



# Prematürite Retinopatisi Olgularında Diod Lazer Fotokoagulasyon Tedavisi

## Diode Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity

Murat Günay, Musa Karataşgüler\*, Hüseyin Yetik\*\*

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Kayseri Tekden Hastanesi, Göz Kliniği, Kayseri, Türkiye

\*\*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Diod Lazer Fotokoagulasyon (LFK) tedavisi uygulanan prematürite retinopatisi (ROP) olgularında veri analizi yapmak

**Gereç ve Yöntem:** Kasım 2011- Kasım 2012 tarihleri arasında ROP tanısı konmuş ve DLFK uygulanmış toplam 52 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi ve belirtilen olguların 94 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastalar Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi göz polikliniğine dış merkezlerden refere edilen veya aynı hastanenin yeni doğan yoğun bakım ünitesinde takipte olan olgulardı.

**Sonuçlar:** Çalışmaya alınan hastaların 29'u (%55.8) erkek, 23'ü (%44.2) kızdı. Olguların ortalama doğum haftası  $28,50 \pm 2,23$  hafta (24-33) olup ortalama doğum ağırlığı  $1189,81 \pm 342,81$  gr (gram) (705-1910) idi. Hastalara uygulanan lazer tedavisinde ortalama lazer spot sayısı göz başına  $692,26 \pm 386,46$  (160-2190) idi. Tedavi uygulanan 94 gözün 22'si (%25.5) Zon 1 ROP, 69'u (%71,3) Zon 2 ROP hastalığına sahipti. Lazer tedavisi uygulanan Zon 1 ROP olgularında ortalama lazer spot sayısı  $1009,55 \pm 523,35$  olup bu oran Zon 2 ROP olgularında ortalama  $608,78 \pm 268,19$  idi.

**Tartışma:** Ortalama lazer spot sayısı bakımından Zon 1 ve Zon 2 ROP olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, ortalama lazer spot sayısı Zon 1 ROP olgularında daha yüksek oranda gözlenmektedir. LFK tedavisi ROP olgularında etkin ve güvenilir bir yöntem olmakla beraber tedavi uygularken kullanılan tekniğin ortalama spot sayısında etkili olabileceği düşünülmektedir. (*Türk J Ophthalmol* 2013; 43: 301-8)

**Anahtar Kelimeler:** ROP, ROP tedavisi, lazer fotokoagulasyon

### Summary-

**Purpose:** To make a data analysis of cases with retinopathy of prematurity that underwent diode laser photocoagulation (DLPC) treatment.

**Material and Method:** Files of 52 ROP cases treated with DLPC between November 2011 and November 2012 were investigated retrospectively, and 94 eyes of these patients were included in the study. Patients included in the study were referred to Zeynep Kamil Women and Childrens' Diseases Education and Research Hospital from other centers or were followed-up in the neonatal intensive care unit at the same hospital.

**Results:** 29 (55.8%) patients were male and 23 (44.2%) patients were female in the study. Mean gestational age of all cases was  $28.50 \pm 2.23$  weeks (24-33) and mean birth weight was  $1189.81 \pm 342.81$  gram (705-1910). Mean number of laser spots applied per eye was  $692.26 \pm 386.46$  (160-2190). Of the 94 eyes, 22 (25.5%) eyes were Zone 1 ROP and 69 (71.3%) eyes were Zone 2 ROP. Mean number of laser spots was  $1009.55 \pm 523.35$  in Zone 1 ROP cases and  $608.78 \pm 268.19$  in Zone 2 ROP cases.

**Discussion:** There is a statistically significant difference between Zone 1 and Zone 2 ROP cases in terms of mean number of laser spots; the mean number of laser spots in Zone 1 cases was higher. DLPC in the treatment of ROP cases is an effective and reliable method, however, the technique used while applying the treatment is thought to have an effect on the mean number of spots. (*Türk J Ophthalmol* 2013; 43: 301-8)

**Key Words:** ROP, ROP treatment, laser photocoagulation

## Giriş

Prematürite retinopatisi (ROP), çocukluk çağındaki en önemli körlük nedenlerinden biri olup insidansı, gelişmiş ülkelerde %4, gelişmekte olan ülkelerde %40 düzeylerine varmaktadır.<sup>1-3</sup> Sorun, suni döllenme metodlarının artması ve yenidoğan yoğun bakım koşullarının iyileşmesiyle her geçen gün daha da artmaktadır.

1942'de Terry tarafından tanımlanmasından bu yana hastalıkla mücadelede CRYO-ROP (The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) ve ETROP (Early Treatment of Retinopathy of Prematurity) çalışmaları 2 temel çok merkezli çalışma olarak literatürde yer bulmuş her ikisi de kabul edilen güncel takip ve tedavi protokollerinin tespitinde esas teşkil ettikleri gibi hastalığa bağlı görme kaybını önlemede erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymuşlardır.<sup>4</sup>

CRYO-ROP Çalışması, erken dönemde iyi sonuçlar gösterse de, 10 yıllık takipte görme fonksiyonu açısından %44 düzeyinde bir başarı ortaya koymuştur.<sup>5</sup> CRYO-ROP çalışmasında tedavi endikasyonu, çalışmanın, 'eşik hastalık' olarak tanımladığı hastalık düzeyi olarak belirlenmiş ve tedavi yöntemi olarak tüm avasküler retinanın kriyoablasyonu önerilmiştir.<sup>6</sup> Günümüzde avasküler retinanın laser ile ablasyonu (Laser Fotokoagulasyonu-LFK) esas tedavi şekli olarak önerilmekte ve kriyoterapiye nazaran daha az oranda myopi uyardığı gibi fonksiyonel açıdan da daha iyi olumlu sonuçlar getirmektedir.<sup>7-12</sup> Gerek kriyoterapiye nazaran daha az travmatizan olan laser uygulamasına geçilmiş olması gerekse de eşik hastalık düzeyinde tedaviye rağmen göz kaybının devam etmesi, tedavinin eşik hastalıktan evvel uygulanmasının etkinliğini araştırma ihtiyacıyla ETROP çalışmasını literatüre kazandırmış ve ROP'ta erken tedavinin komplikasyonları önlemede çok önemli bir yere sahip olduğu ortaya konulmuştur.<sup>13,14</sup> ETROP çalışmasında eşik öncesi hastalık tanımlanmış olup, yüksek riskli eşik öncesi tip 1 hastalığa sahip bebeklerin eşik hastalığa erişmeden erkence tedavi edilmesiyle 9 aylık takipte görme yeteneğindeki olumsuz sonuçların %19,5'ten %14,5'e, gözdeki yapısal olumsuz sonuçların ise %15,6'dan %9,1'e düştüğü gözlenmiştir.<sup>13</sup> ETROP çalışmasında tedavi endikasyonunun belirlenmesinde asıl faktörün CRYO-ROP çalışmasında da yer bulan 'plus hastalık' olduğu görülmektedir. 'Plus hastalık', hastalığın aktif olduğunun göstergesidir ve CRYO-ROP çalışmasında, en az iki kadranda, arka kutup retina damarlarında genişleme ve kıvrımlanma (tortözite) artışı olarak tanımlanmıştır.<sup>15</sup> Ayrıca 'pre-plus' hastalığın da progresyon belirteci olarak önemli bir bulgu olduğu ortaya konmuştur. 'Pre-plus' hastalık, 'plus' tanısı koymada yetersiz ancak normalden daha fazla oranda genişleme ve kıvrımlanma (tortözite) artışı olarak kabul edilmiştir.<sup>16,17</sup>

Literatürde laser tedavisinde oluşturulan yanık spotlarının konfluen, yoğun konfluen, konfluene yakın tarzda spotlarla uygulanmasına dair bilgilere yer veren çalışmalar<sup>18-20</sup> bulunmakla birlikte bu uygulama metodolojisinin hastalığın klinik karakteristikleriyle korelasyonunu ortaya koymadığı anlaşılmaktadır.<sup>21-23</sup>

Tüm bu çok merkezli çalışmalara bakıldığında tedavi endikasyonu için hastalık karakteristikleri ve laser uygulamasının temel tekniği tanımlandıktan sonra tedavi ve sonuç kıyaslamalarının yapıldığı görülmüştür. Oysa ROP olgularında laser tedavisi uygulayan hekimlerin daha yakından bildiği gibi hastalığın şiddetiyle yakından ilişkili olan pupilla dilatasyonu durumu, kornea ve vitreus saydamlığı gibi faktörler salt retina karakteristiğine dayanan eşik hastalık veya eşik öncesi hastalık tanımlamalarının kapsamında bulunmayan ancak laser tedavisi uygulamasının teknik parametrelerini ve tedavi sonucunu belirleyen önemli klinik özellikler olarak ortaya çıkmaktadır. Çeşitli Adli Tıp sorgulamalarda geriye dönük dosya taramalarında hastalığın tedaviye alınırkenki şiddetinin ilave göstergesi olarak, uygulanan şut sayısı, laser dozu gibi parametrelerin de göz önünde bulundurulduğu, oysa basit bir mantık ilişkisi olarak kullanılan böylesine bir ilişkinin ROP olgularının klinik karakteristikleri ile laser tedavisinin teknik karakteristiklerinin korelasyonunu bilimsel olarak ortaya koyan bir çalışmayla belgelendirilmediği görülmektedir.

İşte bu nedenlerle biz bu çalışmamızı, laser tedavisi uyguladığımız olgularda, klinik karakteristiklerle, laser tedavisinin teknik parametreleri arasında ilk anda makul ve mantıklı gibi duran bir korelasyonun gerçekten doğrulanıp doğrulanmayacağını ve dolayısıyla böylesine bir korelasyona dayanarak, hastaların dosyalarında var olan laser tedavisi teknik parametrelerine bakıp hastalığın şiddetine ilişkin de geriye dönük bir tespitin yapıp yapılamayacağını ortaya koymak üzere tasarladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya alınan olguların ebeveynlerinden, Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak hazırlanmış ve lokal etik komitece onaylanmış bir bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Laser tedavisi öncesi olguların her iki gözü beş dakika ara ile üç kez olacak şekilde %0,5 Tropikamid (Tropamid Forte; Bilim; Türkiye) ve %2,5'luk Fenilefrin HCl (Mydfrin; Alcon; USA) damlatılarak dilate edilmiştir. Tedavi, %0,5 Proparokain Hidroklorür (Alcaine - Alcon; USA) damlatılmak suretiyle sağlanan topikal anestezi altında uygulanmıştır.

Laser tedavisi, 810 nm Diode Laser (Iridex; Oculight SL, U.S.A) cihazı ile uygulanmıştır. İşlem bir neonatolog hekimin refakati ve vital parametrelerin takibi ile uygulanmış ve tedavi sırasında hiçbir bebekte genel durumda bir kötüleşme gözlemlenmemiştir.

Kasım 2011- Kasım 2012 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne dış merkezlerden laser tedavisi amacıyla refere edilmiş veya aynı hastanenin YDYBÜ (Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi)'nde takip altında olup laser tedavisi uygulanmış olgularının dosyaları retrospektif olarak incelenerek veriler toplanmıştır. Dosyalarında demografik veya klinik özellikleri veya laser tedavisi verileri ile ilgili eksiklik bulunan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Toplam 52 olgunun 94 gözü çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastaların cinsiyeti, doğum haftası, doğum kilosu gibi demografik özellikleri ile ROP tablolarının klinik karakteristikleri (zon ve evre dağılımları ile plus ve preplus hastalık varlığı) ve tunika vasküloza lentis, pupiller rijidite, rubeozis iridis gibi ön segment bulgularıyla birlikte derlenmiştir.

Lazer tedavisi, uygulanan şüt ve seans sayısı ile derlenmiş ve derlenen ROP klinik karakteristiklerle karşılaştırılarak korelasyon analizi yapılmıştır.

#### İstatistik Analizi

İstatistik analizleri için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistik metodları (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası mukayesesinde Student t test ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası mukayeselerinde Mann Whitney U testleri kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact ve Yates Continuity Correction (Yates düzeltmeli Ki-kare) testleri kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  ve  $p < 0,01$  düzeylerinde değerlendirildi.

#### Bulgular

Toplam 53 adet olgunun 29'u (%55,8) erkek, 23'ü (%44,2) kızdı. Tedaviye alınan toplam 94 gözün 47 adeti (%50) sağ, 47 adeti (%50) sol gözde ve 10 olguda tek göz, 42 olguda iki göz tedaviye alınmıştır.

Olguların ortalama gestasyon haftası (GH)  $28,50 \pm 2,23$  (24 ila 33 GH) olup 30 hafta altında doğan 37 (%71,2), 30-33 hafta arası doğan 15 (%28,8) bebek bulunmaktaydı. Ortalama doğum ağırlığı  $1189,81 \pm 342,81$  gram (705-1910 gram) olarak bulundu. Lazer tedavisi ortalama  $37,58 \pm 3,63$  postmenstrüel haftada (PMH) (30-46 PMH) uygulanmıştır. Olgulara ait bu tanımlayıcı özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

İlk LFK tedavisi seansında atılan spot sayısı 160 ile 2190 arasında değişmekte olup ortalama laser spot sayısı  $692,26 \pm 386,46$  adet olarak saptandı. İlave LFK 10 göze uygulanmıştır. Uygulanan ilave LFK spot sayısı ortalama  $646,30 \pm 302,84$  (180-1050) adet idi. İlave LFK uygulanan gözlerden 6'sı Zon 1, 4'ü Zon 2 düzeyinde yerleşik ROP tablosundaydı. Zon 1 olgulara ortalama  $778,33 \pm 278,86$  (265-1050) adet, Zon 2 olgulara ortalama  $448,25 \pm 241,59$  (180-678) adet ilave spot uygulanmıştır. Tedavi uygulanan 62 gözde (%66) plus hastalık, 32 gözde (%34) preplus hastalık mevcuttu. Uygulanan laser spot sayıları ile plus / preplus hastalığa sahip olan gözlerin dökümleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tedavi uygulanan gözlerde zon ve evre eşleşmesiyle ROP hastalığı dağılımı şöyledir: 4 olgu (%4,3) Zon 1'de immatür damarlanma ve plus; 4 olgu (%4,3) AP-ROP (Agresif Posterior ROP); 2 olgu (%2,1) Zon 1 evre 1; 12 olgu (%12,8) Zon 1 evre 3; 10 olgu (%10,62) Zon 2 evre 2; 59 olgu (%62,8) Zon 2 evre 3; 3 olgu (%3,2) Zon 3 evre 3 idi.

**Tablo 1.** Tanımlayıcı özelliklere ilişkin dağılımlar

n=52	Min-Max	Ort±SD	
Doğum Haftası (hafta)	24-33	28,50±2,23	
Doğum Ağırlığı (gram)	705-1910	1189,81±342,81	
	n	%	
Cinsiyet	Kız	23	44,2
	Erkek	29	55,8
Doğum haftası	< 30 hafta	37	71,2
	30-33 hafta	15	28,8

**Tablo 2.** Olgulara ait lazer spot sayıları, tedavi edildikleri PMH ve plus/preplus hastalığa sahip gözlerin verileri

n=94	Min-Max	Ort±SD	
Lazer Spot Sayısı	160-2190	692,26±386,46	
İlave Lazer Spot Sayısı (n=10)	180-1050	646,30±302,84	
PMH	30-46	37,58±3,63	
	n	%	
	Plus	62	66,0
	Preplus	32	34,0

PMH: Olguların tedavi edildikleri postmenstrüel hafta

Ayrıca Zon 1'de immatür damarlanma olan olgularda persistan tunika vasküloza lentis ve iriste vasküler angorjman mevcuttu. Gözlerin 22'sinde (%23,4) Zon 1'de, 69'unda (73,4) Zon 2'de ve 3'ünde (%3,2) Zon 3'te tedavi gerektiren hastalık mevcuttu. Evrelere ve zonlara göre ROP dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur.

Zonlara göre lazer spot sayısına bakıldığında, Zon 1 ROP'ta ortalama  $1009,55 \pm 523,25$  (354-2190) adet, Zon 2 ROP'ta ortalama  $608,78 \pm 268,19$  (200-1410) adet, Zon 3 ROP'ta ortalama  $285,33 \pm 165,55$  (160-473) adet spot uygulanmıştır.

Zon 1 ve Zon 2 ROP olgularındaki ortalama laser spot sayıları kıyaslandığında, Zon 1 olgularda istatistiksel anlamlı düzeyde ( $p < 0,01$ ) daha yüksek oranda laser spotu uygulanmıştır.

Lazer tedavisinin uygulandığı doğum haftası, PMH (Postmenstrüel hafta) olarak, Zon 1 ROP olgularında ortalama  $34,45 \pm 3,11$  (30-40) hafta, Zon 2 ROP olgularında ortalama  $38,23 \pm 3,22$  (33-46) hafta, Zon 3 ROP olgularında ise  $42,00 \pm 4,24$  (39-45) hafta olarak saptandı. Hastalığın tedavi edildiği zon, uygulanan laser spot sayıları ve tedavi uygulandığı dönemdeki PMH değerlerini gösteren veriler Tablo 4'te, evrelere göre laser spot sayıları ve PMH değerlerini gösteren veriler Tablo 5'te sunulmuştur.

Plus hastalık durumuna göre olgularda Zon 1, Zon 2 ve Zon 3 ROP görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ( $p > 0,05$ ); plus hastalık olan Zon 1 olguların, preplus hastalık olan Zon 1 olgularına göre daha yüksek oranda görülmüştür ( $p < 0,01$ ). Plus ve preplus hastalık durumuna göre zon ve evre dağılımları Tablo 6'da gösterilmiştir.

<b>Tablo 3.</b> Evrelere ve zonlara göre gözlerin dağılımı			
		n	%
Zon 1	Evre 1	2	2,1
Zon 2	Evre 2	10	10,6
Zon 1	Evre 3	12	12,8
Zon 2	Evre 3	59	62,8
Zon 3	Evre 3	3	3,2
Zon 1 İmmatür damarlanma		4	4,3
AP-ROP		4	4,3
Evre	Evre 1	2	2,1
	Evre 2	14	14,9
	Evre 3	78	83,0
Zon	Zon 1	22	23,4
	Zon 2	69	73,4
	Zon 3	3	3,2

AP-ROP: Agresif Posterior ROP

<b>Tablo 4.</b> Zona göre lazer spot sayıları ve PMH verileri			
		PMH	DLFK
Zon 1	n	11	22
	Min-Max	30-40	354-2190
	Ort±SD	34,45±3,11	1009,55±523,35
	Medyan	34,00	838,50
Zon 2	n	39	69
	Min-Max	33-46	200-1410
	Ort±SD	38,23±3,22	608,78±268,19
	Medyan	38,00	560,00
Zon 3	n	2	3
	Min-Max	39-45	160-473
	Ort±SD	42,00±4,24	285,33±165,55
	Medyan	42,00	223,00
p		0,003**	0,001**

PMH: Olguların tedavi edildikleri postmenstrüel hafta DLFK: Diod Lazer Fotokoagülasyon spot sayısı  
Zon 3 grubunda 3 göz olması sebebiyle değerlendirmeye alınmamıştır.  
Student t test  
\*\*p<0,01

Olguların doğum haftalarına göre uygulanan lazer spot sayıları karşılaştırıldığında, lazer spot sayıları bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Yine doğum haftalarına göre, tedavi edildikleri PMH açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Bu kıyaslamalar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Olguların doğum haftalarına göre, Zon 1, Zon 2 veya Zon 3 ROP görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı

<b>Tablo 5.</b> Evrelere göre lazer spot sayıları ve PMH verileri			
Evre		DLFK	PMH
Zon 2 Evre 3	Min-Max	200-1134	33-46
	Ortalama	591,35	38,35
	SD	230,83	3,26
	N	59	34
Zon 1 Evre 3	Min-Max	354-1743	30-38
	Ortalama	831,16	34
	SD	461,15	3,16
	N	12	6
Zon 3 Evre 3	Min-Max	160-473	39-45
	Ortalama	285,33	42
	SD	165,54	4,24
	N	3	2
AP-ROP	Min-Max	1285-2190	34-36
	Ortalama	1681,25	35
	SD	441,44	1,41
	N	4	2
Zon 1 Evre 1	Min-Max	616-648	34
	Ortalama	632	34
	SD	22,62	.
	N	2	1
Zon 2 Evre 2	Min-Max	220-1410	34-40
	Ortalama	711,6	37,4
	SD	431,64	3,13
	N	10	5
Zon 1 İmmatür	Min-Max	700-1405	31-40
	Ortalama	1061,75	35,5
	SD	339,00	6,36
	N	4	2
Total	Min-Max	160-2190	30-46
	Ortalama	692,25	37,57
	SD	386,46	3,63
	N	94	52

PMH: Olguların tedavi edildikleri postmenstrüel hafta DLFK: Diod Lazer Fotokoagülasyon spot sayısı

fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Bu kıyaslama Tablo-8'de özetlenmiştir.

## Tartışma

Prematürite retinopatisinde LFK ile avasküler retinanın ablasyonu, güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemi olarak yerini almıştır.<sup>8-10,24</sup> Biz de kliniğimizde ablatif tedavi gerektiren

**Tablo 6.** Plus ve preplus hastalığa sahip gözlerin evre ve zon özellikleri

	Plus (n=62)	Preplus (n=32)	P
	n (%)	n (%)	
Zon 1	18 (%29,0)	4 (%12,5)	a0,124
Zon 2	43 (%69,4)	26 (%81,3)	a0,322
Zon 3	1 (%1,6)	2 (%6,3)	b0,266
Evre 1	2 (%3,2)	0 (%0,0)	b0,546
Evre 2	9 (%14,5)	5 (%15,6)	b1,000
Evre 3	51 (%82,3)	27 (%84,4)	a1,000

\*Yates Continuity Correction, <sup>b</sup>Fisher's Exact Test

**Tablo 7.** Olguların doğum haftalarına göre lazer spot sayısı ve PMH verileri

	Doğum Haftası		P
	< 30 Hafta (n=37)	30-33 Hafta (n=15)	
	Ort±SD	Ort±SD	
DLFK; (Medyan)	708,35±415,766 (648,00)	662,80±349,02 (473,00)	a0,671
PMH	37,16±3,594	38,60±3,641	b0,199

PMH: Olguların tedavi edildikleri postmenstrüel hafta DLFK: Diod Lazer Fotokoagülasyon spot sayısı  
\*Mann Whitney U Test, <sup>b</sup>Student t Test

**Tablo 8.** Olguların doğum haftalarına göre zon dağılımları

	Doğum Haftası		p
	< 30 Hafta (n=37)	30-33 Hafta (n=15)	
	n (%)	n (%)	
Zon 1	8 (%21,6)	3 (%20,0)	1,000
Zon 2	28 (%75,7)	11 (%73,3)	1,000
Zon 3	1 (%2,7)	1 (%6,7)	0,498

\*Fisher's Exact Test

ROP olgularında LFK tedavisini uygulamaktayız. Bu çalışmamızı, belirli bir zaman aralığında LFK uyguladığımız ROP hastalarımızın dosyalarını retrospektif olarak inceleyerek, uyguladığımız lazer tedavisinin teknik parametreleriyle, gerek ROP hastalığının klinik karakteristikleri gerekse de olguların demografik özellikleri arasında herhangi bir korelasyonun bulunup bulunmadığını ve dolayısıyla ilk anda makul ve mantıklı gibi görülen böylesine bir korelasyona dayanarak, hastaların dosyalarında var olan lazer tedavisi teknik parametrelerine bakıp hastalığın şiddetine ilişkin de geriye dönük bir tespit yapılamayacağını ortaya koymak üzere tasarladık.

Toplam 53 adet olgumuzun erkek - kız dağılımının %55,8 - %44,2 olarak ortaya çıkması küçük bir farkla erkek baskın gibi gözükse de literatürde tedavi gerektiren düzeyde ilerlemiş ROP'un cinsiyet tercihine dair mutabık kalınan bir

veri bulunmuyor olmasıyla uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Olgularımızda tek göz tedavileri de olmasına rağmen, sağ ve sol göz dağılımlarının %50-%50 eşit olarak bölünmesi randomize bir şekilde tek göz tedavilerinin kendi içinde yarı yarıya dağılımla denk gelmesine bağlıdır.

Olgu serimizdeki ortalama doğum haftası 28,50±2,23 olup, bu oran ETROP (25,6 hafta) ve CRYO-ROP (26,5 hafta) çalışmalarındaki kıyasla küçük bir miktar daha yüksek olarak görülmektedir. Öte yandan olgularımızın ortalama doğum ağırlığı 1189,81±342,81gr olup, bu oran ETROP çalışmasında 703 gr, CRYO-ROP çalışmasında 831 gr olarak karşımıza çıkmaktadır. Şu halde bu iki veri birlikte değerlendirildiğinde doğum haftaları daha yüksekçe olan olgularımızın 2-3 haftalık daha büyük bir ortalama yaşa sahip olduklarından doğum ağırlıkları itibarıyla de sayılan bu 2 çalışma olgularından daha yüksek çıkması beklenebilecek bir veridir. Ancak ülkemizde halen doğum haftasının tespitinde mihenk kabul edilen verilerden biri olan 'annenin son adet tarihi' verisinin bizim çalışmamızdaki gibi ana referans hastanelerden birinden ve sosyokültürel açıdan çok geniş dağılım gösteren bir hasta grubundan kaynak alması da ne yazık ki doğum haftası gibi temel önemi haiz bir veride bile güvenilirlik sorunuyla karşılaşmamıza yol açmaktadır. Ancak bu veri doğaldır ki oftalmoloji çalışma alanında yönetilebilir bir veri olmadığından oftalmoloji hekimleri olarak bizler, bizimle paylaşılan verilerle hüküm vermek zorundayız. Nitekim ülkemizde ROP açısından risk ve koruyucu faktörlerin önemini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada toplamda 135 bebek çalışma kapsamında değerlendirilmiş ve bu olgulardan 4 tanesinde ROP gözlenmiştir. Aynı çalışmada, olguların ortalama doğum ağırlıkları 1392,04±279,10 gr (680-2360) ve ortalama doğum haftaları 31,9±3,6 hafta (25-37) olarak belirtilmiştir<sup>25</sup> ki bu çalışmadaki olguların da hem doğum haftaları hem de doğum ağırlıkları bizim çalışmamıza göre daha yüksek oranda gözlenmektedir. Yine bu verilerle uyumlu olarak bizim olgularımızda tedavi uyguladığımız ortalama PMH 37,58±3,63 hafta iken bu oran ETROP ve CRYO-ROP çalışmalarında 36,1 hafta olarak göze ortaya çıkmaktadır. Şu halde ülkemizde ROP çalışmalarında doğum ağırlığı ve doğum haftası verilerine ilişkin Avrupa ve Amerika kaynaklı verilere ilişkin genel bir çelişki hep mevcuttur. Bu da muhtemelen yukarıda saydığımız özellikler yanından ırksal, genetik karakteristiklerin bu coğrafyada tarihsel olarak hep daha heterojen özellik arz etmesiyle ilişkili olmalıdır kanaatindeyiz. Tabii ki bu verilerin yorumu ve analizi bu çalışmamızın ana araştırma konusunda sekonder olarak önem arz etmektedir.

ROP olgularında lazer fotokoagülasyon tedavisine ilişkin literatürde muhtelif metodlardan bahsedilmişse de bizim bu noktada çeşitli rezervlerimiz olmakla birlikte nihai amacın tüm avasküler retinanın ablasyonu olduğu konusunda genel geçer bir mutabakat mevcuttur. Yukarıda da belirtildiği gibi literatürde yoğun konfluen, konfluene yakın, konfluen, ridge üzerine ve ridge posteriorunda vasküler retinaya birkaç sıra ilave LFK tarzında<sup>18-23</sup> uygulamalardan bahsedilmektedir. Çalışmalarda bahsi geçen konfluen LFK uygulamasında, arada bir spot çapından daha az veya yarım spot çapı mesafe boşluk bırakarak LFK

tedavisi uygulanmıştır. Biz çalışmamızda konfluene yakın ya da yaklaşık bir spot boşluk bırakarak LFK uyguladık. Ayrıca ridge üzerine LFK uygulanmasının ve ridge posteriorundaki avasküler retinanın birkaç sıra ablate edilmesinin ilave LFK ihtiyacını azalttığı ve nöksleri de önlediğine dair literatürde bahsedilen bilgi bizim de müşahade ettiğimiz bir durum olduğundan biz de ridge dokusu üzerine ve posterioruna birkaç sıra LFK uygulamaktayız. Nitekim, 67 ROP olgusunun 91 gözüne konfluen LFK uygulanan bir çalışmada, ek laser gereksinimine gerek kalmadığı belirtilmiş olup Zon 1 ve Zon 2 posterior olgularda %45 oranında, Zon 2 anterior olgularda ise %4 oranında evre 4 ve evre 5'e ilerleme olduğu belirtilmiştir.<sup>20</sup> Rezaei ve ark.<sup>19</sup> 23 bebeğin 44 gözüne uyguladıkları konfluene yakın LFK tedavisi ile %93 oranında anatomik başarı göstermişlerdir.

Başka bir çalışmada ise 40 bebeğin 76 gözü LFK ile tedavi edilmiş ve %15 oranında anatomik açıdan olumsuz sonuç bildirilmiştir. Müellifler düşük sayıda spot sayısı kullandıklarını ve %40 olguda ek lazer ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada gözlere uygulanan ilk tedavi seansında ortalama 933 spot (193-1937) kullanıldığını, ek lazer tedavisi ihtiyacının 29 gözde gerektiği ve bu gözlerle de ek lazer tedavisinde ortalama 683 spot (163-1618) uygulandığı belirtilmiştir.<sup>26</sup> İlk seansta uygulanan laser spotu sayısıyla ilave spot sayısının 2/3 oranına yakın yani ilave seansta ilk seansın 2/3'ü kadar şut atıldığı dikkat çekicidir. Yani ilave seansta da neredeyse ilk seans kadar çok şut atılmıştır. Kanaatimizce bunun anlamı ilk seansta laser yapılabilecek alanların boş bırakılmış olduğudur.

Bizim çalışmamızda ilk LFK tedavisi seansında atılan spot sayısı 160 ile 2190 arasında değişmekte olup ortalama laser spot sayısı 692,26±386,46 adet olarak saptanmıştır. Uygulanan en az (160 adet) ve en çok (2190 adet) spot sayısı arasındaki fark oldukça yüksektir. Zira olgularımız içinde 3 adet Zon 3 olgu vardır. Aslında klasik olarak Zon 3 tedavi endikasyonu olan bir hastalık tablosuna işaret etmez. Zira hem eşik hem de eşik öncesi hastalık Zon 1 ve 2 olguları kapsar. Ancak çok nadir de olsa Zon 3 olgulara yani nazal retina vaskülarizasyonu tamamlanmış olgulara da laser ihtiyacı söz konusu olabilmektedir. Bunlar ablate edilmesi gereken avasküler alan azaldığı için az sayıda laser spotu gerektirir.

Öte yandan olgularımızda ilave LFK 10 göze uygulanmıştır. Uygulanan ilave LFK spot sayısı ortalama 646,30±302,84 (180-1050) adettir. İlave spotlarımız yukarıda bahsettiğimiz diğer serilere göre özellikle ilk seansta atılan şuta oranlanarak bakıldığında belirgin olarak daha azdır. Bunun nedeni de doğal olarak ilk seansta daha fazla spot uygulamış olmamızdır. İlave LFK uygulanan gözlerden 6'sının Zon 1, 4'ünün Zon 2 ROP olması daha ağır olguların daha yüksek oranda ilave laser gereksinimini getireceği makul beklentisini doğrular nitelikte olduğu gibi Zon 1 olgularda özellikle makuladan uzak kalma ihtiyacının da ilave laser gereksinimlerinin altında yatan diğer bir sebep olduğu kanaatindeyiz. Nitekim Zon 1 olgulara ortalama 778,33±278,86 (265-1050) adet, Zon 2 olgulara ortalama 448,25±241,59 (180-678) adet ilave spot uygulanmıştır. Özellikle Zon 1 olgularda ilave laser spot sayılarının en az 265 en çok 1050 olması yani yine en az ve en çok adet arasındaki farkın açık olması da kimi

olgularda ilk seansta makulaya çok yaklaşmamak için daha az laser yapıldığı ancak ilk seanstan sonra daha az spotla biraz daha makula yaklaşarak ilave yapıldığı gerçeğini doğrulamaktadır. Toplamda 53 olgu 94 göz içinden serimizden 5 olgunun 10 gözüne ilave LFK yapılmış olması da ilave laser gereksinimimizin düşük olduğu anlamına gelmektedir.

Buna mukabil, literatürde spot sayısı itibarıyla oldukça yüksek sayılar veren seriler de bulunmaktadır. Örneğin bir çalışmada 93 hastanın 183 gözüne, Zon 1 olgulara ortalama 3077, Zon 2 olgulara ortalama 2072 şut olmak üzere ortalama 2163 spotla konfluen tarzda laser tedavisi uygulandığı belirtilmiştir.<sup>27</sup> Banach ve ark.'nın<sup>18</sup> yaptığı bir çalışmada, Zon 1 hastalıkta ortalama 1253, Zon 2 hastalıkta ortalama 649 adet spot kullanıldığı belirtilmiştir. LFK tedavisinin ilk uygulanmaya başladığı yıllarda yapılan bir başka çalışmada ise eşik hastalığa ulaşmış ROP olgularında ortalama 816 spot (470-1379) kullanıldığı rapor edilmiştir.<sup>28</sup> Bizim çalışmamızda ise ortalama LFK spot sayısı 692,26±386,46 olup, Zon 1 olgulara ortalama 1009,55±523,35, Zon 2 olgulara ortalama 608,78±268,19 adet spot kullanılmıştır.

Şu halde bizim çalışmamız ve yukarıda bahsettiğimiz diğer çalışmaların kıyaslanmasından da açıkça görüleceği üzere sadece uygulanan laser spotu sayısına bakarak hastalığın şiddetine dair bir öngöründe bulunmak doğru bir yaklaşım olmamaktadır. Laser spotları arasında ne kadar boşluk bırakılarak yapıldığı ve pek tabii ki atılan şut sayısının kaç tanesinin efektif yanık oluşturduğu ayrıca önem arz eder. Tabiidir ki bir seans tedavide atılan şut sayısı bir standardizasyon yakalayabilmek için tedavi sonrasında laser cihazı üzerinde yazan spot sayısının kaydedilmesi yoluyla tespit edilmektedir. Özellikle ROP olgularında laser uygulayan tüm hekimlerin müşahade ettikleri üzere ön segment ve vitreus saydamlığı başta olmak üzere özellikle periferik retina laser yaparken uygulanan depresyonun yapmış olduğu göz içi basıncı artırıcı etki ile korneanın saydamlığını kaybetmesi ve kornea kurvaturunda distorsiyon etkileri ile retinanın vizualizasyonu ciddi düzeyde zorlaştığı gibi laser spotlarının etkin yanık oluşturabilme kabiliyetleri de azalmaktadır. Bu da salt retinopati karakteristikleri itibarıyla aynı şiddette iki ROP olgusuna çok farklı sayılarda laser spotu uygulanmasını mümkün ve zorunlu kılar hale getirmektedir. Ama ille de bir genel ilke belirlemek zarureti varsa 'Her ciddi ROP olgusuna çok sayıda spot kullanılır ama her çok sayıda spot uygulaması her zaman ciddi bir ROP olgusuna işaret etmek zorunda değildir!' şeklinde bir genel ilkenin ortaya konulabileceği kanaatindeyiz.

Laser fotokoagülasyon tedavisinde vurgulanması gereken diğer bir nokta da tedaviyi uygularken ridge dokusunun ve ridge posteriorundaki vaskülarize retinanın birkaç sıra ablate edilmesi gerektiğidir. Bu şekilde bir tedavinin anatomik sonuçları çoğunlukla yüz güldürücü olup, ilave bir LFK seansına çoğunlukla gerek kalmamaktadır.<sup>21</sup> Böyle bir uygulamada görülebilecek en sık komplikasyon intraoküler hemorajiler olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>29</sup> Öteden beri ilke olarak, laser uygulamalarımızda, ridge üzerini de ablate etmeyi tercih ediyoruz. Bunun yanı sıra özellikle vitreus içine doğru yükselen fibrovasküler yapıların arbitrer olarak nispeten kuvvetlendiğini düşündüğümüz olgulara

ridge posterioruna da birkaç sıra olacak şekilde LFK uygulamayı, vitreus içine doğru uzanan fibrovasküler yapıların kan akımını olabildiğince bloke edebilmek üzere yapmayı tercih ediyoruz. Biz de çalışmamızda, tedavi esnasında, özellikle ridge dokusu üzerini ablate ederken bazı olgularda minimal preretinal hemorajiler gözlemledik. Ancak bu hemorajiler ilave sorun oluşturmaksızın rezorbe olmuşlardır. Lazer tedavisi sonrası 2 olgumuzda ortaya çıkan jel vitreus içine lokalize olarak hapsolmuş şekildeki hemoraji takiplerde tamamen rezorbe olmuştur.

Çalışmamızda tedavi sonrası 4 gözde (%4,2) komplikasyon gözlenmiştir. Bu gözlerin 2'si (%2,1) evre 4B'ye ilerleyen retina dekolmanı nedeni ile vitreoretinal cerrahi için değerlendirilmiştir. Diğer 2 gözde (%2,1) vitreus içi hemoraji izlenmiş ve takiplerinde ilave bir sorun oluşturmada rezorbe olmuştur. Sonuç olarak olgularımızda salt lazer fotokoagülasyon uygulaması ile %93,7 oranında olumlu anatomik başarı izlenmiştir. Bu başarı oranı verilirken klasik literatür verisi uyarınca Zon 3 olguların eşik öncesi veya eşik hastalık tanımı içinde bulunmadığı ve dolayısıyla bu olguların tedavi endikasyonu olarak değerlendirilmeyeceğini de yeniden hatırlatmakta yarar görüyoruz. Zira bizim olgu serimizde kliniğimize gecikmiş olarak müracaat eden ancak klinik kanaat olarak laserle ablate edilmediği takdirde göz kaybına gidebilecek düzeyde aktif proliferasyon izlenen 3 adet Zon 3 evre 3 olgu da bulunmaktadır. Literatüre bakıldığında Carden ve ark.<sup>30</sup> Zon 3 evre 2-3 olan iki olgu bildirmişler; bu olgulara laser tedavisi uygulamışlar ancak birinin tek gözünde makula çekintisi (dragging), diğerinin iki gözünde makulada foldu geliştiğini rapor etmişlerdir. Bizim laser uyguladığımız 3 olgu da tablo ilave bir komplikasyona yol açmaksızın rezorbe olmuştur. Şu halde Zon 3'te laser uygulaması ilk anda daha basit daha ılımlı bir hastalık düzeyinde laser uygulaması gibi anlaşılabilirse de hastalık spontan olarak bir miktar yol katettiği ve yavaş yavaş fibrotik traksiyonel parametrelerin ön plana çıkmaya başladığı döneme girilmeye başlandığı için uygulanan laser sonrasında gerek laser tedavisinin etkisiyle gerekse de lasere rağmen hastalığın progresyonu neticesinde, fibrotik traksiyonel parametrenin ilerlemesi ve kötü anatomik neticenin davet edilmesi daha yüksek bir olasılık olarak karşımıza çıkacağı gibi, bu olgu grubu bu özellikleriyle global olarak laser tedavisinin anatomik başarısını azaltıcı bir etki gösterebilirdi; ancak bizim olgu grubumuzda böylesine bir olumsuz katkı ortaya çıkmamıştır.

Prematürite retinopatisinde periferik avasküler retinanın LFK ile ablasyonu tüm dünyada kabul edilmiş bir tedavi yöntemi olup, yüksek oranda iyi anatomik sonuçlar sağlamaktadır. Lazer tedavisinin teknik parametreleri tedavi uygulanan hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterecek özellikler taşıyabilir ve sadece laser tedavisinin teknik özelliklerine bakılarak hastalığın tedaviye alınırkenki şiddet düzeyine dair bir öngöründe bulunulabilir. Ancak bu çalışmamızda ortaya konulmuştur ki böylesine bir mantık ilişkisi her zaman doğruyu yansıtmamaktadır. Her ciddi ROP olgusunda daha fazla laser spotu ile daha yoğun bir laser uygulaması yapılmaktadır ancak her yoğun laser uygulaması retinopatinin ciddiyetine işaret etmemektedir. Zira bir ROP olgusunda uygulanan laserin teknik parametrelerini

belirleyen tek faktör retinopatinin şiddeti olmayıp, kullanılan laser cihazının fiberoptiğinden ana ünitesine kadar bazitihi kullanılan cihaza göre değişiklikler arz edeceği gibi, tedavi uygulanan gözüün ön segment ve saydam ortam karakteristikleri de bu parametreleri etkileyen faktörler olarak öne çıkmaktadır.

## Kaynaklar

1. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, et al. Childhood blindness. J AAPOS 1999;3:26-32.
2. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020-the right to sight. Bull World Health Organ. 2001;79:227-32.
3. O'Keefe M, Kirwan C. Diode laser versus cryotherapy in treatment of ROP. Br J Ophthalmol. 2006;90:402-3.
4. Clark D, Mandal K. Treatment of retinopathy of prematurity. Early Hum Dev. 2008;84:95-9.
5. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Arch Ophthalmol. 2001;119:1110-8.
6. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Arch Ophthalmol. 1988;106:471-9.
7. Knight-Nanan DM, O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow-up. Br J Ophthalmol. 1996;80:998-1001.
8. White JE, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1997;34:83-7.
9. Paysse EA, Lindsey JL, Coats DK, Contant JF Jr, Steinkuller PG. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. J AAPOS. 1999;3:234-40.
10. Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM, Weindling AM, Clark DI. Three-year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. Br J Ophthalmol. 1998;82:1254-9.
11. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. Ophthalmology. 2002;109:928-34.
12. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. Ophthalmology. 2002;109:936-41.
13. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. 2003;121:1684-96.
14. Phelps DL. ETROP Cooperative Group. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: better outcomes, changing strategy. Pediatrics. 2004;114:490-1.
15. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial, I: primary outcomes. Pediatrics. 2000;105:295-310.
16. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123:991-9.
17. David K. Wallace, MD, MPH; Sharon F. Freedman, MD; M. E. Hartnett, MD; Graham E. Quinn, MD, MSCE. Predictive value of pre-plus disease in retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2011;129:591-6.
18. Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2000;107:324-8.

19. Rezai KA, Eliott D, Ferrone PJ, Kim RW. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:621-6.
20. Fallaha N, Lynn MJ, Aaberg TM, Lambert SR. Clinical outcome of confluent laser photoablation for retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2006;6:81-5.
21. Steinmetz RL, Brooks HL Jr. Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity. *Retina.* 2002;22:48-52.
22. O'Keefe M, Burke J, Algawi K, Goggin M. Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1012-4.
23. Axer-Siegel R, Snir M, Cotlear D, Maayan A, Frilling R, Rosenballt I, et al. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1383-6.
24. Erol N. [Treatment of retinopathy of prematurity]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2011;4:27-32.
25. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akisu M, Akkın C, et al. [Risk factors and preventive measures for retinopathy of prematurity]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2003;12:1-8.
26. Lee GA, Hilford DJ, Gole GA. Diode laser treatment of pre-threshold and threshold retinopathy of prematurity. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004;32:164-9.
27. Hurley BR, McNamara JA, Fineman MS, Ho AC, Tasman W, Kaiser RS, et al. Laser Treatment for Retinopathy of prematurity: evolution of treatment technique over 15 years. *Retina.* 2006;26(Suppl 7):16-7.
28. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of aprematurity. *Ophthalmology* 1991;98(5):576-80.
29. Hindle NW, Leyton J. Prevention of cicatricial retrolental fibroplasia by cryotherapy. *Can J Ophthalmol.* 1978;13:277-82.
30. Carden SM, Good WV. Macular folds and poor vision associated with zon III retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:460-2.