



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**1250 GRAM VE ÜZERİ DOĞUMLARDA PREMATÜRİTE
RETİNOPATİSİ GÖRÜLME SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. SEDAT BUTUR
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL-2017



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**1250 GRAM VE ÜZERİ DOĞUMLARDA PREMATÜRİTE
RETİNOPATİSİ GÖRÜLME SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. SEDAT BUTUR
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. ÖZLEM ŞAHİN

İSTANBUL-2017

ÖNSÖZ

Tezim ile ilgili bana yol gösteren, destek veren, kıymetli bilgilerini paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Özlem Şahin**'e ve teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Uzmanlık eğitimi süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan **Prof. Dr. Haluk Kazokoğlu, Prof. Dr. Ahmet Temel, Prof. Dr. Ayşe Ebru Toker, , Prof. Dr. Osman Çekiç, Yrd. Doç. Dr. Eren Çerman, Yrd. Doç. Dr. Muhsin Eraslan, Uzm. Dr. Semra Akkaya Turhan**'a, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım, birbirinden güzel anılar biriktirdiğim sevgili ekip arkadaşlarıma, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen bölümümüzün tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında tezin içeriği, düzenlenmesi ve yazım aşamasında benden desteğini esirgemeyen ve ayrıca eğitimim sürecinde teorik ve pratik açıdan tarafıma yaptığı katkılarından dolayı **Uzm. Dr. Hande Çeliker Ataberk**'e teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen kardeşim **Öğr. Gör. Dr. Songül Tezcan**'a ve bu düzeye gelmemdeki katkılarımından dolayı sevgili anne ve babama teşekkür ederim.

Dr. Sedat Butur

Nisan 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Patogenez	5
2.3.1. Patogenezde etkili temel faktörler	7
2.3.1.1. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	7
2.3.1.2. Insulin Like Growth Factor 1 (IGF)	8
2.3.1.3. Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)	8
2.3.1.4. Eritropoietin	9
2.4. Risk Faktörleri	9
2.4.1. Oksijen	9
2.4.2. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı	10
2.4.4. Diğer risk faktörleri	10
2.5. Sınıflandırma ve Tarama	11
2.5.1. Yerleşim alanı	11
2.5.2. Tutulum miktarı	12
2.5.3. Vasküler proliferasyon evresi	12
2.5.4. Artı (plus) hastalık varlığı	16
2.5.5. Artı öncesi (pre-plus) hastalık varlığı	17
2.5.6. Agresif posterior PR (AP-ROP)	17
2.5.7. Eşik hastalık	18

2.6. Tarama	18
2.6.1. Muayene tekniği	21
2.7. Tedavi	22
2.7.1. Ablatif tedaviler	23
2.7.2. İntravitreal Anti-VEGF tedavi	25
2.7.3. Düzeltici tedaviler	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	29
4.1. Doğum Haftası ile PR Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	32
4. 2. Doğum Ağırlığı ile PR Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	34
4. 3. Risk Faktörleri	36
4. 4. Prematüre Retinopatili Bebeklerin Tedavilerinin Değerlendirilmesi	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	51
7.EKLER	
EK-1 Etik Kurul Onayı	
EK-2 Muayene Formu	

Özet

1250 GRAM VE ÜZERİ DOĞUMLARDA PREMATÜRE RETİNOPATİSİ GÖRÜLME SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Amaç: 1250 gram ve üzerinde doğan bebeklerde PR insidansını ve risk faktörlerini belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Doğum ağırlığı ≥ 1250 g ve doğum haftası ≤ 36 olup 2009- 2016 yılları arasında PR açısından takip edilen 2152 bebeğin kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Evrelendirme yapılırken ICROP'un 2005 sınıflandırması esas alındı. Veriler, ROP formuna kaydedilmiş olan risk faktörleri (doğum haftası, doğum ağırlığı, oksijen tedavisi ve süresi, sürfaktan kullanımı, ventilatörde kalma süresi, transfüzyon, antenatal steroid kullanımı, intraventriküler kanama, apne, asidoz, eritropoietin kullanımı, sepsis, anemi) yönünden analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %18.4'ünde (n=397) retinopati geliştiği, bu hastaların %76.3 ünün (n=303) evre 1, %14.4'ünün evre 2 (n=57), %7.3'ünün evre 3 (n=29), %1.5'inin evre 4 (n=6) ve %0.5'inin evre 5 (n=2) olarak sınıflandırıldığı tespit edildi. Otuz yedi hastada (%9,3) eşik hastalık saptandı. Çoklu lojistik regresyon analizinde, doğum haftası (p<0.05), doğum ağırlığı (p<0.05), oksijen tedavi süresi (p<0.001) ve antenatal steroid tedavisinin varlığı (p<0.001) PR gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Erken doğan bebeklerde PR görülme oranı % 18.4'tür. PR gelişiminde etkili en önemli risk faktörleri, düşük doğum haftası, düşük doğum kilosunu, oksijen tedavi süresi ve mekanik ventilasyonda kalma süresinin uzunluğudur.

İngilizce özet

INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY IN INFANTS WITH 1250 GRAM OR HIGHER BIRTH WEIGHT

Purpose: To determine the incidence and the risk factors of retinopathy of prematurity in infants with 1250 gr or higher birth weight.

Materials and Methods: Premature infants with a birth weight of ≥ 1250 g and gestational age of ≤ 36 weeks which were examined between 2009 and 2016 were evaluated retrospectively. Data were analyzed for the risk factors (gestational age, birth weight, duration and evaluation of oxygen therapy, surfactant usage, duration of ventilation, transfusion, antenatal steroid therapy, intraventricular haemorrhage, apnea, acidosis, erythropoietin therapy, septicaemia, anemia) recorded on the retinopathy of prematurity (ROP) form.

Results: Of the 2152 infants who enrolled in the study, any stage of ROP was detected in 397 (18.4%) of premature infants; of those 76.3% had stage 1 disease, 14.4% had stage 2, 7.3% had stage 3, 1.5% had stage 4 and 0.5% had stage 5 disease. Threshold disease was detected in 37 patients (9.3%). Using multiple logistic regression analysis for ROP, gestational age ($p < 0.05$), birth weight ($p < 0.05$), duration of supplemental oxygen therapy ($p < 0.001$) and presence of antenatal steroid treatment ($p < 0.001$) were predictive factors of development of ROP.

Conclusion: The incidence of ROP was found 18.4% in premature infants. The most significant risk factors associated with development of ROP were detected low gestational age, low birth weight, duration of oxygen treatment and duration of ventilation statement.

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AP-ROP: Agresif posterior retinopati

FGF: Fibroblast growth factor

HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü

HIF: Hypoxia inducible factor

ICROP: Uluslararası Prematüre Retinopatisi Komitesi

IGF-1: Insulin Like Growth Factor 1

IGFBP-3: IGF binding protein-3

PDGF: Platelet derived growth factor

PR: Prematüre retinopatisi

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VEP: Visual Evoked Potentials

O₂: Oksijen

SpO₂: Pulse oksimetre

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Retinal vasküler yapıların gelişim zamanı

Şekil 2: PR patofizyolojisi ve tedavisi

Şekil 3. Zon sınırlarını ve kadranları gösteren retina şeması

Şekil 4. Evre 1 PR: Demarkasyon hattı

Şekil 5. Evre 2 PR: Uzun oklar kalkık kenarı gösterirken, kısa oklar küçük izole damar kümelerini (popcorn) göstermektedir

Şekil 6. Evre 3 PR: Zon 3'e lokalize neovaskularizasyon

Şekil 7. Evre 3 PR ve plus hastalığı birlikteliği

Şekil 8. Evre 4 PR. A. Evre 4A örneği. Makülanın tutulmadığı parsiyel dekolman. B. Evre 4B'de maküler tutulumun olduğu parsiyel dekolman mevcut

Şekil 9. Evre 5 PR fundus görüntüsü. A. Açık-açık huni. B. Önü açık, arkası kapalı huni

Şekil 10: Plus hastalığı

Şekil 11. Agresif Posterior-PR

Şekil 12. Ülkelere göre tarama kriterleri

Şekil 13. Kliniğimizde bulunan binoküler ve mercekler.

Şekil 14. Uygun kriyoterapi tekniği

Şekil 15. Periferik fotokoagülasyon

Şekil 16. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi PR polikliniği

Şekil 17. Kliniğimizde bulunan RetCam cihazı

Şekil 18. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin doğum haftasına göre dağılımı

Şekil 19. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin doğum ağırlığına göre dağılımı

Şekil 20. Retinopati tespit edilen bebeklerin evrelere göre dağılımı

Şekil 21. PR gelişen bebeklerin evrelerinin haftalara göre dağılımı

Şekil 22. Doğum ağırlığına göre evrelerin dağılımı

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. İlk muayene zamanı

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen bebeklere ait verilerin değerlendirilmesi

Tablo 3. Retinopati gelişen bebeklerin doğum haftasına göre sayısı

Tablo 4. Doğum haftasına göre premature retinopati evrelerinin görülme sıklığı

Tablo 5. Retinopati gelişen bebeklerin doğum ağırlığına göre sayısı

Tablo 6. Doğum ağırlığına göre premature retinopati evrelerinin görülme sıklığı

Tablo 7. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki oksijen tedavi süresi ve ventilasyon süresi

Tablo 8. PR gelişiminde etkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Tablo 9. Prematüre retinopatili bebeklerin risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Tablo 10. Prematüre bebeklerin tedavilerinin doğum haftasına göre dağılımı

Tablo 11. Prematüre bebeklerin tedavilerinin doğum ağırlığına göre dağılımı

1.GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR), retinanın damarsal bozukluğu sonucu prematüre bebeklerde oluşan proliferatif vitreoretinopatidir. İmmatür retinal damarlarda yapısal bozukluk yaratarak körlükle sonuçlanabilen bu hastalığın insidansında özellikle son yıllarda artış görülmektedir. Hastalığın etyopatogenezinde çok çeşitli nedenler ileri sürülmüştür ancak asıl neden, akut fazda lokal retina iskemisi ve bunun sonucu oluşan neovaskülarizasyon iken, kronik fazda ise neden membran oluşumu ve sonrasında görülebilen retina dekolmanıdır. Akut fazdaki hastalığın %90 kadarı spontan gerileyerek ciddi bir görme kaybına neden olmaz iken, %10 kadarı ise ilerleyerek retina dekolmanı ve sonuçta körlüğe yol açabilir (1).

PR'ye bağlı körlüğün gün geçtikçe yaygınlaştığı görülmektedir. 2010 yılında 32300 bebekte, PR'ye bağlı körlük geliştiği tahmin edilmektedir. Bu sayıya en büyük katkıyı Doğu Avrupa, Güneydoğu Asya ve Pasifik bölgesi ülkeleri vermiştir (2). Bu yüzden gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, Dünya Sağlık Örgütü PR'yi öncelikli kontrol edilmesi gereken hastalık olarak tanımlamıştır (3).

Son 20 yıldır, yenidoğan yoğun bakım üniteleri yeterince gelişmemiş olan ülkelerde PR'nin daha büyük bebekleri de etkilediği bilinmektedir ve ülkeler bu durumu göz önüne alarak kendi tarama kriterlerini oluşturmaya başlamışlardır (4).

Dünya'da körlüğün nedeni olarak PR oranlarına baktığımız zaman da gelişmiş ve gelişmemiş ülkeler arasında belirgin farklar mevcuttur. Çek Cumhuriyeti'nde çocukluk çağı körlüklerinde PR oranı %42, Bulgaristan'da %38 Tayland'da %18 iken; Amerika'da %13, İsveç'te %4, Birleşik Krallık'ta %3 seviyelerindedir (5-8). Görüldüğü üzere az gelişmiş ülkelerde bu oran daha fazladır.

Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kanıta dayalı veri oluşana kadar tarama kriterlerinin geniş tutulması önerilmektedir (9). Örneğin İran'da yapılan OMAN çalışmasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) tarama kriterleri dışında kalan bebeklerde PR gelişme oranı %25,4, tedavi edilme oranı ise %8 olarak bulunmuştur (10). Hindistan'da yapılan bir çalışmada ABD tarama kriteri dışında olup, tedavi edilen PR bebek oranının %28,5 gibi ciddi bir düzeyde olduğu

görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1250 g üzeri doğanlarda gelişen PR sıklığı %26 oranında bulunmuştur (11). Başka bir çalışmada ülkemizde 1500 g ve üzeri bebeklerde bu oran %36'dır (12).

Bu çalışmanın amacı üçüncü basamak kliniğimizde 2009-2015 yılları arasında taradığımız 1250 g ve üzeri bebeklerde PR risk faktörlerini, çeşitli evrelerdeki PR gelişme oranlarını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

PR ilk defa 1942 yılında Terry tarafından “damarların ve fibroblastik dokunun lensin arkasında gelişmesi ve erken doğan bebeklerde körlük yapması” olarak tanımlanmış, sonrasında “retrolental fibroplazi” olarak isimlendirilmiştir (13). Hastalığın sadece geç ve skatrisyel dönemini tanımlayan bu adlandırma hastalığın patofizyolojisi daha iyi anlaşılmasına başlanınca terkedilmiştir. O dönemde nedene yönelik bilinen tek gerçek, yenidoğan bakımındaki gelişmelerle yaşamları kurtarılan prematüre bebeklerde daha sık görülmesi şeklinde bildirilmiştir. Bunun dışında birçok risk faktörü (ışık, enfeksiyon, anemi, anoksi, demir eksikliği vb.) üzerinde araştırmalar yapılmış olup, en çok destekleyici oksijen tedavisi suçlanmıştır (14). Destekleyici oksijen tedavisinin bu etkisinin saptanmasıyla yenidoğan ünitelerindeki sınırsız oksijen uygulaması kısıtlanmıştır. Ancak, PR insidansında dramatik azalma görülmesine rağmen, yetersiz oksijen kullanımı sonucunda RDS’ye bağlı ölümlerde ve serebral palsi gibi nörolojik hastalıkların insidansında artış bildirilmiştir (15).

PR’nin tarihçesinde iki önemli epidemiy görülmüştür. 1950’li yıllarda birinci PR epidemisi yaşanmıştır. 1943-1953 yılları arasında Amerika’da 7000 bebekte PR sonucu körlük gelişmiştir (16). 1970’li yıllarda umbilikal artere yerleştirilen kateterle arter kanındaki gazlara bakılmaya başlanması ile prematürelere oksijen konsantrasyonunun ayarlanabilmesi sağlanmıştır. Ancak kullanılan oksijenin dikkatlice monitörize edilmesine rağmen, 1970’li yıllarda ikinci PR epidemisi gerçekleşmiştir. Bu tarihsel süreç, hastalığın etyolojisinde arteriyel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin olduğu fikrini desteklemiştir (17).

80’li ve 90’lı yıllarda vitamin E desteği, kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon yeterli oksijen desteği gibi hastalığı önleyici ve durdurucu tedbirlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır (18, 19). Ayrıca 2000’li yıllarda ise anti-VEGF ajanların kullanılmasıyla hastalığın progresyonunun durdurulması yolunda belirgin aşama katedilmiştir (20). Hastalığın risk faktörlerinin belirlenmesine, tedavisine ve patolojisine yönelik çalışmalar günümüzde de devam etmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

Son yıllarda infertilite tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak artan çoğul gebelik sıklığı ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde yaşam şansının 24. gestasyonel haftaya inmesi, özellikle son 15 yılda PR insidansının artmasına yol açmıştır. Bu nedenle PR günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve hastalık çocuklarda görülen körlüklerin 3. en sık nedenini oluşturmaktadır (21).

PR'nin tanımlanmasından sonra günümüze kadar iki PR epidemisinden bahsedilmektedir. 1950'li yılların başlarında görülen ilk epidemide PR'nin ana nedeninin oksijen olduğu kontrollü klinik çalışmalarla doğrulanmış ve uzamış oksijen tedavisinin rolü bildirilmiştir (22). 1960'lı yılların sonunda başlayan ikinci epidemide ise, bebeklerin çok düşük doğum ağırlıklı olması sorumlu tutulmaktadır (23). Ayrıca 90'lı yılların sonlarına doğru yapılan çalışmalarda gelişmemiş ülkelerde PR insidansının fazla olması bu durumun 'üçüncü epidemi' olabileceği kanaatini oluşturmaktadır (24).

1983'te Campbell ve ark. Amerika'da yenidoğan yoğun bakım ünitesinde inceledikleri ve çalışmaya aldıkları 2484 bebekten 72 tanesinde (%2.9) akut PR geliştiğini göstermişlerdir. Retinopati gelişen 72 bebeğin 60'ının (%83) 1500 gramın altında olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada 1000 gramın altındaki bebeklerde akut PR insidansı (%28), doğum ağırlığı 1001-1500 gram arasında olan bebeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla (%10.1) bulunmuştur (25). Chiang ve ark. (26) New York eyaletinde 1996'dan 2000 yılına kadar 1.1 milyon yenidoğanda PR oranını %0.2, bu hastaların laser fotokoagülasyon uygulanma oranını ise %9 olarak bildirmişlerdir. Lad ve ark. (27) Amerika'da 1997-2005 yılları arasında doğan 34 milyon canlı doğumda PR insidansının %0.17 olduğunu ve 28 günün üzerinde hastanede kalan prematürelere bu insidansın %15.8'e çıktığını, bu bebeklerin ise %8.18'ine laser fotokoagülasyon yapıldığını bildirmişlerdir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 1991 ve 2011 yıllarındaki ulusal PR verileri kıyaslanmıştır (28). Bu verilere göre 1991'de 1000 düşük ağırlıklı doğum başına 12.8 olan PR insidansı 2011 verilerinde 10 kat

artmıştır (125/1000). PR tedavisi alan hasta sayısı da 1000 düşük doğum ağırlıklı bebekte 1.7 den 14.8 e çıkmıştır. Gloria Isaza ve ark. yaptığı çalışmada Kanada'da 423 prematüre bebekte PR insidansını %40 olarak bulmuşlardır (29). Aynı çalışmada hastaların %5.67'i tedavi edilmiştir. Hindistanda yapılan bir çalışmada Charan ve ark. PR insidansını %47, tedavi edilmesi gereken PR insidansını ise %12.8 bulmuşlardır (30).

PR tedavisi konusunda yapılan iki büyük terapötik çalışmadan biri olan CRYO-ROP çalışmasında 1250 g altı 4099 preterm bebekte herhangi bir evrede PR oranı %65.8 bulunmuştur (31). Bu çalışmadan yaklaşık bir dekat sonra yapılan ETROP çalışmasında da 1250 g altı bebeklerde bu oran benzer şekilde %68 olarak bulunmuştur (19).

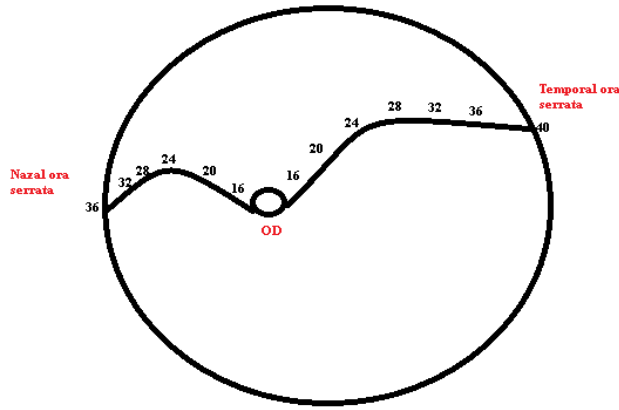
Bas ve ark. (32) tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada 15745 preterm bebek incelenmiştir. Bu bebeklerin 11803'ü (%75) 32 haftanın altındadır. Tüm bebeklerin %30'unda herhangi bir evrede PR görülmüştür. İleri evre PR oranı 1500 g altı bebeklerde %8.2, 1500 g üzerinde ise %0.6 olarak bulunmuştur. PR tanısı alan tüm bebeklerin %16.5'i lazer tedavisi gerektirmiştir ve bununla beraber 32 haftanın üzerinde doğan 20 bebeğe de aynı tedavi uygulanmıştır. Vitreoretinal cerrahi ileri evre 28 bebekte gerçekleştirilmiş, bu bebeklerin 23'ü 28 haftanın altı, 5'i ise 29-32 haftalar arası doğmuştur (32).

Özcan ve ark. (33) yaptıkları çalışmada PR genel görülme sıklığını %30, şiddetli PR görülme sıklığını ise %12,6 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada doğum haftası ≤ 28 hf, 29-32 hf, >32 hf olan olgularda PR görülme sıklığı sırasıyla %60, %29, %24.5, bu olgularda ileri evre PR görülme sıklığı ise sırasıyla %36, %19, %0 olarak bildirilmiştir.

2.3. Patogenez

Retinal damarlar anne karnında 16. gestasyonel haftada gelişmeye başlar, 36. gestasyonel haftada nazal ora serrataya ve 40. gestasyonel haftada temporal ora serrataya ulaşır (34). Retinal damarların gelişimi şekil 1'de gösterilmiştir .

Prematüre doğan bebeklerde ise gestasyonel doğum haftası küçüldükçe immatür avasküler retinanın oranı da artacaktır.

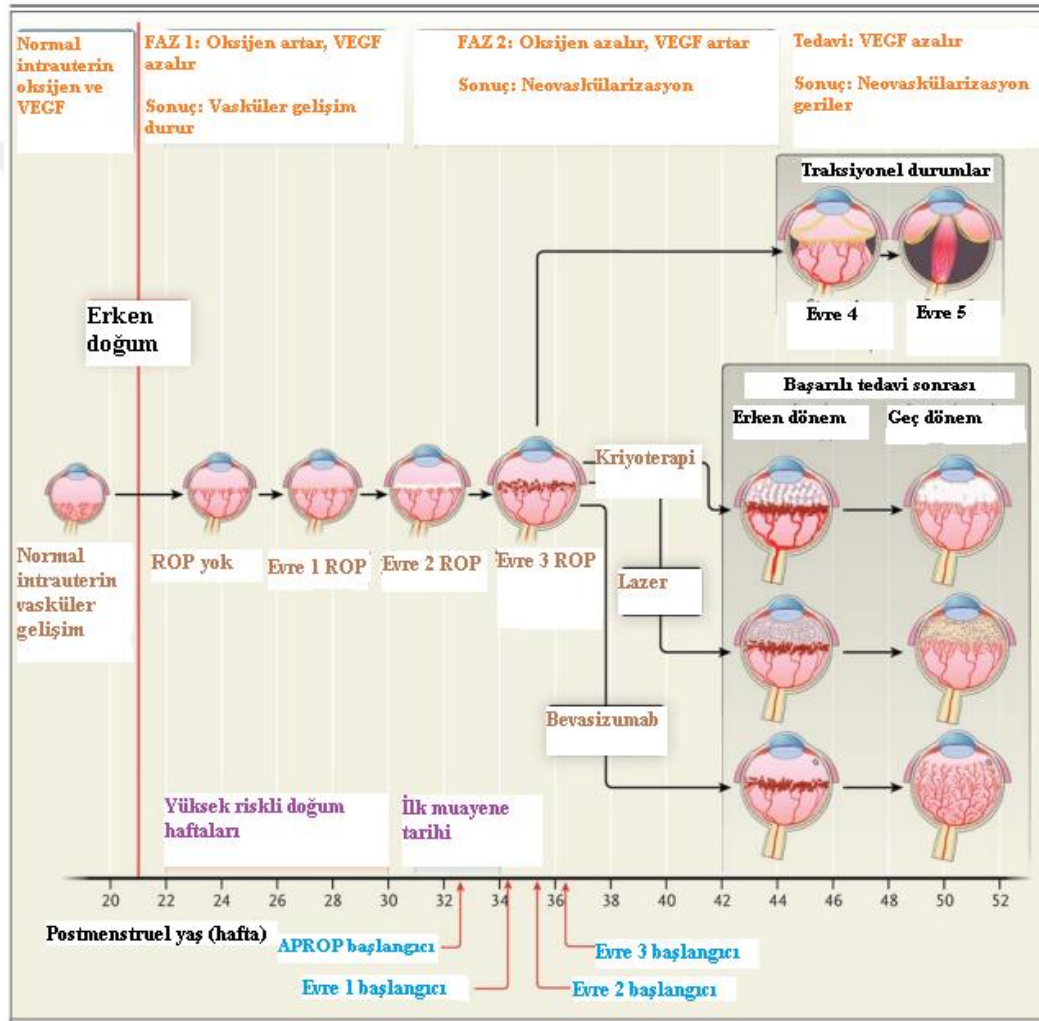


Şekil 1. Retinal vasküler yapıların gelişim zamanı (rakamlar haftaları gösterir) (15)

PR patogenezinde iki faz mevcuttur. Birinci faz kabaca postmenstruel 22-30. haftalar arasındaki hiperoksiye bağlı vaskülarizasyon inhibisyonunu içerirken ikinci faz postmenstruel 31-44. haftalar arasındaki hipoksiye sekonder neovaskülarizasyonu içerir. Genel anlamda Faz 1’de vazoanjiogenik faktörlerin eksikliği söz konusu iken Faz 2’de ise fazlalığı mevcuttur (Şekil 2).

Faz 1’de başlatıcı faktör hiperoksidir. Hiperoksi serbest radikaller, reaktif oksijen ürünleri salınımına neden olarak endotel hasarına yol açar. Hiperoksik ortamda vazoanjiogenik faktörler (VEGF, eritopoetin, hypoxia inducible factor gibi) baskılanmaktadır. VEGF eksikliğine sekonder vasküler endotelial apoptosis artmaktadır. Bu olayların sonucunda vazokonstrüksiyon ve vazooobliterasyon meydana gelir. Bu da doku hipoksisine yol açar (35). Vaskülarizasyonu bozulan retinada hipoksi gelişir ve bu da Faz 2’yi başlatır.

Faz 2 hipoksik retinaya sekonder olan vazoproliferatif dönemdir. Neovaskularizasyon fazı olarak ta bilinmektedir. Faz 1’de gelişen hipoksi VEGF, eritropoetin, angiopoietin, FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor) gibi anjiojenik faktörlerin salgılanmasını arttırmıştır. VEGF salgılanmasını aktive eden molekül HIF-1 α /HIF-2 α ’dır ve hipoksiye bağlı olarak bu moleküllerin oranı artmıştır (36).



Şekil 2: PR patofizyolojisi ve tedavisi (37)

2.3.1 Patogeneizde etkili temel faktörler

2.3.1.1 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) :

VEGF normal damar gelişimi için önemlidir. Oksijen bağımlı bir faktördür. VEGF'in tirozin kinaz reseptör ailesine ait iki reseptörü vardır (VEGF1, VEGF2). Retina vaskülarizasyonu anteriora doğru ilerledikçe gelişen nöral dokunun oksijen ihtiyacı da artmakta ve fizyolojik bir hipoksi oluşmaktadır. Hiperoksiye bağlı olarak Faz 1' de VEGF mRNA sentezinin inhibisyonuna bağlı VEGF salınımı azalır ve vaskülarizasyon bozulur (38,39). Faz 2'de ise hipoksiye bağlı olarak artan VEGF-mRNA sentezi ve buna ikincil olarak neovaskülarizasyonun artışı söz konusudur. Yapılan bir çalışmada, neovaskülarizasyonu olan PR hastalarında, retinanın özellikle de nükleer tabakasında VEGF-mRNA miktarının arttığı in situ hibridizasyon tekniği ile gösterilmiştir (40).

2.3.1.2. *Insulin Like Growth Factor 1 (IGF):*

Büyüme hormonu ve IGF vasküler yapıların gelişmesi için önemlidir. Preterm bebeklerde erken postnatal serum IGF-1 düzeylerinin düşüklüğü ile PR gelişimi ve diğer prematür komorbiditeleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (41). Uterusta plasma IGF-1 düzeylerinin üçüncü trimesterde arttığı ve preterm doğumla birlikte düştüğü gösterilmiştir (42).

PR'un ikinci fazında farelerde yapılan deneylerde IGF reseptör antagonisti verilmesinin neovaskülarizasyonu engellediği gösterilmiştir (43). Özellikle de Faz 1'deki IGF-1 eksikliği PR gelişimine neden olmaktadır. Büyüme hormonu eksikliği olan farelerde IGF-1 verilmesinden sonra retinal vaskülarizasyonun devam etmesi büyüme hormonunun etkisinin IGF-1 aracılığıyla meydana geldiğini göstermiştir.

IGF-1'in vasküler gelişimi sağlamadaki etkisine VEGF ve IGFBP3 (IGF binding protein) yardım etmektedir. IGFBP3 düzeyleri PR gelişen bebeklerde düşük bulunmuştur ve preterm doğumun diğer komorbiditelerinden de sorumlu tutulmuştur (44,45).

2.3.1.3 *Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF):*

HGF vasküler gelişimde önemli rol oynayan, multifonksiyonel, mitojenik bir büyüme faktörüdür. Mezenşim kökenli hücrelerden salınmaktadır ve reseptörü cMet

olarak bilinir. HGF/cMet sinyal ileti yoluyla vasküler endotel hücrelerini uyarır ve VEGF salınımını artırır. Anjiyogenezde VEGF ile birlikte sinerjistik etkisi mevcuttur.

Lashkari ve ark.'ları yaptığı bir çalışmada evre 5 PR'u olan gözlerde HGF ve VEGF seviyelerinin arttığını ve bu faktörlerin PR patogenezinde önemli rol oynadığını göstermişlerdir (46).

2.3.1.4 Eritropoetin:

Eritropoetinin rekombinant formu yenidoğan anemisinde tedavide kullanılmaktadır. PR üzerine etkisini araştıran çalışmalardan birinde Suk ve ark. rekombinant eritropoetin tedavisinin PR gelişiminde etkili olduğu sonucuna varmıştır (47). Shah ve ark. ise rekombinant eritropoetin tedavisi ile PR sıklığı arasında ilişki bulamamıştır (48).

2.4. Risk Faktörleri

2.4.1. Oksijen

PR gelişimindeki major risk faktörleri arasında ve patogenezin temelinde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uygulanan oksijen tedavisinin yoğunluğu önemli bir faktördür. Prematüre ölümlerini ve ko-morbiditelerini engelleyen, ayrıca retinopatiye neden olmayan oksijen dengesi nedir sorusu PR hastalığında önemini korumaktadır. İlk PR dalgasından sonra bebeklere verilen O₂ miktarı %100'den %50'ye düşürülmüş buna karşın körlüğü engellenen çocuk başına ortalama 16 ölüm meydana gelmiştir (49). Hiperoksi hastalığının farklı fazlarında farklı etki ediyor iken hangi gestasyonel yaşta ne miktar O₂ verileceği konusu henüz netlik kazanmamıştır. Tin ve ark. yaptığı çalışmada yaşamının ilk 8 haftasında 88–98% hedefinde O₂ alan bebeklerde PR görülme sıklığı, 70–90% hedefinde alanlara göre 4 kat artmıştır (50). Bununla birlikte ölüm ve serebral palsy oranlarında fark saptanmamıştır. Başka bir çalışmada postnatal 2 hafta SpO₂ (pulse oksimetre) hedefi %98 üzeri olan hastalarda şiddetli PR oranı %5,5 bulunmuştur. Bu oran hedef SpO₂'si %98'in altında olan bebeklerde %3'tür (51).

Teorik olarak O₂'nin Faz 2 esnasında VEGF salınımını engellediği için PR regresyonunu sağlaması beklenmektedir. Fakat bu teori yapılan çalışmalarla net

olarak kanıtlanamamıştır. 2000 yılında sonuçları yayınlanan ‘eşik öncesi PR için ek terapötik oksijen’ (STOP-ROP) çalışmasında bir veya iki gözünde eşik öncesi evrede PR olan ve oksijen destek tedavisi alan olguların kan oksijen saturasyon oranı bir grupta %96-%99 SpO₂ iken , diğer grupta %89-%94 SpO₂ seviyeleri arasında olacak şekilde ayarlanmıştır. Düşük oksijen saturasyonunun PR’un eşik evreye doğru ilerleme oranını azaltıp azaltmayacağını anlaşılmaması için yapılan bu çalışma sonucunda; PR’un eşik evreye doğru ilerlemesi açısından gruplar arasında herhangi bir fark saptanamamıştır (52).

2.4.2. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı

Düşük doğum ağırlığı ve haftası PR gelişiminde temel risk faktörleridir. Düşük gebelik haftası, bebeğin postnatal olumsuz etkilere maruz kalma süresinin uzamasına ve dolayısıyla retinopati riskine katkıda bulunur.

Çok düşük doğum haftası olan bebek gebelik haftasına uygun bir ağırlık ile doğduğunda, doğum ağırlığı bağımsız bir risk faktörü olmaktan ziyade gebelik haftası ile ilişkili bir faktör olarak görünmektedir (53). Yapılan çalışmalarda gestasyonel yaşa göre küçük doğan bebeklerde retinopati riskinin arttığı gösterilmiştir (54). Bazı çalışmalarda da bu riskin yalnızca 29 haftadan büyük doğan bebeklerde arttığı belirtilmiştir (41, 55).

2.4.3. Diğer risk faktörleri

Yenidoğan enfeksiyonları; özellikle de fungal olanlar, PR için risk faktörü olarak gösterilmektedir (56,57). Artmış riskin sistemik inflamasyonun hiperoksi ile sinerjistik etki göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (58).

Son yapılan çalışmalarda hipergliseminin de PR için artmış risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (59).

CRYO-ROP çalışmasında PR gelişimi için risk faktörleri olarak; beyaz ırk, düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik yaşı ve çoğul gebelik gösterilmiştir ve aynı çalışmada gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça PR gelişim oranı ve şiddetinin arttığı belirtilmiştir (55).

Kan transfüzyonları da etyolojide suçlanmıştır fakat çalışmayı yapan merkezin araştırmacıları net bir kanıt gösterememiştir (60).

Glass ve ark.'nın 1985 yılındaki çalışmasından sonra çevresel ışığın da PR ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (61). Fakat LIGHT-ROP çalışması ile bu görüş terk edilmiştir (62).

PR'ye genetik yatkınlık ta araştırılan risk faktörlerindedir. Bunu gerekli kılan da aynı klinik özelliklere sahip bebeklerin bazılarında PR'nin gerilediği izlenirken, bazılarında ise PR'nin evre 5'e kadar progrese olabilmesidir. Ayrıca beyaz ırkta hastalığın daha fazla görülmesi de araştırmacıları genetik faktörleri irdelemeye yönlendirmiştir (63). Henüz tanımlanan genetik faktör olmamasına rağmen PR'nin genetik temeli araştırılmaya değer olmayı sürdürmektedir.

Bunların dışında anne yaşı, uzamış membran rüptürü, preeklampsi ve antenatal steroid kullanımı ve surfaktan kullanımının da risk faktörü olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur (64-66). Bununla birlikte doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve oksijen dışındaki risk faktörlerinin klinik olarak anlamlılığı tartışmaya açıktır.

2.5. Sınıflandırma ve Tarama

Uluslararası Prematüre Retinopatisi Komitesi (ICROP:) ilk olarak 1984 yılında kabul edilmiş ve 1987'de güncellenmiştir. Son güncel şekli ise 2005 yılı Temmuz ayında yayınlanmıştır (67). Çalışmanın temeli aşağıdaki parametrelere dayanmaktadır:

1. Yerleşim alanı (zon)
2. Tutulum miktarı (saat kadranı)
3. Vasküler proliferasyon derecesi (evre)
4. Artı (Plus) hastalık varlığı

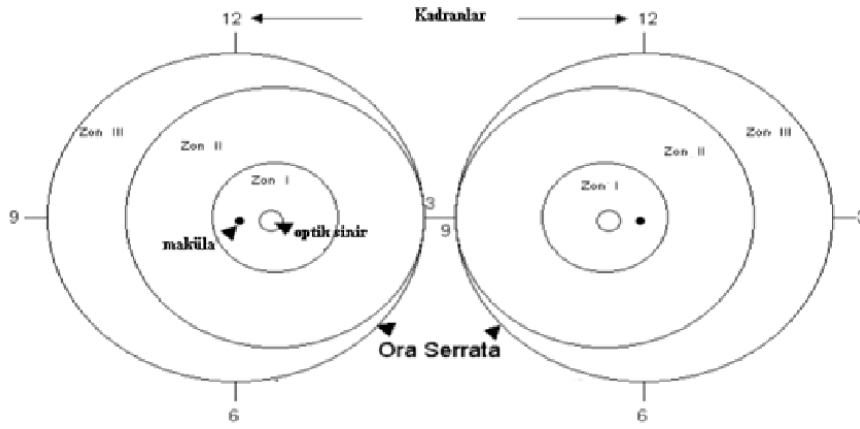
2.5.1. Yerleşim alanı

ICROP hastalığın yerleşim alanını 3 bölgeye ayırmaktadır (Şekil 3):

Zon 1: Merkezi optik disk olan, yarıçapı disk makula mesafesinin 2 katı olan dairesel bir alandır.

Zon 2: Zon 1 sınırından başlayan, nazalde ora serrataya temporalde anatomik ekvatora uzanan dairesel bir alandır.

Zon 3: Zon 2'nin temporalinde yer alır ve hilal şeklindedir. Vaskülarizasyonun zon 3'e ulaştığından emin olmadan önce nazal en az 2 saat kadarında vaskülarizasyonun ora serrataya ulaştığından ve PR gelişmediğinden emin olunmalıdır.



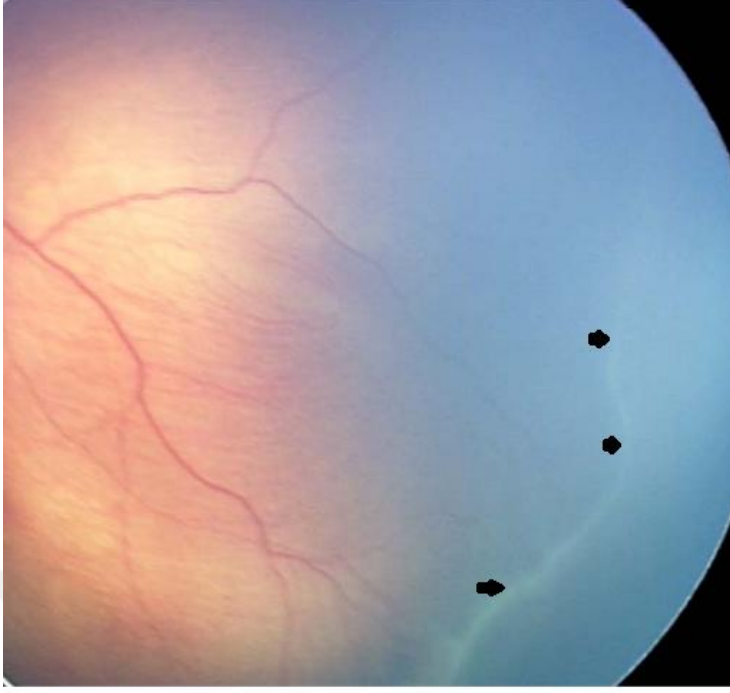
Şekil 3. Zon sınırlarını ve kadrantları gösteren retina şeması (67)

2.5.2. Tutulum miktarı

Hastalığın yayılım derecesi saat kadrantı (1-12) veya 30°'lik sektörlerle ifade edilir. Bu yayılım devamlı veya kesintili olabilir.

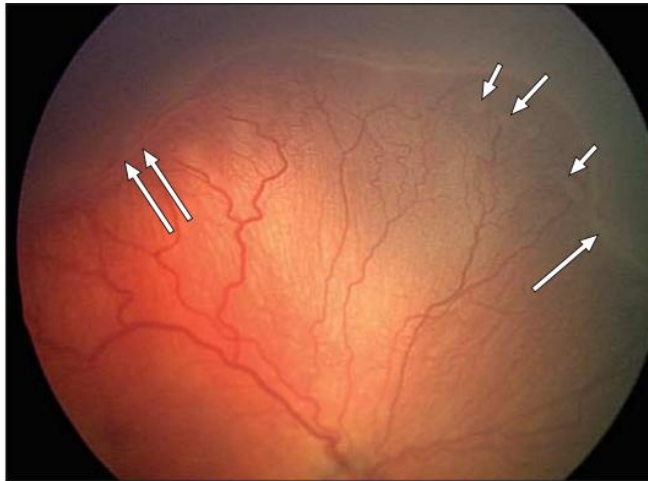
2.5.3. Vasküler proliferasyon evresi

Evre 1 (Demarkasyon hattı): Öndeki vasküler retinayı arkadaki avasküler retinadan ayıran ince beyazımsı tanı koydurucu bir çizgidir (Şekil 4).



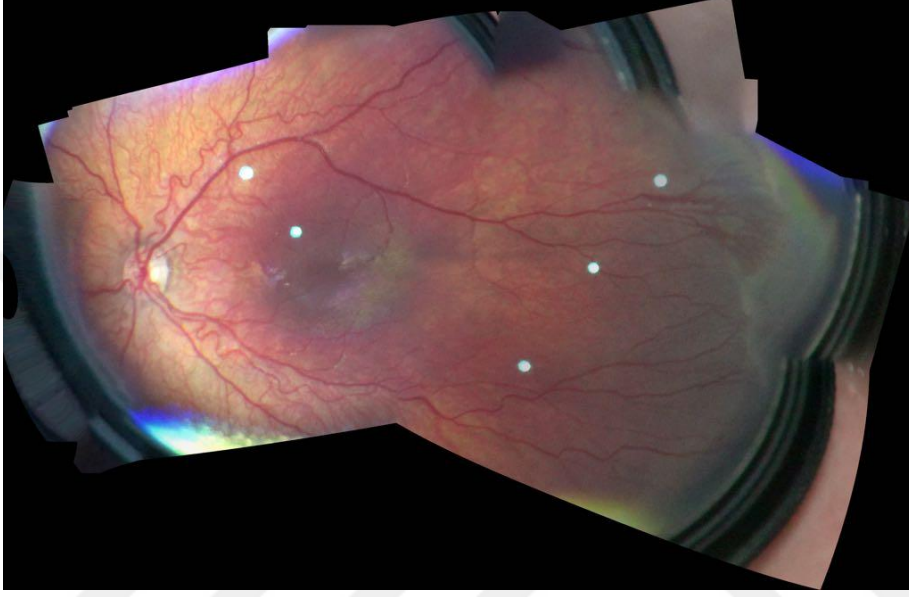
Şekil 4. Evre 1 PR: Demarkasyon hattı (Klinik arşivimizden (oklar))

Evre 2 (Kalkık kenar): Demarkasyon hattı yükseklik, genişlik ve hacim kazanırsa evre 2 PR gelişir. Ridge arkasında görülen küçük damar kümelerine ‘popcorn’ denmektedir (Şekil 5).

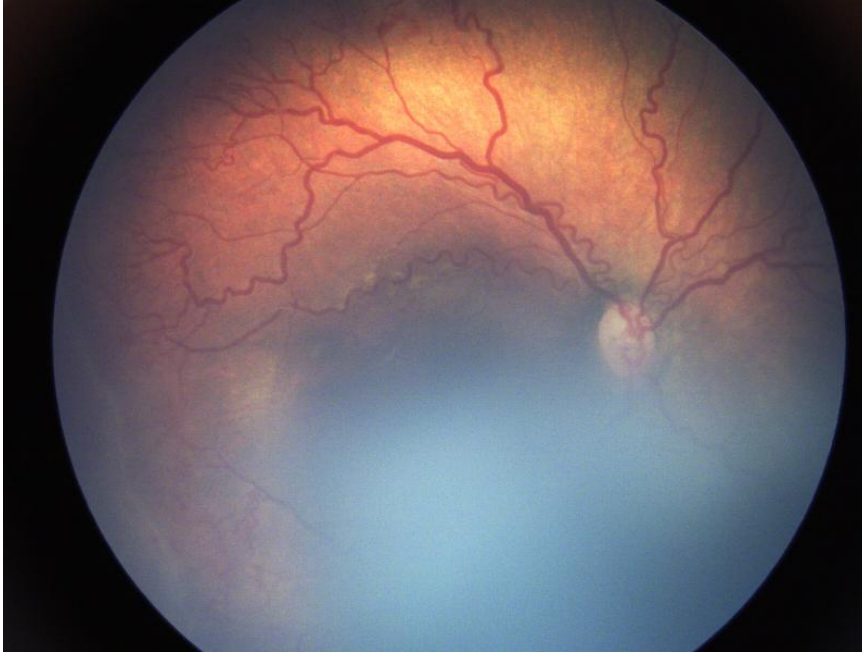


Şekil 5. Evre 2 PR: Uzun oklar kalkık kenarı gösterirken, kısa oklar küçük izole damar kümelerini(popcorn) göstermektedir (67)

Evre 3 (Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon): Evre 3'te kalkık kenardan (ridge) vitreye doğru neovaskülarizasyon uzanım gösterir (Şekil 6). Hafif, orta, şiddetli şeklinde sınıflandırılabilir ve bu sınıflama vitre içine uzanım gösteren proliferatif doku miktarıyla ilişkilidir (Şekil 7).

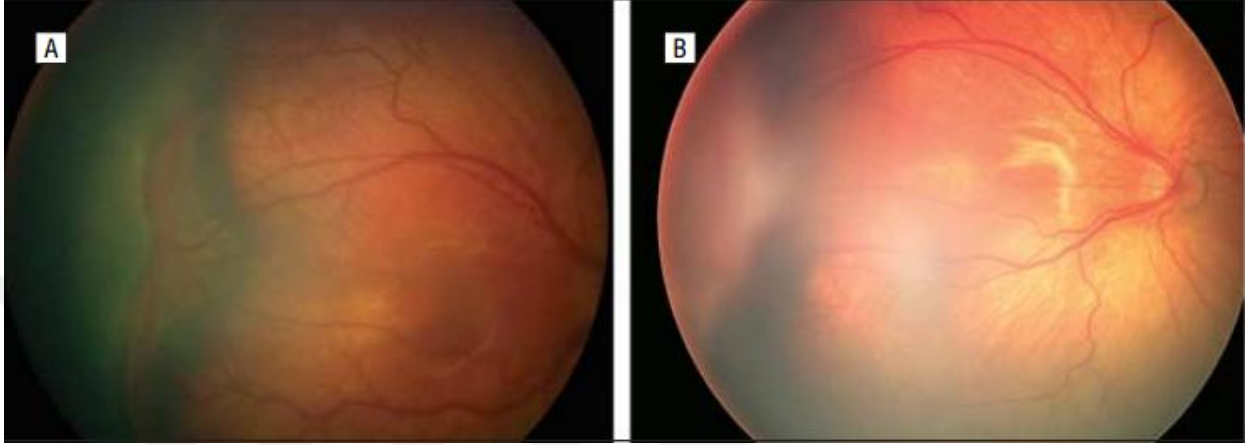


Şekil 6. Evre 3 PR: Zone 3'e lokalize neovaskülarizasyon



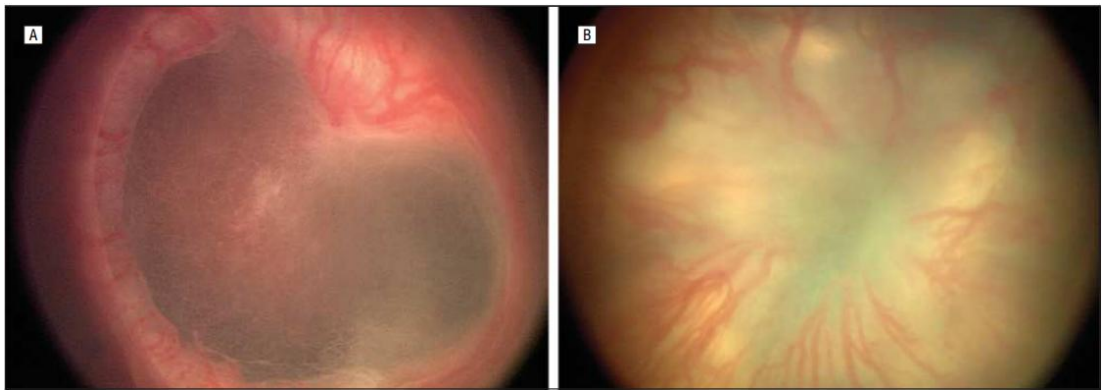
Şekil 7. Evre 3 PR ve plus hastalığı birlikteliği (Klinik arşivimizden)

Evre 4 (Kısmi retina dekolmanı): Traksiyonel dekolman şeklindedir. Yırtık beklenen bulgu değildir. Sığ veya derin olabilir. Foveanın tutulmadığı olgular evre 4a, tutulduğu olgular evre 4b olarak adlandırılır (Şekil 8).



Şekil 8. Evre 4 PR. A. Evre 4A. Makülanın tutulmadığı parsiyel dekolman. B. Evre 4B. Maküler tutulumun olduğu parsiyel dekolman mevcut (67).

Evre 5 (Total retina dekolmanı): Huni şeklindedir ve bu huninin önünün veya arkasının açık olmasına göre 4 guba ayrılır. En sık görüleni önü ve arkası açık olan şeklidir (Şekil 9).

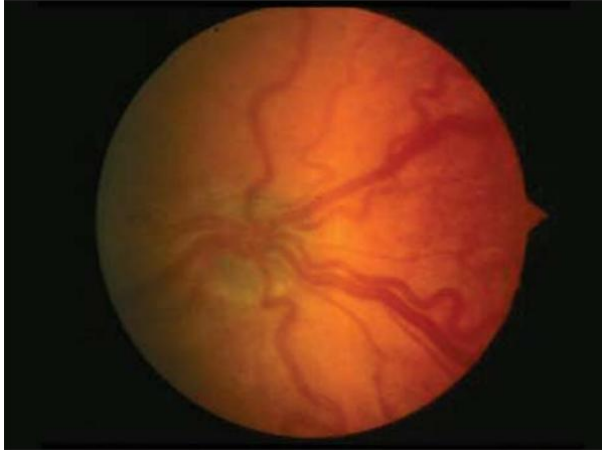


Şekil 9. Evre 5 PR fundus görüntüsü. A. Açık-açık huni. B. Önü açık, arkası kapalı huni (67).

2.5.4. Artı (plus) hastalık varlığı:

Posterior retina venlerinde genişleme ve arterioler kıvrım artışı, İris damarlarının konjesyonu, pupilla dilatasyonunun zorlaşması (pupiller rijidite) ve vitre bulanıklığı plus hastalığı olarak bilinir. Çoğu hastada bu bulguların tamamını görmek zordur. Uluslararası Prematüre Retinopatisi Komitesi (ICROP) tanı için gerekli minimum bulguları içeren fotoğrafla antiteyi tanımlamıştır (Şekil 10). Klinikte pratik olarak tanı konulması için en az iki kadranda venöz dilatasyonun ve tortuyositenin görülmesi önerilmiştir (52).

Son yıllarda bilgisayar destekli görüntüleme programları sayesinde vasküler yapıların tortuosite miktarları, çapları, kurvatur dereceleri bilgisayarda otomatik hesaplanmakta ve plus tanısını koymaya yardımcı olmaktadır (68).



Şekil 10: Plus hastalığı (67)

2.5.5. Artı öncesi (pre-plus) hastalık varlığı

Vasküler yapılardaki değişikliklerin plus hastalığı tanısı için yetersiz olduğu durumlarda kullanılan bir tanıdır. Tortuosite ve dilatasyon artışı ile plus hastalığına dönebilmektedir.

2.5.6. Agresif posterior PR (AP-ROP)

Nadir görülen, hızlı seyreden, zon 1 veya zon 2 posteriorunun şiddetli hastalığıdır. Tedavi edilmediğinde dekolmana ilerlemesi olasıdır. Hastalığın karakteristik bulguları; şiddetli plus varlığı ve posterior yerleşimli olmasıdır. Diğer ayırt edici bulgu da klasik evreleme periyodunu atlayarak direk evre 5'e ilerleyebilmesidir (Şekil 11).



Şekil 11. Agresif posterior PR

2.5.7. Eşik hastalık

CRYO-ROP tarafından tanımlanmış uluslararası sınıflandırmayı değiştirmeyip tedaviye odaklanan tanımlamadır (18). Eşik öncesi hastalık tedavi edilmeye yakın, eşik hastalık ise tedavi edilmesi gereken hastalık olarak tanımlanmıştır. İki tipi vardır:

1-Eşik hastalık (treshold) : Zon 1 veya zon 2'de devam eden 5 saat kadranı veya toplam 8 saat kadranı kadar evre 3 hastalık ve beraberinde plus hastalık bulunmasıdır.

2-Eşik öncesi(pre-treshold) hastalık : Zon 2'de evre 3 veya plus hastalığın eşlik ettiği evre 2 veya zon 1'de evre 1-2 eşik öncesi hastalık olarak tanımlanır.

2003'te yayınlanan ETROP çalışmasında ise tedavi edilmeyen eşik öncesi hastaların anlamlı bir kısmının eşik hastalığa ilerlediği bildirilmiş ve bu hastaların bir kısmının (Tip 1) daha erken tedavisi ile daha olumlu uzun dönem sonuçlarının alınabileceği belirtilmiştir (19).

Tip 1 PR:

-Zon 1'de plus hastalığın eşlik ettiği herhangi bir evre PR

-Zon 1'de evre 3 PR

-Zon 2'de plus hastalığın eşlik ettiği evre 2-3 PR

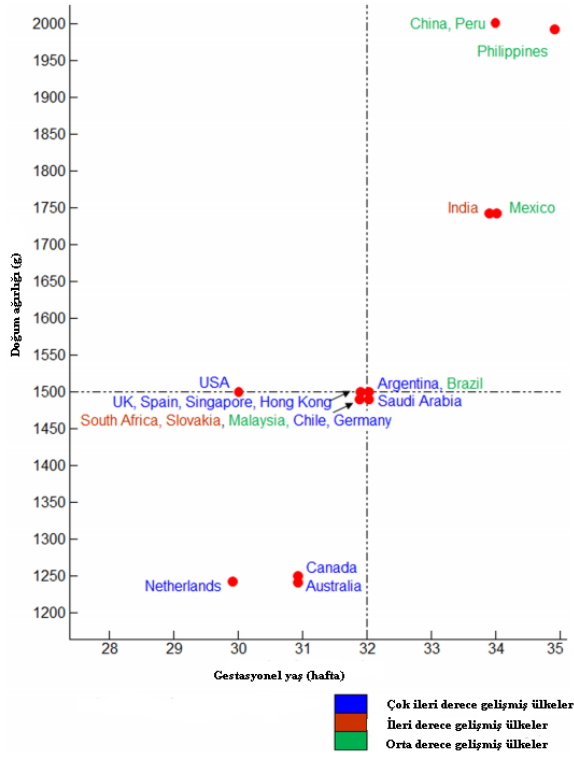
Tip 2 PR:

-Zon 1'de plus hastalığın olmadığı evre 1-2 PR

-Zon 2'de plus hastalığın olmadığı evre 3 PR

2.6. Tarama

Tarama rehberleri ülkeden ülkeye farklılık gösterebilmektedir. Ne yazık ki gelişmekte olan ülkelerin çoğunun kendi rehberleri bulunmamaktadır. Birleşmiş Milletler'in gelişmişlik indeksine göre ülkelerin tarama grafiği resimde verilmiştir (Şekil 12). Grafiğe bakıldığında her ülkenin kendi verilerine, sosyoekonomik durumuna, yoğun bakım şartlarına göre kriter belirlediği görülmektedir. Türk Neonatoloji ve Oftalmoloji Derneği'nin ortak rehberinde ≤ 32 hafta ve ≤ 1500 g doğan tüm bebeklerin taranması önerilmiştir (69).



Şekil 12. Ükelere göre tarama kriterleri (4)

Amerikan Çocuk Hastalıkları Akademisi, Amerikan Çocuk Göz Hastalıkları ve Şaşılık Cemiyeti, Amerikan Oftalmoloji Akademisi 2013'te ortak protokol yayınlamışlardır ve : doğum ağırlığı 1500 g altı veya doğum haftası 30 haftanın altı veya doğum ağırlığı 1500-2000 g arası olup takip eden çocuk doktoru tarafından yüksek riskte görülen bebeklerin PR açısından taranmasını önermişlerdir (70).

Aynı çalışmada bebeklerin doğum haftasına göre ilk muayenesinin ne zaman yapılması gerektiğine dair bir tablo da yayınlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. İlk muayene zamanı

Gestasyonel yaş	Postmenstruel yaş	Kronolojik yaş
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

Takip aralığı belirlenirken de ICROP evrelemesi kullanılır (70):

Haftada en az bir kez muayene:

- Zon I' de evre 1-2 PR

- Zon II' de evre 3 PR

Haftada bir muayene:

- Zon I' de regese olan PR

- Zon II' de evre 2 PR

- Zon I' de immatür vaskülarizasyon (PR yok)

2 haftada bir muayene:

- Zon II' de evre 1 PR

- Zon II' de regese olan PR

- Zon II' de immatür vaskülarizasyon (PR yok)

2-3 haftada bir muayene:

- Zon III'de evre 1-2 PR

- Zon III'de regese olan PR

Tedaviye başlama endikasyonları da ilgili komitede ETROP çalışmasının ışığında belirlenmiştir (70). ETROP çalışması tedavinin mümkün olduğunca erken başlanmasını önermiştir (19):

-Zon 1'de herhangi bir evre PR ve plus hastalığı

-Zon 1'de evre 3 PR varlığı

-Zon 2'de plus hastalığın eşlik ettiği evre 2 veya 3 PR varlığında tedavi önerilmektedir.

Tarama sonlandırılmasında dikkat edilecek hususlar zon 1 ve 2 de PR gelişmemiş hastalarda zon 3'ün vaskülarize olması, retinanın tamamının vaskülarize olması, postmenstrüel yaşı 45 haftayı geçmesi ve eşik öncesi hastalık olmaması, gerileyen PR (reaktivasyona ve ilerlemeye neden olabilecek anormal vasküler doku yoksa) olarak sayılabilir.

2.6.1. Muayene tekniği

Yenidoğanın PR muayenesi doktor ve hasta açısından zahmetli ve streslidir. Yayınlanan tarama protokollerinin amacı da bu muayenelerin sayısını azaltmaktır. Muayene öncesi el temizliğine dikkat edilmeli, eller antiseptik solüsyonlarla yıkanmalıdır. Mümkün oranda tek kullanımlık aletler tercih edilmeli, daha sonra kullanılacak olanlar da otoklavda steril edilmelidir.

Pupil dilatasyonu için %0,5'lik tropikamid ve %2,5'lik fenilefrin muayeneden 1 saat öncesinden damlatılmalıdır. Bu süre içerisinde aspirasyonun engellenmesi için oral alım kesilmelidir. Blefarosta takılmadan önce topikal anestezi uygulanmalıdır. Ön segment yapıları ve plus hastalık binoküler ve 20D mercekle değerlendirildikten sonra, retinanın tamamı 28D mercekle taranmalıdır (Şekil 13). Perifer retinanın taranmasında indantasyon kaşığı faydalı olmaktadır.



Şekil 13. Kliniğimizde bulunan binoküler ve mercekler.

Muayene komplikasyonları olarak bildirilen durumlar genellikle kullanılan midriyatik damlalara bağlıdır. Bunlar; kardiyopulmoner arrest, apne, bradikardi, taşikardi, kan basıncı değişiklikleri, oksijen saturasyonunda düşme ve gastrik reflüdür (71,72). Göz damlalarının yan etki riskini azaltılmak için küçük damlalar şeklinde uygulama, damla sonrası lakrimal keseye, iç kantusa parmakla basarak sistemik emilimin azaltılması, ilaç tekrarını önlemek için muayenenin zamanında yapılmasına özen gösterilmesi gibi önlemler uygulanabilir.

2.7. Tedavi

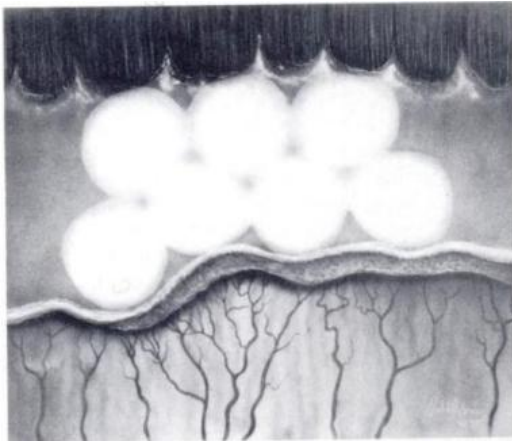
2.7.1. Ablatif tedaviler

Ablasyon tedavisinin temelini vaskülarize olmamış iskemik retinadaki hücrelerin lazer veya kriyoterapi ile tahrip edilmesi oluşturur. Bu şekilde iskemik hücrelere bağlı olarak salınan VEGF miktarının azalması hedeflenir (40).

Kriyoterapi:

Lazer tedavisinin üstünlüğünü gösteren klinik çalışmalardan sonra yerini lazer tedavisine bırakmıştır (73, 74). İlk olarak 1970'lerde Japonya'da uygulanmıştır (75). Bu tedavi ile ilgili en geniş çalışma CRYO-ROP çalışmasıdır (18). 4099 bebek prospektif, randomize ve çok merkezli olan bu çalışmada incelenmiştir. Çalışmanın 10. yılında tedavi edilen gözlerdeki dekolman oranının %22 olduğu, tedavi edilmeyen olgularda ise bu oranın 5. yılda %36,8 ve 10. yılda %41,4 olduğu açıklanmıştır.

Kriyoterapi uygulanması ile ilgili teknik CRYO-ROP çalışmasında detaylandırılmıştır (18). Tedavi lokal, topikal veya genel anestezi altında yapılabilir. Öncesinde pupilla midriyatik ajanlarla genişletilir. Eğer hastalık posteriora ise konjonktiva insizyonu açılabilir. Standart pediatrik veya retinal prob kullanılabilir. Ridge hattının anteriorunda bulunan avasküler bölgeye 360° uygulanır. Uygulama, üst üste binmeyecek ve kesintisiz olacak şekilde yapılmalıdır (Şekil 14). İdeal spot görünümü için 2-3 saniye, retinal prob ile toplamda ortalama 50 spot uygun bir kriyoterapi için yeterli olmaktadır. Spotlar uygulanırken retinal kanlanmanın düzenlenmesi için ara verilmelidir.



Şekil 14. Uygun kriyoterapi tekniği (18)

Komplikasyon olarak bildirilen durumlar; subkonjonktival hemoraji, konjonktival laserasyon, intraretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, santral retinal arter tıkanıklığı, ambliyopi, göz içi basıncında artış, preretinal membran oluşumu, glob perforasyonu, orbital duvar hasarı ve görme alanında daralmadır (18).

Lazer Fotokoagülasyon :

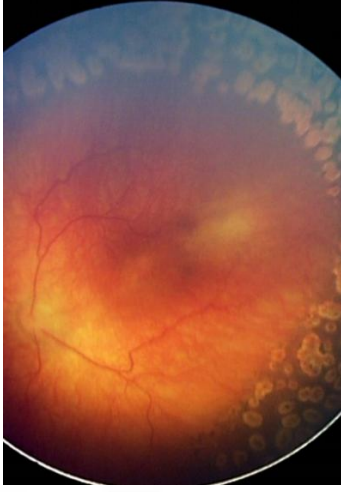
1967'de ilk kez Nagata tarafından xenon fotokoagülasyon kullanılarak PR tedavisinde uygulanmıştır (76) (Şekil 15). Uygulamadaki zorluklar nedeni ile 1980'lerde indirekt oftalmoskop yaygınlaşınca kadar kriyoterapi güncelliğini korumuştur. Ancak argon ve diod lazerin de kullanıma girmesiyle PR tedavisinde ilk sıradakini yerini almıştır (77).

Kriyoterapi ve lazerin etkisini kıyaslayan bir çalışmada uzun dönemde lazerin görme keskinliğini kriyoterapiye göre 6.9 kat daha fazla arttırdığı ve yan etkilerinin de daha az olduğu gösterilmiştir (78). Çerman ve ark. (79) yaptığı bir çalışmada kriyoterapi uygulanan 52 hasta ortalama 7 yaşında (5-18) iken muayene edilmiştir. Hastaların %67,4'ünde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/200'ün üzerinde iken ortalama görme keskinliği 20/35'tir. Bu oran lazer tedavisinin sonuçlarını araştıran çalışmalarla benzerlik göstermektedir (80,81).

Lazer tedavisi ile kriyoterapi kıyaslandığında;

- Vasküler yapılarda distorsiyon ,
- Atrofinin eşlik ettiği glial skar oluşumu ,
- İç retinal tabakalarda hasarlanma ,
- Kan-retina bariyeri hasarı lazer tedavisinde kriyoterapiye oranla daha az görülmektedir (74, 81, 82).

Tedavi uygulanırken kalkık kenarın anterioru hedeflenmelidir. Lazer mesafeleri sık olmalıdır (0.25 spottan büyük olmamalıdır). Spot sayısı avasküler sahanın büyüklüğüne göre 800-2000 arasında değişebilir. Argon lazerin dalga boyu 514 nm diod lazerin dalga boyu ise 810 nm'dir. Diod lazer retina pigmenti tarafından absorbe edilir. Argon lazere ise hemoglobun tarafından absorbe edilir ve ısı enerjisi oluşturur. Bu nedenle katarakt riski diod lazerde daha azdır.



Şekil 15. Periferik fotokoagülasyon

2.7.2. İntravitreal Anti-VEGF tedavi

Ablatif tedavilerin de etki mekanizması olan vitre içi VEGF miktarının azaltılmasına yönelik başka bir tedavi şeklidir. Anti-VEGF grubunun üyeleri arasında pegaptanib sodium (Macugen ®), ranibizumab (Lucentis ®), bevacizumab (Avastin ®), aflibercept (Eylea ®) gibi ilaçlar bulunmaktadır.

Son yapılan çalışmalarla birlikte bu ajanların popülerliği giderek artmaktadır (37). BEAT-ROP çalışmasında hastaların bir kısmına intravitreal bevacizumab (0.625 mg) uygulanırken bir kısmına da lazer tedavisi uygulanmıştır. Yayımlanan sonuçlarda bevacizumab tedavisi yaklaşık 4 kat daha efektif bulunmuştur. Zon bölgelerine göre bakıldığında ise bevacizumabın özellikle zon 1 hastalığının regresyonunda lazere göre belirgin üstünlük sağladığı görülmüştür. Zon 2 bölgesinde ise tedaviler arasında fark bulunmamıştır.

Günümüzde özellikle de zon 1 evre 3 hastalıkta kullanılmasına yönelik genel bir konsensus mevcut olmakla birlikte uzun dönem sonuçlarının belirlenebilmesi için daha çok sayıda kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (70).

2.7.3. Düzeltici tedaviler

Evre 4 ve 5 için yapılan tedavilerdir. Sonuçlar anatomik anlamda tatmin edici olduğunda bile fonksiyonel anlamda çoğu zaman yüz güldürücü değildir.

Skleral Çökertme:

Lens koruyucu vitrektomi tekniklerindeki gelişmelerle eski kullanılabilirliğini yitirmiştir. Evre 4b PR'ta uygulanabilir (83).

2-2,5 mm kalınlığındaki silikon bant episklerayı 360 derece çevreleyecek şekilde sarılır. Mümkün mertebe fibroproliferatif dokunun en yoğun olduğu yere konulmalıdır. Gerekirse serklaj sonrası kriyoterapi de yapılabilir.

Cerrahi komplikasyon olarak aritmi, bandın skleraya gömülmesi, konjonktival hasar görülebilir. Skleral çökertme myopiye neden olur. Ayrıca çocuklarda göz büyüdükçe bandın globu sıkıştırması potansiyel bir problemdir. Bu yüzden 1 yıl sonra bandın alınması önerilir (83).

Vitreoretinal cerrahi:

Günümüzde evre 5 PR tedavisindeki tek seçenektir. Gelişen tekniklerle beraber retina temasının olmadığı durumlarda lens koruyucu cerrahi de yapılabilmektedir. Genel teknik vitrektomi ile beraber eşlik eden proliferatif membranların soyulması şeklindedir.

Evre 5 hastalıkta prognoz kötüdür. Cerrahi zor ve komplikedir. Bu yüzden preoperatif ışık hissinin olup olmadığını öğrenmek için Visual Evoked Potentials (VEP) çekilmesi gerektiğini bildiren yayınlar mevcuttur (84).

Ameliyatın zamanlaması tartışmalı olsa da aktif fazda operasyon önerilmemektedir. İrisin ve retinanın vasküler dilatasyonu hemoraji riskini arttırmaktadır (85).

3.GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.11.2016 tarih ve 09.2016.571 protokol kodlu (Ek-1) oturumunda araştırılmaya uygun bulundu. 2009-2016 yılları arasında MÜTF Hastanesi'nde doğan veya dış merkezden PR departmanımıza refere edilen, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji B.D ve Göz Hastalıkları A.D tarafından taramaları yapılan olgular çalışmaya alındı. Veriler retrospektif olarak incelendi. Doğum haftası 36 hafta ve daha az, doğum ağırlığı 1250 g ve daha yüksek bebekler çalışma kapsamına alındı. Prematüre bebeklerin ilk muayeneleri doğumdan sonraki 4. haftada veya postkonsepsiyonel 31-33. haftalarda PR polikliniğimizde ve yenidoğan uzmanı nezaretinde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirildi (Şekil 16). Takipleri sırasında bebeklerin cinsiyet, doğum ağırlıkları, doğum haftaları, anemi gelişip gelişmediği, eritropoietin kullanımı, asidoz varlığı, nekrotizan enterokolit, oksijen tedavisi, mekanik ventilasyon uygulanması, sepsis gelişimi, kan transfüzyonu, intraventriküler kanama varlığı, surfaktan tedavisi ve antenatal steroid tedavisini içeren risk faktörleri muayene formuna kaydedildi (Ek-2).



Şekil 16. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi PR polikliniği

Göz muayenesinden 30 dakika önce, 5 dakika ara ile 3 defa %0.5 tropikamid ve bir defa %2.5 fenilefrin damlatılarak pupillalar genişletildi. Proparakain hidroklorür %0.5 ile topikal anestezi sonrası kapak spekulumu takılarak önce ön segment, daha sonra binoküler indirekt oftalmoskopi ile 20 veya 28 dioptri lens kullanılarak ve skleral depresyon yapılarak fundus muayenesi yapıldı. Tespit edilen PR bulguları, ICROP'ye (Ek-2) göre değerlendirilerek hasta muayene formuna kaydedildi. Hastaların muayene aralıkları Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Göz Hastalıkları Akademisi ve Amerikan Çocuk Göz Hastalıkları ve Şaşılık Cemiyeti'nin ortak kararı doğrultusunda ilk kez 2001 yılında bildirilen ve 2006 yılında yenilenen tarama protokolüne göre belirlendi.

Hastaların fundus görüntüleri 2015 yılı itibariyle indirekt oftalmoskop cihazı ile birlikte RetCam cihazıyla da değerlendirildi. PR gelişen ve gelişmeyen tüm hastaların takip görüntüleri alındı, RetCam cihazına kaydedildi (Şekil 17).



Şekil 17. Kliniğimizde bulunan RetCam cihazı

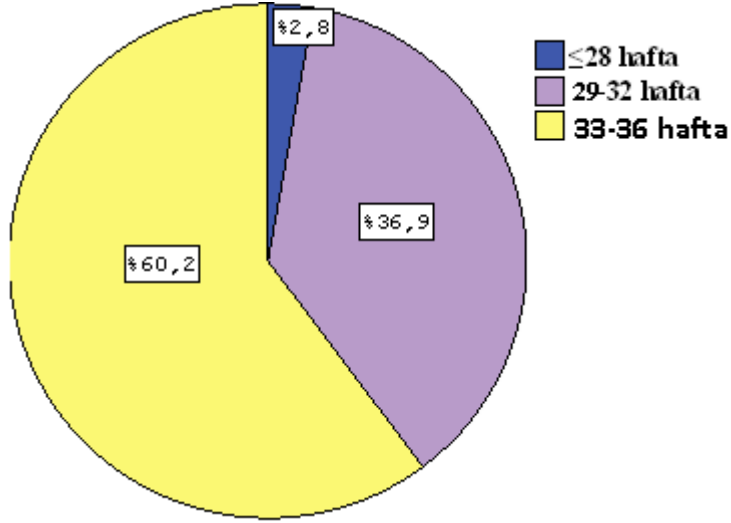
PR insidansını daha iyi belirleyebilmek için bebekler, doğum ağırlığı ve doğum haftalarına göre gruplandırıldı. Doğum ağırlığına göre 1250-1500 g arası, 1501-2000 g arası, 2000 g ve üzeri olmak üzere 3 gruba, doğum haftasına göre 28 hafta ve altı, 29-32 hafta ve 32 hafta üstü olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

3.1.İstatistiksel analiz:

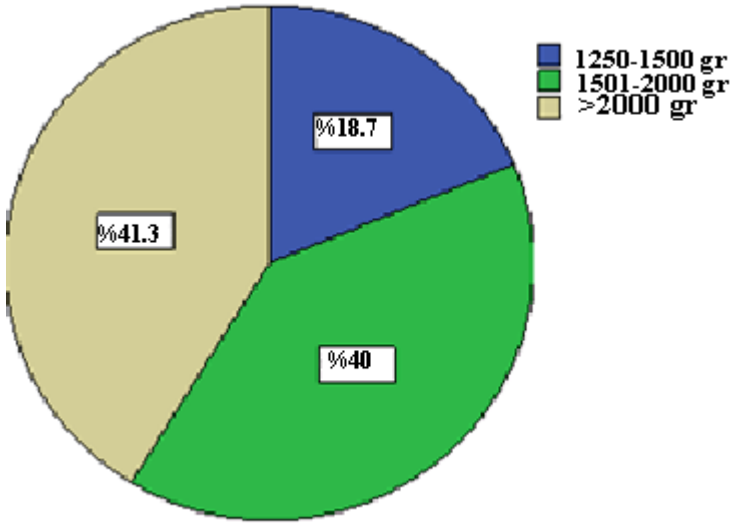
İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Verilerin, normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Verilerin tamamının normal dağılıma uymadığı izlendi. Hastaların istatistiksel değerlendirmesi yapılırken nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında χ^2 , nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. PR gelişimi açısından bu testlerde anlamlı bulunan faktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Yüzde beş (0,05) ve altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %54.7 si (n=1137) kız, %45.3 ü (n=943) ise erkek bebektir. Bebeklerin doğum haftası 25 ile 36 hafta arasında değişmekte olup ortalaması 32.9 ± 0.43 hafta, medyan 33 haftaydı. Bebeklerin doğum haftasına göre sınıflandırılması Şekil 18'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 1968.03 ± 10.10 g (1250-4060 g arası) olup, bebeklerin doğum haftasına göre sınıflandırılması Şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil 18. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin doğum haftasına göre dağılımı



Şekil 19. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin doğum ağırlığına göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 1617'sinde (%75.1) inde oksijen tedavisi uygulandığı ve ortalama oksijen tedavisi alma süresi 9.22 ± 0.27 gün olduğu tespit edilmiştir. 568 bebeğe (%26.4) ventilasyon uygulanmış olup ve ortalama ventilasyon

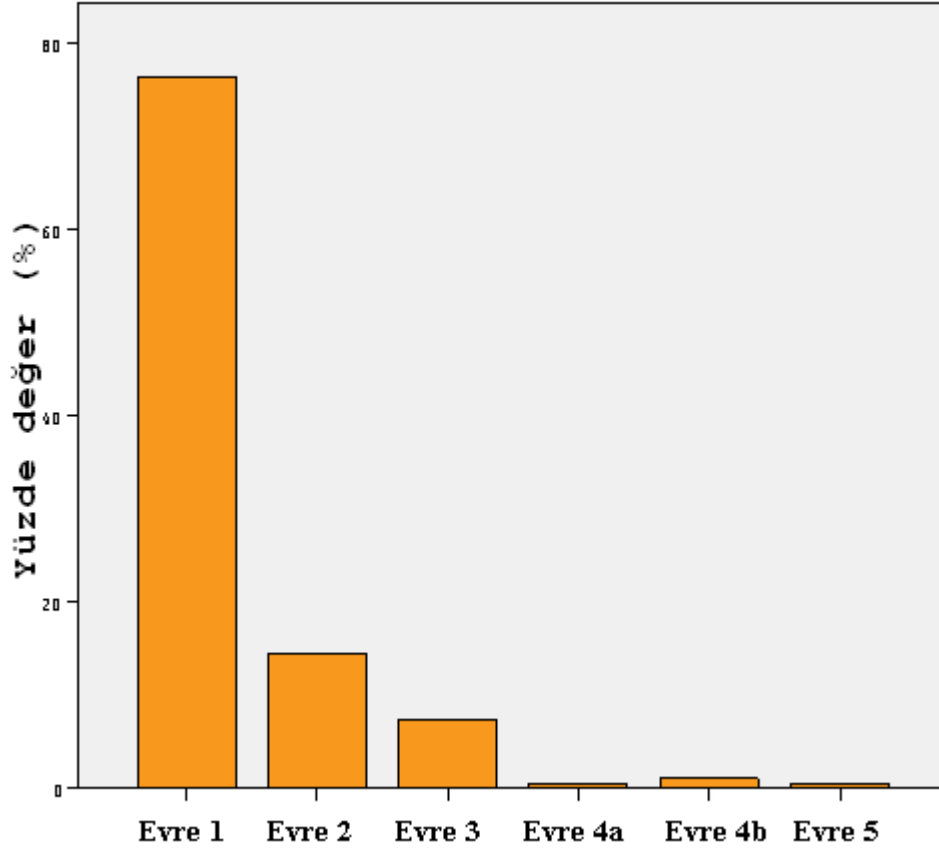
süresi 2.13 ± 0.3 gün olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların diğer özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen bebeklere ait verilerin değerlendirilmesi

	% (n)	Toplam hasta sayısı
Surfaktan kullanımı		
Var	21.2 (300)	1416
Yok	78.8 (1116)	
Apne varlığı		
Var	19.9 (305)	1530
Yok	80.1 (1225)	
Asidoz varlığı		
Var	13.6 (203)	1496
Yok	86.4 (1293)	
Sepsis varlığı		
Var	17.4 (267)	1538
Yok	82.6 (1271)	
Anemi varlığı		
Var	12.7 (187)	1475
Yok	87.3 (1288)	
Antenatal steroid kullanımı		
Var	23.4 (373)	1598
Yok	76.7 (1225)	
Eritropoietin kullanımı		
Var	1.5 (20)	1429
Yok	98.5 (1408)	

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %18.4'ünde (n=397) retinopati geliştiği, bu hastaların %76.3'ünün (n=303) evre 1, %14.4'ünün evre2 (n=57), %7.3'ünün evre 3

(n=29), %1.5'inin evre 4 (n=6) ve %0.5'inin evre 5 (n=2) olarak sınıflandırıldığı tespit edilmiştir (Şekil 20).



Şekil 20. Retinopati tespit edilen bebeklerin evrelere göre dağılımı

4.1. Doğum Haftası ile PR Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Çalışmada PR gelişen bebeklerdeki ortalama doğum haftası 31.69 ± 0.1 (25-36 hafta arası), PR gelişmeyen bebeklerde ortalama doğum haftası 33.18 ± 0.05 (27-36 hafta arası) olarak bulundu. Doğum haftası 28 hafta ve altında olan bebeklerdeki PR insidansı %47.5, 29-32 hafta arasında %29.1, 33-36 hafta arasında %10.6 olarak kaydedildi (Tablo 3). Bu grupların dağılımı karşılaştırıldı ve 32 hafta ve daha küçük doğum haftasının PR görülme oranını anlamlı olarak arttırdığı saptandı ($\chi^2 = 147.23$; $p = 0.001$). Grupların kendi aralarında yapılan ki kare testinde 28 hafta ve altı doğum

haftasına sahip bebeklerde daha sık PR geliştiği saptandı ($\chi^2=9.153$; $p=0.002$). 33 hafta ve sonrasında doğan bebeklerde diğer gruplara oranla PR gelişimi daha nadir saptandı ($\chi^2=115.101$; $p=0.001$).

Tablo 3. PR gelişen bebeklerin doğum haftasına göre sayısı

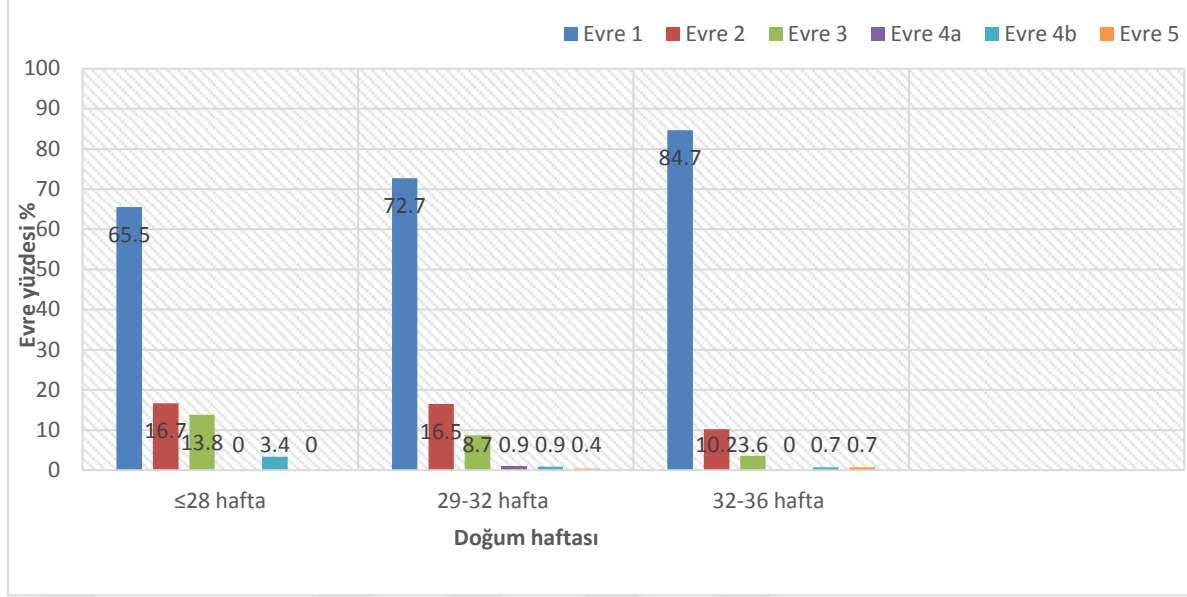
Doğum haftası	PR gelişen hasta sayısı		PR gelişmeyen hasta sayısı		Toplam
	n	%	n	%	
≤28 hafta	29	47.5	32	52.5	61
29-32 hafta	231	29.1	564	70.9	795
33-36 hafta	137	10.6	1159	89.4	1296

$\chi^2=147.23$; $p=0.001$

Tablo 4. Doğum haftasına göre PR evrelerinin görülme sıklığı

	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4a		Evre4b		Evre 5		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
≤28 hafta	19	65.5	5	16.7	4	13.8	0	0	1	3.4	0	0	29
29-32 hafta	168	72.7	38	16.5	20	8.7	2	0.9	2	0.9	1	0.4	231
33-36 hafta	116	84.7	14	10.2	5	3.6	0	0	1	0.7	1	0.7	137
Toplam	303		57		29		2		4		2		397

Tablo 4'e göre Evre 3 PR olan bebeklerin %82.7'sinin 32 hafta ve daha küçük doğum haftasında olduğu, Evre 4 ve Evre 5 olan bebeklerin ise %75'inin 32 hafta ve altında doğduğu görülmektedir. Tabloya göre 32 haftanın altında doğan bebeklerde PR gelişim sıklığı artmıştır.



Şekil 21.PR gelişen bebeklerin evrelerinin haftalara göre dağılımı

4.2. Doğum Ağırlığı ile PR Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

PR gelişen bebeklerde ortalama doğum ağırlığı 1690.61 ± 17.96 (1250-3240 gr arası) olup, PR gelişmeyen bebeklerde 2030.79 ± 11.17 (1250-4060 gr arası) gr olduğu saptanmıştır. 1250-1500 gr arasında doğum ağırlığı olanlarda PR görülme oranı %38.2 iken, 1501-2000 gr arasında doğum ağırlığı olanlarda bu oran %20.2 olarak saptandı. 2000 gr üzeri doğanlarda ise bu oran %7.8'di. Oranlardaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2 = 173.71$; $p=0.001$). Gruplar arası dağılım istatistiki olarak karşılaştırıldığında PR görülme oranının 1250-1500 g arası doğan bebeklerde en fazla ($\chi^2 = 46.308$; $p=0.001$), 2000 g üzeri doğan bebeklerde ise en az olduğu saptandı ($\chi^2 = 56.537$; $p=0.001$).

Tablo 5. Retinopati gelişen bebeklerin doğum ağırlığına göre sayısı

Doğum ağırlığı (g)	Retinopati gelişen hasta sayısı		Retinopati gelişmeyen hasta sayısı		Toplam
	n	%	N	%	
1250-1500	154	38.2	249	61.8	403
1501-2000	174	20.2	687	79.8	861
>2000	69	7.8	819	92.2	888

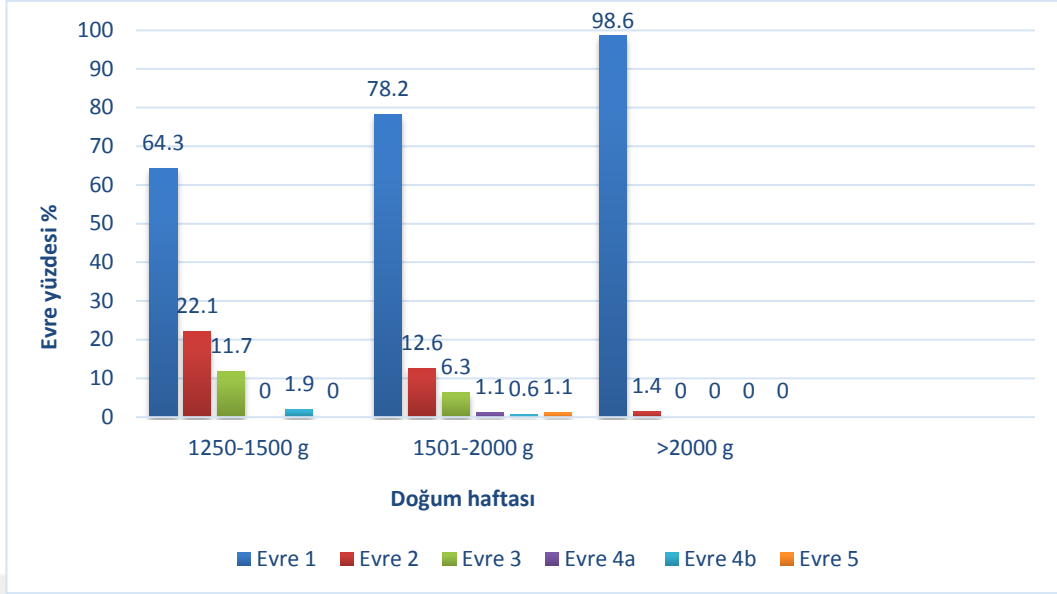
$$\chi^2 = 173.71; p = 0.001$$

Tablo 6'ya göre Evre 3 olan bebeklerin %62'sinin 1250-1500 gr aralığında olduğu, Evre 4 olanların %50'sinin 1250-1500 gr aralığında olduğu görüldü. Evre 5 PR gelişen 2 hasta 1500-2000 gr aralığındaydı. 2000 gr üzerinde ise eşik PR gelişen hasta saptanmadı. Yapılan istatistiksel karşılaştırmada (Kruskal Wallis testi), düşük doğum ağırlığının hastalığın ileri evreleri için anlamlı risk faktörü olduğu saptandı ($\chi^2 = 34.62; p < 0.001$).

Tablo 6. Doğum ağırlığına göre prematüre retinopati evrelerinin görülme sıklığı

	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4a		Evre 4b		Evre 5		Toplam n (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
1250-1500 g	99	64.3	34	22.1	18	11.7	0	0	3	1.9	0	0	154 (38.8)
1501-2000 g	136	78.2	22	12.6	11	6.3	2	1.1	1	0.6	2	1.1	174 (43.8)
>2000 g	68	98.6	1	1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	69 (17.4)
Toplam	303		57		29		2		4		2		397 (100)

$$\text{Kruskal Wallis testi, } \chi^2 = 34.62; p = 0.001$$



Şekil 22. Doğum ağırlığına göre evrelerin dağılımı

Türk Neonatoloji Derneği'nin PR rehberindeki tarama kriterlerinin (≤ 32 hafta veya ≤ 1500 gr) dışında kalan hasta sayımız 1198'di. Bu hastaların 102 tanesinde (%8.5) PR geliştiği saptandı. PR gelişen 102 hastanın 3 tanesinde (%2.94) eşik ve üzeri PR geliştiği saptandı. Bu 3 hastanın evreleri; evre 3, 4b ve 5'ti.

4.3. Risk Faktörleri

PR gelişen prematüre bebeklerde oksijen tedavi süresi 12.60 ± 0.7544 (n=323), PR gelişmeyen bebeklerde ise 8.354 ± 0.2788 (n=1294) olarak bulunmuş olup, istatistiksel analize göre aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 7).

PR gelişen prematüre bebeklerde ventilasyonda kalma süresi 3.32 ± 0.42 gün (n=313), PR gelişmeyen bebeklerde ise 1.80 ± 0.13 gün (n=1121) olarak bulunmuş olup, istatistiksel analize göre aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 7).

	Premature retinopati gelişen hasta sayısı	Premature retinopati gelişmeyen hasta sayısı	Median değer-max. gün	p† değeri
	Ort. ±SH	Ort. ±SH		
Oksijen tedavi süresi (gün)	12.60 ±0.75	8.354 ± 0.27	4-120	0.001
Ventilasyon süresi (gün)	3.32±0.42	1.80 ±0.13	0-85	0.001

Tablo 7. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerdeki oksijen tedavi süresi ve ventilasyon süresi

†Mann-Whitney U testi

Olası risk faktörlerinin PR gelişimi üzerine etkisi tek değişkenli analizde ki kare testi ile incelendiğinde, asidoz (p=0.02), sepsis (p=0.002), anemi (p<0.001), kan transfüzyonu (p=0.001), antenatal steroid kullanımı (p<0.001), surfaktan tedavisi (p=0.001) ve apnenin (p=0.02) ile PR gelişimi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; intraventricüler kanama (p=0.657) ve eritropoietin kullanımı (p=0.17) ile PR gelişimi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. PR gelişiminde etkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk Faktörleri	Bebek sayısı	PR gelişen	p† değeri
Asidoz varlığı	203	57	0.02
Sepsis varlığı	267	76	0.002
Anemi varlığı	187	61	0.001
Kan transfüzyonu	68	25	0.001
Antenatal steroid kullanımı	373	108	0.001
Eritropoietin kullanımı	20	7	0.17
Surfaktan kullanımı	300	88	0.001
Apne varlığı	305	80	0.021
İntraventriküler kanama	16	2	0.657

†Ki-kare testi

Prematüre bebeklerde, retinopati gelişme risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiş olup, Tablo 9'da özetlenmiştir. Asidoz , sepsis, anemi, kan transfüzyonu, ventilasyonda kalma süresinin uzunluğu, surfaktan tedavisi ve apnenin PR gelişimi açısından risk faktörü olmadığı bulunmuştur. Bunun yanında düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, antenatal steroid kullanımı ve uzun oksijen tedavi süresinin PR riskini arttırdığı görülmüştür.

Tablo 9. PR gelişen bebeklerin risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk Faktörleri	B değeri ve güven aralığı (%95CI)	p† değeri
Asidoz varlığı	0.36, 0.90-2.29	0.15
Sepsis varlığı	0.05, 0.69-1.60	0.81
Anemi varlığı	0, 0.65-1.53	0.974
Kan transfüzyonu	-0.54, 0.28-1.17	0.107
Antenatal steroid kullanımı	-1.66, 0.12-0.28	0.001
Surfaktan kullanımı	-0.34, 0.45-1.09	0.20
Apne varlığı	0.08, 0.71-1.64	0.741
Doğum haftası	-0.21, 0.73-0.88	0.001
Doğum ağırlığı	-0.001, 0.99-0.99	0.001
Ventilasyon süresi	0.009, 0.96-1.05	0.707
Oksijen tedavi süresi	0.02, 1.009-1.049	0.007

†Lojistik regresyon testi

4.4. Prematüre Retinopatili Bebeklerin Tedavilerinin Değerlendirilmesi

PR tanısı alan 379 hastanın 18'ine (%4.74) tedavi uygulanmıştır. Evre 3 PR gelişen 3 (%10.3) hastaya lazer fotokoagülasyon, 10 (%34.5) hastaya kriyoterapi, 4 (%13.8) hastaya ise intravitreal bevacizumab tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların doğum haftası ortalaması 30'du. Doğum haftası en büyük olan 33, en küçük olan ise 28 haftalıktı. Ortalama doğum ağırlığı 1462 g'dı ve doğum ağırlığı en büyük olan 1700 g, en küçük olan ise 1270 g doğmuştu.

Tablo 10. Prematür bebeklerin tedavilerinin doğum haftasına göre dağılımı

	≤28 hafta n(%)	29-32 hafta n(%)	33-36 hafta n(%)
Tedavi yok	59 (96.8)	782 (98.3)	1289 (99.8)
Lazer	0 (0)	3 (0.4)	0 (0)
Kriyo	1 (1.6)	7 (0.9)	3 (0.2)
Cerrahi	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serklaj	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enjeksiyon	1(1.6)	3 (0.4)	0 (0)
Toplam	61 (100)	795 (100)	1292 (100)

Tablo 11. Prematür bebeklerin tedavilerinin doğum ağırlığına göre dağılımı

	1250-1500 g n(%)	1501-2000 g n(%)	>2000 g n(%)
Tedavi yok	393 (97.5)	853 (99.1)	888 (100)
Lazer	3 (0.7)	0 (0)	0 (0)
Kriyo	5 (1.2)	6 (0.7)	0 (0)
Cerrahi	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serklaj	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enjeksiyon	2 (0.7)	2 (0.2)	0 (0)
Toplam	403 (100)	861 (100)	888 (100)

Evre 4a PR gelişen 2 hastanın doğum haftaları sırasıyla 30 ve 31 hafta, doğum ağırlıkları ise 1600 gr ve 1740 gr'dı. İki hastaya da ventilasyon uygulanmış olup hastalardan birinde apne ve sepsis, diğerinde ise anemi öyküsü vardı.

Evre 4b PR gelişen 1 hasta 28 haftalık ve 1300 gr doğmuş olup hasta yakınlarından detaylı anamnez alınamadı. Evre 4b olan 2 hasta 31 haftalık doğmuş olup doğum ağırlıkları 1440 ve 1450 gr'dı. Bu hastalardan birinde 4 gün ventilasyonda kalma ve asidoz diğerinde anemi, sepsis ve kan transfüzyonu öyküsü vardı. Evre 4b olan 4. ve son hasta 33 haftalık ve 1900 gr ağırlığında doğmuş olup, hasta yakınlarından yeterli anamnez alınamadı. Bu hastanın ilk muayene zamanı doğum sonrası 4. aydı.

Evre 5 PR gelişen 2 hastadan birincisi 30 haftalık, 1540 gr ağırlığında doğmuş olup, anamnezinde asidoz ve antenatal steroid kullanım öyküsü mevcuttu. Diğer evre 5 PR hastası 35 haftalık 1880 gr ağırlığında doğmuş olup, hastadan alınan anamnezde 5 gün ventilasyonda kalma, apne ve sepsis öyküsü mevcuttu. Evre 4 ve üzeri tüm hastalar merkezimizde PR cerrahisi yapılmadığı için dış merkeze sevk edildi. Evre 4a olan bir hasta ise kriyoterapi yapıldıktan sonra sevk edildi.

TARTIŞMA

Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ve neonatolojideki ilerlemelere paralel olarak çok düşük doğum haftalı bebeklerin de yaşatılabilmesi nedeniyle prematüre bebeklerin sayısı artmıştır. Bunun sonucu olarak ta PR insidansında ciddi bir artış görülmektedir (86).

Farklı ülkelerde farklı prematüre grupları üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda PR insidansı ile ilgili birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Aynı ülkede yapılan farklı çalışmalarda bile birbiriyle örtüşmeyen insidanslar bildirilmektedir (32, 87-89). Bu durum ülkelerin yenidoğan yoğun bakım servislerinin yeterliliğindeki farklılıklar ve sosyoekonomik koşulların her coğrafyada eşit kalitede olmamasıyla ilintili olabilir (24). Farklı sonuçların diğer bir sebebi prematüre bebeklere özgü farklı risk faktörlerinin mevcudiyeti de olabilir. Literatürde bildirilen ana risk faktörleri; düşük doğum haftası ve düşük doğum ağırlığı ile karakterize olan immatüredir (90).

Çalışmamızda doğum ağırlığına göre PR gelişimine bakıldığında 1250-1500 g arası bebeklerin %38.2'sinde, 1501-2000 g arası bebeklerin %20.2'sinde ve 2000 g üzeri bebeklerin %7.8'inde PR saptanmıştır. Türkiye'de Bas ve ark. (32) yaptığı, 15745 preterm hastanın verilerinin incelendiği çok merkezli çalışmada 1250g ve üzeri preterm bebeklerde herhangi bir evrede PR oranı %18.78 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 1250-1500 g arasıdoğan bebeklerde bu oran %29.3, 1501-2000 g arası %14.5, 2000 g üzerinde ise %0.7 olarak rapor edilmiştir. Yine Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada 1250 g üzeri doğan bebeklerde herhangi bir evrede PR oranı %23.7, 1250-1500 g arası %38.5, 1500 g'dan büyüklerde ise %12.6 olarak bildirilmiştir (88). ABD'de yapılan bir çalışmada 1996-2000 yılları arası 15691 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada 1200-1500 g arası PR insidansı %8.1, 1500-2000 g arası %3.9 ve 2000 g üzeri PR insidansı %2.3 olarak kaydedilmiştir (26). Bu çalışmadaki PR oranlarımız Türkiye'den Bas ve ark. ile Altunbaş ve ark.'nın sonuçları ile benzerlik göstermektedir (32, 88). Ancak ABD'den bildirilen oranlara göre PR oranlarımız daha yüksektir. Bu sonuç gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki PR insidansının farklılığını ortaya koyar nitelikte gibi görünmektedir. Bu

analizlerin sonucu doğum ağırlığı ile PR insidansı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi doğum ağırlığı arttıkça PR insidansı azalmıştır.

Çalışmamızda PR'li bebeklerin evre dağılımına bakıldığında evre 1'de 303 bebek (%76.3), evre 2'de 57 bebek (%14.4), evre 3'te 29 bebek (%7.3), evre 4'te 6 bebek (%1.5) ve evre 5'te 2 bebeğin (%0.5) olduğu görülmüştür. Palmer ve ark. 1250 g ve altı doğan retinopatili bebeklerin %25.2'sinin evre 1, %21.2'sinin evre 2, %18.3'nün evre 3, %35.3'nün evre 4 ve 5 olduğunu bildirmişlerdir (55). Altunbaş ve ark. ise bu oranları sırayla % 36, % 28, %32 ve % 4 olarak bildirmişlerdir (88). Sarıkabadayı ve ark. yaptığı çalışmada 1250 g üzeri bebeklerde evre 2 ve 1 PR oranı %13 evre 3 ve üzeri PR oranı ise %0.1 olarak bildirmişlerdir (89). Palmer ve ark. çalışmasında bildirilen yüksek evre 4-5 insidansı çalışmaya alınma kriterinde üst sınırın 1250 g olmasıyla açıklanabilir (55).

Düşük doğum haftasının PR insidansı arttırdığı gösteren birçok çalışma mevcuttur. ETROP çalışmasında PR insidansı 27 hafta ve altında doğan bebekler için %89, 28-31 hafta arası bebeklerde %51, 32 hafta ve üzerinde ise %14.2 olarak raporlanmıştır (19). Türkiye'de Bas ve ark. 28 hafta ve altı bebeklerde PR insidansını %52.8, 29-32 hafta arasında %27.6, 32 haftadan büyüklerde ise %13.3 olarak bildirmiştir (32). Gültan ve ark. (90) doğum haftası 36 ve altında olan 205 bebeği inceledikleri çalışmalarında, PR görülme oranını 28 hafta altında %40, 29-32 haftalık bebeklerde %13, 33 hafta ve üzerinde doğan bebeklerde ise %2 olarak bildirmişlerdir. Özcan ve ark. (33) PR sıklığını 29 haftanın altında %16, 30-33 hafta arasında %17, 34-37 hafta arasında %6 olarak bulmuştur. Yaman ve ark. (91) ise 28 haftanın altındaki bebeklerde %25, 29 haftanın üzerindeki bebeklerde ise %1.3 oranında PR saptamışlardır. Bizim çalışmamızda 28 hafta ve altı bebeklerde bu oran %47.5, 29-32 hafta arasında %29.1 ve 32 haftadan büyüklerde ise %10.6'dır. Yaman ve ark.'nın yaptığı çalışmada doğum haftasının küçüklüğünün istatistiksel olarak en anlamlı faktörlerden biri olduğu saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda da gebelik haftasının düşüklüğü bir risk faktörü olarak bulunmuş, gebelik haftası arttıkça PR insidansı azalmıştır.

Eşik hastalık oranı ülkeden ülkeye, merkezden merkeze değişebilmektedir. 1250 g ve üzeri bebeklerin dahil edildiği ETROP çalışmasında, 6998 bebekten 856'sında (% 12.2) eşik ve daha ciddi PR geliştiği bildirilmiştir (92). CRYO-ROP çalışmasında da 1250 g ve üzeri bebekler çalışmaya alınmış ve eşik hastalık oranı %6, eşik öncesi hastalık oranı %17.6 olarak bildirilmiştir (55). Türkiye'de Bas ve ark. eşik hastalık oranını %5 olarak bildirmişlerdir (32). 2000-2010 yılları arası Pubmed kayıtlarının incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, Türkiye'deki ileri evre PR (evre 3 ve üzeri) insidansının %0.6-24.7 (ortalama %9.3) arasında olduğu belirtilmiştir (93). Bizim çalışmamızda eşik ve üzeri PR oranı %1.7 olarak bulunmuştur.

1250 gr ve üzeri doğumlarda eşik ve daha ağır PR gelişme oranlarına bakıldığında Bas ve ark. (32) 124 bebeği değerlendirmişlerdir. Bu bebeklerden 1250-1500 g arası 83 bebek (%2.4), 1501-2000 g arası 37 bebek (%0.6) ve 2000 g üzerinde 4 bebek (%0.4) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 1250 g ve üzeri 37 bebekte eşik ve üzeri hastalık tespit edilmiştir. Bizim bebeklerimizde doğum ağırlıklarına göre dağılım yapıldığında bu oranlar 1250-1500 g arası 21 bebek (%5.2), 1501-2000 g arası 16 bebek (%1.8) olarak bulunmuştur. 2000 g üzerinde ileri evre PR saptanmamıştır. Bas ve ark. ile bizim çalışmamızın sonuçları karşılaştırıldığında, 1250-2000 g arası eşik ve üzeri hastalık görülme oranı bizim çalışmamızda biraz daha yüksek olarak görülmüştür. 2000 g üzeri herhangi bir bebeğimizde PR saptanmamışken Bas ve ark.'da bu oran %0.4'tür. Ziylan ve ark. (94) doğum ağırlıkları 1500-2000 g arası değişen 240 bebeği inceledikleri çalışmalarında 6 bebekte (%2) eşik hastalık ve üstünde PR bildirilmiştir. Bu üç çalışmadaki oransal farklılıklar serilerdeki hasta sayılarının farklılığı ile açıklanabilir olmakla beraber aynı ülkeden farklı insidansların verilebileceğini göstermesi bakımından dikkat çekicidir. Bu sonuçlar aynı ülkenin farklı bölgelerinde risk faktörlerinin farklı olabileceğinin bir göstergesi olarak ta düşünülebilir. Ülkeler kendi PR tarama protokollerini oluştururken bu insidans farklılıklarını göz önünde bulundurulması gerekebilir.

Doğum haftalarına göre bakıldığında ETROP grubu PR gelişen hastalarda eşik ve daha şiddetli PR insidansını 27 hafta ve altında % 84.9, 28-31 haftalar

arasında %14.8, 32 hafta ve üstünde %0.2 oranında bildirmiştir (92). Ülkemizde Bas ve ark. (32) eşik ve daha şiddetli PR oranlarını ≤ 28 hafta için %15.1, 29-32 hafta için %2.6 ve >32 hafta için %0.4 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda oranlar sırasıyla 28 hafta ve altında %8.1, 29-32 hafta arasında %3.1 ve 32 hafta üzerinde %0.5 olarak bulunmuştur. 28 hafta altındaki oranlarımızın düşük olma sebebi 1250 g altı doğum ağırlıklı bebekleri çalışmaya dahil etmememiz olabilir. ETROP sonuçları ile bizim çalışma sonuçlarımız karşılaştırıldığında eşik hastalık gelişim oranının bizim çalışmamızda daha düşük olmasının sebebi baz alınan doğum ağırlığının bizim çalışmamızda daha yüksek olması, tarama protokolüne dahil edilen hasta grubunun daha geniş olması ile açıklanabilir. Gilbert ve ark. ileri evre PR (evre 3 ve üzeri) gelişen bebeklerde ortalama doğum haftasının gelişmiş ülkelerde 25.5 hafta ve gelişmemiş ülkelerde 26-33 hafta, ortalama doğum ağırlığının ise gelişmiş ülkelerde 750 gr, gelişmemiş ülkelerde 903-1525 gr olduğunu bildirmiştir (95). Bizim çalışmamızda eşik PR gelişen bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1462 g (min=1270, max=1700), ortalama doğum haftası ise 30 hafta olarak tespit edilmiştir (min=28, max=33). Bu oranların gelişmekte olan ülkelere yakını olduğu görülmektedir.

Amerikan Çocuk Hastalıkları Akademisi, Amerikan Göz Hastalıkları Akademisi ve Amerikan Çocuk Göz Hastalıkları ve Şaşılık Cemiyeti'nin 2013 yılında PR tarama kriterlerinde yaptığı düzeltmeye göre doğum haftası (≤ 30), doğum ağırlığı (<1500 gr) veya klinik seyri kötü olan bebeklerin taranmasını önermiştir (70). Bu protokolün tüm dünyada uygulanabilirliği tartışmalıdır. Ülkemizde genel olarak PR tarama kriteri olarak belirlenen doğum ağırlığı ve haftalarına bakıldığında, bu değerlerin yurtdışında kullanılan standart tarama protokollerine göre daha büyük olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2'si 32 hafta, 2'si 33 hafta ve 3'ü 34 hafta doğum haftasına sahip, ortalama doğum ağırlığı 1857 gr olup eşik hastalık geliştiren 7 bebek bildirilmiştir (96). Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği 2016 yılında yayınlanan Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi'ne göre Türkiye koşullarında ve ulusal çalışmaların ışığında gestasyonel yaş seçiminin Amerikan Çocuk Hastalıkları Akademisi, Amerikan Göz Hastalıkları Akademisi'nin 2006 yılı önerilerinde olduğu gibi 32 hafta ve altı doğan tüm bebeklerin taranması uygun görünmektedir (69). Aynı rehber hastaların ilk

oftalmolojik muayenesi gestasyonel yaşı 27 haftadan küçük olan bebeklerde 30-31. haftalarda 27 hafta ve üzeri doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılması gerektiğini belirtmektedir. Gebelik yaşı 32 hafta ve altı veya doğum ağırlığı 1500 g altı doğan tüm bebekler ile gestasyonel yaşı 32 hafta üzeri veya doğum ağırlığı 1500 g üzeri olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü preterm bebeklerin taranması uygundur şeklinde tarama kriterleri belirlenmiştir (69). Ancak bu çalışma kriterleri belirlerken yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım kalitesinin üniteden üniteye değişkenlik gösterebileceği ve ünitelerin kendi hasta grubunu içeren epidemiyolojik verilerinin ışığında doğum ağırlığı ve gebelik yaşı gibi temel risk faktörlerine göre her ünitenin kendi PR tarama üst sınırlarını belirlemesi gerektiği özellikle vurgulanmıştır. Bu öneri bir noktada bizim çalışmamızın da amacını vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda da tedavi gerektiren 12 hasta doğum haftası ve ağırlığı bakımından ABD tarama kriterlerinin dışında kalmaktadır. Ayrıca 3 hasta da Türk Neonatoloji Derneği'nin tarama kriterlerinin dışındadır. Biz çalışmamızda risk faktörlerini özellikle de yüksek doğum ağırlıklı bebeklerde belirlemek suretiyle ülkemiz koşullarına uygun tarama kriterleri oluşturmaya katkıda bulunmayı amaçlamış bulunmaktayız. Çünkü gelişmekte olan diğer ülkelerde de benzer sorunlar yaşanmaktadır. Örneğin İran'da yapılan OMAN çalışmasında (≤ 3000 g ve ≤ 37 hafta bebeklerin tarandığı) tedavi edilmesi gereken PR hastalarının %8'inin ABD tarama kriterlerinin dışında kaldığı belirtilmiş ve İran için tarama kriterlerinin ≤ 32 hafta ve ≤ 2000 g olması önerilmiştir (10). Bu verilere göre ülkeler kendi gelişmişlik indekslerine göre tarama kriterleri oluşturmalıdır. Ancak gelişmekte olan ülkeler tarama kriterlerini genişletip taradıkları bebek sayılarını arttırdığında, bu artışın ülke ekonomisine getireceği mali yük, bu ülkelerin karşı karşıya kalacağı diğer bir problem olarak akılda tutulmalıdır.

Oksijen tedavisi PR tarihçesinde en çok suçlanan risk faktörlerinden birisidir. Bebeğin erken doğumuyla beraber maruz kaldığı yüksek oksijen düzeylerinin retina vaskülarizasyonunu bozduğu bilinmektedir. Patz ve ark. yüksek düzeyde (%65-70) oksijen verilen bebeklerde %60 oranında, düşük düzeyde (%40) oksijen verilen bebeklerde ise %6 oranında PR geliştiğini bildirmiştir (97). Kinsey ve ark. ise oksijen tedavisinin PR gelişimi üzerine etkisi olduğunu gösterememiştir (14). Flynn ise

çalışmasında monitörizasyon yapılarak oksijen verilen bebeklerle monitörizasyon yapılmadan verilen bebekleri karşılaştırmış ve PR insidanslarının anlamlı farklılık göstermediğini belirtmiştir (17). Bugün oksijen takviyesi PR'nin risk faktörleri arasında yer almasına rağmen, oksijen tedavisinin hangi bebeklerde hangi konsantrasyonda ve ne sürede verilince PR üzerinde etkili olacağı konusunda konsensusa varılamamıştır. Bizim çalışmamızda oksijen tedavi süresinin PR gelişimi için risk faktörü olduğu sonucu hem tek değişkenli hem çoklu lojistik regresyon analizinde ortaya çıkmıştır ($p<0001$). Bu sonuçların ışığında, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde verilen oksijen tedavi süresinin uzatılmasının bu bebekler için PR gelişimi açısından bir risk faktörü oluşturabileceği düşünülebilir.

Anneye antenatal steroid kullanımının özellikle de 34. doğum haftasından önce kullanımının fetal mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir . Shah ve ark. (98) yaptıkları çalışmada antenatal steroid kullanımı ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki saptayamamıştır. Blair ve ark. (99) yaptıkları çalışmada ise antenatal steroid uygulamasının PR insidansını azalttığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda annesine antenatal steroid uygulanan bebeklerde PR görülme sıklığı anlamlı olarak artmıştır. Antenatal steroidin jinekologlar tarafından 34. gebelik haftasından önce doğan pretermlere akciğer matürasyonu için kullanıldığı düşünüldüğünde bu durum antenatal steroid kullanılan bebeklerin kullanılmayanlara oranla daha küçük doğum haftasına sahip olması ile de açıklanabilir (100).

PR gelişiminde birçok risk faktörü araştırılmış olmakla birlikte doğum haftası ve doğum ağırlığı en temel risk faktörleri olarak belirtilmektedir. Bu temel risk faktörlerine ek olarak tartışılan risk faktörleri oksijen ve ventilatör tedavisi dışında; sepsis, hiperkapni, asidoz, anemi, intraventriküler hemoraji, transfüzyon, sürfaktan tedavisi ve çoğul gebelik olarak sayılabilir (64, 101). Ancak bunlardan hangisinin diğerlerinden bağımsız olarak retinopatiye yol açtığı bilinmemektedir. Burada asıl sorun bebeklere ait bilgilerin kayıt edilmesi, toplanması ve analiz edilmesindeki zorluklardır. Çünkü başka hastalıkları da bulunan bu bebeklerin genel durumları her an değişebilmektedir. Ayrıca risk faktörlerinin birçoğu eş zamanlı olarak aynı bebekte bulunabilmektedir. Örneğin sepsisi bulunan bir bebeğin aynı anda asidozunun da bulunabileceği bilinmektedir. Buna rağmen asidozun PR gelişimi için

bağımsız bir risk faktörü olduğunu savunan yayınlar da mevcuttur (101). Ancak asidozun aynı zamanda retina damarlarında dilatasyona yol açıp böylece de retinaya gelen oksijeni arttırarak hiperoksiye bağlı retinopati riskini arttırabileceği, bu bebeklerde bağımsız bir risk faktörünü değerlendirmenin ne kadar güç olabileceğinin bir örneği olarak düşünülebilir. Bizim çalışmamızda, risk faktörleri tek değişkenli analizde incelendiğinde sürfaktan tedavisi, antenatal steroid tedavisi, ventilatör tedavisi, kan transfüzyonu, apne, asidoz, sepsis ve aneminin PR gelişimi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak tek değişkenli analizde anlamlı bulunan bu faktörler lojistik regresyon analizinde incelendiğinde PR gelişimi açısından anlamlı olarak bulunmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Hollstorm ve ark. (102) yaptıkları çalışmada tek değişkenli analizlerde sepsis ve PR arasında anlamlı ilişki bulmuş ancak çok değişkenli analizlerde anlamlı ilişki bulamamışlardır.

Ülkemizde gelişen teknolojiyle birlikte yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde daha çok sayıda, düşük doğum ağırlığı ve haftası olan prematüre bebekler yaşatılabilmektedir. Bu bebeklerden PR gelişenler erken dönemde taranıp gerekli görüldüğünde tedavi edilmelidir. Aksi takdirde ileri evre PR gelişen bebeklerde uygulanacak cerrahi seçeneklerin sonuçlarının yüz güldürücü olmaması ve maliyetinin yüksek olması göz önünde bulunması gereken faktörler olarak düşünülebilir. Prematüre bebekler risk faktörleri varlığında tarama programına alınmalı, erken tanı ve tedavi ile retinopatiye bağlı kalıcı görsel hasar oluşumu önlenmelidir. Batılı tarama programlarına uyulduğu takdirde bir kısım bebeğin atlanabileceği, bu sebeple gelişmekte olan ülkelerde farklı tarama kriterlerine ihtiyaç olduğu ve her ülkenin kendi tarama kriterlerini oluşturmasının gerekliliği PR tanı ve takibinde göz önünde bulundurulması gereken unsurlardır.

SONUÇLAR

2009-2016 yılları arası Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Prematüre Retinopatisi Departmanında doğum ağırlığı 1250 g ve altı olan 2152 preterm bebek incelendi.

- 1- Muayene edilen 2152 bebeğin 397'sinde (%18.4) herhangi bir evrede PR tespit edildi.
- 2- Çalışmada PR gelişen bebeklerdeki ortalama doğum haftası 31.69 ± 0.1 (min-max 25-36 hafta), ortalama doğum ağırlığı ise $1690,61 \pm 17.96$ g (min-max 1250-3240 gr) olarak saptandı.
- 3- PR gelişen hastaların %76.3 ünün (n=303) evre 1, %14.4'ünün evre 2 (n=57), %7.3'ünün evre 3 (n=29), %1.5'inin evre 4 (n=6) ve %0.5'inin evre 5 (n=2) olarak evrelendirildiği görüldü.
- 4- 2152 hastanın 37'sinde (%1.7) eşik hastalık ve daha şiddetli PR gelişti.
- 5- Eşik hastalık gelişen bebeklerin oranlarına bakıldığında 1250-1500 g arası 21 bebek (%5.2), 1501-2000 g arası 16 bebek (%1.8) olduğu görüldü. 2000 g üzerinde ileri evre PR saptanmadı.
- 6- Eşik hastalık geliştiren bebeklerin haftalarına bakıldığında 28 hafta ve altında % 8.1, 29-32 hafta arasında % 3.1 ve 33-36 hafta arasında %0.5 oranında bebek olduğu tespit edildi.
- 7- PR tanısı alan 379 hastanın 18'ine (%4.7) tedavi uygulanmıştır. Evre 3 PR gelişen 3 (%10.3) hastaya lazer fotokoagülasyon, 10 (%34.5) hastaya kriyoterapi, 4 (%13.8) hastaya ise intravitreal bevacizumab tedavisi uygulandı.
- 8- Tedavi uygulanan hastaların doğum haftası ortalaması 30 haftaydı. Doğum haftası en büyük olan 33, en küçük olan ise 28 haftalıktı. Ortalama doğum ağırlığı 1462 g idi, doğum ağırlığı en büyük olan 1700 g, en küçük olan ise 1270 g doğmuştu.

9- Evre 4 olan 6 hastadan doğum ağırlığı en yüksek olan 1900 g iken, en küçük olan 1300 g'dı.Evre 5 PR gelişen 2 hastadan 1'i 35 haftalık ve 1880 g doğmuştu. Diğer hasta ise 30 haftalık ve 1540 g idi.

10- Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan risk faktörleri lojistik regresyon ile değerlendirildiğinde düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, uzun oksijen tedavi süresi ve antenatal steroid kullanımı PR gelişimi için risk faktörü olduğu bulundu.



KAYNAKLAR

1. Foos R. Chronic retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1985;92:563-574.
2. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013;74:35–49.
3. WHO's mission for vision. *Afr Health* 1998;20:38.
4. Gilbert CE. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:4.
5. Blohme J, Bengtsson-Stigmar E, Tornqvist K. Visually impaired Swedish children. Longitudinal comparisons 1980–1999. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:416–420.
6. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats D. Childhood blindness. *J AAPOS* 1999;3:26–32.
7. Rahi JS, Cable N; British Childhood Visual Impairment Study Group. Severe visual impairment and blindness in children in the UK. *Lancet* 2003;362:359–365.
8. Kocur I, Kuchynka P, Rodny S, Barakova D, Schwartz E. Causes of severe visual impairment and blindness in children attending schools for the visually handicapped in the Czech Republic *Br. J Ophthalmol* 2001;85:1149–1152.
9. Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Gilbert C. Severe retinopathy of prematurity in big babies in India: history repeating itself? *Indian J Pediatr* 2009;76:801-4.
10. Roohipoor R, Karkhaneh R, Farahani A, Ebrahimiadib N, Modjtahedi B, Fotouhi A, Yaseri M, Khodabande A, Zarei M, Imani Fuladi M, Taheri A, Riazi Esfahani M, Loewenstein J. Retinopathy of prematurity screening criteria in Iran: new screening guidelines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F288–93.
11. Kavurt S, Yücel H, Hekimo E, Demirel N. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012;55:125-131.
12. Dikci S, Keskin H. Retinopathy of Prematurity: Results of a Two-Years Follow-Up. *Journal of Turgut Ozal Medical Center* 2014;21:173-176.

13. Terry, T. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens.1.Preliminary report. Am J Ophthalmol 1942; 25: 203-204.
14. Kinsey, V.E., Hemphill FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of cooperative study of retrolental fibroplasia. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1955; 59:15-24.
15. Palmer, Phelps D, Phelps, D.L., Spencer, R. Chapter 80- Retinopathy of Prematurity. Ed: Ryan SJ, Retina 2006: 1447-74.
16. Mc Namara J.A., Tasman W.S. Retinopathy of prematurity. Ophtalmology Clinics of North America 1990; 3:413-427.
17. Flynn JT. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. Trans Am Ophthalmol Soc 1983;81:549–591.
18. Tasman W. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol 1988; 106:471-479.
19. 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;121:1684-1696.
20. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. Retina 2008;28:831-838.
21. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. J AAPOS. 2012;16:501–7.
22. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants; studies on the prophylaxis of the disease; the use of alpha tocopheryl acetate. Am J Ophthalmol 1949;32:1631-1637.
23. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. Pediatrics 1990;86:405-412.

24. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997;350: 4-12.
25. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1686–1688.
26. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology* 2004;111:1317–1325.
27. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Mosfeghi DM. Incidence of Retinopathy of Prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009;148:451–8.
28. Sally LP, Andrew RW, Parul D, Michael JG, C KP. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *Br J Ophthalmol* 2015;99: 807-11.
29. Isaza G, Arora S, Bal M, Chaudhary V. Incidence of Retinopathy of Prematurity and Risk Factors Among Premature Infants at a Neonatal Intensive Care Unit in Canada. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013;50: 27-32.
30. Charan R, Dogra MR, Gupta A, Narang A. The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol* 1995;43:123–6.
31. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:195-204.
32. Bas AY, Koc E, Dilmen U. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1311–4.
33. Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H, Bavbek T, Toker E, Özek E. The incidence and risk factors that play role in development of retinopathy of prematurity in premature babies. *Ret-Vit* 2006;14:127-32.
34. Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1977;84:636-40.
35. Checchin D, Sennlaub F, Sirinyan M, Sirinyan M, Brault S, Zhu T, Hardy P. Hypercapnia prevents neovascularization via nitrate stress. *Free Radic Biol Med* 2006;40: 543-53.

36. Weidemann A, Krohne TU, Aguilar E, Kruhara T, Takeda N, Dorell M. Astrocyte hypoxic response is essential for pathological but not developmental angiogenesis of the retina. *Glia* 2010;58:1177-85.
37. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Eng J Med* 2011;17:364:603-615.
38. Vasantha HS, Kumar MD. Pathogenesis and Management of Retinopathy of Prematurity in Premature Infants. *Pediatr Neonatal Nurse Open J.*2015;2: 62-9.
39. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219–1228.
40. Young TL, Anthony DC, Pierce E, Foley E, Smith LE. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser treated retinopathy of prematurity. *J Aapos* 1997;1:105–110.
41. Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson K, Carlsson B, Niklasson A, Löfgist C. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112:1016–20.
42. Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW. Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev* 1986;13:37–46.
43. Smith LE, Shen W, Perruzzi C. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor, *Nature Med* 1999;5:1390–1395.
44. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics* 2006; 117:1930–38.
45. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1129–35.

46. Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, McMeel JW, Kazlauskas A, Rahimi N. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Am J Pathol* 2000;156:1337-44.
47. Suk KK, Dunbar JA, Liu A, Daher NS, Leng CK, Leng JK, Lim P, Weller S, Fayard E. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS* 2008;12: 233-8.
48. Shah N, Jadav P, Jean-Baptiste D, Weedon J, Cohen LM, Kim MR. The effect of recombinant human erythropoietin on the development of retinopathy of prematurity. *Am J Perinatol* 2010;27: 67-71.
49. Bolton DPG, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* 1974; 303:445-48.
50. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:106-10.
51. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J Perinatol* 2004; 24:164-68.
52. 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.
53. The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010; 99:978-92.
54. Regev RH, Lusky A, Dolfen T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003; 143:186-91.
55. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.
56. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998; 101:654-57.

57. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, Mostert M, Farina D, Gomirato G. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol* 2006; 26:23–30.
58. Chen M, Citil A, McCabe F. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2011; 99:125–32.
59. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2003; 23:186–94.
60. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999;104:514–18.
61. Glass P, Avery GB, Subramanian K. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985; 313:401-404.
62. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA. 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; 338:1572-1576.
63. Shastry BS. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *J Biomed Sci* 2010; 17:69.
64. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986; 102:1-6.
65. McColm JR, Fleck BW. Retinopathy of prematurity: causation. *Semin Neonatol* 2001; 6:453-460.
66. Brown DR, Milley JR, Ripepi UJ, Biglan AW. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child* 1987; 141:154-160.
67. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:991–9.

68. Rony G, M. Elena MP, Deborah K. Diagnosis of Plus Disease in Retinopathy of Prematurity Using Retinal Image multiScale Analysis Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 4734–4738.
69. Koç E, Bas A, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2016.
70. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. 2013;131:189-195.
71. Young, T. Topical mydriatics: The adverse effect of screening examinations for retinopathy of prematurity. Neo Previews 2003; 4:163-166.
72. Kumar H, Nainiwal S, Singha U, Azad R, Paul VK. Stress induced by screening for retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2002; 39:349-350.
73. Connolly BP. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome 2002;109(5):936-941
74. 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. 2002;109:928-934
75. Sasaki K, Yamashita Y, Maekawa T, Adachi T. Treatment of retinopathy of prematurity in active stage by cryocautery. Jpn J Ophthalmol 1976;20: 384-395
76. Nagata M, Kanerari S, Fukuda H, Suekane K. Photocoagulation for the treatment of the retinopathy of prematurity. Jpn J Clin Ophthalmol 1968;24: 419- 427.
77. McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: preliminary results. Arch Ophthalmol 1992;110: 1714-1716.

78. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:1628-1631.
79. Cerman E, Ozcan DO, Celiker H. Late clinical characteristics of infants with retinopathy of prematurity and treated with cryotherapy. *Int J Ophthalmol* 2016; 9(4): 567–571.
80. Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome 2001;132:76-80.
81. White JE, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome 1997;34:83-87.
82. Jandek C., Kellner U., Heimann H., Foerster MH. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP). *Ophthalmologie* 2005;102: 33–38.
83. Trese T. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1994; 101:23-26.
84. Mintz-Hittner HA, O'Malley RE, Kretzer FL. Long-term form identification vision after early, closed, lensectomy-vitreotomy for stage 5 retinopathy of prematurity *Ophthalmology*. 1997;104:454-459.
85. McNamara JM. Treatment of advanced stages of retinopathy of prematurity. *Duanes Ophthalmology JB Lippincott Company* 1993:6108.
86. Crofts B.J., King R., Johnson A. The contribution of low birth weight to severe vision loss in a geographically defined population. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:9-13
87. Kulaçođlu DN, Sertöz AD, Ateş O, Baykal O. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit* 2005;13:33-37.
88. Altunbaş HH, Kır N, Ovalı T, Dađođlu T. Prematüre retinopatisi: Klinik seyir ve risk faktörleri. *T Oft Gaz* 2002;32:286-290.
89. Sarikabadayi YU, Aydemir O, Ozen ZT, Aydemir C, Tok L, Oguz SS, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive

- care unit in Turkey: frequency and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol.* 2011; 18:269–74.
90. Gültan E, Kutluk S, Önder F, Arsan S, Kural G. Prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. *Ret-Vit* 1996;3:619-624.
91. Yaman A, Berk AT, Kaynak S. Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörlerinin incelenmesi. *MN Oftalmoloji* 2005;12:45-48
92. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: Findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
93. Ergenekon, E., Turan, Ö., Özdek, Ş., Hirfanoğlu, İ., Bozkaya, D., Önal, E., Türkyılmaz, C., Koç, E., Atalay, Y. Türkiye'de prematüre retinopatisi sıklığının durumu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010; 53:4-9.
94. Ziylan Ş, Serin DT, Çamurlu SE, İçağasıoğlu A. 1500 Gramın üstünde doğan prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişim sıklığı ve risk faktörleri ile ilişkisi. *MN Oftalmoloji* 2002;9:173-175.
95. Gilbert, C., Fielder, A., Gordillo, L., Quinn, G., Semiglia, R., Visintin, P., Zin, A.; International NO-ROP Group. Characteristics of babies with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115:518-525.
96. Basmak, H., Niyaz, L., Sahin, A., Erol, N., Gürsoy, H.H. Retinopathy of prematurity: screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010;20: 752-5
97. Patz A.:Oxygen studies in retrolental fibroplasia. *Am. J. Ophtalmol* 1953;36:1511-1552.
98. Shah, V.A., Yeo, C.L., Ling, Y.L., Ho, L.Y. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 169-178.
99. Blair BM, O'halloran HS, Pauly TH, Stevens JL. Decreased incidence of retinopathy of prematurity, 1995-1997. *J AAPOS* 2110;5:118-22.

100. McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, Segel S. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202 :544.e1-9.

101. Prendiville A, Schulenburg WE. Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1988;63:522-7

102. Holmström, G., Broberger, U., Thomassen, P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity-a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:204-207.

