



Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği prematüre retinopatisi uzlaşısı rehberi

Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the
retinopathy of prematurity

Esin Koç¹, Ahmet Yağmur Baş², Şengül Özdek³, Fahri Ovalı⁴, Hikmet Başmak⁵

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Cite this article as: Koç E, Yağmur Baş A, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S151-S160.

Öz

Prematüre retinopatisi erken doğan bebeklerde retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen fizyopatolojik bir durumdur. Ülkemizde yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı çok daha küçük prematüre bebeklerin yaşama şanslarının artması görme sorunlarına ve körlüğe neden olabilen prematüre retinopatisinin daha sık bir sorun olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Prematüre retinopatisinin erken tanınması, zamanında ve uygun şekilde tedavisi görme kaybını engelleyerek çocuğun gelişimsel sürecine katkıda bulunmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Prematüre retinopatisinin ciddi medikolegal sorunlara da neden olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Oksijen, prematürite, retinopati, yenidoğan

Abstract

Retinopathy of prematurity is a physiopathologic condition that occurs in relation with abnormal proliferation in retinal vessels in premature babies. Its exact pathogenesis is not known. In our country, increased chance of survival in premature babies with much younger gestational age and much lower birth weight in parallel to developments in neonatal care causes retinopathy of prematurity which leads to vision problems and blindness to emerge as a more frequent problem. Early diagnosis and timely and appropriate treatment of retinopathy of prematurity contributes to the developmental process and increases quality of life by preventing vision loss. It should be kept in mind that retinopathy of prematurity may also lead to serious medicolegal problems.

Keywords: Oxygen, prematurity, retinopathy, newborn

Giriş

Ulusal düzeyde prematüre retinopatisi (ROP) tanı ve tedavi rehberinin amacı yenidoğan yoğun bakım birimlerinde izlenen ve risk altında olan prematüre bebeklerde ROP tanısı, tedavisi, izlemi ve korunması ile ilgili olarak ülkemiz koşulları ve bilimsel veriler ışığında öneriler sunmaktır.

Epidemiyoloji

Prematüre retinopatisi sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, yenidoğan yoğun bakım birimlerinin özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde ROP ağırlıklı olarak 28 haftanın altında doğan pretermilerin sorunuyken, gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar ağır ROP geliştiği bildirilmektedir.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ahmet Yağmur Baş E-posta / E-mail: dryagmur06@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01815

Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %8,2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde ROP sıklığı %13,3, ileri evre ROP binde 4 olarak saptanmıştır. Gebelik yaşı (GY) 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, doğum ağırlığı (DA) >1 500 g olan 41 bebekte ve DA>2 000 g olan üç bebekte ileri evre ROP bulunmuştur.

Çalışmanın sonuçları; ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve GY daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP geliştiğini göstermiştir (1).

Risk etmenleri

Prematüre retinopatisinin gelişiminde pek çok etiyolojik etmen düşünülmüşse de en iyi bilinen risk etmeleri DA ve GY'nin düşük olmasıdır. Özellikle 1 000 g altında ve 28 haftadan erken doğan bebeklerde belirgin olarak arttığı bilinmektedir (Tablo 1) (1-4).

Patogenez

Retina gebeliğin fekdasyondan sonra yaklaşık 16. haftasına kadar avaskülerdir. Bu dönemde gelişen lens ve ön segmenti hyaloid arter besler. Hyaloid arter başlangıçta hiçbir yan dal vermediği için gelişmekte olan retina koroid damarlarından difüzyonla beslenir. Fetus-ta retinal damarların gelişimi gebeliğin 15-18. haftasında başlar. Retinal damarlar optik diskten periferine doğru

Tablo 1. Prematüre retinopatisi gelişiminde başlıca risk etmenleri

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması
Oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu
Hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuvar problemler
Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni
Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz
Bir haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi
Bronkopulmoner displazi
Sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları
İntrakraniyal kanama
Kan transfüzyon sayısı, kan değişimi
Hiperglisemi/insülin kullanımı
Prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı
Çoğul gebelik

gelişir ve vaskülarizasyon nazal retina da yaklaşık olarak 36. temporal retina da 40. haftalarda tamamlanır. Bu nedenle prematüre bebeklerde doğum anında retina tam vaskülarize olmayıp, doğumdaki GY'ye göre genişliği değişen periferik avasküler zon vardır. Vaskülarizasyonun tamamlanması postmenstrüel (PM) 48-52. haftaya kadar gecikebilir (5).

Prematüre retinopatisinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte iki aşamalı bir süreçte geliştiği düşünülmektedir. Prematüre doğan bebekte intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyon herhangi bir hasarlandırıcı etkiyle duraklar. Uzamış hiperoksi, asfiksi, hipotermi, asidoz ve E vitamini eksikliği gibi etmenler ilk hasarlanmanın olası nedenleri arasındadır (2).

Prematüre retinopatisinin erken döneminde (Faz I) hiperoksi nedeniyle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve eritropoetin baskılanması, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) yokluğu, postnatal büyümenin iyi olmaması normal vasküler gelişimi inhibe eder (2, 4).

Retina ise gelişimini sürdürmeye devam eder, fakat vaskülarizasyonu bozulduğu için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik hale gelir. Retinanın karşılaştığı hipoksi 2. fazı başlatır. Hipoksinin tetiklemesiyle VEGF, eritropoetin, IGF-I gibi mediyatörlerin düzeylerinde artış olur ve neovaskülarizasyon başlar. Neovaskülarizasyon vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Yeni oluşan damarlar retina içinde kümeleme yapabilir ve hızla kalınlaşan ridge (sırt) dokusu oluşabilir. Neovaskülarizasyon, sızıntı ve ödem oluşumuna ve görme kaybına yol açan retina dekolmanına neden olabilir (4-6).

Sınıflandırma

Hastalığın sınıflandırılması "International Classification of Retinopathy of Prematurity" (ICROP) göre aşağıda sunulmaktadır (5, 7, 8).

Yerleşim durumu (Zon): Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu üç bölgeye ayrılmaktadır.

- Zon 1: Göz arka kutbunun santral zonu. Yarı çapı optik sinir-maküla mesafesinin iki katı olan dairesel alan
- Zon 2: Yarı çapı optik sinir-nazal ora serrata mesafesi kadar olan dairesel alan
- Zon 3: Temporal alandaki hilal şeklindeki bölge

Evre (vasküler proliferasyon derecesi): Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak 5 evreye ayrılmaktadır.

Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı

Evre 2: Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı

Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

Evre 4A: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu yok)

Evre 4B: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu var)

Evre 5: Total retina dekolmanı

Yayılım: Retinal yüzey saat kadranına benzer şekilde 30°'lik sektörlere bölünür. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı saptanabilir. Sektörler arasında hastalığın evreleri değişiklik gösterebilir.

“Plus” ya da “artı” hastalık: Retinanın arka kutbunda arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon olması olarak tanımlanmaktadır. “Artı” hastalık varlığı ROP'un ağırlığının bir göstergesidir ve vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonlarında azalma ile birlikte olabilir.

Preplus hastalık: “Artı” hastalığı tanımlamak için yeterli düzeyde dilate ve kıvrılmış damar yapısı

Eşik hastalık (threshold): Zon I ya da zon II'de evre 3 ve “artı” hastalık varlığında, 5 ardışık saat kadranı ya da ardışık olmayan 8 saat kadranında tutulum olarak tanımlanır.

Eşik öncesi hastalık (pretreshold):

Zon I'de eşik hastalık olmayan herhangi bir evrede ROP
Zon II'de evre 2 ROP ve “artı” hastalık

Zon II'de evre 3 ROP

Zon II'de eşik hastalıktan daha az sektör tutulumlu evre 3 ROP ve “artı” hastalık

Yüksek riskli eşik hastalık

Zon I'de herhangi bir evrede “artı” hastalık

Zon I'de evre 3 ROP (“artı” hastalık var ya da yok)

Zon II'de evre 2 ya da evre 3 ROP ve “artı” hastalık

Ciddi ROP Evre 3 ve üzeri ya da “artı” hastalığın olduğu durumlarıdır. Agresif posterior ROP (APROP) ise hızlı ilerleyen şiddetli bir ROP formudur. Tedavi edilmediğinde hızla evre 4 ve 5'e ilerlemektedir. Daha önceden “Rush Disease” olarak tanımlanmış olan tablodur ve 2005'te APROP olarak tekrar tanımlanmıştır. Bu gözlerde, “artı” hastalığı 4 kadranda ve periferik alandaki

hastalık ile orantısız düzeyde belirgindir, zon I ya da posterior zon II hastalık olmakla birlikte sınırları tam ayırt edilemeyebilmektedir. Evresini saptamak zor olabilmektedir.

Sınırlarda düz neovaskülarizasyon olabilmekte ve yüzeyden kabarık olmadığı için tanı atlanabilmektedir. Bu hastalığın bir başka özelliği ise standard olarak izlenen evre 1 den 3'e ilerleme yolunu takip etmeksizin evre 4-5'e ilerleyebilmesidir. Agresif posterior ROP tanısı konulduğunda vasküler proliferasyon evreleri açısından bir sınıflamaya tabi tutulmadan derhal tıbbi girişimlere başlanmalıdır.

Klinik seyir

Prematüre retinopatisinin seyri postnatal yaştan ziyade PM yaş ve hastalığın yeri ile ilişkilidir. Postmenstrüel 30–32. haftada başlayabileceği gibi tipik olarak 34. haftada başlar. 40–45. gebelik haftalarına kadar düzensiz ilerler, çoğunlukla kendiliğinden düzelir. Doğum ağırlığı ≤ 1 250 g olan bebeklerin üçte ikisinde ROP gelişirken, bunların yaklaşık %6'sında ciddi hastalık nedeniyle tıbbi girişim gerekir (9-12).

Prematüre bebeklerin oftalmolojik izlemi

Tanı ve tarama

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2013 önerilerine göre DA ≤ 1 500 g ya/ya da GY ≤ 30 hafta doğan tüm bebekler ile GY 30 haftadan büyük, DA 1 500–2 000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (13).

Ülkemiz için önerimiz ise; GY ≤ 32 hafta ya da DA ≤ 1 500 g doğan tüm bebekler ile GY > 32 hafta ya da DA > 1 500 g olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış ya da “bebeği izleyen klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü” preterm bebeklerin taranması uygundur. Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi GY 27 haftadan küçük olan bebeklerde PM 30-31. haftada, ≥ 27 haftada doğan bebeklerde ise postnatal dördüncü haftada yapılmalıdır (Tablo 2) (13). Prematüre retinopatisi muayene takviminde PM yaş (gestasyonel yaş+kronolojik yaş) kullanılır (14).

Muayene ve dikkat edilecek noktalar

Retina muayenesi “ROP konusunda yetkin ve yeterli olan bir oftalmolog” tarafından kapak spekulumu takıldıktan sonra binoküler indirekt oftalmoskop ile 20 ve

Tablo 2. Gebelik yaşına göre ilk prematüre retinopatisi muayenesi zamanı (13)

Gebelik yaşı (hafta)	İlk muayene zamanı (hafta)	
	Postmenstrüel	Kronolojik
22 ^a	31	9
23 ^a	31	8
24 ^a	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32 ^b	36	4

^aGebelik yaşı 25 hafta altında bebeklerde postmenstrüel 31 hafta beklenmeden postnatal altı hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.

^bGebelik yaşı 32 hafta üzerinde olan bebeklerde ilk muayene postnatal dört hafta tamamlandığında yapılır.

28 dioptrilik lens kullanılarak yapılır. Muayene esnasında bebek sırtüstü yatar pozisyonunda olmalıdır. Bebek hospitalize edildiği sürece muayenenin yenidoğan birimi içinde ve yoğun bakım doktorlarının eşliğinde hasta monitorize edilerek yapılması idealdir.

Aileler ROP muayene ve izlemi konusunda sözel ve yazılı olarak bilgilendirilir. İlk muayene öncesi ailelerden onam/rıza alınmalıdır. Rıza vermeyen ailelerde bebeğin yaşam hakkı en yüce hak olduğu temeliyle hukuksal işlem için mahkemeden izin alınmalıdır. Prematüre retinopatisi muayenesi için konsültasyon istenen tarih konsültasyon kağıdında belirtilmelidir. Prematüre retinopatisi muayenesi yapan oftalmologun adı ve muayene tarihi belgelerde bulunmalıdır. Oftalmolog muayene notlarında ayrıntılı olarak zon, evre, yayılım ve “artı” hastalık olup olmadığını yazmalı, tedavi planını ve bir sonraki muayenenin tarihini belirtmelidir.

Retina ve vitreusun görülebilmesi için pupil dilate edilmelidir. Pupilin iyi dilate edilmesi periferik retinanın muayene edilebilmesini sağlar ve ROP’un evrenmesini kolaylaştırır (15, 16). Muayeneden 1 saat önce midriyazis işlemine başlanır. Önerimiz; 5 dakika ara ile 2-3 kez birer damla %2,5’luk fenilefrin ve %0,5’lik tropikamid ile pupilla genişletilmesidir. Son damladan sonra 45-60. dakika genellikle pupilla dilatasyonunun en iyi olduğu zamandır.

Pupillerin iyi dilate olmadığı durumlarda midriyatik damlalar tekrarlanır ve bu işlem daha fazla yan etkiye neden olabilir. Ancak ciddi ROP olan hastalarda pupillerin iyi dilate olmayabileceği akılda tutulmalıdır.

Gözün manipülasyonu ve kullanılan damlalara bağlı bradikardi, taşikardi, kardiyak aritmi, apne, desatürasyon, hipertansiyon, kusma, gastrik residü, geçici paralitik ileus ve nadiren ölüm olabilir (15, 16).

Midriyatik damlalar gözün etrafındaki deriden, korneadan, konjunktivadan, nazal mukozadan ve nazolakrimal kanaldan absorbe edilebilir. Emilimin azaltılması yan etki risklerini azaltır. Göz damlalarının yan etki riskini azaltılmak için küçük damlalar şeklinde uygulama, gözün etrafına sıızan ilacın silinmesi ya da damla uygulandıktan sonra göz kapağının kapatılması, damla sonrası lakrimal keseye, iç kantusa 2 dakika parmakla basarak sistemik emilimin azaltılması, ilaç tekrarını önlemek için muayenenin zamanında yapılmasına özen gösterilmesi gibi önlemler uygulanabilir.

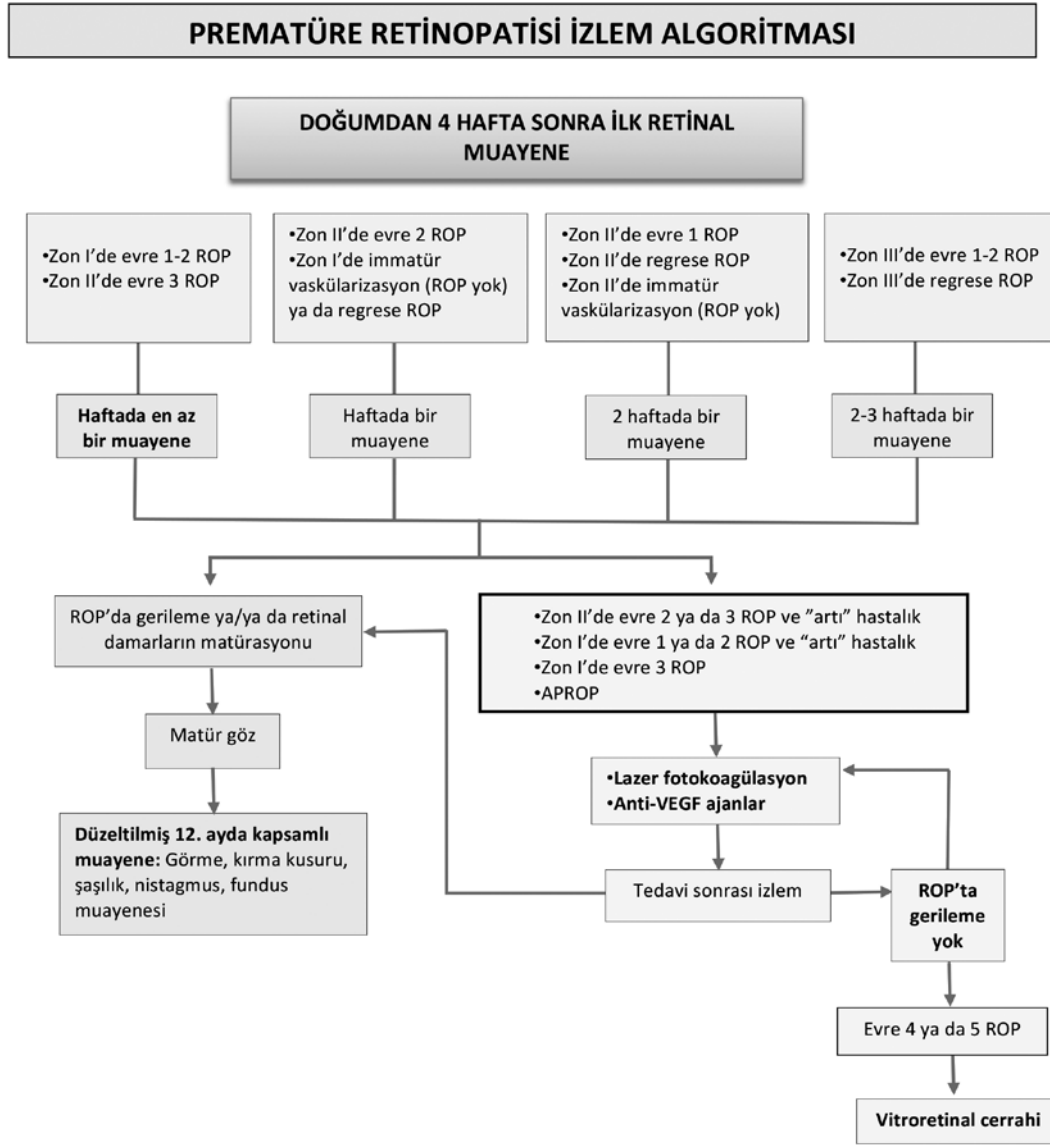
Prematüre retinopatisi muayenesi ve özellikle spekulum kullanılması ağırlı bir işlemdir. Topikal anestezi altında ve mümkünse sedasyon sağlamak önemlidir (17, 18, 19). Topikal anestezi için önerimiz: Proparokain hidroklorid (%0,5) her iki göze muayeneden 3-5 saniye önce 1 damla uygulanır. Etkisi 15-20 dakika kadar sürer.

Muayene esnasında bebeğin bir hemşire tarafından başı ve kolları sabitlenecek şekilde tutulması, bebeğin el ve ayağına nazikçe fleksiyon postürü verilmesi ya da gevşek bir şekilde kundaklama yapılması önerilir. Muayene esnasında ve sonrasında emzik, anne sütü ya da oral sukroz verilmesi ağrıyı azaltmada faydalıdır.

Göz muayeneleri enfeksiyöz konjonktivit ve sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. Oftalmologlar her muayene öncesi ellerini uygun bir şekilde yıkamalı ve tüm hijyenik kuralara uymalıdır. Her hasta için steril göz kapağı spekulumu ve sklera indentörü kullanılır. Muayenede kullanılan ekipmanın dezenfeksiyonu için otoklav kullanılmalıdır (20).

İzlem

Prematüre bebeğin ROP açısından izlem şeması ilk muayenedeki bulgulara göre şekillendirilir. İlk muayenede retinopati geliştiği saptanırsa hastalığın şiddetine ve ilerleme hızına göre izlem takvimi oluşturulur. Retinal vaskülarizasyon zon III’de ise 2-3 haftada bir, zon II’de ise en az 2 haftada bir muayene tekrarlanır. Zon



Şekil 1. Prematüre retinopatisi izlem algoritması

ROP: Prematüre retinopatisi

I'de ise ilerleme gösterip göstermediğine göre haftada en az bir kez muayene ile izlenir. Tarama muayeneleri ROP gerileyene kadar ya da tam retinal damarlanma tamamlanıncaya kadar devam eder (21, 22).

Günümüzde dijital ortamda retina görüntüleri alabilen cihazlar kullanıma girmiştir. İzlemin sonlandırılması ve tedavi kararı binoküler oftalmoskop ile muayene sonucuna göre alınmalıdır. Dijital fotoğraf görüntüsü alan ve kaydeden cihazların sensitivitesi, avantajları ve kullanma girmesinin değerlendirilmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır (13, 15). Prematüre retinopatisi için izlem algoritması şekil 1'de verilmiştir. Algoritma bir öneri niteliğindedir. Bebeği izleyen hekim hastalık bulgularına göre izlem sıklığını belirler.

Tarama muayenelerinin sonlandırılması

Prematüre retinopatisi saptanmamış bebeklerde retinal damarlar zon III'e ulaştıktan sonra görmeyi tehdit edici ROP gelişme riski çok azdır. Ancak retinal damarların zon III'e ulaştığını saptamak kolay olmamakla birlikte retinal vaskülarizasyon tamamlandığında izlem muayenesinin sonlandırılma kararı verilmelidir. Aşağıda tarama muayenelerinin sonlandırılabilceği durumlar belirtilmiştir (14).

- Tam retinal vaskülarizasyon (Bu ölçüt özellikle anti-VEGF ajan alan hastalarda daha da önemlidir.)
- Daha önceki tarama muayenelerinde zon I ya da II ROP saptanmamış ve retinal vaskülarizasyonun zon III'e ulaştığı olması (eğer oftalmalok zon ko-

nusunda şüpheliyse ya da bebek PM 35 haftadan küçük ise tekrar muayeneleri önerilir.)

- Daha önceki tarama muayenelerinde eşik öncesi ya da daha kötü bir ROP saptanmamış ve PM 45 haftaya ulaşmış bebekler
- Regrese (gerilemekte) olan ROP; reaktivasyon ya da progresyon gösterme riski taşıyabilecek anormal vasküler doku olmaması

Tedavi

Durdurucu tedavi

Lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Tedavide amaç avasküler periferik retina alanlarının ablasyonudur. Bu işlem diod lazer fotokoagülasyon ile gerçekleştirilir. Lazer tedavisi, ROP gelişen damarların üzerine değil, bu damarların önündeki tüm avasküler alanlara uygulanır. Retinal ablasyon tedavisi “eşik hastalık” ve yüksek riskli “eşik öncesi” hastalıkta endikedir (13, 23).

Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyon ölçütleri çok merkezli “Early Treatment for Retinopathy of Prematurity” (ETROP) çalışma grubu tarafından belirlenmiştir. Bu ölçütlerde yüksek risk taşıyan eşik öncesi ROP bulguları da dikkate alınmıştır (13, 24). Erken tedavinin görme keskinliğini artırdığı ve olumsuz yapısal sonuçları azalttığı bildirilmiştir. Agresif posterior ROP olgularında mümkün olan en kısa süre içerisinde, agresif olmayan durumlarda ise 48-72 saat içerisinde tıbbi girişimlere başlanmalıdır (25). “Early Treatment for Retinopathy of Prematurity” ölçütlerine göre tedavi gerektiren durumlar şunlardır:

- Zon I’de evre 1 ya da evre 2 ROP ve “artı” hastalık
- Zon I’de evre 3 ROP
- Zon II’de evre 2 ya da evre 3 ROP ve “artı” hastalık

Lazer tedavisi sonrası ağrı, apne, bradikardi, kemozis, vitreus içi hemoraji, enfeksiyon, iris ve lens yanıkları, katarakt, posterior sineşi, glokom, görme keskinliğinde ve sıklıkla görme alanında azalma görülebilir. Katarakt diod lazer tedavisi uygulanan vakalarda argon lazer tedavisi uygulanan vakalara göre daha az görülür. Özellikle APROP vakalarında uygulanan yoğun lazer sonucu ender olarak hipotoni ile seyreden ön segment iskemisi de gelişebilir. Bu komplikasyon gözün kaybına yol açabilecek ciddi bir sorundur (26).

Lazer tedavisine rağmen bazı hastalarda retina dekolmanı gelişerek evre 4’e ilerleme ortaya çıkabilir. Vitreus hemorajisi olan ya da vitreus içinde beyaz fibröz yapının oluştuğu durumlarda retinal ayrılma riski artar (27).

Anti-VEGF ajanlar

Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) ve Aflibercept (Eylea®), anti-VEGF ajanlar olup ROP tedavisinde alternatif bir yöntemdir. İntravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Anti-VEGF ajanlar erişkinlerde birçok retinal vasküler patolojide kullanılmakla birlikte en sık makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklıkları ve prematürelde ROP tedavisinde kullanılmaktadır (28, 29).

Lazer fotokoagülasyon ROP tedavisinde altın standart olmakla birlikte, anti-VEGF ajanların daha kolay uygulanması, hızlı cevap alınması, korneanın opak, vitreusun bulanık olduğu ve pupillanın dilate olmadığı durumlarda kullanılabilmesi, görme alanında daralma olmaması avantajlarıdır (30-32). Olası dezavantajları ise serum VEGF düzeylerinde geçici düşme, beyin, akciğer ve böbrek hasarıdır (33, 34). Ayrıca normal retinal vaskülarizasyonu bozabilir. En düşük etkin dozu bilinmemekle birlikte genellikle yetişkinde kullanılan dozun yarısı uygulanmaktadır (Bevacizumab: 0,675mg/0,025 mL, Ranibizumab: 0,25mg/0,025 mL).

Bevacizumab ve lazer fotokoagülasyonun karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada PM 54. haftada zon I’de evre 3 ROP ya da posterior zon II ROP’ların tedavisinde bevacizumab kullanımı sonrası rekürrens ve yapısal anormalliklerin (retinal ayrılma, maküler ektopi) daha az olduğu bildirilmiştir (30).

Lazer tedavisi sonrası cevapsızlık ortalama 2-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Bevacizumab tedavisi sonrası ise geç rekürrensler bildirilmektedir bu nedenle bevacizumab tedavisi sonrası izlemlerin daha uzun süreli yapılması gerektiği bildirilmiştir (35, 36). Anti-VEGF uygulanmış bebeklerde periferik retinal vaskülarizasyon çok yavaşlamaktadır. Bu bebeklerde periferik vaskülarizasyon tamamlanana kadar izlem önemlidir ve 2-3 yaşına kadar sürebilir. Geç dönemde olası aktivasyonlar da bildirildiğinden izlemler ihmal edilmemelidir. Büyümüş bir bebeğin periferik retina muayenesi zor olabileceğinden genel anestezi altında muayene gerekebilir. Hastalık anterior zon 2 ye ulaştıktan sonra kalan avasküler alanlara lazer uygulanmak suretiyle bu uzayan izlemlere son vermek uygun bir yaklaşım olabilir (37).

Anti-VEGF’lerle ilgili tüm bu bilinmeyenlere rağmen bu ajanların kullanımının ön planda tutulabileceği klinik durumlar aşağıda sıralanmıştır:

- Zon I ya da posterior zon II’de ROP
- Agresif posterior ROP varlığı

- Makülanın halen vaskülarize olmadığı (immatür maküla) durumlar: Makülanın lazer tedavisinden kaçınmak için
- Retinanın görülmesini zorlaştıracak durumları varlığı: Pupil dilatasyonunun yetersiz olması, korneal opasite, vitreusun hemorajik/bulanık olduğu durumlar
- Genel durumu lazer tedavisini kaldıramayacak kadar sorunlu olan bebekler

Amerikan Pediatri Akademisi, bevacizumabın zon I evre 3 ROP + "artı" hastalıkta düşünülebileceğini ancak dozu, optimal zamanlaması, güvenliği ve etkinliği konusunda ileri çalışmalara gereksinim olduğunu vurgulamıştır (13). Ayrıca, prematüre bebeklerde kullanımı için "Food and Drug Administration" (FDA) ve TC Sağlık Bakanlığı onayları yoktur. Tedavi öncesi ailelerden mutlaka yazılı onam alınmalıdır.

Cerrahi girişim

Prematüre retinopatisi subtotal ya da total dekolmana (evre 4, evre 5) ilerlerse retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için vitreoretinal cerrahi girişimler yapılır.

Vitrektomi, vitreusun cerrahi olarak uzaklaştırılmasını takiben retina üzerinde traksiyona neden olan fibrovasküler dokunun eksizyonudur. Retinanın rahatlatılması ve tekrar yatışmasını sağlayan bir tekniktir. Retinanın çok anteriora sürüklendiği durumlarda, retinal yatışmayı sağlamak için bazen lens feda edilebilir. Tedavi başarılı olsa bile birçok hastada zayıf görme ya da kör-

lük gelişebilir. Evre 4A'da gerek anatomik gerek görme fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar alınabilirken, evre 4B ya da evre 5 te başarı oranları çok düşüktür.

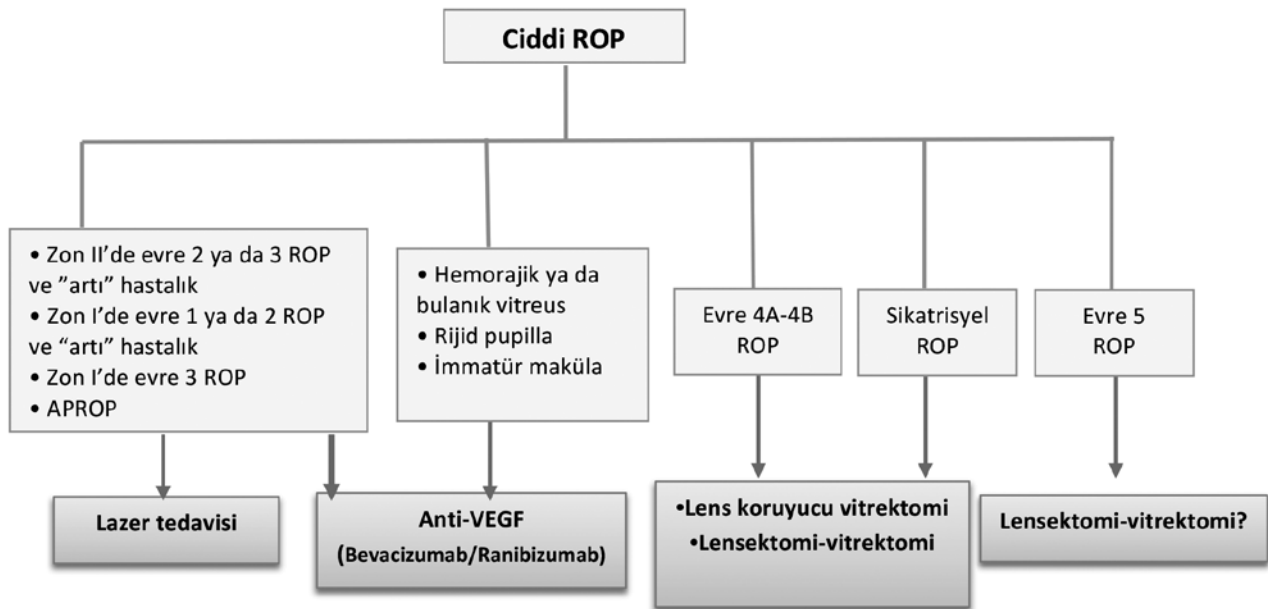
Özellikle evre 5'te çoğu zaman cerrahi önerilmez. Ancak bilateral ve çok yeni evre 5 olmuş vakalarda en azından tek göze bir şans verilebilir. Evre 4A'da gerek anatomik gerek görme fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar alınabilirken, evre 4B ya da evre 5 te başarı oranları çok düşüktür (38, 39). Az sayıda evre 5 hastada ambulatoriyer görmeye ulaşmak mümkün olabilmektedir (40). Tedavi yaklaşımı önerilerimiz şekil 2'de gösterilmiştir.

Tedavi ortamı

Lazer tedavisi sırasında bebeğin hipotermiden korunması, vital bulguların takibinin yapılması önemlidir. Ameliyathane şartlarında ya da yenidoğan yoğun bakım biriminin içinde ayrı ve karanlık bir ortamda yapılabilir. Vitreoretinal cerrahi ameliyathane şartlarında gerçekleştirilirken, anti-VEGF ajanlar ise enjeksiyon için hazırlanmış uygun ortamlarda uygulanabilir. İşlemler sırasında ve sonrasında monitorizasyon devam etmelidir.

Anestezi

Lazer tedavisi ameliyathane şartlarının uygun olmadığı durumlarda yenidoğan yoğun bakım birimi içinde bir neonatolog eşliğinde intravenöz sedatif analjezi sağlanarak yapılabilir. Topikal anestezi tek başına yeterli analjezi sağlamadığı için önerilmez (15, 41).



Şekil 2. Prematüre retinopatisi tedavi yaklaşımı

APROP: agresif posterior ROP; ROP: prematüre retinopatisi; VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü; anti-VEGF ajanlar: anti vasküler endotelial büyüme faktörü ajanlar

Tedavi sonrası izlem

Tedavi sonrası ilk muayene 3-7 gün içinde yapılmalı ve hastalık gerileyene kadar haftada bir tekrarlanmalıdır. Tedaviden sonra ROP'ta gerileme yoksa lazerin tam olarak uygulanmadığı eksik kalmış alanlardan şüpheleniliyorsa ya da neovaskülarizasyonların gerilemesi sonucu açığa çıkan avasküler yeni alanlar var ise lazer tedavisi göz hekiminin karar vereceği bir sürede tekrarlanabilir.

Tedavi olsun ya da olmasın ROP gelişen hastalar taburculuktan sonra 6 ay-1 yıl içinde potansiyel oftalmolojik problemler açısından tekrar değerlendirilmeli, ciddi ROP gelişmiş ya da tedavi uygulanmış hastalar en az 5 yaşına kadar izlenmelidir (13, 15).

Tedavi sonrası göz damlası kullanımı

Hifema, posterior sineşi ve geçici katarakt gelişimini önlemek için lazer tedavisi sonrası 7 güne kadar profilaktik steroid ve midriyatik damlaların kullanımı önerilebilir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası profilaktik antibiyotikli damlalar 3x1 dozda bir haftaya kadar kullanılabilir. Vitreoretinal cerrahi sonrası topikal steroid, antibiyotik ve sikloplejik içeren damlalar cerrahın belirleyeceği süreler boyunca (4-6 haftaya kadar) kullanılmalıdır (15).

Prognoz

Hastalığın seyri değişken olup; zon I başlangıçlı, hızlı seyirli hastalık, "artı" hastalık ve retina dekolmanı kötü prognoz belirtileridir. Zon II başlangıçlı ve yavaş seyirli hastalık genellikle tam iyileşme ya da parsiyel retinal skar ile sonuçlanır. Bu süreç BİR yıl kadar sürebilir. Zon III başlangıçlı olanlar en iyi prognozu gösterir ve tam iyileşme görülür (10).

Yedi yüz atmış altı hastanın izlendiği bir çalışmada, hastaların %90'ında ROP gerilemesinin ortalama PM 38-44. haftalarda olduğu saptanmıştır. Zon II'den zon III'e gerileyen hastaların %99'unda prognozun çok iyi olduğu ve zon III'e sınırlı durumlarda parsiyel ya da total retinal dekolmanının olmadığı bildirilmiştir (11).

Prematüre retinopatisine bağlı körlük ve ciddi görme bozukluğunun sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak gerileme gözlenen hastaların %55'inde 6-10 yıl içinde oftalmolojik problemler gelişmektedir (12). Hafif ROP gelişen (evre 1 ya da "artı" hastalığın eşlik etmediği evre 2) ve retinada skar dokusu olmayan bebeklerde miyopi, şaşılık, nistagmus ve ampliyopi term bebeklerle kıyaslandığında daha fazladır (10). Ciddi ROP gelişen ve/ya da tedavi gören hastalarda glokom, retina dekol-

manı, nistagmus, katarakt, optik atrofi, makuler problemler, mikrokornea, fitizis bulbi, kırma kusurları gibi oftalmolojik morbiditeler gelişebilir (42).

Prematüre doğan tüm bebekler okul öncesi döneme kadar görme, kırma kusuru, şaşılık açısından izlenir. Taburculuk sonrası izlem planı detaylı anlatılmalı ve ailenin bilgilendirildiği hasta dosyasına kayıt edilmelidir.

Önleme

Prematüre retinopatisinin gelişimi çok etmenli olmakla birlikte temel risk etmenlerinden birisi oksijen tedavisi ve süresidir. Hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması ROP gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu etmenlerdir.

Gebelik yaşı 28 haftadan küçük olan prematüre bebeklerin, ek oksijen gereksinimi devam ettiği sürece, doğumdan PM 36-40. haftaya kadar oksijen saturasyonlarının hangi düzeyde tutulması gerektiğine yönelik kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. "Benefits of Oxygen Saturation Targeting Trial" (BOOST II) çalışmasında vakaların düzeltilmiş izlem sonuçlarına göre düşük ve yüksek oksijen saturasyonu hedeflenen gruplar arasında ölüm ve majör nörolojik bozukluk sıklığı açısından fark bulunmamıştır. "Canadian Oxygen Trial" (COT) çalışmasında düşük (%85-89) ve yüksek oksijen saturasyonu (%91-95) hedeflenen gruplar arasında ROP gelişimi açısından fark bulunmamıştır. SUPPORT grubunun çalışmasında düşük oksijen hedeflenen grupta ciddi ROP azalmakla beraber mortalitede artış bildirilmiştir. Ek oksijen gereksinimi olan prematüre bebeklerde oksijen saturasyon hedefi %90-95 arasında önerilmektedir (43-46).

Vitamin E, D-penisilamin gibi antioksidan tedaviler ve ışığa maruziyetin azaltılması gibi uygulamaların ROP gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Vitamin E kullanımının ROP'un ciddiyetini azaltmakla beraber sepsis ve nekrotizan enterokolit riskini artırdığı bildirilmiştir. D-penisilamin ve ışığa maruziyetin azaltılmasının ROP sıklığını azaltmadığı saptanmıştır. Prematüre retinopatisinin patofizyolojisine yönelik edinilen bilgiler ışığında önleyici ve tedavi edici yeni yöntemler araştırılmaktadır. Ciddi ROP gelişimini azaltmak amacıyla IGF-1 replasmanı, propranolol ve inositol kullanımını konusunda çalışmalar devam etmektedir (47-50).

Sonuç olarak, iyi antenatal bakım, uygun doğum salonu yönetimi ve bebeklerin yenidoğan yoğun bakım

birimlerinde geçirdikleri süreçte iyi klinik uygulamalar, uygun postnatal kilo alımının sağlanması, hastaya verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi, takibi ve kontrolü konusunda hemşirelerin ve doktorların bilinçlendirilmesi ROP sıklığının azaltılmasında önemlidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1311-4.
2. Sun Y, Hellström A, Smith Lois EH. Retinopathy of prematurity. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, (eds). Fanaroff and Martin's neonatal perinatal medicine- diseases of the fetus and newborn. Philadelphia: Elsevier; 2015.p.1767-74.
3. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol* 2008; 28: 61-6.
4. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1711-8.
5. Hussein MA, Coats DK, Khan H, et al. Evaluating the association of autonomic drug use to the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2014; 18: 332-7.
6. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3413-16.
7. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991-9.
8. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The early treatment for retinopathy of prematurity study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1378-82.
9. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628-40.
10. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993; 100: 230-7.
11. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 645-9.
12. Cats BP, Tan KE. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: Comparison of long term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989; 26: 271-5.
13. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013; 131: 189-95.
14. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117: 572-6.
15. UK Retinopathy of Prematurity Guideline, Royal Collage of Paediatrics and Child Health; Royal Collage of Ophthalmologists; British Association of Perinatal Medicine and BLISS, 2008.
16. Young TE, Mangum B. Neofax A manual of drugs used in neonatal care. 23rd ed. Columbus: Ohio; Ross Laboratories, 2010.
17. Marsh VA, Young WO, Dunaway KK, et al. Efficacy of topical anesthetics to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 829-33.
18. Mitchell A, Stevens B, Mungan N, Johnson W, Lobert S, Boss B. Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Pain Manag Nurs* 2004; 5: 160-8.
19. Boyle EM, Freer Y, Khan-Orakzai Z, et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F166-8.
20. Herd RW. Use of nonsterile instruments for examination for retinopathy of prematurity in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2004; 145: 308-11.
21. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 195-204.
22. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1572-6.
23. Hardy J, Good WV, Dobson V, et al. 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.
24. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and

- severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1992; 326: 1050-4.
25. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 663-71.
 26. Paysse EA, Miller A, Brady McCreery KM, Coats DK. Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2002; 109: 1662-5.
 27. Coats DK, Miller AM, Brady McCreery KM, Holz ER, Paysse EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2004; 111: 1894-8.
 28. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 536-43.
 29. Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 816-9.
 30. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364: 603-15.
 31. Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364: 677-8.
 32. Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol* 2015; 15: 20.
 33. Wu WC, Lien R, Liao PJ, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 391-7.
 34. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1061-3.
 35. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1000-6.
 36. Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z, Padhi TR, Rani PK. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. The Indian Twin Cities Retinopathy of Prematurity Screening database Report number 5. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F327-33.
 37. Kim R, Kim YC. Posterior pole sparing laser photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab injection in posterior retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 257286.
 38. Fleck BW. Management of retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F454-6.
 39. Hubbard GB, Cherwick DH, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004; 111: 2274-7.
 40. Repka MX, Tung B, Good WV, Capone A, Shapiro MJ. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1175-9.
 41. Demirel N, Bas AY, Kavurt S, et al. Remifentanyl analgesia during laser treatment for retinopathy of prematurity: A practical approach in neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2014; 31: 983-6.
 42. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, et al. Astigmatism in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009; 116: 332-9.
 43. BOOST II United Kingdom Collaborative Group: Boost II Australia Collaborative Group: Boost II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 2094-104.
 44. Schmidt, B, Whyte RK, Asztalos EV, et al: Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2111-20.
 45. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1959-69.
 46. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm neonates-2013 update. *Neonatology* 2013; 103: 353-68.
 47. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003665.
 48. Jorge EC, Jorge EN, El Dib RP. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD000122.
 49. Qureshi MJ, Kumar M. D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD001073.
 50. Campomanes AG, Binenbaum G, Quinn GA. Disorders of the eye. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier; 2012.p.1423-40.