında klasik evre 3 PR ile diğer saat kadranında APPR bulguları olmasıdır. Hangi bulgular daha şiddetli ve daha arka pole yakınsa IC-ROP'a göre sınıflandırılmalı ve tedavi edilmelidir.

#### **APPR Tedavisi**

Çeşitli çalışmalarda (7,41,45–48) APPR tedavisinde, klasik PR'ye göre avasküler bölgeye uygulanan lazerin çok başarılı olmadığı gösterilmiştir. CRYO-ROP çalışmasında, zon 1 PR olan gözlerin %77,8'inde olumsuz sonuç alınmıştır (16). ETROP çalışmasında ise %55,2 gözde olumsuz sonuç alınmıştır (22). Lazer tedavisinde erken, agresif ve "konfluen" lazer fotokoagülasyon yapılması tedavide başarıyı artırır, fakat buna rağmen hızlıca retina dekolmanına da ilerleyebilir. Bu lazer, erken vitrektomi sonrasında fibrovasküler traksiyon rekurrensini azaltır (49). Bir meta-analizde (50) tip 1 PR ve eşik PR'de lazer tedavisinin anti-VEGF'e göre daha fazla göz komplikasyonuna ve daha yüksek miyopiye yol açtığı gösterilmiştir.

APPR'de lazer tedavisinin tam anlamıyla olmasını engelleyen faktörler şunlardır:

- Persistan pupiller membran (persistan tunica vasküloza lentis) varlığı
- Dilate olmayan pupil nedeniyle retinayı görmede güçlük
- Düz (flat) neovaskularizasyon nedeniyle iskemik retinayı tespit etmede zorluk
- Geniş bir bölgeye tedavi gerektirdiği için olası oküler iskemi, inflamasyon, katarakt, eksudatif dekolman gibi lazer komplikasyonu riskinde artış
- Lazerin uzun sürmesi nedeniyle bebeğin anestezi riski

Bu ve bunun gibi nedenlerle de yetersiz tedavi yapılırsa, başarısızlık olasılığı artar.

Anti-VEGF sonrası tedaviye yanıt fundusta erken dönemde görülmeye başlar. Bevacizumab-konvansiyel lazer karşılaştırmasını yapan tek randomize kontrollü çalışma olan Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of ROP (BEAT-ROP) çalışmasında, zon 1 PR'de lazer tedavisine göre bevacizumabın daha başarılı olduğu gösterilmiştir (51). Bunun nedeni sadece bevacizumabın etkisi değil, lazer ile foveayı ablate etme riskidir. Ancak anti-VEGF ajanlar, serum VEGF seviyelerini düşürürler, ekstraoküler dokuları da etkileyebilir ve bu etki bevacizumab'da ranibizumab'a göre daha da fazladır (52). Serum seviyelerinin düştüğünün bilinmesine rağmen, klinik etkisi tam bilinmemektedir. İki çalışmada (53,54) IVB yapılan grupta nörolojik gelişimin yavaş olduğu gösterilmiştir fakat bu çalışmalar çok güvenilir bulunmamıştır, seçilen grubun PR'nin daha ağır olmasına bağlı olabilir, daha ağır PR'li bebeklerin daha çok risk faktörü mevcuttur. Anti-VEGF tedavinin bilinen olası komplikasyonları, endoftalmi, katarakt ve retina dekolmanıdır. Gelişimsel etkileri henüz bilinmemektedir.

PHOTO-ROP çalışmasında APPR'e özel bir tedavi yaklaşımının olmadığı, bu konuda literatürün eksik olduğu belirtilmiştir (55).

Günümüzde anti-VEGF tedavisi sonrası retina dekolmanına ilerleyen gözlerin sayısı çok azalmıştır (27). Lazer sonrası başarısızlığın hala %10 civarında olduğu düşünülmektedir, bunların da çoğu APPR ve ileri evre PR'dir (27). ETROP çalışmasıyla birlikte anti-VEGF'in erken tedavide kullanılmasıyla körlük önemli ölçüde önlenmektedir. APPR hastalarında, kontrendikasyon yoksa ilk tedavi seçeneği olarak anti-VEGF önerilmektedir. Ancak anti-VEGF tedavi sonrası da geç rekürrensler olduğu bilinmektedir (44,56–59).

Enjeksiyon sonrası takiplerde avasküler bölge varlığı, proliferasyon, hemoraji ve retina dekolmanına neden olur. Bu nedenle takiplerde reziduel periferik retina lazerle tedavi edilmelidir (27).

APPR sonrası görülen retina dekolmanı 3 farklı paterne sahiptir:

1. Vasküler ile avasküler retina arasındaki bölgede
2. Tedavi edilmiş bölgede regresyon geliştikten sonra
3. Arka polde kondanse vitreus ve fibröz proliferasyonla birlikte görülür.

Bazı cerrahlar, VEGF yükünü azaltmak için dekolman gelişmeden erken vitrektomi önermiştir(48). Ancak günümüzde anti-VEGF tedavinin gündeme girmesiyle ilk tedavi intravitreal anti-VEGF enjeksiyonudur. Retinal ablasyon yapılmadan sadece anti-VEGF tedavisi sonrası gelişen dekolmanlarda diyaliz riski artmıştır(27).

Bu çalışmada amacımız, APPR'li olgularda mevcut tedavi seçeneklerininin uzun dönem anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirerek tedavi sonuçları konusunda literatüre katkı sağlamaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Oftalmoloji biriminde, Ocak 2009 - Aralık 2015 tarihleri arasında agresif posterior prematüre retinopatisi (APPR) nedeniyle tedavi edilen 47 olgunun dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.01.2020 tarihinde ve 2020-1/15 no'lu karar ile uygun görüldü ve tüm çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu Bildirgesi'ne sadık kalındı.

### **Olgu Seçimi, Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri**

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Oftalmoloji biriminde prematüre doğum öyküsü nedeniyle tarama ve takipleri yapılan 3189 dosya retrospektif olarak incelendi. Prematüre retinopatisi nedeniyle tedavi edilen 436 olgu tespit edildi. Bu olguların 65'i (%14,97) agresif posterior prematüre retinopatisi (APPR) tanısıyla tedavi edilmişti. APPR nedeniyle tedavi edilen hastalardan, düzenli takipleri olan, 4-11 yaşları arasında, gelişimsel oküler hastalığı ve oküler travma öyküsü olmayan, muayeneye engel oluşturacak motor mental gelişim geriliği olmayan, çalışmamız için gerekli tetkikleri yapılmış olan olgular dahil edildi.

Tedavi sonrası takibi olmayan, PR dışında oküler hastalığı olan, kooperasyon kurulamayan, muayene aletlerine uyum sağlayamayan, verileri eksik olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların kayıtlarından oküler ve sistemik hikayeleri, doğum tarihleri, cinsiyet, doğum haftaları (DH), doğum ağırlıkları (DA), tedavi çeşidi, tedavi haftaları, ek tedavi gereksinimi ve nedeni, son muayene yaşları kaydedildi.

Ayrıntılı oftalmolojik muayenesi yapılan olguların biyomikroskopik ve fundoskopik muayene bulguları, refraksiyon değerleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), ambliyopi, anizometri, şaşılık durumları ve aksiyel uzunlukları (AU) gözden geçirildi ve kaydedildi.

Prematüre doğup PR geliştirmeyen veya bulguları spontan gerileyen çalışmamızla benzer doğum haftası ve kiloya sahip 35 olgu kontrol grubu olarak kabul edildi. Bu olguların biyomikroskopik ve fundoskopik muayene bulguları, refraksiyon değerleri, EİDGK ve AU'ları kaydedildi ve her iki tedavi grubu ile karşılaştırıldı.

### **Tanı**

Prematüre bebekler, PR konusunda deneyimli oftalmolog tarafından doğumdan sonra 28-40. günler arasında topikal anestezi altında pupillalar %0,25 siklopentolat, %2,5 fenilefrin HCL ve %0,5'lik tropikamid ile büyütülerek kapak açıcı (ekartör) ve kroşe yardımıyla indirekt oftalmoskop ve 20 veya 28 D lens kullanılarak muayene edildi. Hastalar muayene sonrasında ICROP sınıflamasına göre evrelendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası fundus görüntüleri Ret Cam (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA) cihazı ile kaydedildi. Tanı konulduktan sonra 48 saat içerisinde tedavi planlandı.

### **Tedavi Seçimi**

Tedavi yöntemi hastanın genel ve oküler durumuna, hastalığın şiddeti ve ailenin tercihinine göre belirlendi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Oftalmoloji biriminde 2012'den itibaren anti-VEGF tedavisi uygulandığı için önceki olgularda zorunluluk sebebiyle lazer fotokoagülasyon (LFK) uygulandı. 2012'den sonra ise; APPR'li olgularda posterior tutulum olması ve anti-VEGF tedavisi sonuçlarının daha iyi olması nedeniyle öncelikle IVB önerildi. Tüm olgularda hem anti-VEGF ajanın 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, enfeksiyon gibi nedenlerle oküler durumu uygun olmayan olgulara LFK tedavisi uygulandı. LFK sonrası yetersizlik durumu ve hastalıkta progresyon gelişen olgulara anti-VEGF yapıldı veya ek LFK tedavisi uygulandı. Anti-VEGF tedavisi sonrasında nüks gelişen veya periferde avasküler



boşluklar kalan olgulara ek tedavi olarak LFK uygulandı. Tüm tedaviye rağmen evre 4 a-b'ye ilerleyen olgulara pars plana vitrektomi (PPV) yapıldı.

### **Lazer Fotokoagülasyon Uygulama Tekniği**

Olgulara ameliyathane şartlarında, genel anestezi altında 532 nm dalga boyunda Iridex (Oculight GL, Mountain View, CA, USA) marka cihazla Green lazer fotokoagülasyon yapıldı. Lazer fotokoagülasyon tüm avasküler alanlara, yarım spot aralıklı olarak 150-200 mW güç ve 0,2 saniye süre ile şekilde uygulandı.

### **Anti-VEGF Uygulama Tekniği**

Intravitreal enjeksiyon uygulanması ameliyathane şartlarında yapıldı. Proparakain 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 netilmisin damla uygulandı.

### **PPV Cerrahi Tekniği**

Ameliyathanede genel anestezi altında evre 4a ve 4b olgularına limbusun 1,5 mm gerisinden 23 Gauge pars plikata vitrektomi cerrahisi yapıldı.

### **Oftalmolojik Muayene**

Olguların refraksiyon değerleri otorefraktometre (Nidek ARK-1 Gamagori, Japan) ile ölçüldü. Sferik değerler, silindirik, silindirik aksları ve sferik ekivalan (SE) değerleri kaydedildi.  $SE \leq -0,50$  D ise miyopi,  $SE -0,50$  ile  $+1,0$  D arasında ise emetropi,  $SE \geq 1,0$  D ise hipermetropi olarak tanımlandı. Silindirik değer  $\geq 1,0$  D ise astigmatizm olarak tanımlandı. Yüksek sferik değerler hipermetropi için  $\geq 5,0$  D, miyopi için  $\geq 6,0$  D ve üzeri kabul edildi. Olguların iki gözü arasında SE farkı  $\geq 1$  D ise anizometri olarak

değerlendirildi. Ambliyopik anizometri yapacak değerler miyopi için  $\geq 2,5$  D, hipermetropi ve astigmatizm için  $\geq 1,5$  D kabul edildi. Snellen eşeli kullanılarak EİDGK bakıldı. Snellen eşelinde her iki gözde 2 sıra kayıp veya iki göz arasında en az 2 sıra fark ve buna eşlik eden oküler patoloji olmaması ambliyopi olarak tanımlandı. Lensstar LS 900 (Hagg Streit AG, Switzerland) ile AU ölçümü yapıldı. Biyomikroskop ile ön segment muayeneleri non dilate ve dilate şekilde değerlendirildi. Uzak ve yakında Hirschberg ve açma-kapama testleri ile şaşılık durumları, dokuz kardinal bakış pozisyonunda oküler motor hareketleri değerlendirildi. Dilatasyon için 5 dakika ara ile 2 kez %1'lik siklopentolat uygulandı ve 45 dakika sonra pupil dilate iken arka segment muayenesi biyomikroskopta nonkontakt 90 D lens ile yapıldı. İyi anatomik sonuç, makulanın ve optik diskin normal görünümde olması ve herhangi bir vitroretinal çekinti olmaması olarak kabul edildi. Kötü anatomik sonuç ise tedavi sonrası fitizis bulbi, retina dekolmanı, makulayı ve görmeyi etkileyen retinal, vasküler ve optik sinir kaynaklı patolojiler olarak belirlendi.

### **İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Normal Dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında karşılaştırılırken Bağımsız T Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Anova Testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

### Demografik Özellikler

Çalışmaya APPR'li 47 olgunun 94 gözünü ve PR geliştirmeyen 35 olgunun 70 gözünü dahil edildi. Olguların 40'ı (%48,78) kız, 42'si (%51,22) erkekti. Ortalama yaş  $7,65 \pm 1,91$  yılı. Son muayene yaşları incelendiğinde, 26 olgu (%31,70) 4-6 yaş, 27 olgu (%32,92) 7-8 yaş ve 29 olgu (%35,38) 9-11 yaş aralığındaydı.

Olgular ilk uygulanan tedavilerine göre lazer ve enjeksiyon (bevacizumab) grubu olarak iki gruba ayrıldı. Lazer grubunda 32 olgu (%68,08) 64 göz, enjeksiyon grubunda 15 olgu (%32,02) 30 göz mevcuttu. Tedavi grupları uzun dönem sonuçları açısından prematüre doğup PR geliştirmeyen 35 olgunun 70 gözünü içeren kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Lazer grubunun 16'sı kız, 16'sı erkekti. Enjeksiyon grubunda ise 4 kız, 11 erkek mevcuttu. Kontrol grubunda 20 kız, 15 erkek vardı. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu ( $p=0,173$ ).

Lazer, enjeksiyon ve kontrol grupları arasında doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,257$ ,  $p=0,121$ ) (Tablo-1). Ancak lazer grubundaki çocukların ortalama yaşları, enjeksiyon ve kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha büyüktü ( $p<0,05$ ) (Tablo-1).

**Tablo-1:** Grupların demografik özellikleri

	Lazer	Enjeksiyon	Kontrol	$p^*$
DH (hafta, ort $\pm$ SS)	28,22 $\pm$ 1,48	28,94 $\pm$ 2,69	28,11 $\pm$ 1,56	0,257
DA (gram, ort $\pm$ SS)	1071,09 $\pm$ 229,15	1234,69 $\pm$ 398,95	1102,40 $\pm$ 205,29	0,121
Cinsiyet (n, K/E)	16/16	4/11	20/15	0,173**
Tedavi haftası (hafta, ort $\pm$ SS)	34,36 $\pm$ 1,75	34,50 $\pm$ 1,25	-	0,69***
Son muayene yaşı (yıl, ort $\pm$ SS)	8,56 $\pm$ 1,54	5,81 $\pm$ 1,11	7,3 $\pm$ 1,9	<b>0,000</b>

Ort: Ortalama SS: Standart sapma n: Olgu sayısı DH: Doğum haftası DA: Doğum ağırlığı  
\*Anova testi \*\*Ki-Kare Testi \*\*\*Bağımsız T Testi

Lazer grubunun %90,62'si 7 yaşından büyük iken, enjeksiyon grubunun %33,33'ü 7 yaşından büyüktü. Enjeksiyon grubunda 9-11 yaş aralığında hiçbir olgu yoktu (Tablo-2).

**Tablo-2:** Grupların yaş dağılımı

		Lazer n (%)	Enjeksiyon n (%)	Kontrol n (%)	p*
Son muayene yaşı (yıl)	4-6	3 (9,38)	10 (66,67)	13 (37,14)	<0,001
	7-8	13 (40,62)	5 (33,33)	9 (25,72)	
	9-11	16 (50,00)	0 (0,00)	13 (37,14)	

n: Olgu sayısı %: Yüzde \*Kruskal-Wallis Testi

### Risk Faktörleri

Tedavi gruplarında PR gelişimi açısından bebeğe ait ek risk faktörleri incelendiğinde 47 olgunun 44'ünde (%93,61) doğum ağırlığı 1500 g'ın altındaydı. Olguların tamamı (%100,00) oksijen tedavisi alırken, 36 olgu (%76,59) entübe edilerek mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Olguların 27'sinde (%57,44) apne, 22'sinde (%46,80) ise hipo veya hiperkapni öyküsü vardı. 37 (%78,72) olguda respiratuar distress sendromu (RDS), 15'inde (%31,91) asidoz tespit edildi, 26'sı (%55,31) sepsis nedeniyle tedavi gördü. Olguların 28'inde (%59,57) anemi tespit edilmiş ve transfüzyon yapılmıştır. 3 olguda (%6,38) intraventriküler kanama (İVK) görülmüş, 24 olguya sürfaktan (%51,06) verilmiş, hiçbir olguda kan değişimi gerekmemiştir. Bu risk faktörleri açısından iki grup karşılaştırıldığında RDS lazer grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazlayken, diğer faktörler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-3).

**Tablo-3:** Grupların risk faktörleri

	Lazer n (%)	Enjeksiyon n (%)	p*
<b>Düşük doğum ağırlığı (&lt;1500 g)</b>	31 (96,87)	13 (86,67)	0,685
<b>Oksijen tedavisi</b>	32 (100,00)	15 (100,00)	1,000
<b>Apne</b>	19 (59,37)	8 (53,33)	0,836
<b>Hipo-hiperkapni</b>	16 (50,00)	6 (40,00)	0,683
<b>Mekanik Ventilasyon</b>	24 (75,00)	12 (80,00)	0,627
<b>RDS</b>	28 (87,50)	9 (60,00)	<b>0,044</b>
<b>Asidoz</b>	10 (31,25)	5 (33,34)	1,000
<b>Sepsis</b>	18 (56,25)	8 (53,34)	0,682
<b>İVK</b>	2 (6,25)	1 (6,66)	1,000
<b>Anemi</b>	22 (68,75)	6 (40,00)	0,095
<b>Sürfaktan Tedavisi</b>	14 (43,75)	10 (66,67)	0,102

n: Olgu sayısı %: Yüzde RDS: Respiratuar Distress Sendromu İVK: İntraventriküler kanama  
\*Ki-Kare Testi

Gebelik ve anne kaynaklı risk faktörleri incelendiğinde, 40 olguda (%85,10) çoğul gebelik, 7 olguda (%14,89) in vitro fertilizasyon (IVF) öyküsü mevcuttu. İki olgunun (%4,25) annesinde erken membran rüptürü, bir olgunun (%2,12) annesinde de korioamnionit öyküsü vardı.

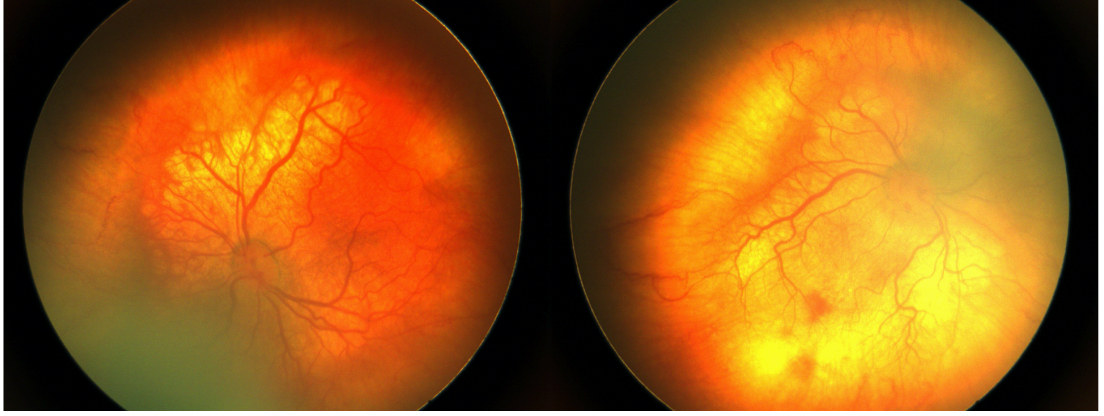
### Muayene Bulguları ve Tedavi Seçimi

Başvuru sırasında 60 gözde (%63,82) Zon 1, 34 gözde (%36,17) zon 2 posteriora “artı” hastalık mevcuttu. Lazer grubunun zon 2 posteriora hastalık yerleşim oranı enjeksiyon grubuna göre daha yüksek bulundu (p=0,016) (Tablo-4). Bir olgunun 2 gözünde (%2,12) başvuruda evre 4a PR tespit edildi. Olguların tümü APPR tanısı konularak 48 saat içinde tedavi edildi.

**Tablo-4:** Grupların zon dağılımı

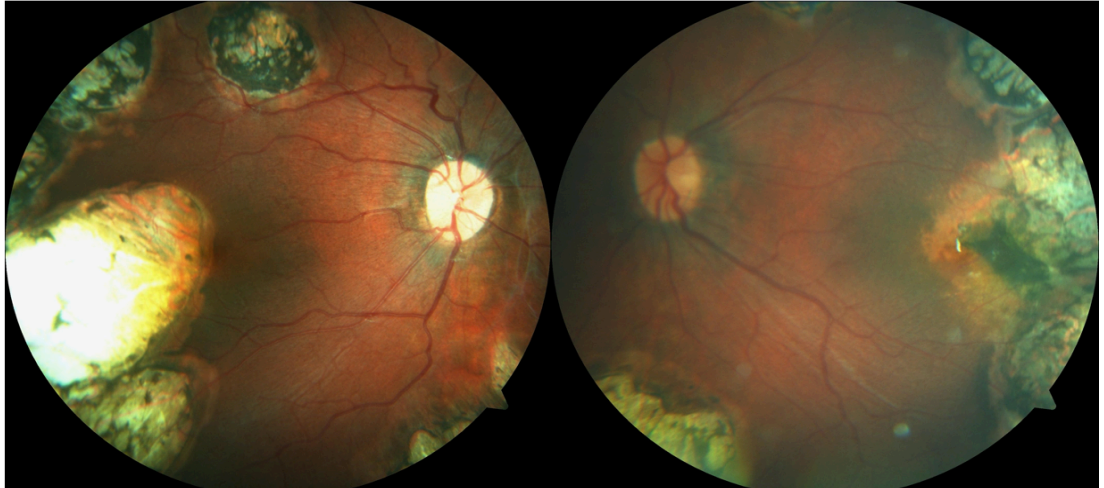
	Lazer n (%)	Enjeksiyon n (%)	p*
<b>Zon 1</b>	36 (56,25)	24 (80,00)	<b>0,016</b>
<b>Zon 2 Posterior</b>	28 (43,75)	6 (20,00)	

n: Olgu sayısı %: Yüzde \*Ki-Kare testi



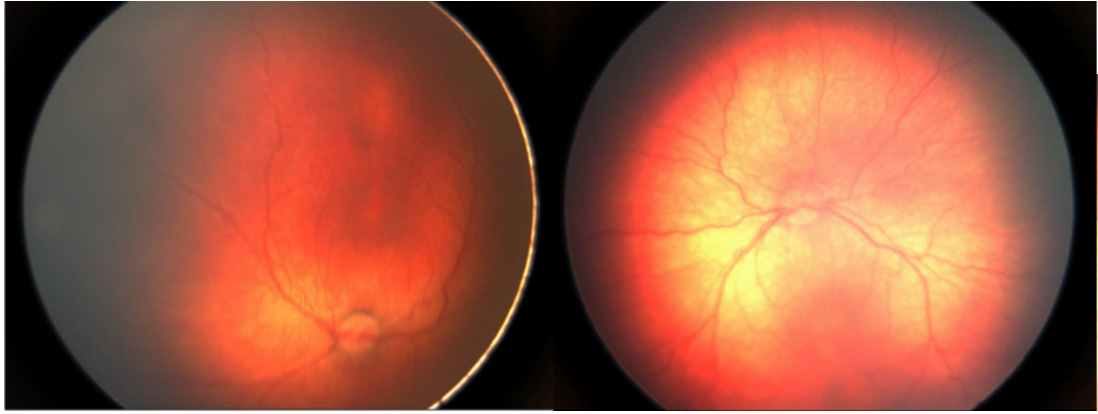
**Şekil-1:** APPR'li bir olgunun sağ ve sol gözünün tedavi öncesi Retcam görüntüsü

Lazer grubunda ortalama şut sayısı  $2581 \pm 526$ 'di. Tedavi sonrası 16 göze (%25,00) sadece ilave lazer gerekti, 2 göze (%3,12) sadece IVB enjeksiyonu yapıldı ve olguların 6'sına (%9,37) hem ek lazer hem de ek enjeksiyon yapıldı. İlk tedavi sonrası toplamda 24 göze (%37,50) ek lazer veya enjeksiyon yapıldı. Lazer grubunda ilk tedavi sonrası ortalama rekürrens süresi  $2,9 \pm 1,2$  haftaydı. İlave lazer yapıldığındaki ortalama şut sayısı  $928 \pm 423,68$ 'di. Tedavi sürecinde 14 göze (%21,87) PPV yapıldı. Bunlardan 8'ine ilk tedavi sonrası direkt PPV gerekti. PPV yapılan 7 gözde fitizis bulbi meydana geldi. Lazer grubunda toplamda 32 göze (%50,00) rekürrens nedeniyle ek tedavi uygulandı. Olgular tedavi sonrası ortalama 3 ay yakın aralıklarla takip edildi.



**Şekil-2:** APPR'li bir olgunun sağ ve sol gözünün lazer tedavisi sonrası fundus görüntüsü

Enjeksiyon grubunda hiçbir göze tekrar IVB enjeksiyonu yapılmadı. Tek enjeksiyon ile 22 gözde (%73,33) PR'de regresyon sağlandı. Sekiz göze (%26,67) ek olarak lazer fotokoagülasyon uygulandı. Enjeksiyon grubundaki ortalama rekürrens süresi  $8,5 \pm 1,7$  hafta olarak tespit edildi. Tedavi sürecinde hiçbir göze PPV gerekmedi ( $p=0,024$ ). Olgular tedavi sonrası ortalama 5 ay yakın aralıklarla takip edildi.



**Şekil-3:** APPR'li bir olgunun sağ ve sol gözünün IVB tedavisi sonrası Retcam görüntüsü

Lazer grubunda enjeksiyon grubuna göre ek tedavi ihtiyacı olan göz sayısı fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo-5). Enjeksiyon grubunda hiçbir göze PPV gerekmemesi ve tedavi edilen gözlerin fitizis bulbiye ilerlememesi de istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo-5).

İki grup rekürrens süresi açısından karşılaştırıldığında, enjeksiyon grubunda daha geç rekürrens olması istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo-6).

**Tablo-5:** Grupların ilave tedavi gereksinimi ve fitizis bulbi oranları

	Lazer n (%)	Enjeksiyon n (%)	$p^*$
İlave lazer	22 (34,38)	8 (26,66)	0,224
İlave enjeksiyon	8 (12,50)	0 (0,00)	<b>0,037</b>
PPV	14 (21,87)	0 (0,00)	<b>0,024</b>
Fitizis	7 (10,93)	0 (0,00)	<b>0,041</b>
Ek tedavi ihtiyacı	32 (50,00)	8 (26,66)	<b>0,001</b>

n: Göz sayısı %: Yüzde \*Ki-Kare Testi

**Tablo-6:** Grupların rekürrens süresi

	<b>Lazer Ort ± SS</b>	<b>Enjeksiyon Ort ± SS</b>	<b>p*</b>
<b>Rekürrens süresi (hafta)</b>	2,9±1,2	8,5±1,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Rekürrens yaşı (hafta)</b>	36,8±1,2	41,0±1,7	

Ort: Ortalama SS: Standart sapma \*Bağımsız T Testi

### **Görme Keskinliği, Refraktif Durum**

Olguların son muayenelerindeki ortalama sferik ekivalanları (SE) lazer grubunda -4,97 Diyoptri (D), enjeksiyon grubunda -1,58 D olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,008) (Tablo-7). SE değerlendirildiğinde lazer grubunda 46 (%80,70) gözde miyopi, 5 gözde (%8,77) emetropi, 6 gözde (%10,52) hipermetropi, enjeksiyon grubunda 16 gözde (%53,33) miyopi, 12 gözde (%40,00) emetropi, 2 gözde (%6,66) hipermetropi tespit edildi. Enjeksiyon grubundaki emetropi oranı lazer grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,03). Miyopi, hipermetropi ve astigmatizm açısından tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Lazer grubundaki hipermetropik olgulardan biri afak (%1,75), biri psödo fakikti (%1,75) ve bunlar PPV cerrahisi geçirmiş olgulardı.

PPV yapılan ve fitizise gitmeyen 7 göz ayrıntılı olarak incelendiğinde, görme keskinlikleri Snellen eşeli ile ortalama 0,42 idi. Fakik 5 gözün ortalama SE'si -7,3 ± 1,90 D'ydi.

Olguların son muayenelerindeki ortalama EİDGK enjeksiyon grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,001) (Tablo-7).

**Tablo-7:** Grupların refraktif durumu ve görme keskinliği

	<b>Lazer Ort ± SS</b>	<b>Enjeksiyon Ort ± SS</b>	<b>p*</b>
<b>Sferik Ekivalan (D)</b>	-4,97 ± 5,12	-1,58 ± 2,85	<b>0,008</b>
<b>EİDGK (Snellen)</b>	0,60 ± 0,32	0,85 ± 0,20	<b>0,001</b>

Ort: Ortalama SS: Standart sapma D: Diyoptri EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği  
\*Bağımsız T Testi

Tedavi gruplarının EİDGK ve SE'leri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kontrol grubunun EİDGK'si istatistiksel anlamlı olarak daha



iyiydi ( $p < 0,001$ ) ve SE'si istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0,001$ ) (Tablo-8,9).

**Tablo-8:** Lazer grubu ile kontrol grubunun sferik ekivalanlarının ve görme keskinliklerinin karşılaştırılması

	<b>Lazer Ort <math>\pm</math> SS</b>	<b>Kontrol Ort <math>\pm</math> SS</b>	<b><math>p^*</math></b>
<b>Sferik Ekivalan (D)</b>	-4,60 $\pm$ 4,75	0,36 $\pm$ 1,38	<b>&lt;0,001</b>
<b>EİDGK (Snellen)</b>	0,63 $\pm$ 0,32	0,98 $\pm$ 0,06	<b>&lt;0,001</b>

Ort: Ortalama SS: Standart sapma mm: Milimetre D: Diyoptri EİDGK: En iyi Düzeltilmiş Görme keskinliği

\*Mann Whitney U Testi

**Tablo-9:** Enjeksiyon grubu ile kontrol grubunun sferik ekivalanlarının ve görme keskinliklerinin karşılaştırılması

	<b>Enjeksiyon Ort <math>\pm</math> SS</b>	<b>Kontrol Ort <math>\pm</math> SS</b>	<b><math>p^*</math></b>
<b>Sferik Ekivalan (D)</b>	-1,49 $\pm$ 3,71	0,36 $\pm$ 1,38	<b>0,002</b>
<b>EİDGK (Snellen)</b>	0,85 $\pm$ 0,20	0,98 $\pm$ 0,06	<b>&lt;0,001</b>

Ort: Ortalama SS: Standart sapma mm: Milimetre D: Diyoptri EİDGK: En iyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

\*Mann Whitney U Testi

Refraktif durumlar detaylı olarak incelendiğinde lazer grubunda 21 gözde (%36,84), enjeksiyon grubunda 6 gözde (%20,00) yüksek miyopi (6 D  $\geq$ ) mevcuttu. 1 D  $\geq$  üzeri astigmatizm lazer grubunda 49 gözde (%85,96), enjeksiyon grubunda 23 gözde (%76,67) vardı. Astigmatik gözlerin %97,20'sinde kurala uygun astigmatizm tespit edildi. Lazer grubunda 36 gözde (%63,15), enjeksiyon grubunda 12 gözde (%40,00) anizometri tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,005$ ) (Tablo-10). Lazer grubunda iki göz arasında 1,5 D  $\geq$  astigmatik fark bulunan 14 göz (%24,56) mevcut iken enjeksiyon grubunda hiçbir olguda astigmatik anizometri yoktu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,003$ ). Her iki grupta 1,5 D ve üzeri anizotropik hiperopik farklılık olan göz yoktu. 2,5 D ve üzeri miyopik anizometri lazer grubunda 12 gözde (%21,05), enjeksiyon grubunda 6 gözde (%20,00) tespit edildi, ancak anlamlı farklılık bulunmadı. Lazer grubunda 18 gözde (%41,86), enjeksiyon grubunda 9 gözde (%31,03) ambliyopi mevcuttu, fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo-10:** Grupların ayrıntılı refraktif durumu

		Lazer n (%)	Enjeksiyon n (%)	p*
Yüksek sferik değer	Miyopi	21 (36,84)	6 (20,00)	0,089
	Hipermetropi	0 (0,00)	0 (0,00)	
Astigmatizm		49 (85,96)	23 (76,77)	0,536
Anizometri		36 (72,00)	12 (40,00)	<b>0,005</b>
Ambliyopik Anizometropik Değer	Miyopi	12 (24,00)	6 (20,00)	<b>0,003</b>
	Hipermetropi	0 (0,00)	0 (0,00)	
	Astigmatizm	14 (28,00)	0 (0,00)	
Ambliyopi		18 (41,86)	9 (31,03)	0,110

n: Göz sayısı %: Yüzde \*Ki-Kare Testi

### **Biyomikroskopik ve Fundoskopik Muayene, Oküler Motilite ve Şaşılık Durumu**

Son muayenede fundoskopik değerlendirme yapılabilen göz sayısı lazer grubunda 57, enjeksiyon grubunda 30 gözdü. Lazer grubunda vitrektomiye gitmeyen tüm olgularda retina yatışıktı, periferik retinada makulaya kadar uzanan lazer skarları mevcuttu, 1 gözde (%1,56) foveal skar görüldü. 6 gözde (%9,37) optik diskte gliosis, 2 gözde (%3,12) makuler çekinti (dragging), 4 gözde (%6,24) optik atrofi, 1 gözde (%1,56) alt majör vasküler arkta katlantı mevcuttu. Enjeksiyon grubunda sadece 1 gözde (%3,33) optik diskte gliosis vardı, diğer tüm olguların fundusları doğal izlendi. Kötü anatomik sonuç lazer grubunda 21 gözde (%32,81), enjeksiyon grubunda 1 gözde (%3,33) tespit edildi. Lazer grubunda kötü anatomik sonuç yüksekliği istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

Olguların şaşılık durumu değerlendirildiğinde 28 gözde (%29,78) şaşılık tespit edildi. Lazer grubunda 16 gözde ezotropeya (%25,00), 6 gözde ekzotropeya (%9,37), enjeksiyon grubunda 4 gözde ezotropeya (%13,33), 2 gözde ekzotropeya (%6,66) tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,426$ ). Lazer grubunda 7 göze (%10,93), enjeksiyon grubunda 1 göze (%3,33) şaşılık cerrahisi yapıldı.

Lazer ve enjeksiyon grupları arasında ortalama AU açısından farklılık yoktu ( $p=0,659$ ). İki grup yaş aralıklarına ayrılarak değerlendirildiğinde de ortalama AU'lar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 11).

**Tablo-11:** Grupların yaş gruplarına göre aksiyel uzunlukları

Aksiyel Uzunluk (mm)	Lazer Ort $\pm$ SS	Enjeksiyon Ort $\pm$ SS	$p^*$
4-6 yaş	22,72 $\pm$ 2,52	22,93 $\pm$ 1,56	0,953
7-8 yaş	22,06 $\pm$ 1,81	21,69 $\pm$ 1,31	0,951
9-11 yaş	23,37 $\pm$ 1,33		***

Ort: Ortalama SS: Standart sapma mm: Milimetre \*Mann Whitney U Testi

Tedavi grupları kontrol grubuyla ortalama AU açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,475$ ). Lazer grubunda kontrol grubuna göre sadece 9-11 yaşları arasındaki ortalama AU değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo-12). Enjeksiyon grubu yaş gruplarına göre ayrıldığında kontrol grubuna göre AU'da istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (Tablo-13).

**Tablo-12:** Lazer-Kontrol grubu AU karşılaştırması

Aksiyel Uzunluk (mm)	Lazer Ort $\pm$ SS	Kontrol Ort $\pm$ SS	$p^*$
4-6 yaş	22,72 $\pm$ 2,52	22,33 $\pm$ 0,89	0,495
7-8 yaş	22,06 $\pm$ 1,81	21,98 $\pm$ 0,94	0,465
9-11 yaş	23,37 $\pm$ 1,33	22,14 $\pm$ 1,16	0,000

Ort: Ortalama SS: Standart sapma mm: Milimetre \*Mann Whitney U Testi

**Tablo-13:** Enjeksiyon-Kontrol grubu AU karşılaştırması

Aksiyel Uzunluk (mm)	Enjeksiyon Ort $\pm$ SS	Kontrol Ort $\pm$ SS	$p^*$
4-6 yaş	22,93 $\pm$ 1,56	22,33 $\pm$ 0,89	0,317
7-8 yaş	21,69 $\pm$ 1,31	21,98 $\pm$ 0,94	0,463
9-11 yaş		22,14 $\pm$ 1,16	***

Ort: Ortalama SS: Standart sapma mm: Milimetre \*Mann Whitney U Test

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Agresif posterior prematüre retinopatisi (APPR), 2005 yılında tanımlanmış olup, tanısı ve tedavisi oldukça zor olabilmektedir. Uzun dönem sonuçları hakkında da literatürde henüz az sayıda çalışma bulunmaktadır.

APPR prevalansının çeşitli çalışmalarda %2,5 ile %30.43 arasında olduğu bildirilmiştir (38,60–62). Bu farklılığın ülkelerin gelişmişlik düzeylerine ve çalışmadaki hasta sayılarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız yılları arasında PR nedeniyle tedavi edilen hastaların %14,97'sini APPR'li olgular oluşturuyordu. Bu oran yüksekliğinin sebebi, bizim de geliştirmekte olan ülkeler içinde olmamız ve bölgemizdeki tek PR tedavi merkezi olmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

DH ve DA düşüklüğünün PR gelişiminde en büyük risk faktörü olduğu hem ET-ROP (22) hem de CRYO-ROP (16) çalışmasında belirtilmiştir. IC-ROP (7) çalışmasında, Drenser ve ark. (41) ve Ahn ve ark. (38) da APPR gelişen bebeklerin, klasik PR'ye göre daha düşük DA (<1000g) ve DH'ye (<30 hafta) sahip olduğunu bildirmişlerdir. TR - ROP çalışmasında (12) ağır PR'de düşük DA ve DH dışında oksijen tedavisi, kan transfüzyonu yapılması ve sepsisin ek risk faktörü olduğu söylenmiştir. Başka birkaç çalışmada (38,63) ise annede korioamnionit varlığı, bebekte düşük nötrofil sayısı da APPR için ek risk faktörü olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda APPR'li olguların ortalama doğum haftası (DH)  $28,4 \pm 1,9$  hafta olup bu sonuç diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (7,38,41). Ancak çalışmamızda ortalama DA  $1119,0 \pm 300$  g olup, diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur (7,38,41). Bunun sebebi çalışmamızdaki olgu sayısının az oluşu ve ülkemizin geliştirmekte olan ülkelere göre olup yenidoğan yoğun bakım şartlarında oksijen tedavisinin disregülasyonu nedeniyle APPR'nin daha yüksek DA'da da görülmesine bağlı olabilir. Olgularımızın tamamında (%100) oksijen tedavisi, %55,3'ünde sepsis öyküsü vardı. Çalışmamızda sadece 1 olguda maternal korioamnionit tespit edildi.

Tandon ve ark. (64) ağır PR'de IVB yapılan olgularda ortalama tedavi haftasının 35 hafta olduğunu belirtmişlerdir. BEAT-ROP çalışması (51) klasik evre 3 PR'nin lazer ve IVB sonuçlarını bildirirse de tüm olgularda hastalık yerleşimi zon-1 (%44,8) ve zon 2 posterior (%55,2)'daydı. Vinekar ve ark. (65) green lazer uyguladığı APPR'li 29 olgunun tamamında zon 1'de hastalık olduğunu ve tedavi haftasını 34 hafta olduğu söylemişlerdir. Chhabra ve ark.'nın (66) APPR ve tip 1 PR'de green lazer ile tedavi ettikleri olguların %17'sinin zon 1, %83'ünün zon 2 olup ortalama tedavi haftasının 36. hafta olduğu ve ortalama 2710 şut lazer tedavisi uygulandığı bildirilmiştir. Gunn ve ark. (60) APPR ve non-APPR'de lazer tedavilerini karşılaştırmış, APPR'de klasik PR'a göre daha yüksek şut miktarı ve ortalama 2967 şut olarak bulunmuştur. Çalışmamızda olguların %68,08'inde zon 1'de, %31,92'sinde zon 2'de hastalık bulunuyordu. Her iki grupta tedavi haftamız ortalama  $34,4 \pm 1,5$  haftaydı. Lazer grubunda ortalama şut sayımız  $2581 \pm 526$  olup bulgularımız diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

BEAT-ROP çalışmasında (51) rekürrens oranı konvansiyonel lazer uygulanmış gözlerde daha fazla olup, rekürrens süresi de lazer uygulanan grupta  $6,2 \pm 5,7$  hafta ve IVB enjeksiyonu yapılan grupta  $16,0 \pm 4,6$  hafta olduğu belirtilmiştir. Tandon ve ark. (64) da IVB enjeksiyonu yapılan olgularda ortalama rekürrens süresini  $9,1 \pm 3,5$  hafta olarak bulmuşlardır. Tong ve ark. (63) APPR'li olgularda ranibizumab enjeksiyonu yapmış ve rekürrens süresini  $7,5 \pm 6,9$  hafta olarak saptamışlardır. Wang ve ark.(67) metaanalizinde APPR'de anti-VEGF ve lazer tedavisini karşılaştırmış, her iki tedavi seçeneğinde de rekürrens oranı ve ek tedavi ihtiyacı gerekliliğini benzer bulmuş, istatistiksel anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Yetik ve ark. (68) APPR'li ve tip-1 PR'li olgularda IVB tedavisinin etkinliğini incelemiş, APPR'li grupta tek enjeksiyonla PR'de gerileme oranını %92 bulmuştur. Üç enjeksiyonda ise %100 gerileme olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda enjeksiyon grubunda tek IVB enjeksiyonu ile %73,3 gerileme sağlanmış, ek tedavi ihtiyacında tekrar enjeksiyon yerine lazer tedavisi uygulanmıştır. Çalışmamızda lazer grubunda rekürrens oranı ve ek tedavi gereken olgu sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0,001$ ). Ayrıca IVB enjeksiyonu yapılmış olguların lazer

tedavisi uygulanmış olgulara göre rekürrens süresi diğer çalışmalarla uyumlu olarak daha ileri haftalardaydı.

Gonzalez ve ark. (69) PR'li bebeklere fundus floresein anjiografi (FFA) çekmiş ve APPR'li olgularda klasik PR'li olgulara göre daha fazla iskemik, avasküler alan tespit etmiştir. Ayrıca Perente ve ark. (70) da FFA'da APPR'li olgularda geç dönemde (90-100. gestasyonel hafta) de avasküler alanlar olduğunu tespit etmişlerdir. Bu yüzden geç dönemde nöksler, ek tedavi ihtiyacı olabileceği için APPR'li hastaların uzun dönem takibi gereklidir. Çalışmamızda geç dönem rekürrens olasılığı nedeniyle olgular lazer tedavisinden sonra ortalama 3 ay, IVB enjeksiyonundan sonra ortalama 5 ay süreyle yakın aralıklarla takip edilmiştir.

PR'de olguların retina dekolmanına ilerleme riski ve PPV ihtiyacı açısından literatür incelendiğinde, Shah ve ark. (42) APPR'de anti-VEGF uygulananlarda RD insidansını lazer tedavisine göre daha düşük bulmuşlardır. Günay ve ark. (71) da APPR'de bevacizumab grubunda hiçbir olguda RD saptamamışlar, ancak lazer tedavisi sonrası 15 gözün 2'sinde RD geliştiğini tespit etmişlerdir. Randomize kontrollü BEAT-ROP çalışmasında (51) da zon 1 ve zon 2 posteriodaki PR'ler için anti-VEGF tedavisiyle dekolman ve PPV ihtiyacı azaldığı ortaya konulmuştur. Azuma ve ark. (48) APPR' tanısıyla PPV yapılan 103 olguyu değerlendirmiş, %56'sında anatomik başarı sağlanmış, %37,8'inin GK Snellen eşeli ile 0,08-0,5 arasında bulunmuştur, kalanında GK'nin daha kötü olduğu bildirilmiştir. Cerrahi başarı fibrovasküler dokunun vitreus bazına ulaşmadan PPV yapılmasına bağlanmıştır. Macor ve ark. (72) APPR'li 10 göze PPV yapmış ve 3 yıllık takiplerinde ortalama GK Snellen ile 0,25 ve ort. SE'leri -11.25 D olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak lazer grubunda 14 göz RD'ye ilerleyerek PPV gerekmiş, enjeksiyon grubunda hiçbir gözde RD gelişmemiştir (p=0,024). PPV yapılan ve fitizis bulbiye ilerlemeyen 7 olgunun ortalama GK Snellen eşeli ile 0,42 düzeyinde olup PPV yapılan olguların %50'sinde literatürle uyumlu anatomik başarı sağlanmıştır.

Harder ve ark. (32) lazer ve IVB yapılan olguları 1 yıllık takipte refraktif açıdan karşılaştırmış, bevacizumab grubunda daha düşük miyopi ve astigmatizm görüldüğünü belirtmişlerdir. Ruan ve ark. (73) spontan gerileyen PR ve APPR ve Tip-1 PR nedeniyle lazer tedavisi yapılmış olguları 1-3 yaşları arasında karşılaştırmış, APPR'li grubu yüksek miyopi ve sferik anizometri açısından yüksek prevalansta bulmuştur. Astigmatizm ve astigmatik anizometri açısından klasik PR ve APPR'li olgularda farklılık saptamamışlardır. Bachu ve ark. (74) APPR'de lazer tedavisi yapılan ve ort. 6.9 yaşta olan olguları refraktif olarak incelemiş, SE sağ gözde ortalama -6,14 sol gözde -5,11 olarak bulmuşlardır. Olguların %89,6'sında astigmatizm, %27,9'unda anizometri, %18,6'sında 2 D ve üzeri anizometri görülmüştür. Yang ve ark. (75) eşik PR nedeniyle lazer yapılan olguları 9 yaşında değerlendirmiş, ortalama SE'nin  $-4.49 \pm 3.76$  D olduğunu belirtmiştir. Ayrıca %93 oranda miyopi, %98 oranda astigmatizma ve %28 oranda yüksek miyopi bulmuşlardır. Geloneck ve ark. (76) BEAT-ROP çalışmasının 2,5 yıl sonunda refraktif analizini yapmış, yüksek miyopi oranı lazer grubunda bevacizumab grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeninin IVB enjeksiyonu sonrasında ön segment gelişiminin normal olup, lazer tedavisi yapılanlarda gecikmesine veya duruyor olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda lazer grubunda ortalama SE  $-4,60 \pm 4,75$  olup miyopi (%80,70) ve astigmatizm (%85,96) görülme oranı yüksekliği diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Anizometri ve astigmatik anizometri de aynı şekilde önceki çalışmalarla uyumlu olarak lazer grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Ağır PR'de anatomik sonucun daha kötü olduğu bilinmektedir, Nicoara ve ark. (77) da lazer tedavisi yapılmış PR'li olguları değerlendirmiş, APPR'de daha fazla makuler çekinti olduğunu tespit etmişlerdir. Arvas ve ark. (78) lazer tedavisi yapılmış APPR'li olguları incelemiş, olguların %86,7'sinde iyi anatomik sonuç alındığını belirtmişlerdir. Shah ve ark. (42) APPR'de enjeksiyon grubunda lazer grubuna göre daha iyi anatomik sonuç alındığını belirtmişlerdir. Blair ve ark. (79) APPR'li 36 göze lazer ve IVB enjeksiyonu tedavisini karşılaştırmış, lazer grubunda %64,3, bevacizumab grubunda %95,4 iyi anatomik sonuca ulaşmışlardır. Çalışmamızda da enjeksiyon grubunda

(%96,67), lazer grubuna (%67,19) göre daha iyi anatomik sonuç elde ettik ( $p<0,05$ ).

Şaşılığın PR'li bebeklerde sık görüldüğü bilinmektedir, ayrıca sıklığı PR şiddeti arttıkça artmaktadır (80–82). Yang ve ark. (75) eşik PR'de lazer tedavisi uygulanan olgularda şaşılık oranının %30 olduğunu belirtmiştir. Frosini ve ark. (83) APPR'de IVB yapılan olguların %10,8'inde şaşılık (ezotrophia) tespit etmişlerdir. Günay ve ark. (71) APPR'de lazer ve enjeksiyon yapılmış olguları karşılaştırmış ve lazer grubunda şaşılık oranını anlamlı yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda da tedavi grubunda şaşılık oranı %29,7 olup, istatistiksel anlamlı fark olmasa da lazer grubunda enjeksiyon grubuna göre daha yüksek oranda şaşılık mevcuttu. Ezotrophia ağırlıklı olarak görülen oküler motilite bozukluğuydu.

McLoone ve ark. (84), Yang ve ark. (75) lazer yapılan ve eşik öncesi PR'li gözleri karşılaştırmış lazer grubunda daha yüksek miyopi tespit etmiş ve aksiyel uzunlukları (AU) arasında istatistiksel anlamlı fark bulmamıştır. Hatta AU'ları lazer grubunun miyopi derecesine göre daha düşük bulunmuştur. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda da, PR'li gözlerde miyopinin normal popülasyonun aksine sadece AU'yla ilişkisi olmadığı, ön kamara darlığı ve lens kalınlık artışına bağlı olabileceği belirtilmiştir (85,86). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer olarak lazer ve enjeksiyon grupları arasında ortalama AU açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak lazer grubunda olup son muayenesi 9-11 yaş arasında yapılan çocukların ortalama AU'ları aynı yaş grubu çocuklara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ).

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları, çalışmanın geriye dönük ve dosya tarama yöntemi ile elde edilmiş olması, non-APRR tedavi grubunun olmaması, IVB tedavisinin yeni olması nedeniyle gruplar arasında yaş ortalamasının farklı oluşudur. Çalışmamızın güçlü yanı ise, literatürde APPR'ye özel olarak lazer ve enjeksiyon tedavisinin uzun dönem sonuçlarını değerlendiren az sayıda çalışma olmasıdır.



Sonuç olarak, APPR'de IVB tedavisi yapılan grubun, lazer grubuna göre daha iyi görme keskinliği, refraktif durum, anatomik ve fonksiyonel başarıya ulaştığını saptadık. Özellikle IVB enjeksiyonu sonrası PPV gerektiren olgu olmamasının önemli ve değerli bir bulgu olduğu kanaatindeyiz. Bu nedenle APPR için intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu lazere göre daha etkili ve tercih edilebilir bir tedavi seçeneğidir. Ancak anti-VEGF ajanların uzun dönem etkileri tam olarak bilinmediğinden, IVB yapılmış olguların daha uzun süre takibine devam edilmesi gereklidir. Daha geniş hasta sayıları ve daha uzun takip süresi ile yapılacak prospektif çalışmalar bu konuda bize daha faydalı bilgiler sağlayacaktır.

## TABLolar VE ŞEKİLLER

**Tablo-1:** Grupların demografik özellikleri

**Tablo-2:** Grupların yaş dağılımı

**Tablo-3:** Grupların risk faktörleri

**Tablo-4:** Grupların zon dağılımı

**Tablo-5:** Grupların ilave tedavi gereksinimi ve fitizis bulbi oranları

**Tablo-6:** Grupların rekürrens süresi

**Tablo-7:** Grupların refraktif durumu ve görme keskinliği

**Tablo-8:** Lazer grubu ile kontrol grubunun sferik ekivalanlarının ve görme keskinliklerinin karşılaştırılması

**Tablo-9:** Enjeksiyon grubu ile kontrol grubunun sferik ekivalanlarının ve görme keskinliklerinin karşılaştırılması

**Tablo-10:** Grupların ayrıntılı refraktif durumu

**Tablo-11:** Grupların yaş gruplarına göre aksiyel uzunlukları

**Tablo-12:** Lazer-Kontrol grubu AU karşılaştırması

**Tablo-13:** Enjeksiyon-Kontrol grubu AU karşılaştırması

**Şekil-1:** APPR'li bir olgunun sağ ve sol gözünün tedavi öncesi Retcam görüntüsü

**Şekil-2:** APPR'li bir olgunun sağ ve sol gözünün lazer tedavisi sonrası fundus görüntüsü

**Şekil-3:** APPR'li olgunun sağ ve sol gözünün IVB tedavisi sonrası Retcam görüntüsü

## KISALTMALAR

**PR:** Prematüre Retinopatisi

**APPR:** Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi

**EİDGK:** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

**AU:** Aksiyel uzunluk

**DH:** Doğum haftası

**DA:** Doğum ağırlığı

**SE:** Sferik ekivalan

**RD:** Retina dekolmanı

**RDS:** Respiratuar Distres Sendromu

**IVF:** İn Vitro Fertilizasyon

**IVB:** İntravitreal Bevacizumab

**BEAT-ROP:** Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity

**CRYO-ROP:** Cryotherapy for Retinopathy of prematurity

**ICROP:** International Classification of Retinopathy of Prematurity

**ET-ROP:** Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

**VEGF:** Vasculer Endothelial Growth Factor

**IGF-1:** İnsulin like Growth Factor–1

**PPV:** Pars Plana Vitrektomi

**D:** Diyoptri

## KAYNAKLAR

1. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1942;40:262-84.
2. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013;74(S1):35-49.
3. Darlow BA. Retinopathy of prematurity: New developments bring concern and hope: Retinopathy of prematurity update. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(8):765-70.
4. Classification of retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol.* 1953;36(10):1333-5.
5. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(8):1130-4.
6. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960.1987;105(7):906-12.
7. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991.
8. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, vd. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* 1991;98(11):1628-40.
9. 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(1):15-23.
10. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, vd. Prenatal Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity Among Very Preterm Infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics.* 2005;115(4):990-6.
11. Gilbert C. Characteristics of Infants With Severe Retinopathy of Prematurity in Countries With Low, Moderate, and High Levels of Development: Implications for Screening Programs. *Pediatrics.* 2005;115(5):e518-25.

12. 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.
13. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, 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;102(12):1711-6.
14. Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, Goldacre MJ, Patel CK. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(6):807-11.
15. Reyes Z, Al-Mulaabed S, Bataclan F, Montemayor C, Ganesh A, Al-Zuhaibi S, vd. Retinopathy of prematurity: Revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. *Oman J Ophthalmol.* 2017;10(1):26.
16. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Preliminary Results. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(4):471.
17. Gupta VP, Dhaliwal U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J. Retinopathy of prematurity — Risk factors. *Indian J Pediatr.* 2004;71(10):887-92.
18. Ashton N. Oxygen and the Growth and Development of Retinal Vessels. *Am J Ophthalmol.* 1966;62(3):412-35.
19. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(5):1217-28.
20. Lukiw WJ, Ottlecz A, Lambrou G, Grueninger M, Finley J, Thompson HW, vd. Coordinate Activation of HIF-1 and NF-κB DNA Binding and COX-2 and VEGF Expression in Retinal Cells by Hypoxia. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2003;44(10):4163.
21. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Gazi University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey, Koc E, Bas AY, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey, Ozdek S, Department of Ophthalmology, Gazi University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey, vd. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Türk Pediatri Arş.* 2019;53:151-60.
22. 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.
23. 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.

24. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye*. 2009;23(11):2137-9.

25. The BOOST II United Kingdom, Australia, and New Zealand Collaborative Groups. Oxygen Saturation and Outcomes in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2094-104.

26. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, Leake RD, Dorey FJ. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics*. 1987;79(4):489-500.

27. Shapiro MJ, Blair MP, Gonzalez JMG. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity (APROP). Kychenthal B. A, Dorta S. P, editörler. *Retinopathy of Prematurity*. Cham: Springer International Publishing; 2017 s. 49-70.

28. Prenner JL, Capone A, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2271-3.

29. Wu W-C, Lin R-I, Shih C-P, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, vd. Visual Acuity, Optical Components, and Macular Abnormalities in Patients with a History of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1907-16.

30. Kaya M, Berk AT, Yaman A. Long-term evaluation of refractive changes in eyes of preterm children: a 6-year follow-up study. *Int Ophthalmol*. 2018;38(4):1681-8.

31. Saunders KJ. Emmetropisation following preterm birth. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(9):1035-40.

32. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Refractive Error Results. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(6):1119-1124.e1.

33. Vijayalakshmi P, Kara T, Gilbert C. Ocular Morbidity Associated With Retinopathy of Prematurity in Treated and Untreated Eyes: A Review of the Literature and Data From a Tertiary Eye-care Center in Southern India. *Indian Pediatr*. 53 Suppl 2:S137-42.

34. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, vd. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;15(6):536-40.

35. Section on Ophthalmology. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2006;117(2):572-6.

36. Nissenkorn I, Kremer I, Gilad E, Cohen S, Ben-Sira I. "Rush" type

retinopathy of prematurity: report of three cases. *Br J Ophthalmol.* 1987;71(7):559-62.

37. Katz X, Kychenthal A, Dorta P. Zone I retinopathy of prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2000;4(6):373-6.

38. Ahn YJ, Hong KE, Yum HR, Lee JH, Kim KS, Youn YA, vd. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye.* 2017;31(6):924-30.

39. Kushner BJ. Retrolental Fibroplasia: II. Pathologic Correlation. *Arch Ophthalmol.* 1977;95(1):29.

40. Schulenburg WE. Variations in the morphology of retinopathy of prematurity in extremely low birthweight infants. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(12):1500-3.

41. Drenser KA, Trese MT, Capone A. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity: Retina. 2010;30:S37-40.

42. Shah PK, Narendran V, Kalpana N. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in large preterm babies in South India. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F371-5.

43. Park SW, Jung HH, Heo H. Fluorescein angiography of aggressive posterior retinopathy of prematurity treated with intravitreal anti-VEGF in large preterm babies. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2014;92(8):810-3.

44. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Bevacizumab Injection. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(8):1000.

45. Dogra M, Katoch D, Gupta A, Sanghi G. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in infants  $\geq 1500$  g birth weight. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(2):254.

46. Jalali S, Kesarwani S, Hussain A. Outcomes of a Protocol-Based Management for Zone 1 Retinopathy of Prematurity: The Indian Twin Cities ROP Screening Program Report Number 2. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(4):719-724.e2.

47. Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone I Retinopathy Of Prematurity: Clinical Characteristics and Treatment Outcomes. *Retina.* 2006;26:S11-5.

48. Azuma N, Ishikawa K, Hama Y, Hiraoka M, Suzuki Y, Nishina S. Early Vitreous Surgery for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(4):636-643.e1.

49. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Risk Factors for Recurrent Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity After Early Vitreous Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(1):10-

15.e1.

50. Li Z, Zhang Y, Liao Y, Zeng R, Zeng P, Lan Y. Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):19.

51. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603-15.

52. Wu W-C, Shih C-P, Lien R, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, vd. Serum Vascular Endothelial Growth Factor After Bevacizumab Or Ranibizumab Treatment For Retinopathy Of Prematurity: *Retina.* 2017;37(4):694-701.

53. Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH, Lefebvre F, Simard M-N, vd. Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20153218-e20153218.

54. Lien R, Yu M-H, Hsu K-H, Liao P-J, Chen Y-P, Lai C-C, vd. Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Retinopathy of Prematurity and Bevacizumab Treatment. *Hartnett ME.* 2016;11(1):e0148019.

55. Photographic Screening For Retinopathy Of Prematurity (PHOTO-ROP) Cooperative Group. The Photographic Screening For Retinopathy Of Prematurity Study (PHOTO-ROP): Study Design and Baseline Characteristics of Enrolled Patients. *Retina.* 2006;26(Supplement):S4-10.

56. Patel RD, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ. Significant Treatment Failure With Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(6).

57. Wu W-C, Yeh P-T, Chen S-N, Yang C-M, Lai C-C, Kuo H-K. Effects and Complications of Bevacizumab Use in Patients with Retinopathy of Prematurity: A Multicenter Study in Taiwan. *Ophthalmology.* 2011;118(1):176-83.

58. Moran S, O'Keefe M, Hartnett C, Lanigan B, Murphy J, Donoghue V. Bevacizumab versus diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2014;92(6):e496-7.

59. Ittiara S, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ. Exudative retinopathy and detachment: A late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2013;17(3):323-5.

60. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Prevalence and outcomes of laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2014;42(5):459-65.

61. 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;22:1192-209.

62. Dwivedi A, Dwivedi D, Lakhtakia S, Chalisgaonkar C, Jain S. Prevalence, risk factors and pattern of severe retinopathy of prematurity in eastern Madhya Pradesh. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(6):819.

63. Tong Q, Yin H, Zhao M, Li X, Yu W. Outcomes and prognostic factors for aggressive posterior retinopathy of prematurity following initial treatment with intravitreal ranibizumab. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):150.

64. Tandon M, Vishal MY, Kohli P, Rajan RP, Ramasamy K. Supplemental Laser for Eyes Treated with Bevacizumab Monotherapy in Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmol Retina.* 2018;2(6):623-8.

65. Vinekar A, Jayadev C, Mangalesh S, Kumar AK, Bauer N, Capone A, vd. Comparing The Outcome Of Single Versus Multiple Session Laser Photoablation Of Flat Neovascularization In Zone 1 Aggressive Posterior Retinopathy Of Prematurity: A Prospective Randomized Study. *Retina.* 2015;35(10):2130-6.

66. Chhabra K, Kaur P, Singh K, Aggarwal A, Chalia D. Outcome of solid-state 532 nm green laser in high-risk retinopathy of prematurity at a tertiary care centre in India. *Int Ophthalmol* 2017.

67. Wang S-D. Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(5):806-15.

68. Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoglu 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.

69. Garcia Gonzalez JM, Snyder L, Blair M, Rohr A, Shapiro M, Greenwald M. Prophylactic Peripheral Laser And Fluorescein Angiography After Bevacizumab For Retinopathy Of Prematurity: *Retina.* 2018;38(4):764-72.

70. Perente I, Eris E, Seymen Z, Cevik SG, Bekmez S. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Treated with Intravitreal Bevacizumab: Late Period Fluorescein Angiographic Findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(6):1141-6.

71. Gunay M, Celik G, Gunay BO, Aktas A, Karatekin G, Ovali F. Evaluation of 2-year outcomes following intravitreal bevacizumab (IVB) for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(5).

72. Macor S, Pignatto S, Capone A, Piermarocchi S, Lanzetta P. Lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity in infants with aggressive-

posterior ROP: Anatomic and functional results. *Eur J Ophthalmol.* 2020;1120672120946938.

73. Ruan L, Shan H-D, Liu X-Z, Huang X. Refractive Status of Chinese with Laser-Treated Retinopathy of Prematurity: *Optom Vis Sci.* 2015;92:S3-9.

74. Bachu S, Narendran V, Kalpana N, Shah P, Ramakrishnan M, Sadat B. Long term refractive and structural outcome following laser treatment for zone 1 aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Oman J Ophthalmol.* 2014;7(3):116.

75. Yang C-S, Wang A-G, Shih Y-F, Hsu W-M. Long-term biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age: *ACTA OPHTHALMOLOGICA* 2012. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2013;91(4):e276-82.

76. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, vd. Refractive Outcomes Following Bevacizumab Monotherapy Compared With Conventional Laser Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1327.

77. Nicoara S-D, Cristian C, Irimescu I, Stefanut A-C, Zaharie G. Diode Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: Outcomes After 7 Years of Treatment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013.

78. Arvas S, Akar S, Sarıcı A, Uçar D. Erken doğmuş bebeğin arka yerleşimli ağır retinopatisinde diod lazer fotokoagülasyon sonuçlarımız. *Türk Pediatri Arş.* 2012;47(4):257-9.

79. Blair M, Gonzalez JG, Snyder L, Schechet S, Greenwald M, Shapiro M, vd. Bevacizumab or laser for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8(4):243.

80. Kushner BJ. Strabismus and Amblyopia Associated With Regressed Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(2):256-61.

81. Laws D, Shaw DE, Robinson J, Jones HS, Ng YK, Fielder AR. Retinopathy of prematurity: A prospective study. Review at six months. *Eye.* 1992;6(5):477-83.

82. Sahni J. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(2):154-9.

83. Frosini S, Franco F, Vicini G, Nicolosi C, Varriale G, Dani C, vd. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a single-center retrospective review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;1-6.

84. McLoone EM, O'Keefe M, McLoone SF, Lanigan BM. Long-Term Refractive and Biometric Outcomes Following Diode Laser Therapy for Retinopathy of Prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006;10(5):454-9.
85. Garcia-Valenzuela E, Kaufman LM. High Myopia Associated With Retinopathy of Prematurity Is Primarily Lenticular. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2005;9(2):121-8.
86. Connolly BP, Ng EYJ, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. *Ophthalmology*. 2002;109(5):936-41.

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve öğrenim sürecimde kıymetli bilgi, tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Meral Yıldız'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktaran sayın hocalarım Prof. Dr. Mehmet Baykara, Prof. Dr. Ahmet Tuncer Özmen, Prof. Dr. Ahmet Âli Yücel, Prof. Dr. Selim Doğanay, Doç Dr. Özgür Yalçınbayır, Doç. Dr. Berna Akova, Doç. Dr. Sertaç Argun Kıvanç, Doç. Dr. Esin Söğütlü Sarı ve Uzm. Dr. Gamze Uçan Gündüz'e şükran ve minnetlerimi sunarım. Hayatımın her alanında maddi manevi her türlü desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Enver Çalışkan'a; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve ameliyathanedeki hemşire, teknisyen, sekreter, personel olmak üzere tüm Uludağ Göz Ailesi'ne ve her zaman sevgisini ve desteğini arkamda hissettiğim aileme çok teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

08/03/1991 tarihinde İsviçre - Baar'da doğdum. İlk öğrenimimi, ortaokulu ve liseyi Özel Envar Koleji'nde tamamladım. 2009 yılında başladığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2015 yılında mezun oldum. 10/2015-02/2016 tarihleri arasında İğdır Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde görev yaptım. 2015 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ihtisasını kazandım. 03/2016 tarihinden bu yana Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.