



Orijinal Araştırma

Prematüre Retinopati Tedavisinde Uygulanan Tedavi Modellerinin Değerlendirilmesi

● Semra Tiryaki Demir,¹ ● Dilek Güven,¹ ● Murat Karapapak,¹ ● Hasan Sinan Uslu,² ● Ali Bülbül,²
● İbrahim Çağrı Türker,³ ● Selam Yekta Şendül,¹ ● Burcu Dirim¹

¹Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Oftalmoloji Kliniği, İstanbul

²Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul

³Lutfiye Nuri Burat Devlet Hastanesi, Oftalmoloji Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Prematüre retinopatisi (ROP) nedeniyle uygulanan tedavi modellerinin değerlendirilmesi, tedavi modellerinin etkinliği ve sonuçlarının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Ocak 2012-Ocak 2017 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve takip edilen bebekler ile dış merkezlerden kliniğimize yönlendirilen, ROP nedeniyle tedavi gereksinimi olan tüm preterm bebekler retrospektif olarak değerlendirildi. Uluslararası ROP komitesinin belirlediği kriterlere göre olguların zon ve evreleri kaydedildi. Çalışmada hastalar üç grupta değerlendirildi. Grup 1: zon 1'de herhangi bir evre ile birlikte "plus (artı)" hastalık, grup 2: zon 2'de evre 2 veya 3 ile birlikte "artı" hastalık, grup 3: agresif posterior retinopati (APROP) olarak sınıflandırıldı. Olguların doğum kilosu, gestasyon yaşı, uygulanan tedaviler, tedavi sayıları ve uygulanma haftaları kaydedildi. "Artı" hastalıkta gerileme, maküler çekinti ve retina dekolmanı gelişmemesi başarılı tedavi olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma süresince 1746 preterm bebek ROP açısından muayene edildi. Çalışmaya 31 kız 34 erkek olmak üzere 65 (%3.7) bebek dahil edildi. Bebeklerin 126 gözüne müdahale edildi. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1159 (535-2200) gram, doğum süresi 28.4±2.5 (24-34) hafta idi. Grup 1'de 33 göz (%26.1), grup 2'de 71 göz (%56.3) ve grup 3'de 22 göz (%17.4) mevcuttu. Doksan dört göze (%74.6) bir, 26 göze (%20.6) iki ve 6 göze (%4.8) üç kez tedavi uygulandı. Ortalama ilk tedavi uygulanma süresi 36±2.4 (32-41) hafta idi. İlk tedavi grup 1 (%75.8) ve grup 3'de (%95.5) intravitreal bevacizumab (İVB) ile, grup 2'de (%78.9) ise diod lazer fotokoagülasyon (LFK) ile yapıldı. Doğum haftası ile doğum kilosu ve ilk tedavi uygulanma haftası arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. LFK uygulanan hastaların %42.1'i ile İVB uygulanan hastaların %7'sinde rekürrens sebebi ile tekrar tedavi uygulandı (p<0.05). LFK+İVB birlikte yapılan 5 gözde nüks gelişmedi. Grup 1'den 1 hastanın 2 gözünde evre 4a retina dekolmanı gelişti. Grup 2'den 1 hastanın 2 gözünde maküler çekinti gelişti. Uygulanan tedaviler sonrası 122 gözde (%96.8) tedavide başarı sağlandı.

Sonuç: Prematüre retinopatisi uygun ve etkin tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. ROP'da LFK halen ilk tedavi seçeneği olmasına rağmen; zon 1 hastalık ve APROP'ta İVB tek başına veya LFK ile birlikte etkili bir tedavi seçeneğidir. İVB tedavi modeli, ROP tedavisinde göze uygulanan girişim sayısını azaltmaktadır.

Anahtar sözcükler: İntravitreal bevacizumab; lazer fotokoagülasyon; prematüre retinopatisi.

Atıf için yazım şekli: "Tiryaki Demir S, Güven D, Karapapak M, Uslu HS, Bülbül A, Türker İÇ, et al. Evaluation of Treatment Models in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(3):290-295".

Prematüre retinopatisi (ROP) ilk kez Tery^[1] tarafından 1942 yılında bildirilmiş olup, zamanında müdahale edilmediği takdirde ciddi görme kaybına neden olmaktadır.^[2] Dünya genelinde ROP'a bağlı körlük gelişimi prevalansı 1/50.000'dir. Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi ve yaşıatılabilen prematüre bebek sayılarının artmasıyla orantılı olarak ROP sıklığı da artmaktadır.^[3] ROP

gelişiminde en önemli risk faktörleri düşük doğum haftası ve doğum ağırlığıdır.^[4] Ülkemizde çok merkezli yapılmış olan çalışmada, doğum haftası ≤34 ve doğum ağırlığı 1700 gram altında olan pretermilerin ROP açısından taranması gerekli olduğu bildirilmiştir.^[5]

ROP tedavisinde primer olarak avasküler retinanın lazer fotokoagülasyon (LFK) ile ablasyon işlemi uygulanmaktadır.^[6]

Yazışma Adresi: Selam Yekta Şendül, MD. Sisli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 532 367 22 95 **E-posta:** sysendul@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 03.06.2018 **Kabul Tarihi:** 11.07.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 21.08.2019

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfalthop.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Böylece retinadaki vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) üreten hücreler tahrip edilir. VEGF; ROP progresyosunda önemli rol oynar.^[7]

Çok merkezli yapılmış olan "Early Treatment for Retinopathy of Prematurity" (ETROP) çalışmasında; eşik öncesi hastalık, yüksek riskli (tip 1 ROP) ve düşük riskli (tip 2 ROP) olarak 2 gruba ayrılmış ve yüksek riskli eşik öncesi hastaların tedavi edilmesi gerekli olduğu bildirilmiştir.^[8] Ancak konvansiyonel LFK tedavisinin başarı oranı zon 1'de zon 2'li ROP olgularına göre daha düşüktür. Periferik görme alanı kaybı ve belirgin miyopiye neden olmaktadır. Çoklu uygulamaya rağmen gerilemeyen ROP'ta vitrektomi gerekebilmektedir.^[9, 10]

Akut ROP'un acil tedavisinde anti-VEGF ajanlar kullanılmaktadır. İntravitreal bevacizumab (İVB) 2004 yılında 'Food and Drug Administration' tarafından metastatik kolon kanserinde kullanımı onaylanmıştır. İVB, ROP tedavisinde endikasyon dışı olarak; tek başına, LFK veya vitrektomi ile birlikte kullanılmaktadır.^[11, 12]

Çalışmamızda; ROP nedeniyle tedavi edilen prematüre bebeklerin tedavi modelleri, tedavi modellerinin etkinliği, uygulama sayıları ve tedavinin uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek amaçlandı.

Yöntem

Ocak 2012-Ocak 2017 tarihleri arasında hastanemizin Yeni-doğan Yoğun Bakım ünitesinde (YYBÜ) takip edilen veya dış merkezlerden kliniğimize refere edilen ve ROP nedeniyle tedavi gereksinimi olan prematüre bebekler retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların birinci derece yakınlarından aydınlatılmış onam alındı. Çalışma için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (Etik kurul onay numarası: 1458/2017).

Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerika Pediatri Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin belirlediği kriterlere göre 33 haftadan önce veya 1500 gramdan düşük doğum ağırlıklı bebekler ile 33 haftadan büyük ancak klinik seyri stabil gitmeyen bebeklerin doğum sonrası 4. haftada veya gestasyonel yaşı 31-33. hafta olduğunda ilk fundus muayeneleri yapıldı.^[13]

Muayene öncesi göze pupilla dilatasyonu için 1 saat önce 5 dakika ara ile 3 kez %0,5'lik tropikamid (Tropamid, Bilim İlaç, Türkiye) ve %2,5'lik fenilefrin (Mydfrin, Alcon, USA) damlatıldı. Proparackain hidroklorür (Alcaine, Alcon, USA) ile topikal anestezi sağlandı. İndirekt oftalmoskop ve +20D lens yardımı ile öncelikle optik disk ve makula daha sonra skleral indentasyon yardımı ile periferik retina incelendi. Tüm muayeneler iki oftalmolog (STD, DG) tarafından yapıldı. Uluslararası ROP komitesinin belirlediği kriterlere göre (International Classification of Retinopathy of Prematurity) olguların zon ve evreleri kaydedildi.^[14]

ETROP çalışmasına göre tip 1 ROP ve APROP'lu olgular tedavi edildi.^[8] Çalışmada hastalar üç grupta değerlendirildi. Grup 1: zon 1'de herhangi bir evre ile birlikte 'artı' hastalık, grup 2: zon 2'de evre 2 veya 3 ile birlikte 'artı' hastalık, grup 3: APROP olarak sınıflandırıldı. İlk tedavide grup 1 ve 3'de İVB (limbusa 1.5 mm mesafeden 0.025 ml içerisinde 0.625 mg), grup 2'de konvansiyonel 810 nm diod LFK (Iridex, Ocusight SL, USA) tercih edildi. Konvansiyonel LFK ile tüm avasküler retinayarımlar spot aralıklarla ablasyon işlemi (200-400 mW; 0.2-0.3 sn) uygulandı. Pupillanın genişlememesi nedeni ile LFK uygulanamayan veya LFK tedavisi uygulanıp hastalıkta ilerleme saptanan olgulara İVB tedavisi uygulandı. Retinal veya vitre içi kanama nedeni ile LFK'nın etkili veya yeterli olamayacağı düşünülen olgulara LFK+İVB tedavisi birlikte uygulandı. Tedaviler genel, sedasyon veya lokal anestezi altında yapıldı. Olguların doğum kilosu, doğum haftası, tedavi haftaları, uygulanan tedaviler ve sayıları kaydedildi. Tedavi sonrası 1 hafta süreyle topikal antibiyotikli damla verildi ve retinopatinin şiddetine göre haftalık veya iki hafta aralarla takip edildi. Rekürrens halinde; zon 1 ROP ve APROP'ta, retinal vaskülarizasyon halen zon 1'de kalmış ise İVB, zon 2'ye ilerlemiş ise LFK tedavisi uygulandı. Zon 2 ROP'ta ise halen avasküler retinal alan kalmış ise LFK, yeteri kadar ablasyon işlemi uygulanmış ise İVB tedavisi uygulandı. 'Artı' hastalıkta gerileme, maküler çekinti ve retina dekolmanı gelişmemesi başarılı tedavi olarak değerlendirildi. Hastalar tedavi sonrası en az 2 ay takip edildi.

İstatistik olarak; kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranları Ki Kare analizi ile test edildi. Koşulların sağlanmadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Bağımsız ikili grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu tarihler arasında, 38. gebelik haftasından önce doğan toplam 1746 prematüre bebek muayene edildi. ROP nedeni ile tedavi uygulanan hastaların cinsiyet, doğum haftası, doğum kilosu ve grupların dağılımları gösterilmiştir (Tablo 1). Çalışmaya, tedavi uygulanan 31'i kız 34'ü erkek olmak üzere toplam 65 (%3.7) prematüre bebeğin, 126 gözü dahil edildi. Olguların 12'si (%18.4) hastanemizin YYBÜ ünitesinden, 53'ü (%81.6) dış merkezlerin YYBÜ'den kliniğimize refere edilmiş hastalardı. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1159 (535-2200) gram, ortalama gebelik süresi 28.4 ± 2.5 (24-34) hafta idi. Grup 1'de 33 göz (%26,1), grup 2'de 71 göz (%56.3, grup 3'de 22 göz (%17.4) mevcuttu.

Gözlere uygulanan tedavi modelleri gösterilmiştir (Tablo 2). Doksan dört göze (%74.6) bir, 26 göze (%20.6) iki ve 6 göze

(%4.8) üç kez tedavi uygulandı. Gruplara uygulanan ilk tedavi modellerinin dağılımları gösterilmiştir (Tablo 3). İlk tedavide 64 göze (%50.8) LFK, 57 göze (%45.2) İVB, 5 göze (%4) de LFK+İVB birlikte uygulandı. İlk tedavi; grup 1'in %75.8'i ve grup 3'ün %95.5'inde İVB, grup 2'nin %79.8'inde LFK ile yapıldı. İlk uygulanan tedavi sonrası rekürrens sebebi ile tekrar tedavi uygulama gereksinimleri gösterilmiştir (Tablo 4). İlk tedavide LFK yapılan 64 gözün 21'i (%32.8) ile İVB yapılan 57 gözün 11'inde (%19.2) rekürrens nedeni ile tekrar tedavi uygulandı. LFK+İVB birlikte uygulanan 5 gözde rekürrens gelişmedi.

Rekürrens sebebi ile gruplara uygulanan ikinci tedaviler ayrıntılı olarak değerlendirildi. Grup 1'den 4 göze (%12.1), grup 2'den 16 göze (%22.5), grup 3'den 6 göze (%27.2) ikinci tedavi uygulandı. Grup 1'den 3 göze 2 kez LFK, 1 göze önce İVB sonra LFK yapıldı. Grup 2'den 12 göze 2 kez LFK, 2 göze önce LFK sonra İVB, 2 göze de önce İVB sonra LFK yapıldı. Grup 3'den 4 göze önce İVB sonra LFK, 2 göze de 2 kez İVB yapıldı. Grup 1'de ilk tedavide İVB uygulanan 25 gözün 1'inde (%4), LFK uygulanan 8 gözün 3'ünde (%37.5) ikinci tedavi uygulandı. Grup 2'de ilk tedavide LFK uygulanan 56 gözün 14'ünde (%25), İVB uygulanan 11 gözün 2'sinde (%18.1) ikinci tedavi uygulandı. Grup 3 de ilk tedavide İVB

Tablo 1. Prematüre retinopatisi nedeni ile tedavi uygulanan hastaların cinsiyet, doğum haftası, doğum kilosu ve grupların dağılımları

Cinsiyet, n (%)	
Kız	31 (%47.7)
Erkek	34 (%52.3)
Doğum haftası	
Ort.±SD (Min-max)	28.4±2.5 (24-34)
Doğum kilosu	
Ort.±SD (Min-max)	1159±444 (535-2200)
Gruplar, n (%)	
Grup 1 (Zon 1'de 'artı' hastalık ile birlikte herhangi bir evre ROP)	33 (%26.1)
Grup 2 (Zon 2'de 'artı' hastalık ile birlikte evre 2 veya 3 ROP)	71 (%56.3)
Grup 3 (APROP)	22 (%17.4)

ROP: Prematüre retinopatisi; APROP: Agresif posterior prematüre retinopatisi; 'artı' hastalık: arka retinal damarlarda genişleme ve kıvrılma artışı.

Tablo 2. Prematüre retinopatisi nedeni ile tedavi uygulanan hastaların tedavi sayılarının dağılımları

Gözlerin tedavi sayıları	n	%
1	94	74.6
2	26	20.6
3	6	4.8

uygulanan 21 gözün 6'sında (%28.5) ikinci tedavi gerekti.

Hastalığın tekrar rekürrensi sebebi ile, gruplara uygulanan üçüncü tedaviler ayrıntılı olarak değerlendirildi. Her üç gruptan 1'er olgunun iki gözüne üçüncü tedavi uygulandı. Grup 1'deki olguya 2 kez LFK sonrası İVB, Grup 2'deki olguya 2 kez LFK sonrası LFK+İVB birlikte, Grup 3'deki olguya 1 kez İVB, 1 kez LFK sonrası LFK+İVB birlikte uygulandı. Grup 1 ve 2'deki olgularda 3. tedavi sonrası remisyon geliştiği görüldü. Her iki olgu 24 ay takip edildi ve retinal matürasyonunun tamamlandığı görüldü. Grup 3'deki olgu solunum sıkıntısı nedeniyle kaybedildi. Tedavi sonrası sadece 4 ay takip edilebildi. Takipleri sırasında retina dekolmanı veya makula çekintisi saptanmadı.

Gruplarının ilk, ikinci ve üçüncü tedavi uygulanma haftaları gösterilmiştir (Tablo 5). Grup 1'de 35.2±2.2 hafta, Grup

Tablo 3. Grupların ilk uygulanan tedavi dağılımları.

Gruplar	İlk uygulanan tedavi					
	LFK		İVB		LFK+İVB	
	n	%	n	%	n	%
Grup 1	8	24.2	25	75.8	0	0.0
Grup 2	56	78.9	11	15.5	4	5.6
Grup 3	0	0.0	21	95.5	1	4.5

LFK: lazer fotokoagülasyon; İVB: intravitreal bevacizumab.

Tablo 4. İlk uygulanan tedavi sonrası rekürrens nedeni ile tekrar tedavi uygulama gereksinimleri

	İlk Tedavi		Rekürrens Tedavi	
	n	%	n	%
Göz tedavileri				
LFK	64	50.8	21	32.8
İVB	57	45.2	11	19.2
LFK+İVB	5	4.0	-	-

LFK: lazer fotokoagülasyon; İVB: intravitreal bevacizumab.

Tablo 5. Prematüre retinopatisi nedeni ile tedavi uygulanan hasta gruplarının 1, 2 ve 3. tedavi uygulama haftaları

Tip 1 PR sınıfı	1. tedavi hf Ort.±SD	2. tedavi hf Ort.±SD	3. tedavi hf
Grup 1	35.2±2.2	38.1±2.2	45
Grup 2	36.3±2.2	39.5±2.8	44
Grup 3	35.7±2.4	39.8±4.6	45
p	0.053	0.588	-

PR: Prematüre retinopatisi; hf: hafta.

2'de 36.3 ± 2.2 hafta, Grup 3'de 35.7 ± 2.4 haftada ilk tedavi uygulandı. Grup 1 ile 2 arasında ilk tedavi haftaları arasında anlamlı fark saptanırken ($p=0.001$), Grup 1 ile 3 ve Grup 2 ile 3 arasında anlamlı fark saptanmadı (sırayla $p=0.068$, $p=0.228$). Doğum haftası ile doğum kilosu ve ilk tedavi uygulama haftası arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırayla $p<0.001$, $p=0.017$). Gruplar arasında ikinci ve üçüncü tedavi uygulama haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.588$).

Hastalar ortalama 11 ay (2-36) takip edildi. Grup 1'de iki gözüne 2 kez LFK uygulanmış 1 olguda evre 4a retina dekolmanı gelişmesi nedeni ile üst merkeze refere edildi. Grup 2'de iki gözüne LFK yapılmış olan 1 olguda makuler çekinti gelişti. Uygulanan tedaviler sonrası 122 gözde (%96.8) başarı elde edildi.

Tartışma

Prematüre retinopatisi; çocukluk çağında tedavi ile çoğunlukla önlenabilir en önemli körlük nedenlerinden biridir. Son yıllarda YYBÜ'nin gelişmesi, yaşıatılabilen prematüre bebek sayılarının artmasıyla orantılı olarak, özellikle gelişmekte olan ülkelerde ROP sıklığı da artmaktadır.^[3] Biz bu çalışmada özellikle ROP tedavisi uygulanan bebeklerde tedavi etkinliğini, rekürrens oranlarını ve rekürrens durumunda hangi tedavileri uyguladığımızı değerlendirmeyi amaçladık.

ROP tedavisinde; etkili tedavi modaliteleri ve eşik öncesi hastalıkta tedavi endikasyonları araştırılmıştır. Çok merkezli yapılmış olan ETROP çalışmasında eşik öncesi hastalık, yüksek riskli (tip 1 ROP) ve düşük riskli (tip 2 ROP) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Zon 1'de herhangi bir evre ile birlikte 'artı' hastalık, zon 1'de 'artı' hastalık olmaksızın evre 3, zon 2'de evre 2 veya 3 ile birlikte 'artı' hastalık tip 1 ROP hastalık olarak tanımlanmıştır. Tip 1 ROP ve eşik hastalığı bulunan olgulara LFK tedavisi uygulanmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır. Tip 1 ROP olan olgularda eşik hastalığı olanlara göre olumsuz retinal sonuçların daha az, görme keskinliğinin daha iyi olduğu görülmüş tip 1 ROP'lu hastaların tedavi edilmesi gerekli olduğu bildirilmiştir.^[8] Yapılan çalışmaların sonucunda günümüzde ROP tedavisinde, endikasyon kapsamında, öncelikli olarak avasküler retinanın trans-pupiller LFK ile ablasyon işlemi uygulanmaktadır.

Ülkemizden Günay ve ark.^[15] tip 1 ROP, eşik hastalık ve APROP'ta LFK tedavisinin etkinliğini değerlendirdiği çalışmalarında, 1 yılın sonunda olguların %84.7'sinde anatomik başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yine ülkemizden Arvas ve ark.^[16] zon 1 tip 1 ROP'lu 452 göze diod LFK tedavisi uygulandığı, %98 oranında makulanın yatışık kalmasını sağladıkları ve Zon 1 ROP'ta LFK'nın etkili ve güvenilir bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde ise LFK tedavi-

sinin başarı oranını, zon 1'deki olgularda zon 2'deki olgulara göre daha düşüktür. Ayrıca zon 1 ROP'lu hastalarda LFK ile belirgin görme alanı kaybı geliştiği gösterilmiştir.^[17] Çoklu LFK tedavisine rağmen gerilemeyen olgularda cerrahi tedavi gerekebileceği bildirilmiştir.^[9, 10] Bunun sonucunda ROP tedavisinde yeni tedavi seçenekleri araştırılmaya başlanmıştır.

İntravitreal bevacizumab (İVB); günümüzde tek başına, LFK veya vitrektomi ile birlikte endikasyon dışı olarak ROP tedavisinde kullanılmaktadır.^[11, 12] Hastalığın akut evresinin gerilemesini sağlar, retinal vaskülarizasyon devam etmesi için zaman kazandırır. İVB'nin büyük molekül ağırlıklı olması nedeniyle hayvan çalışmalarında sistemik dolaşıma geçişi diğer anti-VEGF ilaçlara göre daha az olduğu gösterilmiştir.^[18] LFK+İVB birlikte uygulandığında göreceli olarak yarılanma ömrü uzar.^[19, 20] İVB'nin en önemli sakıncası, yenidoğanda kullanımının güvenilirliğine dair kesin veriler bulunmamaktadır. Bir diğer sakınca ise İVB sonrası retinal damar ilerlemesi devam etmesine rağmen en uç periferel retina tamamen vaskülarize olamamaktadır.^[21] Ayrıca İVB'nin uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir. Hajrasouliha ve ark.^[22] İVB ile tedavi edilen bir olguda 3 yıl sonra bilateral traksiyonel retina dekolmanı geliştiğini bildirmişlerdir.

Çok merkezli, prospektif, randomize yapılmış olan BEAT-ROP çalışmasında; zon 1 ve zon 2 posterior evre 3 ROP'ta İVB ile LFK tedavisi karşılaştırılmıştır. Doğum sonrası 54 haftaya kadar hastalığın nüks etmesine bağlı tekrar tedavi gereksinimi değerlendirilmiştir. Zon 1 ROP'ta; İVB grubunun %6'sı, LFK grubunun %42'sinde; Zon 2 ROP'ta ise İVB grubunun %5'i, LFK grubunun %12'sinde tekrar tedavi uygulanmıştır. Sonuç olarak İVB'nin zon 1 ROP'ta LFK'ya göre daha etkili olduğu, zon 2 posterior ROP'ta ise ikisi arasında fark olmadığı sonucuna varmışlardır.^[23] Ülkemizden Yetik ve ark.^[24] tip 1 ROP, eşik hastalık ve APROP'u bulunan gözlerde İVB tedavisinin etkinliğini değerlendirmiş, olguların %95.4'ünde tek enjeksiyonla, %98,2'sinde ise 2 enjeksiyonla, %100'ünde 3 enjeksiyonla hastalıkta regresyon sağlandığını bildirmişlerdir. Nicoara ve ark.^[25] APROP'ta İVB ile LFK'yı karşılaştırmışlar ve İVB'nin LFK'ya göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda gruplar arasında ilk uygulanan tedavi sonrası rekürrens oranları incelendi. Zon 1 ROP'ta; İVB sonrası rekürrens LFK'ya göre daha düşük olduğu saptandı. Bu nedenle İVB tedavisi, zon 1 ROP'ta ilk tedavi seçeneği olabilir. Zon 2 ROP'ta ise LFK ve İVB tedavisi sonrası rekürrens oranları benzerdir, İVB en az LFK kadar etkili bir tedavidir. APROP'ta ise İVB tedavisi sonrası rekürrens oranları zon 1 ve zon 2 ROP'lu olgulara göre yüksektir. Ancak hastalığın akut evresinin gerilemesini sağlaması ve retinal vaskülarizasyonun devam etmesini için zaman kazandırması açısından İVB, APROP tedavisinde de ilk tedavi seçeneği olmalıdır.

Çalışmamızda ayrıca ilk uygulanan tedavi sonrası rekürrens oranları incelendi. LFK tedavisi daha çok zon 2 ROP'ta, İVB tedavisi daha çok zon 1 ROP ve APROP'ta uygulanmasına rağmen, LFK tedavisi sonrası rekürrens oranları İVB tedavisine göre yüksekti. Bu nedenle İVB tedavisi, LFK tedavisine göre göze uygulanan girişim sayısını azaltmaktadır. İris neovaskülarizasyonu nedeni ile pupillası genişlemeyen, retina veya vitre içi kanama nedeni ile lazer ışınının retinaya ulaşmaması sonucu LFK'nın etkili veya yeterli olamayacağı düşünülen zon 2 ROP'lu olgularda LFK+İVB tedavisi birlikte uygulanabilir.

Çalışmamızda ayrıca gruplar arasında rekürrens durumunda hangi tedaviyi uyguladığımız değerlendirildi. Zon 1 ve APROP'ta İVB tedavisi sonrası rekürrens durumunda, retina vaskülarizasyonuna göre ikinci tedavi seçeneğine karar verildi. Retinal vaskülarizasyon zon 1'de kalmış ise tekrar İVB, zon 2'ye ilerlemiş ise LFK tedavisi uygulandı. İris neovaskülarizasyonu nedeni ile pupillası genişlemeyen gözlerle de İVB tedavisi uygulandı. Zon 2 ROP'ta ise LFK tedavisi sonrası rekürrens durumunda; halen avasküler retinal alan kalmış ise tekrar LFK, yeteri kadar ablasyon işlemi uygulanmış ise İVB tedavisi uygulandı. Bu nedenle zon 1 ve APROP'ta İVB sonrası rekürrens durumunda retina vaskülarizasyona, Zon 2 ROP'ta ise LFK sonrası kalan avasküler retinal alanın genişliğine göre ikinci tedavi seçeneğine karar verilmelidir.

Çalışmamızda ayrıca gruplar arasında tedavi uygulanma haftaları değerlendirildi. Doğum haftası azaldıkça erken ROP tedavisi gereksiniminin arttığı saptandı. Ayrıca zon 1 ROP'lu gözlerde, zon 2 ROP'lu gözlerle göre ilk tedavi daha erken uygulandı. Bu avasküler retinal alanın genişliği ile ilgili olabilir. Avasküler alan ne kadar geniş ise, salgılanan VEGF miktarı o oranda artar ve daha erken tedavi uygulamak gerekebilir.

Sonuç olarak; ROP uygun, zamanında ve etkin tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. ROP'ta konvansiyonel LFK halen ilk tedavi seçeneği olmasına rağmen; zon 1 hastalık ve APROP'ta İVB tek başına veya LFK ile birlikte etkili bir tedavi seçeneğidir. İVB, ROP tedavisinde göze uygulanan girişim sayısını azaltmaktadır. Rekürrens durumunda tedavi seçeneği, zon 1 hastalık ve APROP'ta retinal vaskülarizasyon zonuna göre; Zon 2 ROP'ta ise LFK sonrası kalan avasküler retinal alanın genişliğine göre karar verilmelidir.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul onay numarası: 1458/2017).

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – S.T.D., H.S.U.; Tasarım – D.G.; Kontrol –

A.B.; Materyal – M.K., S.T.D.; Veri toplama ve/veya işleme – M.K.; Kaynak taraması – S.Y.Ş.; Yazan – S.T.D., S.Y.Ş.; Kritik revizyon – B.D., D.G.

Kaynaklar

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203–4.
2. Mc Namara JA, Tasman W. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990;3:413–27.
3. Mutlu FM, Sarici SU. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int J Ophthalmol* 2013;6:228–36.
4. Özcan A, Soylu M, Demircan N, Satar M, Narlı N. Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *Türk J Ophthalmol* 1997;27:290–4.
5. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T; TR-ROP Study Group. 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;102:1711–6.
6. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:1628–31.
7. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177–82.
8. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684–94.
9. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Palmer EA, Robertson J, et al. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1996;103:595–600.
10. Repka MX, Tung B, Good WV, Shapiro M, Capone A Jr, Baker JD, et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Arch Ophthalmol* 2006;124:24–30.
11. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1727–30.
12. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010;30:S24–31.
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*

- 2006;117:572–6.
14. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991–9.
 15. Gunay M, Celik G, Ovali F, Yetik H, Aktas A, Gunay BO. One-year clinical outcome after laser treatment for retinopathy of prematurity at a tertiary center in Turkey. *Int Ophthalmol* 2015;35:27–35.
 16. Arvas S, Akar S, Sarıcı A, Uçar D. Outcomes of diode laser photocoagulation for zone 1 retinopathy of prematurity. *Turk Arch Ped* 2012;47:250–3.
 17. Mintz-Hittner HA. Avastin as monotherapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:2–3.
 18. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855–9.
 19. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508–12.
 20. Kong L, Mintz-Hittner HA, Penland RL, Kretzer FL, Chévez-Barrios P. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1161–3.
 21. Mintz-Hittner HA, Kretzer FL. Postnatal retinal vascularization in former preterm infants with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1994;101:548–58.
 22. Hajrasouliha AR, Garcia-Gonzales JM, Shapiro MJ, Yoon H, Blair MP. Reactivation of Retinopathy of Prematurity Three Years After Treatment With Bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48:255–9.
 23. 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.
 24. 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;253:1677–83.
 25. Nicoară SD, Ştefănuţ 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.