

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



# PREMATÜRE RETİNOPATİSİ: RİSK FAKTÖRLERİ VE SENELER İÇİNDEKİ DEĞİŞİMİ

DR. ELİF DEDE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ZEKERİYYA MEHMET VURAL

İSTANBUL - 2019

## TEŞEKKÜR

*Tez hazırlık sürecinde ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, yenidoğan nosyonunu bize kazandıran, duruşuyla örnek olan tez hocam Prof. Dr. Mehmet Vural'a,*

*Prematüre retinopatisi polikliniği arşivini bana açan ve bilgisinden yararlandığım Prof. Dr. Sema Arvas'a ve göz arşivindeki çalışmalarım boyunca güler yüzlerini eksik etmeyen hemşire Eylem Kunt ve İsmihan Boydak'a*

*Cerrahpaşa Çocuk Kliniği'nin ülkemizde önemli bir yere gelmesini sağlayan ve hamurumuza Cerrahpaşa'dan büyük bir parça katan çok değerli hocalarıma,*

*Yenidoğan rotasyonumuz boyunca temel bilgi ve birikimimizi renklendiren Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi hocalarımız Prof. Dr. Yıldız Perç ve Prof. Dr. Mehmet Vural'a,*

*Yakın zamanda aramızdan ayrılan, yıllardır her sabah aynı saatte vizite başlayan, enerjisine her zaman hayran kaldığımız eski Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Arvas'a,*

*En zorlu anlarımızda yanımızda olan, her durumda bilgisini bizlerle paylaşan yan dal uzmanlarımıza,*

*Tez süresinde bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Uzm Dr. Sezgin Şahin'e,*

*Yenidoğanı bizlere sevdiren, havalimanından bile vizit yapmayı başaran, bundan sonra da ne zaman arasam yardım edeceğini bildiğim Uzm. Dr. Ersin Ulu'ya,*

*Gecemizi gündüzümüze katarken omuz omuza çalıştığımız, bazen beraber mutlu olup, bazen zorlukları göğüslediğimiz asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,*

*Tüm problemlerimize bir abla gibi yaklaşan kürsü sekreterlerimiz Türkan Ülkü, Sevim Yüce, Bircan Nembrut'a,*

*Cerrahpaşa'daki 11 yıllık eğitim hayatımın ilk 6 yılında yanımda olan, beni geliştiren, nerede olurlarsa olsunlar varlıklarını hep hissettiğim En Sevdiklerim'e (Dr. Dilara Ece Toprak, Dr. Ece Vural, Dr. Elif Gürdeniz, Dr. Kamile Özeren, Dr. Yasaman Adibnia),*

*Pediyatri eğitimim boyunca kazandığım en büyük hazine olan, her zaman yanımda olacaklarını bildiğim, canımdan öte Eş Kademlerime (Dr. Beste Akdeniz, Dr. Gülzar Alishbayli),*

*Son 1 yıldır hayatımdaki en güzel şey olan, şükür sebebim, yol arkadaşım Onur Ekşi'ye,*

*Beni bugüne getiren, desteğiyle hep yanımda olan, başarımdaki en büyük pay sahibi canım aileme (Annem Meral Dede, babam Selahattin Dede, ablam Ahu Dede, kardeşim Ayşe Dede)*

*Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum*

*Dr. Elif Dede*

*Eylül 2019*



## ÖZET

**GİRİŞ:** Prematüre Retinopatisi (PR); erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen, retinal damarlarının anormal proliferasyonuna bağlı oluşan vasküler bir hastalıktır.

**AMAÇ:** Çalışmamızın amacı; kliniğimizde izlenen prematürelere PR ve tedavi gerektiren PR sıklığını saptamak, PR gelişimindeki risk faktörlerini belirlemektir. Yıllar içinde değişen PR sıklığı ve risk faktörlerini belirlemek hedeflenmiştir.

**YÖNTEM VE GEREÇLER:** 2006-2011 ve 2014-2019 tarihleri arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen, <37 gestasyon haftasında (GH) doğmuş ve PR taraması yapılmış 670 bebeğin dosyaları incelenerek risk faktörleri ve PR muayene sonuçları kaydedildi. SPSS versiyon 22.0 kullanıldı.

**BULGULAR:** Hastaların %33.6'sında PR, %7'sinde tedavi gerektiren hastalık saptandı. PR gelişen bebeklerin, gelişmeyenlere göre ortalama GH ve doğum ağırlığı (DA) belirgin düşüktü. Tedavi gerektiren PR gelişen bebeklerin, tedavi edilmeyenlere göre ortalama GH ve DA anlamlı olarak düşüktü. Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, apne, hipoksi ve hiperkapni PR için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

İki farklı 5 yıllık döneme ayrılan hasta gruplarından; Grup B'de (2014-2019) PR ve tedavi gerektiren PR sıklığı, Grup A'dakinden (2006-2011) belirgin yüksekti. Grup B'deki ortalama GH, Grup A'daki ortalama GH'dan düşüktü. Grup B'deki erken membran rüptürü, mekanik ventilasyon, ventilasyon süresi, oksijen tedavi süresi, hiperkapni, sepsis, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, patent duktus arteriozus, fototerapi, eritrosit transfüzyonu, konvülziyon, hipoglisemi ve hipotiroidi oranları Grup A'ya göre artmıştı.

**SONUÇLAR:** PR; en önemli risk faktörleri erken doğum ve düşük doğum ağırlığı olan multifaktöriyel bir hastalıktır. PR'nin risk faktörlerinin saptanması ve bunların hastalık gelişimindeki rolünün aydınlatılması PR tarama ve takibi için yol gösterici olacaktır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Prematüre retinopatisi, risk faktörleri

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Retinopathy of Prematurity (ROP); is a vascular disease caused by abnormal proliferation of retinal vessels in preterm and low birth weight infants.

**AIM:** The aim of this study is to determine the frequency of ROP and treatment-requiring ROP in premature infants followed up in our clinic and to determine the risk factors for the development of ROP. Also we aim to determine the frequency and risk factors of PR that change in our clinic over the years.

**METHOD:** The files of 670 babies born <37 weeks of gestation and followed up in the Neonatal Intensive Care Unit of Cerrahpaşa Medical Faculty between 2006-2011 and 2014-2019 years were evaluated retrospectively for the presence of risk factors and ROP examination results were recorded. SPSS version 22.0 was applied.

**RESULTS:** 33.6% of babies developed ROP at various stages and 7% of them developed disease requiring treatment. The mean gestational age and mean birth weight of infants with ROP were significantly lower than those without ROP. The mean gestational age and mean birth weight were significantly lower in infants who developed ROP requiring treatment. In our study, premature birth, low birth weight, apnea, hypoxia and hypercapnia were found to be independent risk factors for ROP.

Patients were divided into two different 5-year periods; In Group B (2014-2019), the frequency of ROP and ROP requiring treatment was significantly higher than in Group A (2006-2011). The mean gestational age in Group B was lower than the mean gestational age in Group A. In Group B, the rates of premature rupture of membranes (PROM), mechanical ventilation, duration of ventilation, duration of oxygen treatment, hypercapnia, sepsis, necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage (IVH), patent ductus arteriosus (PDA), phototherapy, packed RBC transfusion, seizure, hypoglycemia and hypothyroidism were increased compared to Group A.

**CONCLUSION:** ROP is a multifactorial disease, main risk factors for it being premature birth and low birth weight. Identification of risk factors for ROP and discovery of pathophysiological mechanisms causing the disease is of utmost importance in development of ROP screening and follow up guidelines.

**KEYWORDS:** Retinopathy of prematurity, risk factors

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İİ.
ÖZET.....	İV.
ABSTRACT.....	V.
KISALTMALAR.....	Vİİİ.
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X.
TABLolar DİZİNİ .....	Xİ.
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1.
2. GENEL BİLGİLER.....	3.
2.1. TARİHÇE.....	3.
2.2. EPİDEMİYOLOJİ .....	4.
2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	8.
2.3.1. Normal Retina Gelişimi .....	8.
2.3.2. Patolojik Retina Gelişimi.....	9.
2.3.2.1.Faz 1 PR: Hiperoksi-vazoobliterasyon (Şekil 4 (B)) .....	9.
2.3.2.2.Faz 2 PR: Hipoksi-vazoproliferasyon (Şekil 4 (C)).....	10.
2.4. SINIFLANDIRMA .....	10.
2.4.1. Zon .....	10.
2.4.2. Yayılım derecesi.....	11.
2.4.3. Evre.....	11.
2.4.4. Artı hastalık.....	13.
2.4.5. Artı öncesi hastalık.....	13.
2.4.6. Agresif posterior prematüre retinopatisi (AP-ROP).....	14.
2.4.7. Eşik hastalık.....	14.
2.4.8. Eşik öncesi hastalık.....	14.
2.5. PREMATÜRE RETİNOPATİSİNİN KOMPLİKASYONLARI.....	14.

2.6. AYIRICI TANI.....	15.
2.7. RİSK FAKTÖRLERİ.....	16.
2.7.1. Oksijen.....	16.
2.7.2. Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı.....	16.
2.7.3. IGF-1 ve postnatal kilo artışı.....	17.
2.7.4. Hiperglisemi, insülin ve beslenme.....	18.
2.7.5. Diğer risk faktörleri.....	18.
2.8. Tarama ve izlem.....	20.
2.9. TEDAVİ.....	24.
2.9.1. Anti-VEGF ajanlar .....	26.
2.9.2. Kriyoterapi ve Lazer Tedavisi .....	27.
2.9.3. Cerrahi Tedaviler .....	28.
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29.
4. BULGULAR .....	33.
5. TARTIŞMA.....	46.
6. SONUÇLAR .....	66.
7. KAYNAKLAR.....	68.

## KISALTMALAR

AAO	: American Academy of Ophthalmology, Amerikan Oftalmoloji Akademisi
AAP	: American Academy of Pediatrics, Amerikan Pediatri Akademisi
AAPOS	: American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Strabismus Birliği
AP-ROP	: Agresif posterior prematüre retinopatisi
BEAT-ROP	: Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity Study, Bevacizumabın PR'nin Anjiojenik Etkisini Azaltması Çalışması
BOOST-II	: Benefits of Oxygen Saturation Targeting Study, Hedef Oksijen Satürasyonunun Yararları Çalışması
BPD	: Bronkopolmoner displazi
COT	: Canadian Oxygen Trial, Kanada Oksijen Çalışması
CRYO-ROP	: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study, Prematüre Retinopatisi için kriyoterapi çalışması
DA	: Doğum ağırlığı
EPO	: Eritropoietin
ETROP	: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study, Prematüre Retinopatisi için Erken Tedavi Çalışması
GH	: Gestasyonel hafta
gr	: gram
ICROP	: International Classification of Retinopathy of Prematurity, Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması
IGF-1	: Insuline-like Growth Factor 1, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGFBP-3	: Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3
IMV	: Intermittant Mandatory Ventilation, Aralıklı Zorunlu Ventilasyon
İVF	: In Vitro Fertilisation, İn Vitro Fertilizasyon



İVK	: İntraventriküler Kanama
LIGHT-ROP	: Light Reduction for Preventing Retinopathy of Prematurity Study, Prematüre Retinopatisini Önlemek için Işığı Azaltma Çalışması
MV	: Mekanik Ventilasyon
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PDA	: Patent Duktus Arteriosus
PaO2	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PaCO2	: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PR	: Prematüre Retinopatisi
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
RLF	: Retrolental Fibroplazi
SGA	: Gebelik yaşına göre 10. persantilin altında doğum ağırlığı
spO2	: Pulse oksimetre ile ölçölmüş oksijen satürasyonu
SUPPORT	: Surfactant, Positive Pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial Surfaktan, Pozitif Basınc ve Nabız Oksimetre Randomize Çalışması
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WINROP	: Weight, Insulin like growth factor-1, Neonatal, Retinopathy of Prematurity Study
YYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dünya Bankası tarafından 43 ülkede 15.000'in üzerinde kör çocuk üzerinde yapılan araştırma sonucuna göre körlük nedeni olarak PR yüzdeleri .....	6
Şekil 2. Bebek ölüm hızlarıyla PR sonucu oluşan yüzdeleri arasındaki ilişki .....	7
Şekil 3. Bebek ölüm oranlarına bağlı olarak PR sonucu gelişen körlük.....	7
Şekil 4. Prematüre Retinopatisinin progresyonu ve etiopatogenezi. ....	9
Şekil 5. Sağ ve sol göz retina zonlarının sınırları ve PR'nin yerleşimi ile yayılımını tanımlamak için kullanılan saat kadranları .....	11
Şekil 6. Prematüre retinopatisinin evreleri .....	12
Şekil 7. Artı hastalık. Normal retina (A) ile artı hastalık gelişen retinanın (B) görüntülenmesi. Posterior retina damarlarında artmış venöz dilatasyon ve arteriyoler kıvrım artışı mevcuttur.....	13
Şekil 8. ETROP' a göre tedavi edilmesi gereken (Tip 1 hastalık) ve izlenilmesi gereken (Tip 2 hastalık) Prematüre Retinopatisi. ....	25
Şekil 9. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen olguların gestasyonel hafta grafiği.....	36
Şekil 10. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen olguların doğum tartısı grafiği.....	36
Şekil 11. Grup A ve B olgularının gestasyonel hafta grafiği .....	40
Şekil 12. Grup A ve B olgularının doğum tartısı grafiği .....	40
Şekil 13. PR tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olguların gestasyonel hafta grafiği .....	41
Şekil 14. PR tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olguların doğum tartısı grafiği .....	41
Şekil 15. Grup A ve B'nin PR (+) ve tedavi ihtiyacı (+) olan gruplara göre karşılaştırılması.....	45
Şekil 16. Grup A ve B'nin PR evrelerine göre karşılaştırılması .....	45

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Gestasyon yaşına göre yapılması gereken ilk göz muayenesi zamanı.....	24
Tablo 2. Tüm olguların (n=670) gestasyonel hafta, doğum şekli, Apgar skorları, doğum tartısıyla ilgili değerleri.....	33
Tablo 3. Tüm olguların (n=670) çeşitli risk faktörleri açısından yüzdelerlik değerleri.....	34
Tablo 4. Tüm olguların (n=670) çeşitli risk faktörleri açısından yüzdelerlik değerleri.....	34
Tablo 5. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen olguların çeşitli risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 6. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen olguların çeşitli risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 7. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen olguların çeşitli risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 8. Risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli modellerde değerlendirilmesi.....	38
Tablo 9. Grup A ve Grup B'deki risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 10. Grup A ve Grup B'deki risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 11. Grup A ve Grup B'deki risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 12. PR tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olguların risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 13. PR tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olguların risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 14. PR tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olguların risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 15. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ortalamalarına göre ülkemiz ve yurtdışındaki çalışmalarda PR ve tedavi gerektiren PR sıklıklarının karşılaştırılması.....	51

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre Retinopatisi (PR); erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen, retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan vasküler bir hastalıktır. Erken doğumdan ötürü gelişimini tamamlamamış retina tam oksijen alamaz; vasküler şantlar, neovaskülarizasyon ve daha şiddetli olduğu durumlarda retina dekolmanı meydana gelir. Prematüre Retinopatisinin etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Oksijen tedavisi ve immatürite en önemli risk faktörlerindedir. Bunun yanında kan transfüzyonu, respiratuar distres sendromu (RDS) gelişimi, perinatal asfiksi, sepsis, intraventriküler kanama (İVK), apne atakları, asidoz gibi pek çok etken PR gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde neonatoloji alanındaki gelişmeler ve yardımcı üreme yöntemlerinin artması ileri derecede prematüre bebeklerin yaşamasına olanak sağlamıştır. Gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde PR halen çocukluk çağının en önemli, önlenebilir körlük nedenlerinden biridir. İlerleyici bir hastalık olan PR gelişimini etkileyen risk faktörlerinin iyi bilinmesi, risk faktörlerini taşıyan tüm prematüre bebeklerde, kalıcı görsel hasar oluşmasını önlemek için rutin tarama programı uygulanması, erken tanı ve tedavi ile körlük gelişiminin önlenmesi oldukça önemlidir (1,2).

PR takibi ve tedavisi, neonatolog, oftalmolojist ve yoğun bakım hemşiresinin sistematik olarak çalışmasını gerektiren bir ekip işidir. PR için ilk muayene zamanını ve bu ilk muayenedeki retinal bulgulara göre sonraki muayene aralıklarını belirleyen uygun bir tarama ve tedavi programı olmalıdır. İlk muayene PR bulguları saptanırsa, hastalığın şiddeti ve ilerleme hızına göre 1-3 haftada bir olacak şekilde izlem takvimi oluşturulur (3).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2013 önerilerine göre doğum ağırlığı (DA)  $\leq 1500$  gram ve/veya  $\leq 30$  hafta doğan bebekler ile gestasyon yaşı 30 haftadan büyük, doğum ağırlığı 1500–2000 gram olup klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (4). Bu tarama programının esas hedefi retina dekolmanı oluşmadan önce, tüm prematürelere içindeki lazer veya kriyoterapi ile tedavi edilebilen %10'luk dilimi saptamaktır (5). Yaygın olarak kullanılan tarama programları PR gelişimini çok ciddi oranda etkileyen postnatal klinik faktörlerini pek göz önünde bulundurmamaktadır. Bu risk faktörleri önemlidir; çünkü gestasyon haftası ve doğum ağırlığı iyi sayılabilecek yenidoğanlarda; yenidoğan yoğun bakım hizmeti daha kötü olan az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere göre daha ciddi PR görülür.

Bu nedenle tarama programlarının etkinliğini arttırmak için postnatal risk faktörlerin olabildiğince sistemle bütünleştirilmesi gerekmektedir (6).

PR durdurucu tedavide standart olarak lazer fotokoagülasyon kullanılır. Alternatif bir yöntem olarak anti-VEGF ajanları intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanır. İleri evre PR olgularında vitreoretinal cerrahi girişimler yapılır (3).

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerde retinopati sıklığını, risk faktörlerini ve tedavi sonuçlarını inceledik. PR risk faktörlerinin hastalığın gelişimi üzerine olan etkilerini ve tedavi başarısı ile olan ilişkisini saptamayı hedefledik. Kliniğimizde önceki yıllarda yapılan benzer bir çalışmayla PR nin yıllar içindeki değişimini ve yeni eklenen risk faktörlerini belirlemeyi, tedavi sonuçlarını karşılaştırmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

PR, ilk defa 1942 yılında, Terry tarafından prematüre bebeklerde lens gerisindeki skatrisyel hastalığın fark edilmesi üzerine tanımlanmıştır. İlk tanımlandığında skatris ve fibrozis dokusunun oluştuğu ileri formlar fark edilmesi nedeniyle retrolental fibroplazi (RLF) olarak adlandırılmıştır (7).

Dünya çapında PR ile ilgili 3 farklı epidemiy tanımlanmıştır. İlk epidemiy 1950'li yıllarda yaşanmış, 1943-1953 yıllarında A.B.D.'de yaklaşık 7000 bebekte prematür retinopatisi sonucu körlük gelişmiştir (8). Monitörize edilmeden yüksek oksijen kullanımının PR ile ilişkili olduğu 1951-1956 yılları arasındaki birçok çalışmada (Ashton ve ark, Lanman ve ark, Kinsey ve ark) ortaya konmuştur (9, 10, 11). Bunun üzerine oksijen kullanımında kısıtlamaya gidilmiş ve hastalık sıklığında azalma olmuştur. Ancak diğer yandan akciğer kaynaklı ve serebral hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite çok belirgin artmıştır (12, 13). Bu dönemde oksijen kısıtlaması sayesinde PR gelişimi önlenen her bebeğe karşılık hipoksiye bağlı hastalıklar nedeniyle 16 bebeğin öldüğü bildirmiştir (14).

İkinci PR epidemisi 1970-1980 yıllarında görülmüştür. İntravenöz sıvıların geliştirilmesi, transfüzyonun yaygınlaştırılması, ventilatörlerin devreye girmesi gibi yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmelerle birlikte çok daha fazla sayıda aşırı prematüre bebeklerin yaşatılması sağlanmıştır (15). Yine 1970'li yıllarda indirekt oflatmoskopun kullanıma girmesiyle daha hafif retinopatiler tespit edilebilmiş ve PR insidansı artmıştır. 1980 ve 1990'larda oksijen tedavisi, YYBÜ ışık düzeyi, E vitamini desteği ile ilgili bir sürü çalışma yapmış ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmiştir. Böylece PR'ye bağlı komplikasyonlar daha da azalmıştır. Retrolental fibroplazi bu dönemde PR olarak adlandırılmaya başlamıştır.

Geçtiğimiz 10 yılda, Latin Amerika, Doğu Avrupa, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Asya ülkeleri gibi orta gelir düzeyindeki ülkelerde üçüncü PR epidemisi yaşanmıştır. Bu epideminin olası nedenleri; yetersiz doğum öncesi takip oranlarının prematüre oranlarında artışa yol açması ve YYBÜ şartlarının düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılabilmesi sağlayacak düzeyde olması fakat morbiditeyi önleyecek nitelikte olmamasıdır (16, 17).

## 2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelindeki doğumların %10'u prematür olarak 37 gebelik haftasının altında gerçekleşir (18). Prematürite yenidoğan ölümlerinin en sık nedeni (19), 5 yaş altı çocuklarda ikinci en sık ölüm nedenidir (20).

Çalışma türlerinin tasarımı (multisentrik veya tek merkezli), dikkate alınan kriterler (retinopati evreleri) ve gestasyon yaşlarındaki farklılıkları nedeniyle PR insidanslarını karşılaştırmak oldukça güçtür. Amerika Birleşik Devletleri'nde bir nüfus çalışması olan Ulusal Hasta Yatış Örneği (NIS)'de 1997-2005 yılları arasındaki PR insidansı 34 milyon canlı doğumda 58722 (%0.17) olarak belirlendi. Yirmi sekiz günden fazla hastanede yatan yenidoğanlarda PR sıklığı %15 idi (21).

İngiltere'de yapılan EPICure (1995) çalışmasına göre 26 gebelik haftasının altındaki prematüre bebeklerin yaklaşık %15'i hayatında bir kez lazer veya kriyoterapi tedavisi aldı (22). Belçika'daki EpiBel (1999-2000) araştırmasında 27 gestasyonel haftanın altındaki yenidoğanlardaki evre 3 ve üzerinde saptanan PR sıklığı %25.5 (45/175) olarak bildirilmiştir (23). İsveç'te yapılan EXPRESS (2004-2007) çalışmasında 27 gestasyonel haftanın altındaki prematürelerin %34'ünde evre 2 nin üzerinde PR saptanmıştır (24). Norveç'te yapılan bir çalışmada 28 gestasyonel haftanın altındaki yenidoğanlarda herhangi bir evredeki PR insidansı %33 olarak tespit edildi (25). Avusturya ve Yeni Zelanda'da 29 gestasyonel haftanın altındaki yenidoğanlarla yapılan çalışmada şiddetli PR insidansı %10 olarak belirlenmiştir (26). Finlandiya'da 1000 gramın altındaki yenidoğanların dahil edildiği bir çalışmadaki şiddetli PR oranı sadece %5-10 olarak raporlanmıştır (27). Bu araştırmalarda görüldüğü gibi yenidoğan yoğun bakım uygulamaları benzer olan ülkelerde bile PR prevalansları farklılık göstermektedir. Bunun nedeni; çok erken gestasyonel haftada doğmuş ve yüksek PR riski taşıyan bebeklerin çalışmalardaki oranlarının farklılığı olarak değerlendirilebilir.

PR ile ilgili global olarak düşünüldüğünde iki önemli çalışma vardır: CRYO-ROP ve ETROP. Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü denetiminde, 1980'li yılların sonunda başlatılan, prospektif ve çok merkezli CRYO-ROP çalışmasında 1251g altında doğan 4099 hasta çalışmaya alınmış ve bu bebeklerin (bir veya iki gözünde) %65.8'inde herhangi bir evre PR saptanmıştır. Doğum ağırlığı 750 gramın altında olan yenidoğanların %90'ında PR saptanırken, doğum ağırlığı 750-999 gram arasında olanlarda %78 ve doğum ağırlığı 1000-1250 gram arasında olanlarda %47 oranında PR tespit edilmiştir. Bu çalışmada gebelik yaşı 27 hafta ve

altında olan yenidoğanların %83,4'ünde, gebelik yaşı 28-31 hafta olanların %55,3'ünde ve gebelik yaşı 31 haftadan büyük olanların %29,5'inde PR saptanmıştır (28).

Son 20 yıl içinde yapılan, prospektif ve çok merkezli, prematüre retinopatisinin erken tedavisi çalışmasında (ETROP) doğum ağırlığı 750 gramın altındaki prematürelerin %92,7'sinde, doğum ağırlığı 750-999 gram olan prematürelerin %75,8'inde ve doğum ağırlığı 1000-1250 gram olanların ise %43,7'sinde PR geliştiği saptanmıştır. Doğum ağırlığı 1250 gramdan az tüm prematürelere PR insidansı %68 olarak bildirilmiştir. Gebelik haftası 27 hafta ve altında olan prematürelere %89, gebelik haftası 28-31 hafta olanlarda %51,7 ve gebelik haftası 32 hafta ve üzerinde olan prematürelere PR sıklığı %14,2 olarak rapor edilmiştir (29, 30).

Türkiye'de PR ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en önemlisi; Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan 15745 yenidoğanın dahil edildiği, çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %8,2 olarak saptanmıştır. Gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde PR sıklığı %13,3 ve ileri evre PR %0,4 olarak bulunmuştur. Gebelik haftası 32 haftanın üzerindeki 20 yenidoğanda, doğum ağırlığı 1500 gramın üzerindeki 41 yenidoğanda ve doğum ağırlığı 2000 gramın üzerindeki 3 bebekte ileri evre PR bulunmuştur. Bu çalışma; gelişmiş ülkelere kıyasla ülkemizde DA ve GY daha büyük bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre PR geliştiğini ortaya koymuştur (31).

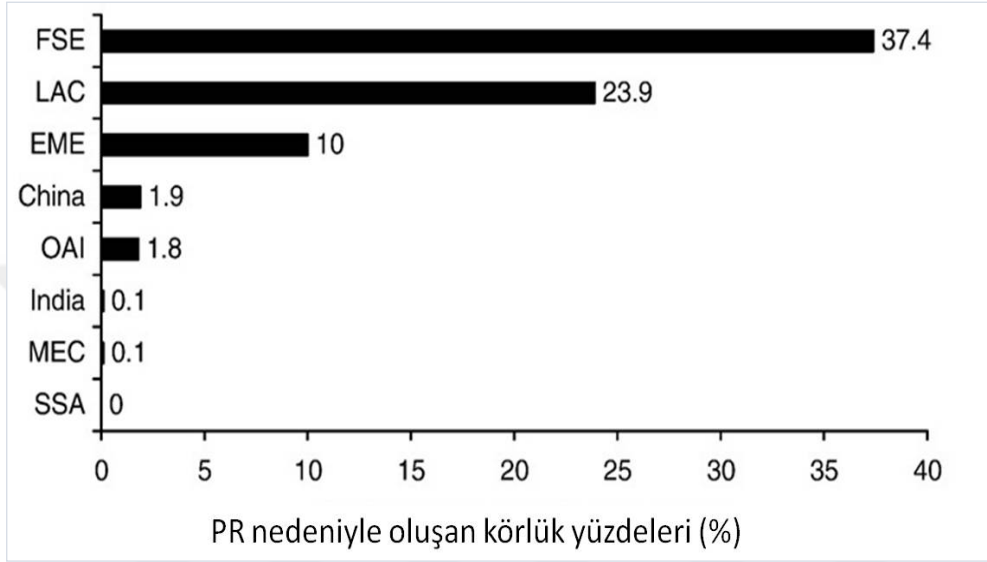
Ülkemizdeki diğer çalışmalarda; Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1379 prematürede PR sıklığı %23 olarak raporlanmıştır (32). Akman ve arkadaşları 801 prematür bebeğin %33,5'inde PR ve %6,5'inde tedavi gerektiren PR tespit edilmiştir (33). Özbek ve arkadaşlarının 179 prematürede yaptığı çalışmada %36,3 oranında herhangi bir evrede PR saptanmıştır (34). Esen ve arkadaşları muayene edilen 1250 bebeğin %8'inde tedavi gerektiren evrelerde PR rapor edilmiştir (35). Çetinkaya ve arkadaşlarının 208 prematüreye yaptığı tarama sonucunda %20 oranında çeşitli evrelerde PR saptanmıştır (36).

Şahin ve arkadaşlarının, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi YYBÜ'nde 2003-2013 yılları arasında 857 prematüre bebekte yaptığı çalışmada, 265 (%30.9) bebekte çeşitli evrelerde PR ve 57 bebekte (%6.7) tedavi gerektiren hastalık geliştiği saptandı. Bu çalışmada gebelik yaşı >32 hafta olan bebeklerin 44'inde (%12,1) ve DA >1500 gr olan bebeklerin 71'inde (%15) PR tespit edildi (37).

Son araştırmalar PR'nin Çin, Güneydoğu ve Güney Asya, Latin Amerika ve Doğu



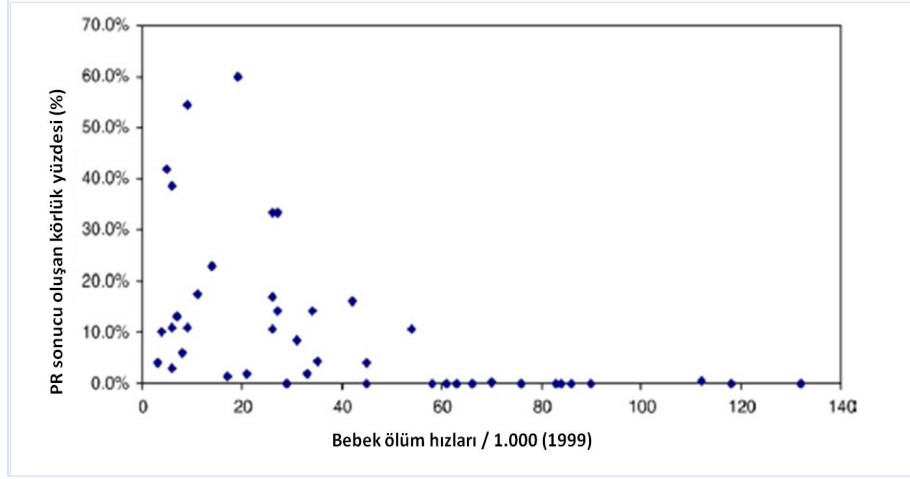
Avrupa'nın bazı bölgelerinde önemi giderek artan, önlenemez bir körlük nedeni olduğunu ortaya koydu (Şekil 1) (16, 38, 39). Görme engelliler okullarından elde edilen veriler ışığında; en yüksek oranda Latin Amerika'da olmak üzere, 15 yaşın altında en az 50.000 çocuğun PR nedeniyle kör kaldığı tahmin edilmektedir. 2010 yılında dünya genelinde PR'ne bağlı görme bozukluğu olan 257.000 kişinin olduğu tahmin edilmiş ve bu son global hastalık yükü olarak değerlendirilmiştir (40).



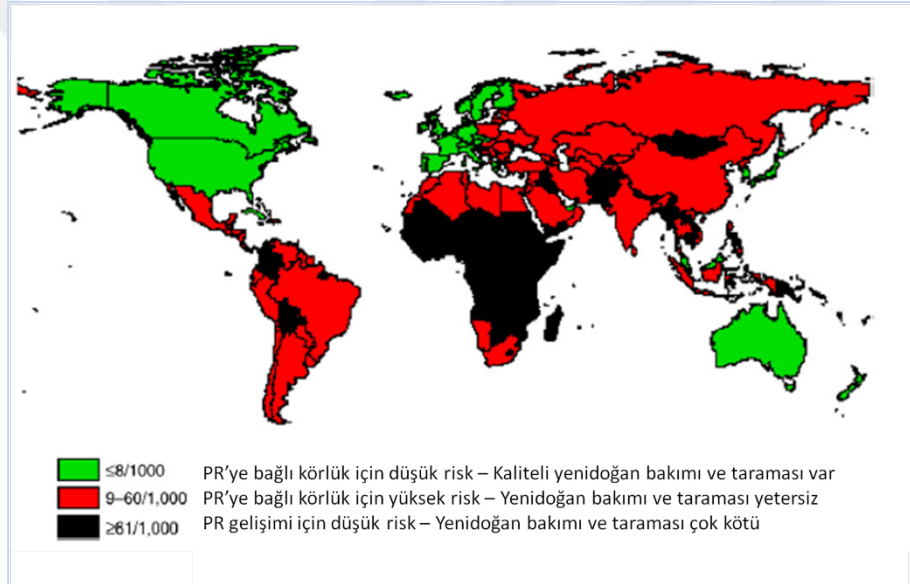
**Şekil 1. Dünya Bankası tarafından 43 ülkede 15.000'in üzerinde kör çocuk üzerinde yapılan araştırma sonucuna göre körlük nedeni olarak PR yüzdeleri**

(FSE: Former Socialist Economies (Eski sosyalist ülkeler), LAC: Latin America and the Caribbean (Latin Amerika ve Karayipler), EME: Established Market Economies (Gelişmiş Piyasa ekonomileri), OAI: Other Asia and Island (Diğer Asya ülkeleri ve adalar), MEC: Middle East Crescent (Orta Asya), SSA: Sub Saharan Africa (Kuzey Afrika bölgesi dışındaki Afrika kıtası)).

Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki PR'ye sahip bebeklerin özellikleri, gelişmiş ülkelere göre farklılık göstermektedir. Bu ülkelerde etkilenen bebekler daha yüksek gebelik haftasında ve daha yüksek doğum ağırlığındadır. Yine bu ülkelerde tedavi gerektiren PR oranı daha fazladır. Bu sonuçlar gelişmiş ülkelerde PR risk faktörlerinin daha iyi kontrol altına alındığını göstermiştir (17). Günümüzde görülen üçüncü epideminin altında yatan nedenler Gilbert ve arkadaşları tarafından incelenmiş, bebek ölüm hızlarına göre PR'ne bağlı körlük oranları karşılaştırılmıştır (Şekil 2 ve 3). Grafiklerde 3 farklı ülke grubu gösterilmektedir: Bebek ölüm hızları 60/1000 canlı doğumun üzerinde olan ülkelerde PR'ne bağlı körlük bir problem olarak saptanmamıştır. Bu ülkeler sıklıkla YYBÜ olmayan veya prematüre bebeklerin uzun süre yaşayamadığı, Kuzey Afrika bölgesi dışındaki Afrika kıtasında bulunan ülkelerdir. Gelişmiş ülkelerde bebek ölüm hızı çok düşüktür (<9/1000) ve PR'ye



**Şekil 2. Bebek ölüm hızlarıyla PR sonucu oluşan yüzdeleri arasındaki ilişki**



**Şekil 3. Bebek ölüm oranlarına bağlı olarak PR sonucu gelişen körlük**

ikincil körlük oranı oldukça azdır. Gelişmiş ülkelerdeki PR'e bağlı düşük körlük sıklığının nedenleri: Prematürite oranlarının göreceli olarak düşük olması, YYBÜ kalitesinin iyi olması, oksijen tedavisi alan bebeklerin iyi eğitilmiş hemşireler tarafından kontrollü monitörizasyonu, hastalığın oluştuğu anda saptanması ve tedavi olanaklarının yüksek olmasıdır. Üçüncü gruptaki ülkelerde bebek ölüm oranları 9-60/1000 canlı doğum aralığındadır. Bu grup ülkeler PR'ne bağlı körlüğün önemli bir nedeni olarak ortaya çıktığı ve üçüncü epideminin günümüzde görüldüğü ülkelerdir. Bu ülkelerin çoğunluğunu Latin Amerika, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Asya ülkeleri gibi orta gelirli ülkeler oluşturmaktadır. Türkiye de bu üçüncü epidemi açısından risk altındadır (16,17).

## 2.3. PATOFİZYOLOJİ

### 2.3.1. Normal Retinal Gelişimi

İntrauterin dönemde avasküler olan retina 16. gestasyonel haftaya kadar 6. gestasyonel haftada oluşmuş koroid damarlar tarafından beslenir. Retinanın vasküler gelişimi 16. gestasyonel haftada optik diskten başlayarak periferde doğru mezenkimal iğsi hücrelerin çoğalmasıyla oluşur. Retinanın nazal kısmının vaskülarizasyonu 32. gestasyonel haftada tamamlanırken temporal bölümün damarlanması 42. gestasyonel haftaya kadar devam eder (41).

İnsan retinasının vasküler kompleksi 5 tip hücreden meydana gelir: Vasküler endotel hücreler, astrositler, mikroglialar, perisitler ve 3 farklı hücre tipinin birleşimi (nitrik oksit sentaz üreten hücre, sinirsel P maddesi üreten hücre ve dopaminerjik amakrin hücre). Endotel ve mikroglial hücreler fetal gelişim sırasında çoğalır ve retinaya invaze olur. Glial fibriller asidik protein-immünreaktif astrositler vaskülogenezde etkilidirler. Bu astrositlerin çoğalmaları için endotel hücrelerinden gelen proliferatif faktörler gereklidir. Yine bu astrositler hipoksiye karşı oldukça duyarlıdır ve düşük oksijen saturasyonlarında VEGF salgılar. Böylece endotel hücrelerinin migrasyonunu, farklılaşması ve proliferasyonunu sağlar. (42).

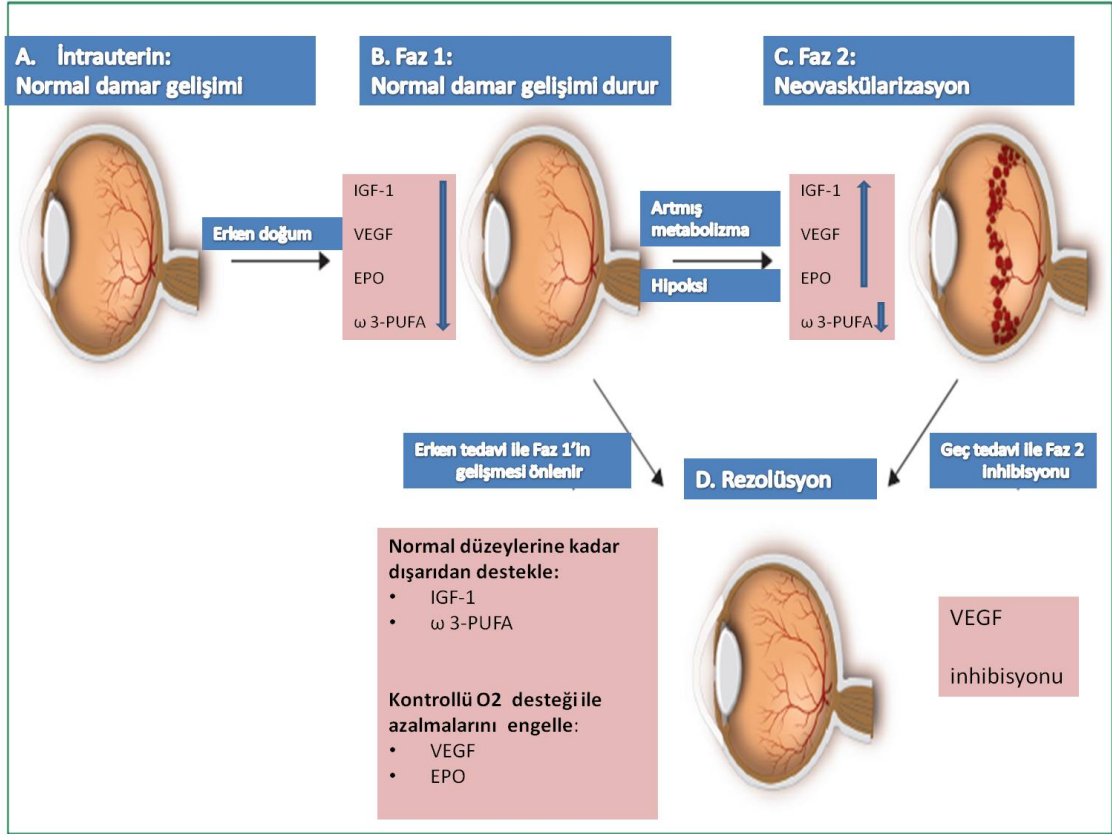
Damar gelişimi; vaskülogenez ve anjiogenez olmak üzere iki evreden oluşur. Vaskülogenez fazında santral retinadaki endotel prekürsör hücrelerden kan damarları denovo olarak oluşur. Anjiogenez fazında oluşan damarlardan tomurcuklanmayla yeni damarlar oluşur. Hipoksi VEGF salınımı için bir uyarandır ama vaskülogenez evresinde retina gelişimi için bir uyarıcı değildir (43).

Vaskülogenez fazı; 15-21. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir. Hiyaloid arterin adventisiasından kaynaklanan mezenşimal iğsi hücreler, optik diskten retina periferine ışınal tarzda göç eder. Bu hücreler gelişip endotel hücre kanalını oluşturur ve ora serrataya uzanarak bir örtü meydana getirir. Vaskülogenez hipoksiden bağımsızdır ancak VEGF ve sitokinlere (TNF, interlekinler vb) bağlı olarak gerçekleşir (43).

Anjiogenez fazı; 17-18. gestasyonel haftalarında başlar, 40. gestasyonel haftada tamamlanır. Retina vaskülarizasyonu her iki gözde simetrik olarak ilerler ve 32.gestasyonel haftada nazal ora serrataya ulaşır. Temporal bölgedeki damarlanma doğumdan sonraya kadar devam eder. Anjiogenez fazı VEGF bağımlıdır.

### 2.3.2. Patolojik Retinal Gelişim

PR prematürde normal retinal vasküler ve nöronal gelişiminin durması ve patolojik kompensatuvar mekanizmaların harekete geçmesi sonucu retinal damarların düzensiz şekilde oluşmasıdır. PR patofizyolojisi iki faz ile karakterizedir (Şekil 4).



**Şekil 4. Prematüre Retinopatisinin progresyonu ve etiyopatogenezi.**

(A) Intrauterin dönemde düşük oksijen konsantrasyonu ile normal damar gelişimi sağlanıyor. (B) Faz 1: Doğum ve postmenstrüel 30 hafta arası dönemdir. Anne karnında normalde sağlanan besin ve büyüme faktörlerinin kaybı ve hiperoksi sonucu damar gelişimi durur. Gelişen retinanın metabolik ihtiyacı arttığı için var olan damarlanma yetmez ve retinada hipoksik bir ortam oluşur. (C) Faz 2: Hipoksik kalan retina neovaskülarizasyonu uyaran VEGF ve EPO gibi oksijen-ilişkili büyüme faktörlerini salgılatır. Doğumdan sonra düzeyi düşük olan IGF-1 zamanla artarak VEGF salınımını daha da arttırır. (D) IGF-1 oranını intrauterin düzeylerine çıkararak ve fazla oksijeni kısıtlayıp VEGF'nin baskılanması önlenerek Faz 1 gelişimi engellenebilir ve PR gerileyebilir. Ya da Faz 2'de neovaskülarizasyon gelişmişse lazer veya antikor (örneğin bevacizumab) tedavisi ile VEGF baskılanarak PR'nin gerilemesi sağlanmış olur.

#### 2.3.2.1. Faz 1 PR: Hiperoksi-vazoobliterasyon (Şekil 4 (B))

Faz 1 postmenstrüel 30. haftaya kadar görülür. Bu fazda vasküler gelişimin durmasında hiperoksinin önemli bir rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (44). Retina damarları-

nın periferde doğru büyümesinde VEGF etkilidir. Fetüs intraruterin dönemde 22-24 mmHg oksijen basıncı altındayken, uterus dışında 70-90 mmHg civarında bir oksijen basıncına maruz kalır. Uterus dışı ortamın intrauterin ortama göreceli olarak yarattığı hiperoksi VEGF üretimini baskılar ve vasküler gelişimi durdurur. Hiperoksi vazokonstrüksiyona neden olmasının yanında VEGF ve EPO eksikliğine bağlı damarların involüsyonuna ve dolayısıyla vazobliterasyona neden olur (45). Bu fazda IGF-1 in düşük düzeyleri VEGF aktivitesini daha da azaltır; bu da periferik retinanın yetersiz kanlanmasına sebep olur. VEGF ve eritropoetin tekrar verilmesi bu fazın geri dönüşlü olduğunu göstermiştir (46).

### **2.3.2.2. Faz 2 PR: Hipoksi-vazoproliferasyon (Şekil 4 (C) )**

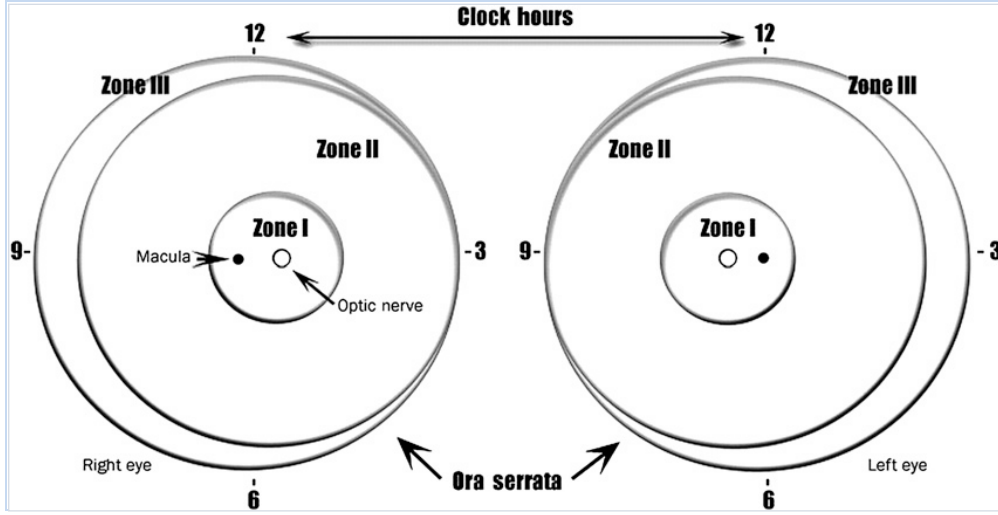
Faz 2 postmenstrüel 33. haftada başlar. Retina fetüsün büyümesiyle gelişimini devam ettirir. Ancak retina damarlanması bozulduğu ve metabolik aktivitesi arttığı için hipoksik hale gelir. Hipoksi VEGF, EPO, IGF-1 gibi faktörlerin salınımını uyarır. Artan VEGF düzeyi vasküler-avasküler retina bölgesinde arterio-venöz (AV) şantlara sebep olur (Evre 1 ve 2 PR). Evre 1 ve 2 geri dönüşümlüdür. VEGF miktarı daha da artarsa AV şantlar neovaskularizasyona dönüşür (Evre 3 PR). Bu evrede anti-VEGF tedavisiyle VEGF düzeyi azaltılır. Yine bu evrede laser ve kriyoterapi tedavileriyle avasküler retina haraplanarak VEGF düzeylerinin düşürülmesi amaçlanır. Retinopati tablosunun daha da ilerlemesi fibrovasküler proliferasyona, skar dokusunun oluşmasına ve retina dekolmanına sebep olabilir (Evre 4 ve 5 PR) (46, 47).

## **2.4. SINIFLANDIRMA**

PR sınıflandırması ilk kez 1984 yılında ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) komitesi tarafından oluşturulmuştur. Bu sınıflama 1987 yılında genişletilmiş ve en yaygın kullanılan sınıflama haline gelmiş (ICROP 2). Bu sınıflamada 3 değişken mevcuttur; zon, evre ve yayılım derecesi. Zon hastalığın tutulum bölgesini, evre şiddetini gösterir. Hastalığın tutulum oranı 30°'lik meridyenler (saat kadranı) şeklinde tanımlanmıştır (48). ICROP kriterleri retinal görüntüleme teknolojisindeki gelişmelerle birlikte 2005 yılında güncellenmiştir. Malign prognozu olan Agresif Posterior Prematür Retinopatisi (APROP), preplus hastalık terimleri bu güncellemede tanımlanmıştır.

### **2.4.1. Zon**

Hastalığın yerleşim durumunu bildirmek için retina, merkezi optik disk olan 3 adet konsantrik zona ayrılır (Şekil 5).



**Şekil 5. Sağ ve sol göz retina zonlarının sınırları ve PR'nin yerleşimi ile yayılımını tanımlamak için kullanılan saat kadrantları**

#### **Zon 1:**

Merkezi optik disk olan, retinanın en iç halkasıdır. Yarıçapı optik diskten makulaya olan uzaklığın iki katıdır.

#### **Zon 2:**

Zon1'in bittiği sınırdan dairesel olarak nazalde ora serrataya kadar uzanan bölümdür.

#### **Zon 3:**

Zon 2'nin bittiği yerden temporalde ora serrataya kadar uzanan hilal şeklindeki bölgedir. En son damarlanan alandır.

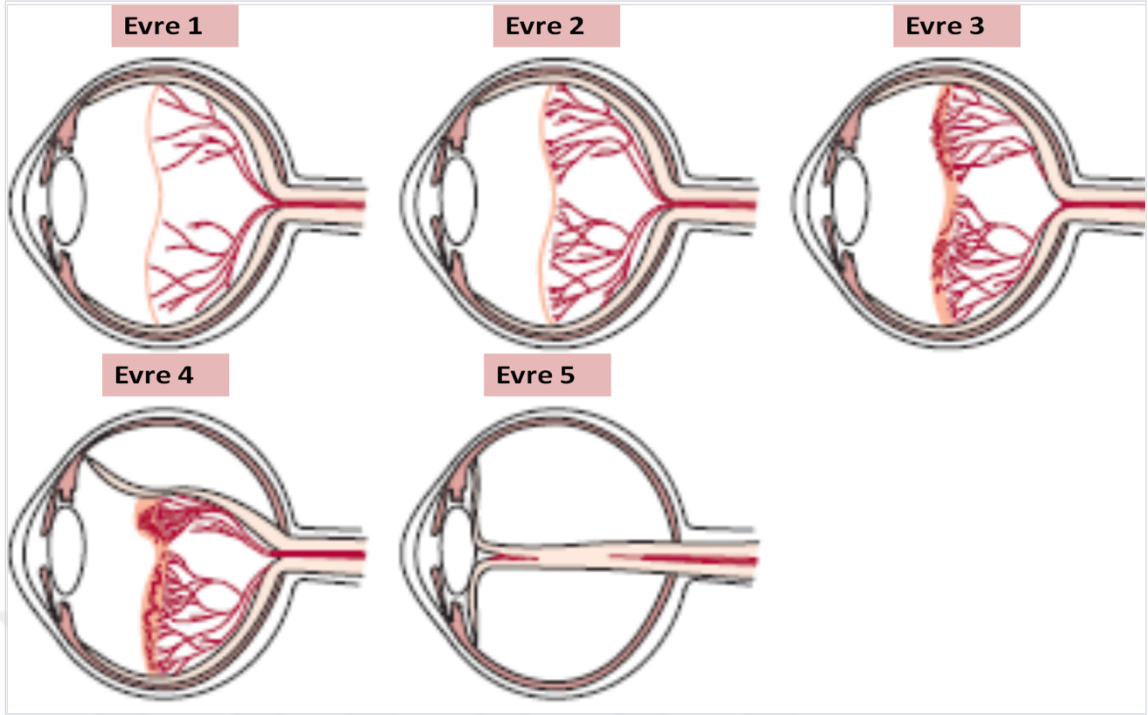
Damarlar tüm bölgelerde zone 2'ye varana kadar zon 1, zon 3'e varan kadar zon 2 olarak kabul edilmelidir. PR'nin tutulum alanından emin olunamadığında prognozu daha kötü olan daha düşük zon tercih edilmelidir.

#### **2.4.2. Yayılım Derecesi (Saat Kadranı)**

PR yayılım derecesi saat kadranı şeklinde, 30 derecelik bölgelerle gösterilmiştir. Örneğin sağ göz için; saat 12 süperior, saat 9 temporal, saat 3 nazal kadranı ifade eder.

#### **2.4.3. Evre**

Evreler PR'nin şiddetini gösterir ve vasküler proliferasyonun oranına göre ayrılmıştır (Şekil 6).



**Şekil 6. Prematüre retinopatisinin evreleri**

**Evre 0: PR yok**

İmmatür retina damarlarının herhangi bir demarkasyon hattı oluşturmadan sonlanmasıdır.

**Evre 1: (Demarkasyon Hattı)**

Retinal damarların anormal dallanmasıyla oluşan, vasküler retinayı avasküler retinadan ayıran beyazımsı bir çizgidir. Hastalığın ilk patognomik oftalmoskopik bulgusudur.

**Evre 2: (Ridge-Sırt)**

Evre 2 sırt ile karakterizedir. Sırt; demarkasyon hattının büyüyerek retina yüzeyine göre yükseklik ve genişlik oluşturduğu kısımdır. Sırt beyaz ya da pembe renktedir. Evre 2'de neovaskülarizasyon olabilir. Evre1 ve 2 hafif formlardır ve kendiliğinden gerileme eğilimindedirler.

**Evre 3: (Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon)**

Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonun veya neovaskülarizasyonun başlamasıdır. Evre 3'ün şiddeti; vitreusa doğru uzanan fibrovasküler proliferasyona göre hafif, orta, şiddetli olarak sınıflandırılır. Proliferasyon derecesi arttıkça daha kırmızı gözükür.



#### **Evre 4: (Parsiyel Retina Dekolmanı)**

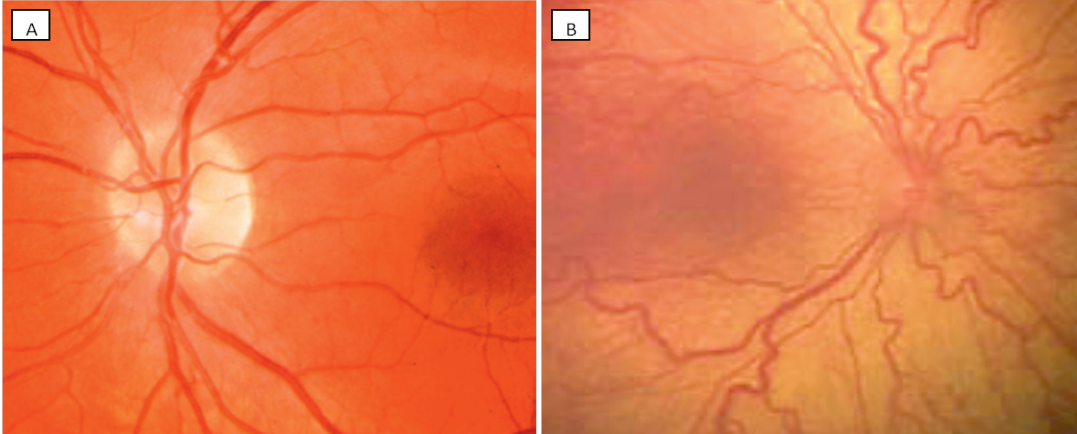
Bu evrenin en tipik özelliği; proliferasyon dokusundan traksiyon nedeniyle retina üzerine veya vitreus içine olan parsiyel retina dekolmanıdır. Evre 4 fovea tutulumuna göre iki gruba ayrılır; Evre 4a (Ekstrafoveal) ve Evre 4b (Foveal). Makula etkilenmediği için anatomik ve görsel açıdan daha iyi prognoza sahiptir. Evre 4b, Evre 4a ya göre daha kötü prognozludur.

#### **Evre 5: (Total Retina Dekolmanı)**

Retina dekolmanı genelde traksiyonel ve huni şeklindedir. Huninin ön ve arka bölümlerinin açık veya kapalı olmasına göre 4 gruba ayrılır. Ön ve arka uç açıksa konkav bir şekil alır, bu en sık görülen tiptir. Diğer tiplerinde ön açık-arka kapalı, ön kapalı-arka açık ve ön kapalı-arka kapalı olan dekolmanlardır. Dekolman tipini belirlemede ultrasonografi kullanılır.

#### **2.4.4. Artı Hastalık (Plus Hastalık)**

Retinanın posterior kutbunda arteriollerde tortuosite artışı ve venüllerde dilatasyon olması artı hastalık olarak tanımlanır. Vitreusta bulanıklık ve hemoraji, iris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonunda azalma bu hastalıktaki ek bulgulardır. Artı hastalık PR'nin kötü prognozlu olduğunu gösterir. Artı hastalık herhangi bir evrede görülebilir. Artı hastalık 'Plus Hastalık' olarak da bilinir ve evrelerin yanına konan + veya - işaretiyle gösterilir (49, 50).



Şekil 7. Artı hastalık. Normal retina (A) ile artı hastalık gelişen retinanın (B) görüntülenmesi. Posterior retina damarlarında artmış venöz dilatasyon ve arteriyoller kıvrım artışı mevcuttur.

#### **2.4.5. Artı Öncesi Hastalık (Preplus Hastalık)**

Artı hastalık kriterlerini doldurmayan ancak arka kutupta normalden fazla arteriyoller



kıvrım artışı ve venöz dilatasyonun olduğu tablo preplus hastalık olarak tanımlanır.

#### **2.4.6. Agresif posterior prematüre retinopatisi (AP-ROP)**

APROP; hızlı ilerleyen, nadir görülen, şiddetli bir tip PR'dir. Bu hastalığın temel özellikleri arka kutbu tutması, plus hastalığın olması ve ridgenin bulunmamasıdır. Retina sınırlarını tutabilmesi ve ridge olmaması nedeniyle gözden kaçabilir. Tedavi edilmeyen APROP hızla Evre 5'e ilerleyebilir.

#### **2.4.7. Eşik Hastalık (Threshold)**

Zon 1 veya Zon 2'yi kapsayan ardışık 5 saat kadranında veya ardışık olmayan 8 saat kadranında Evre 3 PR ve plus hastalığın olmasına eşik hastalık denir. Eşik hastalık tespitinden sonra 72 saat içinde tedavi edilmelidir (51).

#### **2.4.8. Eşik Öncesi Hastalık (Pre-Threshold)**

Eşik öncesi hastalık ETROP çalışmasında tanımlanmış, tip 1 (yüksek riskli, tedavi gerektiren) ve tip 2 (düşük riskli, izlem gerektiren) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

##### **Tip 1 (yüksek riskli eşik öncesi hastalık)**

- Zon 1'de herhangi bir evrede plus hastalık
- Zon 1'de Evre 3 PR (plus hastalık var veya yok)
- Zon 2'de Evre 2 veya 3 PR ve plus hastalık

##### **Tip 2 (düşük riskli eşik öncesi hastalık)**

- Zon 1'de Evre 1 veya 2, plus hastalık yok
- Zon 2'de Evre 3, plus hastalık yok

### **2.5. PREMATÜRE RETİNOPATİSİNİN KOMPLİKASYONLARI**

PR'li olgularda ileri dönemde gelişebilecek komplikasyonlar CRYO-ROP ve ETROP çalışmalarında bildirilmiştir. PR yüksek miyopi, anizometri, ambliyopi, katarakt, glokom gibi birçok hastalıkla yakından ilişkilidir. Şiddetli PR'li olgularda uzun dönemde görme kaybına ve çok daha şiddetli PR'li olgularda körlüğe sebep olur. Prematüre doğumun oküler sistemi etkilemesi nedeniyle tedavisiz gerileyen PR'li olgularda bile görme bozuklukları oluşabilir (29, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57).

Miyopi prematüre bebeklerdeki en sık kırma kusurudur ve %6-9 oranında saptanmıştır. Miyopi oluşum mekanizması prematüre bebeklerde tam olarak aydınlatılamamakla birlikte

erken doğum miyopi için bağımsız risk faktörüdür (58). PR şiddeti ve miyopi sıklığı doğru orantılıdır. Bir çalışmada; bölge 1 ve 2 de PR saptanan bebeklerde %44-45 oranında, daha hafif PR'li bebeklerin %13'ünde miyopi saptanmıştır (59). PR'li olgularda miyopi dışındaki astigmatizm, anizometropi gibi tüm kırma kusurları artmıştır. Altı yaşında PR'li çocuklar değerlendirildiğinde; yüksek riskli eşik öncesi PR olanların %50'den fazlasında astigmatizm bulguları saptanmıştır (60).

Prematüre doğan bebeklerin %13-29'unda şaşılık saptanmıştır (61). Şiddetli PR'li olguların %80'inde 6 yaşına gelmeden şaşılık gelişmiştir (62). Yaşamın ilk 10 yılında kendiliğinden düzelme olacağı için şaşılık tedavisinde konservatif tedavi edilir.

İleri evre PR'li bebeklerde glokom ve katarakt sıklığı artmıştır. PR'nde tipik olarak kapalı açılı glokom görülür. CRYO-ROP çalışmasının 1 yıllık izleminde katarakt görülme oranı %0.3 olarak tespit edilmiştir (63). Tedavisiz PR'li olularda erişkin dönemde katarakt sıklığı %83.7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada glokom %16.3 oranındadır (57).

Retina dekolmanı gerilemiş PR'nin komplikasyonu olabilir. Anormal vasküler değişiklikler, damarlarda kıvrım artışı, retina epitelindeki değişiklikler, periferik retinada avasküler alanların bulunması geç başlangıçlı retina dekolmanı için risk taşır. Gerilemiş PR hastalarında nistagmus, periferik retinal yırtık, mikrokornea keratokonus ve bant keratopatisi gelişme riski artmıştır (63, 64).

CRYO-ROP çalışmasında; 10 yaşında tedavi edilen ve tedavisiz izlenen gruptaki görme keskinlikleri benzer saptanmış. Ancak tedavi edilen grupta körlük oranı tedavisiz kontrol grubundakine göre daha azdı (52). ETROP çalışmasında 6 yaşına geldiklerinde kötü görme keskinliği oranı tedavi edilen ve tedavi edilmeyen grupta benzerdi. Şiddetli PR olgularında kötü görme keskinliği oranı, erken tedavi edilen grupta geç tedavi edilenlere göre daha az saptanmıştır (56).

## **2.6. AYIRICI TANI**

Prematüre retinopatisinin ayırıcı tanısı evrelere göre farklılık gösterir. Evre 1-2-3 PR'nde öncelikle ailevi eksüdatif retinopatiler (FEVR) düşünülmelidir. Ailevi eksüdatif retinopatiler sıklıkla otozomal dominanttır ve aile hikayesi mevcuttur. Evre 4-5 gibi ileri evre retinopatilerde retina dekolmanı ve lökokoriye yol açabilecek hastalıklar akla gelmelidir. Bunlar; retinoblastom, persistan fetal dolaşım, kongenital katarakt, inkontinentia pigmenti, FEVR, Norrie hastalığıdır.

## 2.7. RİSK FAKTÖRLERİ

Term bebeklerde retina ve retina vaskülarizasyonu tamamen geliştiği için PR gelişmesi beklenmez. Bundan dolayı prematürite PR için en önemli risk faktörüdür (4). Günümüze kadar PR gelişimi için kanıtlanmış risk faktörleri erken doğum, düşük doğum ağırlığı, komplike yoğun bakım tedavisi ve uzun süre oksijen tedavisidir (90, 265). Siyanoz, apne, RDS, aralıklı zorunlu ventilasyon (IMV), İVK, bronkopulmoner displazi (BPD), konvülsiyon, kan transfüzyonu, hiperkarbi, hipokarbi, hiperglisemi, geç bakteriyel veya fungal septisemi, intrauterin hipoksemi, ışık, anemi, patent duktus arteriosus (PDA) ve vitamin E eksikliği PR ile ilişkili olabilecek diğer risk faktörlerdir (143, 144, 145). CRYO-ROP çalışmasında düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, beyaz ırk, çoğul gebelik eşik hastalıkla ilişkili risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (266).

### 2.7.1. Oksijen

Erken postnatal dönemdeki ölümleri engellemek için gereken yüksek oksijen konsantrasyonu ile faz 1 PR'deki vaskülarizasyonun durmasını engellemek için gereken düşük oksijen konsantrasyonu arasındaki en uygun denge halen bilinmemektedir. Geçmişte %100 oksijen kullanımından sonra bazı olgun bebeklerde bile körlüğün oluştuğu ilk PR epidemisinden sonra, oksijen konsantrasyonunun %50'ye kadar düşürülmesi sonucu önlenilen 1 adet körlük olgusuna karşılık 16 adet ölüm yaşanmıştır (265). Hiperoksinin faz 1 ve faz 2 üzerindeki etkileri çok farklıdır. Farklı gestasyon haftalarındaki ve hastalığın farklı fazlarındaki en iyi oksijen saturasyonu halen net değildir. En son güncel Avrupa kılavuzu da hedef spO<sub>2</sub>'nin %90-95 arasında olması gerektiğini bildirmiş (267).

Ek olarak postnatal ilk birkaç haftadaki oksijen konsantrasyonlarındaki ani dalgalanmaların da PR için risk olduğu görülmüş (248). İlk 8 haftadaki hipoksi ataklarının, ileri evre PR ile ilişkili olduğu gösterilmiş (248, 249).

### 2.7.2. Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı

Düşük gestasyonel hafta ve düşük doğum ağırlığı PR için majör risk faktörlerindedir (26). Düşük gestasyonel hafta ve doğum ağırlığında retinal nöral ve vasküler yapılarda immatürite fazladır ve zararlı etkilere karşı çok hassastır. Yine bu iki durumda normalde intrauterin ortamdan sağlanan büyüme faktörlerinin eksikliği daha da belirgin olacaktır. Ayrıca düşük gestasyonel haftada doğmuş bebeğin postnatal risk faktörleri ile karşılaşma süreci de uzamış olacaktır.

Bazı çalışmalarda; doğumda gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığına (SGA) sahip olmak PR için bağımsız olarak bir risk faktörüdür (26, 268). Bazı çalışmalarda ise SGA, sadece 29 gestasyon haftasından sonra doğmuş bebekler için risk olarak tanımlanmıştır (28, 269).

Yapılan bir çalışmada Kanada, Amerika ve Birleşik Krallık'taki eşik hastalık için tedavi gerektiren bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları sırasıyla 759 gr (440–1785 gr), 763 gr (415–1255 gr) ve 737 gr (450–1260 gr) olarak saptanmış. Yine bu gruplarda gestasyonel haftaları sırasıyla 25.6 (22–32); 25.4 (23–29) ve 25.3 (23–32) hafta olarak bulunmuş (6).

### **2.7.3. IGF-1 ve postnatal kilo artışı**

Prematüre bebeklerde postnatal erken dönemde düşük serum IGF-1 konsantrasyonları ile PR ve diğer prematürite ilişkili morbiditeler arasında kuvvetli bir ilişki vardır (270). İntrauterin hayatta gebeliğin üçüncü trimesterinde plazma IGF-1 düzeyleri gestasyonel yaşa paralel olarak artar ve preterm doğum sonrası anne-fetüs ilişkisinin kaybolmasıyla birlikte azalır. 33 gestasyonel haftadan küçük doğan çoğu bebekte, doğum sonrası başlayarak, postmenstrüel 44 haftaya kadar, IGF-1 üretiminde çok az miktarda bir artış gerçekleşir. Term yenidoğan ise postnatal olarak serum IGF-1 düzeyinde hızlı bir artış olur (271). Prematürelde postnatal IGF-1 düzeyleri beslenmeye bağımlı hale gelir; açlık, infeksiyon ve stres ile miktarı azalır (272).

IGF-1 konsantrasyonu düşük olan farelerde retinal vasküler gelişimin kötü olduğu görüldüğü, PR'deki vasküler gelişimin baskılanmasında düşük düzeydeki IGF-1'in de rolü olabileceği iddia edilmiştir (273). IGF-1, VEGF-bağımlı endotel hücre çoğalmasına katkıda bulunurken, serumda bulunan majör IGF-1 bağlayıcı protein olan IGFBP-3'ün de retinopatili bir farede vasküler gelişimin durmasını engellediği bildirilmiştir. PR'li bebeklerde de IGFBP-3 konsantrasyonları azalmıştır (274). Prematürelde düşük serum IGF-1 düzeylerinin retinopatinin şiddeti kadar kötü beyin gelişimi ile de doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (275).

IGF-1 prematüreldeki postnatal tartı alımıyla da yakından ilişkilidir (269). Postnatal kilo artışının PR gelişimindeki önemi farelerde ve insanlarda gösterilmiştir (269, 276). Prematüre doğum sonrasında görülen düşük serum IGF-1 düzeyleri hem PR hem de postnatal tartı alımında azalma ile ilişkilidir (269).

#### **2.7.4. Hiperglisemi, insülin, beslenme**

Kan glukozu düzeylerinin yüksekliği PR riskini artırır (277, 278). Prematürelde yapılan çalışmada; beslenmenin arttırılmasıyla hiperglisemi gelişmiş ve insülin kullanım oranlarında artışa neden olmuştur. Hem hiperglisemi hem de insülin kullanımının hafif ve şiddetli PR sıklığında artışa neden olduğu saptanmıştır (278).

Aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde sadece beslenmenin arttırılmasıyla tartıda ve IGF-1 konsantrasyonlarında bir artma görülmez. Çünkü bu bebekler artmış kalori alımı ile IGF-1 konsantrasyonlarını arttırıp düşük IGF-1 düzeylerinde de alınan bu kalorileri büyümede kullanamazlar (279). Beslenmenin az olduğu durumlarda dışarıdan verilen IGF-1'in büyümeye katkı sağlar. Postnatal yetersiz tartı alımı PR için risk oluşturur, hem beslenmenin arttırılmasının hem de yeterli IGF-1 konsantrasyonunun sağlanmasının tartı alımını sağlayarak, PR için riski düşürecektir (227, 280).

Diğer bir faktör beslenme bileşenleridir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar omega-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin yokluğunun retinopati riskini arttırdığını göstermiştir (245). Bu yağ asitleri total parenteral nutrisyonlarda (TPN) nadiren bulunur. Yapılan bir çalışmada tartı alımından bağımsız olarak TPN alanlarda PR oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (245).

#### **2.7.5. Diğer risk faktörleri**

Özellikle fungal enfeksiyonlar olmak üzere, yenidoğan sepsisi PR için risk faktörüdür (162, 281). Kandida sepsisinin PR şiddetini ve tedavi ihtiyacını arttırdığını bildirmiştir (281). Geç yenidoğan sepsisi özellikle aşırı düşük gestasyonel haftada doğmuş yenidoğanlarda şiddetli PR ile ilişkilendirilmiştir (282). Enfeksiyondaki artmış bu risk sistemik enflamasyondan kaynaklanmaktadır (283).

Kan transfüzyonları PR için olası bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (284-287). Transfüzyonlar temelde artmış oksidatif zedelenmeden sorumlu tutulmaktadır. Erişkin tip hemoglobinin dokulara daha yüksek oranda oksijen taşıyarak serbest radikal oluşumunu arttırdığı ve donör kanındaki kısa ömürlü eritrositlerin yıkılmasıyla oluşan serbest demirin lipid peroksidasyonuna neden olarak oksidatif zedelenmeyi daha da arttırdığı düşünülmektedir. Taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonunun ise PR'ye karşı koruyucu özellikte olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni; erişkin donörlerden alınan TDP'nın yüksek konsantrasyonda IGF-1 ve IGFBP-3 içermesi olarak görülmüştür (288).

Genetik faktörler de PR gelişimini etkileyebilir. Bazı çalışmalar hastalığın beyazlarda ve erkeklerde daha sık olduğunu göstermiştir (289). VEGF ‘ü regüle eden genin fonksiyonunu değiştiren bir polimorfizmin PR patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir. Ancak günümüze kadar önemli bir hasta grubunu kapsayacak yeni genetik bir faktör bulunamamıştır (290).

Işık; oksidatif hasara neden olduğu için olası bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (291). LIGHT-ROP çalışmasında; ortam ışığından etkilenen ve normal ışık altında kalan bebekler arasında PR gelişimi açısından fark saptanmamıştır (67). Retinanın ortam ışığından az etkilendiği, 897 prematürede yapılan çalışmada PR riskinde anlamlı fark tespit edilmemiştir (292).

Karbondioksit retina perisitlerini dilate ederek vasküler genişlemeye sebep olur ve retina damarlarının gelişimini etkiler. Bu genişleme kan akımını arttırıp oksijenizasyonun artmasına ve sonuç olarak VEGF düzeyinin azalmasına yol açar (293). VEGF düzeylerinin düşmesi damar gelişimini olumsuz etkiler. Yenidoğanlarda permissive hiperkapni uygulama eğilimi devam etmekteyken, karbondioksitin PR gelişiminde nasıl bir rol oynadığı halen net olarak bilinmemektedir (293).

Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsinin PR üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Son yayınlar; preeklamptik gebelerde çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1 ve endoglin gibi antianjiojenik faktör düzeylerinin arttığı, VEGF ve plasental büyüme faktörü gibi proanjiojenik faktörlerin ise azaldığını bildirmektedir (168, 169). PR göreceli olarak proanjiojenik bir hastalık olduğundan, antianjiojenik olan preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyonun olayı tersine çevirip PR’ye karşı koruması beklenmektedir (172). Filho ve arkadaşları DA  $\leq$ 1500 gr ve gestasyonel haftası  $\leq$ 32 hafta olan prematürelere preeklampsinin ileri evre PR riskini %80 oranında azalttığını tespit etmiştir (171). Yu ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampsinin prematürede PR riskini azalttığı ancak gestasyonel hipertansiyonun böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (172). Seiberth ve Purohit fetus olgunlaşmasının toksemide hızlandığını ve PR oranının azaldığını bildirmiş, Shah ise tokseminin daha küçük gestasyon hafta ve ağırlıklı doğumlara neden olup PR insidansını arttırdığını öne sürmüştür (144, 173, 294).

Yardımcı üreme teknikleri ile PR ilişkisi konusundaki çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır. Watts ve Adams ve arkadaşları eşik hastalığın özellikle İn Vitro Fertilizasyon (İVF) olmak üzere yardımcı üreme teknikleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (295). Minasian ve arkadaşları İVF yoluyla doğan bebeklerde daha yüksek doğum ağırlığı ve daha büyük gestasyon haftasında tedavi gerektiren PR gelişebileceğini saptamıştır (296). Chan ve

arkadaşları DA ve gestasyonel haftadan bağımsız olarak yardımcı üreme teknikleri ile doğan prematürelere vaginal yolla doğanlara göre 5 kat artmış PR saptamıştır (297). Friling ve arkadaşları PR ve yardımcı üreme teknikleri arasında bir ilişki saptamamıştır (298).

Bu faktörlerin dışında apne, RDS, BPD, fototerapi, hipoglisemi, hipotiroidi gibi bir çok etken PR gelişimindeki etkisi nedeniyle araştırılmıştır.

## 2.8. TARAMA VE İZLEM

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2018 yılındaki önerilerine göre DA  $\leq 1500$  gram ve/veya gestasyonel haftası  $\leq 30$  hafta doğan tüm bebekler ile gestasyonel haftası 30 haftadan büyük, DA 1500–2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (66).

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından kabul edilen ortak görüşe göre; gestasyonel yaşı  $\leq 32$  hafta veya DA  $\leq 1500$  gram doğan tüm bebekler ile gestasyonel yaşı  $> 32$  hafta veya DA  $> 1500$  gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya bebeği takip eden doktorun PR gelişimi açısından riskli gördüğü prematüre bebeklerin taranması gerekmektedir (3).

PR açısından risk taşıyan bebeklere aralıklı ve sistematik göz muayeleri önerilmektedir (65). Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi; gestasyonel yaşı  $< 27$  hafta olan bebeklerde postmenstrüel 30-31. haftada, gestasyonel yaşı  $\geq 27$  hafta olan bebeklerde postnatal 4. haftada yapılmalıdır (Tablo I). RP muayene rehberi postmenstrüel yaşa (gestasyonel yaş+kronolojik yaş) göre düzenlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü ilk oftalmolojik muayenenin bebek taburcu olmadan yapılmasını önermektedir (3).

Tarama için gerekli 3 şart; doğum haftası ve takipteki hastalık şiddetine göre düzenlenmiş bir kılavuz, bebeği kılavuza uygun olarak göz doktoruna yönlendirecek çocuk veya yenidoğan doktoru ve binoküler indirekt oftalmoskop ile prematüre muayenesi konusunda deneyimli bir oftalmologdur (4).

### AAP, AAOP ve AAPOS'un 2018 Kılavuzu Tarama ve İzlem Önerileri

- 1) Doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gr veya gestasyonel haftası  $\leq 30$  hafta olan tüm prematüre yenidoğanlar ile doğum ağırlığı 1500-2000 gr arasında veya doğum haftası  $> 30$  hafta üzerinde olup seçilmiş bazı yenidoğanlar (inotrop desteği almış hipotansiyonlu bebekler, birkaç günden fazla oksijen desteği almış bebekler) PR açısından taranmalıdır.

Retina muayenesi pupil dilatasyonu yapıldıktan sonra göz kapağı spekulumu ve skleral depresyon (gerekirse) yapan parçası olan binoküler indirekt oftalmoskop ile gerçekleştirilir. Fundus incelemesi için pupil dilatasyonu yapan ilaçlar yeterli oranda uygulanmalıdır. Yüksek dozda ilaç uygulanmasına karşın pupil dilatasyonu sağlanamadığında şiddetli PR düşünülmelidir. Enfeksiyon ajanların bulaşmasını önlemek için her bebek için ayrı steril aletler kullanılmalıdır. Her iki gözde retinanın tamamen kesin olarak vaskülarize edilmesi tek muayene için yeterlidir. Bu muayenenin rahatsızlığını ve sistemik etkisini en aza indirmek için çaba gösterilmelidir.

- 2) Prematüre bebeklerde retina muayeneleri, PR'nin yeri ve sıralı retina değişikliklerini doğru şekilde saptayabilecek yeterli bilgi ve deneyime sahip oftalmolog tarafından yapılmalıdır. Muayene sırasında retina bulguları ICROP' a göre sınıflandırılıp diyagrama işaretlenmeli ve kaydedilmelidir (50).

Akut-faz PR taramasının başlatılması bebeğin postmenstrüel yaşı dikkate alınarak yapılmalıdır. Çünkü şiddetli PR başlangıcı postnatal yaştan çok postmenstrüel yaş (doğum anındaki gestasyonel yaş + kronolojik yaş) ile ilişkilidir (28). Örneğin; bebek doğumda ne kadar pretermse şiddetli PR gelişme süresi o kadar uzundur. CRYO-ROP kanıta dayalı bir analizde geliştirilmiş, yaklaşık 10 yıl süren LIGHT-ROP çalışması ile doğrulanmıştır (51,67). Bu program travmatik muayene sayısını azaltmayı ve retina dekolmanı ile sonuçlanacak kadar şiddetli hale gelmeden saptamayı amaçlar. Bunun için postmenstrüel yaş ile kronolojik (postnatal) yaş temel alan bir takvim önerir (68). Tablo 1'de, 24-30 haftalık gebelik yaşları olan bebeklerde yüksek güvenilirlikle tedavi edilebilir PR'nin saptanması için titizlikle test edilmiş bir program sağlanmıştır. Bununla birlikte önerileri 22-23 gestasyonel haftada doğan bebeklerle ilgili tahmin edilmektedir. Erken taramanın başlatmanın faydalı olduğuna dair çok az kanıt olmasına rağmen, bazı uygulayıcılar 31 postmenstrüel hafta öncesinde AP-ROP'un (hızlı ilerleyici, agresif gidişli bir posterior retinopati) tedavi edilebileceğini öne sürerek erken taramayı savunmaktadır. Yine de erken taramaya başlanmasıyla ilgili az sayıda kanıt olması nedeniyle 22-23 gestasyonel haftada doğan bebeklerde tarama programındaki kararlara güvenilmek durumundadır.

- 3) WIN-ROP, Co-ROP, CHOP-ROP gibi yenidoğan algoritmalarına ait son yayınların yazarları doğum ağırlığı, doğum sonrası yaş veya gebelik yaşı dışındaki faktörleri



dikkate alır. Bu faktörler doğum sonrası hızlı kilo alımını içerir. Yine bu faktörler PR için risk altında olan bebeklerin taranmasına ve öncesinde tarama kriterlerini yerine getirmesine rağmen tarama gereksinimi olmayan bebeklerin dışlanmasına yardımcı olabilir. Bu makaledeki tarama önlemleriyle ilgili algoritmaların ikame edilmesi mevcut literatürler tarafından gerekçelendirilmemiştir ve bu kriterlerin uluslararası popülasyonlar için geçerliliği net değildir (69, 70, 71).

- 4) Takip muayeneleri ICROP referans alınarak sınıflandırılmış retina bulgularına göre muayeneyi yapan oftalmologlar tarafından belirlenmelidir. Aşağıdaki program çoğu bebek için kabul edilebilir bir program olarak önerilmektedir. Ancak bazı bebekler tedavi için en başarılı olacak muayene zamanına göre değerlendirilerek değiştirilmiş bir muayene sıklığı gerektirebilir.

**Birer hafta veya daha az aralıklarla izlem:**

- Zon 1: İmmatür vaskülarizasyon, PR yok
- Zon 1: Evre 1 veya 2 PR
- İmmatür retina Zon 1'e komşu olan Zon 2 posterior'a kadar uzanır
- AP-ROP bulunması veya varlığından şüphelenilmesi
- Evre 3 ROP, zon I tedavi gerektirir, gözlem gerektirmez.

**1-2 hafta arası izlem:**

- Posterior Zon 2: İmmatür vaskülarizasyon
- Zon 2: Evre 2 PR
- Zon 1: Kesin olarak gerileyen PR

**2 hafta arayı izlem:**

- Zon 2: Evre 1 PR
- Zon 2: PR yok, İmmatür vaskülarizasyon
- Zon 2: Kesin olarak gerileyen PR

**2-3 hafta arası izlem:**

- Zon 3: Evre 1-2 PR
- Zon 3: Kesin olarak gerileyen PR

- 5) Retina tarama muayenelerinin sonlandırılması yaş ve oftalmoskopik bulgulara dayanmalıdır (72). Muayenelerin sonlandırılması için önerilen bulgular şöyledir:
- Ora serrataya çok yakın uzaklığa kadar, 360 ° de tam retinal vaskülarizasyon (Yani vaskülarizasyonun sonu ile ora serrata arasında olgunlaşmış retinada bulunan normal mesafe). Bu kriter, yalnızca Anti-VEGF gibi enjekte edilebilir ilaçlarla tedavi gören hastalarda kullanılmalıdır.
  - Öncesinde Zon 1 veya 2 PR olmaksızın Zon 3'te retinal vaskülarizasyonun tamamlanması (Klinisyen zon hakkında şüpheliyse veya postmenstrüel yaş 35 haftanın altındaysa, kontrol muayene önerilmelidir).
  - Postmenstrüel yaş 45 haftalık ve eşik öncesi hastalık (Zon 2'deki evre 3 PR ve Zon 1'deki herhangi bir evre PR) veya daha kötü bir evrede PR yoksa
  - Gerileyen PR (Zon 2 veya 3'te reaktivasyon ve progresyon yapabilen anormal vasküler doku olmadığından emin olunmalıdır) (53).
  - Anti-VEGF gibi enjekte edilebilir ilaçlarla PR gerilediyse, hasta en az 65 postmenstrüel haftadaysa, bu tedaviden dolayı hastalığın doğal süreci değişir. Çok geç yineleyen, proliferatif PR bildirilmiştir (73, 74, 75). Bu nedenle bireysel vakalarda sürveyansın ne zaman güvenli bir şekilde sonlandırılacağını belirtmek için dikkatli olunmalı ve klinik verilere ihtiyaç duyulmalıdır. Anti-VEGF ilaçları ile tedavi edilen, özellikle 45-55 postmenstrüel haftalar arasındaki bebeklerin hastalığın reaktivasyonu için en yüksek risk dönemde olması nedeniyle yakın takip edilmeleri gerekir.
- 6) Dijital fotografik retina görüntülerinin çekilerek uzaktan da yorumlanması PR taramasında yeni gelişen, alternatif bir yaklaşımdır (76,77). Ancak binoküler indirekt oftalmoskop ile uzaktan yorumlanabilen dijital görüntüleme sistemlerini karşılaştıran geniş ölçekte bir çalışma henüz yayımlanmamıştır (78). Bununla birlikte bazı yenidoğan merkezleri hastanede yatan bebekler için uzaktan yorumlanabilen PR taraması yapmaktadır (76, 77). Bu yöntemi kullanan merkezler önceki maddelerde belirtilen kılavuzların önerdiği zamanlamalara ve diğer önerilere uymalıdır, zamanında yatak başı muayene kapasitesine sahip olmalıdır. Eğer görüntüler belirsiz ise bu muayeneyi sağlayabilecek bir hastaneye transfer edebilmelidir. İletişim, işletim, transport veya diğer lojistik sorunlar ek süreler

gerektirdiği için protokollerde düzenlemeler yapılabilir (79, 80). Çekilen görüntüler ve yorumlar kalıcı olarak saklanmalıdır. Ayrıca PR riski altındaki bebeklerin taramanın sonlandırılması veya tedaviden önce indirekt oftalmoskop ile en az bir kez deneyimli bir oftalmolog tarafından muayenesi önerilir. PR ile ilgili güvenli bir uzaktan fotografik tarama programı için gerekliliklerin belirttiği bir teknik rapor yayınlanmış (76).

Gestasyon yaşı (hafta)	Birinci muayene zamanı (hafta)	
	Postmenstrüel	Kronolojik
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
>30 (risk faktörü varsa)	-	4

**Tablo 1. Gestasyon yaşına göre yapılması gereken ilk göz muayenesi zamanı**

## 2.9. TEDAVİ

Zon 1 veya 2'de artı hastalığın varlığında (Retinanın 2 ya da daha fazla kadranında posterior retinal kan damarlarının anormal dilatasyonu ve tortuotesi) izlem yerine tedavi uygundur (29,72).

Tip 1 PR ile karakterize olan aşağıdaki retina bulguları için tedavi başlatılmalıdır:

- Zon 1 PR: Herhangi bir evrede olan artı hastalık
- Zon 1 PR: Evre 3, artı hastalık yok
- Zon 2 PR: Evre 2 veya 3, artı hastalık var

ETROP TEDAVİ ŞEMASI					
	Evreler				
	1	2	3	4	5
Zon					
I	■	■	■	■	■
I w/ plus	■	■	■	■	■
II	■	■	■	■	■
II w/ plus	■	■	■	■	■
III	■	■	■	■	■
III w/ plus	■	■	■	■	■

= Tedavi, Tip 1 PR
  = Takip, Tip 2 PR

**Şekil 8. ETROP' a göre tedavi edilmesi gereken (Tip 1 hastalık) ve izlenilmesi gereken (Tip 2 hastalık) Prematüre Retinopatisi.**

Ablatif tedavinin güçlü bir şekilde değerlendirilmesini gerektiren retina bulgularının varlığı ETROP çalışmasına göre revize edilmiştir (29). ETROP'un 2010'da yayınladığı "final görme keskinliği sonuçları" raporunda erken tedavi edilen grupta görme ile ilgili sonuçların daha iyi olduğu saptandı (56). Eşik PR artık müdahalenin göz önünde bulundurulması ve beklenmemesi gereken PR olarak tanımlanmıştır ve tip 1 PR'ne dahil edilmiştir (29).

Hastalık bölgesinin belirlenmesinde özel dikkat gösterilmelidir. ICROP yazarları binoküler indirekt oftalmoskop kullanarak Zon 1 ve 2 hastalığın nasıl tanımlanacağıyla ilgili örnekler sunar:

- Hastalığın saat kadranı sayısı yerine artı hastalığın varlığı ablatif tedaviyi daha iyi belirleyici bir faktördür.
- Retina dekolmanı riskini en aza indirmek için hastalık varlığının belirlenmesinden sonraki 72 saat içinde tedavi gerçekleştirilmelidir.

- Ablatif tedavinin tamamlanmadığı alanlarda veya anti-VEGF enjeksiyonunun ilave olduğu alanlarda tekrar lazer tedavisine gerek olmadığından emin olmak için lazer fotokoagülasyondan veya anti-VEGF enjeksiyonundan sonraki 3 ila 7 gün içinde takip önerilir.

### 2.9.1. Anti-VEGF Ajanlar

Lazer fotokoagülasyon PR tedavisinde altın standart yöntem olmakla birlikte, anti-VEGF ajanların kolay uygulanması, hızlı cevap alınması, korneanın opak, vitreusun bulanık olduğu ve pupillanın dilate olmadığı durumlarda kullanılabilmesi, görme alanında daralma olmaması nedeniyle avantajlı bir yöntemdir (81, 99, 100). Dezavantajları ise serum VEGF düzeylerinde geçici düşme, beyin, akciğer ve böbrek hasarı yaratabilmesidir (82, 101).

Anti-VEGF tedavisi, tip 1 PR tedavisinde büyük umut verici olabilir. Son yayınlanan veriler; Evre 3 PR'li bebeklerde intravitreal bevacizumab monoterapisinin geleneksel lazer tedavisine kıyasla (Zon 1 için, Zon 2 dahil edilmeden) önemli ölçüde iyileştirilmiş yapısal sonuçlar sunabileceğini göstermektedir (81). Periferik retinal damarların gelişimi, intravitreal bevacizumab ile tedaviden sonra da devam ederken, bazı yayınlarda bu belirgin tahribatın sadece ılımlı bir görme kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen geleneksel lazer terapisi periferik retinanın kalıcı olarak ablasyonuna yol açar. Bu deneme, beynin ve diğer dokuların gelecekteki gelişimi üzerindeki emniyet ve etkilerini değerlendirmek için minimaldi (81). Halen ranibizumab dahil olmak üzere diğer anti-VEGF karşıtı ajanlarla da ek çalışmalar yürütülmektedir. Zon 1, Evre 3+ PR olan bebeklerin intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile tedavi edilmesine önem verilebilir. Bununla birlikte bu tedaviyi kullanan klinisyenler ne bevacizumab ne de diğer VEGF karşıtı maddelerin, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından PR tedavisi için onaylanmadığını bilmelidir.

Zon 1, Evre 3+ PR için intravitreal bevacizumab veya diğer anti-VEGF ajanlarının (Ranibizumab ve Aflibercept) enjeksiyonu düşünüldüğünde, tedavinin ayrıntılı bir onam alındıktan sonra uygulanması önemlidir. Çünkü dozaj, zamanlama, güvenlik ve görsel ve sistemik sonuçlarla ilgili cevapsız sorular mevcuttur. Bu tedaviyle ilgili nörogelişimsel komplikasyonların olup olmadığı hala bilinmemektedir. Bevacizumab ile tedavi edilen bebeklerin sadece lazer periferik ablasyon ile tedavi edilen bebeklerle karşılaştırıldığında, şiddetli serebral palsy, işitme kaybı ve bilateral körlük gibi nörogelişimsel problemlerin artmış olduğunu bildirildi (82-84). Başka bir yayında böyle bir etki gösterilmemiştir (85). Ek olarak,

lazer ve bevacizumab tedavisi arasındaki uzun süreli karşılaştırmaların eksik olmasına rağmen, bevacizumab ile tedavi edilen bebeklerde, lazer ablasyon ile tedavi edilen bebeklerle karşılaştırıldığında daha az miyopi geliştiği gösterilmiştir (86, 87).

Bevacizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen bebekler, enjeksiyondan sonra retina vaskülerizasyonu tamamlanmaya kadar veya bu şekilde tamamlanmadıysa, proliferatif PR'nin reaktivasyonunun gerçekleşmeyeceğinden emin olunana kadar, PR inceleme kılavuzuna uygun teknikler kullanılarak yakından izlenmelidir. BEAT-ROP çalışmasında bevacizumab enjeksiyonundan sonra PR'nin tekrarlanması, konvansiyonel lazer periferik retina ablatif tedavisinden ( $16 \pm 4.6$  ve  $6.2 \pm 5.7$  hafta) çok daha sonra ortaya çıkma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (81). Bu nedenle, bevacizumab ile tedavi edilen bebeklerde tedavi gerektiren PR'nin tekrarlanması için daha uzun süreyle takip gereklidir. BEAT-ROP kohortunun uzun süreli takibi, hastalık reaktivasyonunun en yüksek olduğu postmenstrüel 45-55. haftalar arasındadır ve 1 tane AP-ROP vakasının postmenstrüel 64. haftada tekrar aktif hale geldiğini ortaya koymuştur (82,88).

PR muayene sonuçları, şiddetli PR'nin olası sonuçları, uygulanacak tedaviler konusunda her muayene sonrası aileler bilgilendirilmeli ve bu konuşmaların mutlaka yazılı olarak kaydedilmelidir (4).

### **2.9.2. Kriyoterapi ve Lazer Tedavisi**

Kalkık kenar veya ekstraretinal fibröz proliferasyonun anteriorunda kalan avasküler retinaya birkaç saniye süreyle, beyazlaşmaya kadar kriyo probuyla uygulanan işleme kriyoterapi denir. Lokal ya da genel anestezi ile uygulanabilir. Avasküler alanın genişliğine göre tekrarlayan uygulamalar gerekebilir (51). Kriyoterapi transskleral (posteriordaki hastalık için) ya da transkonjuktival şekilde uygulanabilir. Zon 1 veya Zon 2 posterior uygulamalarında bazen konjunktiva insizyonu gerekebilir. Kriyoterapi uygulanan bebekler bir hafta sonra kontrol edilmeli ve yeterli kriyoterapi uygulanmamış alanlara ek tedavi yapılmalıdır.

Kriyoterapi sırasında lokal ve sistemik yan etkiler oluşabilir. Lokal yan etkiler; intraoküler kanama, konjuktival hematom, konjuktival laserasyondur. Sistemik yan etkiler; bradikardi, taşikardi, aritmi, apne, siyanoz, hipoksemi, geçici kan basıncı değişimleridir. Retina dekolmanı geç dönem komplikasyonu olarak meydana gelebilir (89). Kriyoterapi, 1990'lı yıllarda yerini daha etkin ve daha az morbid olan lazer tedavisine bıraktı.

Lazer ile ablasyon tedavisinde 20D veya 28D lens kullanılarak fotokoagülasyon yapılır. 200 mW güçte 100 ms süreyle lazer uygulanır ve gri veya gri-beyaz renkte lazer yanığı görülene

kadar devam edilir. Damar gelişimi için laser avasküler retinaya uygulanır. Laser uygulamalarının sayısı gözdeki avasküler alanın genişliğiyle ilişkilidir (90).

Tedavi sonrasında enfeksiyon riski açısından bebeklere topikal antibiyotik ve midriatik damla verilir. Bir hafta sonra devam eden artı hastalık veya fibrovasküler proliferasyon açısından kontrol muayene yapılır. Hastalıkta gerileme bulguları yoksa ek tedavi uygulanır.

Lazer tedavisi ön segmentte akut olarak kornea, iris, tunika vasküloza lentis yanıkları yapabilir (91). Katarakt en sık görülen geç komplikasyondur (92). Yaklaşık 100 hastanın 1'inde görüldüğü düşünülmektedir (93). Eşik hastalık saptanan olgularının çoğunluğunda retina ablasyonu etkili olmasına rağmen bunların bir kısmı retina dekolmanı geliştirir. Retina dekolmanı oluştuğu anda görme ile ilgili prognoz kötüdür.

### **2.9.3. Cerrahi Tedaviler**

Tam periferik retinal ablasyon uygulanmış evre 4 PR'li bebeklere cerrahi sıklıkla post-konsepsiyonel 38-42. haftalarda yapılması planlanır (94). Evre 5 retina dekolmanlarında vasküler aktivite yatışmaya kadar cerrahi için beklenmelidir.

Bazı yayınlarda, erken retina dekolmanında (Evre 4a ve Evre 4b) görme düzeyini korumada lens koruyucu vitrektominin etkili olduğu gösterilmiştir (95). Lens ve lens arkasındaki vitrede tutulum yoksa lens korunabilir. Lens koruyucu vitrektomi Evre 4a ve 4b retina dekolmanları için tercih edilen bir yöntemdir. Vitreus cerrahisinde, fibröz proliferasyondan kaynaklanan vitre traksiyonunu durdurarak PR'nin evre 4a'dan evre 4b ve 5'e ilerlemesini önler. Bazı klinisyenlerin Evre 4a retina dekolmanının iyi huylu olduğu ve makula dekolmanı olana kadar cerrahiye ertelemek gerektiği düşüncesi doğru değildir. Çünkü etkin cerrahiyle yapılan lens koruyucu vitrektomi, Evre 4a PR'li hastaların %90'ında retinanın yeniden yatışmasını sağlar. Evre 4a retina dekolmanı ilerliyorsa makula dekolmanını önlemek için cerrahi uygulanmalıdır (94).

Evre 4b ve 5'te dekolmanın düzeltilmesiyle görme iyileştirildiği için cerrahi yapılmalıdır (96). Total retina dekolmanında (evre 5 PR) uygulanan vitre-retinal cerrahi tekniklerdeki gelişmelere karşın, görme düzeyi üzerindeki başarısı çok iyi değildir (65). Band serklajın yeterli olmayacağı Evre 4b ve çoğu evre 5, ilerlemiş PR'li olgularda lensektomi ve vitrektomi yapılması gerekebilir (97). Evre 5 PR için yapılan vitrektomi sonrası ancak silüet görme sağlanabilir (98).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2006 - 1 Ocak 2011 ve 1 Ocak 2014 - 1 Ocak 2019 tarihleri arasında doğan, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ’de herhangi bir tanı ile yatırılarak tedavi edilen ve PR oluşma riski nedeniyle göz kliniğimize PR taraması için gönderilmiş tüm prematüre bebeklerin göz kliniğindeki ve YYBÜ’deki dosyaları ve PR formları geriye dönük incelendi. Doğum ağırlığına bakılmaksızın, gebelik haftası <37 olan ve PR taraması için gönderilmiş tüm bebekler çalışmaya dahil edildi. Bu 10 yıllık süreçte bilgileri tam olan 670 hasta bu tek merkezli çalışmada yer aldı.

2014 yılında Sezgin Şahin tarafından, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ’de yapılan, 1 Ocak 2003 - 1 Ocak 2014 tarihleri arasında doğan ve PR riski nedeniyle göz taraması yapılmış prematüre bebeklerin dahil edildiği çalışmanın 5 yılı (2006-2010 yılları olmak üzere, 448 hasta), 1 Ocak 2014 - 1 Ocak 2019 tarihleri arasında doğan 222 prematüre bebeğin dahil edildiği 5 yıllık verilerle retinopati sıklığı, risk faktörleri ve tedavi sonuçları açısından kıyaslandı.

#### **Çalışmaya Alınma Kriterleri**

1- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi YYBÜ’de herhangi bir tanı ile 1 Ocak 2006 - 1 Ocak 2011 ve 1 Ocak 2014 - 1 Ocak 2019 tarihleri arasında yatmış olması.

2- Bulunduğu koşullarda doktoru tarafından PR açısından riskli görülüp tarama için göz kliniğine sevk edilmiş olma (doğum ağırlığına bakılmaksızın, doğum haftası <37 hafta)

3- Postnatal 4. hafta ve/veya postkonsepsiyonel 31. haftada (hangisi geç ise) yaşıyor ve retinopati muayenesi yapılmış olması.

4- Taramanın immatür retinanın tamamen vaskülarize olana kadar, PR gelişmiş retinanın da gerileyerek tamamen olgunlaşmasına kadar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Retina Polikliniği’nde yapılmış olması

5- Kayıt ve bilgileri tam olma

6- Genetik hastalık kuşkusu bulunmama

Aşağıda belirtilen, olası risk faktörleri olarak düşünülen prenatal, natal ve postnatal özellikler hasta dosyalarından kaydedildi.

#### **Prenatal Özellikler**

Annede preeklampsi-eklampsi, EMR



## **Natal Özellikler**

Gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli (Normal vajinal doğum/ Sezaryen), 1. ve 5. dakika Apgar skoru,

## **Postnatal Özellikler**

Tanı (RDS, konjenital pnömoni, TTN, diğer), sürfaktan tedavisi, resusitasyon öyküsü, hipoksi, hipokarbi, hiperkarbi, apne, İVK, PDA varlığı, fototerapi gerektiren hiperbilirubinemi, sepsis, NEK, konvülsiyon, hipotiroidi, hipoglisemi, eritrosit süspansiyonu transfüzyon tedavisi, mekanik ventilasyon desteği ve tipi, mekanik ventilasyon gün sayısı, oksijen desteği süresi

**Risk faktörleri araştırılırken şu tanımlamalar ve kriterler göz önünde bulundurulmuştur:**

**Prenatal Risk Faktörleri:** Annenin Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yazılmış epikrizinden elde edildi.

**Respiratuvar Distres Sendromu:** İlk 24 saatte giderek artan oksijen gereksinimi ve akciğer havalanmasının azalması, retikülogranüler görünüm, bronkogram gibi tipik radyolojik bulgular (102).

**Sepsis:** Kanda ve/veya beyin omurilik sıvısında kültür ile izole edilen bakteriyel ve/veya fungal enfeksiyonlar ve izole edilemediği durumlarda sepsisin klinik ve laboratuvar bulgularını taşıyan olgular da sepsis olarak kabul edildi (104).

**Patent Duktus Arteriozus:** Doppler ekokardiyografik inceleme ile duktus arteriosus açıklığının >1,5 mm olması, soldan-sağa diyastolik şantın görülmesi olarak değerlendirildi (105).

**Nekrotizan Enterokolit:** Walsh ve Kliegman (106) kriterleriyle tanı konuldu.

**İntraventriküler Kanama:** Transfontanel ultrasonografi ile Volpe kriterlerine göre tanımlanmış herhangi bir evre kanama (107).

**Apne:** Çoğunlukla desatürasyonun ve bradikardinin de eşlik ettiği bebeğin nefes alıp-verişinin 15 sn'den daha uzun süre durması apne olarak tanımlandı (108).

**Hipoksi:** Nabız oksimetre ile ölçülen satürasyonun 1 dakika'dan fazla süreyle %85'in altına inmesi olarak kabul edildi (109).

**Hiperkarbi/hiperkapni:** Arteriyel kan gazında PaCO<sub>2</sub> değerinin 45 mmHg den yüksek saptanması hiperkarbi olarak tanımlandı (110). Fakat yenidoğan yoğun bakım ünitemizde çoğu

prematürede permisif hiperkapni (111) gelişmesine izin verilmesi nedeniyle hiperkapni sınırı 50 mmHg olarak kabul edildi.

**Hipokarbi/hipokapni:** PCO<sub>2</sub>'nin 35 mmHg'nın altında olması.

**Hiperbilirubinemi:** Fototerapi ve/veya kan değişimi ihtiyacını belirten total bilirubin yüksekliği (112).

**Hipoglisemi:** Kan glukoz düzeyinin 50 mg/dL'nin altında olmasıdır (113).

### **Hastaların gruplandırılması**

PR riski açısından muayenesi yapılan tüm bebekler bağımsız risk faktörü olarak belirlenen ölçütler açısından gruplara ayrıldı:

1- Gestasyon haftasına göre:

-Ki-kare testinde;

- 28. hafta ve öncesinde doğan bebekler ( $\leq 28$  hafta)
- 29-32. haftalar arası doğan bebekler (29-32 hafta)
- 32. hafta sonrasında doğan bebekler ( $> 32$  hafta) olmak üzere 3 gruba

2- Doğum ağırlıklarına göre:

-Ki-kare testinde;

a)  $< 750$  gr, 750-999 gr, 1000-1249 gr, 1250-1499 gr, 1500-1749 gr, 1750-1999 gr, 2000-2499 gr,  $> 2500$  gr olmak üzere 8 gruba

3- Oksijen tedavisi gereksinimi açısından: hiç oksijen tedavisi almayanlar, 28 gün ve altında alanlar, 28 günden fazla oksijen tedavisi alanlar olmak üzere 3 gruba

4- MV desteği uygulanması, tipi ve süresine göre:

a) MV desteği alanlar ve almayanlar şeklinde 2 gruba

b) MV desteğinin tipi açısından invaziv, non-invaziv, hem invaziv hem non-invaziv ventilasyon desteği alanlar ve hiç MV desteği almayanlar olarak 4 gruba

c) MV desteğinin süresi açısından 7 gün ve altında alanlar, 7 günden uzun süre MV tedavisi alanlar ve MV tedavisi almayanlar olmak üzere 3 gruba

5- Eritrosit transfüzyon sayısına göre: Transfüzyon alanlar ve almayanlar olmak üzere 2 gruba

6- 1. ve 5. Dakika Apgar skorları açısından;  $<7$  olanlar ve  $\geq 7$  olanlar şeklinde 2 gruba

7- Bebekler tanılarına göre RDS, konjenital pnömoni, TTN ve sadece prematürite nedeniyle YYBÜ’de izlenenler olmak üzere 4 gruba ayrıldılar.

### **Muayene Tekniği**

Yenidoğanın ilk retina muayenesi doğumdan sonraki 4. haftada ve/veya postkonsepsiyonel 31. haftada (hangisi geç ise) yapıldı. Taburcu olmamış ve kliniği kötü olan prematürelerin göz muayenesi YYBÜ’de, diğer prematürelerin muayenesi ise Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Kliniğinde gerçekleştirildi. Göz kliniğimizde uygulanan muayene yöntemi şöyleydi:

Aspirasyon riski nedeniyle muayeneden 2 saat önce bebeğin beslenmesi kesildi. Fundus muayenesinden 1 saat önce %0.5’lik tropikamid, %0,25’lik siklopentolat ve %2.5’lik fenilefrin 5 dakika aralıklarla üç defa damlatılarak pupilla genişlemesi sağlandı. Kapak açıcı (ekartör) ve kroşe takılarak önce ön segment, daha sonra binoküler indirekt oftalmoskopi ile 20 veya 28D lens kullanılıp skleral indentasyon yapılarak fundus muayenesi yapıldı. Retina periferini değerlendirmek için önce damarların nazal retinada sonra temporal retinada zon 3’e ulaşıp ulaşmadığına bakıldı. PR saptanırsa evresini belirlemek için avasküler ve vasküler bileşke  $360^\circ$  tarandı. Muayene sonucu saptanan en düşük zon, en yüksek evre ve artı-artı öncesi hastalık varlığı ICROP sınıflamasına göre değerlendirilerek muayene formuna kaydedildi. Hastaların izlemi AAP, AAO ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Strabismus Birliği’nin ortak kararı doğrultusunda 2006, 2013 ve 2018 yıllarında yayınlanan tarama protokolüne göre yapıldı. ETROP’un tanımladığı tip 1 hastalık (yüksek riskli eşik öncesi hastalık) gelişen yenidoğanlara ebeveynlerinden yazılı onam formu alındıktan sonra 72 saat içerisinde tedavi uygulandı.

### **İstatistiksel değerlendirme**

Çalışmada istatistik programı olarak SPSS versiyon 22.0 kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 670 prematüre bebeğin ortalama gestasyon yaşı  $31.6 \pm 2.5$  hafta (aralık: 24-37 hafta, ortanca: 32 hafta) ve ortalama doğum ağırlığı  $1606 \pm 521$  g (aralık: 435-3550 g, ortanca: 1580 g) olarak bulundu. 670 bebekten sadece 78'i (%11.6) normal vajinal yolla doğmuştu. 1. Dakika Apgar 189 bebekte (%28.2)  $>7$ 'idi. 5. Dakika Apgar 179 bebekte (%29.4)  $\leq 7$ 'idi (Tablo 2).

**Tablo 2. Tüm olguların (n=670) gestasyonel hafta, doğum şekli, Apgar skorları, doğum tartısıyla ilgili değerleri**

	Min-Mak	Medyan	Ort. $\pm$ s.s./n-%
Gestasyon Haftası	24,0 - 37,0	32,0	31,6 $\pm$ 2,5
GH	$\leq 28$		75 11,2%
	29-32		302 45,1%
	$>32$		293 43,7%
Doğum Şekli	NSD		78 11,6%
	CS		592 88,4%
Apgar 1	$\leq 7$		481 71,8%
	$> 7$		189 28,2%
Apgar 5	$\leq 7$		197 29,4%
	$> 7$		473 70,6%
Doğum Tartısı	435 - 3550	1580	1606 $\pm$ 521
<b>Doğum Tartısı</b>			
<750 g			20 3,0%
750-999 g			65 9,7%
1000-1249 g			94 14,0%
1250-1499 g			113 16,9%
1500-1749 g			125 18,7%
1750-1999 g			105 15,7%
2000-2499 g			112 16,7%
>2500 g			36 5,4%

Çalışmaya alınan 670 prematüre bebeğin 356'sında (%53.1) RDS gelişmişti. Olguların yarıya yakınında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmamıştı (%43.1). 250 hastaya (%37.3) sürfaktan tedavisi uygulanmıştı. Hastaların %11.2 si hiç oksijen tedavisi almamıştı (Tablo 3).

Hastaların yarıya yakınında apne öyküsü vardı (%44). 215 hastada sepsis gelişmişti (%32.1). NEK olan 18 hasta mevcuttu (%2.7). Hastaların yarından fazlası fototerapi almıştı (%77.6). 35 hastaya resusitasyon uygulanmıştı. Hastaların çoğu hipotiroidikti (%89) (Tablo 4).

		n	%
<b>Tanı</b>			
RDS (+)		356	53,1%
Diğerleri		160	23,9%
TTN		131	19,6%
Konjenital pnömoni		23	3,4%
EMR	(+)	102	15,2%
	(-)	568	84,8%
Preeklampsi	(+)	115	17,2%
	(-)	555	82,8%
Sümfaktan	(+)	250	37,3%
	(-)	420	62,7%
Mekanik Ventilasyon	(+)	381	56,9%
	(-)	289	43,1%
<b>Ventilasyon Tipi</b>			
INV VENT(CMV,SIMV,IMV)		148	38,8%
NIV (CPAP,BIBAP)		71	18,6%
INV+ NIV		162	42,5%
Ventilasyon Süre	≤7 Gün	227	59,6%
	>7 Gün	154	40,4%
O <sub>2</sub>	(-)	75	11,2%
	≤28 Gün	491	73,3%
	>28 Gün	104	15,5%

**Tablo 3. Tüm olguların (n=670) çeşitli risk faktörleri açısından yüzdelerik değerleri**

		n	%
Apne	(+)	295	44,0%
	(-)	375	56,0%
Hipoksi	(+)	67	10,0%
	(-)	603	90,0%
Hipokapni	(+)	147	21,9%
	(-)	523	78,1%
Hiperkapni	(+)	242	36,1%
	(-)	428	63,9%
Sepsis	(+)	215	32,1%
	(-)	455	67,9%
NEK	(+)	18	2,7%
	(-)	652	97,3%
IVK	(+)	76	11,3%
	(-)	594	88,7%
PDA	(+)	67	10,0%
	(-)	602	89,9%
Fototerapi	(+)	520	77,6%
	(-)	150	22,4%
ES Transfüzyon	(+)	198	29,6%
	(-)	472	70,4%
Konvülsiyon	(+)	64	9,6%
	(-)	606	90,4%
Resusitasyon	(+)	35	5,2%
	(-)	635	94,8%
Hipoglisemi	(+)	113	16,9%
	(-)	557	83,1%
Hipotiroidi	(+)	73	10,9%
	(-)	596	89,0%

**Tablo 4. Tüm olguların (n=670) çeşitli risk faktörleri açısından yüzdelerik değerleri**

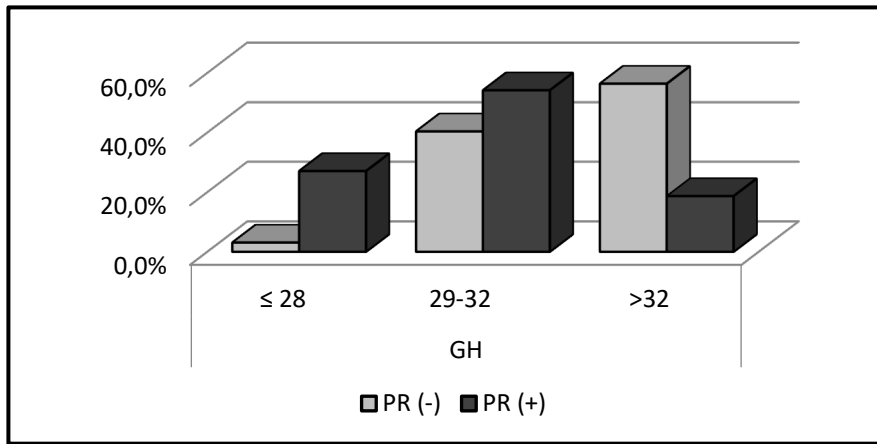
670 bebeğin 225'inde (%33.6) çeşitli evrelerde PR geliştiği saptandı. Bu bebeklerin ortalama gestasyon yaşı 29.9±2.5 hafta (ortanca: 29.9 hafta) ve ortalama doğum ağırlığı 1304±444 g (ortanca: 1230 g) olarak bulundu (Tablo 5).

		PR (-)		PR (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Gestasyon Haftası		32,5 ± 2,0	32,7	29,9 ± 2,5	29,9	<b>0,000</b> <sup>m</sup>
GH	≤28	14	3,1%	61	27,1%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	29-32	180	40,4%	122	54,2%	
	>32	251	56,4%	42	18,7%	
Doğum Şekli	NSD	53	11,9%	25	11,1%	0,761 <sup>x²</sup>
	CS	392	88,1%	200	88,9%	
Apgar 1	≤7	290	65,2%	191	84,9%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	>7	155	34,8%	34	15,1%	
Apgar 5	≤7	97	21,8%	100	44,4%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	>7	348	78,2%	125	55,6%	
Doğum Tartısı		1759 ± 490	1740	1304 ± 444	1230	<b>0,000</b> <sup>m</sup>
<b>Doğum Tartısı</b>						
	<750 g	3	0,7%	17	7,6%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	750-999 g	21	4,7%	44	19,6%	
	1000-1249 g	39	8,8%	55	24,4%	
	1250-1499 g	71	16,0%	42	18,7%	
	1500-1749 g	91	20,4%	34	15,1%	
	1750-1999 g	90	20,2%	15	6,7%	
	2000-2499 g	96	21,6%	16	7,1%	
	>2500 g	34	7,6%	2	0,9%	

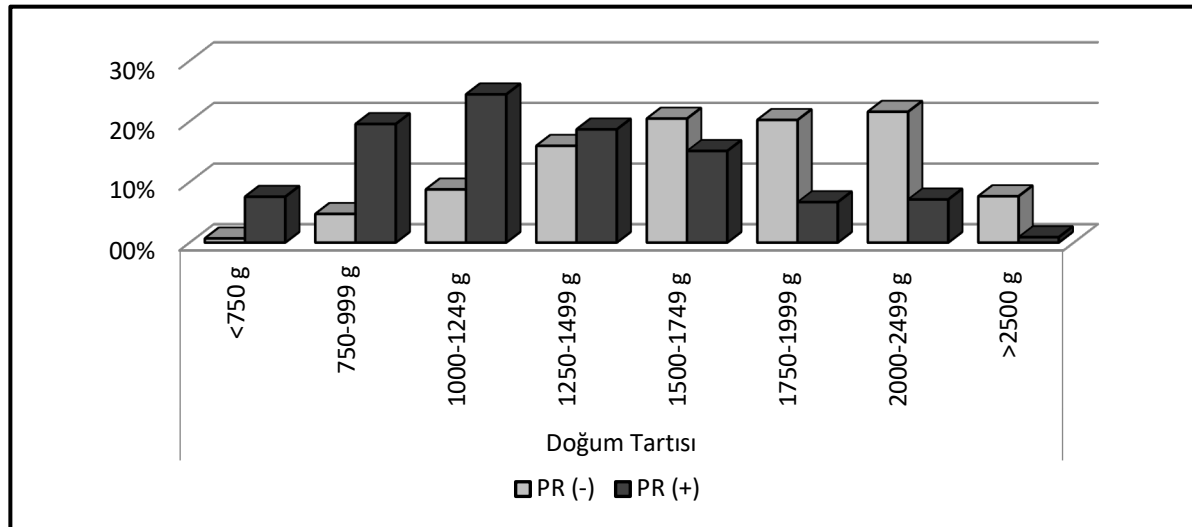
<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test

**Tablo 5. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen olguların çeşitli risk faktörlerinin karşılaştırılması**

PR gelişen (PR (+)) olan grupta gestasyon haftası, doğum tartısı ve gestasyon haftası 32 haftanın üstündeki hasta sayısı PR gelişmeyen (PR (-)) olan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. PR (+) ve PR (-) olan gruplarda doğum şekli anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. PR (+) olan grupta doğum tartısı 1500 gr altındaki, Apgar 1.dakikada  $< 7$  ve Apgar 5.dakikada  $< 7$  olan hasta oranı, PR (-) olan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 5).



**Şekil 9. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen olguların gestasyonel hafta grafiği**



Şekil 10. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen olguların doğum tartısı grafiği

Tanı	PR (-)		PR (+)		p	
	n	%	n	%		
RDS (+)	182	40,9%	174	77,3%	<b>0,000</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>	
Diğerleri	126	28,3%	34	15,1%		
TTN	118	26,5%	13	5,8%		
Konjenital pnömoni	19	4,3%	4	1,8%		
EMR	(+)	64	14,4%	38	16,9%	0,394 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(-)	381	85,6%	187	83,1%	
Preeklampsi	(+)	63	14,2%	52	23,1%	<b>0,004</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(-)	382	85,8%	173	76,9%	
Sümfaktan	(+)	114	25,6%	136	60,4%	<b>0,000</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(-)	331	74,4%	89	39,6%	
Mekanik Ventilasyon	(+)	210	47,2%	171	76,0%	<b>0,000</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(-)	235	52,8%	54	24,0%	
<b>Ventilasyon Tipi</b>						
INV VENT(CMV,SIMV,IMV)	85	40,5%	63	36,8%	<b>0,001</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>	
NIV (CPAP,BIBAP)	51	24,3%	20	11,7%		
INV+ NIV	74	35,2%	88	51,5%		
Ventilasyon Süre	≤ 7 Gün	145	69,0%	82	48,0%	<b>0,000</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
	> 7 Gün	65	31,0%	89	52,0%	
O <sub>2</sub>	(-)	62	13,9%	13	5,8%	<b>0,000</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
	≤ 28 Gün	351	78,9%	140	62,2%	
	> 28 Gün	32	7,2%	72	32,0%	

<sup>x<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

Tablo 6. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen olguların çeşitli risk faktörlerinin karşılaştırılması

PR (+) olan grupta; RDS oranı, preeklampsi oranı, sürfaktan verilme oranı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, 7 günün üstünde ventilasyon ihtiyacı ve 28 günden fazla O<sub>2</sub> ihtiyacı oranı PR (-) olan gruptan anlamlı (p < 0.05) olarak daha yüksekti. PR (+) ve PR (-) olan grupta EMR oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 6).

		PR (-)		PR (+)		p
		n	%	n	%	
Apne	(+)	148	33,3%	147	65,3%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	297	66,7%	78	34,7%	
Hipoksi	(+)	37	8,3%	30	13,3%	<b>0,041</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	408	91,7%	195	86,7%	
Hipokapni	(+)	70	15,7%	77	34,2%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	375	84,3%	148	65,8%	
Hiperkapni	(+)	117	26,3%	125	55,6%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	328	73,7%	100	44,4%	
Sepsis	(+)	102	22,9%	113	50,2%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	343	77,1%	112	49,8%	
NEK	(+)	7	1,6%	11	4,9%	<b>0,012</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	438	98,4%	214	95,1%	
IVK	(+)	24	5,4%	52	23,1%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	421	94,6%	173	76,9%	
PDA	(+)	30	6,7%	37	16,4%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	415	93,3%	187	83,1%	
Fototerapi	(+)	325	73,0%	195	86,7%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	120	27,0%	30	13,3%	
ES Transfüzyon	(+)	87	19,6%	111	49,3%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	358	80,4%	114	50,7%	
Konvülsiyon	(+)	22	4,9%	42	18,7%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	423	95,1%	183	81,3%	
Resüsitasyon	(+)	19	4,3%	16	7,1%	0,119 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	426	95,7%	209	92,9%	
Hipoglisemi	(+)	56	12,6%	57	25,3%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	389	87,4%	168	74,7%	
Hipotiroidi	(+)	24	5,4%	49	21,8%	<b>0,000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-)	420	94,4%	176	78,2%	

<sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

**Tablo 7. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen olguların çeşitli risk faktörlerinin karşılaştırılması**

PR (+) olan grupta apne, hipoksi, hipokapni, hiperkapni, sepsis, NEK, IVK, PDA, fototerapi alma, transfüzyon, konvülsiyon, hipoglisemi ve hipotiroidi oranı PR (-) olan gruptan anlamlı (p < 0.05) olarak daha yüksekti. PR (+) ve PR (-) olan grupta resüsitasyon oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 7).



	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	% 95 Güven	p	OR	% 95 Güven	p
Gestasyon Haftası	0,599	0,548 - 0,655	<b>0,000</b>	0,704	0,615 - 0,805	<b>0,000</b>
Apgar 1	0,333	0,220 - 0,504	<b>0,000</b>			
Apgar 5	0,348	0,246 - 0,493	<b>0,000</b>			
Doğum Tartısı	0,998	0,997 - 0,998	<b>0,000</b>	0,999	0,999 - 1,000	<b>0,037</b>
RDS (-)/(+)	4,930	3,423 - 7,101	<b>0,000</b>			
Preeklampsi /Eklampsi	1,823	1,211 - 2,743	<b>0,004</b>			
Sürfaktan	4,437	3,153 - 6,244	<b>0,000</b>			
Mekanik Ventilasyon	3,544	2,477 - 5,070	<b>0,000</b>			
O <sub>2</sub>	3,994	2,767 - 5,764	<b>0,000</b>			
Apne	3,782	2,697 - 5,303	<b>0,000</b>	1,608	1,056 - 2,448	<b>0,027</b>
Hipoksi	1,696	1,018 - 2,828	<b>0,043</b>	0,420	0,212 - 0,831	<b>0,013</b>
Hipokapni	2,787	1,915 - 4,057	<b>0,000</b>			
Hiperkapni	3,504	2,501 - 4,909	<b>0,000</b>	2,118	1,374 - 3,266	<b>0,001</b>
Sepsis	3,393	2,409 - 4,778	<b>0,000</b>			
NEK	3,216	1,229 - 8,414	<b>0,017</b>			
IVK	5,273	3,150 - 8,825	<b>0,000</b>			
PDA	2,737	1,641 - 4,565	<b>0,000</b>			
Fototerapi	2,400	1,549 - 3,718	<b>0,000</b>			
ES transfüzyon	4,007	2,821 - 5,691	<b>0,000</b>			
Konvülsiyon	4,413	2,561 - 7,604	<b>0,000</b>			
Hipoglisemi	2,357	1,563 - 3,554	<b>0,000</b>			
Hipotiroidi	4,872	2,899 - 8,187	<b>0,000</b>			

Lojistik Regresyon

**Tablo 8. Risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli modellerde değerlendirilmesi**

Tek değişkenli modelde; gestasyon haftası, Apgar 1. dakika değeri, Apgar 5. dakika değeri, doğum tartısı, RDS, preeklampsi, sürfaktan uygulanması, mekanik ventilasyon, O<sub>2</sub> ihtiyacı, apne, hipoksi, hipokapni, hiperkapni, sepsis, NEK, IVK, PDA, fototerapi, ES transfüzyonu, konvülsiyon, hipoglisemi ve hipotiroidi varlığının anlamlı ( $p < 0.05$ ) ayırıcı etkisi gözlenmiştir (Tablo 8).

Çok değişkenli indirgenmiş modelde; gestasyon haftası, doğum tartısı, apne, hipoksi ve hiperkapni varlığının anlamlı-bağımsız ( $p < 0.05$ ) ayırıcı etkisi gözlenmiştir (Tablo 8).

	Grup A (2006-10)		Grup B (2014-18)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Gestasyon Haftası	30,3 ± 2,2	30,4	29,2 ± 2,8	28,7	<b>0,001</b> <sup>m</sup>
GH	≤28	22 16,4%	39 42,9%		<b>0,001</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
	29-32	86 64,2%	36 39,6%		
	>32	26 19,4%	16 17,6%		
Doğum Şekli	NSD	14 10,4%	11 12,1%		0,701 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	CS	120 89,6%	80 87,9%		
Apgar 1	≤7	110 82,1%	81 89,0%		0,155 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	>7	24 17,9%	10 11,0%		
Apgar 5	≤7	57 42,5%	43 47,3%		0,485 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	>7	77 57,5%	48 52,7%		
Doğum Tartısı	1344 ± 396	1300	1246 ± 504	1090	0,051 <sup>m</sup>
<b>Doğum Tartısı</b>					
<750 g	6 4,5%		11 12,1%		0,070 <sup>x<sup>2</sup></sup>
750-999 g	22 16,4%		22 24,2%		
1000-1249 g	33 24,6%		22 24,2%		
1250-1499 g	27 20,1%		15 16,5%		
1500-1749 g	26 19,4%		8 8,8%		
1750-1999 g	12 9,0%		3 3,3%		
2000-2499 g	8 6,0%		8 8,8%		
>2500 g	0 0,0%		2 2,2%		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

**Tablo 9. Grup A ve Grup B'deki risk faktörlerinin karşılaştırılması**

Çalışmaya alınan 670 prematüre bebeğin; 448'i 2006-2010 tarihleri arasında, 222'si 2014-2019 tarihleri arasında taranmıştı. 448 prematürenin 134'ünde (%29.9) PR saptanmıştı (Grup A). 222 prematürenin 91'inde (%40.9) PR saptanmıştı (Grup B). Grup B'de PR oranı Grup A'dan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti (Şekil 15).

Grup A'da gestasyon haftası Grup B'den anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Grup B'de gestasyon haftası 28'in altındaki hasta oranı Grup A'dan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Grup A ve Grup B'de 32 gestasyonel haftanın altındaki hasta oranı, doğum tartısı, doğum tartısı 1500 gr altındaki hasta oranı, doğum şekli, Apgar 1. ve Apgar 5. dakika değerleri dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

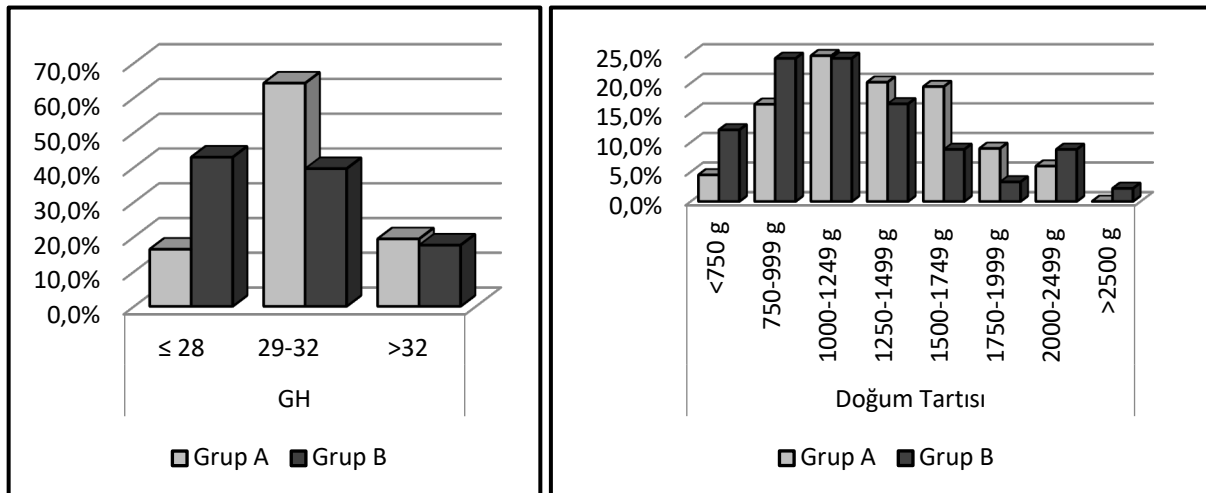
Grup A ve Grup B'de RDS, preeklampsi ve sürfaktan uygulanma oranı dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Grup B'de EMR, mekanik ventilasyon, INV+NIV ventilasyon oranı, ventilasyon süresi (>7 gün) ve O<sub>2</sub> ihtiyacı süresi (>28 gün) Grup A'dan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 10).

	Grup A (2006-10)		Grup B (2014-18)		p	
	n	%	n	%		
<b>Tanı</b>						
RDS (+)	106	79,1%	68	74,7%	0,441 <sup>x²</sup>	
Diğerleri	12	9,0%	22	24,2%		
TTN	12	9,0%	1	1,1%		
Konjenital pnömoni	4	3,0%	0	0,0%		
EMR	(+)	14	10,4%	24	26,4%	<b>0,002</b> <sup>x²</sup>
	(-)	120	89,6%	67	73,6%	
Preeklampsi	(+)	37	27,6%	15	16,5%	0,052 <sup>x²</sup>
	(-)	97	72,4%	76	83,5%	
Sümfaktan	(+)	78	58,2%	58	63,7%	0,405 <sup>x²</sup>
	(-)	56	41,8%	33	36,3%	
Mekanik Ventilasyon	(+)	95	70,9%	76	83,5%	<b>0,030</b> <sup>x²</sup>
	(-)	39	29,1%	15	16,5%	
<b>Ventilasyon Tipi</b>						
INV VENT(CMV,SIMV,IMV)		63	66,3%	0	0,0%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
NIV (CPAP,BIBAP)		3	3,2%	17	18,7%	
INV+ NIV		29	30,5%	59	64,8%	
Ventilasyon Süre	≤ 7 Gün	60	63,2%	22	24,2%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	> 7 Gün	35	36,8%	54	59,3%	
O2 lojistik	(-)	8	6,0%	5	5,5%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	≤ 28 Gün	104	77,6%	36	39,6%	
	> 28 Gün	22	16,4%	50	54,9%	

<sup>x²</sup> Ki-kare test

**Tablo 10. Grup A ve Grup B'deki risk faktörlerinin karşılaştırılması**

Grup A ve Grup B'de apne, hipoksi ve hipokapni oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Grup B'de hiperkapni, sepsis, NEK, IVK, PDA, fototerapi, ES transfüzyon, konvülsiyon, resüsitasyon, hipoglisemi ve hipotiroidi oranı Grup A'dan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 11).

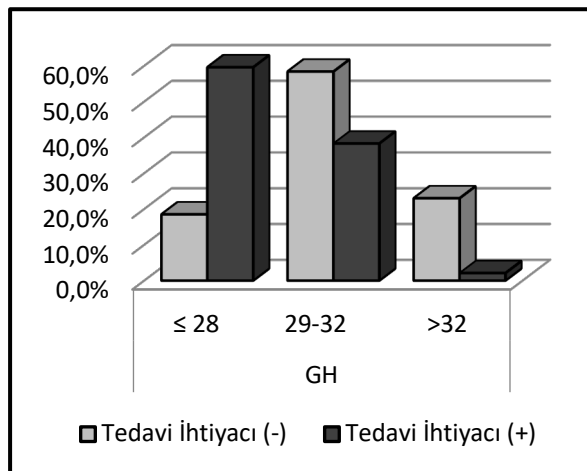


**Şekil 11. Grup A ve B olgularının gestasyonel hafta grafiği**  
**Şekil 12. Grup A ve B olgularının doğum tartısı grafiği**

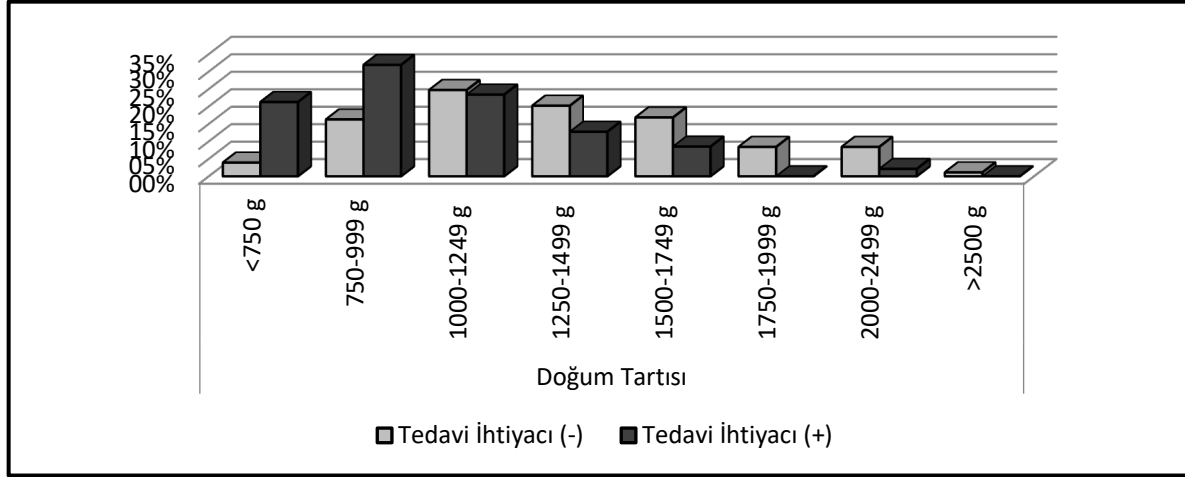
		Grup A (2006-10)		Grup B (2014-18)		p
		n	%	n	%	
Apne	(+)	89	66,4%	58	63,7%	0,678 <sup>x²</sup>
	(-)	45	33,6%	33	36,3%	
Hipoksi	(+)	16	11,9%	14	15,4%	0,456 <sup>x²</sup>
	(-)	118	88,1%	77	84,6%	
Hipokapni	(+)	45	33,6%	32	35,2%	0,806 <sup>x²</sup>
	(-)	89	66,4%	59	64,8%	
Hiperkapni	(+)	62	46,3%	63	69,2%	<b>0,001</b> <sup>x²</sup>
	(-)	72	53,7%	28	30,8%	
Sepsis	(+)	44	32,8%	69	75,8%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	90	67,2%	22	24,2%	
NEK	(+)	3	2,2%	8	8,8%	<b>0,025</b> <sup>x²</sup>
	(-)	131	97,8%	83	91,2%	
IVK	(+)	7	5,2%	45	49,5%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	127	94,8%	46	50,5%	
PDA	(+)	6	4,5%	31	34,1%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	128	95,5%	59	64,8%	
Fototerapi	(+)	106	79,1%	89	97,8%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	28	20,9%	2	2,2%	
ES Transfüzyon	(+)	41	30,6%	70	76,9%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	93	69,4%	21	23,1%	
Konvülsiyon	(+)	9	6,7%	33	36,3%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	125	93,3%	58	63,7%	
Resusitasyon	(+)	5	3,7%	11	12,1%	<b>0,017</b> <sup>x²</sup>
	(-)	129	96,3%	80	87,9%	
Hipoglisemi	(+)	12	9,0%	45	49,5%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	122	91,0%	46	50,5%	
Hipotiroidi	(+)	4	3,0%	45	49,5%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	130	97,0%	46	50,5%	

<sup>x²</sup> Ki-kare test

**Tablo 11. Grup A ve Grup B'deki risk faktörlerinin karşılaştırılması**



**Şekil 13. PR tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olguların gestasyonel hafta grafiği**



Şekil 14. PR tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olguların doğum tartısı grafiği

	Tedavi ihtiyacı (-)		Tedavi ihtiyacı (+)		
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Gestasyon Haftası	30,4 ± 2,3	30,4	28,0 ± 2,4	27,6	<b>0,000</b> <sup>m</sup>
GH	≤ 28	33 18,5%	28 59,6%		<b>0,028</b> <sup>x²</sup>
	29-32	104 58,4%	18 38,3%		
	>32	41 23,0%	1 2,1%		
Doğum Şekli	NSD	16 9,0%	9 19,1%		<b>0,049</b> <sup>x²</sup>
	CS	162 91,0%	38 80,9%		
Apgar 1	≤ 7	149 83,7%	42 89,4%		0,336 <sup>x²</sup>
	> 7	29 16,3%	5 10,6%		
Apgar 5	≤ 7	70 39,3%	30 63,8%		<b>0,003</b> <sup>x²</sup>
	> 7	108 60,7%	17 36,2%		
Doğum Tartısı	1374 ± 440	1300	1039 ± 357	940	<b>0,000</b> <sup>m</sup>
<b>Doğum Tartısı</b>					
<750 g	7 3,9%		10 21,3%		<b>0,001</b> <sup>x²</sup>
750-999 g	29 16,3%		15 31,9%		
1000-1249 g	44 24,7%		11 23,4%		
1250-1499 g	36 20,2%		6 12,8%		
1500-1749 g	30 16,9%		4 8,5%		
1750-1999 g	15 8,4%		0 0,0%		
2000-2499 g	15 8,4%		1 2,1%		
>2500 g	2 1,1%		0 0,0%		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test

Tablo 12. PR tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olguların risk faktörlerinin karşılaştırılması

Grup A (134) ve Grup B’de (91) toplam 225 PR’li hasta mevcuttu. Bu 225 hastanın 47 tanesinde tedavi gerektiren PR saptandı (%20.8) (670 prematüre bebekte; %7). Grup A’daki 448 hastanın 21’inde (%4.7) ve Grup B’deki 222 hastanın 26’sinde (%11.7) tedavi gerektiren PR saptandı (Şekil 15). Grup B’de PR tedavisi gerektiren hasta oranı Grup A’dan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Grup A’da 32 gestasyonel haftanın üzerinde hiçbir bebeğe tedavi uygulanmazken Grup B’de 32 gestasyonel haftanın üzerinde 1 bebeğe tedavi uygulanmıştı

(Grup B'de %0.4). Grup A'daki 21 hastanın bir veya iki gözünü lazer tedavisi uygulandı. Grup B'deki 26 hastanın; 9 tanesinin bir veya iki gözüne lazer, 16 tanesinin bir veya iki gözüne anti-VEGF tedavisi ve 1 hastaya hem lazer hem anti-VEGF tedavisi uygulandı. İki grupta da kriyoterapi ya da cerrahi tedavi alan hasta yoktu. İki grupta da Evre 4 ya da 5 PR saptanmamıştı. Tüm hastaların tedavi sonu kontrollerinde retina matür olarak saptanmıştı.

Tedavi ihtiyacı olan grupta gestasyon haftası, gestasyon haftası 32 hafta üstündeki hasta oranı ve doğum tartısı tedavi ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. Tedavi ihtiyacı olan grupta NSD, Apgar 5.dakika < 7 ve 1500 gr altındaki doğum tartısı olan hasta oranı tedavi ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi ihtiyacı olan ve olmayan grupta Apgar 1.dakika değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 12).

	Tedavi İhtiyacı (-)		Tedavi İhtiyacı (+)		p	
	n	%	n	%		
<b>Tanı</b>						
RDS (+)	132	74,2%	42	89,4%	<b>0,027</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>	
Diğerleri	29	16,3%	5	10,6%		
TTN	13	7,3%	0	0,0%		
Konjenital pnömoni	4	2,2%	0	0,0%		
EMR	(+)	26	14,6%	12	25,5%	0,075 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(-)	152	85,4%	35	74,5%	
Preeklampsi	(+)	43	24,2%	9	19,1%	0,469 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(-)	135	75,8%	38	80,9%	
Sürfaktan	(+)	99	55,6%	37	78,7%	<b>0,004</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(-)	79	44,4%	10	21,3%	
Mekanik Ventilasyon	(+)	131	73,6%	40	85,1%	0,100 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(-)	47	26,4%	7	14,9%	
<b>Ventilasyon Tipi</b>						
INV VENT(CMV,SIMV,IMV)		53	40,5%	10	25,0%	<b>0,006</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
NIV (CPAP,BIBAP)		19	14,5%	1	2,5%	
INV+ NIV		59	45,0%	29	72,5%	
Ventilasyon Süre	≤ 7 Gün	74	56,5%	8	20,0%	<b>0,000</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
	> 7 Gün	57	43,5%	32	80,0%	
O2 lojistik	(-)	11	6,2%	2	4,3%	<b>0,000</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
	≤ 28 Gün	125	70,2%	15	31,9%	
	> 28 Gün	42	23,6%	30	63,8%	

<sup>x<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

**Tablo 13. PR tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olguların risk faktörlerinin karşılaştırılması**

Tedavi ihtiyacı olan grupta RDS, sürfaktan kullanım oranı, INV+NIV mekanik ventilasyon oranı, ventilasyon süresi (>7 gün) ve O<sub>2</sub> ihtiyacı süresi (>28 gün) tedavi ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi ihtiyacı olan ve olmayan grupta EMR pozitifliği, preeklampsi oranı ve mekanik ventilasyon uygulanma oranı anlamlı ( $p > 0.05$ )

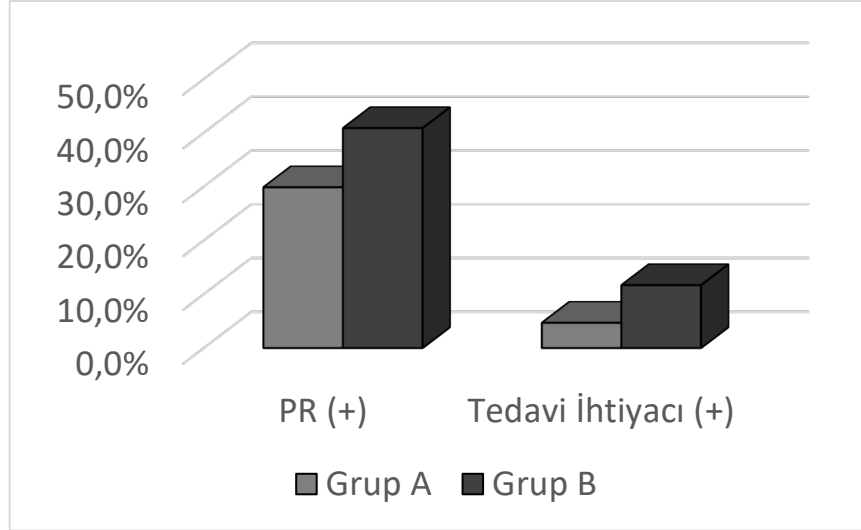
		Tedavi İhtiyacı (-)		Tedavi İhtiyacı (+)		p
		n	%	n	%	
Apne	(+)	111	62,4%	36	76,6%	0,068 <sup>x²</sup>
	(-)	67	37,6%	11	23,4%	
Hipoksi	(+)	15	8,4%	15	31,9%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	163	91,6%	32	68,1%	
Hipokapni	(+)	54	30,3%	23	48,9%	<b>0,017</b> <sup>x²</sup>
	(-)	124	69,7%	24	51,1%	
Hiperkapni	(+)	89	50,0%	36	76,6%	<b>0,001</b> <sup>x²</sup>
	(-)	89	50,0%	11	23,4%	
Sepsis	(+)	79	44,4%	34	72,3%	<b>0,001</b> <sup>x²</sup>
	(-)	99	55,6%	13	27,7%	
NEK	(+)	5	2,8%	6	12,8%	<b>0,005</b> <sup>x²</sup>
	(-)	173	97,2%	41	87,2%	
IVK	(+)	30	16,9%	22	46,8%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	148	83,1%	25	53,2%	
PDA	(+)	21	11,8%	16	34,0%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	156	87,6%	31	66,0%	
Fototerapi	(+)	154	86,5%	41	87,2%	0,898 <sup>x²</sup>
	(-)	24	13,5%	6	12,8%	
ES Transfüzyon	(+)	73	41,0%	38	80,9%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	105	59,0%	9	19,1%	
Konvülsiyon	(+)	21	11,8%	21	44,7%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	157	88,2%	26	55,3%	
Resusitasyon	(+)	10	5,6%	6	12,8%	0,090 <sup>x²</sup>
	(-)	168	94,4%	41	87,2%	
Hipoglisemi	(+)	37	20,8%	20	42,6%	<b>0,002</b> <sup>x²</sup>
	(-)	141	79,2%	27	57,4%	
Hipotiroidi	(+)	27	15,2%	22	46,8%	<b>0,000</b> <sup>x²</sup>
	(-)	151	84,8%	25	53,2%	

<sup>x²</sup> Ki-kare test

**Tablo 14. PR tedavi ihtiyacı olan ve olmayan olguların risk faktörlerinin karşılaştırılması**

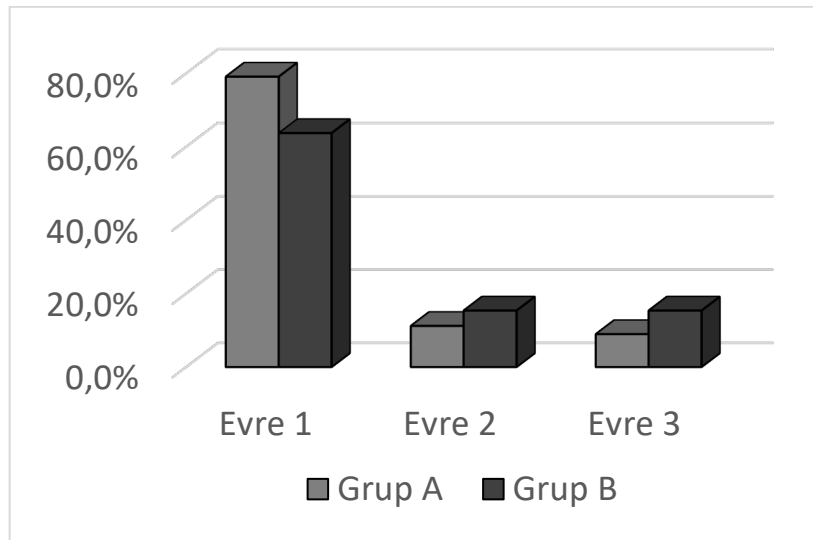
farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Tedavi ihtiyacı olan ve olmayan grupta apne, resüsitasyon uygulanma ve fototerapi oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Tedavi ihtiyacı olan grupta hipoksi, hipokapni, hiperkapni, sepsis, NEK, IVK, PDA, ES transfüzyon, konvülsiyon, hipoglisemi ve hipotiroidi oranı tedavi ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 14).



**Şekil 15. Grup A ve B'nin PR (+) ve tedavi ihtiyacı (+) olan gruplara göre karşılaştırılması**

Grup A'da PR saptanan 134 bebekten 106'sında evre 1 (%79.1), 15'inde evre 2 (%11.2), 12'sinde evre 3 PR (%9) vardı. Grup B'de PR saptanan 91 bebekten 58'inde evre 1 (%63.7), 14'ünde evre 2 (%15.4), 14'ünde evre 3 PR (%15.4) vardı (Şekil 16). Grup A'da sadece 1 hastada (%0.7), Grup B'de 4 hastada (%4) herhangi bir evre PR gelişmemesine (zon 1 immatür) karşın artı hastalık geliştiğinden AP-ROP kabul edilip bilateral anti-VEGF tedavisi uygulandı. Grup B'deki Evre 2, Evre 3 PR oranı ve AP-ROP saptanan hasta oranı Grup A'dan daha yüksekti. Evre 4 (parsiyel dekolman) veya evre 5 PR (total dekolman) hiçbir hastamızda saptanmadı.



**Şekil 16. Grup A ve B'nin PR evrelerine göre karşılaştırılması**



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya; 1 Ocak 2006 - 1 Ocak 2011 tarihleri ve 1 Ocak 2014 - 1 Ocak 2019 tarihleri arasında doğup yoğun bakım ünitemizde izlenen, retina taramaları hastanemiz bünyesinde yapılan 448 prematüre ve 222 prematüre olmak üzere toplam 670 bebek dahil edilmiştir. Bu hasta grubuna; 32 gestasyonel hafta ve altında doğan, 1500 gr ve altında doğan bebeklerin yanında takip eden hekimin PR açısından riskli gördüğü bebekler alındı. Ortalama gestasyonel yaş 31.6 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1580 gr olan bu 670 prematüre bebekte PR sıklığı %33.6, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %7 olarak bulundu. Bunlardan 47 hastaya lazer tedavisi, 16 hastaya anti-VEGF tedavisi ve 1 hastaya hem lazer hem anti-VEGF tedavisi uygulandı. Kriyoterapi ve cerrahi tedavi uygulanan hasta yoktu. Hiçbir prematürede Evre 4 (parsiyel dekolman) veya Evre 5 PR (total dekolman) saptanmadı.

Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ve yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler prematüre bebek doğumları artmış ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşamasına imkan tanınmıştır. Bu nedenle günümüzde PR daha ciddi bir sorun haline gelmiştir (114). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması Raporuna göre; Türkiye’de bebek ölüm hızı 1998 yılında 1000 canlı doğumda 43’iken, 2003 yılında 29’a, 2013 yılında 13’e (115) ve 2018 yılında 9.3’e gerilemiştir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2018). Bebek ölüm nedenlerinin en önemlisi prematüredir. PR ile ilgili üçüncü epidemik; içinde bulunduğumuz dönemde ve özellikle Türkiye gibi bebek ölüm hızlarının 9-60/1000 canlı doğum aralığında olan ülkelerde gerçekleşmektedir. Orta derecede bebek ölüm hızına sahip bu ülkelerde (10-60/1000 canlı doğum) çocukluk çağı körlük nedenlerinin en önemli kısmını PR oluşturmaktadır (6).

Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl yaklaşık 14000 prematüre bebek PR’nden etkilenmektedir. Bu bebeklerde PR yaklaşık %90 spontan geriler ve 1100-1500 arasında bebekte tedavi gerektirecek kadar ciddi hastalık gelişir. Uygun tedaviye rağmen Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl 400-600 civarında bebek PR nedeniyle kör kalmaktadır (4).

Çok merkezli, 1251g altında doğan 4099 hastanın tarandığı CRYO-ROP çalışmasında PR insidansı %65.8 olarak saptanmıştır. Alt gruplara bakıldığında 27 gestasyonel hafta ve altındaki bebeklerde %83.4, 27-32 gestasyonel hafta arası doğan bebeklerde %55.3, 32 gestasyonel hafta ve üstünde doğan bebeklerde ise PR sıklığı %29.5 olarak bulunmuştur (28). Son 20 yıl içinde yapılan, başka bir çok merkezli, 1250 gr ve altında doğan 6998 prematür bebeğin dahil edildiği ETROP çalışmasında; PR sıklığı %68 olarak bildirilmiştir. Gebelik haftası 27 hafta ve altında olan prematürelere %89, gebelik haftası 28-31 hafta olanlarda

%51,7 ve gebelik haftası 32 hafta ve üzerinde olan prematürelere PR sıklığı %14,2 olarak saptanmıştır (29, 30).

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki 29 hastanede gerçekleştirilen, retrospektif bir kohort olan G-ROP çalışmasında 2006-2011 yılları arasında PR taraması yapılan 7483 yenidoğan bebek incelendi. Bebeklerin %43.1'inde herhangi bir evrede PR, %6.9'unda tedavi gerektiren PR gelişmiştir (116).

İsveç'te 2012 yılında yapılan, prospektif ve ulusal tarama kılavuzuna göre planlanan bir çalışmaya (SWEDROP) gestasyon yaşı 32 haftanın altındaki 1744 bebek dahil edilmiştir. Bu çalışmada ortalama gestasyonel hafta 28.4, ortalama doğum ağırlığı 1239 gr olarak saptanmıştır. Bebeklerin %24'ünde PR gelişmiş, %4.2'ünde tedavi gerektiren PR tespit edilmiştir. Tedavi gerektiren bebeklerin hiç birinin gestasyonel haftası 30 ve üzerinde değildi (117).

İtalya'da 2013'de yapılan çok merkezli, prospektif bir çalışmada; 750 gr ve altındaki doğum ağırlığında ve/veya 27 gestasyonel yaş ve altındaki bebekler izlendi. Bunların %62.9'unda PR gelişirken, %24.2'sinde posterior PR (Zone 1 veya zone 2 posteriordaki PR) gelişmiştir. Bebeklerin %34'ünde cerrahi tedavi ihtiyacı olmuş ve cerrahi tedavi ile posterior PR arasındaki ilişki çok anlamlı bulunmuştur (118).

Çin'de 2010'da 32 haftanın altındaki 729 prematüre bebeğin dahil edildiği çalışmada %2 oranında tedavi gerektiren PR saptanmış (119). 2013-2017 yılları arasında 436 prematürenin tarandığı başka bir çalışmada PR %31.6 oranında, tedavi gerektiren PR %13.9 oranında bildirilmiştir (120).

Brezilya'da 467 hastada yapılan incelemede; PR gelişimi oranını %23.8, tedavi gerektiren hastalık gelişimi oranını %5.1 olarak bildirmiştir (121).

Ülkemiz gibi gelişmekte olan bir Latin Amerika ülkesi olan Meksika'da 2017-2018 yıllarında doğan, 132 prematürenin dahil edildiği çalışmada; bebeklerin ortalama gestasyonel haftası 32±3, ortalama doğum ağırlığı 1594±96 tespit edilmiştir. Bu çalışmada PR %56.1, tedavi gerektiren PR %28.8 saptanmıştır (122).

İran'da 2016-2017 yıllarında yapılan, 2000 gr ve altında ve 34 gestasyonel hafta altında doğan 207 bebeğin tarandığı çalışmada PR sıklığı %33.1, tedavi gerektiren PR sıklığı %11.1 olarak bildirilmiştir (123).

Hindistan'da 2015-2016 yıllarında, Goyal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; doğum

tartısı 1700'ün altında ve/veya gestasyonel haftası 35'in altında ya da gestasyonel haftası ya da doğum tartısına bakılmadan PR açısından riskli olan 824 bebek (1648 göz) değerlendirilmiş. Bu çalışmada ortalama gestasyonel hafta  $31.7 \pm 2.8$  ve ortalama doğum ağırlığı  $1468 \pm 454$  olarak saptanmıştı. PR oranı %25.3 (418 göz) olarak saptandı (124).

Mısır'da 2009-2010 yılları arasında 207 prematüre bebeğin değerlendirildiği çalışmada ortalama gestasyonel hafta  $33 \pm 1.7$  ve ortalama doğum ağırlığı  $1510 \pm 245$  gr saptandı. Bebeklerin %19.2'sinde PR gelişmişti (125). Mısır'da 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada 152 prematürede PR insidansı %34.4 ve tedavi gerektiren PR insidansı %9.8 saptandı. Bu çalışmada ortalama gestasyonel hafta 31 ve ortalama doğum ağırlığı 1329 gramdı (126).

Türkiye'de PR sıklığıyla ilgili yapılan çok sayıda çalışmada geniş bir aralık (%20.2- %75.5) gözlenmektedir. Ülkemizde bildirilen mevcut ve son çalışmalar Tablo 15'de özetlenmektedir. En güncel çalışmalardan biri olan TR-ROP çalışmasına 6115 prematüre dahil edilmiştir. Bebeklerin %27'sinde herhangi bir evrede PR ve %6.7'sinde ileri evre PR saptandı. Tedavi uygulanmış bebeklerin %95.4'ünün doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gramdı (127).

Çevik ve arkadaşları (128) tarafından yapılan, 1720 prematüre bebeğin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada PR sıklığı %25, tedavi gerektiren PR %9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ortalama gestasyonel hafta  $32.1 \pm 2.9$  hafta, ortalama doğum tartısı  $1817 \pm 594$  gr tespit edilmiştir.

Saygılı ve arkadaşları (130) tarafından yapılan çalışmada gestasyonel haftası  $\leq 32$  hafta ve doğum ağırlığı  $\leq 1500$  g olan, 698 prematüre bebek incelenmiştir. Bebeklerin %36.2'sinde herhangi evrede PR saptanmıştır.

Koçak ve arkadaşları (131) tarafından yapılan, gestasyonel haftası  $< 32$  hafta olan 223 prematüre bebeğin dahil edildiği çalışmada; PR sıklığı %61.9, tedavi gerektiren PR sıklığı %14.3 bulunmuştur.

Cerman ve arkadaşlarının, 1252 prematürede yaptığı çalışmada 28 gestasyonel haftanın altında olan prematürelere %70 oranında PR, % 17.8 oranında tedavi gerektiren PR tespit edilmiştir.

Celebi ve arkadaşlarının (134)  $< 32$  gestasyonel hafta altında ve  $< 1000$  gr doğum tartısı altındaki 235 prematüreye yaptığı çalışmada; PR sıklığı %75.5, tedavi gerektiren PR sıklığı %38.7 saptanmıştır.

PR insidansı; Caner ve arkadaşlarının çalışmasında %32.9, Savaş ve arkadaşlarının çalışmasında %20.2 saptanmıştır.

Küçükevcilioğlu ve arkadaşlarının çalışmasına dahil edilen, ortalama doğum haftası 30.8 ve ortalama doğum ağırlığı 1521 gr olan 640 bebeğin %37.5'inde PR, %8.6'sında ise tedavi gerektiren PR saptanmış. Bu sonuçlar bizimkilerle benzerlik göstermekteydi. Tedavi edilen bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1079 g, ortalama gebelik haftası ise 27.8 olarak saptanmış. Tedavi edilen bebeklerin 8'ine ablasyon tedavisine karşın hastalıkta ilerleme görülmüş ve vitreoretinal cerrahi uygulanmış (135).

Araz-Ersan ve arkadaşları 1996-2010 yılları arası göz kliniklerinde PR açısından tarama yapılan bebeklerin dosyalarını retrospektif olarak incelemiştir. Ortalama gestasyon yaşı 31.2 ve ortalama doğum ağırlığı 1543 gr olan 2950 bebeğin %40.7'sinde çeşitli evrelerde PR geliştiği bulunmuştur. PR gelişim oranının yüksek olmasının nedenini; bir referans merkezi olarak ülkenin çok değişik illerinden kötü prognozlu ve yenidoğan yoğun bakım izlemi iyi olmayan bebeklerin yönlendirilmesi olarak düşünmüşlerdir. Sadece İstanbul Tıp Fakültesi YYBÜ'ni bir alt grup olarak aldıklarında PR gelişim oranının %30.2'ye inmekte olduğunu belirtmişlerdir. PR saptanan bebeklerin ortalama gestasyon yaşı 29.6 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1292 gramdır. Tedavi edilen grupta ise ortalama gestasyon yaşı 28 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1173 gr olarak bildirilmiştir. Tüm PR taraması yapılan bebekler arasında tedavi gerektiren hastalık oranı %15.8 olarak saptanmıştır. Prematürelere %1.5'lik bölümünde ilk başvuruda dekolman saptanmış (136).

Bu çalışmalardan en kapsamlısı olan, Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan, 32. gestasyonel hafta ve altında doğan, 32. gestasyonel haftanın üstünde doğan ve PR açısından riskli olan 15745 bebeğin dahil edildiği çalışmada; PR insidansı %30, ileri evre PR insidansı %5 olarak saptanmıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (Doğum tartısı <1500 gr) PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %8.2 olarak tespit edilmiştir. Gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde PR sıklığı %13,3 ve ileri evre PR %0,4 olarak bulunmuştur. Gebelik haftası 32 haftanın üzerindeki 20 yenidoğanda, doğum ağırlığı 1500 gramın üzerindeki 41 yenidoğanda ve doğum ağırlığı 2000 gramın üzerindeki 3 bebekte ileri evre PR bulunmuştur (31).

Ülkemizdeki PR insidansı ile ilgili yapılmış çalışmalardaki sonuçlar çok geniş bir aralıkta olsa da, bizim çalışmamızdaki PR insidansı diğer yurtiçi ve yurt dışı çalışmalara göre ortalama bir değerdedi (Tablo 15).

Gelişmiş ekonomili ülkelerde hem bebeklerin gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ortalamaları hem de PR ve tedavi gerektiren hastalık sıklığı genelde Türkiye'deki çalışmalardan daha düşüktür. Bizim gibi gelişmekte olan ülkelere ise yüksek sonuçlar bildirilmiştir.

Prematüre retinopatisinin gelişiminde çok sayıda faktör düşünülse de en önemli risk faktörleri düşük gestasyonel yaş ve doğum tartısıdır. Özellikle 1000 gramın altında ve 28 haftadan erken doğan bebeklerde PR sıklığının belirgin olarak arttığı bilinmektedir (3). CRYO-ROP çalışmasında; DA <750 gr olan yenidoğanların %90'ında, DA 750-999 gr olan yenidoğanlarda %78 ve DA 1000-1250 gr olan %47 oranında PR tespit edilmiştir. Bu çalışmada; gestasyonel yaşı  $\leq 27$  hafta olan yenidoğanların %83,4'ünde, gebelik yaşı 28-31 hafta olanların %55,3'ünde ve gebelik yaşı >31 hafta olanların %29,5'inde PR saptanmıştır (28).

ETROP çalışmasında; DA <750 gram olan prematürelerin %92,7'sinde, DA 750-999 gr olan prematürelerin %75,8'inde ve DA 1000-1250 gr olanların ise %43,7'sinde PR geliştiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada gebelik haftası  $\leq 27$  hafta olan prematürelerde %89, gebelik haftası 28-31 hafta olanlarda %51,7 ve gebelik haftası  $\geq 32$  hafta olan prematürelerde PR sıklığı %14,2 olarak rapor edilmiştir (29, 30).

Türk Neonatoloji Derneği'nin 2014'de yayınladığı çalışmada; gestasyon haftası  $\leq 28$  olan bebeklerde PR insidansı %52.8, gestasyon haftası 29-32 haftalar arasında olan bebeklerde %27.6 ve >32 hafta olan bebeklerde ise %13.3 olarak saptanmıştır. Doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gr olan prematürelerde ileri evre PR oranı %8.2 olarak değerlendirilirken, DA >1500 gr olan prematürelerde ileri evre PR oranı %0.6'dır (31).

Baş ve arkadaşları tarafından 2018'de yayınlanan TR-ROP çalışmasında herhangi bir evredeki PR olan prematürelerin %96'sı, 32 gestasyonel hafta ve altındaydı. İleri evre PR'si olan bebeklerin %80'i, 28 gestasyonel hafta ve altındaydı (127).

Cerman ve arkadaşlarının çalışmasında; gestasyonel haftası  $\leq 28$  hafta olan prematürelerin %70'inde herhangi bir evrede PR, %17.8'inde tedavi gerektiren PR, gestasyonel haftası 29-32 hafta olan prematürelerin %41.4'ünde herhangi bir evrede PR ve %4'ünde tedavi gerektiren PR, gestasyonel haftası  $\geq 33$  olan prematürelerin %18.1'inde herhangi bir evrede PR ve %0.8'inde tedavi gerektiren PR saptanmıştır (133).

**Tablo 15. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ortalamalarına göre ülkemiz ve yurtdışındaki çalışmalarda PR ve tedavi gerektiren PR sıklıklarının karşılaştırılması**

Yazar ve referans	DH (ort.)	DA (ort.)(gr)	PR (%)	Tedavi gerektiren PR(%)	Hasta sayısı	PR olanların ortalama DH/DA	Tedavi gerektiren PR olanların ortalama DH/DA	Merkez	Yıl
Bizim çalışma	31.6 hafta	1580	33.6	7	670	29.9 hafta / 1304 gr	28 hafta / 1039 gr	İstanbul	2019
Türk Neonatoloji Derneği (31)	#	#	30	5	15745	#	#	Ankara	2015
TR-ROP (127)	28.9 hafta	1457	27	6.7	6115	#	26.3-27.9 hafta/ 878-1128 gr	Ankara	2018
Cevik (128)	32.1 hafta	1817	25	9	1720	#	#	Bursa	2018
Savaş (129)	29.8 hafta	1487	20.2	#	208	28.4 hafta / 1141 gr	#	Konya	2018
Saygılı (130)	#*	#****	36.2	#	698	29.2 hafta / 1221 gr	#	Gaziantep	2017
Koçak (131)	29.3***	1218	61.9	14.3	223	#	#	Samsun	2016
Caner (132)	32.5	1732	32.9	#	613	#	#	Erzurum	2015
Cerman (133)	#	#	#	#	1252	#	28.6 hafta /1162 gr	İstanbul	2014
Celebi (134)	27***	858*****	75.5	38.7	235	#	26.2 hafta/816 gr	Ankara	2014
Küçükcilioğlu (135)	30.8 hafta	1521	37.5	8.6	640	#	27.8 hafta/1079 gr	Ankara	2013
Araz-Ersan (136)	31.2 hafta	1543****	40.7	15.8	2950	29.6 hafta / 1292 gr	28 hafta/1173 gr	İstanbul	2013
Fortes-Filho (121)	30.3 hafta	1216	23.8	5.1	467	#	#	Brezilya	2010
Acevedo-Castellón(122)	32	1594	56.1	28.8	122	#	#	Meksika	2017
Lee (299)	#	#	22	4.3	234	31 hafta / 1452 gr	#	Dominik	2012
Hungi (300)	33.7 hafta	1627	41.5	10.2	118	32.2 hafta / 1555 gr	#	Hindistan	2012

\* ≤32 hafta olanlar dahil edilmiş \*\*≤1250 gr olanlar dahil edilmiş \*\*\*<32 hafta olanlar dahil edilmiş \*\*\*\*≤1500 gr olanlar dahil edilmiş \*\*\*\*\*≤1000 gr olanlar dahil edilmiş  
#Çalışmada belirtilmemiş veya bilgiye ulaşılamadı

PR gelişen hastalarımızın ortalama gestasyon yaşı 29.9 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1304 gramdı ve PR gelişmeyen olgulara göre her ikisi de anlamlı olarak düşüktü. Tedavi gerektiren PR'li olgularımızın ortalama gestasyon yaşı 28.0 hafta iken ortalama doğum ağırlığı 1039 gramdı. Tedavi gerektiren retinopati geliştiren bebeklerin gestasyon haftası ve doğum tartısı tedavi gerektirmeyen PR grubuna oranla anlamlı olarak küçüktü.

Çalışmamızda; doğum ağırlığı <750 gram olanlarda PR sıklığı %85, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %50; doğum ağırlığı 750-999 gram olanlarda PR sıklığı %67.6, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %23; doğum ağırlığı 1000-1249 gram olanlarda PR sıklığı %58.5, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %11.7; doğum ağırlığı 1250-1499 gram olanlarda PR sıklığı %37.1, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %5.3; doğum ağırlığı 1500-1749 gram olanlarda PR sıklığı %27.2, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %3.2; doğum ağırlığı 1750-1999 gram olanlarda PR sıklığı %14.2, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %0.9; doğum ağırlığı 2000-2499 gram olanlarda PR sıklığı %14.2, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %0.9; doğum ağırlığı >2500 gram olanlarda PR sıklığı %5.5, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %0.9 bulunmuştur (Şekil 9, 10, 13, 14). Çalışmamızda; 1750 gramın üzerindeki prematürelere tedavi gerektiren PR saptanmamıştır.

Hastalar doğum ağırlığına göre 2 gruba ayrıldığında; DA <1500 gr olanlarda PR sıklığı %54.1, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %14.3 iken DA ≥1500 gram olanlarda PR sıklığı %17.7, tedavi gerektiren hastalık sıklığı %1.3 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda herhangi bir evredeki PR gelişim ve tedavi gerektiren hastalık oranı sırasıyla 28 hafta ve altında %81.3 ve %37.3; 29-32 hafta arasında %40.3 ve %5.9; 32 haftanın üzerindeki bebeklerde %14.3 ve %0.3 (1 olgu) olarak bulundu. Çalışmamızda; gestasyonel hafta ve doğum ağırlığının düşmesiyle PR ve tedavi gerektiren PR oranı arttı.

Hastalarımızdan 32 gestasyonel haftanın üzerinde sadece 1 prematürede tedavi gerektiren PR (Grup B'de %0.4) saptandı. Bu bebek; 36+6 gestasyonel haftada doğan, uzun süre oksijen tedavisi alan (>28 gün) ve mekanik ventilatöre bağlı kalan özofagus atrezili bir hastaydı. Çalışmamızda doğum tartısı 1750 gr üzerinde, bu özofagus atrezili bebek (DA: 2100 gr) dışında tedavi gerektiren PR saptanmadı.

32 gestasyonel haftanın üzerindeki prematürelere, PR(+) olan grupta saptanan olası risk faktörleri açısından incelendiğinde; %10.1'inde preeklampsi, %23.2'sinde RDS, %16.7'sinde sürfaktan kullanımı, %41'inde mekanik ventilatör ihtiyacı, %22.5'inde apne, %5.5'inde hipoksi, %12.6'sında hipokapni, %24.2'sinde hiperkapni, %16'sında sepsis, %65.2'inde fototerapi, %9.6'sında ES transfüzyonu, %4.1'inde konvülsiyon, %12.6'sında hipoglisemi

saptandı. 1750 gr DA'nın üzerindeki prematürelere; %5.9'unda preeklampsi, %29.2'sinde RDS, %22.9'unda sürfaktan kullanımı, %48.2'sinde mekanik ventilatör ihtiyacı, %31.2'sinde apne, %8.3'ünde hipoksi, %14.2'sinde hipokapni, %28.9'unda hiperkapni, %20'sinde sepsis, %60.9'unda fototerapi, %11.1'inde ES transfüzyonu, %4.3'ünde konvülziyon, %9.5'inde hipoglisemi tespit edildi. 32 gestasyonel haftanın ve 1750 gr DA'nın üzerindeki bu prematürelere belli oranlarda risk faktörleri olmasına rağmen sadece 1 olguda tedavi gerektiren PR saptandı.

Gelişmekte olan ülkelerdeki daha olgun bebekler, sanayileşmiş ülkelerdeki bebeklere kıyasla PR gelişme riski altındadır (137). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar 32 gestasyonel haftanın üzerinde doğmuş bebeklerin PR gelişme riski altında olmadığını göstermektedir (138). Bu nedenle çoğu gelişmiş ülkede gestasyonel haftası  $\geq 32$  hafta olan bebekler taranmamaktadır. İsveç'te PR tarama protokolüne göre 2012'den itibaren 31. gestasyonel hafta altındaki prematürelere taranmaktadır (139).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda; Türk Neonatoloji Derneği tarafından  $>32$  gestasyonel haftanın üstündeki 20 prematürede tedavi gerektiren PR saptanmıştır (31). Baş ve arkadaşları tarafından DA  $>1500$  gr olan ve  $>32$  gestasyonel haftanın üstündeki 5 bebekte tedavi gerektiren PR bildirilmiştir (127). Cerman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 33 gestasyonel hafta ve üzerindeki 4 bebeğe (%0.8) tedavi uygulanmış (133). Akman ve arkadaşları; 11 tane 32-34 gestasyonel hafta arasında doğan prematürede tedavi gerektiren ciddi PR bildirmiştir (%3.1) (33). Akçakaya ve arkadaşları;  $>32$  gestasyonel haftanın üzerindeki 2 bebekte tedavi gerektiren PR saptanmıştır (140). Başmak ve arkadaşları daha matür bebeklerle yaptığı çalışmada (32-35 gestasyonel hafta arasında) tedavi gerektiren PR sıklığı için %9.3 gibi yüksek bir oran belirtmiştir (141). Alyamaç-Sukgen ve arkadaşları; 2013-2016 tarihleri arasında 253 tane PR tedavisi uygulanmış prematüreden 9 tanesinin hem gestasyonel yaşının 34 haftanın hem de doğum ağırlığının 2000 gramın üstünde olduğunu bildirmiştir (142).

Bu çalışmalar Türkiye'de halen 32 gestasyonel haftanın üzerinde olan, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren PR saptandığını ortaya koymaktadır. Bizim merkezimizde üniversite hastanesi olması nedeniyle özofagus atrezili prematürelere gibi komorbidesi yüksek olan daha riskli bebekler takip edilmektedir. Bu nedenle Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerindeki gibi gestasyonel yaşı  $>32$  hafta ve DA  $>1500$  gr üzerindeki kardiyak ve solunumsal açıdan destek uygulanmış ya da takip eden klinisyen tarafından riskli görülmüş hastalar taranmalıdır (31).



Prematüre retinopatisinin patogenezi tam olarak aydınlatılamasa da çoğu çalışmada gelişimindeki en önemli etkenler; düşük gestasyonel hafta, düşük doğum tartısı ve oksijen tedavisi olarak görülmektedir. Bunun yanında; çoğul gebelik, anemi, kan transfüzyonu, RDS, perinatal asfiksi, sepsis, İVK, apne, asidoz gibi birçok risk faktörü PR gelişiminde sorumlu olduğu düşünülmektedir. Risk faktörleri arttıkça PR gelişim oranı artmaktadır (143-148).

Bizim çalışmamızda annede preeklampsi ve eklampsi, EMR; doğum şeklinin; gestasyon haftasının; doğum ağırlığının; oksijen tedavisi ve süresinin; MV tipi ve süresinin; RDS gelişiminin; surfaktan tedavisinin; PDA'nın; sepsisin; apnenin; hipoksinin; hipokapninin; hiperkapninin; fototerapi gerektiren hiperbilüribineminin, NEK'in; ES transfüzyonunun, İVK'nın, konvülsiyonun, resüsitasyonun, hipogliseminin, hipotiroidinin PR gelişimine ve tedavi gerektiren ileri evre hastalığa ilerlemesine etkileri olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmamızda; PR (+) olan grupta gestasyon haftası, doğum tartısı ve gestasyon haftası 32 haftanın üstündeki hasta sayısı PR (-) olan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. PR (+) ve PR (-) olan gruplarda doğum şekli, EMR ve resüsitasyon oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. PR (+) olan grupta doğum tartısı 1500 gr altındaki hasta, Apgar 1.dakikada  $< 7$  ve Apgar 5.dakikada  $< 7$  olan hasta, RDS, preeklampsi, surfaktan verilme, mekanik ventilasyon ihtiyacı, 7 günün üstünde ventilasyon ihtiyacı, 28 günden fazla O<sub>2</sub> ihtiyacı, apne, hipoksi, hipokapni, hiperkapni, sepsis, NEK, İVK, PDA, fototerapi alma, transfüzyon, konvülsiyon, hipoglisemi ve hipotiroidi oranı PR (-) olan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7).

Tedavi ihtiyacı olan grupta gestasyon haftası, gestasyon haftası 32 hafta üstündeki hasta oranı ve doğum tartısı tedavi ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. Tedavi ihtiyacı olan grupta NSD, Apgar 5.dakika  $< 7$  ve 1500 gr altındaki doğum tartısı olan hasta oranı, RDS, surfaktan kullanım oranı, INV+NIV mekanik ventilasyon oranı, ventilasyon süresi ( $>7$  gün), O<sub>2</sub> ihtiyacı süresi ( $>28$  gün), hipoksi, hipokapni, hiperkapni, sepsis, NEK, İVK, PDA, ES transfüzyon, konvülsiyon, hipoglisemi ve hipotiroidi oranı tedavi ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi ihtiyacı olan ve olmayan grupta Apgar 1.dakika değeri, EMR pozitifliği, preeklampsi oranı, mekanik ventilasyon uygulanma oranı, apne, resüsitasyon uygulanma ve fototerapi oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 12, Tablo 13, Tablo 14).

Lojistik regresyon analizine göre; tek değişkenli modelde; gestasyon haftası, Apgar 1. dakika değeri, Apgar 5. dakika değeri, doğum tartısı, RDS, preeklampsi, surfaktan uygulanması, mekanik ventilasyon, O<sub>2</sub> ihtiyacı, apne, hipoksi, hipokapni, hiperkapni, sepsis,

NEK, IVK, PDA, fototerapi, ES transfüzyonu, konvülsiyon, hipoglisemi ve hipotiroidi varlığının anlamlı ( $p < 0.05$ ) ayırıcı etkisi gözlenmiştir. Çok değişkenli indirgenmiş modelde; gestasyon haftası, doğum tartısı, apne, hipoksi ve hiperkapni varlığının anlamlı-bağımsız ( $p < 0.05$ ) olarak PR'ye yol açtığı gözlenmiştir (Tablo 8).

Satar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; 1995-1997 yılları arasında PR nedeniyle taranan bebekler 2009-2010 yılları arasında taranan prematürelere karşılaştırılmış. PR sıklığı 2009-2010 yıllarında artmakla birlikte (%18.4), 1995-1997 yıllarına göre (%14.4) anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. İki periyot risk faktörlerine göre kıyaslandığında; 2009-2010 yıllarında DA daha düşük, oksijen süresi daha uzun, 5. dakika Apgar skoru  $<7$  olan bebek sayısı ve asidoz daha düşük, sürfaktan tedavisi alan bebek sayısı ve intrakraniyal kanama daha yüksekti. Gestasyonel yaş, DA ve oksijen kullanımı bu çalışmada PR gelişimi için risk faktörü olsa da bu parametreler iki dönem arasında da anlamlı farklılık göstermemiştir (149).

İsveç'te yapılan SWEDROP (138) çalışmasında 2008-2009 ve 2010-2011 yılları arasında doğan prematüre bebeklerde PR ve tedavi gerektiren PR sıklıkları açısından anlamlı fark yoktu. Sonraki yıllarda (2008-2015) 6891 prematüre bebeğin dahil edildiği SWEDROP çalışmasında; 8 yıllık periyotta PR sıklığında artış saptanmıştı, tedavi gerektiren PR oranında belirgin artış yoktu. İsveç'in çoğu bölgesinde 2014'ten sonra oksijen seviyeleri %88-92'den %91-95'e yükseltilmiştir. Yeni oksijen rutinleri önceki yıllara göre (2008-2013) PR tedavisi sıklığının iki bölgede arttığını ve bir bölgede neredeyse iki katına çıktığını ortaya çıkardı (150).

Demir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; 2004-2008 yılları ile 2009-2013 yıllarındaki, DA 1750 gr ve altındaki prematürelere PR açısından karşılaştırılmıştır. Her iki beş yıllık dönemde tedavi gerektiren PR insidansı açısından anlamlı fark olmazken (%11.9/%11.4) 2009-2013 yılları arasında PR insidansı (%48.2) 2004-2008 yılları arasındaki PR insidansına (%35.3) göre anlamlı olarak artmıştır. Bu durum; o kliniğin merkez klinik olması nedeniyle zaman içinde çevre hastanelerden düzenli olarak artmış hasta yönlendirmelerine bağlanmıştır (151).

Küçükevcilioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında (135); aynı klinikte 1999-2005 ve 2005-2012 yıllarında doğan, gestasyonel haftası  $\leq 34$  ve DA  $<1501$  gr olan prematüre bebekler PR insidansı ve PR risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında PR sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştı ancak 2005-2012 yıllarındaki PR oranı (%37.8), 1999-2005 yıllarındakine göre daha yüksekti (%37.1). 2005-2012 yıllarındaki grupta ortalama gestasyonel hafta ve ortalama DA ilk gruba göre anlamlı olarak düşüktü. 2005-2012 yıllarındaki

grupta oksijen tedavisi, mekanik ventilasyon, RDS, kan transfüzyonu, çoklu doğum ve sepsis oranı 1999-2005 yıllarındaki gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştı. 2005-2012 yıllarındaki PR sıklığının daha yüksek oluşu; gelişen yenidoğan bakımı nedeniyle daha fazla olgunlaşmamış ve daha riskli yenidoğanların gelişimine bağlanmıştır (152, 153). Bu yönleriyle bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Hollanda'da yapılan bir çalışmada; 2010-2013 ve 2013-2016 tarihleri arasında 3 farklı hastanede doğan, toplam 57 prematüre bebekler PR açısından retrospektif olarak incelenmiştir. İki grup arasında ortalama doğum tartısı ve ortalama gestasyonel hafta açısından anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Yine bu çalışmada sepsis, intrakraniyal kanama, RDS, NEK ve hiperglisemi açısından iki grupta anlamlı fark saptanmadı. Ancak 2013-2016 tarihlerinde tedavi gerektiren PR'li bebek sayısı, 2010-2013 yıllarına göre 2.7 kat artmıştı. Bu artış; 2013'ten itibaren Hollanda'da ETROP kriterlerinin daha yaygın olarak kullanılmasına ve ikinci grupta daha farklı bir oksijen protokolü uygulanmasına bağlanmıştır (154).

Kanada'da 2010-2016 yılları arasında, 3. basamak bir hastanede doğan prematüre bebekler PR insidansı, ek hastalıklar ve tedavi uygulanma yöntemleri açısından retrospektif olarak taranmıştır. PR sıklığı % 67.1 olarak bulunurken aynı merkezde önceki yıllarda (2006-2010) saptanan PR oranına göre (%40.4) belirgin artmıştı. Bu sonuç; daha fazla hekimin taramaya dahil olması nedeniyle gözlemciler arasındaki değişkenliklere ya da erken hastalığa erken aşamada artan dikkat ile ilişkilendirilmiştir. İleri evre PR sıklığı (%14.3) 2006-2010 yıllarıyla kıyaslandığında artmış (%9.2) olarak bulundu. Bu ön planda 24 gestasyonel hafta ve altındaki prematüre bebeklerin sayısının iki katına çıkmış olmasıyla ilişkilendirilmiştir (155). Bizim çalışmamızda da PR ve ileri evre PR insidansı 2. dönemde artmıştı. Ayrıca 28 gestasyonel haftanın altındaki hasta oranı 2006-2010 yıllarında %16.4'ken, 2014-2018 yıllarında %42.9 olarak artmıştı.

Bizim çalışmamızda aynı klinikte, iki farklı 5 yıllık periyot olmak üzere; 2006-2010 yılları arasında (Grup A) ve 2014-2018 yılları arasında (Grup B) doğan prematüre bebeklerin (448/222) PR sıklıkları ve risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. 448 prematürenin 134'ünde (%29.9) PR saptanmıştı (Grup A). 222 prematürenin 91'inde (%40.9) PR saptanmıştı (Grup B). Grup B'de PR oranı Grup A'dan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek saptandı. Grup A'daki 448 hastanın 21'inde (%4.7) ve Grup B'deki 222 hastanın 26'sinde (%11.7) tedavi gerektiren PR saptandı. Grup B'de PR tedavisi gerektiren hasta oranı Grup A'dan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Bu sonuçları ön planda; gelişen yoğun bakım şartları sayesinde daha küçük

gestasyonel haftada ve doğum ağırlığındaki prematürelerin yaşatılması, bu nedenle gelişen çoğu risk faktörün belirgin şekilde artmasıyla ilişkilendirdik.

Prematüre retinopatisi; düşük gestasyonel hafta, düşük DA, oksijene maruziyet ve sepsisin olduğu çok faktörlü bir hastalık olarak kabul edilmektedir (156-162). PR sıklığı ve şiddetiyle gestasyonel hafta ve DA arasındaki yaygın olarak kanıtlanmış korelasyonda gösterildiği gibi prematürite PR için ana risk faktörüdür (26, 161, 163). Çalışmamızda; PR (+) olan ve tedavi ihtiyacı olan grupta ortalama gestasyon haftası ve DA anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Çok değişkenli regresyon modelimizde de gestasyonel hafta ve DA'nı RP için bağımsız risk faktörleri olarak saptadık. Grup B'de ortalama DA Grup A'ya göre daha düşüktü ancak anlamlı farklılık yoktu. Bunun yanında Grup B'de ( $29.2 \pm 2.8$ ) ortalama gestasyonel hafta Grup A'ya ( $30.3 \pm 2.2$ ) göre anlamlı olarak daha düşüktü. Bunu; artan yardımcı üreme tekniklerinin prematüre doğum riskini arttırmasına ve yenidoğan yoğun bakım koşullarının iyileştirilmesiyle prematüre doğan daha çok bebeğin yaşatılmasına bağladık.

PR risk faktörleri için araştırdığımız bir diğer etken doğum şekliydi. Normal vajinal doğumun PR sıklığını arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (26, 164, 165). Bazı çalışmalarda normal vajinal doğum ile sezeryan doğum arasında PR riski açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (166, 167). Bu farklı sonuçların sebebi; doğum şekli için konulan endikasyonlar, preeklampsi, koryoamnionit gibi maternal risk faktörlerinin değişkenliğine bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda riskli gebelik oranının yüksek olması nedeniyle sezeryan ile doğum oranı vajinal doğuma göre daha yüksekti. Ancak PR (+) ve PR (-) olan gruplarda ve Grup A ve B arasında yıllar içinde doğum şeklinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Tedavi ihtiyacı olan grupta vajinal doğum oranı artmıştı. Bu sonucun maternal risk faktörlerinin ve doğum şekli için konulan endikasyonların farklılığından kaynaklandığını düşünüyoruz.

PR ile preeklampsi arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Son 20 yılda yapılan çalışmalarda; preeklampitik annelerde çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1 ve endoglin gibi antianjiyojenik faktörlerin arttığı, plasental büyüme faktörü (PGF) ve VEGF gibi proanjiyojenik faktörlerin ise azaldığı bildirilmiştir (168, 169, 170). Annede üretilen bu antianjiyojenik faktörler plasentadan fetüse geçer ve fetüs dolaşımında kalıp retinada anjiogenezi engeller. Fortes Filho ve arkadaşları preeklampsi/eklampsinin PR gelişimini ve lazer ihtiyacı olan bebek sayısını azalttığını göstermiştir (171). Yu ve arkadaşları ve Araz-Ersan ve arkadaşlarının çalışmalarında preeklampsi/eklampsinin PR için koruyucu bir faktör olduğunu göstermişlerdir ancak bu iki çalışmada da, düşük doğum ağırlığının PR için kesin bir risk faktörü olduğunu düşünülerek SGA bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir (136,172). Preeklampsinin daha küçük gestasyon

haftasında ve daha düşük ağırlıklı doğumlara neden olduğu için PR sıklığını arttırdığı düşünülen çalışmalar da vardır (173, 174). Özkan ve arkadaşları çalışmasında preeklampsi/eklampsi olan annelerin bebeklerinde PR'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (175). Shulman ve arkadaşlarının 290000 üzerinde yenidoğanın dahil edildiği çalışmada PR ve ileri evre PR riskini arttırdığı saptanmış, ancak <1500 gram altındaki alt gruptaki prematürelere koruyucu etkisi gözlenmiştir (176). Zhu ve arkadaşlarının 45082 bebeği dahil ettiği bir meta-analiz çalışmasında preeklampsi/eklampsi ile PR arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (177). Bizim çalışmamızda; PR (+) grupta PR (-) olan gruba göre preeklampsi/eklampsi oranı anlamlı olarak yüksekti. Ancak tedavi ihtiyacı olan grupta preeklampsi/eklampsi oranı tedavi ihtiyacı olmayana göre daha düşüktü. Grup A ve B arasında yıllar içinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Farklı çalışmalarda değişik sonuçların çıkmasının sebebi; SGA bebeklerin bazı çalışmalara dahil edilirken bazılarında çıkarılması ve doğum sonrası süreçte karşılaştıkları diğer risk faktörlerinin farklı olması olabilir.

EMR ve PR riski ile ilgili yayınlarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (26, 241, 242, 243, 244). Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; EMR (>18 saat) tedavi gerektiren PR için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (243). WINROP çalışmasındaysa EMR'nün  $\geq$  Evre 3 PR için koruyucu özellikte olduğu tespit edilmiştir, ancak preeklampsi annelerde EMR'nin PR için risk faktörü olduğu saptanmıştır (245). Bu çelişkili sonuçlar; farklı sonuç ölçekleri, farklı örneklem büyüklükleriyle açıklanmıştır (221). Amerika'da yapılan 2 çalışmada; prematüre bebeklerde EMR'li gruptaki bebeklerde ileri evre PR sıklığının azaldığı gösterilmiştir (241, 242). Çalışmamızda PR (+) ve PR (-) olan gruplarda ve tedavi ihtiyacı olan ve olmayan grupta EMR oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda EMR, PR için risk faktörü olarak görülmemiştir. Grup B'de EMR oranı anlamlı olarak artmıştı. Bunun nedeni artan riskli gebelik oranları olabilir.

Oksijen tedavisi PR gelişiminde en önemli risk faktörü olarak düşünülmektedir. Hastalık ilk tanımlandığında aşırı oksijen kullanımı ile ilişkilendirilmiş, hayvan çalışmalarında oksijenin gelişmekte olan retina damarları üzerindeki zararlı etkisi gösterilmiştir (9, 178). Oksijen tedavisinin miktarı azaltılması denenmiş ancak morbidite ve mortalite artmıştır (11). Günümüzde oksijenin damarlardaki daralmadan ziyade vasküler-avasküler aralıkta fizyolojik retinal vaskülarizasyonda gecikmeye neden olduğu kabul edilmiştir. Doğum sonrası ilk 3 gün oksijen tedavisi alan bebeklerde PR riskinin iki kat, plus hastalık riskinin % 70 oranında arttığını gösterilmiştir (179). SUPPORT (Surfactant, Positive Airway Pressure, Pulse Oximetry Randomized Trial) çalışmasında; gestasyon haftası 24-28 arasında olan 1316 bebek oksijen

saturasyonu %85-89 ile %91-95 olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Düşük oksijen saturasyonunda PR daha az görülmüştür ancak bu grupta mortalite oranı artmıştır (180). BOOST (The benefits of oxygen saturation targeting) II çalışmasında; oksijen saturasyonları %85-89 ve %91-95 olarak ayrılmış 1187 bebek incelenmiş, düşük oksijen saturasyonlu grupta PR daha az saptanmıştır. Ancak düşük oksijen saturasyonunda görülen ölümlerin yüksek oksijen saturasyonlu gruba göre fazla olmasından dolayı çalışma tamamlanmamıştır (181). Saugstad ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-analizde 28 gestasyonel haftanın altında doğan 4911 prematüre bebek nabız oksijen saturasyonu düşük (% 85-89) ve daha yüksek (91 - 95) olarak karşılaştırılmış, oksijen saturasyonu % 90'ın altındaki bebeklerde daha az tedavi gerektiren PR saptanmış, ancak mortalite ve NEK oranları artmıştır (182). COT (The Canadian Oxygen Trial) çalışmasında ise yine %85-89 ve %91-95 oksijen saturasyonu olarak ayrılan gruplar 18 ay boyunca izlenmiş; PR ve 18. aydaki ölüm oranları açısından bir fark saptanmamıştır (183). Ünitimizde oksijen saturasyon limitleri %91-95 aralığında tutulmaktadır. Bizim çalışmamızda; PR (+) olan grupta oksijen tedavisi oranı ve 28 gün üzerinde oksijen tedavisi alan hasta oranı PR (-) olan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Tedavi ihtiyacı olan grupta 28 gün üzerinde oksijen tedavisi alan hasta oranı anlamlı olarak yüksekti. Grup B'de 28 gün üzerinde oksijen tedavisi alan hasta oranı Grup A'dan anlamlı olarak yüksekti. Bunun nedeni Grup B'de daha küçük gestasyonel haftada olan daha uzun süre oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen prematüre bebeklerin olması olabilir. Bu sonuçlar oksijen tedavisinin PR ve tedavi gerektiren PR için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Mekanik ventilasyon yalnızca yenidoğanın genel sağlığının bir göstergesidir. Mekanik ventilasyon ve IVK, PR gelişimi ile sıkı bir ilişkiye sahip olduğu düşünülen oksijen oranında dalgalanmalara neden olabilir. Mekanik ventilasyon ile yüksek basınçla oksijen verilmesi, retina damarlarının filizlenmesine zarar verebilecek olan hiperoksik bir ortam yaratır. Öte yandan, IVK ve hipoksi, iskemik/hipoksik bir ortamla ilişkili serebral hipoperfüzyonun olgunlaşmamış ince duvarlı subependimal damarların yırtılmasına yol açtığı ve bu hipoksik çevreyi şiddetlendirdiği iki taraflı bir neden-sonuç ilişkisine sahiptir. Küçükevcilioğlu ve arkadaşlarının çalışmasındaki çok değişkenli analizde; tedavi gerektiren PR için mekanik ventilasyon ve IVK bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (135). Isaza ve arkadaşlarının çalışmasında oksijen tedavisi ve invaziv ventilasyonun sadece tek değişkenli PR riski analizinde anlamlı olarak bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda; PR (+) olan grupta mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı 7 günden uzun olan hasta sayısı PR (-) olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı; tedavi ihtiyacı

olan grupta ve yıllar içinde artmasına rağmen belirgin fark saptanmadı. Yıllar içindeki ventilasyon tiplerine bakıldığında; INV+NIV oranı arttı; tek başına INV oranı azalırken tek başına NIV oranı arttı. Bu sonuç bize daha küçük gestasyonel haftadaki bebekleri daha az invaziv yöntemle, daha koruyucu şekilde izlediğimizi düşündürdü.

Diğer bir etken; yenidoğanda sürfaktan eksikliğinde görülen RDS'dir. RDS'li bebekler mekanik ventilasyon ve oksijen desteğine daha çok ihtiyaç duyarlar. Yapılan çalışmalarda; RDS'li bebeklerde olmayanlara göre PR daha fazla görülmüştür (184-189). Bizim çalışmamızda PR (+) olan ve tedavi ihtiyacı olan grupta anlamlı olarak yüksekti. Grup A ve B'de RDS'li hasta oranları değişmemiştir.

Araştırdığımız bir diğer etken sürfaktan kullanımı ve PR ilişkisidir. Bazı yayınlarda; sürfaktanın pulmoner stabiliteyi artırarak mekanik ventilasyon süresi ve oksijen ihtiyacını azaltacağı böylece PR sıklığını düşürdüğü bildirilmiştir (190, 191). Diğer yandan sürfaktanın daha küçük prematürelere sağkalımı artırması nedeniyle PR insidansını arttırabilir. Yapılan çalışmalarda sürfaktan kullanılan bebeklerde PR oranının arttığı saptanmıştır (192, 193, 194). Ancak bazı çalışmalarda sürfaktan tedavisi ve PR arasında bir ilişki bulunamamıştır (195, 196, 197). Bizim çalışmamızda; yıllar içinde Grup A ve B'de sürfaktan kullanım oranları değişmemiştir. Ancak PR (+) ve tedavi ihtiyacı olan grupta sürfaktan kullanımı anlamlı olarak yüksek orandadır. PR (+) RDS'li hasta oranı %77, sürfaktan kullanım oranı %60 olarak saptanmıştır. Bu olgulara sürfaktan uygulanmaması onların tip 1 RDS'li (minimal RDS) olmalarından kaynaklanmaktadır.

Kim ve arkadaşları tarafından; sık apne, uzun süreli ventilasyon ve sürfaktan tedavisi ileri evre PR gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (198). Bu sonuçlar; RDS'li bebeklerin PR için daha yüksek risk altında olduğunu gösterebilir. Sürfaktanla tedavi edilen hasta sayısı arttığından, yüksek riskli bebekler için yakın izlem gereklidir (149).

Çok sayıda çalışmada sepsisin PR'ne neden olduğu gösterilmiştir (127,135, 199, 200, 201). Hayvan modellerinde yapılan çalışmada; erken postnatal inflamatuvar stresin anormal retina vasküler gelişimine ve artmış damar anastomozuna yol açtığı ve sonuçta retina fonksiyonunu kalıcı olarak bozduğu ortaya koymuştur. Gözlenen aberrant ve başlangıçta artmış retina vaskülarizasyonu, mikrogliyal aktivasyon ile ilişkilidir ve sonuçta perinatal sepsisin PR'ne yatkın olduğu hücrel bir mekanizma sağlamıştır (202). Weintraub ve arkadaşları sepsisin PR gelişme riskini 12 kat arttırdığını kaydetmiş; sepsisin oksijen ihtiyacını arttırabileceğini ve retina iskemisi yaratarak PR ile sonuçlanabileceğini varsayımlardır (203). Araz ve arkadaşları PR ve ileri evre PR varlığı ile sepsis arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir (136). Sepsis

sonrası gelişen hipotansiyon ve oksijen satürasyonunda dalgalanmalar retinal perfüzyonu etkileyebilir ve retinada iskemiye yol açabilir (204). Bizim çalışmamızda; PR (+) olan ve tedavi ihtiyacı olan grupta sepsis anlamlı olarak yüksek saptanmıştı. Yıllar içinde Grup B’de sepsis olan hasta sıklığı artmıştı. Çalışmamızda erken ve geç sepsis olarak ayırım yapılmamıştır. Bu sonuçlar; daha küçük prematürelere diğer risk faktörlerinin de artmasıyla sepsis sıklığının artmış olabileceğini ya da yıllar içinde maternal enfeksiyon yaratabilecek gebeliklerin arttığını düşündürebilir.

İntraventiküler kanama; sıklıkla nörogelişimsel bozuma ile sonuçlanan prematüritenin bir komplikasyonudur (205). IVK’nin bildirilen çalışmalarda PR sıklığıyla ilgili önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (121, 136, 184, 186, 199). Brown ve arkadaşları merkezi sinir sisteminin dolaşımının retina ile benzerliğini ortaya koymuştur, bu durum dolaşım bozulduğunda retina ve merkezi sinir sisteminin üzerinde eş zamanlı etki yaratmaktadır (204). Bununla birlikte bazı araştırmacılar PR ile IVK arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (206, 207). Çalışmamızda; PR (+) olan ve tedavi ihtiyacı olan grupta IVK anlamlı olarak yüksekti. Grup B’de IVK sıklığı Grup A’ya göre artmıştı. Bunun nedeni daha küçük ve dolayısıyla IVK gelişme ihtimali daha çok olan prematürelere takip edilmesinden kaynaklanmaktadır.

PR için ile ilgili olabilecek diğer bir faktör NEK’tir. NEK patofizyolojisi; bağırsak mikrobiyotasına karşı oluşan, inflamasyona neden olan immün yanıtı içerebilir (208). Hayvan modellerindeki çalışmalarda sistemik enflamasyonun retinal damarlanmayı etkilediği gösterilmiştir (202, 209, 210). NEK’nin PR riskini arttırabileceği epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir (144, 185, 211, 212, 213, 214). Kanada’da 423 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada ve Araz-Ersan ve arkadaşlarının 2950 bebeği içeren çalışmasında; NEK’in PR için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (136, 155). Biz de çalışmamızda; PR (+) olan ve tedavi ihtiyacı olan grupta NEK sıklığını anlamlı olarak yüksek saptadık; NEK’in PR için risk faktörü olduğunu gösterdik. Grup B’de Grup A’ya göre NEK sıklığı artmıştı. Bu ön planda; daha küçük gestasyonel haftadaki daha immatür gastrointestinal sistemi olan bebeklerin oranının artışıyla ilgili olabilir.

Kan transfüzyonu ve anemi PR gelişimi üzerine etkili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (24, 136, 173, 203, 215, 216). Prematüre anemisi; EPO’nin yetersiz üretimi nedeniyle bozulmuş eritropoez sonucu hemoglobinin düşmesiyle gerçekleşir. Hem böbrek hem de retinada oksijenle düzenlenen EPO, önemli bir proanjyogenik faktördür. EPO, PR (+) olan bir fare modelinde retinal damarlarda stabilite ile ilişkilendirildiği için, EPO seviyeleri ve düşük EPO’ya bağlı anemi PR gelişimi ile ilgili olabileceği iddia edilmiş (217-219). Bir diğer neden



erişkin eritrosit süspansiyonunda bulunan 2,3 difosfogliseratın (2,3 DPG) hemoglobininin oksijene afinitesinin azaltarak doku ve retina sunulan oksijen miktarında artış yapmasıdır (220). Ek olarak, transfüzyon sonrası oluşan demir yükü oksidatif hasara neden olabilir (221). Bizim çalışmamızda; PR (+) olan ve tedavi ihtiyacı olan grupta ES transfüzyon oranı anlamlı olarak yüksekti. Yıllar içinde Grup B’de ES transfüzyonu anlamlı olarak artmıştı. Bu duruma; Grup B’deki daha küçük prematürelere artan bozulmuş eritropoezin olması ve daha erken doğan bebeklerin YYBÜ’nde kalış sürelerinin uzamasıyla iatrojenik aneminin artması neden olmuş olabilir.

Birçok çalışmada PDA varlığı ve/veya tedavilerinin PR için risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (126, 185, 200, 222, 223, 224). Çalışmalarda; PDA ile NEK, İVK ve BPD gibi ek neonatal hastalıklar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (225). PDA sistemik kan akışını bypass ettiğinden dolayı dokulardaki perfüzyonun azaldığı ve retinada hipoksiye neden olduğu bunun da PR gelişimine temel hazırladığı düşünülmüştür (225). Türkiye'deki 487 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada, PDA'nın ileri evre PR için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (226). PDA tedavisinde kullanılan indometazin tedavisi ve cerrahi kapama yönteminin PR gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (227-230). PDA ve indometazin tedavisinin ileri evre PR gelişimine karşı koruyucu etkide olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (136, 231, 232). Bizim çalışmamızda; PR (+) olan ve tedavi ihtiyacı olan grupta PDA saptanan hasta oranı anlamlı olarak yüksekti. Yıllar içinde Grup B’de PDA’lu hasta sayısı artmıştır, bu hastaların hepsinde kalp yetmezliği bulguları gelişmemiştir. Grup B’deki daha küçük gestasyonel haftadaki solunum ve dolaşım problemi olan hastalara kardiyak patolojileri ayırt etmek için daha çok ekokardiografi yapıldığı düşünülmektedir. Yıllar içindeki farkın nedeni de bu olabilir. Çalışmamızda PDA tedavi yöntemleri kaydedilmemiştir.

Tiroid hormonlarının PR üzerindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Tiroid hormonlarının anjiyogenezdeki etkisi ile ilgili çalışmalar, tiroid hormonlarının pro-anjiyogenik faktör düzeylerini artırarak anjiyogenez artırdığını saptamıştır. Bu nedenle, TSH ve serbest T4 düzeylerinin PR'nin neovaskülogenez fazındaki pro-anjiyojenetik faktörlerin artışına katkısının etkili olduğu düşünülebilir. Türkiye’de yapılan, lazer tedavisi almış ve almamış olan PR’li bebeklerin Faz 1 ve Faz 2 PR evrelerdeki TSH ve serbest T4 değerlerinin karşılaştığı çalışmada anlamlı farklılık saptanmamıştır (233). Prematüre bebekler ve hayvan modellerinde yapılan diğer çalışmalarda LT4 tedavisi ile PR gelişimi arasında bir ilişki bildirilmemiştir (234-235). Bizim çalışmamızda hipotiroidi nedeniyle LT4 verilmesinin PR ve tedavi gerektiren PR için risk faktörü olduğunu saptadık. Ancak çalışmamızda hipotiroidi tanısı alan hastalara LT4

tedavisi başlanması nedeniyle hipotiroidi ile PR arasındaki ilişkiyi göstermek güçtür. Yine de prematüredeki LT4 tedavisi ile PR ilişkisi konusunda yapılan az sayıda çalışma olması nedeniyle bulduğumuz bu sonuç önem taşımaktadır. Korkmaz ve arkadaşlarının 53 prematüreyi dahil ettiği çalışmada; tiroid hormonları RDS ve asfiksi öyküsü olan prematürelere sağlıklı prematürelere göre anlamlı olarak düşüktü ve tiroid hormonları gestasyonel hafta ve DA ile korelasyon göstermişti (236). Bizim çalışmamızda da bu yayındakiyle benzer şekilde; yıllar içinde artan daha küçük ve risk faktörü olan prematürelere hipotiroidi ve LT4 tedavisi alan hasta oranı anlamlı olarak yüksekti.

Bazı çalışmalarda; fototerapi PR için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (136, 161, 237, 238). Daha eski çalışmalarda; bilirubin fizyolojik bir antioksidan olması nedeniyle PR'ye karşı koruyucu olduğunu iddia etmişlerdir (239, 240). Çalışmamızda; PR (+) olan grupta fototerapi alan hasta sıklığı PR (-) gruba göre anlamlı olarak artmış ancak tedavi ihtiyacı olan grupta fototerapi sıklığında anlamlı bir artış saptanmamıştı. Grup B'deki fototerapi oranı Grup A'ya göre daha yüksekti.

Prematürelere konvülziyona; nörogelişimsel yetersizlikler, IVK, hipoglisemi gibi etkenler sebep olabilir. Prematürelere PR ile nörogelişimsel yetersizliklerin oluşumu hakkında çok fazla bilgi olmasına rağmen az sayıda çalışma vardır (246). Kronik akciğer hastalığı olan 92 prematürenin dahil edildiği çalışmada; PR'li prematürelere nöbet sıklığı ve IVK oranı artmış olarak saptandı (204). İran'da prematüre bebeklerle yapılan bir çalışmada IVK ve konvülziyonla PR arasında ilişki saptanmamıştır (247). Çalışmamızda PR (+) ve tedavi ihtiyacı olan grupta konvülziyon geçiren hasta oranı anlamlı olarak artmıştı. Grup B'de konvülziyon hasta sayısı Grup A'dan anlamlı olarak fazlaydı. Bunun nedeni; Grup B'deki ortalama gestasyonel haftasının daha küçük olması, IVK ve hipoglisemi oranlarının belirgin artması olabilir.

Çalışmamızda; PR (+) ve tedavi ihtiyacı olan grupta PR(-) ve tedavi ihtiyacı olmayan gruba göre resüsitasyon gerektiren hasta oranı anlamlı farklılık göstermemişti. Bunun nedeni; resüsitasyon gerekliliğinin çok sayıda başka faktörle ilişkisi olması olabilir. Grup B'de resüsitasyon ihtiyacı anlamlı olarak Grup A'ya göre artmıştı. Bunu diğer faktörlerin de Grup B'de artmasıyla ilişkilendirilebilir.

Apne ve hipoksi oksijen konsantrasyonunda dalgalanmalara neden olacağı için PR için risk oluşturur. Hipokside artmış serbest radikaller retinada oksidatif hasar yaratabilir. Prematüre apnesi olan bebeklerin mekanik ventilasyon ve ek oksijen ihtiyacı daha fazladır bu da PR gelişme olasılığını artırır. Çalışmalarda PR gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (146, 199,

248, 249). Araz- Ersan ve arkadaşlarının çalışmasında apne PR için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı (136). Bizim çalışmamızda; PR (+) olan grupta apne ve hipoksi PR (-) olan gruba göre anlamlı olarak artmıştı. Tedavi ihtiyacı olan grupta tedavi ihtiyacı olmayana göre, hipoksi ihtiyacı belirgin artmıştı ancak apne oranında anlamlı artış yoktu. Grup A ve B’de apne ve hipoksi oranları anlamlı farklılık göstermemişti.

Apgar skoru, yenidoğan sağlığının bir göstergesidir. Düşük Apgar skorlarının PR sıklığının artışıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. PR’li bebeklerde Apgar skorlarının daha düşük olduğu bildirilmiş ancak çoğu çalışmada Apgar skorları bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (26, 250-254). Çalışmamızda; PR (+) olan Apgar düzeyleri (1. ve 5. Dakika) PR (-) olan gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Tedavi ihtiyacı olan grupta tedavi ihtiyacı olmayana göre Apgar (5. dakika) düzeyi anlamlı olarak düşüktü, Apgar (1. dakika) düzeyi iki grupta farklılık göstermemişti. Grup A ve B’de Apgar düzeyleri (1. ve 5. Dakika) arasında anlamlı farklılık yoktu.

Hiperkarbi ve hipokarbi PR için risk oluşturduğu düşünülen diğer faktörlerdir (255, 256). Klinik ve deneysel kanıtlar yüksek karbondioksit PCO<sub>2</sub> (2)’in PR oluşumunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Akut ve uzun süreli PCO<sub>2</sub> maruziyeti, kemirgen retinanın gelişimsel neovaskülarizasyonunu ve iskemik retinanın revaskülarizasyonunu inhibe ettiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (257, 258). Amerika’da 1042 premetüre üzerinde yapılan bir çalışmada; yüksek PCO<sub>2</sub> (2), düşük pH ve yüksek PaO<sub>2</sub> (2) 'ye maruz kalan bebekler daha ciddi ROP riski altında bulunmuştur (259). Ali ve arkadaşlarının çalışmasında PR için hiperkarbi bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı (260). Hiperkarbi veya hipokarbinin PR üzerine etkisinin bulunmadığı çalışmalarda mevcuttur (204, 261). Çalışmamızda; PR (+) olan ve tedavi ihtiyacı olan grupta hiperkarbi ve hipokarbi PR (-) ve tedavi ihtiyacı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Grup A ve B’de hipokarbi oranlarında anlamlı farklılık yoktu, hiperkarbi oranı Grup B’de daha yüksekti.

Hipogliseminin PR üzerindeki etkisiyle ilgili az sayıda çalışma vardır. Yayınlarda hipogliseminin PR için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (262, 263). Bizim çalışmamızda da; PR (+) olan ve tedavi ihtiyacı olan grupta hipoglisemi yaşayan hasta sayısı PR (-) ve tedavi ihtiyacı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Grup B’de hipoglisemi oranı Grup A’ya göre anlamlı olarak yüksekti.

PR ile ilgili yapılan çok farklı çalışmalarda farklı risk faktörleri ve koruyucu faktörler sorgulanmıştır. Bassiouny ve arkadaşları; düşük DA, düşük gestasyonel hafta, apne, kan transfüzyonu, mekanik ventilasyon, metabolik asidoz, total parenteral beslenme, IVK ve

sepsisin PR gelişimi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (199). Seibert ve arkadaşları; NEK, maternal preeklampsi, antepartum betametazon, vitamin E ve fototerapinin PR için koruyucu faktörler olduğunu iddia etmiştir (144). Shohat ve arkadaşları; PR gelişimi için risk faktörü olarak; ventilasyonu, uzamış total parenteral beslenmeyi, kan transfüzyonunu ve apneyi bildirmiştir (146).

Neonatal risk faktörlerinin lojistik regresyon analizinde değerlendirildiği çalışmalarda; gestasyonel hafta ve DA genellikle ortak risk faktörü olarak saptanmış. Holmstrom ve arkadaşları bu iki faktörün yanında BPD'nin, Akkoyun ve arkadaşları ile RDS'nun PR gelişiminde etkili risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir (186, 215). Küçükevcilioğlu ve arkadaşları düşük gestasyonel hafta ve DA'na ek olarak RDS, oksijen tedavisi ve sepsisi; Özcan ve arkadaşlarının çalışmasında da bu iki etkenin dışında uzun süre oksijen tedavisi ve anemi PR için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (135, 264). Araz-Ersan ve arkadaşları düşük gestasyonel hafta ve DA'nın yanında IVH, RDS, sepsis, apne ve fototerapinin, Altunbaş ve arkadaşları tarafından bu iki faktöre ilave olarak sık transfüzyonun PR gelişiminde önemli risk faktörleri olduğunu saptamışlardır (136, 197). Baş ve arkadaşları tarafından düşük DA, düşük doğum haftası, uzamış oksijen tedavisi, geç başlangıçlı sepsis, ES transfüzyonu, DA  $\leq 1500$  gr olan prematürelde ileri evre PR için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (127). Bizim çalışmamızda; lojistik regresyon analizinde çok değişkenli modelde; düşük gestasyon hafta, düşük doğum tartısı, apne, hipoksi ve hiperkapni varlığının bağımsız risk faktörü olarak PR'ye yol açtığı gözlenmiştir (Tablo 8). Bu sonuç, hiperkapninin PR üzerindeki yeriyle ilgili az sayıda çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Mevcut çalışmamızın; retrospektif, tek merkezli ve diğer kapsamlı çalışmalara göre daha küçük bir örnekleminin olması gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız; perinatolojik açıdan daha riskli gebeliklerin takip edildiği üniversite hastanesinin verilerini içermesi nedeniyle diğer merkezlere göre artmış sıklıkta risk faktörü saptanmış olabilir. Diğer yandan tüm maternal risk faktörleri teknik durumlardan dolayı kaydedilmemiştir. Bu nedenlerden dolayı; tanımlanan faktörlerin her birinin istatistiksel olarak kanıtlanmış etkisi PR üzerinde doğrudan etkiye sahip olmayabilir ve bu risk faktörleri PR'nin evreleri arasında farklı etki gösterebilir. Bundan ötürü; PR incelenirken PR'nin çok faktörlü yapısı, bu faktörlerin değişkenliği ve aralarındaki etkileşim değerlendirilmelidir.

## 6. SONUÇLAR

PR'nin neden olduğu körlük, ülkelerin kendi iç yapılarına göre uygun tarama ve tedavi programlarıyla önlenabilir. Çalışmamızda Evre 4 veya 5 ROP olan bir bebeğin saptanmaması bunun bir göstergesidir.

Tarama programları, hastalığı son evresine gelmeden önce tedavi edilmeleri için PR riski altındaki tüm prematüre bebekleri kapsamaludur. Çoğu gelişmiş ülkede 32 gestasyonel haftanın üzerindeki prematüre bebeklere retina taraması yapılmamaktadır. Ancak Türkiye'de yapılan çalışmalarda daha olgun prematürelere tedavi gerektiren PR geliştiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda; 32 gestasyonel haftanın üzerinde doğan ve komorbiditesi olan 1 hastamızda (36+6 gestasyonel hafta) tedavi gerektiren PR geliştiği gözlemlendi. Taramalar prematürelerin bulunduğu ülkenin gelişmişlik düzeyini, risk faktörlerini değerlendirerek yapılmalıdır. Tarama için 32-37 gestasyon haftalar arasında doğanlarda eşlik eden komorbiditeleri olan hastaları önemle değerlendirmeliyiz.

Çalışmamızda; yıllar içinde ortalama gestasyonel hafta ve DA düşmüş, neredeyse çoğu risk faktörün sıklığı artmıştır. Zamanla artan daha immatür prematürelere ek hastalıklarda artmıştır. Yani prematüre bebeklerimizin immatüritesi artıkça, hastalık oranları ve PR sıklığı artmaktadır.

Düşük DA ve küçük gestasyonel hafta; PR gelişimindeki en önemli risk faktörleridir. Bu çalışmada; küçük gestasyon haftası, düşük doğum tartısı, apne, hipoksi ve hiperkapni PR gelişiminde önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. Prematürelere takip eden klinisyenler bu faktörler konusunda dikkatli olmalıdır. Kan gazının yakın takip edilmesi, apne tedavisi için erken alınan önlemler, perinatal hipoksinin önlenmesi PR sıklığını azaltabilir. Risk faktörlerinin belirlenmesi yüksek riskli yenidoğanları öngörmede katkı sağlayacaktır. Yüksek riskli prematürelerin saptanması ise uygun zamanda retina tarama muayenesi ve ileri evre PR gelişimini engellemek için önem taşımaktadır.

PR için tanımlanan risk faktörleri farklı popülasyonlar arasında değişim gösterse de, risk faktörlerini PR yönetimine katmak ve öngörücü modeller geliştirmek, tarama yöntemlerini iyileştirebilir, prematüre hastalıklarının ve retinanın vasküler hastalıklarının patofizyolojisi hakkında bilgi verebilir. Ayrıcı risk faktörlerinin bulunması PR'nin yönetimine fayda sağlayabilir.

Gelecekteki ileriye dönük çalışmalar, PR'nin olası önleyici mekanizmalarını bulmak için postnatal erken dönemde patolojik retinal damar gelişimi ile bu faktörler arasındaki

bağlantıya odaklanacaktır. PR'nin risk faktörleri saptandığında ve bunların PR gelişimindeki rolü aydınlatıldığında tarama kılavuzlarında bu faktörlerin yer alabileceği düşünülebilir. Böylece çocukluk çağındaki önde gelen önemli körlük nedenlerinden biri engellenmiş ya da önemli ölçüde azaltılmış olabilir.



## 7.KAYNAKLAR

1. Olitsky SE, Hug D, Plummer LS, et al. (2016). Disorders of Retina and Vitreous. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme III JW, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th edition, Philadelphia: PA: Elsevier, (pp.3049-57).
2. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, et al. (2017). The retinopathy of prematurity. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*, 7th edition, The United States of America: Mc Graw Hill, (pp.844-848).
3. Koc E, Bas AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H, TOD ROP Komisyonu, TND ROP Çalışma Grubu. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi. 2016.
4. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatrics Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013; 131:189-195.
5. Schiariti V, Matsuba C, Hoube' JS, Synnes AR. Severe retinopathy of prematurity and visual outcomes in British Columbia: a 10-year analysis. *J Perinatol*. 2008;28(8):566–572.
6. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005;115(5).
7. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
8. Flynn JT. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:549-591.
9. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* 1954;38:397–430.
10. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc* 1954;155:223-226
11. Kinsey VE. Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol* 1956;56:481–543.
12. Avery ME, Oppenheimer EH. Recent increase in mortality from hyaline membrane

- disease. *J Pediatr* 1960; 57: 553–559.
13. McDonald AD. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 2001; 38: 579–578.
  14. Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* 1973; 2: 954–956.
  15. Gibson DL, Sheps SB, Hong Uh S, et al. Retinopathy of prematurity-induced blindness: Birthweight specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990; 86: 405–412.
  16. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, et al. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997;350:12–14
  17. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early human development*, 2008; 84(2): 77-82.
  18. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
  19. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, et al. GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10 (suppl 1): S1.
  20. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151–61.
  21. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009;148:451-8.
  22. Costeloe K, Hennessy E, Gibson A, et al. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-7.
  23. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H, for the EpiBel Study group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 239–42.
  24. Serenius F, Sjörs G, Blennow M, et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr.* 2014;103(1):27–37.
  25. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H, for the EpiBel Study group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 239–42.



26. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al, for the Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005; 115: 990–96.
27. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000. *Pediatrics* 2007; 119: 29–36.
28. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98 (11): 1628-1640.
29. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial: revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684-1696.
30. 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.
31. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015.
32. Kavuncuoğlu S, Akar S, Yeşinel S, Kesikminare M, Yetik H, Altuncu E, Aldemir E. Riskli prematürelde 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. *13. Ulusal Neonatoloji 8. Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri Kongre Kitabı* (Ed. Öztürk M A, Bayat M.) 2005; 321.
33. Akman I, Demirel U, Yenice O, Ilerisoy H, Kazokoglu H, Ozek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20(5): 93.
34. Özbek E, Genel F, Atlıhan F, Güngör İ, Malatyalı R, Menteş J, Berk T. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2011; 1(1):7-12.
35. Esen E, Erdem E, Yar K, Demircan N, Soylu M. Prematüre Retinopati T arama Sonuçlarımız: İdeal Tarama Programı Nasıl Olmalı? *Turk J Ophthalmol* 2014; 44:42-46.
36. Şavaş C. Prematür retinopatisinde etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi (tez). Konya: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2018.

37. Şahin S. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerde retinopati risk Faktörleri, sıklığı ve tedavi sonuçları (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2014.
38. Zepeda-Romero LC, Barrera-de-Leon JC, Camacho-Choza C, et al. Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara city, Mexico. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1502–5.
39. Limburg H, Gilbert C, Hon do N, Dung NC, Hoang TH. Prevalence and causes of blindness in children in Vietnam. *Ophthalmology* 2012;119:355–61.
40. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
41. Foos RY, Kopelow SM. Development of retinal vasculature in paranatal infants. *Surv Ophthalmol* 1973; 18: 117–127
42. Provis JM .Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res.* 2001; 20: 799–821.
43. Hughes S, Yang H & Chan-Ling T. Vascularisation of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 1217–1228.
44. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012; 367: 2515–26.
45. Chen J, Connor KM, Aderman CM, et al. Suppression of retinal neovascularization by erythropoietin siRNA in a mouse model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 1329–35.
46. 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.
47. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 905–909.
48. The Committe for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-34.
49. The Committee for the Classification of Retinopathy of Pre- maturity. An international classification of retinopathy of prematurity: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:906-13.

50. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123: 991-999.
51. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-479.
52. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*. Aug 2001;119(8):1110-8.
53. Repka MX, Palmer EA, Tung B; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Involution of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):645–649
54. Quinn GE, Dobson V, Saigal S, et al. Health-related quality of life at age 10 years in very low-birth-weight children with and without threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1659–66.
55. Good WV, Hardy RJ, for the ETROP Multicenter Study Group. The multicenter study of early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP). *Ophthalmology* 2001; 108: 1013–14.
56. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Grating visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 840–46.
57. Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of prematurity: late complications in the baby boomer generation (1946-1964). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103:225-236.
58. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7 10 year follow-up of children screened 1982 1984 for ROP. 4) Oculometric and other metric considerations. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:301-5.
59. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, Buckley E, Flynn JT, Palmer EA. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1992;99(3):329-40.
60. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009; 116:332-9.

61. Schalijs-Delfos NE, de Graaf ME, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:963-967.
62. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *J AAPOS* 2011; 15: 536–40.
63. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome--structure and function. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1408-1416.
64. Section on Ophthalmology American Academy of *Pediatrics*; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117:572-576.
65. Olitsky SE, Hug D, Plummer LS, et al. Disorders of Retina and Vitreous. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme III JW, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition*, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011:2174-81.
66. Fierson WM, AAP American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, AAP American Academy of Ophthalmology, AAP American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, AAP American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20183061.
67. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light-ROP Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 338(22): 1572–1576.
68. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al. CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHTROP studies. *Arch Ophthalmol* 2002; 120 (11): 1470–1476.
69. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1711–1718.
70. Cao JH, Wagner BD, Cerda A, et al. Colorado retinopathy of prematurity model: a multi-institutional validation study. *J AAPOS*. 2016;20(3):220–225.

71. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(12):1560–1565.
72. Hutchinson AK, Saunders RA, O’Neil JW, Lovering A, Wilson ME. Timing of initial screening examinations for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):608–612.
73. Snyder LL, Garcia-Gonzalez JM, Shapiro MJ, Blair MP. Very late reactivation of retinopathy of prematurity after monotherapy with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(3):280–283.
74. Mehta S, Hubbard GB III. Delayed recurrent neovascularization and persistent avascular retina following intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retin Cases Brief Rep*. 2013;7(3):206–209.
75. Hajrasouliha AR, Garcia-Gonzales JM, Shapiro MJ, Yoon H, Blair MP. Reactivation of retinopathy of prematurity three years after treatment with bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(3):255–259.
76. Fierson WM, Capone A Jr; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2015;135(1).
77. Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, Schneider N. Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(9):1251–1262.
78. Quinn GE, Ying GS, Daniel E, et al; e-ROP Cooperative Group. Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(10):1178–1184.
79. Silva RA, Murakami Y, Lad EM, Moshfeghi DM. Stanford University network for diagnosis of retinopathy of prematurity (SUNDRP): 36-month experience with telemedicine screening. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42(1):12–19.
80. Chiang MF, Wang L, Busuioc M, et al. Telemedical retinopathy of prematurity diagnosis: accuracy, reliability, and image quality. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(11):1531–1538.

81. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603–615.
82. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(7):1061–1063.
83. Quinn GE, Darlow BA. Concerns for development after bevacizumab treatment of ROP. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20160057.
84. Morin J, Luu TM, Superstein R, et al; Canadian Neonatal Network and the Canadian Neonatal Follow-Up Network Investigators. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153218.
85. Araz-Ersan B, Kir N, Tuncer S, et al. Preliminary anatomical and neurodevelopmental outcomes of intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res*. 2015;40(6):585–591.
86. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, et al; BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1327–1333.
87. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):1000–1006.
88. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1845–1855.
89. Greven CM, Tasman W. Rhegmatogenous retinal detachment following cryotherapy in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1017–1018.
90. Palmer EA, Phelps DL, Spencer R, et al. (2006). Retinopathy of Prematurity. Ed: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, *The Retina 4th Edition*, Philadelphia, USA: Elsevier Mosby, (pp. 1447-1474).
91. Lambert SR, Capone A Jr, Cingle KA, et al. Cataract and phthisis bulbi after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:585-591.

92. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1995; 119:175-180.
93. O'Neil JW, Hutchinson AK, Saunders RA, et al. Acquired cataracts after argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 1998; 2: 48-51.
94. Capone A, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional Stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001; 108: 2068–2070.
95. Singh R, Reddy DM, Barkmeier AJ, et al. Long-term visual outcomes following lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1395–98.
96. Seaber JH, Machemer R, Elliott D, et al. Longterm visual results of children after initially successful vitrectomy for stage V retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1995 ;102(2): 199-204.
97. Maguire AM, Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *Arch Ophthalmol* 1992;110:284–286.
98. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105(6):992-7.
99. Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364:677-8.
100. Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol* 2015 Mar 8;15(1):20.
101. Wu WC, Lien R, Liao PJ, Wang NK, Chen YP, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133:391-7.
102. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276(7): 357–68.
103. Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary: Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.
104. Baker JC, Byington CL, Polin RA. Recommendations for the prevention of perinatal Group B Streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics* 2011;128(3): 611-616.
105. Gürakan B. (2004). Patent Duktus Arteriozus. Yurdakök M, Erdem G. (Ed.). *Neonatoloji'de*, Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 512-6.

106. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(1):179-201.
107. Volpe JJ. (1987). *Neurology of the Newborn*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders.
108. Miller MJ, Martin RJ. (2004). Pathophysiology of apnea of prematurity; in Polin RA, Fox WW, Abman SH (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*, 3rd edition. Philadelphia, Harcourt, 905–918.
109. Tlucek PS, Corff KE, Bright BC, et al. Effect of decreasing target oxygen saturation on retinopathy of prematurity. *JAAOPS* 2010; 14: 406-11.
110. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, et al. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res* 1998;17:608-16.
111. Kraybill EN, Runyun DK, Bose CL, et al. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989;115(1):115-120.
112. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (Ed). (2004). *Neonatoloji "de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 560-78.
113. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF. Controversies regarding the definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105(5):1141–1145.
114. Allen MB, Donohue PK, Dusman AE. The limit of viability-neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1993;329:1597-1601.
115. Koç İ, Yüksel İ, Eryurt ME. Bebek ve Çocuk Ölümlülüğü. "2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması". 2013:129-140, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, 2014.
116. Quinn GE, Ying G, Bell EF, et al. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity: Secondary Analysis of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(12):1383–1389.
117. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, et al. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP - a national quality register. *Acta Ophthalmol* 2015;93:265–8.
118. Borroni C, Carlevaro C, Morzenti S, et al. Survey on retinopathy of prematurity (ROP) in Italy. *Ital J Pediatr* 2013, 39(1): 43.
119. Zhou WQ, Mei YB, Zhang XY, et al. Neonatal outcomes of very preterm infants from a neonatal intensive care center. *World J Pediatr* 2014; 10(1): 53-58.



120. Leng, Y, Huang, W, Ren, G. et al. The treatment and risk factors of retinopathy of prematurity in neonatal intensive care units. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1):301.
121. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, et al. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 893–900.
122. Acevedo-Castellón R, Ramírez-Neria P, García-Franco R et al. Incidence of retinopathy of prematurity type 1 and type 2 in a regional Hospital of Social Security in the state of Queretaro, Mexico (2017-2018). *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1):91.
123. Khorshidifar M, Nikkhah H, Ramezani A, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity and utility of the national screening criteria in a tertiary center in Iran. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(8):1330–1336.
124. Goyal A, Giridhar A, Gopalakrishnan M, Thachil T. Neonatal Intensive Care Unit-based screening program for retinopathy of prematurity and its treatment in an Indian population. *Indian J Ophthalmol* 2019 Jun;67(6):828-833.
125. Hakeem AH, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of prematurity: A study of prevalence and risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012;19:289-94.
126. Hadi AM, Hamdy IS. Correlation between risk factors during the neonatal period and appearance of retinopathy of prematurity in preterm infants in neonatal intensive care units in Alexandria, *Egypt*. *Clin Ophthalmol* 2013;7:831–7.
127. Bas AY, Demirel N, Koc E on behalf of the TR-ROP Study Group, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Brit J Ophthalmol* 2018;102:1711-1716.
128. Çevik SG, Perente İ. Retinopathy of Prematurity Screening Criteria in Turkey's South Marmara Region. *Beyoglu Eye J* 2018; 3(3): 133-137.
129. Savaş C. Prematür retinopatisinde etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi (tez). Konya: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi; 2018.
130. Saygılı O, Özcan E, et al. Retinopathy of Prematurity Screening in a Tertiary Hospital in The South-East Region of Turkey: Prevalence and Relation with Multiple Pregnancies. *Ret-Vit* 2017, 26(2); 105-109.
131. Koçak N, Arıtürk N. Risk Factors and Screening Results in Retinopathy of Prematurity. *Ret-Vit* 2016;24:138-142.

132. Caner I, Tekgunduz KS, Temuroglu A, et al. Evaluation of premature infants hospitalized in neonatal intensive care unit between 2010-2012. *Eurasian J Med* 2015;47:13-20.
133. Cerman E, Balci SY, Yenice OS, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary ophthalmology department in Turkey: incidence, outcomes, and risk factors. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:550-5.
134. Celebi AR, Petricli IS, Hekimoglu E, et al. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Med Sci Monit* 2014;20:1647-53.
135. Kucukevcilioglu M, Mutlu FM, Sarici SU, et al. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. *Turk J Pediatr* 2013;55:467-74.
136. Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K, et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2013;97:15-7.
137. World Health Organization. Preventing Blindness in Children: Report of WHO/IAPB Scientific Meeting. Geneva: World Health Organization; 2000.
138. Paysse EA. Retinopathy of prematurity. [http://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity?source=search\\_result&search=rop&selectedTitle=1%7E55](http://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity?source=search_result&search=rop&selectedTitle=1%7E55) (accessed Mar 24, 2015).
139. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, et al. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP- a national quality register. *Acta Ophthalmol* 2015;93:265–8.
140. Akçakaya A, Yaylalı SA, Erbil HH, et al. Screening for retinopathy of prematurity in tertiary hospital in İstanbul: Incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012;49:21-5.
141. Başmak H, Niyaz L, Sahin A, Erol N, Gürsoy HH. Retinopathy of prematurity: Screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(4):752-755.
142. Alyamaç-Sukgen E, Koçluk Y, et al. Big Premature Babies Encounter with Severe Retinopathy. *Ret-Vit* 2018, 27(1): p43-47.
143. Darlow BA, Horwood LJ, Clement RS. Retinopathy of prematurity: risk factors in a prospective population-based study. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1992;6:62–80.
144. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214(2):131–135.

145. Charles BJ, Ganthier R, Appiah AA. Incidence and characteristics of retinopathy of prematurity in a low-income inner-city population. *Ophthalmology* 1991;98:14–17.
146. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al. Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983; 72: 159–163.
147. Gunn TR, et al. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980; 65(6): 1096–1100.
148. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, et al. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 1–6.
149. Satar M, Ozlu F, Cekinmez EK, Yapicioglu-Yildiztas H, Narli N, Erdem E, et al. Is Retinopathy of Prematurity Decreasing?—Comparison of Two Different Periods in the Same NICU. *Turkish J Pediatr* 2014;56:166–170.
150. Holmstrom G, Tornqvist K, Al-Hawasi A, Nilsson A, Wallin A, Hellstrom A. Increased frequency of retinopathy of prematurity over the last decade and significant regional differences. *Acta Ophthalmol* 2018;96(2):142–8.
151. Demir S, Yücel ÖE, Niyaz L, Karakuş G, Aritürk N. Incidence of retinopathy of prematurity in the middle Black Sea region of Turkey over a 10-year period. *J AAPOS*. 2015;19(1):12–15.
152. Blair BM, O’Halloran HS, Pauly TH, Stevens JL. Decreased incidence of retinopathy of prematurity, 1995-1997. *J AAPOS* 2001; 5: 118-122.
153. Mathew MR, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies? *Eye* 2002; 16: 538-542.
154. Trzcionkowska K, Vehmeijer WBHJ, et al. Increase in treatment of severe retinopathy of prematurity following a new national guideline. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(8):e1033-e1034.
155. Isaza G, Donaldson L, et al. Increased incidence of retinopathy of prematurity and evolving treatment modalities at a Canadian tertiary centre. *Can J Ophthalmol*. 2019; 54(2):269-274.
156. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Odell G. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977; 60: 655-668.
157. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol* 1952; 35: 1248-1253.

158. 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: 106-110.
159. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J Perinatol* 2004; 24: 164-168.
160. Maheshwari R, Kumar H, Paul VK, Singh M, Deorari AK, Tiwari HK. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in New Delhi. *Natl Med J India* 1996; 9: 211-214.
161. Liu PM, Fang PC, Huang CB, Kou HK, Chung MY, Yang YH. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. *Am J Perinatol* 2005; 22: 115-120.
162. 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.
163. Giannantonio C, Papacci P, Molle F, Lepore D, Gallini F, Romagnoli C. An epidemiologic analysis of retinopathy of prematurity over 10 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45: 162–167.
164. Figueras-Aloy J, Alvarez-Dominguez E, Morales- Ballus M et al. Early administration of erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73: 327– 333.
165. Manzoni P, Farina D, Maestri A, et al. Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in pre-term ELBW neonates. *Acta paediatrica*. 2007;96(2):221-6.
166. Abdel HA, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of Prematurity: A Study of Incidence and Risk Factors in NICU of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol*. 2012;1(2):76-81.
167. Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, et al. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500g at birth in Japan. *Neonatology*. 2014;106(2):81-6.
168. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 672–683.
169. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal*

- Med* 2008; 21(1): 9–23.
170. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Dombrowski M, Erez O, et al. Preeclampsia and small-for-gestational age are associated with decreased concentrations of a factor involved in angiogenesis: soluble Tie-2. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:389-402.
  171. Fortes Filho JB, Costa MC, Eckert GU, et al. Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2011;158(3):372-6.
  172. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, et al. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics* 2012; 130(1): 101-107.
  173. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, et al. Incidence, Risk Factors of Retinopathy of Prematurity Among Very Low Birth Weight Infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-78.
  174. Gagliardi L, Rusconi F, Bellu R, Zanini R. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. *Pediatrics*. 2014;134(1):e154-61.
  175. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, et al. Maternal preeclampsia is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Perinat Med* 2011 Sep; 39(5): 523–527.
  176. Shulman JP, Weng C, Wilkes J, Greene T, Hartnett ME. Association of Maternal Preeclampsia With Infant Risk of Premature Birth and Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(9):947–953.
  177. Zhu T, Zhang L, Zhao F, et al. Association of maternal hypertensive disorders with retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175374.
  178. Patz A. Oxygen studies in retrolental fibroplasia. IV. Clinical and experimental observations. *Am J Ophthalmol*. 1954; 38, 291-308.
  179. Hauspurg AK, Allred EN, Vanderveen DK, Chen M, Bednarek FJ, Cole C, et al. Blood gases and retinopathy of prematurity: the ELGAN Study. *Neonatology* 2011;99:104–111.
  180. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1959–1969.
  181. BOOST II United Kingdom Collaborative Group, BOOST II Australia Collaborative Group, BOOST II New Zealand Collaborative Group, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:2094–2104.

182. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: A meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2014;105:55–63.
183. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al. ; Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*.2013;309(20):2111-2120.
184. Yang CS, Chen SJ, Lee FL, ve ark. Retinopathy of prematurity: screening, incidence and risk factors analysis. *Zhonghua yi xue za zhi (Taipei)*. 2001;64(12):706-12.
185. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. *Indian J Pediatr*. 2011;78(7):812-6.
186. Holmstrom G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(2):204-7.
187. Park SH, Yum HR, Kim S, Lee YC. Retinopathy of prematurity in Korean infants with birthweight greater than 1500 g. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):834-8.
188. Senthil MP, Salowi MA, Bujang MA, ve ark. Risk Factors and Prediction Models for Retinopathy of Prematurity. *Malays J Med Sci*. 2015;22(5):57-63.
189. Lin H-J, Lin C-C, Tsai S-W, ve ark. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *J Chin Med Assoc*. 2003;66(11):662-8.
190. Ved GP, Upreet D, Rohit S, et al. Retinopathy of prematurity-Risk factors. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 887-92.
191. Blair BM, O'Halloran HS, Pauly TH, et al. Decreased incidence of retinopathy of prematurity, 1995–1997. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 5: 118–122.
192. Sariaydin M, Fusun A, Sebnem C, et al. One-year experience in the retinopathy of prematurity: frequency and risk factors, short-term results and follow-up. *Int J Ophthalmol* 2011;4:634–40.
193. Alshaikh B, Salman O, Soliman N, et al Pre-eclampsia and the risk of retinopathy of prematurity in preterm infants with birth weight <1500 g and/or <31 weeks' gestation. *BMJ Open Ophthalmology* 2017;1:e000049.
194. Yau GSK, JWYL VTYT, Liu CCL, Yip S, Cheng E, Chu BCY, Yuen CYF. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity from 2 neonatal intensive care units in a Hong Kong Chinese population. *Asia-Pacific journal of Ophthalmology*. 2016;5:3.
195. Repka MX, Jardy RJ, Phelps DL, Summers CG. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1993;111: 618-20.

196. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001079.
197. Altunbaş HH, Kır N, Ovalı T, Dağoğlu T. Prematüre retinopatisi: Klinik seyir ve risk faktörleri. *T Oft Gaz* 2002; 32: 286-98.
198. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 130-134.
199. Bassiouny MR. Risk factors associated with retinopathy of prematurity: a study from Oman. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 355-358.
200. Thomas K, Shah PS, Canning R, Harrison A, Lee SK, Dow KE. Retinopathy of prematurity: risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8:207-14.
201. Chen M., Cital A., McCabe F., Leicht K. M., Fiascone J., Damann C. E. & Damann O. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology.* 2011; 99, 125-32.
202. Tremblay, S., Miloudi, K., Chaychi, S., Favret, S., Binet, F., Polosa, A., Lachapelle, P., Chemtob, S. & Sapieha, P. Systemic inflammation perturbs developmental retinal angiogenesis and neuroretinal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54, 8125-39.
203. Weintraub Z, Carmi N, Elouti H, Rumelt S. The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. *Can J Ophthalmol.* 2011;46:419–24.
204. 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.
205. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136(6):1132-43.
206. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2001; 62: 57–63.
207. Termote J, Schalijs-Delfos NE, Brouwers HA, Donders AR, Cats BP. New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37: 142–148.
208. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, et al. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: modeling the innate immune response. *Am J Pathol.* 2015;185(1):4-16.
209. Gardiner TA, Gibson DS, de Gooyer TE, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha

- improves physiological angiogenesis and reduces pathological neovascularization in ischemic retinopathy. *Am J Pathol.* 2005;166(2):637-44.
210. Hong HK, Lee HJ, Ko JH, et al. Neonatal systemic inflammation in rats alters retinal vessel development and simulates pathologic features of retinopathy of prematurity. *J Neuroinflammation.* 2014;11:87.
211. 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(7):1317-25.
212. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. *Neonatology.* 2017;111(1):79-85.
213. Li ML, Hsu SM, Chang YS, ve ark. Retinopathy of prematurity in southern Taiwan: a 10- year tertiary medical center study. *J Formos Med Assoc.* 2013;112(8):445-53.
214. Mitsiakos G, Papageorgiou A. Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. *Hippokratia.* 2016;20(2):121-6.
215. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *JAAPOS.* 2006;10:449–53.
216. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *JAAPOS.* 2003;7:34–37.
217. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(1):89-119.
218. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest.* 2008;118(2):526-33.
219. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2005;353(8):782-92.
220. Babayiğit A, Bülbül A, ve ark. Prematüre retinopatisi gelişim sıklığı ve etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Med J Bakirkoy* 2014; 10: 158-164.
221. Kim S.J., Port A.D., Swan R., Campbell J.P., Chan R.V.P., & Chiang M.F. (2018). Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance.



- Survey of Ophthalmology, 63(5), 618–637.
222. Hwang JH, Lee EH, Kim EA. Retinopathy of Prematurity among Very-Low-BirthWeight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors. *J Korean Med Sci.* 2015;30 Suppl 1:S88-94.
223. Iu LP, Lai CH, Fan MC, et al. Screening for retinopathy of prematurity and treatment outcome in a tertiary hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2017;23(1):41-7.
224. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr.* 2013;13:78.
225. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 1:15-6.
226. Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye (Lond).* 2011;25(6):725-9.
227. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond).* 2009;23:25-30.
228. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* 2012;161(4):689-94.
229. Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, et al. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2008;153(2):183-9.
230. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr.* 2007;150(3):229-34.
231. Al-Amro SA, Al-Kharfi TM, Thabit AA, et al. Risk factors for acute retinopathy of prematurity. *Compr Ther* 2007; 33(2): 73-7.
232. Goldman RD, Spierer A, Zhurkovsky A, et al. Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants and the potential protective role of indomethacin. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009 ;41(1): 41-7.

233. Korkmaz, L., Baştuğ, O., Daar, G., Korkut, S., Özdemir, A., et al. The effects of thyroid function on retinopathy of prematurity. *JNPM*, 2016 9(4), 349–356.
234. Osborn DA, Hunt R. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *The Cochrane Library*, 2007.
235. Wren SM, Leske DA, Mutapcic L, et al. The effect of L-thyroxine supplementation in a neonatal rat model of ROP. *Curr Eye Res* 2006 ;31(7-8): 669-74.
236. Korkmaz G, Özçetin M, Çağ Y, Yükselmiş U, Öngel V, Işık O. Thyroid function in healthy and unhealthy preterm newborns. *Afr Health Sci*. 2018;18(2):378–383.
237. Alizadeh Y, Zarkesh M, Moghadam RS, et al. Incidence and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in North of Iran. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10(4):424-8.
238. Khalesi N, Shariat M, Fallahi M, Rostamian G. Evaluation of risk factors for retinopathy in preterm infant: a case-control study in a referral hospital in Iran. *Minerva Pediatr*. 2015;67(3):231-7.
239. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol* 1994; 14: 296–300.
240. Yeo KL, Perlman M, Hao Y, et al. Outcomes of extremely premature infants related to their peak serum bilirubin concentrations and exposure to phototherapy. *Pediatrics* 1998; 102: 1426–1431.
241. Lee JW, McElrath T, Chen M, et al. Pregnancy disorders appear to modify the risk for retinopathy of prematurity associated with neonatal hyperoxemia and bacteremia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(8):811-8.
242. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK, et al. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):354.
243. Ozdemir R, Sari FN, Tunay ZO, et al. The association between respiratory tract *Ureaplasma urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants  $\leq 1250$  g. *Eye (Lond)*. 2012;26(7):992-6.
244. Wikstrand MH, Hard AL, Niklasson A, et al. Maternal and neonatal factors associated with poor early weight gain and later retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2011;100(12):1528-33.
245. Wu C, Lofqvist C, Smith LE, et al, for the WINROP Consortium. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 992–99.

246. Beligere N, Perumalswamy V, Tandon M, Mittal A, Floora J, et al. (2015). Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental disabilities in premature infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20(5), 346–353.
247. Saeiedi R, et al. Prevalence of ROP in VLBW Infants Discharged from NICU. *Iran J Pediatr* 2009; 19(1): 59-63.
248. York JR, Landers S, Kirby RS, et al. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 82–87.
249. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, et al. A higher incidence of intermittent hypoxic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2010; 157: 69–73.
250. Ke X-y, Ju R-h, Zhang J-q, et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in premature infants: a single-center study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011;31(12):1963-7.
251. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998;101:654-7.
252. Ertl T, Gyarmati J, Gaal V, Szabo I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate*. 2006;89(1):56-9.
253. Alajbegovic-Halimic J, Zvizdic D, Alimanovic-Halilovic E, et al. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Med Arch*. 2015;69(6):409-13.
254. Woo SJ, Park KH, Lee SY, et al. The relationship between cord blood cytokine levels and perinatal factors and retinopathy of prematurity: a gestational age-matched casecontrol study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3434-9.
255. Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol*. 1988; 33(1): 1–16.
256. Dörr A. et al. Retinopathy of prematurity: an analysis of risk factors. *Klin Padiatr* 1994; 206(2): 67-72.
257. Checchin D, Sennlaub F, Sirinyan M, Brault S, Zhu T, Kermorvant-Duchemin E, Hardy P, Balazy M, Chemtob S. Hypercapnia prevents neovascularization via nitric stress. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(3):543–553.
258. Leduc, M. et al. Hypercapnia- and trans-arachidonic acid-induced retinal microvascular degeneration: implications in the genesis of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol* 30, 129–138.

259. Hauspurg, A. K. *et al.* Blood gases and retinopathy of prematurity: the ELGAN Study. *Neonatology* 99, 104–111.
260. Ali AA, Gomaa NAS, Awadein AR, *et al.* Retrospective cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. *Acta Paediatr* 2017;106:1919–27.
261. Liao SL, Lai SH, Kuo CY: Effect of carbon dioxide tension in the first three days of life on the development of retinopathy of prematurity. *Chang Gung Med J* 2000;23:755–760.
262. Yau GS, Lee JW, Tam VT, *et al.* Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in multiple gestations: a Chinese population study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(18):e867.
263. Ghaseminejad A, Niknafs P. Distribution of retinopathy of prematurity and its risk factors. *Iran J Pediatr*. 2011;21(2):209–214.
264. Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H *ve ark.* Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Retina-Vit*. 2006;14:127-32.
265. Bolton DPG, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasias. *Lancet* 1974;1:445-448.
266. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, *et al.* Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993;100(2):230–237.
267. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, *et al.* European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology* 2013; 103(4): 353-368.
268. Regev RH, Lusky A, Dolfín T, *et al.* Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003; 143: 186–91.
269. Hellstrom A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013; 382: 1445–1457.
270. Yang CS, Wang AG, Sung CS, *et al.* Long-term visual outcomes of laser-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years. *Eye (Lond)* 2010; 24: 14–20.

271. Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW, et al. Circulating insulinlike growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev* 1986; 13: 37–46.
272. Larnkjar A, Molgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 285–92.
273. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5804–08.
274. Lofqvist C, Chen J, Connor KM, et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 10589–94.
275. Lofqvist C, Engstrom E, Sigurdsson J, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics* 2006; 117: 1930–38.
276. Gyllensten LJ, Hellstrom BE. Experimental approach to the pathogenesis of retrolental fibroplasia III: changes in the eye induced by exposure of newborn mice to general hypoxia. *Br J Ophthalmol* 1955; 39: 409–15.
277. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, et al. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2003; 23: 186–94.
278. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2011; 31: 251–57.
279. Hansen-Pupp I, Lofqvist C, Polberger S, et al. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 448–53.
280. Hellstrom A, Hard AL, Engstrom E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009; 123: 638–45.
281. Fryklund L, Gluckman P, Skottner A. Treatment of catabolic states using authentic IGF-

- I and hypocaloric amount of nutrients. US Patent # 6034059. <http://patents.com/us/6034059.html> (accessed April 3, 2013).
282. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, et al. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1555–63.
283. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 26–29.
284. Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, et al. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 833–36.
285. Giannantonio C, Papacci P, Cota F, et al. Analysis of risk factors for progression to treatment-requiring ROP in a single neonatal intensive care unit: is the exposure time relevant? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 471–77.
286. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, et al. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; 21(1): 21-6.
287. Inder TE, Clement RS, Austin NC, et al. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 1997; 131: 541-4.
288. Dani C, Poggi C, Bresci C, et al. Early fresh-frozen plasma transfusion decreases the risk of retinopathy of prematurity. *Transfusion* 2014; 54(4): 1002-1007.
289. Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2013; published online Jan 23. DOI:10.1016/j.jpeds.2012.12.038.
290. Shastry BS. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *J Biomed Sci* 2010; 17: 69.
291. Glass P, Avery GB, Kolinjavadi N, et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985; 313: 401–404.
292. Jorge EC, Jorge EN, El Dib RP. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. status and date: New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in, 2013, 8.
293. Berkowitz BA. Adult and newborn rat inner retinal oxygenation during carbogen and 100% oxygen breathing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 2089–2098.

294. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatrics* 1985; 76(3): 339-44.
295. Watts P, Adams GG. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2000;14(3):330–333.
296. Minasian M, Fielder A. IVF babies with ROP at higher gestational age and birth weight: implications of changing screening criteria. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(8): 1066.
297. Chan RP, Yonekawa Y, Morrison MA, et al. Association between assisted reproductive technology and advanced retinopathy of prematurity. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 2009; 4: 1385-1390.
298. Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, et al. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births. *Ophthalmology* 2007; 114(2): 321–324.
299. Lee JW, SilfaMazara F, Olivier A, et al. Retinopathy of Prematurity in the Dominican Republic: Challenges to Screening and Prevention. *Birth* 2012, 33(2.6): 26-38.
300. Hungi B, Vinekar A, Datti N, et al. Retinopathy of prematurity in a rural neonatal intensive care unit in South India—a prospective study. *Indian J Pediatr* 2012; 79(7): 911-915.