

Orijinal makale

Prematüre Retinopatisi: Bir Yıllık Sonuçlarımız

İsa YUVACI ¹, İsmail KONUŞ ², Hamdi ER ³

¹ Kızılcahamam Devlet Hastanesi Göz Kliniği, KIZILCAHAMAM

² Cizre Devlet Hastanesi Göz Kliniği, CİZRE

³ Dünya Göz Hastanesi, İSTANBUL

ÖZET

Prematüre retinopatisi iyi takip ve tedavi edilmediğinde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Klasik tedavi yöntemleri kriyo veya lazer ile ablas-yondur. Araştırmamızın amacı anabilim dalımızda takip ve tedavi ettiğimiz prematüre çocukların 1 yıllık sonuçlarını değerlendirmektir. Nisan 2003-Mart 2004 tarihleri arasında muayene edilen 129 prematürenin 258 gözü değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya kabul kriteri olarak doğum haftasının 36 haftadan düşük olması (26-36 ortalama 31,5) ve doğum ağırlığının 2500 gramdan az olması (794-2300 gr, ortalama 1442 gr) esas alındı. Toplam 36 gözde (%13,9) değişik evrelerde prematüre retinopatisi tespit edildi; 15 gözde (%5,8) evre I, 6 gözde (%2,3) evre II, 14 gözde (%5,4) evre III, 1 gözde (%0,3) evre IV B prematüre retinopatisi tespit edildi. Evre I-II de %80 spontan regresyon tespit edilirken evre III de bu oran %7 olarak bulundu. Ülkemizde tüm prematüreler için oftalmolojik muayene yapılamamasına rağmen, prematüre retinopatisi prevalansında önemli artış tespit edilemedi.

Anahtar Kelimeler : Prematüre retinopatisi, kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity : One our year results
Unless retinopathy of prematurity is given medical intensive and regular care, it would emerge as a major public health problem. Classical methods of treatment are laser ablation and cryotherapy. The goal of our research was to examine 1-year results of the premature children that we followed and treated in our clinic. 258 eyes of 129 premature, being treated between April 2003 and March 2004, were evaluated. It is accepted as admission criteria that birth week is lower than 36 weeks (26-36 average 31.5) and birth weight is less than 2500 grams (794-2300 grams, the average 1442 g). Different phases of retinopathy of prematurity were observed in total of 36 eyes (13.9%); phase I in 15 eyes (5.8%); phase II in 6 eyes (2.3%); phase III in 14 eyes (5.4%); phase IV B in 1 eye (0.3%) were detected. While spontaneous regression was ascertain in phase I-II retinopathy of prematurity with 80%, the rate of was found as 7% in phase III. Despite eye examination for all prematures are not performed in our country, serious increase in retinopathy of prematurity prevalence was not detected.

Key Words : Retinopathy of prematurity, cryotherapy laser photocoagulation

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP) prematüre infantların, gelişimini tamamlamamış retina damarlarından kaynaklanan fibrovasküler proliferasyon sonucu retina dekolmanı ve körlüğe kadar gidebilen bir hastalıdır¹. Hastalık ilk kez 1940'lı yıllarda prematüre infantlarda oksijen tedavisi sonrası saptanmıştır. Daha sonra, hastalığın düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, ventilatör tedavisi alanlarda da yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir.

Retinal damarlar 16. gestasyonel haftada diskteki hyaloid arterden periferde doğru gelişmeye başlar. 36. haftada nazal ora serrataya, 40. haftada da temporal ora serrataya ulaşır. Vaskülarizasyon açısından gestasyonel yaş olarak 48. haftadan sonra farklı doğum ağırlıklarına sahip infantlarda bu fark ortadan kalkmaktadır².

Patogenezi netlik kazanmasa da vasküler endotelial growth faktör (VEGF), ROP gelişiminde en etkin mediatördür³. Retinal damarların yüksek oksijene ilk tepkisi vazokonstriksiyondur. Endoteldeki kontraktil elemanlar sayesinde damar tıkan-

ması gerçekleşir. Oksijenin sitotoksik yapısı endotel hasarından sorumludur. Sonradan oluşan non perfüzyon ve hipoksi damarsal düzenleyici faktörlerin salınımını hızlandırmaktadır. Bu faktörler (özellikle VEGF) yeni damar oluşumu ve proliferatif fazda temel oluşturmaktadır. ROP gelişimi sırasıyla: vazokonstriksiyon, damar tıkanması, nonperfüzyon, hipoksi ve vazoproliferasyon şeklinde olmaktadır^{1,4}. Neovaskülarizasyon ve vaskülogenez üzerine etkili başka mediatörler de tanımlanmış ve bunların etkinlikleri in vitro deneylerde kanıtlanmıştır. Örnek olarak hepatosit kaynaklı büyüme faktörü gösterilebilir. Subretinal sıvı örneklerinde evre IV olgularda VEGF ve evre V olgularda HGF yüksek oranda saptanmıştır⁵.

1980'li yıllara kadar retrolental fibroplazi adıyla tanımlanan hastalık daha sonra 'retinopathy of prematurity' (ROP) adıyla tanımlanmaya başlanmıştır. Hastalığın tarifinde bugün uluslararası kabul gören 'uluslararası prematüre retinopati çalışma grubunun' yaptığı sınıflandırma kullanılmaktadır.

Damar lokalizasyonu ve gelişen fibrovasküler proliferasyon baz alınarak hastalık evre I, II, III, IVA, IVB, V şeklinde sınıflandırılır. Ayrıca bunlara ilave olarak preretreshold, treshhold, plus hastalık, rush hastalık tabirleri ile de damarların ve göz içi yapıların değerlendirilmesi yapılır⁶.

Tedavisinde krio veya lazer fotokoagülasyon (LFK) ile ablasyon uygulanır⁷. Akut ROP herhangi bir aşamada regrese olabilir. Evre I ve evre II vakalar riskli hastalarda sık görülmesine rağmen, çoğunluğu spontan regresyon gösterir. Regresyon spontan olabileceği gibi uygulanan tedavi ile de olabilir. Hastalık sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda %66 civarında olduğunu gösteren geniş serili çalışmalar mevcuttur. Özellikle gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı düştükçe ROP sıklığı artmaktadır^{2,8}.

MATERYAL VE METOT

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göz Hastalıkları Retina birimimizde izlenen 129 hastanın 258 gözü takibe (16.04.2003-22.03.2004 tarihleri arasında) alındı. Çalışmaya kabul kriteri olarak 36. haftadan önce doğmuş olması (26-36 hf, ortalama 31,5 hafta) ve 2500 gramın (794-2300 gr, ortalama 1442 gr) altında doğum ağırlığına sahip olması benimsendi.

Prematürelerin ilk muayenesi doğumlarını takip eden 4. haftada yapıldı. Hasta muayeneleri 15 dakika arayla 3 kez %0,5'lik tropikamid ve %2,5'lik fenilefrin ile dilate edilip yapıldı. Yeteri kadar dilate olmayan olgular %0,5'lik veya %1'lik siklopentolat ile dilate edilmeye çalışıldı. Bunda da yeterli dilatasyon sağlanamayan olgularda 3 günlük siklopentolat kullanımını takiben muayene yapıldı. Hasta muayeneleri topikal anestezi altında yapıldı. Topikal anestezi ajan olarak proparakain hidroklorür kullanıldı. Muayenede binoküler indirekt oftalmoskop ve 20 dioptrik lens kullanıldı. Her muayenede ön segment ve arka segment değerlendirildi. Arka segment muayenesinde: damar gelişimi, plus hastalık bulguları ve ROP bulguları araştırıldı.

Prematüre retinopatisi bulgusu saptanmayan ve normal gelişimine uyan prematürelere 44 hafta doluncaya kadar 3 haftalık aralarla kontrol muayenesi yapıldı. 44 haftasını doldurmuş, damarlanması zon 3'e ulaşmış olgular poliklinik kontrolü önerilerek takipten çıkarıldı.

Prematüre retinopatisi bulgusu saptananlar ise evrelerine göre çeşitli aralıklarla takibe çağırıldı. Evre I ROP saptanan ve/veya plus bulguları olan vakalar 2 haftalık aralıklarla takip edildi. Evre II ROP saptanan olgular ise haftalık takibe çağırıldı. Evre III ROP saptanan olgulara 3-4 gün içinde ameliyathane şartlarında muayene tekrarı yapıldı,

bulgularında gerileme göstermeyen ve/veya progresyon izlenen olgulara genel anestezi veya kısmi sedasyon altında LFK veya krio ile ablasyon uygulandı. Evre IVB saptanan bir olguya genel anestezi altında skleral bant cerrahisi uygulandı.

BULGULAR

Toplam 36 gözde (%13,9) çeşitli evrelerde ROP gelişti, bu vakalardan 15 tanesinde evre I ROP (tüm gözlerde %5,8, ROP gelişen gözlerde %41,6) 6 gözde evre II ROP (tüm gözlerde %2,3 ve ROP gelişen gözlerde %16,6) 14 gözde evre III ROP (tüm gözlerde %5,4 ve ROP gelişen gözlerde %38,8), 1 gözde evre IVB ROP (tüm gözlerde %0,3 ve ROP gelişen gözlerde %2,6) tespit edildi.

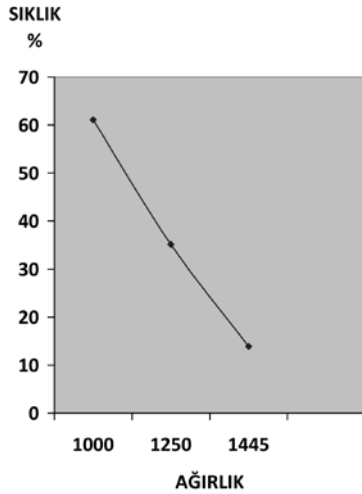
Çalışmadaki hastaların ortalama doğum ağırlığı 1442 gram (794-2300 gram) idi ve ortalama doğum haftaları 31,5 hafta (26-36 hafta) olarak belirlendi. Herhangi bir evre ROP gelişen olgularda ise ortalama doğum ağırlığı 1239 gram (840-1800 gram) ve ortalama doğum haftaları 29 hafta (26-35 hafta) idi. Evre I ROP gelişen olgularda ortalama doğum ağırlığı 1475 gram (850-1800 gram) ve ortalama doğum haftası 30 hafta (27-32 hafta) idi. Evre II ROP gelişen olgularda ortalama doğum ağırlıkları 1078 gram (840-1280 gram) ve ortalama doğum haftaları 29,3 hafta (26-35 hafta) idi. Evre III ROP gelişen olgularda ortalama doğum ağırlığı 1077 gram (850-1280 gram) ve ortalama doğum haftaları 27 hafta (26-31 hafta) idi. Evre IVB ROP tek vakada gelişti doğum ağırlığı 830 gram ve doğum haftası 27 hafta idi (Tablo 1).

Alt grup analizlerinde hastalar ağırlıklarına göre değerlendirildiğinde: 1250 gram ve altındaki olgularda 54 gözün 19'unda (%31,8), çeşitli evrelerde ROP gelişti (3 gözde evre I ROP (%5,35), 4 gözde evre II ROP (%7,4), 11 gözde evre III ROP (%20,37), 1 gözde evre IVB ROP gelişti (%1,85). 1000-1250 gram ağırlıklı bebeklerde 36 gözden 8'inde (%22,22) çeşitli evrelerde ROP gelişti (3 gözde evre I ROP (%8,33), 1 gözde evre II ROP (%2,77), 4 gözde de evre III ROP (%11,11) gelişti. 1000 gram ve altındakiler incelendiğinde 18 gözden 11'inde (%61,11) çeşitli evrelerde ROP (3 gözde evre II ROP (%16,66), 7 gözde evre III ROP (%38,88) ve 1 gözde evre IVB ROP (%5,55) gelişti (Şekil 1).

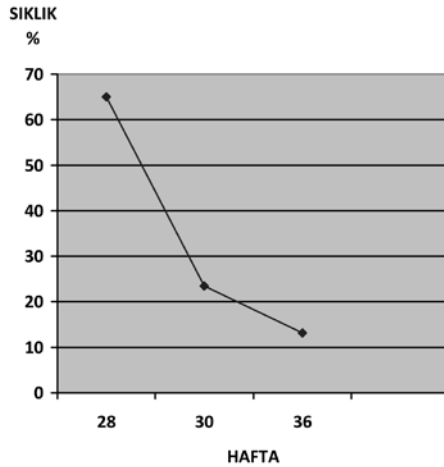
Gestasyonel yaş dikkate alındığında verilerler şu şekilde oldu 30 hafta ve altında doğumlarda 98 gözden 23'ünde (%23,46) çeşitli evre ROP gelişti (6 gözde evre I, 4 gözde evre II, 12 gözde evre III, 1 gözde de evre IV ROP) 28 hafta ve altında doğanlarda ise 20 gözden 13'ünde (%65) ROP gelişti (2 gözde evre I, 3 gözde evre II, 7 gözde evre III, 1 gözde de evre IVB ROP) (Şekil 2).

Tablo 1. Prematüre retinopatisi gelişen vakalar

	Hasta sayısı	Doğum ağırlığı	Doğum haftası	Plus (+) bulgular	Threshold bulgular
Evre I	15	1475	30,5	5	-
Evre II	6	1075	29,3	2	-
Evre III	14	1077	27,6	-	10
Evre IV B	1	830	27	-	-

**Şekil 1.** Doğum ağırlığına göre sınıflandırma

Hasta takiplerine doğumdan sonraki 4. haftada ilk muayene yapılarak başlandı. Evre I ROP saptanan 15 göze ortalama doğumdan sonraki 4,06 haftada tanı konuldu, evre II ROP saptanan olgulara ortalama 5,50 haftada tanı konuldu, evre III ROP saptanan olgulara ortalama 6,60 haftasında tanı konuldu.

**Şekil 2.** Doğum haftasına göre ROP sıklığı

Total olarak herhangi bir aşamadaki ROP vakalarının 18 tanesi (%50) spontan regrese oldu (evre I vakaların 13 tanesi (% 86,6), evre II vakaların 4 tanesi (%66), evre 3 vakaların 1 tanesi (%7).

Evre I vakalardan 1 tanesinde iki gözde de hızla ilerleme oldu ve evre III threshold aşamasına ilerledi ilk aşamada laser uygulaması yapıldı, gerileme olmayınca krio ile abalasyon denendi. Buna rağmen

ilerleme durmayıp vaka hızla evre IV ROP aşamasına ilerledi.

Evre II vakalardan 1 tanesi evre III ve bir diğeri evre IV ROP aşamasına ilerledi. Evre III threshold ROP aşamasına gelince diode lazer fotokoagülasyon uygulandı bir gözde progresyon durdu, diğer göz ise evre IV A aşamasına ilerledi. Takiplerde her iki gözde de bulgular regresyon gösterdi.

Evre III ROP tespit edilen vakalardan 5 tanesine kısmi sedasyon veya genel anestezi altında diode lazer ile periferik ablasyon ve 6 tanesine diode ile genel anestezi altında krio ablasyon uygulandı. Bu vakaların tümünde bulgular regresyon gösterdi. Vakalardan bir tanesi düzenli takip yapılamaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Bir hastanın bir gözü lazer uygulamasına rağmen evre V ROP aşamasına ilerledi.

Evre IVB ROP tespit edilen bir vakaya genel anestezi altında skleral bant tatbiki yapıldı. Bulgular regrese olduktan sonra bant kesildi.

TARTIŞMA

Düzenli takip ve tedavi imkanına sahip olmayan ROP vakaları körlüğe kadar gidebilir. Özellikle prematürite derecesi arttıkça ileri evre vakalarının görülme olasılığı da artmaktadır. Yeni doğan yoğun bakımında takip edilen infantlarda hastalığın %65 oranında görüldüğü saptanmıştır⁷. Hastalığın oksijenle alakası tanımlandığından beri bilinen bir gerçektir, prematürite derecesi, düşük doğum ağırlığı, ventilasyon destek tedavisi ve sepsis etkili olduğu gösterilmiş diğer faktörlerdendir.

Prematüre retinopatisi çalışma grubunun (Cryo-ROP grubu) çalışmasında infantlar ağırlıklarına göre ayrılıp sıklık saptanması yapılmış, ortalama gestasyonel yaşları 27,9 olan doğum ağırlıkları 1251 gr ve daha altı olan 4099 infant taramaya alınmış; ROP sıklığı %65,8 olarak saptanmıştır. Bunlardan %26'sı evre I, %22'si evre II, %18'i evre III olarak saptanmış. Subgrup incelemelerinde doğum ağırlıkları ortalama 750 gramdan az olanlarda ROP sıklığı %90, 750-1000 gram arasındakilerde %78 ve 1000-1250 gram olanlarda %47 olarak saptanmıştır. Veriler eşliğinde yapılan çoklu regresyon analizlerinde (doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, ırk, tek ve çoğul doğum, göz farkı, cins farkı araştırılmış) gestasyonel yaşın ve doğum ağırlığı-

nın bağımsız birer risk faktörü olduğu saptanmıştır⁷.

1250 gram ve altı prematüre hastalar taranarak yapılan bir başka çalışmada %43 evre I ROP ve %10 evre II, %15 evre III ve üzeri ROP saptanmış %32 infantta ise herhangi bir ROP bulgusuna rastlanmamıştır. İmmatürite artıp doğum ağırlığı azaldıkça ROP şiddetinin arttığı tespit edilmiştir⁹.

Bir başka çalışmada Hussain ve ark. 36 haftadan önce doğmuş 950 infantın taranan gözlerinde genel olarak herhangi bir evre ROP oranı %21,3, evre III ve ileri vakalar ise %4,6 olarak bulunmuş. Supgrup incelemelerinde ROP sıklığı, 1251 gram ve altı infantlarda %34, 1000 gram altı infantlarda %46 olarak bulunmuştur. Doğum haftası 28 haftadan düşük prematürelerde ROP sıklığı %40,1 olarak belirlenmiştir¹⁰.

Yurdumuzda doğan tüm prematürelerin oftalmolojik muayeneleri yapılamamasına rağmen; yaptığımız araştırmada ROP sıklığında artış izlenmedi. Bunda kabul kriterlerinin geniş aralıkta olması etken olarak gösterilebilir. Ortalama ROP görülme sıklığı diğer çalışmalardan az gibi görünse de; subgrup analizlerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Etiyopatogenezinin tam aydınlatılamamış olması nedeniyle bu konuda yapılacak daha pek çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Prematüre yoğun bakım ünitelerinin teknolojik olarak yüksek seviyelere ulaşması ile birlikte ROP tespit edilen çocukların yakın ve koordineli takipleri sayesinde hastalığın görmeyi tehdit edici boyutlara ulaşması engellenebilir.

REFERANSLAR

1. Reynold JD. Retinopathy of prematurity. In Olitsky SE, Nelson LB eds. Pediatric Ophthalmology Philadelphia: W.B Saunders Co, 1991; v.9 chap 21: 303-9.
2. Palmer EA, Flayn JT,Hardly RJ. Incidence and course retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1991;98: 1628-40.
3. Stone J, Chan-ling T, Peter J, Itin A, Gnessin H, Keshet E. Roles of vasküler endothelial growth factor and astocyt degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37: 290-9.
4. Reynolds JD. The manegement of retinopathy of prematurity. Pediatric Drugs 2001;3: 263-72.
5. Laskhari K, Hirose T, Yazdany J, Meckmel JW, Kazlauskas A, Rahimi N. Vascular endothelial growth factor are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. Am J Pathology 2000;156: 1337-44.
6. Chiang MF, Arons RR, Flayn JT, Starren JB. Incidence of prematurity of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000; analysis of a comprehensive newyork state patient database. Ophthalmology 2004;111: 1317-25.
7. Simons BD, Flyn JT, Retinopathy of prematurity and associated factors. International Ophthalmology Clinics 1999;39: 29-48.

8. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group, multicenter trial of cryotherapy of prematurity. Preliminary Results. Arch Ophthalmol 1998;106: 471-9.
9. Higgins RD, Mandelsohn AL, DeFoe MJ, Ucsel R, Handricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmology 1998; 116:601-5.
10. Hussain N, Clive J, Bahandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity 1989-1997. Pediatrics 1999;104: e26.

Yazışma adresi:

Dr. İsa YUVACI
Kızılcahamam Devlet Hastanesi, Kızılcahamam
e-mail: mdisay@hotmail.com
Yazının geldiği tarih : 08.07.2009
Yayına kabul tarihi : 01.09.2009