

Prematüre Retinopatisinde Tarama ve Tedavi Sonuçlarımız

Results of Screening and Treatment for Retinopathy of Prematurity

¹Halit Müstakim, ¹Günhal Şatırtav, ¹Refik Oltulu, ¹Hürkan Kerimoğlu, ¹Ahmet Özkağnıcı, ²Hüseyin Altunhan

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, ¹Göz Hastalıkları A.D., ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Konya

Özet

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve Göz Hastalıkları polikliniğinde takip ve tedavisi yapılan prematüre bebeklerde, prematüre retinopatisi görülme sıklığını saptamak ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ocak 2012 – Haziran 2014 tarihleri arasında takip edilen prematüre bebeklerin muayene bulguları incelendi, doğum haftası ve doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldı. Bebeklerde prematüre retinopatisi gelişme oranı, evrelere göre dağılımı ve tedavi durumları değerlendirildi. Çalışma kapsamında 304 prematüre bebek değerlendirildi. Ortalama gestasyonel yaş 31.1 ± 2.3 (24-36) hafta, ortalama doğum ağırlığı ise 1587.58 ± 454.49 (490-3300) gram olarak saptandı. Bebeklerin 75 tanesinde (%24.7) prematüre retinopatisi izlendi. Hastalık en sık Zon 2'de (45 bebek) görülürken, en az Zon 1'de (1 bebek) görüldü. En sık Evre 1 (43 bebek) hastalık görülürken, en az evre 3 (3 bebek) görüldü. Evre 4 ve evre 5 olan hasta izlenmedi. Yalnızca 1 bebekte agresif posterior prematüre retinopatisi tespit edildi. Prematüre retinopatisi saptanan bebeklerin 45 tanesinde (%60) Plus hastalık varlığı saptandı. Prematüre retinopatisi saptanan bebeklerin 22 tanesine (%29.3) argon lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Tedavi uygulanan tüm hastalarda başarı elde edildi. Gestasyonel yaşı küçük ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen prematüre retinopatisi görme kaybına sebep olabilen ciddi bir sağlık sorunudur. Bu hastaların takibi özenle yapılmalı ve gerekli görüldüğü durumlarda Argon lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Prematüre retinopatisi, tarama sonuçları, tedavi sonuçları, argon lazer

Abstract

Objective of this study was to determine the incidence and treatment results of retinopathy of prematurity among premature infants followed in Neonatal Intensive Care Unit and Ophthalmology Clinic, Meram Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University. Premature infants followed between January 2012 and June 2014 were included in the study. Infants were grouped according to birth weight and gestational age. Retinopathy of prematurity incidence, stage and percentage of infants who were treated with Argon laser were evaluated. Also, the treatment results and complications of treatment were determined. The mean gestational age and the mean birth weight of the 304 premature infants included in our study were 31.1 ± 2.3 (24-36) weeks and 1587.58 ± 454.49 (490-3300) gr, respectively. Retinopathy of prematurity was detected in 24.7% (75/304) of the followed infants. Retinopathy of prematurity was recognized at the zone 2 (45 infants) most frequently, while at the zone 1 (1 infant) was least frequently. Stage 1 (43 infants) disease was occurred most frequently, however stage 3 (3 infants) was observed least frequently. There was no premature infants in stage 4 and stage 5. Aggressive posterior retinopathy of prematurity was diagnosed in only one premature infant. A total of 45 (%60) premature infants having retinopathy of prematurity had also plus disease. Argon laser treatment was applied to 22 (%29.3) premature infants with favorable results in all of them. As an important disease retinopathy of prematurity composes a great risk of blindness for infants with small gestational age and low birth weight. Argon laser treatment of eyes with retinopathy of prematurity seems to be an effective and safe alternative.

Key words: Retinopathy of premature, screening results, treatment results, argon laser

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) düşük doğum ağırlıklı ve gestasyonel yaşı küçük bebeklerde görülebilen ve körlük açısından risk oluşturan ciddi bir hastalıktır. PR; tamamlanmamış retinal vaskülarizasyonun kesintiye uğraması ile gelişen hipoksi sonucunda anormal vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) ve diğer sitokinlerin salınmasıyla meydana gelir. VEGF hipoksi bağımlı bir sitokindir ve vasküler endotelial hücre mitojenidir. Normal vasküler gelişimin durması ile anormal vasküler gelişim meydana gelir. Tedavi edilmediği takdirde PR; maküla ektopisi, retina dekolmanı, miyopi, katarakt, glokom, şaşılık ve ambliyopiye neden olabilir (1-4).

PR retinal vaskülarizasyonu tamamlanmamış bebeklerin

hepsinde meydana gelmemektedir. Prematüre doğan bebeklerin büyük çoğunluğunda retina vaskülarizasyonu sorunsuz biçimde tamamlanmaktadır. Hastalığın hangi bebeklerde görüleceği ya da PR saptanan bebeklerde hastalığın prognozunu nasıl olacağı öngörülemezdir. Ancak yapılan çalışmalar, bize en önemli risk faktörlerinin düşük doğum ağırlığı ve erken doğum haftası olduğunu göstermiştir.

PR; zon olarak etkilenen retina bölgesi, saat kadranı olarak hastalığın yayılımı, damarlanması durmuş retina sınırında retinopatinin evresi, retinadaki damarların dilate ve kıvrımlarının artmış olması ile Plus hastalık varlığı, yoğun Plus hastalık varlığı ile beraber demarkasyon hattının izlenmediği agresif posterior PR olarak sınıflandırılır.

Yapılan çalışmalarda son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde PR sıklığında artış olduğu görülmektedir (5). Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak meydana gelen çoğul gebeliklerin, prematüre bebeklerin yaşatılma oranının yükseltilmesinin ve kontrolsüz oksijen desteğinin bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (6,7).

PR, avasküler retinanın lazer fotokoagülasyon ile ablasyonu yoluyla tedavi edilebilmektedir. Lazer ablasyon sonrası hipoksinin ortadan kalkması ile VEGF düzeyleri de gerilemektedir. Yapılan çalışmalarda tedavi edilmediği takdirde, hastalığın regresyon şansı düşük olan ayrıca körlüğe neden olabilecek retinopati bulguları tespit edilip, tedavinin hangi aşamada yapılması gerektiği ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu açıdan prematüre retinopatisinde erken tanı ve zamanında tedavinin önemi büyüktür (8).

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ) ve Göz Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişme oranı, evrelere göre dağılımı ve tedavi durumları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2012 – Haziran 2014 tarihleri arasında takibi yapılan 304 prematüre bebeğin muayene bulguları retrospektif olarak incelendi. Otuz iki haftadan küçük ve 1500 gramın altında doğan bebeklerin ilk muayeneleri doğum sonrası 4. hafta ya da 32. hafta doldurulunca yapıldı.

Fundus muayenesi için 5 dakika ara ile %2.5'lik fenilefrin ve %5'lik tropikamid göz damlaları 3'er kez damlatıldı. Pupillanın dilatasyonu ışık ile kontrol edildikten sonra pediatrik blefarosta ile kapaklar aralandı. Fundoskopik muayene, indirekt oftalmoskop ve +20.0 dioptri asferik lens kullanılarak, perifer retina indantasyon ile taranarak yapıldı. Muayeneler iki oftalmolog (H.K., G.Ş.) tarafından yapıldı. Hastalığın evreleri, zonlara göre yerleşim durumu ve PLUS hastalık varlığı uluslararası PR sınıflamasına göre değerlendirildi (9). Muayenelerde haftalık kontrole çağırılan hastalardan periferik retina vaskülarizasyonunun tamamlandığı saptanan olgular takipten çıkartıldı.

"Prematüre Retinopatisinde Erken Tedavi (Early Treatment of Retinopathy of Premature – ETROP)" çalışmasına göre tip 1 kriterlere uyan olgulara Argon Lazer Fotokoagülasyon tedavisi tüm avasküler sahayı kapsayacak şekilde uygulandı (Tablo 1; 8).

Tedavi sonrası topikal steroid ve dilüe edilmiş Sikloplejin tedavisi 1 hafta süreyle verildi ve hasta haftada iki kez değerlendirildi. Retinanın yatışık olması ve Plus hastalığın gerilemesi tedavi başarısı olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 304 prematüre bebeğin 167'si (%54.9) YYBÜ'de, 137'si (%45.1) ise poliklinikte takip edildi. Ortalama gestasyonel yaş 31.1 ± 2.3 (23-36) hafta, ortalama doğum ağırlığı 1587.58 ± 454.49 (490-3300) gr idi. Bebeklerin 75 tanesinde (%24.7) PR izlendi. Hastalık

Tablo 1. ETROP kriterlerine göre prematüre retinopatisi sınıflaması

| Tip 1 (Erken tedavi gerektiren yüksek riskli grup) | |
|--|--|
| Zon 1 ROP (herhangi bir evre) / Plus + | |
| Zon 1 evre 3 ROP / Plus - | |
| Zon 2 evre 2 veya 3 ROP / Plus + | |
| Tip 2 (Yakın izlenmesi gereken grup) | |
| Zon 1 evre 1 veya 2 ROP / Plus - | |
| Zon 2 evre 3 ROP / Plus - | |

Tablo 1. Prematüre bebeklerde doğum ağırlığına göre PR hasta sayıları

| Doğum ağırlığı | PR(-) n=235 | PR(+) n=69 | Toplam n=304 |
|----------------|----------------|---------------|-----------------|
| <750 gr | 2 | 5 | 7 |
| 750-1000 gr | 13 | 16 | 29 |
| 1000-1250gr | 18 | 21 | 39 |
| >1250 gr | 202 | 27 | 229 |

en sık Zon 2'de (45 bebek) görülürken, en az Zon 1'de (1 bebek) görüldü. En sık Evre 1 (43 bebek) hastalık görülürken, en az evre 3 (3 bebek) görüldü. Evre 4 ve evre 5 olan hasta izlenmedi. 1 bebekte APPR tespit edildi. PR saptanan bebeklerin 45 tanesinde (%60) Plus hastalık varlığı saptandı.

Olguların doğum ağırlığına göre dağılımı incelendiğinde 750 gr ve altı bebeklerin %71'inde (5/7), 750-1000 gr arası doğan doğum ağırlıklı bebeklerin %55'inde (16/29), 1000-1250 gr arası doğan bebeklerin %53'ünde (21/39), 1250 gr üzeri doğan bebeklerde %11'inde (27/229) PR saptandı (Tablo 2).

Gestasyonel yaşa göre dağılım incelendiğinde 28 haftadan önce doğan bebeklerde %59 (13/22), 28 haftadan sonra doğan bebeklerde %21 (61/282) oranında PR izlenmektedir (Tablo 3).

PR saptanan bebeklerin 22'sine (%29) Argon Lazer Fotokoagülasyon (ALF) tedavisi uygulandı. ALF tedavisi uygulanan bebeklerin hepsinde Plus hastalık mevcuttu. İki bebeğe 2 kez ALF uygulandı, bir bebeğin ise tek gözüne ALF tedavisi uygulandı. Tedavi edilen tüm hastalarda başarı elde edildi.

TARTIŞMA

PR ilk defa 1942 yılında Terry tarafından, prematüre bebeklerde fibroblastik bir kitle olarak göz içerisinde lens arkasında farkedilmiş ve retrolental fibroplazi olarak tanımlanmıştır. Sonraki 10 yıl içerisinde gelişmiş ülkelerdeki çocukluk çağı körlüğünün en önemli nedeni haline gelmiştir (10).

Günümüzde tıbbi ve teknolojik gelişmelerin yardımı ile prematüre mortalitesinin düşmesine bağlı olarak son yıllarda özellikle Doğu Asya ülkelerinde PR sıklığında artış olduğundan bahsedilmektedir (6,7). Yardımcı üreme tekniklerinin yaygın kullanımına bağlı çoğul gebeliklerin artması ve sonuç olarak da prematüre doğum oranının artması da hastalığın görülme sıklığının artmasına katkıda bulunmaktadır. 1950'li yıllarda 1000 gr altında doğan bebeklerin %8'i yaşayabilmekteyken, günümüzde gelişmiş ülkelerde bu oran %60'ın üzerine çıkmaktadır. Sonuç olarak risk altındaki bebek sayısı artmaktadır (11,12).

PR insidansı farklı tarama programları nedeniyle farklı ülkelerde %27.4-%65.8 arasında değişmektedir (13,14). Amerika Birleşik Devletleri'nde 30 hafta veya 1500 gr ve altında doğan bebeklerde tarama önerilmekte, 1500-2000 gram arasında veya 30 haftanın üzerinde doğan ancak sistemik hastalığın eşlik ettiği bebekler tarama kapsamına alınmaktadır (15). İngiltere'de 32 haftanın altında ve/veya 1501 gr az

Tablo 3. Prematüre bebeklerde gestasyonel yaşa göre PR hasta sayıları

| Gestasyonel yaş | PR (-) n=230 | PR (+) n=74 | Toplam n=304 |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <28 hafta | 9 | 13 | 22 |
| >28 hafta | 221 | 61 | 282 |

doğan bebeklerde tarama önerilmektedir (16).

Çalışmamızda olguların doğum ağırlığına göre dağılımı incelendiğinde 750 gr ve altı bebeklerin %71'inde (5/7), 750-1000 gr arası doğan doğum ağırlıklı bebeklerin %55'inde (16/29), 1000-1250 gr arası doğan bebeklerin %53'ünde (21/39), 1250 gr üzeri doğan bebeklerde %11'inde (27/229) PR saptanmıştır (Tablo 2). Burada doğum ağırlığı azaldıkça PR görülme sıklığındaki artış dikkati çekmektedir. Gestasyonel yaşa göre dağılım incelendiğinde 28 haftadan önce doğan bebeklerde %59 (13/22), 28 haftadan sonra doğan bebeklerde ise %21 (61/282) oranında PR izlenmektedir (Tablo 3). Burada da gestasyonel yaşın düşmesiyle PR görülme sıklığındaki artış dikkati çekmektedir. Bu bulgularla benzerlik göstermektedir (17,18).

Kliniğimizde 2009 yılında Öztürk ve ark.'nın (17) yaptığı çalışmada çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Öztürk ve ark., 2006-2009 tarihleri arasında gestasyonel yaşı 33 haftadan küçük veya 1500 gr düşük doğum ağırlığı olan bebekler ile gestasyonel yaşı 33 haftadan büyük ancak klinik seyri stabil gitmeyen bebeklerin doğum sonrası 4-6. haftalarda veya gestasyonel yaşı 31-33 hafta olan bebekler incelenmiş, 221 prematüre bebekte PR oranı %33.5 olarak bildirilmiştir. Ortalama gestasyonel yaş 30.6, ortalama doğum ağırlığı 1513 gr olan çalışma verileri, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı olarak bu çalışmada ki bulgularla benzer olmakla birlikte PR oranının bu çalışmadan yüksek çıkması tarama kapsamına alınan bebeklerin gestasyonel yaş ve doğum ağırlığının dışında başka risk faktörlerinin olduğunu göstermektedir (17).

Yapılan çalışmalarda oksijen maruziyeti, hipo-hiperkarbi, intraventriküler kanama, vitamin A ve E düzeyleri, kan transfüzyonu ve genetik faktörlerin PR gelişiminde risk faktörü oldukları ortaya konulmuştur (19-25).

Hastalığın ortaya çıkmasında farklı faktörler etkili olsa da tarama programına göre takip ettiğimiz bebeklerin %24.7'sinde PR saptanıp, bu bebeklerin de ETROP kriterlerine göre %29'u ALF tedavisi kriterlerini karşılayarak tedavi edilmiştir. Bu sonuçlar prematüre ve düşük doğum ağırlıklı, retina vaskülarizasyonu tamamlanmamış bebeklerin çoğunda hastalığın ortaya çıkmadığını, PR görülen hastaların çoğunluğunda hastalığın kendiliğinden gerileyerek retina vaskülarizasyonun sorunsuz olarak tamamlandığını göstermektedir. Ancak hastalığın gelişmiş ülkelerdeki çocukluk çağı körlüğünün en önemli nedeni olduğu, ayrıca maküla ektopisi, retina dekolmanı, miyopi, katarakt, glokom, şaşılık ve ambliyopiye neden olabileceği asla unutulmamalıdır (2-4).

PR saptanan olgularda tedavinin planlanması açısından çeşitli çalışmalar yapılsa da; kliniğimizde ETROP çalışması esas alınarak Tablo 1'de verilen endikasyonlarda tedavi uygulanmıştır.

Tedavi uyguladığımız bebeklerin tamamında hastalığın ilerleyişinin durmuş olması tarama programının, tedavi zamanının ve uygulanan tedavinin güvenilir olduğunu göstermektedir. Ancak hastalığın uzun dönem komplikasyonları da takip edilmelidir.

Sonuç olarak gestasyonel yaşı küçük ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen PR görme kaybına sebep olabilen ciddi bir sağlık sorunudur. Bu hastaların takibi özenle yapılmalı ve gerekli görüldüğü durumlarda ALF tedavisi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Smith LEH. Retinopathy of prematurity; Pathophysiology of disease. Chap 20.1 in Retinal Vascular Disease ed: Springer Verlag Berlin 2007:392-402.
2. Palmer EA. Retinopathy of prematurity. Chap 80 in Retina Vol II. Ed: Schachat AP, Elsevier Mosby, 2006: 1447-74.
3. Jandek C, Foerster MH. Retinopathy of prematurity: Clinical course and treatment. Chap 20.2 In Retinal Vascular Diseases ed: Springer Verlag

Berlin 2007;403-17.

4. McColm JR, Hartnett ME. Retinopathy of prematurity: Current understanding based on clinical trials and animal models. Chap 26 in Pediatric Retina. ed: Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia 2005:387-411.
5. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programs. Pediatrics 2005;115:518-25.
6. Shah PK, Narendran V, Kalpana V, Gibert C. Severe retinopathy of prematurity in big babies in India: history repeating itself. Indian J Pediatr 2009;76:801-4.
7. Chen Y, Li X. Characteristics of severe retinopathy of prematurity patients in China: a repeat of the first epidemic. Br J Ophthalmol 2006;90:268-71.
8. Arsan S. 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. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005;123:991-9.
10. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Am J Ophthalmol 1942;25:203-4.
11. Phelps DL. An estimate of vision loss in the United States-1979. Pediatrics 1981;67:924-5.
12. Patz A, Hoek LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. Am J Ophthalmol 1952;35:1248-53.
13. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1991;98:1628-140.
14. Schalijs-Delfos NE, Cats BP. Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986-1994. Acta Ophthalmol Scand 1997;75:72-5.
15. 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.
16. Wilkinson AR, Haines L, Head K, et al. UK retinopathy of prematurity guideline. Early Hum Dev 2008;84:71-4.
17. Öztürk BT, Kerimoğlu H, Büyükbaz Z, ve ark. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri, tarama ve tedavi sonuçları Turk J Ophthalmol 2009;39:446-52.
18. Kulaçoğlu DN, Sertöz AD, Ateş O, Baykal O. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. Ret-Vit 2005;13:33-7.
19. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Invig L, et al. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. N Engl J Med 2003;349:959-67.
20. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, et al. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. Curr Eye Res 1998;17:608-16.
21. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight prematüre infants with intraventricular hemorrhage. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2002;39:157-65.
22. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, et al. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. J Pediatr 2003;142:656-61.
23. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity. A reappraisal of published trials. J Pediatr 1997;131:844-50.
24. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, et al. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2001;21:21-6.
25. Csak K, Szabo V, Szabo A, Vannay A, et al. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. Front Biosci 2006;11:908-20.