

Prematüre Retinopatisinde Güncel Sınıflandırma, Tarama, Muayene Yöntemleri ve Tedavi

Current Classification, Screening, Examination Methods, and Treatment in Retinopathy of Prematurity

Pehmen Yasin ÖZCAN¹, Mehmet ÇITIRIK²

ÖZ

Prematüre retinopatisi (PR) erken doğan bebeklerde retinal damarların anormal gelişmesine ve potansiyel olarak körlüğe yol açabilen bir hastalıktır. Doğru yönetim ile kötü görsel sonuç görülme oranı belirgin şekilde azaltılmıştır. PR tedavisi için kullanılan vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri retinanın vaskülarizasyonuna olanak sağlamasına rağmen, günümüzde şiddetli PR için altın standart tedavi yöntemi lazer fotokoagülasyondur. Sınıflandırma ve tarama protokolleri en uygun yönetim modeline ulaşmak için sık sık güncellenmektedir. Bu yazıda güncel prematüre retinopatisinde güncel sınıflandırma, tarama, muayene yöntemleri ve tedaviden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Güncel tarama ve sınıflandırma, anti-VEGF, lazer fotokoagülasyon.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity is a potentially blinding disease caused by abnormal development of retinal blood vessels in premature infants. With proper management, the incidence of poor visual outcome has been markedly decreased. Although vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of ROP may allow to continue vascularization of the retina, laser photocoagulation is the current gold standart treatment for severe ROP. Classification and screening protocols are frequently updated for reaching the most appropriate management. This article mentions about current classification, screening, examination methods, and treatment in retinopathy of prematurity.

Key Words: Current screening and classification, anti-VEGF, laser photocoagulation.

GİRİŞ

İlk olarak 1942 yılında Terry TL tarafından ‘retrolental fibroplazi’ ismiyle tanımlanan PR, günümüzde tüm dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağındaki önlenebilir körlüğün en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.^{1,2} Tüm dünyada, PR’ye bağlı görme kaybının önüne geçilebilmesi için tarama, tanı ve tedavi kriterlerinin standardize edilmesi amaçlanmış olup bu doğrultuda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar belirli zaman aralıklarıyla güncellenerek hastalıkla ilgili en uygun ve güncel yönetim şekli oluşturulmaya çalışılmıştır.³

Bu derleme ile PR hastalığının patogenezi, tarama, tanı ve tedavisi ile ilgili en güncel bilgilere ulaşarak ülkemizde de çocukluk çağında ciddi bir görme kaybı nedeni olan PR’nin komplikasyonlarını en az seviyeye indirmek için neler yapılabileceği özetlenmiştir.

- 1- M.D. Child’s Diseases Hospital, Eye Clinic, Sanliurfa/TURKEY
ÖZCAN Y.P., ozcan.yasin@yahoo.com
- 2- M.D. Associate Professor, International Eye Training And Research Hospital,
Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ÇITIRIK M., mcitirk@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 23.05.2016
Kabul Tarihi - Accepted: 09.09.2016
Ret-Vit 2016;24:271-279

Yazışma Adresi/Correspondence Address:
M.D. Pehmen Yasin ÖZCAN
Child’s Diseases Hospital, Eye Clinic, Sanliurfa/TURKEY

Phone: +90 506 751 74 79
E-mail: ozcan.yasin@yahoo.com

SINIFLANDIRMA

Prematüre retinopatisinde (PR) uygulanacak tedavi yöntemleri ve hastalığa ne zaman müdahale edileceğinin belirlenmesi için uluslararası standardizasyonlar geliştirilmiştir. Prematüre retinopatisi için uluslararası sınıflandırma kriterleri' ne göre hastalık 3 farklı bölge (zon) ve 5 evre olarak sınıflandırılmıştır.⁴

Artı hastalığı (plus), arka kutupta en az iki saat kadranında venöz damarlarda dilatasyon ve arteriyel damarlarda tortuosite artışı olarak tanımlanır ve hastalığın agresif bir durumda olduğunu gösteren en önemli bulgudur. Bu vasküler değişikliklerin artı hastalığı kadar fazla olmadığı fakat normal görünümünden farklı olan durum da 'artı öncesi' (preplus) olarak tanımlanmıştır (Resim 1A-B-C-D). Agresif seyirli posterior PR (APPR), genellikle çok düşük doğum haftası (DH) ve doğum ağırlığına (DA) sahip bebeklerde gözlenen (DH <28 hafta DA<1000 g) ve önceden 'rush' hastalığı olarak tanımlanmış PR'nin agresif bir formudur. Bu hastalık posterior retina lokalizasyonunda (zon 1 veya zon 2'de) yaygın ve şiddetli artı hastalığının varlığı ve düz intraretinal neovaskülarizasyonların oluşması ile tanımlanmaktadır. Bu ağır PR formuna erken müdahale edilmediği takdirde normal PR seyrinden farklı olarak hızlıca evre 5'e doğru ilerleyip körlüğe neden olabilmektedir.⁵

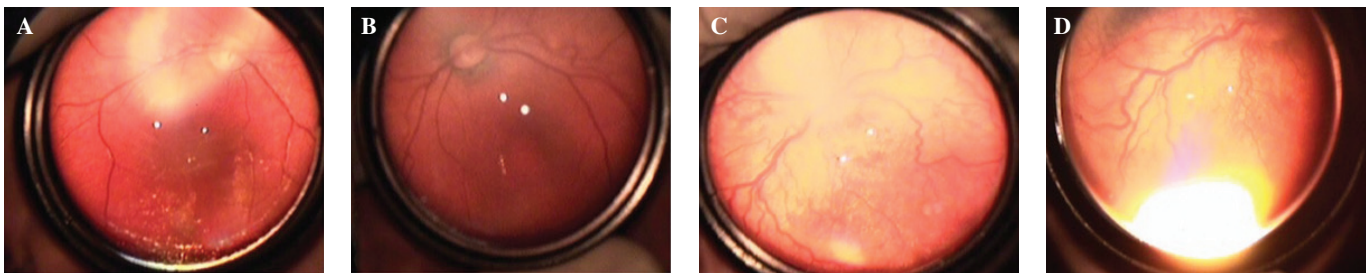
Gelişen teknoloji ile birlikte yeni doğan bebeklerde taşınabilir fundus anjiyografi (FA) ve optik koherens tomografi (OKT) ile optik disk ve maküla bölgesinin ayrıntılı olarak incelenebilmesiyle gelecekte sınıflandırma ve/veya tedavi kriterlerinin bu özelliklere göre değişebileceği öngörülmektedir.

PR'de FA ile yapılan çalışmalarda; evre 1'de vasküler ve avasküler retina bölgesi arasında, retinal kapiller damarlar tarafından oluşturulan hiperflöresan düz demarkasyon hattı ve damar duvarından çok hafif floresein sızıntısı, evre 2'de hiperfloresan demarkasyon hattının genişlemesi (ridge hattı) ve vasküler yetmezlikten dolayı orta derecede floresein sızıntısı ve görünebilen damar yumakları (popcorn), evre 3'te yeni damar oluşumlarının veya fibrovasküler yapıların vitreus içerisine doğru uzandığı ridge dokusunda belirgin floresein sızıntısı gözlenmiş olup evre 4 ve evre 5'te spesifik bir FA bulgusuna rastlanılmamıştır.⁶ APPR'nin çekilen FA bulgularında nonperfüzyonu gösteren kapiller tıkanıklık ve kapanma, damar tortuositesinde belirgin artış, damar şantları, yeni damar oluşumlarından sızıntı ve damar kümeleri gözlenmiştir.⁷

Pretermelerde foveanın taşınabilir OKT ile incelenebilmesi hem sağlıklı hem de PR gelişen infantlarda makülanın tüm tabakalarının anatomik olarak incelenip kıyaslanmasına olanak sağlamıştır. Foveal çukurluğun intrauterin hayatın 26. haftasından sonra belirginleşmeye başladığı, 43. haftaya kadar foveal çukurluktaki derinleşmenin devam ettiği ve PR gelişmeyen prematüre infantlarda yaklaşık olarak doğumdan sonraki 18. ayda matür seviyeye ulaştığı belirtilmiştir.⁸ Yapılan çalışmalar sonucunda preterm doğum ve PR nin her ikisinin de foveal avasküler alanın (FAZ) gelişimini etkilediği, foveada dallanma gösteren farklı damar paternlerine neden olarak foveal çukurluğun kötü yönde gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir.⁹⁻¹¹

OKT ile yapılan çalışmalarda hem şiddetli PR hem de evre 1-2 gibi hafif ve orta derecedeki PR'de santral foveal kalınlığın (SFK) normal prematürelere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda PR gelişen olgularda kistoid maküla ödemi (KMÖ) saptanmış olup, bu ödem A ve B olmak üzere 2 patern olarak tanımlanmıştır. A paterninde, foveal depresyonun tamamen kaybolduğu, fovea santralinde intraretinal kistlerin varlığı, foveanın kubbe şeklinde elevasyonu ve foveada vertikal septa görünümü varken, B paterninde retina tabakaları arasında çok sayıda birleşik hiporeflektif boşlukların varlığı, foveal depresyonun korunmuş olduğu ve vertikal septaların olmadığı gözlenmektedir. Foveadaki iç retina tabakalarının sentrifugal göçü ve kon hücrelerinin sentripedal göçü infantlarda başlangıçta SFK'da azalmaya neden olsa da çocukluk çağı boyunca SFK artış gösterir ve iç retina tabakalarının göçü foveal çukurluğun derinleşmesiyle sonuçlanır. Pretermelerde OKT ile yapılan çalışmalar sonucunda, KMÖ'nün sadece PR gelişen infantlarda gözlendiği, KMÖ görülme oranının PR şiddeti ile orantılı olarak arttığı, tüm bunlara rağmen KMÖ'nün 52. hafta sonunda bazı olgularda kendiliğinden, bazı olgularda ise tedavi sonrası tamamen gerilediği gösterilmiş olup PR'de ortaya çıkan KMÖ tablosundan VEGF'in sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.¹²⁻¹⁵

Son yıllarda yapılan çalışmalarda preterm bebeklerin term bebeklere göre daha optik sinir başını da ince bir retina sinir lifi tabakasına (RSLT) sahip oldukları, DH ile DA'nın RSLT kalınlığı ile pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır.^{16,17} Akerblom ve ark.,¹⁸ ise yaptıkları çalışmada PR hastalığının evresi ile RSLT kalınlığı arasında ters yönde bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Park KA ve ark.,¹⁹ da yaptıkları çalışmada preterm infantlarda temporal alan hariç diğer tüm peripapiller bölgelerdeki RSLT kalınlığının term bebeklere göre daha ince olduğunu, PR hastalığının evresi ile temporal



Resim 1A-D: +28 Diyoptri lens ile çekilen fundus görüntüleri. (A) Normal özelliklerine sahip fundus görüntüsü, (B) Hafif ve orta derecede arterlerde kıvrımlanma ve venlerde dolgunluk artışı olarak tanımlanabilen 'artı öncesi' (preplus) hastalık, (C)-(D) İleri ve belirgin derecede arterlerde kıvrımlanma ve venlerde dolgunluk artışı olarak tanımlanan 'artı' (plus) hastalığı.

RSLT kalınlığı ile aynı yönde, nazal RSLT kalınlığı ile ters yönde korelasyon gösterdiğini, şiddetli PR olgularında temporal bölgedeki RSLT kalınlığının term bebeklere göre anlamlı olarak arttığını belirtmişlerdir. Yapılan güncel çalışmalar da preterm infantlarda SFK'nın term bebeklere göre PR gelişimine bakılmaksızın daha kalın olduğu gösterilmiştir.²⁰⁻²² Bir diğer çalışmada, prematüre doğumda retina tabakalarının foveadan uzak bölgelere doğru migrasyonunda sorun olduğu ve bunun sonucunda PR'nin bu migrasyonu daha da bozarak SFK'da artışa neden olabileceği belirtilmiştir.¹⁵⁻²³ Bu immatür ve migrasyonunu tamamlamamış retina tabakaları direkt olarak temporal bölgedeki RSLT kalınlığının artışına katkıda bulunmaktadır.¹⁹ PR'nin RSLT kalınlığını nasıl etkilediği, PR evreleri ile nazal RSLT alanlarının neden ters yönde, temporal RSLT alanlarını neden pozitif yönde korelasyon gösterdiği hala net olarak ortaya konamamıştır. Bu ilişkinin açıklanabilmesi için geniş sayıda lazer tedavisi almamış şiddetli evre PR'si olan preterm bebekleri içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

TARAMA

Prematüre bebeklere ilk olarak ne zaman ve hangi aralıklarla tarama yapılması hala tartışmalı bir konudur. Amerikan Akademi Pediatri, Oftalmoloji ve Pediatrik Oftalmoloji birimlerinin ortak bildirimlerine göre DA'sı <1500 g veya DH'sı ≤30 hafta olan bebekler veya DA'sı 1500-2000 g arasında veya DH'sı >30 hafta fakat özellikle kardiyorespiratuar destek tedavisi almış, klinik durumu stabil olmayan bebeklere PR için tarama muayenesi önerilmektedir.³ Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı tarafından doğum ağırlığı ≤1500 g ve/veya doğum haftası ≤32 hafta olan bebekler ile doğum haftası >32 hafta veya >1500 g doğmuş, fakat klinik durumu stabil olmayan bebekler PR tarama kapsamına alınmıştır.

PR taraması yapılacak olguların ilk muayeneleri doğumdan sonraki 4. haftada yapılırken, DH'sı ≤27 hafta olan olguların ise postnatal 31. haftada yapılması önerilmektedir.³ Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde bazı bebeklerde erken dönemde APPR gelişebildiği gözlenmiş olup, APPR'nin erken tanı ve tedavisine olanak sağlamak için DH'sı <28 Hafta veya DA <1200 gram olan olguların daha erken dönemde, yaşamın 2-3. haftalarında PR taramasının yapılması önerilmektedir.²⁴

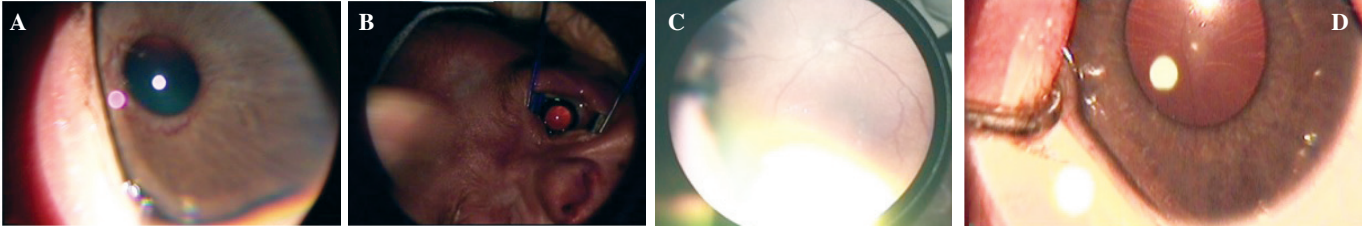
Gereksiz muayenelerden kaçınmak amacıyla PR hastalığının tahmini için değişik farklı algoritmalar oluşturulmuştur. WINROP, ROPScore, PINT ROP, CHOP ROP ve NEDROP bu algoritmaların en bilinenleridir. Tüm algoritmada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta risk tahmininin herhangi bir evre ya da zon (evre 1-2 v.b.) daki PR gelişimi için değil sadece şiddetli yani tedavi gereksinimi gerektiren (≥evre 3 v.b.) PR gelişimi için yapıldığını unutmamaktır. Bu algoritmik modellerden en çok bilineni ve kullanılanı olan WINROP ilk olarak 2006 yılında Hellström ve ark.,^{25,26} tarafından geliştirilmiş olup kanda postnatal IGF-1 seviyeleri ve haftalık kilo artışı parametrelerini, 2010 yılından sonra ise sadece postnatal haftalık kilo artışı parametresi kullanarak (WINROP 2) risk tahmini yapılması amaçlandı.

Bu algoritmanın sensitivitesinin %98.6, spesifitesinin %99,7 olduğu ve geleneksel tarama yöntemleri ile WINROP algoritmasının kombine edilmesi ile muayene sayılarının önemli derecede azaldığı bildirildi.²⁷ WINROP algoritma sistemi doğum haftası ≥32 hafta olan bebekler için kullanılmamaktadır. ROPScore algoritmasının sensitivitesinin %98, spesifitesinin %56 olduğu gözlemlendi.²⁸ PINT ROP algoritması yeniden düzenlenerek CHOP ROP olarak adlandırdıktan sonra sensitivitesinin %100 olduğu ve muayene sayısında %49 oranında bir azalmanın sağladığı belirtilmiştir.^{29,30} NEDROP modelinin ise tahmin sensitivitesi %100, spesifitesi, %20 olarak bildirilmiştir.³¹ Tüm dünya genelinde artan PR için tarama muayenesi ihtiyacı ve bu konuda tecrübeli oftalmologların sayısının yetersiz olmasından dolayı yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde yeni olarak uygulanmaya başlanan 'Teletıp-Telemedicine' yönteminin sensitivitesinin %96, spesifitesinin ise %53 olduğu gösterilmiştir.^{32,33} Bu algoritmik modellerin PR tarama ve tedavi alanında yardımcı olarak tüm dünya tarafından kullanılması için hale erken olduğu fakat bu yöndeki çalışmaların gittikçe artmasıyla gelecekte uygun bir yardımcı yöntem geliştirile bilineceği umudu artmaktadır.³⁴

MUAYENE

Tarama muayenesi sırasında hem retinanın daha iyi değerlendirilmesi hem de daha az manipülasyon yaparak muayene süresinin minimuma indirmesi açısından pupiller dilatasyonun tam olarak sağlanması gerekmektedir. Pupiller dilatasyonun sağlanamadığı durumlarda aşırı dozda ilaç damlatılması ilaçların sistemik yan etkilerinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca kötü pupiller dilatasyonun ilerlemiş PR de ortaya çıkabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

İris ön yüz, pupilla kenarından 2 mm uzaklıkta yer alan ve kolaret adı verilen demarkasyon hattı ile pupiller ve siliyer bölge olmak üzere ikiye ayrılır. Sirküler düz kas liflerinden oluşan ve miyozisi sağlayan pupilla sfinkter kası, pupiller bölgede derin stroma içinde yerleşmiştir. Şiddetli PR bulgusu olan ön segment neovaskülarizasyonu (NVI), başlangıçta pupiller bölgedeki sfinkter kasların etkilenmesi ile dilatasyonda bir bozukluğa yol açmayabilir. Pupilla dilatasyonu yapılmadan önce ön segment muayenesi yapılmayan olgularda yeni oluşan NVI gözden kaçabilir. Fibrovasküler proliferasyonun ilerlemesi sonucu irisin dilatatör kaslarının da etkilenmesiyle beraber pupiller dilatasyonda bozulma meydana gelecektir. Bu nedenle ön segment neovaskülarizasyonu gelişen olgularda pupiller dilatasyon zorluğu hastalık teşhisinin geciktirildiğini gösteren bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle DH'sı ≤27 hafta olan ve/veya YDYBÜ'de destek tedavisi alan olgularda dilate edilmemiş pupillada yapılacak ön segment muayenesi ile NVI erken dönemde saptanıp erken tedavi ile görsel prognoz daha iyi olması sağlanabileceğini öngörmekteyiz. Ön segmentte iristeki neovaskülarizasyonu, persistan anterior hyaloid arter varlığı ile karıştırmamak için dikkatli olunmalı ve müdahaleden önce sık yapılacak takiplerle neovaskülarizasyonun ilerlediği mutlaka gözlenmeli ve not edilmelidir (Resim 2A-B-C-D).



Resim 2A-D: (A) Ön segmentte iris dokusunda henüz kolaret hattını geçmemiş patolojik yeni damar oluşumu (Rİ), (B) Aynı olgu da PR tarama muayenesi için Rİ varlığına rağmen yeterli pupilla büyüklüğünün sağlanabilmesi, (C) Aynı olgunun arka segment görünümü, (D) Dikkatli bakılmadığında patolojik Rİ ile karışabilecek iris ön yüzünde persistan anterior hyaloid arter ve lens arka yüzünde posterior hyaloid arter görüntüsü.

MEDİKAL TEDAVİ

PR'nin neden olduğu kalıcı görme kaybının önüne geçilebilmesi en uygun tedavi seçenekleri araştırılmıştır. İlk olarak 1986-1987 yılları arasında yapılan PR için çok merkezli kriyoterapi (CRYO-ROP) kriyoterapi uygulamasının tüm uğraşlara rağmen retinanın anatomik yapısında kalıcı değişikliklere yol açması, 10 yıllık dönemde tedavi edilen hastaların sadece %45'inin 20/40 veya üzerinde bir görme keskinliğine ulaşması diğer tedavi seçeneklerinin araştırılmasına öncül olmuştur.^{35,36}

2004 yılında yayımlanan 'PR için erken tedavi' (ETROP) çalışmasında başlangıçta olgular düşük ve yüksek riskli eşik öncesi hastalık olarak tanımlanmış olup yapılan takipler sonucunda PR tip 1 PR ve tip 2 PR olmak üzere 2 ana sınıfta toplanmıştır. Tip 1 PR tanımını kapsayan olgulara perifer retinanın lazer fotokoagülasyon (LF) ile ablasyonu önerilirken, Tip 2 PR tanımını kapsayan olgularda izle ve gör stratejisinin uygulanması tavsiye edilmiştir.³⁷

ETROP'ta tedavi uygulanan olguların en son görme keskinliklerinin incelendiği çalışmada erken tedavi edilen Tip 1 PR'li olgularda görme keskinliği ve yapısal sonuçların daha iyi olduğu, oküler komplikasyonların daha az oranda geliştiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada yüksek riskli eşik öncesi PR gelişen olguların %52'sinde tedaviye gerek olmadan PR'nin tamamen gerilediği gözlenmiştir. Bunun sonucunda Tip 2 PR'si olan olgular hemen tedavi edilmese de yakından ve sık aralıklarla takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir.³⁸ Christian sen ve ark.,³⁹ yaptıkları çalışmada Tip 2 PR'li olguların yaklaşık olarak %22'sinin Tip 1 PR'ye ilerlediğini, bu ilerlemenin en çok postmenstürel 33-36. haftalar arasında oluştuğunu gözlemlemiş olup, bu haftalar aralarında yapılacak muayenelerde çok dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir.

PR'nin görme kaybı, retinal katlantı, maküler çekinti, retinal yırtık, retina dekolmanı, iris'te anormal damar oluşumu, glökom, yüksek miyopi, fotoreseptör disfonksiyonu, görme alanı kaybı gibi gelişebilecek komplikasyonları önlemek için zamanında uygun tanı ve tedavi çok önemlidir.⁴⁰⁻⁴³ Tip 1 PR'de uygulanan, retina avasküler alanın lazer fotokoagülasyon ile ablasyonu günümüzde halen PR için en etkili, altın standart tedavi yöntemini oluşturmaktadır.⁴⁴ PR'de gelişebilen retina dekolman riskini azaltmak için uygulanan lazer tedavisi, tedavi kararı verildikten sonra ilk 72 saat içinde yapılmalı ve ek olarak tedavi ihtiyacının değerlendirilmesi için tedavi sonrası 3 ve 7. günlerde kontrol muayenesi yapılmalıdır.

Tedavi kararı için hastalığın yaygınlığından ziyade artı (plus) hastalığının varlığının saptanması daha önemli olarak görülmektedir. Tedaviden sonraki 3 hafta boyunca artı hastalığında herhangi bir gerileme olmaması durumunda ikincil lazer tedavisi planlanıp, tüm boş alanlara lazer uygulanmalıdır.³

Retina temporalde yaklaşık 90°, nazalde 60°'lik bir görme alanına sahiptir. PR'de yaklaşık olarak zon 1 0-30°, zon 2 30-60°, zon 3 ise 60-90°'lik alanı temsil etmektedir. Zon 2 ve/veya zon 3'te uyguladığımız lazer fotokoagülasyon (LF) sonrasında yapılacak görme alanında şideetli bir daralma gözlenmesi ihtimali düşüktür. Görme alanı testinde boru tipi görme ancak santral 10-20°'lik alanda normal retina yapısının bulunması durumunda ortaya çıkmaktadır. PR'nin boru tipi görmeye neden olabilmesi için uygulanan LF nun zon 1 alanının içine kadar girerek oluşabileceğini düşünmekteyiz.

Perifer retinanın lazer ile ablasyonuna rağmen olguların yaklaşık %11 ila %20'sinde PR'nin ilerleme gösterip tekrar tedaviye ihtiyaç duyması, lazer sırasında kornea, iris, lens hasarı, hifema, retinal hemoraji, koroid rüptürü gibi komplikasyonların gelişebilmesi ya da lazer sonrası görme alanında kalıcı azalma, gece görmeye ve karanlık adaptasyonda azalma gibi problemlerden dolayı bazı hekimlerin tedavi tercihi anti-VEGF kullanımı lehine değişim göstermeye başlamıştır.⁴⁵⁻⁴⁷

Günümüze kadar bu konuda kontrollü, randomize, çok merkezli olarak yapılan sadece tek çalışma mevcuttur. 'PR tedavisi için Bevacizumab' (BEAT-ROP) adlı çalışmada lazer fotokoagülasyon ile intravitreal 0.625 mg/0.025 ml dozunda uygulanan anti-VEGF ajanı bevacizumab enjeksiyonunun (İVB) etkinlikleri değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası ortalama 20 hafta olan takip süresi boyunca rekürrens oranının lazer grubunda %22, bevacizumab grubunda %4.3 olduğu, lazer grubunda rekürrens gösteren 32 olgunun 23'ünde PR'nin zon 1 de başladığı gözlenmiştir. Zon 1 deki PR'de uygulanan bevacizumabın, lazer tedavisine göre üstün olduğu fakat zon 2 deki PR'de iki tedavi yöntemi arasında herhangi anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmayla birlikte, intravitreal anti-VEGF ajanlarının PR olgularının %90'ında progresyonu durdurabileceği, anti-VEGF tedavisinin retinanın patolojik damar çoğalma sürecini geriletip, normal damarlanmanın kaldığı yerden tekrar başlayıp, retinanın perifer bölgesine doğru ilerlemesine olanak sağladığı gösterilmiştir.⁴⁵

Isaac ve ark.,⁴⁸ yaptıkları çalışmada Tip 1 PR'de zon 1 ve zon 2'de uygulanan LF ve İVB tedavi etkinliklerinin benzer olduğu fakat İVB uygulanan olgularda takip süresinin daha fazla uzadığını bildirmişlerdir. Ülkemizden Yetik ve ark.,⁴⁹ zamanında uygulanan tek doz İVB tedavisinin Tip 1, eşik hastalık ve APPR gelişen olguların tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu, Özcan PY ve ark.,⁵⁰ APPR ve Tip 1 PR'de LF ve İVB tedavisinin hem ayrı ayrı hem de kombine kullanımının etkinliğini göstermişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda LF ile kombine İVB tedavisinin artı hastalığının gerilemesinde ve periferik normal retina damar gelişiminin daha erken zamanda başlamasında daha etkin bulunduğu bildirilmiştir.⁵¹

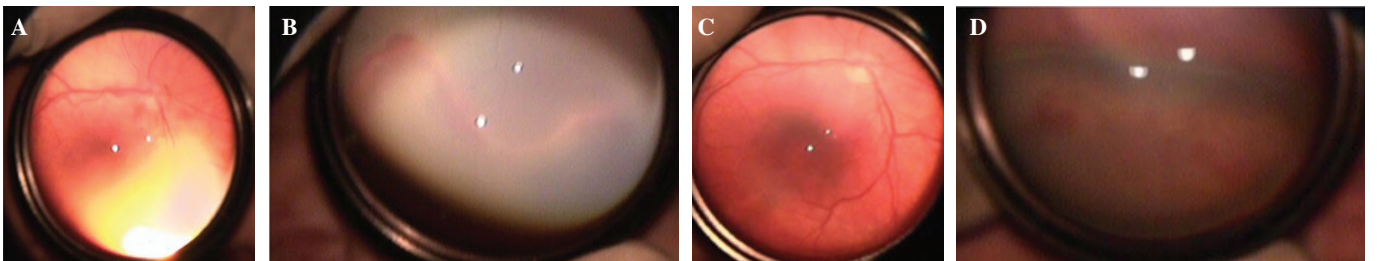
İntravitreal bevacizumabın tedavide etkinliği kanıtlandıktan sonra ranibizumab, aflibercept gibi diğer Anti-VEGF ajanlarının da PR tedavisinde kullanımına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Menke ve ark.,⁵² zon 2 de gelişen artı hastalığının eşlik ettiği PR tedavisinde ranibizumab enjeksiyonunun (İVR) tedavide tek başına etkili olduğunu bildirmişlerdir. Castellano ve ark.,⁵³ tek doz ranibizumab enjeksiyonunun retinadaki anormal damar oluşumlarını geriletmede yeterli olduğunu, 3 yıllık takip sürecinde herhangi bir rekürrens gözlemediklerini bildirmişlerdir. Arambulo ve ark.,⁵⁴ İVR uygulamasının zon 1 ve posterior zon 2 deki AAPR ve evre 3 PR'de hem tek başına hem de LF ile kombine kullanımının etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Ranibizumab ve bevacizumabın etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada Tip 1 PR tedavisinde her iki ajanında etkili olduğunu, ranibizumab yapılan olgularda relaps oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir.⁵⁵ Erol ve ark.,⁵⁶ yaptıkları çalışmada Tip 1 PR tanısı alan olgulara uyguladıkları İVR'nin hem PR'de yeni yeni ortaya konan maküla ödemi azalttığı hem de santral maküla kalınlıklarında anlamlı azalmaya neden olduğunu OCT aracılığı ile ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmalarda bevacizumab enjeksiyonundan sonraki ortalama 14. haftada, ranibizumab enjeksiyonundan sonra ise ortalama 8. haftada relapsların ortaya çıktığı, ranibizumabta görülen bu erken relapsın bevacizumaba kıyasla (20 gün) daha kısa yarı ömre (2 saat) sahip olmasından kaynaklanabileceği söylenmiştir.⁵⁷ Salman ve ark.,⁵⁸ 1mg/0.025 ml dozunda intravitreal aflibercept uygulamasının Tip 1 PR tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan tüm çalışmalara rağmen anti-VEGF ajanlarının hangi dozda uygulanacağı ve yan etki profile halen net olarak bilinmemesi uygulamadaki en önemli problemler olarak karşımıza çıkmaktadır.

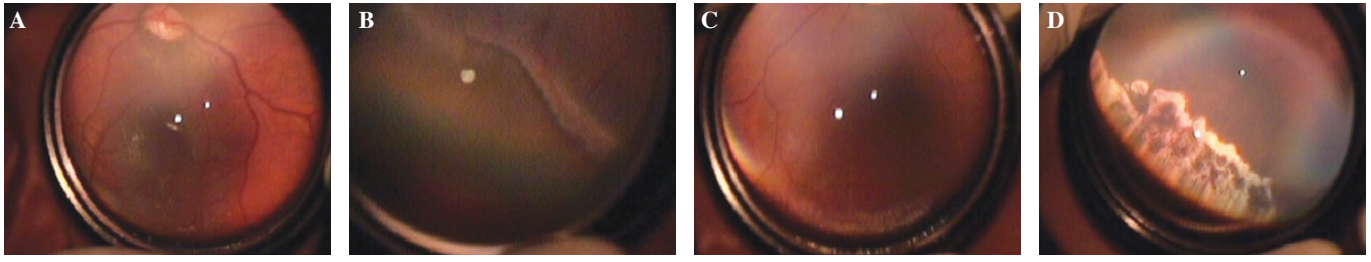
Preterm infantta vitreus hacmi yaklaşık 1 mm, kan hacmi ise 120 ml olup erişkinde ise vitreus hacmi yaklaşık 4 mm, kan hacmi ise 5000 ml dir. Bu nedenle preterm infantın vücuduna giren anti-VEGF daha az dilüe halde olup daha fazla yan etki yaratmaya açık haldedir.

Anti-VEGF'nin etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalarda, enjeksiyon sonrası PR'nin en az 1 evre gerilemesi ve artı hastalığının düzelmesi PR için regresyon kriteri olarak kabul edilmiş ve anti-VEGF uygulamalarında artı hastalığının, PR evresine göre daha erken dönemde düzeldiğini bildirmişlerdir⁵⁹ (Resim 3A-B-C-D). PR tedavisinde LF'nin klinik etkisini inceleyen çalışmalarda eşik evrede neovaskülarizasyonu olan olguların %73'ünde tedaviden sonraki 2 ila 4. haftalar arasında neovaskülarizasyonların gerilemeye başladığı gözlenmiştir. Lazer tedavisi sonrası herhangi bir aktif neovasküler dokunun olmaması, arka kutupta retina dekolmanı gözlenmeden arteriol ve venüllerde rezidü dilatasyon ve kıvrımlanma artışının olmaması tam düzelleme kriterleri olarak kabul edilmiş olup, lazer sonrası gelişen retina dekolmanlarının çoğu tedaviden sonraki 3. haftada gözlendiğinin anlaşılmasından sonra lazer tedavisi sonrası takip süresinin en az 10 hafta kadar sürmesi gerektiği bildirilmiştir (Resim 4A-B-C-D).⁶⁰

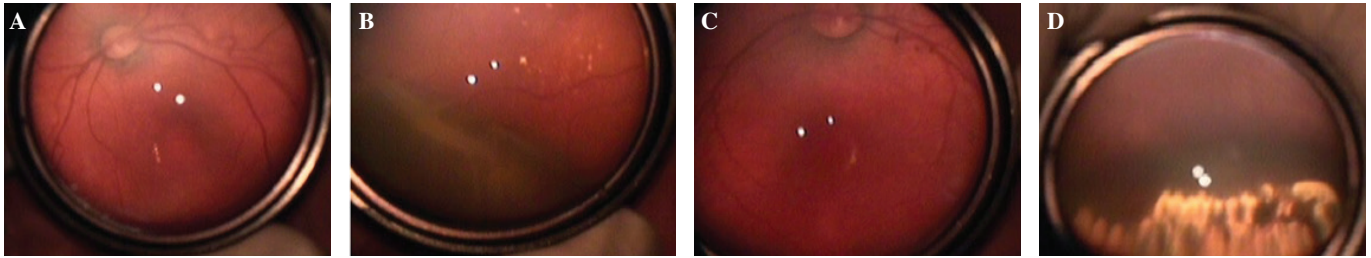
Her ne kadar ETROP çalışmasında tedavi endikasyonları Tip 1 PR için belirtilmiş olsa da hastalık farklı klinik tablolarda ve bazen ara durumlarda karşımıza çıkabilmektedir. İşte bu noktada klinik görünümü Tip 1 PR'den hafif fakat Tip 2 PR'den şiddetli olan olguların tedavi edilip edilmemesi tartışmalı ve zorlayıcı bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak, PR ile ilgilenen göz hekimlerinin tedavi yöntemlerinin ve tecrübelerinin değerlendirilmesiyle, bir gözünde Tip 1'den daha hafif düzeyde PR varken diğer gözü Tip 1 PR endikasyonu ile tedavi edilmiş, tanjansiyel vitreoretinal traksiyon sonucu makülada gelişen torsiyon ve çekintiyi gösteren temporal damar traselerinde düzleşmesi, postmenstürel >41 hafta olmasına rağmen halen evre 3 PR veya temporal damarlarda düzleşmeyle birlikte şiddetli anteroposterior vitreoretinal traksiyon sonucu evre 4'e ilerlemeye neden olabilecek kalın ridge hattı, bir gözünde vitreus hemorajisi olan olguların ve sosyoekonomik nedenlerle takibinde sıkıntı yaşayacağı kaygısı uyandıran olguların tedavi edilmesi tavsiye edilmiştir⁶¹ (Resim 5A-B-C-D).



Resim 3A-D: Tedavisinde tek doz intravitreal Bevacizumab (İVB) enjeksiyonu yapılan ve artı hastalığının eşlik ettiği Zon 2 evre 3 PR olgusu. (A) Arka kutupta belirgin artı (plus) hastalığı, (B) Zon 2'de ridge hattında vitreus içerisine doğru ilerleme göstermeye başlayan fibrovasküler doku ve ridge hattında hemoraji, (C) İVB tedavisi sonrası 1. haftada artı hastalığı bulgularında gerileme, (D) Tek doz İVB sonrası 1. haftada ridge hattındaki fibrovasküler dokuda ve hemorajide belirgin gerileme.



Resim 4A-D: Tedavisinde sadece Lazer Fotokoagülasyon (LF) yapılan, artı hastalığının eşlik ettiği Zon 2 evre 3 PR olgusu. (A) Arka kutupta artı hastalığı olarak tanımlanabilecek vasküler değişiklikler, (B) Zon 2’de ridge hattında vitreus içerisine doğru parmak şeklinde ilerleme gösteren ve retina yüzeyinden kabarık fibrovasküler doku, (C) LF sonrası 1. ayda artı hastalığında belirgin gerileme, (D) LF sonrası 1. ayda ridge dokusundaki fibrovasküler yapının tamamen gerilemesi ve lazer sonrası skar görünümü.



Resim 5A-D: Postmenstürel 45. hafta olmasına rağmen gerileme göstermeyen, artı öncesi hastalığın eşlik ettiği Zon 3 evre 2-3 PR olgusu. (A) Arka kutupta artı öncesi hastalık olarak tanımlanabilecek venöz ve arteriyel değişiklikler, (B) Zon 3 te gerileme göstermeyen kalın ve vitreusa doğru fibrotik uzanım gösteren ridge hattı, (C) LF sonrası 4. Haftada artı öncesi hastalıkta belirgin gerileme, (D) LF sonrası 4. Haftada Zon 3’te yer alan fibrotic ridge hattının tamamen gerilemesi ve lazer sonrası skar görünümü.

CERRAHİ TEDAVİ

PR cerrahisinde lens-koruyucu vitrektomilerin PR dekolmanlarında (RD) gözlenen traksiyonları azalttığı, afaki ve anizometropi riskini azaltarak görsel rehabilitasyonu artırdığı belirtilmektedir.⁶² Cerrahi sonuçlar gelişen PR’nin evresine bağlı olmakla birlikte yapılan bir çalışmada lens-koruyucu vitrektomiden sonra retinanın yatışma oranı evre 4A için %82.1, evre 4B için %69.5, evre 5 PR için %42.6 olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmada 20-gauge ile lens-koruyucu vitrektomi yapılan evre 4a-4b olgularının %5.6’sında katarakt geliştiği ve olguların sadece %3.7’sinde görsel akstaki bozulmadan dolayı lensektomi gerektiği bildirilmiştir.⁶³

Lakhanpal ve ark.,⁶⁴ evre 5 PR’deki olguların 20-gauge vitrektomi sonuçlarının, dekolmanda ortaya çıkan huni şeklindeki konfigürasyonuna göre değiştiğini belirtmişlerdir. Buna göre hem anterior hem de posterior kısmı açık olan huni görünümüne sahip evre 5 RD’de anatomik olarak yatışma oranını %57,1, ön kısmı açık arka kısmı daralmış huni görünümü olanlarda ise bu oranı %25 olarak bildirmişlerdir.

Evre 4a PR’de anti-VEGF enjeksiyonu sonrası gelişebilen posterior vitreus dekolmanı sayesinde ridge hattındaki traksiyonun gerileyip retina dekolmanının cerrahiye gerek olmadan yatışabileceği bildirilmiş fakat bu uygulamanın traksiyonu daha da artırıp evre 4b PR’ye ilerleme gösterebileceğinden dolayı sadece vitreoretinal cerrahi uygulanabilen merkezlerde yapılabileceği belirtilmiştir.⁶⁵

TEDAVİDE YENİ GELİŞMELER

PR oluşumu ve gelişiminde yer alan postnatal risk faktörlerinin tam olarak anlaşılması ve bu risk faktörlerine yönelik geliştirilecek tedavi yöntemleri PR’de farmakolojik müdahalenin önünü açacaktır.

İnsülin-benzeri büyüme faktörü -1 (İBF-1) doğum sonrası nöronal ve vasküler gelişim için kritik öneme sahip yeterli İBF-1 seviyesi varlığında damar gelişiminin normal olarak seyrettiği ve PR gelişiminin gözlenmediği bilinmektedir.⁶⁶ Doğum sonrası dönemde sadece beslenme artışının İBF-1 seviyesinde etkin bir yükselme sağlamadığı ve PR gelişme riskini yeterince azaltmadığı gözlenmiştir.⁶⁷ Düşük postnatal İBF-1 seviyelerinin PR patogenezindeki önemi ortaya çıktıktan sonra intravenöz olarak verilen İGF-1/IGFBP3 kompleksi, premature bebeklerde iyi tolere edilmiş ve İBF-1 seviyelerinin intrauterin dönem seviyelerine yükselmesini sağlamıştır.⁸⁷⁻⁶⁸ Halen devam etmekte olan IGF-1/IGFBP3 kompleksi replasman tedavi çalışması ile esas olarak PR’nin şiddetinde azalmayı, ikincil olarak ise prematürite nedeni ile beyin gelişimi ve diğer komplikasyonların önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Granülosit koloni stimüle edici factor (GCSF) ile yapılan deneysel çalışmalarda GCSF’nin PR modelinde vasküler tıkanıklığı ve neovasküler damar yumaklarını anlamlı olarak azalttığı, aynı zamanda nöral retinadaki morfolojik ve fonksiyonel bozulmayı da düzelttiği gözlenmiştir.⁶⁹ Yapılan bir çalışmada GCSF tedavisi alan olguların %10’ununda PR gelişimi gözlenirken, bu oranın kontrol grubunda %18,6 olduğu ve gelişmekte olan ülkelerde PR tedavisinde ek faydası olabileceği bildirilmiştir.⁷⁰ JUN- Kinaz İnhibitörleri (JNK) JUN kinazlar, hücre proliferasyonu, hücre göçü ve sitokin üretiminde yer alan güçlü ajanlardır. Spesifik JNK inhibitörlerinin intravitreal kullanımı sonucunda retinada VEGF ekspresyonunda azalma ve patolojik neovaskülarizasyonlarda gerileme olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlarla JNK1’in retinal anjiogenezde anahtar bir rol oynadığı ön görüşü geliştirirken, patogenezinde aşırı yeni damar oluşumunun yattığı hastalıkların tedavisi için de etkili bir hedef olabileceği belirtilmiştir.⁷¹

PR gelişen olgularda NDP, eNOS, VEGF gen mutasyonları ve gen pleomorfizimleri saptanmasına rağmen PR ile genetik anomaliler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.⁷²

DİĞER FARMAKOLOJİK AJANLAR

Antioksidanlar; E vitamini, PR'de tedavi ve önleme amacı ile kullanılan ilk antioksidandır. Yapılan çalışmalar sonucunda şiddetli PR gelişimine faydası tam olarak kanıtlanmadığı ve retinal hemorajinin yanında 3-4. derece intraventriküler hemoraji görülme sıklığında artış risklerinden dolayı günümüzde E vitamini kullanımı büyük ölçüde terk edilmiştir.⁷³⁻⁷⁵ A vitamini PR gelişimi açısından risk altındaki infantlarda retinal fonksiyonlarda artışa neden olduğu gözlenmiştir.⁷⁶ Yapılan metaanalizler sonucu A vitamini takviyesinin PR görülme sıklığını azalttığı yönde görüş bildirilse de bu konudaki çalışmaları ortaya koyduğu kanıtlar yetersiz görülmektedir.⁷⁷ Güncel olarak ksantin oksidaz ve süperoksit anyon inhibitörü olarak kullanılan antioksidan olan allopurinol kullanımının PR gelişimini de herhangi bir önleyici rolü olmadığı görülmüştür.⁷⁸ Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri; selektif olmayan COX inhibitörü olan ketorolakın topikal uygulamasını içeren çalışmalarda topikal ketorolak kullanımının şiddetli PR gelişim riskini anlamlı olarak azalttığı ve topikal ketorolak kullanılan gözlerde daha iyi sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir.^{79,80} Bir diğer selektif COX-2 inhibitörü olan deksametazonun anti-enflamatuar etkisi aracılığı ile PR insidansında azalmaya neden olduğu gösterilmiş olmasına rağmen ciddi yan etkilerinin olması ve etkinliğinin tam olarak ispatlanamamış olması nedeni ile klinik kullanıma girememiştir.^{81,82} İnozitol; anne sütü, kolostrum, umbilikal kord ve maternal serumda yüksek miktarlarda bulunan glukoz yapısında olmayan bir karbonhidrat olup postnatal büyüme için çok önemli olduğu öne sürülmektedir.⁸³ Kafein; 'Premature bebeklerde apne tedavisi için kafein kullanımı' (CAP) çalışmasında kafeinin prematürelde bronkopulmoner displazi insidansını azalttığı, uzun dönem nörogelişimsel sonuçları olumlu yönde arttırdığı ve şiddetli PR görülme sıklığında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.⁸⁴ Kafeinin PR üzerine olan etkisi net olarak bilinmemesine rağmen VEGF, matrix metalloproteinaz ve oksidatif stress gibi anjiyogenezisi düzenleyen mekanizmaları etkileyebileceği, ayrıca retinadaki aktive mikroglialarda COX inhibisyonu ile de anti enflamatuar etki gösterdiği belirtilmektedir.⁸⁵⁻⁸⁷ Propranolol; nonselektif beta reseptör antagonisti olan propranolol kullanımı ile yapılan klinik çalışmalarda PR insidansını azalttığı belirtilmiş olmasına rağmen, hipotansiyon, bradikardi ve bronkospazm gibi yan etkilerden dolayı bitmeden sonlandırılan araştırmalar da mevcuttur.⁸⁸⁻⁹¹

SONUÇ

Ülkemizde PR görülme insidansı bölgeden bölgeye farklılık gösterdiği için bölge bazında uygun tarama programları oluşturularak gelişebilecek kalıcı görme kaybının önüne geçilmelidir. Her ne kadar PR tedavisinde anti-VEGF ajanlarının etkinliğini gösteren çalışmalar bulunsa da günümüzde lazer fotokoagülasyon halen altın standart tedavi yöntemini oluşturmaktadır. PR patogenezinde etkili olan yapılar ortaya çıktıkça bu yapılar yönelik hedef tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile PR oluşumunu engellemek veya oluşan PR'nin ilerlemesini engellemek mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: (1) preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
2. Niranjana HS, Benakappa N, Reddy KR, et al. Retinopathy of Prematurity- Promising Newer Modalities of Treatment. *Indian Pediatrics*. 2012;49:139-143.
3. Fierson WM; 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;131:189-95.
4. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:991-99.
5. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, et al. Retinopathy of prematurity : Past, present and future. *World J Clin Pediatr* 2016;5:35-46.
6. Ng EY, Lanigan B, O'Keefe M. Fundus fluorescein angiography in the screening for and management of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* . 2006;43:85-90.
7. Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, et al. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology*. 2009;116:1377-1382.
8. Dubis AM, Costakos DM, Subramaniam CD, et al. Evaluation of normal human foveal development using optical coherence tomography and histologic examination. *Arch Ophthalmol*.2012;130:1291-300 .
9. Yanni SE, Wang J, Chan M, et al. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:961-966 .
10. Lepore D, Molle F, Pagliara MM, et al. Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2011;118:168-175.
11. Hammer DX, Ifimia NV, Ferguson RD, et al. Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* . 2008;49:2061-70.
12. Gursoy H, Bilgec MD, Erol N, et al. The macular findings on spectral-domain optical coherence tomography in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. 2016. [baskıda].
13. Maldonado RS, O'Connell RV, Sarin N, et al. Dynamics of human foveal development after premature birth. *Ophthalmology*.2011;118:2315-25.
14. Vinekar A, Avadhani K, Sivakumar M, et al. Understanding clinically undetected macular changes in early retinopathy of prematurity on spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5183-88 .
15. Erol MK, Ozdemir O, Turgut Coban D, et al. Macular findings obtained by spectral domain optical coherence tomography in retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol* .2014;2014:468-653.
16. Wang J, Spencer R, Leffler JN, et al. Characteristics of peripapillary retinal nerve fiber layer in preterm children. *Am J Ophthalmol* 2012;153: 850-5 e851.
17. Tariq YM, Pai A, Li H, et al. Association of birth parameters with OCT measured macular and retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1709-15.
18. Akerblom H, Holmstrom G, Eriksson U, et al. Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term. *Br J Ophthalmol* 2012;96:956-60.
19. Park KA, Oh SY. Retinal nerve fiber layer thickness in prematurity is correlated with stage of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2015;29:1594-602.
20. Park KA, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography in preterm children: retinal layer thickness and choroidal thickness profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7201-7.
21. Akerblom H, Larsson E, Eriksson U, et al. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:799-803.

22. Yanni SE, Wang J, Chan M, et al. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. *Br J Ophthalmol* 2012;96:961–6.
23. Wang J, Spencer R, Leffler JN, et al. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina* 2012;32:330–339.
24. Jalali S, Anand R, Kumar H, et al. Programme planning and screening strategy in retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2003;51:89-99.
25. Wu C, Vanderveen DK, Hellström A, et al. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:443–47.
26. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, et al. for the WINROP Consortium. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:992–99.
27. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, et al. for the WINROP Consortium. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:992–99.
28. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, et al. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)*. Mar; 2012;26:400–406.
29. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics*. 2011;127:607–614.
30. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1560-5.
31. Van Sorge AJ, Schalij-Delfos NE, Kerkhoff FT, et al. Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1143–7.
32. Ying GS, Quinn GE, Wade KC, et al. e-ROP Cooperative Group. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:304–11.
33. Fierson WM, Capone A Jr; Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. *Pediatrics*. 2015;135:238-54.
34. Hutchinson AK, Melia M, Yang MB, et al. Clinical Models and Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2016;123:804-16.
35. Tasman W. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:471–9.
36. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1110–18 .
37. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102: 233–248; discussion 248-50.
38. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:663–71 .
39. Christiansen SP, Dobson V, Quinn GE, et al. Progression of type 2 to type 1 retinopathy of prematurity in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:461–465.
40. Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: Comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:138–143.
41. Knight-Nanan DM, Algawi K, Bowler R, et al. Advanced cicatricial retinopathy of prematurity-outcome and complications. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:343–345.
42. Maly E. Frequency and natural history of retinopathy of prematurity (ROP). A prospective study in a Swedish city 1986–1990. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1993;210:52–55.
43. Kaiser RS, Trese MT, Williams GA, et al. Adult retinopathy of prematurity: Outcomes of rhegmatogenous retinal detachments and retinal tears. *Ophthalmology*. 2001;108:1647–1653.
44. Cernichiaro-Espinosa LA, Olguin-Manriquez FJ, Henaine-Berra A, et al. New insights in diagnosis and treatment for Retinopathy of Prematurity. *Int Ophthalmol*. 2016. [Baskıda]
45. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Group B-RC. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3 ? retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364:603–15.
46. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS ONE*. 2015;10:e0129383.
47. Vinekar A, Jayadev C, Mangalesh S, et al. Comparing the outcome of single versus multiple session laser photocoagulation of flat neovascularization in zone 1 aggressive posterior retinopathy of prematurity: a prospective randomized study. *Retina*. 2015;35:2130–6.
48. Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. *J AAPOS* 2015;19:140-4.
49. Yetik H, Gunay M, Sirop S, et al. 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.
50. Ozcan PY, Con R, Celik HT. [Incidence, risk factors and treatment outcomes of retinopathy of prematurity in the southeastern Anatolian region province of Şanlıurfa in Turkey]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2015;35:240-7.
51. Lee JY, Chae JB, Yang SJ, et al. Effects of intravitreal and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1257-62.
52. Menke MN, Framme C, Nelle M, et al.. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zon II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol* 2015;15:20.
53. Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, et al. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:816-9.
54. Arámbulo O, Dib G, Iturralde J, et al. Intravitreal ranibizumab as a primary or a combined treatment for severe retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2027-32.
55. Erol MK, Coban DT, Sari ES, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78:340-3
56. Erol MK, Coban DT, Özdemir Ö, et al. Spectral-Domain OCT Analyses of Macular Changes After Ranibizumab Therapy for Type 1 Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52:152-4.
57. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130:1001-6. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2013;13:212. Comment in: *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:546-7. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:544-5.
58. Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Res*. 2015;53:15–20.
59. Isaac M, Tehrani N, Mireskandari K; Medscape. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for follow-up. *Eye (Lond)*. 2016;30:333-41.
60. Coats DK, Miller AM, Brady McCreery KM, et al. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2004;111:1894–8.
61. Gupta MP, Chan RV, Anzures R, et al. Imaging & Informatics in ROP Research Consortium. Practice Patterns in Retinopathy of Prematurity Treatment for Disease Milder Than Recommended by Guidelines. *Am J Ophthalmol*. 2016;163:1-10.

62. Carvounis PE, Poll J, Weikert MP, et al. Refractive outcomes of lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:843–6.
63. Nudleman E, Robinson J, Rao P, et al. Long-term outcomes on lens clarity after lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122:755–759.
64. Lakhanpal RR, Davis GH, Sun RL, et al. Lens clarity after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4A and 4B retinal detachments secondary to retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:20–3.
65. Kychenthal A, Dorta P. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina* 30(4 Suppl):S32–S36.
66. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulinlike growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112:1016–20.
67. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77:F4–11.
68. Löfqvist C, Niklasson A, Engström E, et al. A pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 complex to preterm infants. *Pediatr Res*. 2009;65:574–79.
69. Kojima H, Otani A, Oishi A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates oxidative stress-induced apoptosis in vascular endothelial cells and exhibits functional and morphologic protective effect in oxygen-induced retinopathy; *Blood*. 2011;117:1091–100.
70. Bhola R, Purkiss T, Hunter S, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2009;13:450–3.
71. Guma M, Rius J, Karen X, et al. Genetic and pharmacological inhibition of JNK ameliorates hypoxia-induced retinopathy through interference with VEGF expression. *PNAS*. 2009;106:8760–5.
72. Kwinta P, Pietrzyk JJ. Retinopathy of prematurity: is genetic predisposition an important risk factor? *Exp Rev Ophthalmol*. 2007;2:275–83.
73. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, et al. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics*. 1987;79:489–500.
74. Rosenbaum AL, Phelps DL, Isenberg SJ, et al. Retinal hemorrhage in retinopathy of prematurity associated with tocopherol treatment. *Ophthalmology*. 1985;92:1012–1014.
75. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, et al. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol*. 2016;40:189–202.
76. Mactier H, Weaver LT. Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F103–F108.
77. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002:CD000501.
78. Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73:F27–F31.
79. Avila-Vazquez M, Maffrand R, Sosa M, et al. Treatment of retinopathy of prematurity with topical ketorolac tromethamine: a preliminary study. *BMC Pediatr*. 2004;7:4–15.
80. Giannantonio C, Purcaro V, Cota F, et al. Effectiveness of ketorolac tromethamine in prevention of severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;48:247–251.
81. Higgins RD, Mendelsohn AL, et al. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:601–05.
82. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing broncho-pulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010;98:217–24.
83. Cavalli C, Teng C, Battaglia FC, et al. Free sugar and sugar alcohol concentrations in human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:215–21.
84. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357:1893–19028.
85. Hsu SJ, Lee FY, Wang SS, et al. Caffeine ameliorates hemodynamic derangements and portosystemic collaterals in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2015;61:1672–84.
86. Liu WH, Chang LS. Caffeine induces matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 down-regulation in human leukemia U937 cells via Ca²⁺/ROS-mediated suppression of ERK/c-fos pathway and activation of p38 MAPK/c-jun pathway. *J Cell Physiol*. 2010;224:775–85.
87. Fiebich BL, Lieb K, Hüll M, et al. Effects of caffeine and paracetamol alone or in combination with acetylsalicylic acid on prostaglandin E(2) synthesis in rat microglial cells. *Neuropharmacology*. 2000;39:2205–13.
88. Léauté-Labrèze C. Propranolol in infantile hemangiomas. *Arch Pediatr*. 2015;22:452–5.
89. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, et al. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr*. 2013;163:1570–7.
90. Bühner C, Bassler D. Oral propranolol: a new treatment for infants with retinopathy of prematurity? *Neonatology*. 2015;108:49–52.
91. Makhoul IR, Peleg O, Miller B, et al. Oral propranolol versus placebo for retinopathy of prematurity: a pilot, randomised, double-blind prospective study. *Arch Dis Child*. 2013;98:565–7.