

DERLEME REVIEW

Prematüre Retinopatisi'nde Klinik Tanı ve Sınıflandırma

Retinopathy of Prematurity: Clinical Diagnosis and Classification

Caner KARA *, İkbâl SEZA PETRİÇLİ *

* Uzman Doktor, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Prematüre Retinopatisi Tanı ve Tedavi Merkezi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 18.10.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Caner KARA / Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Prematüre Retinopatisi Tanı ve Tedavi Merkezi, Yeni Etlik Caddesi, No: 55, 06010 Etlik, Keçiören / Ankara

Tel./Phone: +90 312 567 4679 Faks/Fax: +90 312 322 0184 E-posta/E-mail: canerkara@hotmail.com ORCID No: 0000-0002-3628-547X

ÖZ

Prematüre retinopatisi çocukluk çağı körlüklerinin önemli ve önlenebilir nedenlerinden birisidir. Bu açıdan Dünya Sağlık Örgütü tarafından önlenebilir körlüklerin engellenmesi amacıyla başlatılmış olan VISION 2020 programında hastalığın kontrolü öncelikli olarak vurgulanmıştır. Ülkemizin de yer aldığı gelişmekte olan ülkelerde, yenidoğan yoğun bakım koşullarındaki iyileşmelere bağlı olarak daha küçük bebeklerin yaşama şansı bulması, bu ülkelerde hastalık sıklığındaki artışı da beraberinde getirmektedir. Prematüre retinopatisi' ne bağlı körlüklerin önlenmesinde temel strateji, risk grubundaki bebeklerin standart bir çerçeve içinde muayene edilerek, tedavi gereken hastaların tespit edilmesidir. Tarama adı verilen bu süreçte amaç, tedavi ihtiyacı olabilecek en yüksek sayıda bebeğin, mümkün olan en az sayıda muayene ile belirlenebilmesidir. Bu açıdan, erken doğan bebeklerde risk grubunun iyi belirlenmesi, tanı, takip ve tedavi süreçlerinin belirli bir standart çerçeve içinde yapılması önem arz etmektedir. Bu derlemede prematüre retinopatisi 'nin klinik tanısı ve bu süreçte kullanılan sınıflandırmalar hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, sınıflandırma, tanı, tarama.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is an important and preventable cause of childhood blindness. For this reason, in the VISION 2020 program initiated by the World Health Organization to eliminate avoidable blindness, the control of the disease was highlighted. As the survival rate of very low birth weight infants increases in developing countries, including our country, due to improvements in neonatal care, the frequency of the disease has increased. The basic strategy for the prevention of blindness from ROP is to identify the patients requiring treatment by examining them according to a certain protocol. In this process, also called "Screening program", it is important to identify as many babies needing treatment as possible, while minimizing the number of examinations. In this respect, the risk group should be well- defined, and diagnosis, follow-up and treatment process should be done in line with a standard protocol. This review aims to give information about the clinical diagnosis and classification of ROP.

Keywords: Retinopathy of prematurity, classification, diagnosis, screening.

Prematüre retinopatisi (PR) çocukluk çağındaki önlenebilir körlüklerinin önemli bir sebebi olup, her yıl yaklaşık 50 000 çocuğun bu sebepten dolayı kör olduğu düşünülmektedir.^[1] Bu bakımdan Dünya Sağlık Örgütü tarafından önlenebilir körlüklerin engellenmesi amacı ile başlatılan, VISION 2020 programında hastalığın kontrol altına alınması öncelikli olarak vurgulanmıştır.^[1]

Tarihsel olarak ilk PR vakası 1941 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tanımlanmıştır. Sonrasına ise tüm dünyada yaygın bir şekilde görülmeye başlamış ve bugüne kadar farklı zaman dilimlerinde farklı nedenlerden kaynaklı hastalık epidemileri izlenmiştir. İlk epidemi, 1950'li yıllarda yüksek miktarda oksijen kullanımına bağlı olarak gelişmiştir. Bu dönemde Campel tarafından aşırı oksijen kullanımının PR için risk faktörü olduğunun bildirilmesi ile oksijen kullanımında düzenlenme-

ye gidilmiş ve 1950 yılında % 50 olan PR görülme oranı, 1961 yılında % 4'e düşmüştür.^[2,3] İkinci epidemi ise 70'lerin sonlarında görülmeye başlamış ve temel olarak gelişmiş ülkelerdeki yenidoğan yoğun bakım koşullarındaki iyileşmeye bağlı olarak daha küçük doğum ağırlığı ve haftasına sahip bebeklerin yaşama şansı bulması ile meydana gelmiştir.^[4] Son dönemde ise ikinci epidemiye benzer koşullar ülkemizin de dâhil olduğu gelişmekte olan ülkelerde de oluşmaya başlamış ve bu ülkelerde PR görülme sıklığında artışa neden olmuştur. Üçüncü epidemi olarak da tanımlanan bu süreçte ülkemizde risk grubunda yer alan ülkelerden birisidir.^[5]

Hastalık ilk olarak 1942 yılında Terry tarafından lens arkasında görülen fibroproliferatif kitlenin görünümü nedeni ile "Retrolental Fibroplazi" olarak adlandırılmıştır.^[6] Hastalık ile ilgili ilk sınıflama ise 1953 yılında Reese ve ark.^[7] tarafından

direkt oftalmoskopi ile yapılan muayene görünümüne göre yapılmıştır. Reese ve ark. hastalığı, “akut proliferatif faz” ve “kronik sikatriyel faz” olmak üzere iki ana başlıkta sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırma uzun dönem boyunca göz hekimleri tarafından kullanılmasına rağmen, gelişen teknoloji ile birlikte indirekt oftalmoskopun kullanıma girmesi ve Reese sınıflandırmasında yer almayan periferik fundus görüntülerinin elde edilmesi ile hastalığın tanı ve takibi konusunda yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur.

Bu ihtiyaç doğrultusunda 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde düzenlenen PR sempozyumunda 11 farklı ülkeden 23 göz hastalıkları uzmanı ve oftalmik patoloğun katılımı ile hastalığın sınıflandırılması konusunda bir süreç başlatılmış ve bu süreç 1984 yılında “International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)” sınıflandırmasının yayınlanmasıyla tamamlanmıştır. Bu sınıflandırma 1987 yılında retina dekolmanının tanımının genişletilmesi ve 2005 yılında da Agresif Posterior ROP (APROP) ve artı öncesi hastalık tanımlarının eklenmesi ile iki kez revize edilmiş ve bugünkü son halini almıştır.^[8-10]

Prematüre retinopatisi’ne bağlı gelişen körlüklerin engellenmesinde temel strateji, PR yönünden risk taşıyan bebeklerin muayene edilerek, tedavi ihtiyacı olanların tespit edilmesidir. Tarama adı verilen bu süreçte, risk grubunun iyi belirlenmesi ve risk grubundaki bebeklerinde tanı ve takiplerinin belirli bir standart içinde yapılması gerekmektedir. Bu bakımdan ICROP sınıflandırması hastalığın tanı ve takip sürecindeki standardizasyon açısından önem arz etmektedir.

ICROP sınıflandırması hastalığın mevcut durumunu değerlendiren dört klinik parametreyi içermektedir. Bunlar;

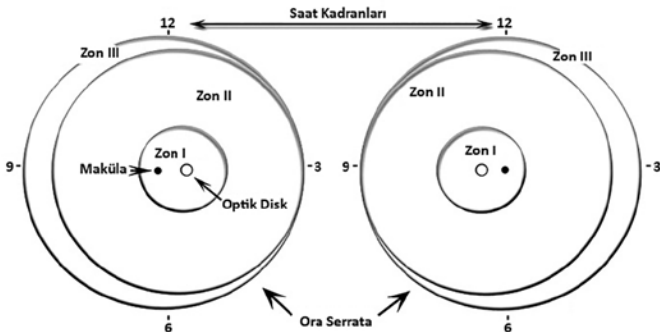
- Zon
- Evre
- Yayılım
- Arka kutuptaki vasküler anormallik varlığıdır.

ZON

Hastalığın optik diske göre olan yerleşimini belirtmekte olup, retinal yüzey 3 adet Zon ile 3 bölüme ayrılmıştır. Bu bölümler Resim 1’de gösterilmiştir.

- **Zon 1:** Merkezi optik disk, yarıçapı ise optik disk maküla

Resim 1: ICROP sınıflandırmasında belirtilen Zon bölgeleri.^[10]



arasındaki mesafenin 2 katı olan daireyi içermektedir

- **Zon 2:** Zon 1 dış sınırından başlayan, nazal yarıda ora serrataya, temporalde ise anatomik ekvatora uzanan ikinci bir dairesel bir alanı içermektedir.

- **Zon 3:** Anatomik ekvator ile temporal ora serrata arasında kalan yarım ay şeklinde bölümü içermektedir.

EVRE

Hastalık şiddet derecesine göre 5 evreye ayrılmıştır. Bunlar;

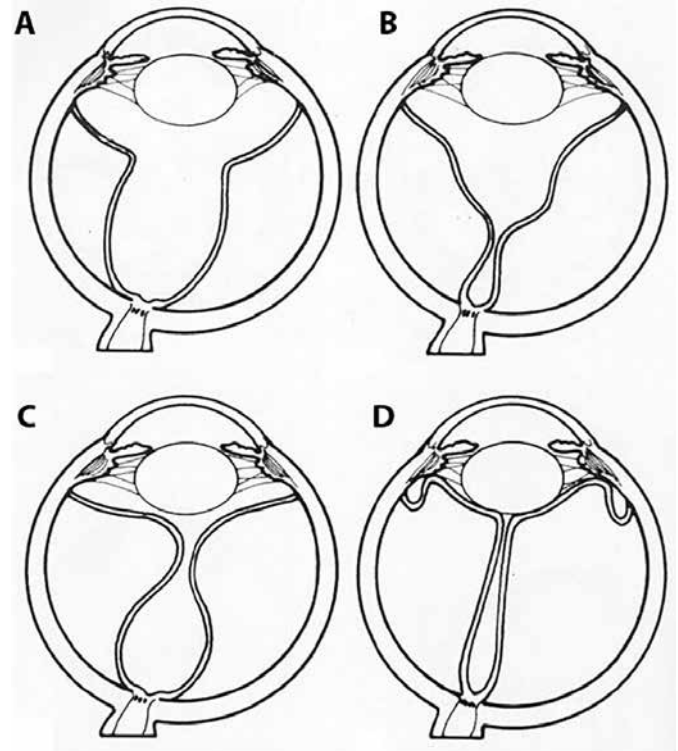
- **Evre 1 (Demarkasyon hattı):** Vasküler avasküler retina sınırında, yüzeyden kabarık olmayan beyaz renkte ince bir hat ile karakterizedir. Bu bölüme doğru gelen damarlar da artmış ve anormal dallanmalar görülebilir.

- **Evre 2 (Ridge):** Demarkasyon hattının hacim kazanması ile karakterizedir. Retinal yüzeyden kabarık pembe-beyaz renkte bir görünüme sahiptir. Ridge arka bölümünde “popcorn” adı verilen küçük izole yeni damar kümecikleri izlenebilir.

- **Evre 3 (Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon):** Avasküler retina kaynaklı iskemik cevaba bağlı olarak gelişen yeni damar oluşumu ile karakterizedir. Yeni oluşan bu damar yapıları ridge arka bölümünden vitreusa doğru uzanım gösterirler ve kırılkan yapıları nedeni ile ridge üzerinde ufak kanama odaklarına neden olabilirler. Yine fibrovasküler dokunun traksiyon etkisi ile ridge hattında düzensizlikler meydana gelebilir.

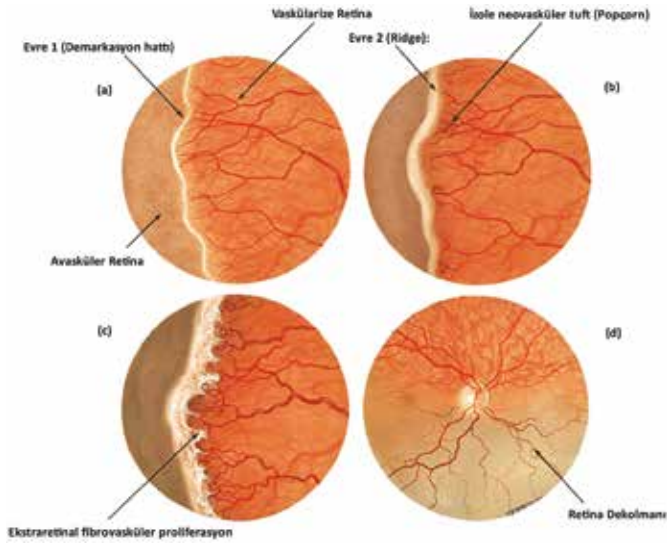
- **Evre 4 (Parsiyel Retina Dekolmanı):** Başlangıç sınıflandırmasında “sikatriyel faz” olarak tanımlanmasına rağmen, 1987 yılındaki ICROP güncellemesinde foveal tutulum göstermeyen Evre 4A ve foveal tutulum gösteren Evre 4B parsiyel retina dekolmanı olarak 2 alt gruba ayrılmıştır. Retina dekolmanı fibrovasküler dokunun yapıştığı bölümde başlamakta ve dairesel bir tarzda ilerleyerek iç bükey tarzda traksiyonel retina dekolmanına neden olmaktadır.

- **Evre 5 (Total Retina Dekolmanı):** Huni şeklinde total retina dekolmanı ile karakterizedir. Huninin ön ve arka bölümünün açık veya kapalı olması durumuna göre 4 alt gruba ayrılır. Bu alt gruplar Resim 2’de gösterilmiş olup, bunlar;

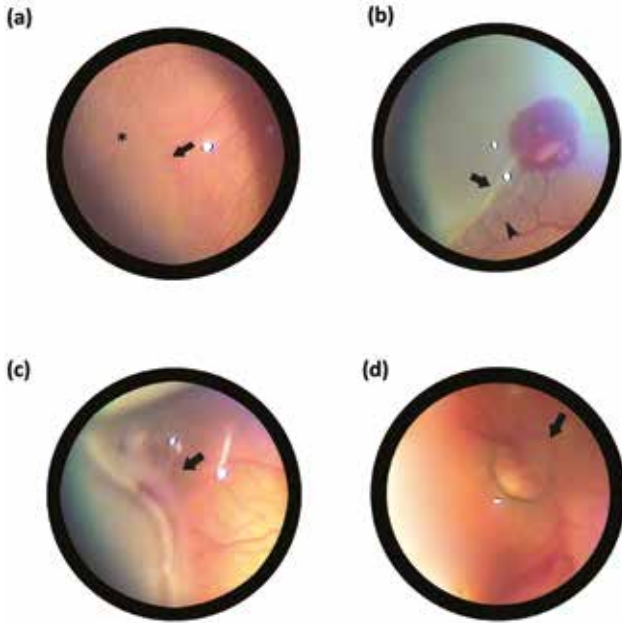


Resim 2: Evre 5 retina dekolmanı alt tiplerine örnek çizimler. (A) Ön açık-arka açık tip. (B) Ön açık-arka kapalı tip. (C) Ön kapalı-arka açık tip. (D) Ön kapalı-arka kapalı tip.

- Ön açık-Arka açık tip
- Ön kapalı-Arka kapalı tip
- Ön açık-Arka Kapalı tip
- Ön kapalı-Arka açık tip'tir



Resim 3: Prematüre retinopatisi evreleri ve hastalığın ilerleyişine ait örnek çizim. (a) Anteriorda yerleşim gösteren avasküler retinayı, posteriordaki vaskülarize retinadan ayıran ince hafif kıvrımlı gösteren demarkasyon hattı gösterilmektedir. (b) Hastalığın ilerlemesi ile birlikte hacim kazanan demarkasyon hattının ridge hattına dönüşmesi gösterilmektedir. Bu bölümde ridge dokusuna ilerleyen damar yapıları ve izole neovasküler tuflar (popcorn) da görülmektedir. (c) Yeni oluşan anormal damarlar fibrovasküler bir çatı ile retina üzerinden vitreusa doğru olan ilerlemesi görülmektedir. (d) Fibrovasküler dokunun büyümesi ile oluşan retina dekolmanı görülmektedir.^[53]



Resim 4: Prematüre retinopatisi evreleri ile ilgili örnek resimler. (a) Zon 2'de avasküler vasküler retina ayrım bölgesinde yüzeyden kabarık olmayan ince siyah ok ile gösterilmiş demarkasyon hattı (Evre 1) görülmektedir. Okun üst bölümünde yer alan bölgede siyah yıldız ile gösterilmiş olan koroidal damarın avasküler bölgede de devam ettiği görülmektedir. (b) Siyah ok ile gösterilmiş yüzeyden kabarık hacim kazanmış ridge dokusu (Evre 2) izlenmektedir. Yine buna eşlik eden ridge posteriorunda yerleşim gösteren izole neovasküler doku (popcorn) siyah ok başı ile gösterilmiştir. Buna ek olarak Evre 2 hattının üzerindeki preretinal hemorajide görülebilmektedir. (c) Evre 3 ile uyumlu olarak siyah ok ile gösterilmiş ekstraretinal fibrovasküler doku ve buna eşlik eden periferik vasküler kıvrımlanma artışı ve anormal dallanma görülmektedir. (d) Optik disk nazalinde başlamış Evre 4 ile uyumlu retina dekolmanı izlenmektedir.

Bu sınıflandırma özellikle vitreoretinal cerrahi için önem arz etmekte olup, açık-açık tip formunda retinal traksiyonlara daha iyi müdahale edilmesinin mümkün olması cerrahideki başarı şansını artmaktadır. Bu nedenle cerrahiden en fazla fayda gören tipin açık-açık tip olduğu, en az faydanın ise kapalı-kapalı tipte olduğu bildirilmiştir.^[11,12]

Hastalık evresi ile ilgili örnek çizimler ve klinik görünüm sırası ile Resim 3 ve 4'de gösterilmiştir.

Evreleme konusu ile ilgili diğer bir husus ise, bir gözde birden fazla evrenin bir arada bulunabilmesidir. Bu durumda gözün sahip olduğu en ileri evre o göz için hastalık evresi olarak kabul edilir.^[10]

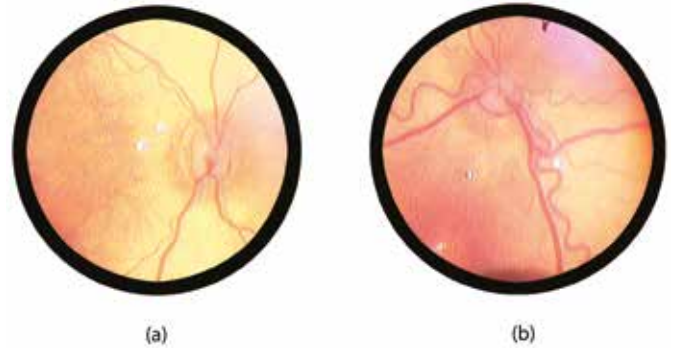
YAYILIM

Hastalığın yayılımı, retina yüzeyinin saat kadranına benzer bir şekilde 30 derecelik 12 kadrana ayrılması ile ifade edilir. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı tanımlanabilir. Hastalığın yayılımı devamlı veya kesintili bir tarzda olabilir.

ARKA KUTUPTAKİ VASKÜLER ANORMALİK

• **Artı Hastalık (Plus Hastalık):** Hastalığın şiddetinin en önemli göstergesi olup, arka kutupta arterlerde aşırı kıvrımlanma ve venlerde ise aşırı dilatasyon ile karakterizedir. Bu patolojik bulgunun artı hastalık kabul edilebilmesi için optik disk üzerinden geçen ve birbirine dik olan iki hat ile oluşturulmuş dört retinal kadrandan en az 2 tanesinde izlenmesi gerekmektedir. Artı hastalıkta ilerleme olması ile birlikte vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme ve pupil reaksiyonlarında azalma görülebilir. Artı hastalığa örnek arka kutup resmi Resim 5'de gösterilmiştir.

• **Artı öncesi Hastalık (Pre-plus Hastalık):** Arka kutupta tam olarak artı hastalık kriterlerine uymayan fakat normalden daha fazla olan venöz dilatasyon ve arterlerde kıvrımlanma artışı ile karakterizedir. Artı öncesi hastalığa örnek fundus resmi Resim 5'de gösterilmiştir.



Resim 5: Arka kutup vasküler bozukluğa örnek olarak Artı öncesi (Pre-plus) hastalık (a) ve daha ilerlemiş formu olan Artı (Plus) Hastalık (b) görülmektedir.

ICROP sınıflandırmasına göre belirli bir standart içerisinde tanımlanan PR'nin, tedavi süreci de benzer olarak belirli bir standart çerçeve içinde yapılmaktadır. Bu çerçeve içinde yer alan tedavi kriterleri, ilk olarak PR tedavisinde kriyoterapi-

pinin etkinliğinin değerlendirildiği çok merkezli CRYO-ROP çalışmasında tanımlanmış olan “Eşik Hastalık (Threshold Disease)” ile daha sonra eşik hastalık kriterlerine göre daha erken dönemde yapılan tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği ETROP(The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında tanımlanmış olan “Eşik Öncesi Hastalık (Prethreshold Disease)” kriterleridir.^[13,14]

Eşik (Threshold) Hastalık: Günümüzde artık kullanılmakta olup CRYO-ROP çalışmasında tedavi gereken hastalar için eşik değer olarak kabul edilen kriterleri kapsamaktadır. Bu kriterler Zon 1 veya Zon 2’de artı hastalık ile birlikte ardışık 5 saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranı boyunca evre 3 hastalık tanımlanmıştır

Eşik öncesi (Prethreshold) hastalık: Günümüzde şu an kullanılmakta olan tedavi kriterleri olup, ETROP çalışmasında tanımlanmıştır. Kendi içinde “Yüksek Riskli Eşik Öncesi Hastalık” veya “Tip1 Hastalık” ile “Düşük Riskli Eşik Öncesi Hastalık” veya “Tip 2 Hastalık” olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Tip 1 hastalık tespitinde 48 saat içinde tedavi önerilerken, Tip 2 hastalıkta ise yakın takip önerilmektedir.^[14]

Bu kriterler;

Tip 1 Hastalık;

- Zon 1’de artı hastalığın eşlik ettiği herhangi bir evre PR
- Zon 1’de artı hastalık olmadığı halde evre 3 olması
- Zon 2’de artı hastalığın eşlik ettiği evre 2 veya evre 3 hastalık

Tip2 Hastalık;

- Zon 1’de artı hastalığın eşik etmediği evre 1 veya evre 2 hastalık
- Zon 2’de artı hastalığın bulunmadığı evre 3 hastalık

Agresif Posterior ROP(APROP): Genellikle küçük doğum haftası ve düşük doğum kilosuna sahip bebeklerde görülen PR formu olup, klinik özellikler ve hastalığın ilerleme süreci bakımından klasik tipteki PR’den farklılıklar gösterir. Daha önce Rush Hastalığı olarak da isimlendirilmiştir. 2005 yılındaki ICROP güncellemesi ile bu sınıflandırma içine dâhil edilmiştir. Hastalık genellikle Zon 1 ve Zon 2 posterioruna yerleşim göstermektedir. Görünüm olarak vasküler-avasküler retina sınırında, artı hastalığın eşlik ettiği, yüzeyden kabarık olmayan düz retinal neovaskülarizasyonlar ile karakterizedir. Bu bölümde retinal damarlar arasında şantlar ve retinal hemorajiler izlenebilir. APROP tipinde herhangi bir evre durumu mevcut değildir. Hastalık klasik tip PR’deki gibi basamaklı bir ilerleme göstermeden çok hızlı bir şekilde doğruca Evre 5’e ilerleyebilir.



Resim 6:Agresif posterior PR (APROP) hastalığında izlenen yüzeyden kabarık olmayan retinal neovaskülarizasyon ve damarlar arası şantlar izlenmektedir. Arka kutuptaki artı hastalığın devamı periferik retinal damarlarda da görülebilmektedir.

Bu nedenle tedavisinin acil yapılması önem arz etmektedir. APROP hastalığına örnek arka kutup resmi Resim 6’da gösterilmiştir.

Yine ek olarak aynı göz içerisinde klasik tip PR ile APROP hastalığı bir arada bulunabilir. “Hibrid tip” adı verilen bu formda APROP’a özgü neovasküler yapılar, Zon 1’den daha çok Zon 2’de yerleşim göstermeye eğilimlidirler.^[15] Hibrid tip, ridge dokusunun yerleşim yerine göre kendi içinde üç

gruba ayrılmaktadır. Birinci tipte ridge dokusu vasküler-avasküler retina sınırında, ikinci tipte vaskülarize retina bölümünde, üçüncü tipte ise optik diske yakın bölümde vitreusa uzanan proliferasyon şeklinde gözükmetedir. Birinci ve ikinci tipte hastalığın seyrinin klasik tipe benzer olduğu, üçüncü tipin ise daha kötü bir gidişata sahip olduğu bildirilmiştir.^[15]

Prematüre retinopatisi zaman içinde değişim gösteren bir süreç izlemektedir. Bu açıdan erken doğan bebeklerin takibinde kullanılan zaman kavramları konusunda bilgi sahibi olunması takip sürecinde kolaylık sağlayacaktır. Bu konu ile ilgili başlıca kavramlar;

Gestasyonel yaş (Doğum Haftası): Son âdetin birinci gününden doğuma kadar geçen süreyi tanımlamaktadır.

Postnatal hafta (PNH): Doğumdan bugüne kadar geçen süreyi tanımlamaktadır.

Postmenstrüel hafta (PMH): Doğum haftası ile postnatal haftanın toplanması ile elde edilir.

Kronolojik Yaş: Gerçek doğum tarihinden itibaren hesaplanan yaş

Düzeltilmiş Yaş: Normal doğması planlanan tarihe göre hesaplanan yaş. Kronolojik yaş-(40-Gestasyonel yaş) formülü ile bulunur

Hastalığın zaman içindeki seyrinin değerlendirilmesinde CRYO-ROP çalışması ile birlikte, erken dönemdeki ışık maruziyetinin azaltılmasının PR üzerindeki etkisini değerlendirmek amacı ile yapılan “Effects of Light Reduction on ROP(-Light-ROP)” çalışmaları yol gösterici olmuştur.^[16] CRYO-ROP çalışmasında 1250 gr altı toplam 4099 erken doğan bebek, Light-ROP çalışmasında ise 1250 gr ve 31 hafta altı toplam 361 bebek çalışma kapsamına alınmıştır. İlk PR muayenelerine CRYO-ROP çalışmasında en erken 4. hafta en geç 7. haftada, Light-ROP çalışmasında ise en erken 4. hafta en geç 9. haftada başlanmıştır. Light-ROP çalışmasında taramalar Zon 3’teki damar gelişimi tamamlanana kadar devam etmiştir. Bu iki büyük çalışma ile PR’nin ilk başlangıç zamanları, eşik öncesi ve eşik hastalığın başlangıç zamanları ve Zon 3’te damar gelişiminin tamamlanma zamanları hakkında bilgi edinilmesi mümkün olmuştur. Bu değerlendirmeler sonucunda, postmenstrüel 31. haftanın altında ve postnatal 4. haftadan daha önce PR’nin gelişmediği, Evre 1 PR’nin ortalama 34. haftada, eşik öncesi hastalığın ortalama 36. haftada, eşik hastalığın ise ortalama 37. haftada geliştiği gözlenmiştir. Hastalıkta gerilemenin genellikle 38,6. haftada başlamakta olduğu ve hastaların %90 unda 44. haftadan önce tamamlandığı görülmüştür. Yine takip süresince eşik öncesi veya daha ileri formda PR gelişmemiş hastalarda postmenstrüel 45. haftadan sonra, PR gelişmemiş hastalarda retinal damarların Zon 3’e ulaşması durumunda ve Zon 3’teki damar gelişimi tamamlanmış bebeklerde PR’ye bağlı görme kaybı riskinin yok veya da çok düşük olduğu saptanmıştır.^[17] Sonuç olarak PR taramasında kritik tarama penceresinin 32 ile 40. haftaları kapsamakta olduğu, bu dönem içinde 34 ile 37. haftalar arasının ise tedavi için en kritik dönem olduğu ortaya konulmuştur.

Bu veriler ışığında Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Cemiyeti (AAPOS) ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) 2006 yılında PR ile ilgili olarak ilk tarama rehberini yayınlamışlardır.^[18] 2006 yılında yayınlanan bu rehberde 32 hafta ve/veya 1500 gr altı bebekler ile klinik olarak riskli bulunan 32 hafta üstü ve 1500-

2000 gr bebeklerin taranması önerilmiş, 2013 yılında yapılan güncellemede ise doğum haftası sınırı 30. haftaya çekilmiştir.^[19] Bu rehberde aynı zamanda ilk muayene zamanları ile ilgili önerilerde bulunulmuş olup, bunlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

25 hafta altı bebeklerin taranması konusunda çok fazla kanıt dayalı bilgi mevcut değildir. 22 ile 25 hafta arası doğan bebeklerin değerlendirildiği çalışmalarda bu bebeklerin hiçbirinde 31 haftadan daha önce Evre 3 PR tespit edilmemiştir.^[17] Buna rağmen AAP tarafından bu bebeklerde eşlik eden postnatal risk faktörlerinin varlığında daha erken muayeneye başlanabileceği önerilmektedir.

Tarama altına alınacak risk grubundaki bebeklerin belirlenmesinde her ülkede farklı kriterler söz konusu olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde AAP, AAPOS ve AAO tarafından 2013 yılında yayınlanan rehberde 30 hafta ve/veya 1500 gr altı bebeklerin tarama kapsamına alınması önerilmiştir. Kanada’da ise Kanada Pediatri Topluluğu (Canadian Paediatric Society) tarafından 2010 yılında yayınlanan rehberde 30 6/7 hafta ve/veya 1250 gr altında olan bebeklerin taranması öne-

Tablo 1. Gestasyonel Yaşa göre ilk PR muayene zamanları

Gestasyonel Yaş	Postmenstrüel Hafta	Postnatal Hafta
22*	31	9
23*	31	8
24*	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

*: 22-25 hafta arası bebekler postnatal 6 hafta sonrasında da yapılabilir

rilmiştir.^[20] Yine Birleşik Krallık’ta da Çocuk Sağlığı Kraliyet Koleji (Royal College of Paediatrics and Child Health) ve Royal Oftalmolojistler Koleji (Royal College of Ophthalmologists) tarafından Kanada’daki aynı tarama kriterleri önerilmiştir.^[21]

Tarama kriterleri ile PR arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, CRYO-ROP çalışmasında 4099 bebek üzerinden yapılan değerlendirmede, 1250 gr altında bebeklerin %66’ında, 1000 gr altı bebeklerin de % 82 sinde PR geliştiği bildirilmesine rağmen tüm gruptaki bebeklerin sadece % 9’unda tedavi gerektiği bildirilmiştir.^[22] Yine Kanada’da 2009-2014 yılları arasında Kanada Yenidoğan Ağı verileri üzerinden yapılan değerlendirmede 32 hafta üstü 1340 bebekten sadece 4 ünün (%0,3) ve 1250 gr üstü 2171 bebekten de sadece 3 (%0,1) ünün tedaviye ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir.^[23]

Gelişmiş ülkelerdeki bu duruma karşın, gelişmekte olan ülkelerde daha büyük bebeklerde tedavi gerektirecek PR tespit edilmesi nedeniyle, yukarıda önerilmiş olan tarama kriterleri bu ülkeler için tam olarak uygun gözükmemektedir. Gilbert ve ark.^[24] tarafından yapılan değerlendirmede, orta gelirli ülkelerde AAP’nin önerdiği kriterlere göre yapılan taramalarda, tedavi gerekecek bebeklerin %13 ün tarama dışında kalacağı

bildirilmiştir. Yine ülkemizde Baş ve ark.^[25] tarafından yapılan bir çalışmada taranan 15745 bebekten 1250 gr üstü 109 bebekte (%0,7) ve 32 hafta üstü 20 bebekte (%0,5) tedavi gereksinimi olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle ülkemizin de dâhil olduğu bu ülkelerin kendilerine özgü tarama rehberleri oluşturmaları önem arz etmektedir. Bu amaçla ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından 2016 yılında yayınlanan rehberde önerilen tarama kriterleri aşağıdaki şekildedir.^[26]

- Gebelik yaşı (GY) ≤ 32 hafta veya doğum ağırlığı (DA) ≤ 1500 gram tüm bebekler ile GY > 32 hafta veya DA > 1500 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya “bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü” bebekler.

Yine aynı rehberde ilk muayene zamanı ile ilgili öneriler şu şekildedir;

- Gebelik yaşı < 27 hafta (26 hafta 6 güne kadar) doğan bebeklerde ilk PR muayenesi postmenstrüel 30-31 hafta arasında yapılmalıdır.

- Gebelik yaşı 25 hafta altında bebeklerde postmenstrüel 31. hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.

- Gebelik yaşı ≥ 27 hafta doğan bebeklerde ilk PR muayenesi postnatal 4. haftada yapılmalıdır.

Tarama aşaması sürecinde kullanılan farklı bir yaklaşım ise doğum ağırlığı ve doğum haftasına ek olarak farklı postnatal faktörlerinin de değerlendirilmeye alınarak tedavi gerektirmesi muhtemel bebeklerin daha özellikli bir şekilde tespit edilmesidir. Bunun için çeşitli algoritmalar kullanılmasına rağmen, bunlar içinde en göze çarpanı 2006 yılında kullanıma girmiş olan WINROP (Weight, Insulin like growth factor, neonatal ROP) algoritmasıdır. İlk tanımlandığında gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına ek olarak postnatal haftalık kilo alımı ve serum IGF-1 düzeylerinin kombine edilerek tedavi açısından riskli bebeklerin tespitini amaçlayan sistem, daha sonra IGF-1 düzeyi çalışmanın invaziv olması ve yüksek maliyeti nedeniyle 2010 yılında revize edilmiş ve sadece postnatal haftalık kilo artışı parametresi kullanılmaya başlanılmıştır.^[27] Gelişmiş ülkelerde yapılan geçerlilik çalışmalarında tedavi gereksinimi açısından % 100 e yakın sensitivite oranları bildirilmiştir.^[28-30] Buna karşın gelişmekte olan ülkelerdeki çalışmalarda ise duyarlılığının % 90’un altına indiği gözlenmiştir.^[31,32] Bu nedenle bu sistemin özellikle gelişmekte olan ülkelerin tarama kriterlerine entegrasyonu için daha geniş çapta doğrulama çalışmalarına ihtiyaç var gibi gözükmektedir. Yine buna benzer olarak ROP Score, PINT ROP ve CHOP ROP gibi farklı postnatal değişkenleri kullanan algoritmalar da mevcuttur.^[33-35]

ROP Score, Eckert ve ark.^[33] tarafından geliştirilmiş bir algoritma olup, bu sistemde her bir bebek için doğum haftası, doğum ağırlığı, ilk 6 hafta içinde kan transfüzyonu yapıma durumu, ilk 6 hafta içinde mekanik ventilasyonda kalma durumu ve ilk 6 haftadaki kilo artışı üzerinden risk değerlendirilmesi yapılmaktadır. Değerlendirme ile sayısal bir sonuç elde edilmekte olup bu sonucun 11 ve üzerindeki olması durumunda bebeklerin PR gelişimi yönünden, 14,5 ve üzerindeki olması durumunda ise tedavi gereksinimi yönünden risk taşıdığı bildirilmiştir. Sistemin PR gelişimi yönünden sensitivite ve spesifite oranları sırası ile %94 ve %26, tedavi gereksinimi yönünden ise sensitivite ve spesifite oranları %96 ve %56 olarak bildirilmiştir.^[33]

PINT-ROP algoritması Binenbaum ve ark.^[34] tarafından 2011 yılında PINT (Premature Infants in Need of Transfusion) çalışmasında ki 1000 gr altı bebeklerin doğum ağırlığı, doğum haftası ve günlük kilo alımı değerleri üzerinden değerlendirildiği bir algoritmaya dayanmaktadır. Sistemin 1000 gr altı bebeklerde, tedavi gereksinimi yönünden sensitivite oranı %100 olarak bulunmuştur.^[34] Yine bu algoritmanın kullanımı ile muayene sayılarında da %30 oranında azalma elde edildiği bildirilmiştir.^[34] PINT-ROP algoritmasının PR gelişimi yönünden yüksek risk taşıyan 1000 gr ve altı bebekleri kapsamı nedeni ile sonraki süreçte 1500 gr altı bebeklerin değerlendirilmesi amacı ile CHOP-ROP (Children's Hospital of Philadelphia) algoritması ortaya koyulmuştur. Bu sistemin 429 bebek üzerinde değerlendirildiği bir çalışmada tedavi gerekecek bebekler için sensitivite %100 olarak bildirilmiş ve muayene sayılarında da %49 oranında bir düşme sağlanmıştır.^[35]

Tarama muayeneleri çoğunlukla yoğun bakım koşullarında başlamakta olup sonrasında ise poliklinik koşullarında devam etmektedir. Muayenede retinal değerlendirilme için pupil dilatasyonu gerekmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan damlalar fenilefrin (%2,5), tropikamid (%0,5) ve siklopentolat (%0,5)'tir. Fenilefrin semptomimetik bir ajan olup, a-adrenerjik reseptörler üzerinden etki gösterir. Dilatör pupilla kasında aktivasyona neden olarak pupil dilatasyonu sağlar.^[36] %10 ve %2,5 olmak üzere iki dozu vardır. %10'luk dozun küçük bebeklerde şiddetli hipertansiyon ve taşikardi yapması nedeni ile bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.^[37] Buna karşın %2,5'lik doz kullanımında bile kan basıncında yükselme ve taşikardi geliştiği bildirilmiştir.^[38] Kan basıncındaki bu artış bu bebeklerde intraventriküler kanamaya neden olabilir.^[39] Tropikamid ve siklopentolat ise antimuskarinik ajanlar olup, sfinkter pupilla kasında inhibisyona neden olarak pupil dilatasyonuna ve silier kas üzerine etki ederek de akomodasyon blokajına neden olurlar.^[36] Yan etkileri daha çok gastrointestinal sistem üzerinde gözükmekte olup, bunlar beslenme intoleransı, gastrik boşalmada yavaşlama, paralitik ileus ve nekrotizan enterokolit'tir.^[40,41] Yine siklopentolatın daha büyük çocuklarda epileptik nöbetlere ve halusinojenik ilaçlara benzer yapısından dolayı da ataksi, halüsinasyon, amnezi, depresyon ve anlamsız konuşmalar gibi nörolojik yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir.^{[36][42,43]} Tropikamid siklopentolat'a göre daha non-iyonize bir yapıya sahip olup, bu nedenle korneadan ön kameraya geçişi daha hızlıdır. Bu nedenle etkisi sikloplejiye göre daha hızlı başlayıp daha hızlı sonlanmaktadır. Tropikamid ile maksimum dilatasyon 20-40 dakika arası elde edilmekte iken, siklopentolat damla da bu süre 30-60 dakika arasında değişmektedir.

Literatürde bu damlaların kullanımı ile ilgili farklı öneriler bulunmaktadır. Bu kullanım şekillerine başlıca örnekler;^[36]

- Tropikamid %0,5 ve fenilefrin %2,5
- Siklopentolat %0,5 ve fenilefrin %2,5
- Cyclomydril® damla (Siklopentolat %0,2+fenilefrin %1) (Türkiye'de mevcut değil)
- Caputo kombinasyonu^[44] (Siklopentolat %0,5+Tropikamid %0,5+fenilefrin %2,5)

Bu kullanım şekilleri içinde en sık kullanılan kombinasyon %0,5'lik tropikamid ile %2,5'lik fenilefrin damlaların beraber kullanımı olup, Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından hazırlanan rehberde de bu kullanım önerilmektedir. Bu damlaların muayeneden yaklaşık 1 saat önce 5'er

dakika aralıklarla 2-3 kez damlatılması ile çoğu hastada 45-60 dakika içinde yeterli dilatasyon sağlanabilmektedir. Yeterli dilatasyon sağlanmaması durumunda 1 kez daha damlatılabilmesine karşın dilatasyon amaçlı kullanılan bu damlaların prematüre bebeklerdeki sistemik yan etkileri göz önünde bulundurulmalı ve yine ısrarla elde edilemeyen pupil dilatasyonunun ciddi bir PR bir bulgusu olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Muayene esnasında dikkat edilmesi gereken diğer bir husus ise bu bebeklerde görülebilecek kusma ve buna bağlı olarak gelişebilecek olan aspirasyon riskidir. Bu nedenle muayeneden en az yarım saat önce bebeklerin beslenmelerinin kesilmesi önerilmektedir.^[45] Muayeneden hemen önce damlatılan Proparacaine HCL (%0,5) ile topikal anestezi sağlanabilir.^[46] Yine bebeğin kundak yapılmasının ve muayene esnasında emzik, sükröz veya anne sütü verilmesinin de ağrıyı azaltmada yararlı olduğu bildirilmiştir.^[47-49]

Muayene, uygun kapak spekulumu ile göz kapakları açıldıktan sonra yapılan indirekt oftalmoskopik muayeneyi kapsamaktadır. Bu amaçla yapılmış farklı tipte kapak spekulumları mevcuttur. (Barraquer, Alfonso, Sauer, Cook vb.) Muayenede ön segmentten başlanarak arka kutupta optik disk ve maküla, vasküler yapı ve sonrasında da 360 derece periferik retina değerlendirilmesini içeren bir sıralama izlenmesi, patolojik bir bulgunun atlanmaması yönünden yardımcı olacaktır. İndirekt oftalmoskopi sırasında 20 ve 28 diyoptrilik(D) mercekler kullanılabilir. 20D mercek ile daha küçük bir retina alanını daha detaylı olarak incelenebilirken (60°'lik alan, 3,13 kat büyütme) 28D mercek ile daha geniş bir retina alanı daha küçük büyütmeyle (68°'lik alan, 2,27 kat büyütme) görülebilmektedir. Yine 20D'lik merceğin büyütme gücü ön segmentin değerlendirilmesi içinde kullanılabilir. Ek olarak 28D merceğin bir kenarı optik diskten geçirildiğinde görülen retina alanı Zon1 'i kapsamaktadır ve Zon 1'in sınırlarının belirlenmesinde önerilen bir yöntemdir.^[10]

Muayenede hastalığın periferik yerleşimi nedeni ile skleral çökertme gerekmektedir. Bunun için çeşitli tipte skleral çökerticiler kullanılabilmeyle beraber, pratik ve uygun maliyetli bir yöntem olarak açılmış bir şekilde plastik ataçlarda bu amaçla kullanılabilir. (Resim 7) Muayenede skleral çökertme esnasında oluşabilecek okülokardiyak refleks nedeniyle hastalar muayene esnasında monitorize edilmeli ve uygun acil müdahale şartları da her zaman hazır olmalıdır.^[50]

Muayene esnasında her hasta için ayrı steril kapak spekulumu ve skleral çökertici kullanılmalı ve muayene sonrasında da dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyon için izopropil alkol veya klorheksidin yeterli olmayıp mutlaka her malzeme otoklavda steril edilmelidir. Woodman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kullanılan %70 izopropil alkolün bakteri ve adenovirüs dezenfeksiyonu için yeterli olmadığı bildirilmiştir.^[51]

Medikolegal açıdan elde edilen muayene bulguları ile mümkünse de görüntüler mutlaka kayıt altına alınmalıdır. Muayene sonrası kontrol sıklığına hastanın genel durumu ve göz bulgularına göre göz hekimi tarafından karar verilmekle beraber Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi tarafından kontrol sıklıkları aşağıda şekilde önerilmektedir.

• **Haftada en az bir kez muayene:**

- o Zon I 'de evre 1 veya evre 2 PR
- o Zon II 'de evre 3 PR



Resim 7: Prematüre Retinopatisi'nde steril olarak paketlenmiş kapak spekulumu ile plastik atacın açılması ile elde edilen skleral depresör gösterilmiştir. Yine buna ek olarak bu konuda özel üretilmiş skleral depresörlerden birisine ait bir örnek resmin en solunda gösterilmiştir.

- o APROP hastalıklı ilgili şüphe varlığı
- o İmmatür retina
- **Haftada bir muayene:**
- o Zon I' de regrese olan PR
- o Zon II' de evre 2 PR
- o Zon II' de immatür damar gelişimi (PR yok)
- **2 haftada bir muayene:**
- o Zon II' de evre 1 PR
- o Zon II' de regrese olan PR
- o Zon II' de immatür damar gelişimi (PR yok)
- **2-3 haftada bir muayene:**
- o Zon III' de evre 1-2 PR
- o Zon III' de regrese olan PR

Ek olarak yenidoğan koşullarında muayene edilen hastanın taburculuğu sırasında da aileye kontrol tarihi ve kontrollerinin önemi hakkında mutlaka bilgi verilmelidir. Yine hastanın epikrizine PR muayenesi için alınan randevu tarihi de yazılmalıdır.

Tarama muayenelerinin sonlandırılmasına yine göz hekimi tarafından karar verilmekle beraber bu konuda Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin önerileri şu şekildedir.

- Retinal damarlanması tamamlanmış bebekler (Özellikle intravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastalarda)
- Daha önceki tarama muayenelerinde Zon I veya II PR saptanmamış ve retinal damar gelişimi Zon III'e ulaşmış ise (Eğer oftalmolog Zon konusunda şüpheliyse) veya bebek PM 35 haftadan küçük ise tekrar muayeneleri önerilir)
- Daha önceki tarama muayenelerinde eşik öncesi veya daha kötü bir PR saptanmamış ve PM 50 haftaya ulaşmış bebekler.
- Regrese (gerilemekte) olan PR: Re-aktivasyon veya progresyon gösterme riski taşıyabilecek anormal vasküler doku kalmadığından emin olunmalıdır.

Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından yayınlanan rehberde de benzer sonlanma kriterleri önerilmesine rağmen farklı olarak daha önceki tarama muayenelerinde eşik öncesi veya daha kötü bir PR saptanmamış

bebeklerin, PM 45 haftaya ulaşması durumunda taramanın sonlandırılabilirliği önerilmiştir.

Taramada son dönemde kullanıma giren alternatif bir yöntem ise tele tıp sistemi olup bu sistem PR konusunda eğitimli göz hekiminin olmadığı bölgelerde geniş açılı görüntüleme sistemleri ile alınan görüntülerin bu konuda eğitimli uzmanlar tarafından uzaktan değerlendirmesi amacıyla oluşturulmuştur. Bu amaçla yapılan "Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-phase ROP (e-ROP)" çalışmasında sevk gereken hastalar için sensitivite %90 spesifite ise %87 olarak bulunmuştur.^[52]

SONUÇ

PR'ye bağlı körlüklerin engellenmesinde en önemli basamak uygun tarama stratejisi ile tedavi ihtiyacı olan bebeklerin tespit edilmesidir. Bu sürecin hem bebeklerin daha az stresle maruz kalmaları hem de göz hekimlerinin iş yükünün azaltılabilmesi yönünden en az sayıda muayene ile gerçekleştirilmesi önem arz etmektedir. Bu sebeple tarama programının belirli bir belirli bir standart çerçeve içinde yapılması bunun sağlanmasında kolaylık sağlayacaktır. Bu standartların belirlenmesinde ise hem kanıta dayalı olarak elde edilen veriler hem de her ülkenin kendi mevcut durumunun göz önüne alınması da yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020--the right to sight. Bull World Health Organ. 2001;79(3):227-232.
2. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. Med J Aust. Jul 14 1951;2(2):48-50.
3. Hatfield EM. Blindness in infants and young children. Sight Sav Rev. Summer 1972;42(2):69-89.
4. Gibson DL, Sheps SB, Schechter MT, Wiggins S, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? Pediatrics. Apr 1989;83(4):486-492.
5. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. Lancet. Jul 05 1997;350(9070):12-14.
6. Terry TL. Retrolental fibroplasia. J Pediatr. Dec 1946;29(6):770-773.
7. CLASSIFICATION of retrolental fibroplasia. Am J Ophthalmol. Oct 1953;36(10):1333-1335.
8. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. Aug 1984;102(8):1130-1134.
9. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. Jul 1987;105(7):906-912.
10. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. Jul 2005;123(7):991-999.
11. Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Tawansy KA. Anatomical and visual outcome of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. Eye. 08/03/online 2007;23(1):176-180.
12. Cusick M, Charles MK, Agron E, Sangiovanni JP, FERRIS III FL, Charles S. Anatomical and visual results of vitreoretinal surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. Retina. 2006;26(7):729-735.
13. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol. Apr 1988;106(4):471-479.
14. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. Dec 2003;121(12):1684-1694.
15. Sanghi G, Dogra MR, Dogra M, Katoch D, Gupta A. A hybrid form of retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol. Apr 2012;96(4):519-522.
16. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity.

Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med.* May 28 1998;338(22):1572-1576.

17. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Archives of ophthalmology.* 2002;120(11):1470-1476.

18. Section on Ophthalmology American Academy of P, American Academy of O, American Association for Pediatric O, Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* Feb 2006;117(2):572-576.

19. Fierston WM, American Academy of Pediatrics Section on O, American Academy of O, American Association for Pediatric O, Strabismus, American Association of Certified O. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* Jan 2013;131(1):189-195.

20. Jefferies A. Retinopathy of prematurity: Recommendations for screening. *Paediatr Child Health.* Dec 2010;15(10):667-674.

21. Royal College of Ophthalmologists. Royal College of Paediatrics and Child Health Guideline for the screening and treatment of retinopathy of prematurity; UK retinopathy of prematurity guideline. May, 2008. www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/ROP%20Guideline%20-%20Jul08%20final.pdf. (Son erişim tarihi, 4 Ekim 2017).

22. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology.* Nov 1991;98(11):1628-1640.

23. Canadian Neonatal Network Annual Reports: www.canadianneonatal-network.org/portal/ (Son erişim tarihi 5 Ekim 2017).

24. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics.* May 2005;115(5):e518-525.

25. Bas AY, Koc E, Dilmen U, Group ROPNS. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol.* Oct 2015;99(10):1311-1314.

26. Türkiye Prematür Retinopatisi Rehberi, 2016, http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/premature_retinopatisi_rehberi.pdf. (Son erişim tarihi, 5 Ekim 2017).

27. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engstrom E, Hard AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* Dec 2006;124(12):1711-1718.

28. Hellstrom A, Hard AL, Engstrom E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics.* Apr 2009;123(4):e638-645.

29. Wu C, Vanderveen DK, Hellstrom A, Lofqvist C, Smith LE. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* Apr 2010;128(4):443-447.

30. Wu C, Lofqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellstrom A, Consortium W. 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.* Aug 2012;130(8):992-999.

31. Hard AL, Lofqvist C, Fortes Filho JB, Procianny RS, Smith L, Hellstrom A. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol.* Nov 2010;128(11):1432-1436.

32. Zepeda-Romero LC, Hard AL, Gomez-Ruiz LM, Gutierrez-Padilla JA, Angulo-Castellanos E, Barrera-de-Leon JC, et al. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol.* Jun 2012;130(6):720-723.

33. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianny RS. A predictive score for

retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond).* Mar 2012;26(3):400-406.

34. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics.* Mar 2011;127(3):e607-614.

35. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Huang J, Dreiseitl S, Antigua J, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol.* Dec 2012;130(12):1560-1565.

36. Young TE. Pharmacology Review. *NeoReviews.* 2003;4(6):e163.

37. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Adverse systemic effects from pledgets of topical ocular phenylephrine 10%. *American journal of ophthalmology.* 2002;134(4):624-625.

38. Lees BJ, Cabal LA. Increased Blood Pressure Following Pupillary Dilation with 2.5% Phenylephrine Hydrochloride in Preterm Infants. *Pediatrics.* 1981;68(2):231.

39. Lees BJ, Cabal LA. Increased blood pressure following pupillary dilation with 2.5% phenylephrine hydrochloride in preterm infants. *Pediatrics.* 1981;68(2):231-234.

40. Bonthala S, Sparks JW, Musgrove KH, Berseth CL. Mydriatics slow gastric emptying in preterm infants. *The Journal of pediatrics.* 2000;137(3):327-330.

41. Lim D, Batilando M, Rajadurai V. Transient paralytic ileus following the use of cyclopentolate-phenylephrine eye drops during screening for retinopathy of prematurity. *Journal of paediatrics and child health.* 2003;39(4):318-320.

42. Demayo AP, Reidenberg MM. Grand mal seizure in a child 30 minutes after Cyclogyl (cyclopentolate hydrochloride) and 10% Neo-Synephrine (phenylephrine hydrochloride) eye drops were instilled. *Pediatrics.* 2004;113(5):e499-e500.

43. Fitzgerald D, Hanson R, West C, Martin F, Brown J, Kilham H. Seizures associated with 1% cyclopentolate eyedrops. *Journal of paediatrics and child health.* 1990;26(2):106-107.

44. Caputo AR, Lingua RW. The problem of cycloplegia in the pediatric age group: a combination formula for refraction. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus.* 1980;17(2):119-128.

45. Chawla D, Agarwal R, Deorari A, Paul VK, Chandra P, Azad RV. Retinopathy of Prematurity. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2012/04/01 2012;79(4):501-509.

46. Marsh VA, Young WO, Dunaway KK, Kissling GE, Carlos RQ, Jones SM, et al. Efficacy of topical anesthetics to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Annals of Pharmacotherapy.* 2005;39(5):829-833.

47. O'Sullivan A, O'Connor M, Brosnahan D, McCreery K, Dempsey EM. Sweeten, soother and swaddle for retinopathy of prematurity screening: a randomised placebo controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Nov 2010;95(6):F419-422.

48. Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 19 2006(3):CD004950.

49. Gal P, Kissling GE, Young WO, Dunaway KK, Marsh VA, Jones SM, et al. Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother.* Jun 2005;39(6):1029-1033.

50. Clarke WN, Hodges E, Noel LP, Roberts D, Coneys M. The oculocardiac reflex during ophthalmoscopy in premature infants. *American journal of ophthalmology.* 1985;99(6):649-651.

51. Woodman TJ, Coats DK, Paysse EA, Demmler GJ, Rossmann SN. Disinfection of eyelid speculums for retinopathy of prematurity examination. *Arch Ophthalmol.* Sep 1998;116(9):1195-1198.

52. Quinn GE, Ying GS, Daniel E, Hildebrand PL, Ells A, Baumritter A, et al. Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* Oct 2014;132(10):1178-1184.

53. Kanski JJ (2007) *Clinical Ophthalmology: a Systematic Approach*. 6th ed Edinburgh: Butterworth-Heinemann/Elsevier.



Op. Dr. Caner KARA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2005 yılında mezun oldu. Sağlık Bakanlığı Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010 yılında uzmanlık eğitimini tamamladı. 2011 yılında Erzincan Asker Hastanesi'nde askerlik görevini yaptı. 2012- 2013 yılları arasında Ankara Şereflikoçhisar Devlet Hastanesi'nde devlet hizmet yükümlülüğü görevini tamamladı. Kasım 2013 yılından bu yana T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prematüre Retinopatisi Tanı ve Tedavi Merkezi'nde çalışmaktadır.