

# Prematüre Retinopatisi

## Prematurity of Retinopathy

 **Muhammed Atıf İNCE<sup>1</sup>**  
 **Gaffari TUNÇ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Sivas, Türkiye

**Corresponding author:**

Muhammed Atıf İNCE, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dönem 3, Sivas, Türkiye

**E-mail:**

[atif.ince@hotmail.com](mailto:atif.ince@hotmail.com)

**Received/Accepted:** January 2021

**Conflict of interest:** There is not a conflict of interest.

**How to Cite:**

Ince, M. A., Tunc, G. (2021). Prematüre Retinopatisi. Health Sciences Student Journal, 1(1), 24-29.  
<https://hssj.cumhuriyet.edu.tr/premature-retinopatisi/>

### ÖZET

Prematüre Retinopatisi (PR), çocukluk çağında bilateral körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. PR'nin klinik spektrumu spontan gerilemeden bilateral retina dekolmanına ve total körlüğe kadar değişmektedir. En önemli risk faktörleri prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Oksijen toksisitesi ve göreceli hipoksi, PR gelişimine katkıda bulunabilir. Doğum ağırlığı <1500 g veya gestasyonel yaş ≤32 hafta ve doğum ağırlığı > 1500 g veya gestasyonel yaşı > 32 hafta üzerinde olup klinik seyri stabil olmayan bebeklere prematüre retinopatisi taranmalıdır. PR tedavi seçenekleri lazer fotokoagülasyonu, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü içeren ilaçların kullanılması ve cerrahi operasyondur.

**Anahtar Kelimeler:** Düşük doğum ağırlıklı bebekler, prematür bebek, retinopati, tedavi.

### ABSTRACT

Retinopathy of Prematurity (ROP) is one of the leading causes of bilateral blindness in childhood. The clinical spectrum of ROP varies from spontaneous regression to bilateral retinal detachment and total blindness. The most important risk factors are prematurity and low birth weight babies. Oxygen toxicity and relative hypoxia can contribute to the development of ROP. Birth weight (BW)<1500 g or gestational age ≤32 weeks and babies with an unstable clinical course and those that BW> 1500 g or GA> 32 weeks should be screened. Treatment options for premature retinopathy are laser photocoagulation, the use of drugs containing anti-vascular endothelial growth factor and surgical operation.

**Keywords:** Low birth weight babies, premature infant, retinopathy, treatment.

## GİRİŞ

PR preterm bebeklerin retina damarlarının anormal gelişiminden ortaya çıkan ve nedeni tam olarak bilinmeyen patolojik bir durumdur. 1940'lı yıllarda yapılan çalışmalar doğrultusunda literatüre eklenen bu hastalık düşük doğum ağırlıklı ve gestasyonel yaşı küçük olan bebeklerde başlıca görme kaybı sebeplerinden biridir<sup>1</sup>.

Prematüre bebeklerin hayatta kalma şanslarının artması nedeniyle görme kusurları ve körlük sıklığı bu bebeklerde artmıştır. Bebeğin ilerleyen süreçteki yaşam kalitesinin artması ve görme kusurunun giderilmesi için PR'nin erken tanısı, tedavinin zamanlaması ve uygulanacak tedavi seçeneği oldukça önemlidir<sup>2</sup>.

## Epidemiyoloji

PR, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan bebeklerde görmenin tamamen kaybolmasına sebebiyet veren ve uygun yöntemler ile tedavi edilebilen ikinci hastalıktır<sup>3</sup>. Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önlenabilir körlüğü ortadan kaldırmak için hazırladığı girişim programında gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için hastalığın tedavisine yüksek derecede öncelik vermiştir. PR sıklığı ülkelerin gelir seviyesinin, yenidoğan yoğun bakım hizmeti olanaklarının artması gibi parametreler doğrultusunda farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkeler için PR genellikle gestasyonel yaşı 28 haftanın altında olan bebeklerde rastlanırken, daha az gelişmiş ülkelerde ise PR gestasyonel yaşı 34 haftaya varan bebeklerde hastalığın ağır bir şekilde geliştiği bildirilmiştir<sup>4</sup>.

## Risk Faktörleri

**Gestasyonel Yaşı ve Doğum Ağırlığı:** Türk Neonatoloji Derneği'nin 2014 senesinde yaptığı birden fazla merkezli çalışmada düşük doğum ağırlıklı ( $\leq 1500$  gr)

bebeklerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %8.2 olarak ortaya konmuştur. Bu araştırmada gestasyonel yaşı 32 haftanın altındaki bebeklerde PR sıklığı %35.6, ileri evre PR görülme sıklığı ise %6.5 olarak saptanmıştır<sup>5</sup>. Yapılan çalışmalar sonucunda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı küçüldükçe retinopati gelişme riskinin arttığı ortaya konmuştur<sup>6</sup>.

**Oksijen Etkisi:** Oksijen tedavisi yoğunluğu risk faktörleri arasında en çok patogeneze sebebiyet veren etkenlerden biridir. Yenidoğan yoğun bakımlarında uygulanan oksijen tedavisinin gestasyonel yaşı ve doğum ağırlığından bağımsız olarak retinopati görülme sıklığına önemli derecede etkisi olduğu düşünülmektedir<sup>7</sup>. Preterm bebeklerde meydana gelen hiperoksi retinal damarlarda daralma meydana getirerek bu damarların önemli ölçüde zarar görmesine neden olmaktadır<sup>8</sup>.

**Transfüzyon:** Retinopati gelişmesine neden olan bir diğer etken ise transfüzyondur. Transfüzyon ile bebeğe verilen kanda erişkin hemoglobini bulunmasından dolayı retinal damarlara normalinden daha yüksek oksijen gelir. Bu gelen yüksek oksijen retinal damarlara zarar vererek preterm bebekte PR gelişme riskini artırır<sup>9,10</sup>.

## Patogenez

Retina vazkularizasyonu gebeliğin 15-18. haftalarında optik diskten başlayarak retinanın çevresine yayılır. Retinanın nazal bölgesi 36, temporal bölgesi ise yaklaşık olarak gebeliğin 40. haftasında gelişmesi tamamlanır<sup>11</sup>. Vaktinde doğan bebeklerin retinasının vazkularizasyonu sağlıklı geliştiği için erken doğan bebeklerin gestasyonel yaşı ne kadar düşüğe retinanın damar gelişimi o kadar düşüktür<sup>12,13</sup>.

Evre	Meydana Gelen Değişim
Evre 1	Demarkasyon hattının gelişimi
Evre 2	Demarkasyon hattında sırt gelişimi
Evre 3	Sırt bölgesinde fibrovasküler doku gelişimi, yeni damar oluşumu
Evre 4	Kısmi retina dekolmanı gelişimi
Evre 5	Tam retina dekolmanı gelişimi

**Tablo 1.** Prematüre Retinopatisi Evreleri.

Retinopati patogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber yapılan çalışmalar doğrultusunda hiperoksi gibi faktörlerden kaynaklanan ilk hasar neticesinde kan damarları zarar görür<sup>14</sup>.

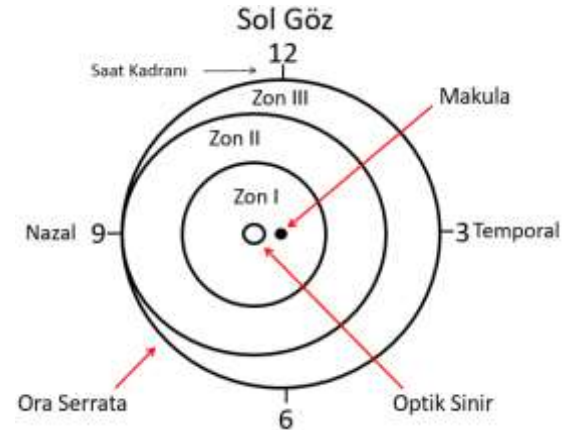
Bunun sonucunda yeni damar oluşumunda bozulmalar meydana gelir. Bozulmalar sonucu bazı damarlar normal oluşumuna devam edebilirken bazıları ise anormal bir biçimde vitröz sıvı içerisine doğru gelişmeye başlar. Bu anormal bir şekilde gelişen damarlar retinal ödeme sebebiyet verebilir. Bu durum ağır vakalarda retina dekolmanı olmaya kadar ilerleyebilir. Retinal anjiyogenezde etkili olduğu bilinen Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF), neovaskülarizasyonunda etkilidir. Yapılan çalışmalarda VEGF düzeyinin hipoksi durumunda yükseldiği gözlemlenmiştir<sup>15</sup>. VEGF ile birlikte PR'ye etkisi olduğu düşünülen diğer büyüme faktörü ise İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I'dir (IGF-I). Yapılan çalışmalarda IGF-I değerinin preterm bebeklerde düşük olması PR ile ilişkilendirilmiştir<sup>16</sup>.

### Sınıflandırma

International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)'ye göre PR sınıflandırılması aşağıdaki şekil ve tabloda gösterilmiştir<sup>17,18</sup>.

**Evreleme:** PR vasküler proliferasyon derecesi baz alınarak 5 evreye ayrılmaktadır (Tablo 1).

**Zon:** Hastalığın bulunduğu yeri göstermek için retina optik sinir merkezde yer alacak şekilde 3 alana bölünmektedir (Şekil 1).



**Şekil 1.** Yerleşim yerlerine göre PR alanları

Zone I: Optik diskin ortasında yer aldığı alan  
Zone II: Nazal ora serrataya yakın olan simite benzer alan  
Zone III: Temporal alana yakın olan hilal şeklindeki alan

### Tanı ve Tarama

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin (AAPOS) önerilerine göre düşük doğum ağırlıklı ( $\leq 1500$  gram) veya gestasyonel yaşı 30 hafta ve altı olarak dünyaya gelen tüm bebekler ile gestasyonel yaşı 30 haftadan büyük doğum ağırlığı ise 2000 gramın altında olup kardiyopulmoner desteğe ihtiyaç duyan tüm bebeklerin PR

taramasının yapılmasını tavsiye etmektedir<sup>19,20</sup>. Doğum ağırlığı <1500 g veya gestasyonel yaş ≤32 hafta ve doğum ağırlığı > 1500 g veya gestasyonel yaş > 32 hafta üzerinde olup klinik seyri stabil olmayan bebeklere prematüre retinopatisi taranmalıdır<sup>5</sup>.

### Muayene

Oftalmolog tarafından retinanın muayenesi indirekt oftalmoskop ile yapılır. Retinanın çevresinin de muayene edilebilmesi için pupilin iyi bir şekilde açılması gerekmektedir. Bu periferik muayene sayesinde PR'nin evrelerine ayrılmasını oldukça kolaylaştırır. Retinadaki damarlanma zon I'de yoğunlaşmış ise haftada en az bir kere muayene edilmelidir. Damarlanma zon II' de ise 2 haftada en az bir kez hekim kontrolüne gelmelidir. Eğer zon III'de ise 3 haftada bir kez kontrole gelinmesi uygundur. Eğer izlenen zonda saptanan bulgular kötüleşiyorsa muayene daha sık bir takvimde yapılmalıdır<sup>21</sup>.

### Tedavi

PR tedavisinde hastanın durumu değerlendirilerek en uygun yöntem uygulanır.

**Durdurucu Tedavi:** Uygulanan en klasik tedavi lazer fotokoagülasyon yöntemidir. Retinanın PR meydana gelen yerlerine değil bu damarların önündeki damar olmayan periferik bölgesine ablasyon yapılarak tedavi edilir. Ablasyon yapılmasındaki amaç damar olamayan bölgeden salınan ve hipoksi durumunda yükselen VEGF'nin azaltılmasını sağlamaktır. Bazı vakalarda lazer fotokoagülasyon uygulandığı halde retina ayrılması meydana gelerek PR'nin daha ciddileşerek Evre 4'e kadar ilerlediği görülmüştür. Bunun yanında lazer fotokoagülasyon uygulanan bebeklerde bradikardi, ağrı, glokom gibi yan etkilerde görülebilmektedir<sup>22,23</sup>.

**Anti-VEGF Ajanlar:** Anti-VEGF ajanlar (Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept), intravitreal enjeksiyon biçiminde uygulanan başlıca PR ve diyabetik

retinopati de kullanılan bir tedavi yöntemi olmakla beraber makula bölgesinde oluşan patogenezlere ve retinal damar hastalıkları için de kullanılmaktadır<sup>24,25</sup>.

**Cerrahi Girişim:** Cerrahi girişim tedavisi lazer fotokoagülasyonun ve anti-VEGF ajanlarının fayda vermediği takdirde uygulanır. Özellikle retina dekolmanı gelişen bebeklerde cerrahi işlem uygulanır. İşlem retinanın traksiyonuna sebebiyet veren dokunun çıkarılması ile gerçekleştirilir. Cerrahi girişim tedavisi başarı ile gerçekleşse bile bazı hastalarda görme keskinliğinin azalması ve körlük meydana gelebilir<sup>26</sup>.

### Kısaltmalar

- AAP: Amerikan Pediatri Akademisi
- PR: Premature Retinopatisi
- AAPOS: Amerikan Oftalmoloji Akademisinin
- Anti-VEGF: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü
- WHO: Dünya Sağlık Örgütü
- ICROP: Uluslararası Premature Retinopatisi Sınıflaması

### KAYNAKÇA

1. Terry, T. L. (1942). Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report. *American Journal of Ophthalmology*, 25(2), 203–204. [https://doi.org/10.1016/S0002-394\(42\)92088-9](https://doi.org/10.1016/S0002-394(42)92088-9)
2. Tasman, W., Patz, A., McNamara, J. A., Kaiser, R. S., Trese, M. T., & Smith, B. T. (2006). Retinopathy of prematurity: The life of a lifetime disease. *American Journal of Ophthalmology*, 141(1), 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.07.034>
3. Steinkuller, P. G., Du, L., Gilbert, C., Foster, A., Collins, M. L., & Coats, D. K. (1999). Childhood blindness. *Journal of AAPOS: The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 3(1), 26–32. [https://doi.org/10.1016/S1091-8531\(99\)70091-1](https://doi.org/10.1016/S1091-8531(99)70091-1)
4. *Childhood blindness in the context of VISION 2020--the right to sight - PubMed*. (n.d.). Retrieved December 23, 2020, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11285667/>

5. Koç, E., Bas, A. Y., Özdek, Ş., Ovalı, F., Başmak, H., TOD ROP Komisyonu, TND ROP Çalışma Grubu, (2016). *Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi*.
6. Bas, A. Y., Demirel, N., Koc, E., Ulubas Isik, Di., Hirfanoglu, I. M., & Tunc, T. (2018). Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): A prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *British Journal of Ophthalmology*, 102(12), 1711–1716. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311789>
7. Askie, L. M., Henderson-Smart, D. J., Irwig, L., & Simpson, J. M. (2003). Oxygen-Saturation Targets and Outcomes in Extremely Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*, 349(10), 959–967. <https://doi.org/10.1056/nejmoa023080>
8. Kinsey, V. E., Arnold, H. J., & Kalina, R. E. (1977). PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: A report of the cooperative study. *Pediatrics*, 60(5), 655–668. <https://europepmc.org/article/med/578921>
9. Wallace, D. K., Kylstra, J. A., Phillips, S. J., & Hall, J. G. (2000). Poor postnatal weight gain: A risk factor for severe retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS*, 4(6), 343–347. <https://doi.org/10.1067/mpa.2000.110342>
10. Englert, J. A., Saunders, R. A., Purohit, D., Hulsey, T. C., & Ebeling, M. (2001). The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 21(1), 21–26. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200511>
11. Uslu, S., & Bülbül, A. (2011). Neonatoloji bakış açısı ile prematüre retinopatisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45(4), 142–152. <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TVRJNE9E WXINZz09/neonatoloji-bakis-acisi-ile-premature-retinopatisi>
12. ARSAN, S. (2004). Prematüre Retinopatisi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi*, 2(4), 382–386. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-premature-retinopatisi-35472.html>
13. Phelps, D. L. (2001). Retinopathy of Prematurity: History, Classification, and Pathophysiology. *NeoReviews*, 2(7), 153e – 166. <https://doi.org/10.1542/neo.2-7-e153>
14. *McColm, Mol Vis 2004; 10:512-520*. (n.d.). Retrieved December 23, 2020, from <http://www.molvis.org/molvis/v10/a63/>
15. Smith, L. E. H. (2004). Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Hormone and IGF Research*, 14(SUPPL. A). <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2004.03.030>
16. Hellström, A., Engström, E., Hård, A. L., Albertsson-Wikland, K., Carlsson, B., Niklasson, A., Löfqvist, C., Svensson, E., Holm, S., Ewald, U., Holmström, G., & Smith, L. E. H. (2003). Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I Deficiency is Associated with Retinopathy of Prematurity and Other Complications of Premature Birth. *Pediatrics*, 112(5), 1016–1020. <https://doi.org/10.1542/peds.112.5.1016>
17. Quinn, G. E. (2005). The international classification of retinopathy of prematurity revisited: An international committee for the classification of retinopathy of prematurity. In *Archives of Ophthalmology* (Vol. 123, Issue 7, pp. 991–999). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.7.991>
18. Good, W. V., Hardy, R. J., Dobson, V., Palmer, E. A., Phelps, D. L., Quintos, M., Tung, B., Madan, A., Ball, M. B., Hartsell, P. N., Inguillo, D., Gaynon, M., Alcorn, D., Ornitz, D., Gancasz, J., Durand, D., Slagle, T., Smith, G., Shapiro, M., ... Barr, C. (2006). The early treatment for retinopathy of prematurity study: Structural findings at age 2 years. *British Journal of Ophthalmology*, 90(11), 1378–1382. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.098582>
19. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Three-Month Outcome. (1990). *Archives of Ophthalmology*, 108(2), 195–204. <https://doi.org/10.1001/archophth.1990.01070040047029>
20. *Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity - 2013 - American Academy of Ophthalmology*. (n.d.). Retrieved December 24, 2020, from <https://www.aao.org/clinical-statement/screening-examination-of-premature-infants-retinop>
21. Reynolds, J. D., Hardy, R. J., Kennedy, K. A., Spencer, R., van Heuven, W. A. J., & Fielder, A. R. (1998). Lack of Efficacy of Light Reduction in Preventing Retinopathy of Prematurity. *New England Journal of Medicine*, 338(22), 1572–1576. <https://doi.org/10.1056/nejm199805283382202>
22. Paysse, E. A., Miller, A., Brady McCreery, K. M., & Coats, D. K. (2002). Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 109(9), 1662–1665. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01169-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01169-7)
23. Coats, D. K., Miller, A. M., Brady McCreery, K. M., Holz, E. R., & Paysse, E. A. (2004). Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology*, 111(10), 894–1898. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.02.005>
24. Micieli, J. A., Surkont, M., & Smith, A. F. (2009). A Systematic Analysis of the Off-Label Use of Bevacizumab for Severe Retinopathy of Prematurity. *American Journal*

- of *Ophthalmology*, 148(4). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.05.031>
25. Castellanos, M. A. M., Schwartz, S., García-Aguirre, G., & Quiroz-Mercado, H. (2013). Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology*, 97(7), 816–819. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302276>
26. Koç, E., Yağmur Baş, A., Özdek, Ş., Ovalı, F., & Başmak, H. (2018). Turkish neonatal and Turkish ophthalmology societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Arsivi*, 53, S151–S160. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.0181>