

Prematüre Retinopatisi Etyopatogenezi

Solmaz AKAR¹

Ret-vit 1997;5:147-150

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP) prematüre bebeklerin retinasını tutan bir hastalıktır. Patolojik değişimleri oluşturan retina neovaskülarizasyonların bir çok özellikleri diğer proliferatif retinopatilerdekiler ile (diabet ve orak hücreli anemi) ortakdır. Bütün bu proliferatif retinopatiler lokal iskemi ve sonradan gelişen neovaskülarizasyonlar ile birliktedir.

ROP sadece infantların immatür, inkomple vaskülerize retinalarında gelişen vasküler bir hastalıktır, bunlar da prematüre bebeklerdir. Ortaya çıkan bulgular çok değişkendir. Bulgular görmeyi etkilemeyecek minimal seldeden bilateral irreversibl, total körlüğe yol açacak derecede ileri olgulara kadar değişebilir.

TARİHÇE

ROP ilk olarak 1942'de Terry tarafından tarif edilmiştir. Bu yıllarda ROP, gelişmiş ülkelerdeki çocukluk çağı körlüğün başta gelen nedeniydi. Terry'nin ilk bildirisinde retrotental fibroplazi ismi altında primer değişikliğin embriyonik hyaloid sisteminde proliferasyon olduğunu ve retinayı etkilediğini bildirmiştir. Patogenez tam anlaşıldıkça prematüre retinopatisi terimi kabul edilmiştir.

1950 lerde ROP oluşumunda oksijenin suçlu bulunması ile birlikte prematüre bebeklerin bakımında oksijen kısıtlanmış ve ROP insidansı dramatik olarak düşmüştür. Ancak arteriyel kan gazlarının monitorizasyonunun yapılmamış olması ve uygun olmayan şartlarda oksijen kısıtlanması ile prematüre bebeklerin morbidite ve mortalitesi üzerine ters etki yapmıştır. Respiratory distress sendromuna (RDS) bağlı ölüme artma ve serebral palsy ve nörolojik hastalıklarda artma bildirilmiştir.

Geç 1960 ve erken 1970'lerde arteriyel kan

gazlarının moniterize edilmesi genel uygulama haline gelmiştir ve respiratory distress sendromlu (RDS) prematüre bebeklerin oksijen düzeyi böylece saptanabilmektedir. Ağır RDS'li bazı bebeklerde relatif yüksek konsantrasyonlu inspirasyon oksijenine rağmen arteriyel oksijen basınç değerleri yetersiz kalmaktadır. Bunlarda oksijenin %40 dan fazla olmayacak şekilde sınırlandırılması ile de morbidite ve mortalitede artma olacaktır. Arteriyel kan gazları moniterizasyonu ile enkübatör oksijen konsantrasyonunu prematüre bebeklerin oksijen ihtiyacına daha yakın litre etmeyi sağlamaktadır.

Neonatoloji gelişimi ile birlikte çok yüksek riskli bebeklerin çoğu özellikle düşük doğum ağırlıklılar bugün yaşamaktadır. Bunlar retina vasküler yapısında immatüritesi olup ROP un en yüksek insidansı olan bebeklerdir. 1981 de Phelps doğum kilosu 100 gm altı olup yaşam oranı artan bebeklerde ROP insidansı araştırılmıştır. 1950 de %8 düşük doğum ağırlıklı bebek yaşarken, 1980 %35 in yaşadığı görülmüştür. 700-790 gm arası olanların 1983-1984 de yaşam oranları %57, 1986 ve 1987 de ise %68 olarak tesbit edilmiştir. Bugün eski senelerde ROP gelişemeyecek kadar yaşayamayan bebekler bu gün yaşamaktadır, bunlar ço düşük doğum ağırlıklı yeni ROP olgularıdır..

ROP da OKSİJENİN ROLÜ

Klinik bulgular

1950 lerde ROP un epidemi yaptığı dönemde kontrollü bebek bakım çalışmalarında oksijen neden olarak gösterilmiştir. Klinik bulgular daha sonra eksperimental çalışmalarla desteklenmiştir.

Eksperimental Bulgular

1950 lerde immatür retinası damarı oksijene selektif cevap verdiğinden kedi modeli kullanılmakta idi. İnsan ROP un erken dönemine benzeyen lezyonlar oluşturuldu. Zamanla ye-

1. Prof Dr. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD

nidoğan kedide zamanında yenidoğan kedilerin immatür retina vaskülarizasyonu 6.5 ay gestasyondaki insan fetusane benzemektedir.

Yeni doğmuş kedilerde ani oksijen cevap oldukça çarpıcı olmuştur ve 1950 lerdeki ROP epidemisi nedeni olarak oksijen fazlalığını gösteren çalışmalara destek olmuştur.

Hiperoksik hayvan çalışmaları sadece inkomple vaskülarize retinanın oksijene hassasiyetini göstermektedir, ve vaskülarizasyon ne kadar az gelişmiş ise oksijene cevap o kadar fazla olmaktadır. Bu bulgu daha fazla immatür retinası olan bebeğin ROP a daha duyarlı olması şeklindeki klinik gözlemi desteklemektedir. Tam vaskülarize retinası olan bebekte ROP tehlikesi yoktur. Buna uygun olarak temporal retina retinanın en son vaskülarize olan kısmı olduğundan ROP oluşumunda tercih edilen bir bölgedir.

İMMATÜR RETİNAYA OKSİJEN ETKİ MEKANİZMASI

Primer Dönem-Retina vazokonstriksiyon ve vasküler oklüzyon

İnkomple vaskülerize retinası olan eksperimental hayvanlarda oksijenin primer etkisi retina vasokonstriksiyonudur ki devam ettiği takdirde bunu bir dereceye kadar vasküler tıkanıklık takip eder.

Kedi yavrularında oksijene maruz kalma sonrası ilk birkaç dakika içerisinde vazokonstriksiyon gelişir. Damar çapı başlangıçta %50 kadar azalır ancak sonra tekrar orjinal çapına gelir. Devamlı oksijene maruz kalma ise 4-6 saat süre ile gittikçe artan vazospazmına yol açar ve damarlar yaklaşık %80 daralır. Bu dönemde konstrüksiyon reversiblidir. Devamlı yüksek oksijen parsiyel basınç düzeyi devam ettiğinde ise (O₂ de kalma 10 15 saat) daha fazla immatür periferik damarlar kalıcı olarak tıkanır ve bu hiperoksijen süresi arttıkça ilerler. Flower vazokonstriksiyonun nöral retinayı bu yüksek oksijen basıncından koruduğunu bildirmiştir.

Elektron mikroskopik çalışmalar hasarın çoğunlukla en fazla immatür olan damarların endotel hücrelerinde olduğunu göstermiştir, ancak retina nöral elemanlarında hipoksiye bağlı belirgin değişiklik gözlenmemiştir.

SEKONDER DÖNEM

Retina neovaskülarizasyonu

Hayvanlar devam eden hiperoksiden çevre havaya alındığında hiperoksi sırasında ablosyona uğrayan retina kapillerine komşu rezidüel vasküler komplekslerden belirgin en-

dotel proliferasyonu olur. Bu FFA da da gösterilebilir. Prolifere endotel hücre nodülleri yeni damarlar oluşturacak şekilde kanalize olur ve internal limitan membran yolu ile retina yüzeyine gelişirler. Bu diğer proliferatif retinopatidekilere benzer. Neovaskülarizasyon bölgelerinde ufak kanamalar olabilir. Neovaskülarizasyon geniş olabilmesine rağmen (kedi modelinde oksijene maksimum cevap) progressif gelişim ve neticede şekil değişimi ve regresyon olmaktadır.

1950 lerde oksijenin ROP da başta gelen neden olarak bildirilmesi ile birlikte ROP kritik oksijen düzeyini tesbit etme amacı ile çalışmalar başlamıştır. İntermittan kan gazlarının ölçümünün yapılarak monitorize edilen bebeklerde yapılan bazı çalışmalarda ROP oluşumu arteriyel oksijen düzeyince bağlı bulunmamıştır. Oksijene maruz kalma süresi risk faktörü olarak tesbit edilmiştir. Yazarlar çok düşük doğum ağırlığına bağlı diğer faktörlerin daha önemli olduğunu bildirmiştir. Bazı çalışmalarda siyanotik bebeklerde ROP sıklığı vurgulanmıştır. Doğum kilosu invers olarak ROP riskine bağlantılı bulunmuştur ve en az gestasyonel yaşı kadar iyi bir indikatör olarak bildirilmiştir. Bugünkü bakım pratiğine göre **ROP ufak ve zayıf bebeklerin hastalığıdır.**

PATOGENEZ

ROP olmayan prematüre bebeklerde post-konsepsiyonel yaşına (doğumdaki gestasyonel yaş+kronolojik yaş) göre retina periferisine doğru retina damarlarının gelişimi gözlenmektedir. Prematüre bebeklerin %80 inden fazlasında relatif matür vasküler yapısını normal doğması gerektiği tarihte tamamlamaktadırlar. ROP tarifinde gelişen damarlara bir yaralanma olduğu bildirilir ve buna da aşırı oksijenin neden olduğu gösterilirdi. Zamanla bu damarların kapanması farklılaşan retinayı iskemik ve hipoksik hale getirmektedir. ROP'un aktif fazında hipoksi anjiogenetik büyüme faktörlerinin saklanması yol açmaktadır ki bunlar neovaskülarizasyon oluşturmaktadır. Teorik olarak artmış oksijen sağlanması büyüme faktörlerinin salınımını regüle edecek ve neovaskülarizasyonun regresyonunu sağlayacaktır. Bazı yazarlar belirgin ROP lu bebeklere oksijen verip sonra tedrici olarak azaltarak tedavi etmiştir. Ancak kontrol grubu olmadıkça bunun spontan regresyon olup olmadığı bilinemez. Bu hipotez kedi modellerinde oksijene bağlı retinopati oluşturarak test edilmiştir. Sistemik hafif hipoksi (düşük oksijen) retinopatiyi şiddetlendirirken hafif hi-

peroksi düzeltilmiştir. Multicenler klinik çalışmada pretreshold ROP un oksijenasyondan fayda görüp görmeyeceği araştırılmaktadır. Muhtemelen modifiye oksijen pretreshold ROP un treshold a dönüşüne mani olmaktadır.

Klinik ve histopatolojik gözlemler insanda ROP gelişiminin şu olaylar neticesi ortaya çıktığını göstermektedir.

1. Endotelin mesenkimden farklılaşp primitif kapiller ağı oluşturacağı bölgesinde hasar gelişir. Bu da kısa süreli hiperoksinin en son farklılaşan vasküler komplekslerde kapiller hasar oluştuğunu bildiren çalışmaları hatırlatmaktadır.

2. Bazı zararlı ajanlarla vasküler endotel hasarı sonrası mezenkim ve matür arter ve venler toksik yaralanmayı yenerler ve kalan az miktardaki vasküler ve kanallar ile birleşip mezenşimal arteryovenöz şantı oluştururlar. Şant harap veya hasarlı kapiller yatağın yerine geçer.

3. Mezenşimal arteryovenöz şant avasküler ön retina ve vaskülarize arka retina arası demarkasyonda lokalizedir. Bu primitif mezenşimal ve matürasyon gösteren endotel hücrelerinden ibarettir ve matür arter ve venlerden beslenir. Şant bölgesinde kapiller yoktur. Flynn bu yapının patognomonik akut ROP lezyonu olduğunu bildirmiştir.

Hasar sonrası günlerden aylara kadar değişen sakin dönem olduğunu bildirmiştir. Bu dönemde retina bulguları stabildir. Şantı oluşturan dokular kalınlaşır, yapının gri beyazki ilk rengi pembeden kırmızıya doğru dönüşür. Şant içerisindeki normal kapiller endotel oluşturacak şekilde bölünür ve farklılaşırsa primitif endotel tüplerinin oluştuğunu ve avasküler retina önüne doğru ileri fırça şeklinde kapillerle hattının geliştiği bildirmiştir. Bu regresyon bulgusudur ve erken dönem ROP da olguların %90 ından fazlasında gelişir.

Progressif hastalıkta ise şant içerisinde primitif hücreler proliferer olur ve internal limitan membran yolu ile açığa çıkar ve retina yüzeyine ve vitreus içine gelişir. Bu da hücrelerde diferansiyasyon ve destrüktif proliferasyon olmamasına ve ait olmadıkları boşluk ve dokulara invazyonu ile açıklanmıştır. Sonuçta traksiyonel retina dekolmanına yol açan membran proliferasyonu gelişmektedir.

ROP patogenezinin histopatolojik materyalin incelenmesi sonucunda da bildirilmiştir. Ön komponentte iğ şeklinde hücreler içermektedir ki bunlar gliadır ve immatür retinanın gelişimi sırasında beslenmeyi sağ-

lamaktadır. Gerideki hücreler ise primitif endotel hücreleridir. Retina geliştikçe endotel hücreleri bant oluşturacak şekilde birleşirler, sonradan lümenleri gelişir ve retinanın primordial kapillerleri olur. Neovaskülarizasyon primitif endotel hücrelerinden gelişir. Gelişen vasküler yapı öne doğru ilerler, matüre olur ve iğ şekli hücreler kaybolur.

Risk Faktörleri

Prematürite, düşük doğum ağırlığı ve uzun süre oksijen uygulanması ROP gelişimi risk faktörleridir. Bugün neonatal bakım ünitelerinde kan gazı moniterizasyonu yapılmakta ve çok düşük doğum ağırlıklı bebekler bile yaşamaktadırlar. İlave oksijen tümüyle değil ROP daki vasküler anomaliye oluşturan faktörlerden sadece biri olarak kabul edilmektedir.

Birkaç çalışmada vitamin-K eksikliğine bakılmıştır. Ancak risk faktörü diyebilme için başka çalışmalara gerek vardır. ROP ile birlikte bildirilen tablolar: Siyanoz, apne, mekanik ventilasyon intraventriküler hemoraji, nöbet, transfuzyon değişimi, septisemi, in utero hipoksi, patent ductus arteriosus, anemi ve ksantin uygulanımı.

Kan CO₂ düzeyi tartışmalıdır. Düşük doğum ağırlığında CO₂nin O₂ e bağlı retina değişimleri artırdığı söylenmektedir. Aynı doğum yaşında ROP olup olmamasını arteriyel CO₂ e bağlamışlardır. Başka yazarlar ise bunu onaylamamışlardır.

Hipotez bugün prematüre doğup gelişen bebekte artmış serbest radikal oksidanlar ile bağlantı kurmaya çalışmaktadır. Işık intrasellüler serbest radikal oksidanları arttırmaktadır. Prematüre bebeklerin zamanında doğanlar gibi intrasellüler antioksidan koruyuculukları yoktur ve serbest radikal hasarından daha çok etkilenir. Gelişen bir fetus karanlık ve relatif hipoksik bir ortamdan ışıklı bir ortama gelmektedir ve retinanın ışığa maruz kalmasında artma oksidatif serbest radikaller arttırmakta farklılaşan retina elemanlarının da vasküler prekürsor elemanları da (iğ hücreler) dahil olmak üzere intrasellüler metabolizması bozulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Palmer EA, Patz A, Phelps DI, Spencer R Retinopathy of prematurity. In Ryan SJ Retina The CV Mosby Co. Mosby Co. St.Louis, 1994; Vol 2 P: 1473-1498.
2. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al Incidence and early course of retinopathy of prematurity Ophthalmology 1991; 98: 1628-40.
3. Piorec EA, Foley ED, Smith LE: Regulation of vas-

- cular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Oph.* 1996;114 (10): 1252-1254.
4. Trese MT: Retinopathy of prematurity. In Ryan SJ: *Retina* The CV Mosby Co. St. Louise, 1994; Vol 3 P: 2449-62.
 5. Wilkinson CP, Rice TA (ed): *Michels Retinal Detachment*. The CV Mosby Co. St. Louis, 1997; ch 4,12.