

TÜRKİYE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ REHBERİ 2016



HAZIRLAYANLAR

Prof. Dr. Esin Koç

Doç. Dr. Ahmet Yağmur Baş

Prof. Dr. Şengül Özdek

Prof. Dr. Fahri Ovalı

Prof. Dr. Hikmet Başmak

TOD ROP Komisyonu*

TND ROP Çalışma Grubu**

Türk Oftalmoloji Derneği
Prematüre Retinopatisi Komisyonu*

Prof. Dr. Solmaz Akar
Prof. Dr. İmren Akkoyun
Prof. Dr. Hikmet Başmak
Prof. Dr. Figen Batioğlu
Prof. Dr. Tülin Berk
Prof. Dr. Nihal Demircan
Prof. Dr. Nazmiye Erol
Dr. Emre Hekimoğlu
Prof. Dr. Nur Kır
Prof. Dr. Şengül Özdek
Doç. Dr. İrfan Perente

Türk Neonatoloji Derneği
Prematüre Retinopatisi Çalışma Grubu**

Prof. Dr. Saadet Arsan
Doç. Dr. Ahmet Yağmur Baş
Doç. Dr. Nihal Demirel
Prof. Dr. Hacer Ergin
Prof. Dr. Esin Koç
Prof. Dr. Nilgün Kültürsay
Prof. Dr. Fahri Ovalı
Prof. Dr. Mehmet Adnan Öztürk
Prof. Dr. Mehmet Satar

İÇİNDEKİLER	SAYFA
<i>Kısaltmalar</i>	3
1. GİRİŞ	4
2. AMAÇ	4
3. EPİDEMİYOLOJİ	4
4. RİSK FAKTÖRLERİ	5
5. PATOGENEZ	6
6. SINIFLANDIRMA	7
7. KLİNİK SEYİR	9
8. PREMATÜRE BEBEKLERİN OFTALMOLOJİK İZLEMİ	9
8.1. TANI VE TARAMA	9
8.2. MUAYENE VE DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR	11
8.3. İZLEM	13
8.4. TARAMA MUAYENELERİNİN SONLANDIRILMASI	15
9. TEDAVİ	15
9.1. DURDURUCU TEDAVİ	15
9.2. ANTI-VEGF (VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ) AJANLAR	16
9.3. CERRAHİ TEDAVİ	18
9.4. TEDAVİ ORTAMI	19
9.5. ANESTEZİ	19
9.6. TEDAVİ SONRASI TAKİP	20
9.7. TEDAVİ SONRASI GÖZ DAMLASI KULLANIMI	20
10. PROGNOZ	20
11. ÖNLEME	21
12. ÖZET VE ÜLKEMİZ İÇİN ÖNERİLER	23
13. EKLER	29
EK1: AİLELER İÇİN BİLGİ BROŞÜRÜ: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ TARAMASI	29
EK2: AİLELER İÇİN BİLGİ BROŞÜRÜ: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ TEDAVİSİ	34
EK3: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ MUAYENESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM/RIZA FORMU	38
EK4: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ TEDAVİSİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM/RIZA FORMU	40
EK5: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ MUAYENE FORMU	46
EK6: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ İZLEM FORMU	47
14. KAYNAKLAR	48

Kısaltmalar

APROP	: Agresif posterior retinopathy of prematurity
BOOST	: Benefits of oxygen saturation targeting trial
COT	: Canadian oxygen trial
DA	: Doğum ağırlığı
ETROP	: Early treatment for retinopathy of prematurity
FDA	: Food and drug administration
GY	: Gebelik yaşı
ICROP	: International classification of retinopathy of prematurity
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
ROP	: Prematüre retinopatisi
PM	: Postmenstrüel
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

1. GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP) erken doğan bebeklerde retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen fizyopatolojik bir durumdur. Ülkemizde yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak gebelik yaşı (GY) ve doğum ağırlığı (DA) çok daha küçük prematüre bebeklerin yaşama şanslarının artması görme sorunlarına ve körlüğe neden olabilen ROP'un daha sık bir sorun olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Hastalığın erken tanınması, zamanında ve uygun şekilde tedavisi görme kaybını engelleyerek çocuğun gelişimsel sürecine katkıda bulunmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır.

2. AMAÇ

Ulusal düzeyde ROP tanı ve tedavi rehberinin amacı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen ve risk altında olan prematüre bebeklerde ROP tanısı, tedavisi, izlemi ve korunması ile ilgili olarak ülkemiz koşulları ve bilimsel veriler ışığında öneriler sunmaktır.

3. EPİDEMİYOLOJİ

Prematüre retinopatisi sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde ROP ağırlıklı olarak 28 haftanın altında doğan pretermilerin sorunuyken, gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar ağır ROP geliştiği bildirilmektedir.

Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %8.2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde ROP sıklığı %13.3, ileri evre ROP binde 4 olarak saptanmıştır. Gebelik yaşı 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, DA >1500 gram olan 41 bebekte ve DA>2000 g olan 3 bebekte ileri evre ROP bulunmuştur (Tablo I, II).

Çalışmanın sonuçları; ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve GY daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP geliştiğini göstermiştir [1].

Tablo I: Doğum ağırlığına göre ROP sıklığı ve tedavisi

DOĞUM AĞIRLIĞI (gram)	ROP taraması yapılan bebek sayısı	ROP gelişen bebek sayısı (%)	Evre 3 ve üzeri ROP gelişen bebek sayısı (%)	Lazer fotokoagülasyon sayısı (%)	Vitroretinal cerrahi sayısı
≤1000	2694	1506 (%55,9)	503 (%18,7)	522 (%19,4)	23
1001-1250	3043	1343 (%44,1)	163 (%5,4)	151 (%4,9)	3
1251-1500	3405	997 (%29,3)	83 (%2,4)	68 (%2)	2
Alt toplam (≤1500)	9142	3846 (%42)	749 (%8,2)	741 (%8,1)	28
1501-2000	5600	812 (%14,5)	37 (%0,6)	38 (%0,67)	-
≥2001	1003	71 (%0,7)	4 (%0,4)	3 (%0,3)	-
Toplam	15745	4729 (%30)	790 (%5)	782 (%5)	28

Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. *Br J Ophthalmol*. DOI: 10.11.36/bjophthalmol-2014-306286

Tablo II: Gebelik yaşına göre ROP sıklığı ve tedavisi

GESTASYONEL YAŞ (hafta)	ROP taraması yapılan bebek sayısı	ROP gelişen bebek sayısı (%)	Evre 3 ve üzeri ROP gelişen bebek sayısı (%)	Lazer fotokoagülasyon sayısı (%)	Vitroretinal cerrahi sayısı
≤28	3737	1975 (%52,8)	565 (%15,1)	574 (%15,3)	23
29-32	8066	2228 (%27,6)	207 (%2,6)	188 (%2,3)	5
Alt toplam (≤32)	11803	4203 (%35,6)	772 (%6,5)	762 (%6,5)	28
>32 hafta	3942	526 (%13,3)	18 (%0,4)	20 (%0,5)	-
Toplam	15745	4729 (%30)	790 (%5)	782 (%5)	28

Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. *Br J Ophthalmol*. DOI: 10.11.36/bjophthalmol-2014-306286

- Ülkemizde bazı geliri yüksek ülkelere kıyasla doğum ağırlığı daha büyük ve daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP gelişmektedir.

4. RİSK FAKTÖRLERİ

Prematüre retinopatisinin gelişiminde pek çok etiyolojik faktör düşünülmüşse de en iyi bilinen risk faktörleri DA ve GY'nin düşük olmasıdır. Özellikle 1000 gramın altında ve 28 haftadan erken doğan bebeklerde retinopati sıklığının belirgin olarak arttığı bilinmektedir. (Tablo III) [1-4].

Tablo III: ROP gelişiminde başlıca risk faktörleri

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması
Oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu
Hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuvar problemler
Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni
Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz
Bir haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi
Bronkopulmoner displazi
Sepsis/menanjit, sistemik mantar enfeksiyonları
İntrakraniyal kanama
Kan transfüzyon sayısı, kan değişimi
Hiperglisemi/insülin kullanımı
Prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı
Çoğul gebelik

5. PATOGENEZ

Retina gebeliğin fekondasyondan sonra yaklaşık 16. haftasına kadar avaskülerdir. Bu dönemde gelişen lens ve ön segmenti hyaloid arter besler. Hyaloid arter başlangıçta hiçbir yan dal vermediği için gelişmekte olan retina koroid damarlarından difüzyonla beslenir. Fetusta retinal damarların gelişimi gebeliğin 15-18. haftasında başlar. Retinal damarlar optik diskten periferde doğru gelişir ve vaskülarizasyon nazal retinada yaklaşık olarak 36. temporal retinada 40. haftalarda tamamlanır. Bu nedenle prematüre bebeklerde doğum anında retina tam vaskülarize olmayıp, doğumdaki GY'na göre genişliği değişen periferik avasküler zon mevcuttur. Vaskülarizasyonun tamamlanması postmenstrüel (PM) 48-52. haftaya kadar gecikebilir [5].

Prematüre retinopatisinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte iki aşamalı bir süreçte geliştiği düşünülmektedir. Prematüre doğan bebekte intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyon herhangi bir hasarlandırıcı etkiyle duraklar. Uzamış hiperoksi, asfiksi, hipotermi, asidoz ve E vitamini eksikliği gibi faktörler ilk hasarlanmanın olası nedenleri arasındadır [2].

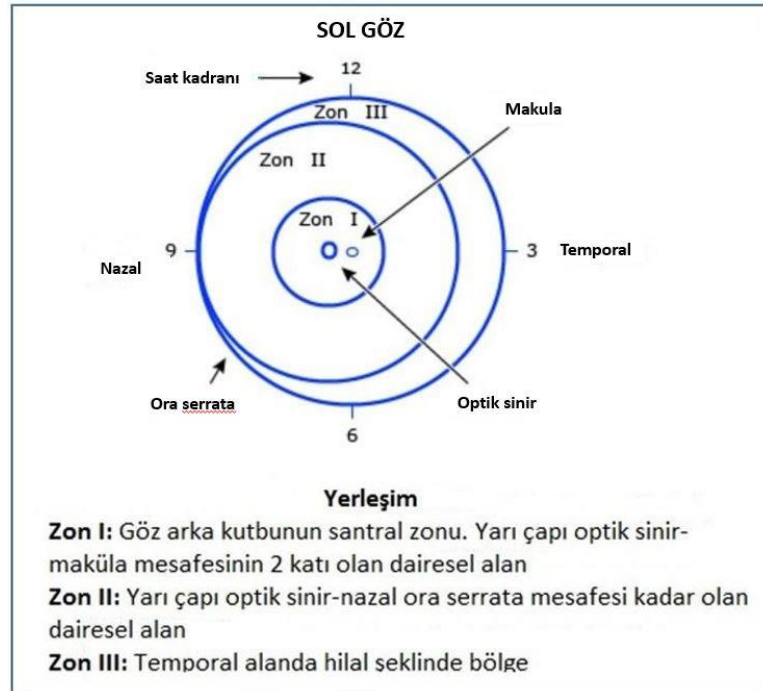
ROP'un erken döneminde (Faz I) hiperoksi nedeniyle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve eritropoetin baskılanması, İnsülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) yokluğu, postnatal büyümenin iyi olmaması normal vasküler gelişimi inhibe eder [2,4].

Retina ise gelişimini sürdürmeye devam eder, fakat vaskülarizasyonu bozulduğu için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik hale gelir. Retinanın karşılaştığı hipoksi 2. fazı başlatır. ROP'un bu fazında hipoksinin tetiklemesiyle VEGF, eritropoetin, IGF-I gibi mediyatörlerin düzeylerinde artış olur ve neovaskülarizasyon başlar. Neovaskülarizasyon vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Yeni oluşan damarlar retina içinde kümelenme yapabilir ve hızla kalınlaşan ridge (sırt) dokusu oluşabilir. Neovaskülarizasyon, sızıntı ve ödem oluşumuna ve görme kaybına yol açan retina dekolmanına neden olabilir [4-6].

6. SINIFLANDIRMA

Hastalığın sınıflandırılması ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre aşağıda sunulmaktadır [7,8].

Yerleşim durumu (Zon): Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye ayrılmaktadır.



Evre (vasküler proliferasyon derecesi) : Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak 5 evreye ayrılmaktadır.

Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı

Evre 2: Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı

Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

Evre 4A: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu yok)

Evre 4B: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu var)

Evre 5: Total retina dekolmanı

Yayılm derecesi: Retinal yüzey saat kadranına benzer şekilde 30° 'lik sektörlere bölünür. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Sektörler arasında hastalığın evreleri değişiklik gösterebilir.

“Plus” veya “artı” hastalık: Retinanın arka kutbunda arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon olması olarak tanımlanmaktadır. “Artı” hastalık varlığı ROP’un ağırlığının bir göstergesidir ve vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonlarında azalma ile birlikte olabilir.

Preplus hastalık: “Artı” hastalığı tanımlamak için yetersiz düzeyde dilate ve kıvrılmış damar yapısı

Eşik hastalık (threshold): Zon I veya zon II’de evre 3 ve “artı” hastalık varlığında, 5 ardışık saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranında tutulum olarak tanımlanır.

Eşik öncesi hastalık (pretreshold):

- Zon I’de eşik hastalık olmayan herhangi bir evrede ROP
- Zon II’de evre 2 ROP ve “artı” hastalık
- Zon II’de evre 3 ROP
- Zon II’de eşik hastalıktan daha az sektör tutulumlu evre 3 ROP ve “artı” hastalık

Yüksek riskli eşik hastalık:

- Zon I’de herhangi bir evrede “artı” hastalık
- Zon I’de evre 3 ROP (“artı” hastalık var veya yok)
- Zon II’de evre 2 veya evre 3 ROP ve “artı” hastalık

Ciddi ROP: Evre 3 ve üzeri veya “artı” hastalığın olduğu durumlar

Agresif posterior ROP (APROP): Hızlı ilerleyen şiddetli bir ROP formudur. Tedavi edilmediğinde hızla evre 5’e ilerlemektedir. Daha önceden “Rush Disease” olarak tanımlanmış olan tablodur ve 2005’de APROP olarak tekrar tanımlanmıştır. Bu gözlerde, “artı” hastalığı 4 kadranda ve periferik alandaki hastalık ile orantısız düzeyde belirgindir, zon I veya posterior zon II hastalık olmakla birlikte sınırları tam ayırt edilemeyebilmektedir. Evresini tespit etmek zor olabilmektedir.

Sınırlarda düz neovaskülarizasyon olabilmekte ve yüzeyden kabarık olmadığı için tanımlanabilmektedir. Bu hastalığın bir başka özelliği ise standard olarak izlenen evre 1 den 3’e ilerleme yolunu takip etmeksizin evre 4-5’e ilerleyebilmesidir. APROP tanısı konulduğunda vasküler proliferasyon evreleri açısından bir sınıflamaya tabi tutulmadan derhal tıbbi girişimlere başlanılmalıdır.

7. KLİNİK SEYİR

Prematüre retinopatisinin seyri postnatal yaştan ziyade PM yaş ve hastalığın lokalizasyonu ile ilişkilidir. PM 30–32. haftada başlayabileceği gibi tipik olarak 34. haftada başlar. 40–45. gebelik haftalarına kadar düzensiz ilerler, çoğunlukla kendiliğinden düzelir. $DA \leq 1250$ gram olan bebeklerin üçte ikisinde ROP gelişirken, bunların % 6’sında ciddi hastalık nedeniyle tıbbi girişim gerekir [9-12].

8. PREMATÜRE BEBEKLERİN OFTALMOLOJİK İZLEMİ

8.1. TANI VE TARAMA

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2013 önerilerine göre $DA \leq 1500$ gram ve/veya $GY \leq 30$ hafta doğan tüm bebekler ile $GY \geq 30$ haftadan büyük, $DA \geq 1500$ – 2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir [13].

Bununla birlikte Türkiye koşullarında ve ulusal çalışmaların ışığında GY seçiminin Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2006 yılı önerilerinde olduğu gibi ≤ 32 hafta doğan tüm bebeklerin taranması uygun gözükmektedir.

Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi GY 27 haftadan küçük olan bebeklerde PM 30-31. haftada, ≥ 27 haftada doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır (Tablo IV). ROP muayene takviminde PM yaş (gestasyonel yaş+kronolojik yaş) kullanılır [14]. Dünya Sağlık Örgütü ilk muayenenin bebek taburcu olmadan yapılmasını önermektedir.

• Gebelik yaşı ≤ 32 hafta veya DA ≤ 1500 gram doğan tüm bebekler ile GY > 32 hafta veya DA > 1500 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya “bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü” preterm bebeklerin taranması uygundur*.

*Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım kalitesi üniteden üniteye değişiklik gösterebilir. Üniteler kendi hasta grubunu içeren epidemiyolojik verilerinin ışığında doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre ROP tarama üst sınırlarını belirlemelidir.

Tablo IV: Gebelik yaşına göre ilk ROP muayenesi zamanı¹³

GY (hafta)	İlk Muayene Zamanı (hafta)	
	Postmenstrüel	Kronolojik
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

* GY 25 hafta altında bebeklerde PM 31 hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.
** GY 32 hafta üzerinde olan bebeklerde ilk muayene PN 4 hafta tamamlandığında yapılır¹⁵.

8.2. MUAYENE VE DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

Retina muayenesi “ROP konusunda yetkin ve yeterli olan bir oftalmolog” tarafından kapak spekulumu takıldıktan sonra binoküler indirekt oftalmoskop ile 20 ve 28 dioptrilik lens kullanılarak yapılır. Muayene esnasında bebek sırtüstü yatar pozisyonda olmalıdır. Bebek hospitalize edildiği sürece muayenenin yenidoğan ünitesi içinde ve yoğun bakım doktorlarının eşliğinde hasta monitorize edilerek yapılması idealdir.

- **Aileler ROP muayene ve izlemi konusunda sözel ve yazılı olarak bilgilendirilir. İlk muayene öncesi ailelerden onam/rıza alınmalıdır.** (Bakınız ekler: Aile bilgi broşürleri ve prematüre retinopatisi muayenesi bilgilendirilmiş onam formu)
- **Rıza vermeyen ailelerde bebeğin yaşam hakkı en yüce hak olduğu temeliyle hukuksal işlem için mahkemeden izin alınmalıdır. Ailenin isteği, bebeğin sağlığı, yaşam hakkı açısından tıbbi yaklaşım ve uygulamalara uygun değilse, rıza geçersizdir.**
- **ROP muayenesi için konsültasyon istenen tarih konsültasyon kağıdında belirtilmelidir. ROP muayenesi yapan oftalmologun adı ve muayene tarihi belgelerde bulunmalıdır.**
- **Oftalmolog muayene notlarında ayrıntılı olarak zon, evre, yayılım ve “artı” hastalık olup olmadığını yazmalı, tedavi planını ve bir sonraki muayenenin tarihini belirtmelidir** (Bakınız ekler: Prematüre retinopatisi muayene ve izlem formları).

Retina ve vitreusun görülebilmesi için pupil dilate edilmelidir. Pupilin iyi dilate edilmesi periferik retinanın muayene edilebilmesini sağlar ve ROP’un evrenmesini kolaylaştırır [15,16].

- **Muayeneden 1 saat önce midriazis işlemine başlanır. Önerimiz; 5 dakika ara ile 2-3 kez birer damla %2.5’luk fenilefrin ve %0.5’lik tropikamid ile pupilla genişletilmesidir.**
- **Son damladan sonra 45-60. dakika genellikle pupilla dilatasyonunun en iyi olduğu zamandır.**

Pupillerin iyi dilate olmadığı durumlarda midriyatik damlalar tekrarlanır ve bu işlem daha fazla yan etkiye neden olabilir. Ancak ciddi ROP olan hastalarda pupillerin iyi dilate olmayabileceği akılda tutulmalıdır.

Gözün manipülasyonu ve kullanılan damlalara bağlı bradikardi, taşikardi, kardiyak aritmi, apne, desatürasyon, hipertansiyon, kusma, gastrik residü, geçici paralitık ileus ve nadiren ölüm olabilir [15,16].

Midriatik damlalar gözün etrafındaki deriden, korneadan, konjunktivadan, nazal mukozadan ve nazolakrimal kanaldan absorbe edilebilir. **Emilimin azaltılması yan etki risklerini azaltır.**

• **Göz damlalarının yan etki riskini azaltılmak için küçük damlalar şeklinde uygulama, gözün etrafına sızan ilacın silinmesi ya da damla uygulandıktan sonra göz kapağının kapatılması, damla sonrası lakrimal keseeye, iç kantusa 2 dakika parmakla basarak sistemik emilimin azaltılması, ilaç tekrarını önlemek için muayenenin zamanında yapılmasına özen gösterilmesi gibi önlemler uygulanabilir.**

ROP muayenesi ve özellikle spekulum kullanılması ağırlı bir işlemdir. Topikal anestezi altında ve mümkünse **sedasyon sağlamak önemlidir** [17,18,19].

• **Muayene esnasında bebeğın bir hemşire tarafından başı ve kolları sabitlenecek şekilde tutulması, bebeğın el ve ayağına nazikçe fleksiyon postürü verilmesi veya gevşek bir şekilde kundaklama yapılması önerilir.**

• **Muayene esnasında ve sonrasında emzik, anne sütü veya oral sukroz verilmesi ağrıyı azaltmada faydalıdır.**

• **Topikal anestezi için önerimiz: Proparakain hidroklorid (%0.5) her iki göze muayeneden 3-5 saniye önce 1 damla uygulanır. Etkisi 15-20 dakika kadar sürer.**

Göz muayeneleri enfeksiyöz konjunktivit ve sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. Oftalmologlar her muayene öncesi ellerini uygun bir şekilde yıkamalı ve tüm hijyenik kurallara uymalıdır. Her hasta için **steril** göz kapağı spekulumu ve sklera indentörü kullanılır. [20].

• **Muayenede kullanılan ekipmanın dezenfeksiyonu için otoklav kullanılmalıdır.**

• **İzopropil alkol veya klorheksidin sterilizasyon sağlamada yeterli değildir.**

8.3. İZLEM

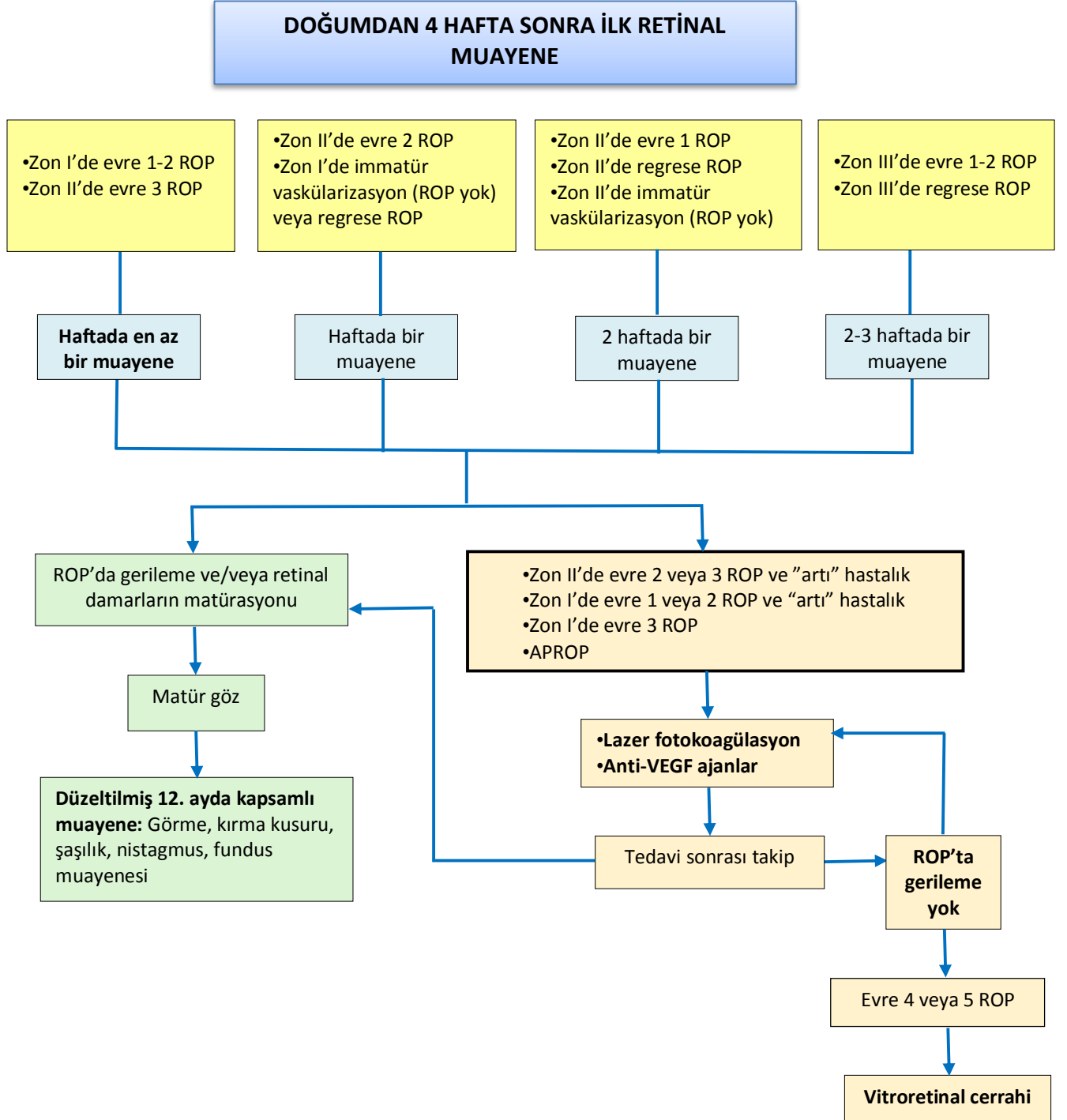
Prematüre bebeğin ROP açısından izlem şeması ilk muayenedeki bulgulara göre şekillendirilir. İlk muayenede retinopati geliştiği saptanırsa hastalığın şiddetine ve ilerleme hızına göre izlem takvimi oluşturulur.

Retinal vaskülarizasyon zon III'de ise 2–3 haftada bir, zon II'de ise en az 2 haftada bir muayene tekrarlanır. **Zon I'de ise ilerleme gösterip göstermediğine göre haftada en az bir kez muayene ile izlenir ve bulgularda kötüleşme saptanırsa veya preplus hastalık saptanırsa muayeneler izleyen hekimin gerek gördüğü şekilde sıklaştırılır [21, 22].**

- İlk muayene neonatolog/pediatrist sorumluluğundadır. İzlemin aralığı, süresi ve tedavi kararını oftalmolog verir.
- Tarama muayeneleri ROP gerileyene kadar veya tam retinal damarlanma tamamlanıncaya kadar devam eder.
- İleri takip ve tedavi gerektiren vakaların ilgili hekime/kliniğe yönlendirilmesini göz hekimi yapar.

Günümüzde dijital ortamda retina görüntüleri alabilen cihazlar kullanıma girmiştir. Bu yöntem retina bulgularının bilgisayar ortamında kayıt altına alınmasında, ROP eğitiminde ve uzaktan konsültasyonda kullanmak için faydalı olabilir. **Ancak izlem, izlemin sonlandırılması ve tedavi kararı binoküler oftalmoskop ile muayene sonucuna göre alınmalıdır.** Dijital fotoğraf görüntüsü alan ve kaydeden cihazların sensitivitesi, avantajları ve kullanıma girmesinin değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. [13, 15]. Bununla birlikte bu cihazlar indirekt oftalmoskopik muayeneyi tamamlayıcı, takiplerde bire bir karşılaştırma amaçlı ve medikolegal açıdan kanıt olabilmesi açısından önem taşımaktadır.

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ İZLEM ALGORİTMASI



NOT: Yukardaki algoritma bir tavsiye niteliğindedir. Bebeği izleyen hekim hastalık bulgularına göre takip sıklığını belirler.

8.4. TARAMA MUAYENELERİNİN SONLANDIRILMASI

ROP saptanmamış bebeklerde retinal damarlar zon III'e ulaştıktan sonra görmeyi tehdit edici ROP gelişme riski çok azdır. Ancak retinal damarların zon III'e ulaştığını tespit etmek kolay olmamakla birlikte retinal vaskülerizasyon tamamlandığında izlem muayenesinin sonlandırılma kararı verilmelidir.

ROP gelişen ve tedavi endikasyonu olmayan bebeklerde hastalığın ilerlemesinin durduğu ve gerilemenin başladığı açıkça tespit edildikten sonra izlem muayeneleri seyrekleştirilebilir. **Aşağıda tarama muayenelerinin sonlandırılabilmesi için durumlar belirtilmiştir [14].**

- **Tam retinal vaskülerizasyon (Bu kriter özellikle anti-VEGF ajan alan hastalarda daha da önemlidir.)**
- **Daha önceki tarama muayenelerinde zon I veya II ROP saptanmamış ve retinal vaskülerizasyonun zon III'e ulaşmış olması (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 ROP saptanmamış ve PM 45 haftaya ulaşmış bebekler**
- **Regrese (gerilemekte) olan ROP; reaktivasyon veya progresyon gösterme riski taşıyabilecek anormal vasküler doku olmaması**

9. TEDAVİ

9.1. DURDURUCU TEDAVİ

Lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Tedavide amaç avasküler periferik retina alanlarının ablasyonudur. Bu işlem diod lazer fotokoagülasyon ile gerçekleştirilir. Lazer tedavisi, ROP gelişen damarların üzerine değil, bu damarların önündeki tüm avasküler alanlara uygulanır. Retinal ablasyon tedavisi "eşik hastalık" ve yüksek riskli "eşik öncesi" hastalıkta endikedir [13, 23].

Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyon kriterleri çok merkezli ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışma grubu tarafından belirlenmiştir. Bu kriterlerde yüksek risk taşıyan eşik öncesi ROP bulguları da dikkate alınmıştır [13, 24]. Erken tedavinin görme keskinliğini artırdığı ve olumsuz yapısal sonuçları azalttığı bildirilmiştir [25].

Buna göre tedavi gerektiren durumlar şunlardır:

- **Zon I’de evre 1 veya evre 2 ROP ve “artı” hastalık**
- **Zon I’de evre 3 ROP**
- **Zon II’de evre 2 veya evre 3 ROP ve “artı” hastalık**

- **Agresif posterior ROP olgularında mümkün olan en kısa süre içerisinde, agresif olmayan durumlarda ise 48-72 saat içerisinde tıbbi girişimlere başlanmalıdır.**

Lazer tedavisi sonrası ağrı, apne, bradikardi, kemozis, vitreus içi hemoraji, enfeksiyon, iris ve lens yanıkları, katarakt, posterior sineşi, glokom, görme keskinliğinde ve sıklıkla görme alanında azalma görülebilir. Katarakt diod lazer tedavisi uygulanan vakalarda argon lazer tedavisi uygulanan vakalara göre daha az görülür. Özellikle APROP vakalarında uygulanan yoğun lazer sonucu ender olarak hipotoni ile seyreden ön segment iskemisi de gelişebilir. Bu komplikasyon gözün kaybına yol açabilecek ciddi bir sorundur [26].

Lazer tedavisine rağmen bazı hastalarda retina dekolmanı gelişerek evre 4’e ilerleme ortaya çıkabilir. Vitreus hemorajisi olan veya vitreus içinde beyaz fibröz yapıların olduğu durumlarda retinal ayrılma riski artar [27].

9.2. ANTI-VEGF AJANLAR

Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) ve Aflibercept (Eylea®), anti-VEGF ajanlar olup ROP tedavisinde alternatif bir yöntemdir. İntravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Anti-VEGF ajanlar erişkinlerde birçok retinal vasküler patolojide kullanılmakla birlikte en sık makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklıkları ve prematürelde ROP tedavisinde kullanılmaktadır [28, 29].

Lazer fotokoagülasyon ROP tedavisinde altın standard olmakla birlikte, anti-VEGF ajanların daha kolay uygulanması, hızlı cevap alınması, korneanın opak, vitreusun bulanık

olduğu ve pupillanın dilate olmadığı durumlarda kullanılabilmesi, görme alanında daralma olmaması avantajlarıdır [30-32]. Olası dezavantajları ise serum VEGF düzeylerinde geçici düşme, beyin, akciğer ve böbrek hasarıdır [33,34]. Ayrıca normal retinal vaskülarizasyonu bozabilir. Evre 4'e ilerlemiş vakalarda retina dekolmanının artmasına ve evre 5'e geçmesine neden olabileceğinden uygulama zamanlaması önemlidir. Minimum etkin dozu bilinmemekle birlikte genellikle yetişkinde kullanılan dozun yarısı uygulanmaktadır (Bevacizumab: 0.675mg/0.025 mL, Ranibizumab: 0.25mg/0.025 mL).

Bevacizumab ve lazer fotokoagülasyonun karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada PM 54. haftada zon I'de evre 3 ROP veya posterior zon II ROP'ların tedavisinde bevacizumab kullanımı sonrası rekürrens ve yapısal anormalliklerin (retinal ayrılma, maküler ektopi) daha az olduğu bildirilmiştir [30].

Lazer tedavisi sonrası cevapsızlık ortalama 2-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Bevacizumab tedavisi sonrası ise geç rekürrensler bildirilmektedir bu nedenle bevacizumab tedavisi sonrası takiplerin daha uzun süreli yapılması gerektiği bildirilmiştir [35, 36]. Anti-VEGF uygulanmış bebeklerde periferik retinal vaskülarizasyon çok yavaşlamaktadır. Bu bebeklerde periferik vaskülarizasyon tamamlanana kadar izlem önemlidir ve 2-3 yaşına kadar sürebilir. Geç dönemde olası aktivasyonlar da bildirildiğinden takipler ihmal edilmemelidir. Büyümüş bir bebeğın periferik retina muayenesi zor olabileceğinden genel anestezi altında muayene gerekebilir. Hastalık anterior zon 2 ye ulaştıktan sonra kalan avasküler alanlara lazer uygulanmak suretiyle bu uzayan takiplere son vermek uygun bir yaklaşım olabilir [37].

Anti-VEGF'lerle ilgili tüm bu bilinmeyenlere rağmen bu ajanların kullanımının ön planda tutulabileceği klinik durumlar aşağıda sıralanmıştır:

- **Zon I veya posterior zon II'de ROP**
- **APROP varlığı**
- **Makülanın halen vaskülarize olmadığı (immatür maküla) durumlar: Makülanın lazer tedavisinden kaçınmak için**
- **Retinanın görülmesini zorlaştıracak durumları varlığı: Pupil dilatasyonunun yetersiz (rijid pupilla) olduğu gözler, korneal opasite varlığı, vitreusun hemorajik veya bulanık olduğu durumlar**
- **Genel durumu laser tedavisini kaldıramayacak kadar sorunlu olan bebekler.**

Amerikan Pediyatri Akademisi, bevacizumabın zon I evre 3 ROP + “artı” hastalıkta düşünölebileceğini ancak dozu, optimal zamanlaması, güvenliği ve etkinliği konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır [13]. Ayrıca, prematüre bebeklerde kullanımı için FDA (Food and Drug Administration) ve TC Sağlık Bakanlığı onayları yoktur. Tedavi öncesi ailelerden mutlaka yazılı onam alınmalıdır.

• Lazer veya anti-VEGF ajanlar retina dekolmanını her zaman önleyemeyebilir. Total ya da subtotal retina dekolmanı gelişen vakalarda vitreoretinal cerrahi tedaviler uygulanmaktadır.

9.3. CERRAHİ GİRİŞİM

Prematüre retinopatisi subtotal veya total dekolmana (evre 4, evre 5) ilerlerse retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için vitreoretinal cerrahi girişimler yapılır. Bu tedavi yöntemlerinin hastaların %72’sinde “ışığın algılanmasını” ve yaklaşık %15’inde 20/300 veya üzeri görme keskinliği sağladığı bildirilmiştir.

Vitrektomi, vitreusun cerrahi olarak uzaklaştırılmasını takiben retina üzerinde traksiyona neden olan fibrovasküler dokunun eksizyonudur. Retinanın rahatlatılması ve tekrar yatışmasını sağlayan bir tekniktir. Retinanın çok anteriora sürüklendiği durumlarda, retinal yatışmayı sağlamak için bazen lens feda edilebilir. Tedavi başarılı olsa bile birçok hastada zayıf görme veya körlük gelişebilir. Evre 4A’da gerek anatomik gerek görme fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar alınabilirken, evre 4B veya evre’5 de başarı oranları çok düşüktür.

Özellikle evre 5’de çoğu zaman cerrahi önerilmez. Ancak bilateral ve çok yeni evre 5 olmuş vakalarda en azından tek göze bir şans verilebilir. Az sayıda evre 5 hastada ambulator görmeye ulaşmak mümkün olabilmektedir [40].

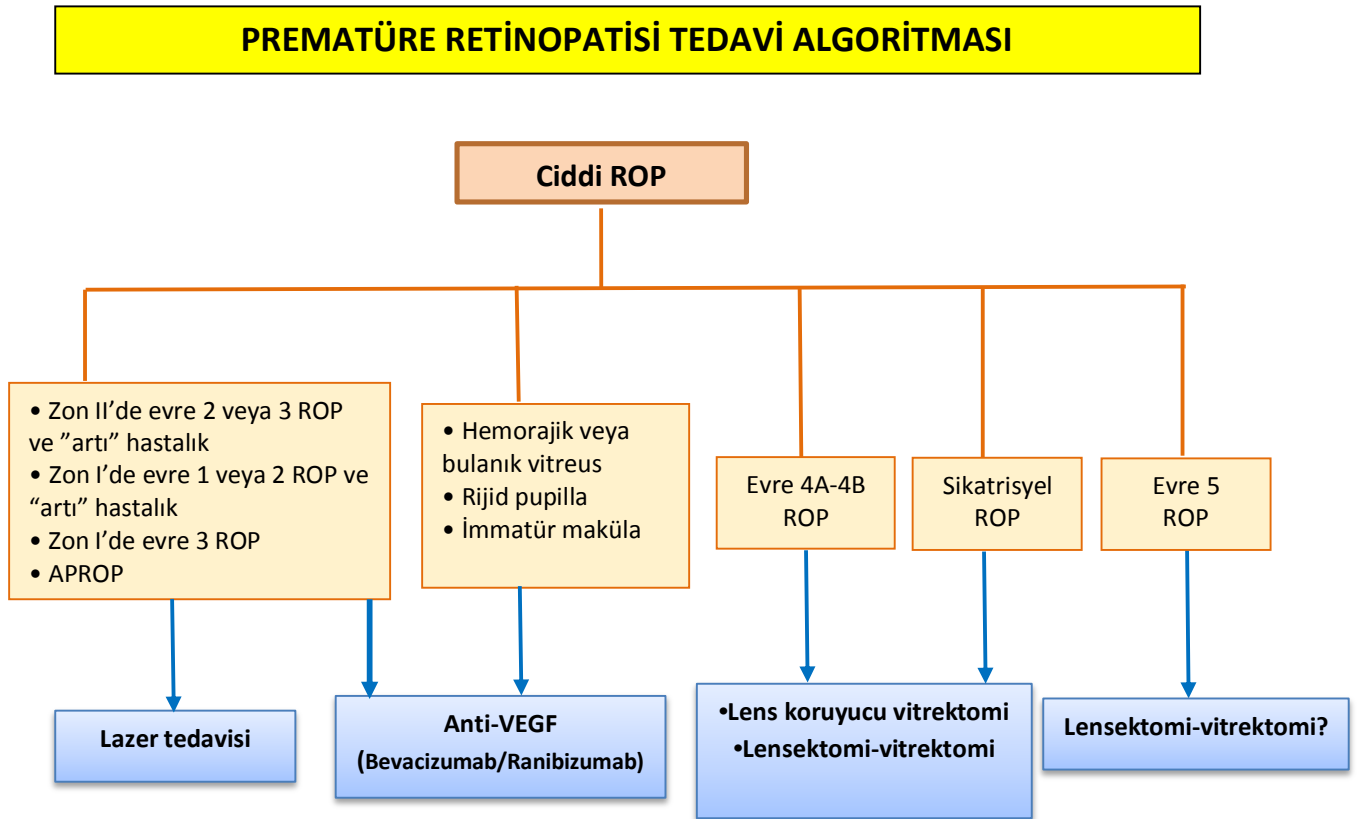
• Tüm tedavi yöntemleri için tedavinin avantajları ve komplikasyonları aileye anlatılmalı ve ailelerden tedavi onam belgesi alınmalıdır.

9.4. TEDAVİ ORTAMI

Lazer tedavisi sırasında bebeğin hipotermiden korunması, vital bulguların takibinin yapılması önemlidir. Ameliyathane şartlarında veya yenidoğan yoğun bakım ünitesinin içinde ayrı ve karanlık bir ortamda yapılabilir. Vitroretinal cerrahi ameliyathane şartlarında gerçekleştirilirken, anti-VEGF ajanlar ise enjeksiyon için hazırlanmış uygun ortamlarda uygulanabilir. İşlemler sırasında ve sonrasında monitorizasyon devam etmelidir.

9.5. ANESTEZİ

Lazer tedavisi ameliyathane şartlarının uygun olmadığı durumlarda yenidoğan yoğun bakım ünitesi içinde bir neonatolog eşliğinde intravenöz sedatif analjezi sağlanarak yapılabilir. Topikal anestezi tek başına yeterli analjezi sağlamadığı için önerilmez [15,41].



9.6. TEDAVİ SONRASI TAKİP

Tedavi sonrası ilk muayene 3-7 gün içinde yapılmalı ve hastalık gerileyene kadar haftada bir tekrarlanmalıdır. Tedaviden sonra ROP'ta gerileme yoksa lazerin tam olarak uygulanamadığı eksik kalmış alanlardan şüpheleniliyorsa veya neovaskülarizasyonların gerilemesi sonucu açığa çıkan avasküler yeni alanlar mevcutsa lazer tedavisi göz hekiminin karar vereceği bir sürede tekrarlanabilir.

Tedavi olsun veya olmasın ROP gelişen hastalar taburculuktan sonra 6 ay-1 yıl içinde potansiyel oftalmolojik problemler açısından tekrar değerlendirilmeli, ciddi ROP gelişmiş veya tedavi uygulanmış hastalar en az 5 yaşına kadar takip edilmelidir [13,15].

9.7. TEDAVİ SONRASI GÖZ DAMLASI KULLANIMI

Hifema, posterior sineşi ve geçici katarakt gelişimini önlemek için lazer tedavisi sonrası 7 güne kadar profilaktik steroid ve midriyatik damlaların kullanımı önerilebilir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası profilaktik antibiyotikli damlalar 3x1 dozda bir haftaya kadar kullanılabilir. Vitreoretinal cerrahi sonrası topikal steroid, antibiyotik ve sikloplejik içeren damlalar cerrahın belirleyeceği süreler boyunca (4-6 haftaya kadar) kullanılmalıdır [15].

10. PROGNOZ

Hastalığın seyri değişken olup; zon I başlangıçlı, hızlı seyirli hastalık, “artı” hastalık ve retina dekolmanı kötü prognoz belirtileridir. Zon II başlangıçlı ve yavaş seyirli hastalık genellikle tam iyileşme veya parsiyel retinal skar ile sonuçlanır. Bu süreç 1 yıl kadar sürebilir. Zon III başlangıçlı olanlar en iyi prognozu gösterir ve tam iyileşme görülür [10].

766 hastanın takip edildiği bir çalışmada, hastaların %90'ında ROP gerilemesinin ortalama PM 38-44. haftalarda olduğu saptanmıştır. Zon II'den zon III'e gerileyen hastaların %99'unda prognozun çok iyi olduğu ve zon III'e sınırlı durumlarda parsiyel veya total retinal dekolmanın olmadığı bildirilmiştir [11].

Prematüre retinopatisine bağı körlük ve ciddi görme bozukluğunun sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak gerileme gözlenen hastaların %55'inde 6–10 yıl içinde oftalmolojik problemler gelişmektedir [12]. Hafif ROP gelişen (evre 1 veya “artı” hastalığın eşlik etmediği evre 2) ve retina skar dokusu olmayan bebeklerde miyopi, şaşılık, nistagmus ve ampliyopi term bebeklerle kıyaslandığında daha fazladır [10]. Ciddi ROP gelişen ve/veya tedavi gören hastalarda glokom, retina dekolmanı, nistagmus, katarakt, optik atrofi, makuler problemler, mikrokornea, fitizis bulbi, kırma kusurları gibi oftalmolojik morbiditeler gelişebilir [42].

- **Uygun izlem ve tedaviye rağmen prematüre bebeklerde körlükle sonuçlanabilen görme problemleri gelişebileceği aileye anlatılmalıdır.**
- **Taburculuk sonrası izlem planı detaylı anlatılmalı ve ailenin bilgilendirildiği hasta dosyasına kayıt edilmelidir.**
- **Prematüre doğan tüm bebekler okul öncesi döneme kadar görme, kırma kusuru, şaşılık açısından takip edilir.**

11. ÖNLEME

ROP'un gelişimi multifaktöriyel olmakla birlikte temel risk faktörlerinden birisi oksijen tedavisi ve süresidir. Hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması ROP gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerdir.

Gebelik yaşı 28 haftadan küçük olan prematüre bebeklerin, ek oksijen gereksinimi devam ettiği sürece, doğumdan PM 36-40. haftaya kadar oksijen saturasyonlarının hangi düzeyde tutulması gerektiğine yönelik kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. BOOST II (Benefits of Oxygen saturation Targeting Trial) çalışmasında vakaların düzeltilmiş izlem sonuçlarına göre düşük (%88-92) ve yüksek (%85-95) oksijen saturasyonu hedeflenen gruplar arasında ölüm ve majör nörolojik bozukluk sıklığı açısından fark bulunmamıştır. COT (Canadian Oxygen Trial) çalışmasında düşük (%85-89) ve yüksek oksijen saturasyonu (%91-95) hedeflenen gruplar arasında ROP gelişimi açısından fark bulunmamıştır. SUPPORT grubunun çalışmasında düşük oksijen hedeflenen grupta ciddi ROP azalmakla beraber mortalitede artış bildirilmiştir [43-46]. Ek oksijen gereksinimi olan prematüre bebeklerde oksijen saturasyon hedefi %90-95 olarak önerilmektedir (Bakınız Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma, tedavi ve izlem rehberi, 2014).

Vitamin E, D-penisilamin gibi antioksidan tedaviler ve ışığa maruziyetin azaltılması gibi uygulamaların ROP gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Vitamin E kullanımının ROP'un ciddiyetini azaltmakla beraber sepsis ve nekrotizan enterokolit riskini artırdığı bildirilmiştir. D-penisilamin ve ışığa maruziyetin azaltılmasının ROP sıklığını azaltmadığı saptanmıştır [47-51].

Prematüre retinopatisinin patofizyolojisine yönelik edinilen bilgiler ışığında önleyici ve tedavi edici yeni yöntemler araştırılmaktadır. Ciddi ROP gelişimini azaltmak amacıyla IGF-1 replasmanı, propranolol ve inositol kullanımı konusunda çalışmalar devam etmektedir [52-54].

- **Antenatal steroid, iyi antenatal bakım, uygun doğum salonu yönetimi ve bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde geçirdikleri süreçte iyi klinik uygulamalar, uygun postnatal kilo alımının sağlanması, hastaya verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi, takibi ve kontrolü konusunda hemşirelerin ve doktorların bilinçlendirilmesi ROP sıklığının azaltılmasında önemli faktörlerdir.**

12. ÖZET VE ÜLKEMİZ İÇİN ÖNERİLER

1. Prematüre retinopatisi tarama protokolü

- Gebelik yaşı ≤ 32 hafta veya DA ≤ 1500 gram doğan tüm bebekler ile GY > 32 hafta veya DA > 1500 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya “bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü” preterm bebeklerin taranması önerilir.
- ROP gelişimi açısından riskli bebekler: Prematürelilik ve düşük doğum ağırlığının yanı sıra, oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu, hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuvar problemler, bir haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi, hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni, metabolik asidoz, asfiksi, hipotermi, hiperglisemi/insülin tedavisi, bronkopulmoner displazi, intrakraniyal kanama, sepsis/menanjit, sistemik mantar enfeksiyonları, kan transfüzyonu sayısı, kan değişimi, erken eritropoetin tedavisi, çoğul gebelik ROP gelişimi açısından başlıca risk faktörleridir.
- Gebelik yaşı < 27 hafta (26 hafta 6 güne kadar) doğan bebeklerde ilk ROP muayenesi postmenstrüel 30-31 hafta arasında yapılmalıdır. GY 25 hafta altında bebeklerde PM 31 hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.
- Gebelik yaşı ≥ 27 hafta doğan bebeklerde ilk ROP muayenesi postnatal 4. haftada yapılmalıdır.
- Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım kalitesi üniteden üniteye değişiklik gösterebilir. Üniteler kendi hasta grubunu içeren epidemiyolojik verilerinin ışığında doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre ROP tarama üst sınırlarını belirlemelidir.
- İlk muayene neonatolog/pediatrist sorumluluğundadır. İzlemin aralığı, süresi ve tedavi kararını oftalmolog verir.
- Klinik durumundan dolayı uygun zamanda ROP tarama muayenesi yapılamayan hastalarda muayenenin ertelenmesi fayda ve zararları açısından neonatoloji ve oftalmoloji birimlerince tartışılmalıdır. Erteleme olursa nedenleri hastanın tıbbi kayıtlarında belirtilmeli ve yeni bir muayene takvimi oluşturulmalıdır.

2. Prematüre retinopatisi muayene protokolü

- Aileler ROP muayene ve izlemi konusunda sözel ve yazılı olarak bilgilendirilir. İlk muayene öncesi ailelerden onam/rıza alınmalıdır.
- ROP muayenesi için konsültasyon istenen tarih ve saat konsültasyon kağıdında belirtilmelidir. ROP muayenesi yapan oftalmologun adı, muayene tarihi belgelerde bulunmalıdır.
- Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan bebeklerin ROP muayenesi oftalmolog tarafından hasta başında yapılmalıdır.
- Her ROP muayenesinden sonra oftalmolog tarafından, zon, evre, yaygınlık, preplus ve “artı” hastalık varlığı, pupillanın durumu ve hastalığın şiddeti detaylı olarak hasta dosyasında ve hastane bilgi-işlem sisteminde kayıt altına alınır. Bu kayıtlarda bir sonraki muayenenin zamanı belirtilmelidir. İleride ortaya çıkabilecek medikolegal sorunlar açısından yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ayrı bir ROP muayene ve tedavi kayıt defteri oluşturmak uygundur.
- Muayeneden yaklaşık 1 saat önce midriazis işlemine başlanmalıdır. 5 dakika ara ile 2-3 kez birer damla %2.5’luk fenilefrin ve %0.5’lik tropikamid ile pupilla genişletilir. Son damladan sonra 45-60. dakika genellikle pupilla dilatasyonunun en iyi olduğu zamandır.
- Kapak spekulumu kullanılacaksa muayeneden hemen önce (3-5 saniye) göze topikal anestezik (1 damla) uygulanır. Muayene sırasında hasta konforunu sağlayacak uygulamalar (Kundaklama, emzik, oral sükröz solüsyonu vb) yapılmalıdır.
- ROP muayenesi esnasında bebeklerin vital bulgularında bozulma olabileceğinden dolayı acil resüsitasyon ekipmanı hazır bulunmalıdır.
- Muayene ekipmanının dezenfeksiyonu için otoklav kullanılmalıdır. İzopropil alkol veya klorheksidin sterilizasyon sağlamada yeterli değildir.

3. Prematüre retinopatisi takip protokolü

- Retinal vaskülarizasyon zon III'de ise 2–3 haftada bir, zon II'de ise en az 2 haftada bir retina muayenesi tekrarlanır. **Zon I'de ise ilerleme gösterip göstermediğine göre haftada en az bir kez muayene ile izlenir ve bulgularda kötüleşme saptanırsa veya preplus hastalık saptanırsa muayeneler bebeği takip eden hekimin uygun gördüğü şekilde sıklaştırılır.**
- *Haftada en az bir kez muayene:*
 - Zon I'de evre 1-2 ROP
 - Zon II'de evre 3 ROP
- *Haftada bir muayene:*
 - Zon I'de regrese olan ROP
 - Zon II'de evre 2 ROP
 - Zon I'de immatür vaskülarizasyon (ROP yok)
- *2 haftada bir muayene:*
 - Zon II'de evre 1 ROP
 - Zon II'de regrese olan ROP
 - Zon II'de immatür vaskülarizasyon (ROP yok)
- *2-3 haftada bir muayene:*
 - Zon III'de evre 1-2 ROP
 - Zon III'de regrese olan ROP

4. Prematüre retinopatisi muayenelerinin sonlandırılması

- Tam retinal vaskülarizasyon (bu kriter özellikle intravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastalarda daha önemlidir).
- Daha önceki tarama muayenelerinde zon I veya II ROP saptanmamış ve retinal vaskülarizasyonun zon III'e ulaşmış olması (eğer oftalmalog zon konusunda şüpheliyse veya bebek PM 35 haftadan küçük ise tekrar muayeneleri önerilir).
- Daha önceki tarama muayenelerinde eşik öncesi veya daha kötü bir ROP saptanmamış ve PM 45 haftaya ulaşmış bebekler.

- Regrese (gerilemekte) olan ROP: Reaktivasyon veya progresyon gösterme riski taşıyabilecek anormal vasküler doku kalmadığından emin olunmalıdır.

5. Dijital görüntüleme

- ROP izleminde dijital fotoğraf görüntüsü alan ve kaydeden cihazların sensitivitesi, ve kullanıma girmesinin değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- İzlem, izlemin sonlandırılması ve tedavi kararı binoküler oftalmoskop ile muayene sonucuna göre alınmalıdır.
- Bununla birlikte bu cihazlar, indirekt oftalmoskopik muayeneyi tamamlama ve takiplerde bire bir karşılaştırma imkanı sağlar ve medikolegal açıdan önemlidir. Özellikle eğitim hastanelerinde bulunması eğitim amaçlı kullanımını ön plana çıkaracaktır.

6. Tedavi

- Lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Agresif posterior ROP olgularında mümkün olan en kısa süre içerisinde, agresif olmayan durumlarda ise 48-72 saat içerisinde tıbbi girişimlere başlanılmalıdır.
- Bebeğin takip edildiği merkezde tedavi imkanı yoksa, hasta zaman kaybetmeden ROP konusunda tecrübeli bir oftalmolog ve yoğun bakım ekipmanın bulunduğu başka bir merkeze nakil edilmelidir. Tedavi endikasyonları aşağıdaki gibidir:
 - Zon I'de evre 1 veya 2 ROP ve "artı" hastalık
 - Zon I'de evre 3 ROP
 - Zon II'de evre 2 veya 3 ROP ve "artı" hastalık
 - Agresif posterior ROP
- İntravitreal anti-VEGF ajanlar ROP tedavisinde umut verici alternatif bir tedavi yöntemidir.
- Tedavi planlanan hastaların muayene bulgularında zon I veya posterior zon II'de ROP; APROP; immatür maküla; yetersiz pupil dilatasyonu (rijid pupilla); hemorajik veya bulanık vitreus mevcutsa veya hastanın klinik durumu genel anestezi için uygun değilse tedavide intravitreal Anti-VEGF düşünülebilir.

- İntravitreal anti-VEGF ajanların tedavi etkinlikleri, optimal zamanlaması, dozu, güvenliği ve etkinliği konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Lazer veya anti-VEGF ajanlarla tedavi retina dekolmanını her zaman önlemeyebilir.
- Total ya da subtotal retina dekolmanı gelişen vakalarda vitrektomi gibi cerrahi tedaviler uygulanmaktadır.
- Tedavi öncesi ailelerden tedavi onam belgesi alınmalıdır.

7. Tedavi sonrası takip

- Lazer tedavisi sonrası ilk muayene 3-7 gün içinde yapılmalı ve hastalık gerileyene kadar haftada bir tekrarlanmalıdır.
- Tedaviden sonra ROP'ta gerileme yoksa "göz hekiminin karar vereceği bir sürede" lazer tedavi tekrarlanabilir ve/veya anti-VEGF enjeksiyonu eklenebilir.
- Tedavi olsun veya olmasın ROP gelişen tüm bebeklerin potansiyel oftalmolojik problemler açısından taburculuktan sonra 6 ay-1 yıl içinde tekrar değerlendirilmesi, ciddi ROP gelişmiş veya tedavi uygulanmış hastaların en az 5 yaşa kadar takibi önerilmektedir.

8. Ünitelerin sorumlulukları

- Prematüre retinopatisi riski taşıyan bebeklerin takibini yapan ünitelerin yazılı muayene, izlem ve tedavi protokolleri olmalıdır.
- Üniteler ROP izlem sonuçlarını takip edebilmeli, bilgisayarda kayıt altına alabilmeli ve verilerini değerlendirebilmelidir (**Bakınız ekler: ROP muayene ve izlem formları**).
- **Prematüre retinopatisi riski taşıyan ve ilk ROP muayenesi yapılmadan veya izlemleri tamamlanmadan başka ünitelere sevk edilen bebeklerin** sevk edildikleri üniteye ROP izlemi dikkatli bir şekilde devam ettirilmelidir. Sevk eden sorumlu doktor hastayı kabul eden birimin sorumlu doktoru ile iletişime geçmeli ve hasta bilgilerini epikrizde ayrıntılı yazmalıdır. Kabul eden servis ROP muayene takvimi oluşturmalıdır.

- **ROP izlemleri tamamlanmadan önce taburcu olan bebekler** için muayene tarihleri belirlenmeli ve izlemlere gelmenin önemi ayrıntılı bir şekilde aileye anlatılmalıdır. Tüm bunlar hasta dosyasında ve bilgisayar ortamında kayıt altına alınmalıdır.
- Ailelerin “izlem muayene tarihlerinin kendilerine bildirildiğini ve izlemin önemini anlatıldığını ve anladıklarını” belirten yazılı beyanları ve imzaları hasta dosyalarında kayıt altına alınmalıdır.

9. Onam formları

- Medikolegal sorunların ortaya çıkmaması için ROP muayene ve tedavi onam formları kullanılmalıdır.

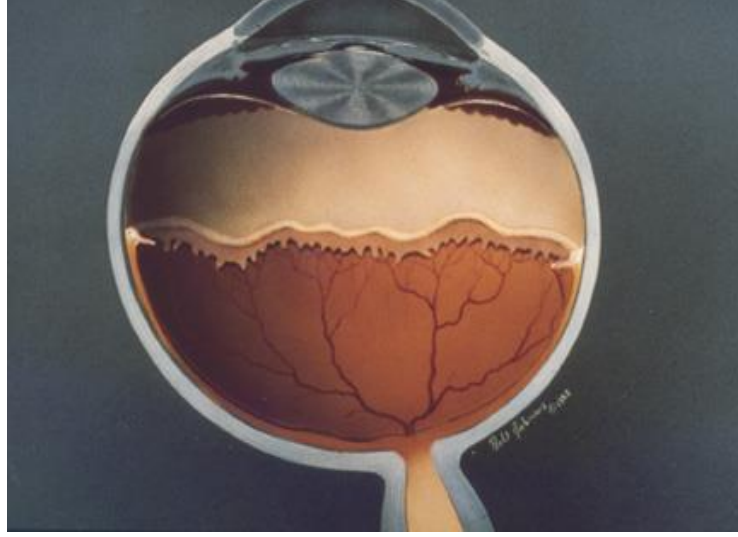
10. Ülkemiz için orta-uzun dönem önerileri

- Ülkemizde ROP için veri ağı sisteminin kurulması “sisteme dahil olacak” merkezlerin verilerinin toplanması, derlenmesi ve raporlanmasına imkan sağlayacaktır. Bu sayede ülkemizde ROP sıklığı, risk faktörleri, izlem ve tedavi konusunda alınacak önlemler ve gebelik yaşına göre hangi bebeklerde ROP taraması gerektiği periyodik olarak değerlendirilebilecektir.
- Sağlık bakanlığı, üniversite ve özel hastanelerde yenidoğan III. basamak yoğun bakım hizmeti veren ünitelerin standardizasyonu ve ruhsatlandırma kararlarında ROP muayenesi ve tedavilerini yapabilme koşulunun bulunması sağlanmalıdır.
- ROP tanı ve tedavisi konusunda tecrübeli oftalmolog sayısının artırılması için Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneklerinin işbirliği ile ülkemizde bölgesel “ROP eğitim ve tedavi merkezleri” oluşturulmalıdır. Bu merkezlerde ileri evre ROP vakaları için lazer tedavisi ve vitrektomi yapılabilecek alt yapı ve donanım sağlanmalıdır.
- ROP hastaları için uygun transport ve geri transport politikaları geliştirilmeli ve teknik koşulları sağlanmalıdır.

13. EKLER

EK 1: AİLELER İÇİN BİLGİ BROŞÜRÜ: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP) İÇİN TARAMA¹⁵

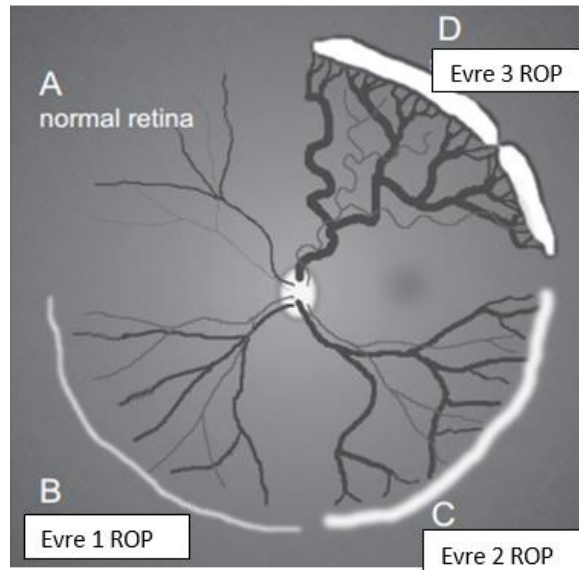
Resim 1:



Prematüre Retinopatisi (ROP) Nedir?

Retina, gözün iç kısmının arkasını kuşatan, ışığı algılayan ve görmeyi sağlayan narin bir dokudur. Prematüre retinopatisi, retinadaki kan damarlarının etkilendiği bir durumdur. Erken doğan bebeklerde körlükle sonuçlanabilen bir göz problemi olup, doktor hatası ya da komplikasyondan ziyade prematüreliliğin getirdiği sorunlardan birisidir.

Resim 2:



Retinanın şekilsel görünümü yukarıdaki gibidir. Merkezdeki beyaz oval yapı optik sinirdir (görme siniri). Sağa doğru olan karanlık alan makula olarak bilinmektedir. Makula, gözün ince ayrıntıları görmeyi sağlayan bölümüdür. Gri çizgiler arterler (atar damar), siyah çizgiler venlerdir (toplar damar). Bebeğin anne karnındaki gelişimi sırasında orta kısımda beyaz yuvarlak olarak görülen optik sinir başından başlayan retina damarlanması, bebek doğana kadarki süreçte retinanın en kenar bölümlerine kadar ulaşmaktadır. Bebek ne kadar erken doğarsa, o kadar geniş bir alana henüz damarlar ulaşmadan, yani damarsız olarak doğar. Doğum sonrası süreçte eğer bebeğin genel durumu iyi ise, yoğun bakım şartları iyi ise, akciğer gelişimi iyi ise bu damarlanma süreci doğumdan sonra da normal yolunda devam edip genellikle 40 haftaya ulaştığında tamamlanmış olur. Fakat bu faktörler olumsuz ise, bebek çok küçük ve erken doğmuşsa normal damarlanma duraklar ve zaman içerisinde anormal damarlar gelişerek ROP ortaya çıkar.

Yukarıdaki şekil ROP' un nasıl geliştiğini ve zaman içinde normalden evre 1, evre 2 ve evre 3'e ilerleyişini göstermektedir. Evre 1 ve 2, hafif ROP olup çok sıktır ve kendiliğinden geriler. Bebeklerin yalnızca küçük bir kısmında "artı" hastalık ve daha ciddi bir durum olan evre 3 hastalık gelişir.

A harfinden başlayarak şekli inceleyin. A harfini işaret eden kan damarları normaldir. B harfinde görülen beyaz çizgi (damarlı alan ile damarsız alan arasındaki sınır), patolojik kan damarlarının büyüdüğünü gösteren bir ipucu olarak evre 1 ROP' u gösterir. C harfinde bu anormal damarların daha da artmasıyla çizgi daha kalın hale gelir ve evre 2 ROP' u gösterir. D harfinde çizgi, anormal yeni damar oluşumuna bağlı çok daha kalınlaşır. D harfinde bariz olarak farkedilebilecek şekilde arterler kıvrıntılı, venler de daha kalın hale gelirler. Bu iki durumun birlikte olmasına "artı" hastalık denir ve gözün tedaviye ihtiyacı olduğunu gösterir. Burada çok fazla şekilden kaçınmak için tüm ROP evreleri öyle olmamasına rağmen tek bir gözdeymiş gibi küçük parçalar şeklinde gösterilmiştir.

ROP için tarama nedir?

ROP taraması, bu konuda eğitim almış olan göz doktoru tarafından ROP'un herhangi bir bulgusu için yapılan göz muayenesidir. Gebelik yaşı 32 hafta ve altında veya doğum ağırlığı 1500 gram ve altında doğan tüm bebekler ile gebelik yaşı 35 haftadan küçük veya doğum ağırlığı 1500 gram'dan büyük olup kalp ve solunum destek tedavisi uygulanmış ve "bebeği takip eden doktorun ROP açısından riskli gördüğü" bebeklerin taranması önerilir.

ROP ne kadar sıklıktadır?

ROP, doğum ağırlığı 1250 gram ve altında olan bebeklerin yaklaşık % 65'ini etkileyen, **prematüre bebeklerde sık rastlanan bir durumdur**. Bu durum genellikle çok hafif ve tedavisiz olarak kendi kendine geriler. Bebeklerin çok azında (genellikle çok küçük ve çok prematüre olanlarda) tedavi gerekir. Tedavi edilmezse bebeğin görmesini ciddi şekilde etkileyebilir ve hatta körlüğe neden olabilir.

ROP neden oluşur?

Kesin nedeni bilinmemektedir. Erken doğan bebekte retinanın kan damarları gelişimini tamamlayamaz. Doğumdan sonra bazı tetikleyici faktörlerin etkisiyle normal damarların oluşumu duraklar ve anormal kan damarları büyümeye başlar ve anormal bir doku oluştururlar. Bu durum ciddi olduğunda retina hasarı oluşabilir. **ROP' un ana nedeni prematüreliliğin kendisidir. Daha prematüre doğan bebekler ROP açısından daha büyük risk altındadırlar.** Bebeğe verilmesi gereken oksijen tedavisinin miktarı ve bebeğin genel durumu ROP gelişimini ya da ciddiyetini etkiler. Buna rağmen ciddi bir hastalık geçirmeyen bir prematürede ROP olabilirken, çok ciddi durumlar geçirmiş bir prematüre bebekte olmayabilir. Genetik faktörlerin de etkin olduğu düşünülmektedir.

Tarama ne zaman yapılmalıdır?

İlk tarama muayenesi bebeğiniz doğum haftasına göre genellikle 4 haftalık olduğunda yapılmalıdır. Bebeklerin bazılarında sadece bir kez göz muayenesine gereksinim duyulabilirken, çoğu bebekte normal retinanın damarlanmasının tamamlanması için gereken süre boyunca ciddiyet düzeyine göre değişen sıklıklarda tekrarlayan muayenelere gereksinim duyulur.

Tarama sırasında neler olur?

Göz muayenesinden yaklaşık 1 saat önce göz damlaları, göz bebeğini genişleterek buradan retinayı görebilmek için göze damlatılır. Bu damlalar bebeğinizde geçici olarak hafif ateş, yanaklarda kızarıklık ve huzursuzluk yapabilir. Damla damlatıldıktan hemen sonra küçük parmağınızla göz kapaklarının burun tarafındaki bileşkesinin olduğu bölgeye bir dakika süreyle burna doğru baskı yaparsanız bu risk daha azalır. Bekleme süresince bebeği beslemekten kaçınmalısınız (Muayene sırasında kusup akciğerine kaçma riskini engellemek için). Muayene esnasında indirek oftalmoskop ve mercek kullanılır. Göz doktoru merceği nazıkçe bebeğinizin gözüne yerleştirir ve retinasını muayene eder. Göz doktoru retinayı daha iyi görebilmek, göz kapaklarının kapanmasını önlemek ya da gözün sağa sola çevrilmesini önlemek için bazı aletler kullanabilir. Bu esnada bebeğin bir hemşire veya anne baba tarafından sıkıca tutularak başını hareket ettirmesine engel olunur.

Muayene ağrılı mıdır?

Hem erişkinlerde hem de bebeklerde bazen göz muayenesi sırasında ağlama ve rahatsızlık bulguları olur. Göz muayenesi rahatsız edici olabilir. Göz doktoru muayeneyi, retinayı tamamen değerlendirebilmeye yetecek kadar bir sürede hızlıca yapmalıdır. Eğer gözü açık tutmaya yönelik bir alet kullanılacaksa bebeğinizin duyacağı rahatsızlığı en aza indirmek için ağrı azaltıcı (anestezik) göz damlaları damlatılmalıdır.

Araştırmalar, bebeğinizin kundaklanmasının ya da ağzına şekerli su (sükroz) damlatılmasının göz muayenesi sırasında daha sakin durması için önermektedir. Ünitedeki hemşirelerin göz muayenesi için bebekleri hazırlamakla ilgili oldukça fazla deneyimi vardır ve deneyimlerini size açıklayacak ve mümkün oldukça sizi muayeneye dahil edeceklerdir.

Göz muayenesi zamanı geldiğinde bebeğim hastaysa ne olur?

ROP muayenesinin bebekler için zararlı olduğuna dair kanıt yoktur ancak doktorlar bebeğiniz iyileşene kadar kısa bir süre için göz muayenesini erteleyebilir. Tedavi şansını kaçırmamak için muayene uzun süreli ertelenmemelidir.

ROP bulunursa ne olur?

Bu durum ROP'un ciddiyetine bağlıdır.

- Eğer ROP hafifse 1-2 haftalık aralıklarla muayene gereklidir. Kötüye doğru gidiş olmazsa kendi kendine geriler.
- Daha ciddi ROP varlığında daha erken, genellikle haftalık muayene gereklidir.
- Çok az vaka tedavi gerektirecek kadar ciddidir. Bebeğinizin herhangi bir evrede tedaviye gereksinimi olursa göz doktorunuz size ne olacağını ayrıntılı olarak açıklayacaktır.

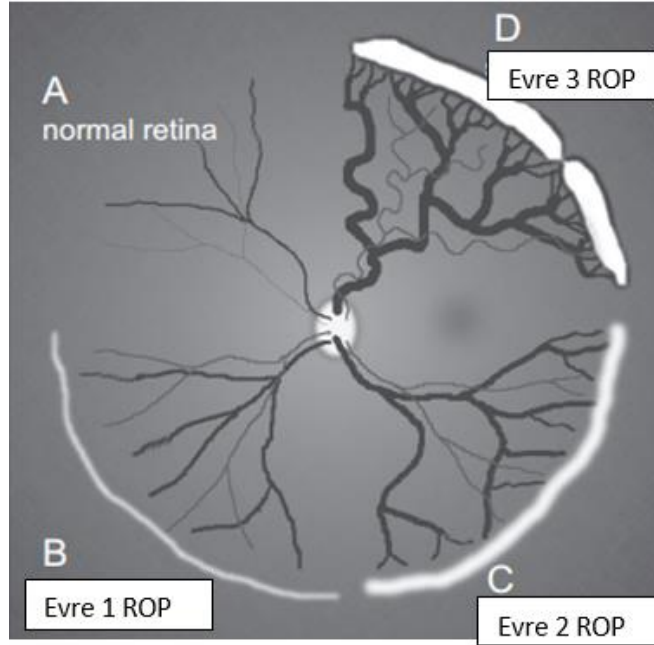
Bebeğim eve gitmeden taramalar bitecek mi?

Bebeğiniz eve gidecek kadar iyi olduğunda taburcu edilecektir. Taburculuk son göz muayenesinden önce de olabilir. Bu durumda bebeğinizi götürmeden önce mutlaka personel tarafından bebeğinizin göz muayenesi için randevu alınmalıdır. Sizden çocuğunuzu göz muayenesi için getirmeniz istendiğinde bunu yapmanız çok önemlidir. Bebeğinizi eve götürmek için hazır olduğunuz zaman görevlilere onu göz muayenesi için getirmeniz gerekirse ne zaman getirmeniz gerektiğini sorun. Bu randevu size yazılı olarak verilmelidir.

EK 2: AİLELER İÇİN BİLGİ BROŞÜRÜ: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP) TEDAVİSİ¹⁵

Tedaviye niçin ihtiyacı var? Çünkü sizin bebeğinizde varolan prematurite retinopatisi hastalığı ilerlemeye başladı. Bu aşamada gözün arka kısmında (retina) bulunan damarlar anormal olarak gelişmekte ve bu durum retinada kalıcı hasara neden olmaktadır. Ciddi ROP hastalığı tedavi edilmezse bebeğinizin görmesi ciddi olarak etkilenebilir hatta körlüğe bile neden olabilir.

Resim 1:



Resim 1, ROP' un nasıl geliştiğini ve zaman içinde normalden evre 1, evre 2 ve evre 3'e ilerleyişini göstermektedir. Evre 1 ve 2, hafif ROP olup çok sıktır ve kendi kendine geriler. Bebeklerin yalnızca küçük bir kısmında "artı" hastalık ve daha ciddi bir durum olan evre 3 hastalık gelişir.

A harfinden başlayarak şekli inceleyin. A harfini işaret eden kan damarları normaldir. B harfinde görülen beyaz çizgi, kan damarlarının büyüdüğünü gösteren bir ipucu olarak evre 1 ROP' u gösterir. C harfinde çizgi daha kalın hale gelir ve evre 2 ROP' u gösterir.

D harfinde çizgi anormal yeni damar oluşumuna bağlı çok daha kalınlaşır. D harfinde sizin bile görebileceğiniz şekilde arterler kıvrıntılı, venler de daha kalın hale gelirler. Bu iki durumun

birlikte olmasına “artı” hastalık denir ve gözün tedaviye ihtiyacı olduğunu gösterir. Çok fazla şekilden kaçınmak için tüm ROP evreleri öyle olmamasına rağmen tek bir gözdeymiş gibi küçük parçalar şeklinde gösterildi.

Tedavide kullanılan yöntemler nedir?

En etkili tedavi yöntemi lazer tedavisi ile retinadaki anormal kan damarlarının gelişiminin önlenmesidir. Bebeğinize işlem esnasında operasyon için genel anestezi verilmesi gerekebilir.

Bazı şiddetli hastalık durumlarının tedavisinde, gelişen anormal damarların gerilemesini sağlamak üzere göz içi anti-VEGF ajanların enjeksiyonu düşünülebilir.

ROP tedavisi bu alanda eğitim almış göz hastalıkları uzmanları tarafından yapılmaktadır. Sizin bebeğinizin bulunduğu hastanede bu tedavi uygulanmıyor olabilir. ROP tedavisinin uygulandığı başka bir merkeze bebeğinizin sevki edilmesi gerekebilir. Lazer tedavisi ciddi ROP olduğunda ve ilk şekilde sağ üst köşede gösterildiği gibi beyaz alanlar olduğunda yapılmaktadır.

Resim 2:



Genellikle çok sayıda lazer ışını verilmektedir ve resim 2’de de görüldüğü gibi, damarsız kalan bölgelere uygulanmaktadır (beyaz noktalar şeklinde görülmekte). Lazer genellikle retinanın tüm çevresi boyunca uygulanır.

Lazer ışınlarının uygulandığı alan başlangıçta beyaz olarak görünür, fakat ilerleyen günlerde daha koyu ve renkli olmaya başlar. Tedavi metodu her iki gözde aynı olmayabilir. Göz doktoru tedavi konusunda bilgilendirme yapacaktır.

Tedavi ne zaman yapılmalıdır?

Ciddi ROP varlığında, hasarı önlemek için mümkün olan en kısa zamanda tedavi yapılmalıdır.

Tedaviyi kim yapacak?

ROP tedavisi alanında eğitim almış bir göz sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından yapılmaktadır. İşlem özel uzmanlık gerektirdiğinden bebeğinizin göz muayenesi kontrollerini yapan doktor tarafından yapılamayabilir.

Tedaviden sonra ne olacak?

Tedavi sonrası bebeğinize, enfeksiyon ve şişliği önlemek için antibiyotik ve steroid içeren göz damlaları verilmektedir. Göz doktoru tedavi sonrası anormal damar gelişiminin durduğunu tespit edince 1 hafta sonraya muayene için randevu verecektir. Bebeklerin büyük kısmı tedaviden fayda görür, fakat bazılarında yaklaşık 2-3 hafta sonra ikinci bir tedavi gerekebilir veya tedaviye rağmen hastalık evre 4'e ilerleyerek acil ameliyat gerektirebilir.

Tedavinin herhangi bir yan etkisi var mı?

ROP tedavisi cerrahi bir uygulamadır, bundan dolayı bebeğiniz işlem sırasında ve sonrasında yakın takip edilmelidir. Bebeğinizin durumuna bağlı olarak kısa süreliğine solunum desteği gerekebilir. Tedavi sonrası bebeğinizin gözü şiş ve kırmızı görünecektir.

Bebeğimin görmesi etkilenecek mi?

Ne yazık ki bazı zamanlar tedavi tamamen başarılı olmamaktadır. Göz doktoru bu durumu sizinle konuşacaktır. Çalışmalar erken tedavinin daha iyi sonuçlar verdiğini ve tedavi edilen bebeklerin %50-80'inde görme yeteneğinin daha iyi olduğunu göstermektedir.

Bebeğinizin göz doktoru tarafından görmesinin etkilenip etkilenmeyeceği konusunda bilgilendirme yapılacaktır, fakat bu durumu tam olarak anlamak için uzun bir süre geçmesi gerekmektedir.

Ciddi ROP'u olan hastalarda, tedavi gerektirmeyenlerinde bile görme alanında daralma ve kırma kusurları (yüksek miyopi ve astigmatizma), şaşılık, göz tembelliği, glokom, retina dekolmanı gibi göz problemleri görülme olasılığı, ROP olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur.

Tedavi gerektiren ROP tanısı alan bebeklerde bu problemler daha ciddi olarak ortaya çıkmaktadır. İleride bebeğinizin gözlük kullanma ihtimali yüksektir. Bebeğinize birkaç yıl boyunca düzenli göz muayeneleri yapılmaya devam edilecektir.

Daha fazla bilgiyi nereden alabilirim? Bebeğinizin tedavisini yapan göz doktoru tarafından ayrıntılı bilgi verilecektir.

**EK 3: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP) MUAYENESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM/RIZA
FORMU**

Hastanın Adı-Soyadı :

Protokol Numarası :

RIZA VEREN

1-RIZA EHLİYETİ: Hasta yakını Veli /Vasisinin Adı - Soyadı:

2-BİLGİLENDİRME ve RIZA KONUSUNU KAVRAMASI:

- a) Velinin mesleği ve eğitimi:
- b) Yeminli Tercüman var ise Adı – Soyadı:
- c) Özürlüler için ilgili uzman, sosyal hizmet uzmanı var ise Adı – Soyadı:

GENEL BİLGİLER

MUAYENENİN FAYDALARI:

Erken doğan bebeklerde gözün retina ismi verilen ağ tabakasındaki damarlar tam olarak gelişmemiştir ve doğumdan sonra gelişimini tamamlar. Retina damarlanması tamamlanmamış bebeklerde kısaca ROP olarak bilinen prematüre retinopatisi hastalığı ortaya çıkabilir ve erken tedavi edilmezse körlüğe neden olabilir. Bu nedenle gebelik yaşı 32 hafta ve altında veya doğum ağırlığı 1500 gram ve altında doğan tüm bebekler ile gebelik yaşı 35 haftadan küçük veya doğum ağırlığı 1500 gram’dan büyük olup kalp ve solunum destek tedavisi uygulanmış ve “bebeği takip eden doktorun ROP açısından riskli gördüğü” bebeklerin taranması önerilir.

MUAYENE NE ZAMAN YAPILMALI?

ROP muayenesi ilk olarak bebek doğum haftasına göre 4 haftalık olduğunda yapılmalıdır. Göz damarlarının gelişimine ve hastalığın ciddiyetine göre muayenenin tekrarlanması gerekebilir.

MUAYENE SÜRESİ:

Muayene öncesi göz bebeğine damla damlatılarak büyütülmesi gerekmektedir. Bu işlem 2-3 saat alabilir. İdeal bir ROP muayenesi tam pupil dilatasyonu (göz bebeği büyümesi) sağlandıktan sonra yapılmalıdır.

GÖZ MUAYENESİNİN YAPILMAMASI DURUMUNDA KARŞILABİLECEK SONUÇLAR:

ROP çocuklarda kalıcı körlüğün en sık nedenidir. Erken doğan bebeklerde şaşılık, yüksek numaralı gözlük ihtiyacı, göz tansiyonu gibi göz hastalıklarının olma riski de diğer bebeklere göre daha fazladır. Muayene olmaması halinde hastalığın mevcudiyeti ve ilerlemesi saptanamaz. Bunun sonucunda körlükle sonuçlanabilen görme problemleri gelişebilir.

MUAYENE RİSKLERİ VE KOMPLİKASYONLARI:

Muayene esnasında, bir kısmı damlatılan damlalara bağlı olarak geçici olarak yüzde kızarıklık, ateşlenme hazımsızlık, barsak hareketlerinde yavaşlama ve ender olarak ileus adı verilen tablo, hırçınlık, ışığa hassasiyet, alerjik reaksiyonlar, kan basıncı değişiklikleri ve çok ender olarak solunum zorluğu, kalp durması ile ani ölüm riski gibi yan etkileri olabilir.

Yukarıdaki işlemin amacı ve riskleri tarafıma anlatılmıştır. Muhtemel komplikasyonlar hakkında tarafıma bilgi verilmiştir. Muayene sırasında herhangi bir nedenle beklenmeyen bir durumla karşılaşılması durumunda yukarıdaki işlem dışında gerekli ek girişimlerin de yapılabileceği tarafıma anlatıldı. Hastalığımla (bebeğimin hastalığı ile) ilgili bilgiler, fotoğraflar ve dokümanların gerektiğinde eğitim ve bilimsel araştırma (bilimsel yayınlar da dahil) amaçlı olarak kullanılmak üzere saklanmasını ve depolanmasını kabul ediyorum.

a) RIZA VERDİM: Önerilen tıbbi yaklaşımların, uygulama ve işlemlerin yapılmasını talep ve kabul ettiğimi

b) KABUL ETMİYORUM: Öneriyi/işlemi kabul etmediğimi ve her türlü sorumluluğu yükleneyeceğimi/sonuçlara katlanacağımı)

Açıkça aşağıda adım ve soyadımı el yazım ile yazarak belirtmekteyim. Hastalığın bebekteki olası seyri ile olacaklar arasında belirgin fark olabileceği, durumundaki değişikliklerin iletileceğini ve bebek ile ilgili her türlü soruyu sorabileceğimi anlamış bulunmaktayım.

Hastanın Adı-Soyadı:

Hasta Yakını (veli veya vasi) Adı-Soyadı (El yazısı ile):

Tarih/ imza:

EK 4: PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP) TEDAVİSİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM/RIZA FORMU

Hastanın Adı-Soyadı :.....

Protokol Numarası :

RIZA VEREN

1-RIZA EHLİYETİ: Hasta yakını Veli /Vasisinin Adı - Soyadı:

2-BİLGİLENDİRME ve RIZA KONUSUNU KAVRAMASI:

- a) Velinin mesleği ve eğitimi:
- b) Yeminli Tercüman var ise Adı – Soyadı:
- c) Özürlüler için ilgili uzman, sosyal hizmet uzmanı var ise Adı – Soyadı:

GENEL BİLGİLER

Laser tedavisi gereken bebeklerde tedavi hakkında bilgi : Mevcut hastalığınızın tedavisi için bebeğinizin Sağ Sol..... gözünüze **lazer fotokoagülasyon tedavisi** önerilmektedir.

Laser fotokoagülasyon işleminin amacı daha önceden belirlenmiş bir retina bölgesinde çevre dokularda minimal hasar oluşturarak bir terapötik yanık meydana getirmektir. ROP tedavisinde ise laser yapılmasının amacı anormal damar gelişimini baskılamak ve retina dekolmanı riskini en aza indirmektir. Hasar sadece bir sahaya sınırlı değilse, maküla (keskin görme noktası) bölgesi hariç tüm retinaya laser uygulanabilmektedir. Gerekli olduğu takdirde ek bir seansta tekrar laser uygulamasına gerek duyulabilmektedir. İşlem sonrasında inflamasyonun engellenmesi için 7-10 gün süre ile damla tedavisi önerilmektedir. Laser tedavisi hastaların %70'inde başarı sağlarken, geri kalan %25'i tedaviye rağmen retina dekolmanına ilerlemektedir. Tedavinin başarı oranı ROP tipine göre farklılıklar göstermektedir. Lazer tedavisine rağmen hastalığın ilerlemeye devam etmesi halinde kalıcı körlüğe neden olabilecek evre 4-5'e ilerleme gelişebilir ve tedavi edilmeme durumunda ROP çocuklarda kalıcı körlüğün en sık nedenidir. Bu evrelerde cerrahi tedavi gündeme gelir.

Tedavi süresi: Ortalama 30-90 dakika arasında değişebilmektedir.

Tedavi Komplikasyonları ve Riskleri:

- 1- İnflamasyon ve buna bağlı lens iris arasında yapışıklıklar
- 2- Göz içi kanama
- 3- Göz içi basıncında geçici veya kalıcı yükselme
- 4- Konjonktivada enfeksiyon
- 5- Kornea, iris ve lens yanıkları
- 6- Tedaviye rağmen körlüğe kadar ilerleyebilen görme kaybı
- 7- Retina hasarı (retina dekolmanı, çekintilerin artması)
- 8- Katarakt gelişimi
- 9- Periferik görme alanı kaybı
- 10- Keskin görme noktası harabiyeti
- 11- İlerleyici miyopi ve astigmatizma (anti-VEGF tedavisine göre daha yüksek oranda)
- 12- Göz tembelliği, şaşılık
- 13- Göz tansiyonunun düşmesi ve katarakt gelişimi ile seyreden ön segment iskemisi

Bu komplikasyonların bazılarının tedavisi mümkündür. Komplikasyonlara bağlı olarak kalıcı görme hasarı gelişebilir.

Göz içi enjeksiyon tedavisi gereken bebeklerde tedavi hakkında bilgi:

Mevcut hastalığınızın tedavisi için bebeğinizin Sağ Sol..... gözüne **intravitreal anti-VEGF (.....) enjeksiyonu** önerilmektedir. Tedavinin amacı görme kaybının engellenmesidir. Tedaviden birçok hasta fayda görmesine rağmen bazı hastalarda ROP'un neden olduğu görme kaybına engel olamayabilir. İntravitreal anti-VEGF tedavisi yeni bir tedavi yöntemi olup, lazer tedavisine göre birçok avantajı olmakla birlikte, uzun vadede olabilecek gelişimsel problemler ve sistemik hastalıklar konusunda yeterli çalışma sonuçlarının henüz olmadığını da unutmamak gerekir.

Göz içi enjeksiyon işlemi: Göze uygulanan anti-VEGF tedavisi, direkt olarak göz içine enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Uygulama öncesi göz çevresi ve göz içi antiseptik solüsyonlarla temizlenecektir. Göze ağrı duymayı önleyecek anestetik damlalar damlatılacaktır. Enjeksiyon gözün saydam olmayan bölümünden göz içine uygulanacaktır.

Tedavi sonrası antibiyotikli veya gerekirse göz içi basıncını düşürmek için damlaların kullanılması gerekecektir.

Tedavi süresi: Ortalama 10-15 dakika arasında değişebilmektedir.

Tedavi komplikasyonları ve Riskleri:

1. Göz içi enfeksiyonu (endoftalmi): Gözün tam kaybına neden olabilir (<1/1000).
2. Retina hasarı (retina dekolmanı, çekintilerin artması)
3. Göz içi kanama
4. Göz içi basıncında geçici veya kalıcı yükselme (glokom)
5. Katarakt gelişimi
7. Yüksek miyopi veya astigmatizma gibi kırma kusurları
8. Göz tembelliği, şaşılık
9. Göz küresinde küçülme veya büyüme
10. Ender olarak sistemik problemler (solunum/dolaşım sorunları, böbrek ve akciğer matürasyonunda gecikme, şok, ölüm) gelişme riski vardır. Bu komplikasyonların bazılarının tedavisi mümkündür. Komplikasyonlara bağlı olarak kalıcı görme hasarı gelişebilir.

Lazer ve Anti-VEGF Enjeksiyonu Tedavi Alternatiflerinin Karşılaştırılması:

Çalışmalarda anti-VEGF enjeksiyonu sonrası myopi, periferik görme kaybı ve retinal hasarlanmanın daha az görüldüğü bildirilmiştir. Lazer tedavisinin aksine yatak başı uygulanabilir, genel anestezi gerekmez, daha az ağrılı bir işlemdir. Lazer tedavisi ile işlem ortalama 60-90 dakika sürerken, anti-VEGF enjeksiyonu işlemi çok daha kısadır. Anti-VEGF ajanlar pek çok erişkin göz hastalıklarında kullanılmakta olup, ROP tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) ve Sağlık Bakanlığı onayları henüz yoktur. Uzun vadede vücudun diğer bölümlerinde başka olumsuz etkiler yaratma ihtimalinden halen çekinilmektedir. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda bu konuda herhangi bir olumsuz etki bildirilmemiştir.

Vitreoretinal Cerrahi Gerektiren Bebeklerde Tedavi Hakkında Bilgi :

Evre 4A / 4B /5 ROP tanısı alan mevcut hastalığınızın tedavisi için bebeğinizin Sağ Sol..... gözünüze **Vitreoretinal Cerrahi** önerilmektedir.

Vitreoretinal cerrahi işleminin amacı gözde gelişmiş olan retina dekolmanına neden olan retinada çekintiler yapan anormal damarlardan köken alan zar ve band yapılarının mümkün olduğunca temizlenmesi veya gevşetilmesi yoluyla tedavi edilmesidir. Gerekli olduğu takdirde tekrarlayan cerrahi uygulamasına gerek duyulabilmektedir. Cerrahi sonrasında 4-6 hafta süreyle antibiyotik, steroid ve daha kısa süreli sikloplejik damla tedavisi önerilmektedir. Tedavinin başarı oranı ROP tipine göre farklılıklar göstermektedir. Bu tedavi gecikilmemiş vakalarda iyi sonuçlar verebilmekle birlikte özellikle gecikilmiş vakalarda cerrahiye rağmen sonuç alanımayabilmektedir. Plus (artı) hastalığı olan vakalarda ameliyat sonrası göz içi kanama riski daha yüksektir ve bu da başarısızlığa neden olabilir.

Tedavi edilmeme durumunda ROP çocuklarda kalıcı körlüğün en sık nedenidir. Evre 4 de lensi koruyucu teknikler bazen mümkün olabilirken, evre 4B ve 5 de sıklıkla lensi de almak gerekir ki bu durum kendi başına ilave sorunlar (ameliyat sonrası glokom gelişme riskinin artması, kontakt lens veya yüksek numaralı gözlük kullanma zorunluluğu, buna bağlı gelişebilecek göz tembelliği, lensin yokluğuna bağlı akomodasyon yeteneğinin kaybı vb.....) getirmektedir. Retinada yırtık gelişmesi durumunda başarısızlık olasılığı oldukça yüksektir ve gözün tam kaybı ile sonuçlanabilir.

Tedavi süresi: Ortalama 60-180 dakika arasında değişebilmektedir.

Tedavi Komplikasyonları ve Riskleri:

- 1- Göz içi kanama
- 2- Glokom (göz tansiyonu hastalığı)
- 3- Yırtıklı retina dekolmanı
- 4- Katarakt gelişimi
- 5- Tam görme kaybı
- 6- Göz küresinin deforme olması ve küçülmesi
- 7- Göz içi enfeksiyonu, ağrılı göz

Bu komplikasyonların bazılarının tedavisi mümkündür. Komplikasyonlara bağlı olarak kalıcı görme hasarı gelişebilir. Bu komplikasyonların birçoğu hasta tedavi edilmediğinde kendiliğinden de gelişebilmektedir.

Tedavinin Kabul Edilmemesi Durumunda Karşılaşılabilecek Komplikasyonlar:

1. Hastalığın ilerlemeye devam etmesi halinde kalıcı körlük gelişir ve ROP çocuklarda kalıcı körlüğün en sık nedenidir.
2. Bunun dışında göz küresinin zamanla küçülmesi, gözlerde çukurlaşma, saydam tabakada beyazlaşma, gözlerde kayma ve titreme sıklıkla görülen kozmetik sorunlardır.

AMELİYAT KABUL FORMU: Yukarıdaki işlemin amacı, riskleri ve alternatif tedavi yöntemleri tarafıma anlatılmıştır. Muhtemel komplikasyonlar hakkında tarafıma bilgi verilmiştir. Bunlar içerisinde kanama, ağrı, enfeksiyon, görme kaybı ve tekrarlayan girişimler gerekliliği gibi durumlar olduğu ve bu durumda adı geçmeyen başka komplikasyonların da olabileceğini anlamış bulunmaktayım. Gerektiğinde kan ve kan ürünlerinin veya dokuların nakledilmesine izin veriyorum. Bu ürünlerin çeşitli enfeksiyon ve komplikasyonlara yol açma riski olduğunu biliyorum. Tıpta kesin bir şey olmadığının ve bu işlem sonucunda hiçbir şeyin garanti edilemeyeceğinin bilincindeyim.

Yukarıdaki işlemin amacı ve riskleri tarafıma anlatılmıştır. Muhtemel komplikasyonlar hakkında tarafıma bilgi verilmiştir. İşlem sırasında uygun görülen **anestezinin** neden olabileceği muhtemel komplikasyonlar da tarafıma anlatılmıştır. İşlem sırasında herhangi bir nedenle beklenmeyen bir durumla karşılaşılması durumunda yukarıdaki işlem dışında gerekli ek girişimlerin de yapılabileceği tarafıma anlatıldı. Hastalığımla (bebeğimin hastalığı ile) ilgili bilgiler, fotoğraflar ve dokümanların gerektiğinde eğitim ve bilimsel araştırma (bilimsel yayınlar da dahil) amaçlı olarak kullanılmak üzere saklanmasını ve depolanmasını kabul ediyorum.

a) RIZA VERDİM: Tıbbi yaklaşımların, uygulama ve işlemlerin yapılmasını talep ettiğimi

b) KABUL ETMİYORUM: Öneriyi/işlemi kabul etmediğimi ve her türlü sorumluluğu
yükleneceğimi/sonuçlara katlanacağımı)

Açıkça aşağıda adım ve soyadımı el yazım ile yazarak belirtmekteyim. Hastalığın bebekteki olası seyri ile olacaklar arasında belirgin fark olabileceği, durumundaki değişikliklerin iletileceğini ve bebek ile ilgili her türlü soruyu sorabileceğimi anlamış bulunmaktayım.

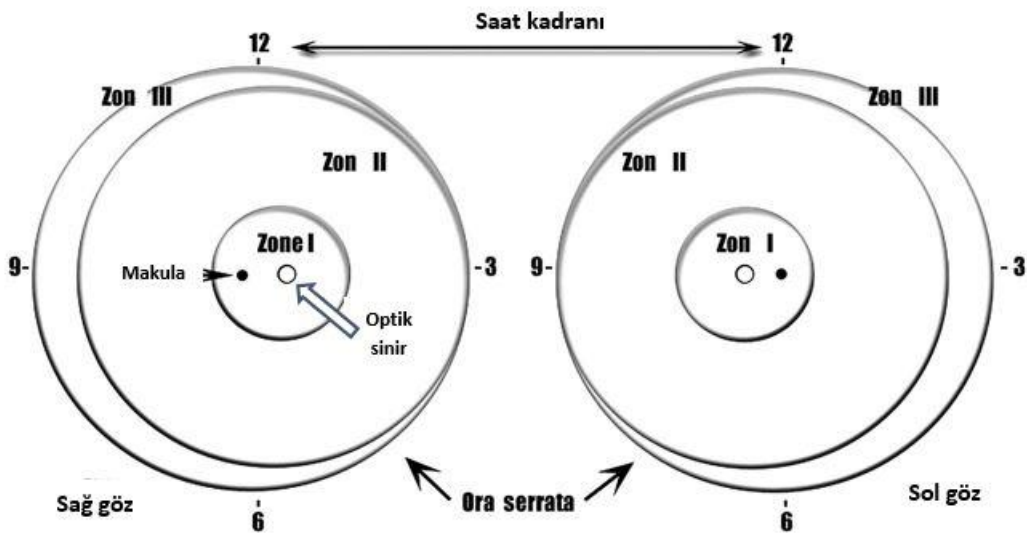
Hastanın Adı-Soyadı:

Hasta Yakını (veli veya vasi) Adı-Soyadı (El yazısı ile):

Tarih/ imza:

EK 6: YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM KLİNİĞİ PREMATÜRE RETİNOPATİSİ İZLEM FORMU

Hasta adı soyadı:		Protokol no:			
MUAYENE TARİHİ:		POSTNATAL YAŞ:		DÜZELTİLMİŞ YAŞ:	
	ZON	EVRE	ARTI HASTALIK	KADRAN, EK BULGU	ÖNERİLER
Sağ					
Sol					
Not :					
MUAYENE TARİHİ:		POSTNATAL YAŞ:		DÜZELTİLMİŞ YAŞ:	
	ZON	EVRE	ARTI HASTALIK	KADRAN, EK BULGU	ÖNERİLER
Sağ					
Sol					
Not :					
MUAYENE TARİHİ:		POSTNATAL YAŞ:		DÜZELTİLMİŞ YAŞ:	
	ZON	EVRE	ARTI HASTALIK	KADRAN, EK BULGU	ÖNERİLER
Sağ					
Sol					
Not :					
MUAYENE TARİHİ:		POSTNATAL YAŞ:		DÜZELTİLMİŞ YAŞ:	
	ZON	EVRE	ARTI HASTALIK	KADRAN, EK BULGU	ÖNERİLER
Sağ					
Sol					
Not :					
MUAYENE TARİHİ:		POSTNATAL YAŞ:		DÜZELTİLMİŞ YAŞ:	
	ZON	EVRE	ARTI HASTALIK	KADRAN, EK BULGU	ÖNERİLER
Sağ					
Sol					
Not :					



Muayeneyi yapan doktor ismi/kaşesi:

14. KAYNAKLAR

1. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015. Published Online First 13 Apr 2015. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306286
2. Sun Y, Hellström A, Smith Lois E.H. Retinopathy of prematurity. *Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Newborn*, 10th ed. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Saunders Elsevier, 2015;1767-74.
3. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol* 2008; 28:61-6.
4. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1711-18.
5. Paysse, EA. Retinopathy of Prematurity. In: UpToDate, Garcia-Prats, JA, Saunders RA (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
6. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3413-6.
7. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:991-999.
8. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1378-1382.
9. 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; 98:1628-1640.
10. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993; 100:230-7.

11. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:645-649.
12. Cats BP, Tan KEWP. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: Comparison of long term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989;26:271-275.
13. 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* 2013;131:189-95.
14. 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– 576.
15. UK Retinopathy of Prematurity Guideline, Royal Collage of Paediatrics and Child Health; Royal Collage of Ophthalmologists; British Association of Perinatal Medicine and BLISS, 2008.
16. Young TE, Mangum B. *Neofax A manual of drugs used in neonatal care*. 23rd edition, Columbus, Ohio; Ross Laboratories, 2010.
17. 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. *Ann Pharmacother* 2005; 39(5):829-833.
18. Mitchell A, Stevens B, Mungan N, Johnson W, Lobert S, Boss B. Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Pain Manag Nurs* 2004; 5(4):160-168.
19. Boyle E, Freer Y, Khan-Orakzai Z, Watkinson M, Wright E, Ainsworth JR et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F166-F168.
20. Hered RW. Use of nonsterile instruments for examination for retinopathy of prematurity in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2004;145(3):308-11.

21. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:195.
22. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. 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* 1998; 338:1572.
23. 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.
24. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1992; 326:1050-1054.
25. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:663-71.
26. Paysse EA, Miller A, Brady McCreery KM, Coats DK. Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2002; 109:1662-5.
27. Coats DK, Miller AM, Brady McCreery KM, Holz ER, Paysse EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2004; 111:1894-8.
28. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:536-43.
29. Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2013; 97:816-9.
30. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364:603-15.
31. Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364:677-8.

32. Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol* 2015 Mar 8;15(1):20. doi: 10.1186/s12886-015-0001-7.
33. Wu WC, Lien R, Liao PJ, Wang NK, Chen YP, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133:391-7.
34. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:1061-3.
35. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichteinstein SJ, Galasso JM, et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:1000-6.
36. Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z, Padhi TR, Rani PK. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. The Indian Twin Cities Retinopathy of Prematurity Screening database Report number 5. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F327-33.
37. Kim R, Kim YC. Posterior pole sparing laser photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab injection in posterior retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol* 2014. Published Online First: 28 Dec 2014. doi: 10.1155/2014/257286
38. Fleck BW. Management of retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F454-6.
39. Hubbard GB 3rd, Cherwick DH, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004; 111:2274-7.
40. Repka MX, Tung B, Good WV, Capone A, Shapiro MJ. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Arch Ophthalmol* 2011; 129:1175-79.
41. Demirel N, Bas AY, Kavurt S, Celik IH, et al. Yucel H. Remifentanyl analgesia during laser treatment for retinopathy of prematurity: A practical approach in neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2014;31:983-6.
42. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, et al. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009; 116:332-9.

43. Lloyd J, Askie LM, Smith J, Tarnow-Mordi WO. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003482.
44. BOOST II United Kingdom Collaborative Group: Boost II Australia Collaborative Group: Boost II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368 (22):2094-2104.
45. Schmidt, B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, Solimano A, Roberts RS: Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(20):2111-2120.
46. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362:1959–1969.
47. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003665.
48. Jorge EC, Jorge EN, El Dib RP. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD000122.
49. Qureshi MJ, Kumar M. D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(9):CD001073.
50. Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H. Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7,827 children born preterm. *Neonatology* 2014;105(1):55-63.
51. Campomanes AG, Binenbaum G, Quinn GA. (2012) Disorders of the eye. In Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*, 9th edition. Philadelphia: Elsevier Inc. 1423-1440.
52. Lovqvist C, Niklasson A, Engström E, Friberg LE, Camacho-Hübner C, et al. A pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-1 and IGF-binding protein-3 complex to preterm babies. *Pediatr Res* 2009;65:574-579.

53. Filippi L, Cavallaro G, Fiorini P, Daniotti M, Benedetti V, et al. Study protocol: safety and efficiency of propranolol in newborns with retinopathy of prematurity (PROP-ROP): ISRCTN 18523491. *BMC Pediatr* 2010;10:83.
54. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD000366.