



**T.C
GAZIOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE ROL OYNAYAN RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SEDA GÜMÜŞTEKİN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TOKAT 2019



**T.C
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE ROL OYNAYAN RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SEDA GÜMÜŞTEKİN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ŞAHİN TAKÇI**

TOKAT 2019

TEŐEKKÖRLER

Tez çalıŐmamın planlanmasında, yűrűtűlmesinde, ihtiyaç duyduėum anlarda yol gűsteren, bilimsel deneyimlerini paylaŐan, tűm asistanlık sűresinde desteėini ve sevgisini esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Őahin Takı'ya ve diėer hocalarıma, asistanlıėım sűresinde, dűrt yıl boyunca sevgi, saygı ve uyum içinde çalıŐtıėım asistan arkadaŐlarıma, klinik hemŐire ve personellerine, beni bu gűnlere getirirken hiçbir fedakârlıėı esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili anneme, babama ve sevgili kardeŐime, sonsuz teŐekkűr ederim.

Dr. SEDA GŪMŪŐTEKİN

ÖZET

Prematüre retinopatisi (PR), prematürelerin en önemli sorunlarından biridir. Tüm dünyada önlenemez görme kaybı sebepleri arasında ilk sıralarda yer alır. Bu yüzden PR, taranması zorunlu bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde ve az gelişmiş ülkelerde PR ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada amacımız, ünitemizde izlenen riskli prematürelerin PR sıklığını ve etki eden risk faktörlerini belirlemektir.

Şubat 2011- Mart 2018 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 32 hafta ve altında doğmuş bebeklerin dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Bebeklerin doğum ağırlıkları, gebelik haftaları diğer demografik özellikleri ve yenidoğan döneminde görülen hastalıkları ve anneye ait özellikler kaydedildi. Bu özelliklerin PR gelişimi ve şiddeti üzerine etkileri incelendi.

Çalışmaya alınan 193 prematüre bebeğin 96 (%49,7)'si kız, 97 (%50,8)'si erkekti. Çalışmaya katılanların 10 (%5,3)'u 29 hafta altıyken 183 (%94,7)'ü 29 hafta ve 32 hafta arasındaydı. Bebeklerin 17 (%8,9)'sinin doğum ağırlığı 1000 gramın altında, 88 (%45,5)'inin doğum ağırlığı 1000-1500 gram arasında, 88 (%45,5)'inin ise 1500 gramın üstündeydi. Hastaların 61(%34,6)'inde PR gelişmiş, bunların 11 (%18,1)'i PR tedavisi aldı. PR saptanan hastaların 4'ünde artı hastalık pozitif. Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş azaldıkça PR görülme sıklığının ve şiddetinin arttığı görüldü. Doğum şekli, cinsiyet, gebelikte sigara içimi, parite sırası ve 1. ve 5. dakika Apgar skoru ile PR sıklığı ve şiddeti arasında ilişki saptanmadı. İn-vitro fertilizasyon ve çoğul gebelik PR sıklığını değiştirmezken, PR şiddetini artırdığı görüldü. Doğum sonrası ileri canlandırma uygulanan, patent duktus arteriozus, bronkopulmoner displazi, intrakranial kanaması olan ve kan transfuzyonu yapılan bebeklerde PR sıklığı ve şiddetinin arttığı tespit edildi. Ayrıca bebeklerin oksijen desteği aldığı gün sayısı ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi uzadıkça PR görülme sıklığının ve şiddetinin arttığı görüldü. PR sıklığını artıran diğer bir faktör ise hiperglisemi idi. Çok değişkenli logistik regresyon analizinde doğum ağırlığı, doğum haftası ve oksijen tedavisi aldığı gün sayısı bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Sonuç olarak risk faktörlerinin bilinmesi ve bu risk faktörlerini önleyecek koruyucu ve tedavi edici önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu şekilde PR sıklığının azaltılabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Prematüre retinopatisi, risk faktörleri, maternal, neonatal



ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the most important problems of the premature infants. Across the world, it is accepted as a leading cause of preventable blindness. Hence, ROP is a kind of disease whose screening is vital. In developing countries and least developed countries, ROP remains as a serious problem.

The aim of this study is to determine the prevalence ROP and the risk factors of ROP.

Between February 2011 and March 2018, files of babies who were born before 32 weeks gestation were screened retrospectively in the Neonatal Intensive Care Unit of Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics.

The birth weights of babies, gestational weeks, other demographic characteristics and the diseases observed in the newborn period and maternal factors were recorded. The association between these characteristics and ROP were examined.

The study is carried out with the participation of 193 premature infants. Of these infants, 96 (%49,7) were female and 97 (%50,8) were male. While 10 (%5,3) of the participants were born before 29 weeks, the other 183 (%94,7) babies were between 29 and 32 weeks. On the other hand, while the birth weight of 17 (%8,9) babies was below 1000 grams, the birth weight of 88 babies (%45,5) was within the range of 1000 and 1500 grams, and 88 of them (%45,5) were over 1500 grams. While 61 (%34,6) of the patients diagnosed with ROP, 11 (%18,1) of them received ROP treatment. Four of the patients with ROP were found as plus disease. It is observed that as the birth weight and gestational age decreased, the incidence and severity of ROP increased.

There was no relation between the type of birth, gender, smoking in pregnancy, parity and Apgar scores at first and fifth minutes, and the incidence and severity of ROP. In-vitro fertilization and multiple pregnancy didn't change the incidence of ROP, however it increased the severity of ROP. It was shown that the frequency and severity of ROP increased in infants who had neonatal resuscitation, patent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia, intracranial hemorrhage and

blood transfusion.

Furthermore, the incidence and severity of ROP were detected to be increasing as the number of days of oxygen supplementation and the time to achieve full enteral feeding. Hyperglycemia was another factor that increased ROP frequency. In multivariate logistic regression analysis, birth weight, week of birth and number of days of oxygen therapy were found to be independent risk factors.

In conclusion, risk factors should be recognized and preventive and therapeutic measures should be taken immediately to prevent risk factors. We are of the opinion that in this way frequency of ROP disease can be reduced.

Key words: Prematurity retinopathy, risk factors, maternal, neonatal



İÇİNDEKİLER

| | |
|---------------------------|-----|
| TEŞEKKÜRLER | i |
| ÖZET..... | ii |
| ABSTRACT | iv |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| KISALTMALAR | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | ix |
| TABLolar DİZİNİ | x |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1 Tarihçe..... | 3 |
| 2.2 Epidemiyoloji | 4 |
| 2.3 Patofizyoloji | 6 |
| 2.4 Sınıflandırma | 10 |
| 2.5 Risk Faktörleri | 15 |
| 2.6 Tarama ve Takip..... | 16 |
| 2.7 Tedavi | 18 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 20 |
| 4. BULGULAR..... | 23 |
| 5. TARTIŞMA | 39 |
| 6. SONUÇLAR | 48 |
| 7. KAYNAKLAR | 50 |
| EKLER..... | 62 |

EK-1 Etik Kurulu Onayı

KISALTMALAR

| | |
|-----------|---|
| ALT: | Alanin Aminotransferaz |
| APROP: | Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi |
| AST: | Aspartat Aminotransferaz |
| CRYO-ROP: | “Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity”, Prematüre Retinopatisi için Krioterapi Çalışma Grubu |
| CRP: | C-Reaktif Protein |
| C/S : | Sezaryen |
| ET-ROP : | “Early Treatment for Retinopathy of Prematurity”, Prematüre Retinopatisi için Erken Tedavi |
| ICROP : | “International Classification of Retinopathy of Prematurity”, Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması |
| IGF- I : | “Insulin Like Growth Factor”, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü - I |
| IUBK : | Intrauterin büyüme kısıtlılığı |
| İVF : | İn-vitro fertilizasyon |
| İVK : | İntraventriküler Kanama |
| LFK : | Laser Fotokoagülasyon |
| MCHC: | Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu |
| MCV: | Ortalama Hücre Hacmi |
| MPV: | Ortalama Trombosit Hacmi |
| NEK : | Nekrotizan Enterokolit |
| NO : | Nitrik Oksit |
| NOS : | Nitrik Oksit Sentaz |
| NVY : | Normal vajinal yol |
| PaO2 : | Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı |
| PDA : | Patent Duktus Arteriozus |
| PM : | Postmenstürel |
| PR : | Prematüre Retinopatisi |
| RDS : | Respiratuar Distress Sendromu |
| RDW : | Eritrosit Dağılım Genişliği |
| PDW : | Trombosit Dağılım Genişliği |

STOP-ROP: “Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity”, Prematüre Retinopatisi için Terapötik Oksijen Desteği

SS: Standart Sapma

VEGF: “Vascular Endothelial Growth Factor”, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TcPO₂: Transkutan parsiyel oksijen basıncı

Th1: “T helper 1”



ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. VEGF ve IGF-I'in PR'deki rolüne ait şema | 9 |
| Şekil 2. PR'de hastalık zonlarının şematik olarak gösterilmesi..... | 11 |
| Şekil 3. a) Evre 1 PR b) Evre 2 PR c) Evre 3 PR..... | 12 |
| Şekil 4. Agresif posterior PR'ye ait fundus görünümü..... | 14 |
| Şekil 5. Evre 3 ile birlikte artı hastalık varlığında, zon 1 veya zon 2'de ardışık 5 saat kadranı veya aralıklı 8 saat kadranını içine alan neovaskülarizasyon..... | 15 |
| Şekil 6. PR evrelerinin sıklığı | 23 |
| Şekil 7. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin günlük ortalama kan şekeri düzeyleri | 37 |
| Şekil 8. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin ortalama kan şekeri seviyeleri..... | 37 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. İlk muayene zamanı | 17 |
| Tablo 2. Bebeğe ait genel özelliklerin dağılımı | 24 |
| Tablo 3. Bebeğe ait genel özelliklerin PR'ye göre dağılımı | 25 |
| Tablo 4. Bebeğe ait genel özelliklerin PR şiddetine göre dağılımı..... | 26 |
| Tablo 5. Anneye ilişkin risk faktörlerinin dağılımı..... | 27 |
| Tablo 6. Anneye ilişkin risk faktörlerinin PR'ye göre dağılımı | 28 |
| Tablo 7. Anneye ilişkin risk faktörlerinin PR şiddetine göre dağılımı | 29 |
| Tablo 8. Hasta özelliklerinin dağılımı..... | 30 |
| Tablo 9. Hasta özelliklerinin PR'ye göre dağılımı..... | 31 |
| Tablo 10. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin sepsis atak sayısına göre dağılımı.. | 32 |
| Tablo 11. Hasta özelliklerinin PR şiddetine göre dağılımı | 33 |
| Tablo 12. Bir aylıkken bakılan hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri | 34 |
| Tablo 13. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin bir aylıkken bakılan hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri dağılımı..... | 34 |
| Tablo 14. PR şiddetinin bir aylıkken bakılan hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerine göre dağılımı | 34 |
| Tablo 15. Ortanca oksijen alma süresinin PR durumu ve şiddetine göre dağılımı | 35 |
| Tablo 16. PR sıklığının ve şiddetinin 28. gündeki ortalama kilo alım miktarına göre dağılım | 35 |
| Tablo 17. PR sıklığının ve şiddetinin bebeklerin ortalama tam enteral beslenmeye geçiş süresine göre dağılımı | 35 |
| Tablo 18. İlk gün bakılan laboratuvar parametrelerinin ortalamaları ve PR'ye göre dağılımı | 36 |
| Tablo 19. Hastanede yatış süresinin PR sıklığı ve şiddetine göre dağılımı | 38 |
| Tablo 20. PR gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi | 38 |

1. GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR), retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan prematürelere rastlanan ve patogenezi tam olarak ortaya konulamamış bir hastalıktır (1). Yenidoğan bakım ve yönetimindeki gelişmelere rağmen, PR dünya çapında çocukluk çağı görme kaybının önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Yenidoğan bakımındaki gelişmelere bağlı olarak hayatta kalma oranlarının artması görme sorunları ve görme kaybına neden olabilen PR'nin sıklığının artmasına yol açmaktadır. Hastalığın erken tanınması, zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmesi görme kaybının engellenmesini sağlamaktadır. Görme kaybının engellenmesi çocuğun gelişimsel sürecine katkıda bulunmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Prematüre retinopatisinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte iki aşamalı bir süreçte geliştiği düşünülmektedir. Prematüre doğan bebekte intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyon herhangi bir hasarlandırıcı etkiyle duraklarken, retina ise gelişimini sürdürmeye devam eder. Vaskülarizasyonu duraklatan retinanın oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik bir hal alır. Retinada gerçekleşen bu hipoksi 2. fazı başlatır ve neovaskülarizasyon başlar. Neovaskülarizasyon vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Yeni oluşan damarlar retina içinde kümelenme yapabilir ve hızla kalınlaşan ridge (sırt) dokusu oluşabilir. Neovaskülarizasyon, sızıntı ve ödem oluşumuna ve görme kaybına yol açan retina dekolmanına neden olabilir (1-3).

Prematüre retinopatisi etiyojisine yönelik yapılan çalışmalarda PR gelişiminde düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, beyaz ırk, çoğul doğum, hastane dışı doğum, hiperkarbi, ışık maruziyeti, prostaglandin salınımı, anemi, Patent Duktus Arteriozus (PDA), İntraventriküler Kanama (İVK), Bronkopulmoner Displazi (BPD), Respiratuar Distres Sendromu (RDS), pnömotoraks, perinatal asfiski, uzamış renal yetmezlik, Nekrotizan Enterokolit (NEK), kan transfüzyonu, serum demir düzeyinin yüksekliği, metabolik asidoz-alkaloz, sepsis, postnatal ağırlık artışının az olması, maternal kanama, eklampsi, metilksantin tedavisi, E vitamini, magnezyum, selenyum ve bakır eksikliği, beta bloker kullanımı, Candida albicans koryoretiniti, koryoamnionit, uzamış total parenteral beslenme, 7 günden fazla ventilasyonda

kalma, düşük Apgar skoru, fototerapi gibi çok sayıda risk faktörünün rol oynadığı bildirilmektedir.

Biz çalışmamızda, hastanemizde takip edilen prematüre bebeklerde PR görülme sıklığını ve mevcut risk faktörlerini belirlemek istedik. PR gelişimi için risk faktörlerinin ve bu risk faktörlerinin hastalık gelişimi üzerine olan etkilerinin bilinmesi, bu risk faktörlerini taşıyan bebeklerin, rutin tarama programına alınması, erken tanı ve tedavi yapılmasına olanak sağlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Hastalık prematürelere ilk defa 1942 yılında, Terry tarafından “retrolental fibroplazi” olarak tanımlandı (4). PR epidemisi ilk olarak 1950’li yıllarda yaşandı. 1943-1953 yılları arasında Amerika’da PR’ye bağlı yaklaşık 7000 prematüre bebekte görme kaybı geliştiği tespit edildi (5). O senelerde prematüre bebeklerde görülen bu epidemik görme kaybının etiyojisinde ışığa maruz kalma, hipoksi, sepsis, anemi, elektrolit bozukluğu, demir eksikliği, hormon eksikliği, hiperkapni gibi faktörler düşünüldü. 1951-1956 yıllarında yapılan çalışmalarda PR’nin prematürelere uygulanan kontrolsüz oksijen tedavisinden kaynaklandığı tespit edildi (6,7). Bu sonucun ortaya çıkması üzerine 1950’lerin sonu, 1960’ların başlangıcında prematürelere uygulanan oksijen desteğinde kısıtlama yapıldı. Bu kısıtlamaya bağlı olarak da PR sıklığının anlamlı olarak azaldığı görüldü. Bununla birlikte, yetersiz oksijen kullanımına bağlı olarak prematürelere mortalite ve morbiditenin arttığı tespit edildi (8,9). Önlenebilen her bir görme kaybı vakasına karşılık, yetersiz oksijene bağlı yaklaşık 16 bebek ölümü gerçekleştiği saptandı (10). Bunun üzerine 1960’lı yıllarda yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımı yeniden artmaya başladı. İndirekt oftalmoskopun kullanımının yaygınlaşması ile retinopatinin daha hafif tiplerine tanı konabilme imkânı sağlandı. Bununla birlikte Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerindeki (YYBÜ) gelişmeler sonucu çok küçük bebeklerin yaşama şanslarının artmasıyla PR insidansı artış gösterdi (11). 1970’li yıllarda umbilikal arter kateterinin kullanıma girmesi, arteriyel oksijenizasyona bakılmasına olanak sağladı. Arteriyel oksijenizasyona bakılması prematürelere oksijen konsantrasyonunu ayarlama olanağı sundu. Transkutan oksijen monitörizasyonu 1980’li yıllarda kan oksijen konsantrasyonunu sürekli izleme imkânı sundu. Bu yeniliklere ve oksijenin sürekli olarak monitörize edilmesine rağmen 1970’li yıllarda ikinci epidemiy yaşandı. Tüm bu deneyimler PR etiyojisinde arteriyel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin de rol oynadığı hipotezini desteklemiştir. Yapılan gözlem ve çalışmalar PR ile düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel yaş arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterdi. 1980 ve 1990’lı yıllar PR’de anlamlı azalmanın görüldüğü, yeterli oksijen ve E vitamini desteği, kryoterapi, lazer fotokoagülasyon, bebek odasının ışığının

azaltılması gibi koruyucu ve durdurucu tedavilerin uygulandığı ve PR ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı yıllardır (12,13). Hastalıkla ilgili tüm bu gelişmeler ve yeniliklere rağmen hala yeterli donanımda YYBÜ'sü bulunmayan, retinopati taramasının düzenli yapılmadığı ülkelerde PR sıklığında artış görülmektedir. PR insidansı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, YYBÜ'lerin donanımına göre değişkenlik göstermektedir.

2.2 Epidemiyoloji

Annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar olan süre normal gebelik (gestasyon) süresi olarak tanımlanmaktadır. Bu süre normal şartlarda 40 hafta ya da 280 gündür; ancak 37 ile 41 hafta arasında değişebilir. “Zamanında doğan” yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak doğan bebeklerdir (14). Eğer gebelik süresi son adet tarihinden 259 gün ya da 37 haftadan daha düşük olması durumu prematüre olarak adlandırılır.

Prematüre bebekler gebelik haftasına göre 3 grupta incelenir (15):

1. Aşırı derecede prematüre (28 hafta altında doğmuş bebekler)
2. İleri prematüre (32 hafta altında doğmuş bebekler)
3. Geç prematüre (34-37 hafta arasında doğmuş bebekler)

Doğum tartılarına göre sınıflama yapıldığında 2500 gram altındakiler düşük doğum ağırlığı (DDA), 1500 gram altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramdan düşük olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) prematüre olarak sınıflandırılır (15).

Prematürelere morbidite ve mortalitede en önemli belirleyici gebelik haftasıdır. Prematürelerin üçte ikisi geç prematürelerdir. Prematürite derecesi arttıkça bebeğin karşılaştığı komplikasyonlar artmaktadır ve hayatta kalma şansı azalmaktadır. Geç prematüreler kısa bir süre zarfında aile adaptasyonu sağlanarak taburcu edilirler. Aşırı derece prematüre olanların tıbbi destek ihtiyaçları daha fazla olmakta ve uzun süreli yoğun bakım gereksinimleri olmaktadır. Prematürite bir çok problemi de beraberinde getirir. Prematüre doğumların yaklaşık %75'i preterm eylem ve erken membran rüptürü sonrası ortaya çıkarken; yaklaşık %25'i maternal hipertansiyon, diyabet, plasenta previa, intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK) gibi fetusu tehlikeye sokan medikal veya obstetrik problemler sonucunda medana gelir.

Prematüre doğumların önüne geçilmesi altta yatan hastalığın önlenmesi ve tedavisine bağlıdır. Spontan prematüre doğumların yarıdan fazlasında herhangi bir risk faktörü yoktur. Gelişmiş ülkelerde DDA'lı bebeklerin yaklaşık %70'ini prematüreler meydana getirmektedir (16).

Son yıllardaki teknolojik ilerlemeler, ÇDDA'lı bebeklere dahi yaşam olanağı sunmuştur. Ancak azalan mortalite bebeklerin morbiditesindeki artışı da birlikte getirdi. Son yıllarda yaşam sınırınının 22. gestasyonel haftaya inmesi, PR insidansının, şiddetinin ve progresyonunun değişmesine neden olmuştur. PR hala ciddi bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir ve hastalık çocuklarda görülen görme kaybının en önemli nedenleri arasında yer almaktadır (17). PR insidansı ülkelerin gelişmişlik seviyesine ve YYBÜ'nün özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde PR genellikle aşırı derece prematürelerin sorunuyken, gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar ağır PR görüldüğü bildirildi. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça PR'nin hem insidansı hem de şiddeti artmaktadır (18,19).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ekim 2000 ve Ekim 2002 arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada; erken doğmuş ve doğum ağırlığı (DA) 1251 gramın altında olan bebeklerde PR görülme sıklığı % 68, ağır PR görülme sıklığı % 36 idi. PR insidansı sırasıyla 32 hafta ve üstü, 27 ile 31 hafta arası ve 27 hafta ve altı doğumlu bebeklerde % 8, % 19 ve %43 idi (20). Düşük, orta ve yüksek gelişim seviyesine sahip ülkelerde oftalmologlar tarafından yapılan bir araştırma, ağır PR gelişen bebeklerde ortalama DA'nın gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha fazla olduğunu gösterdi. Benzer şekilde, ağır PR'li bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı (GY) gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksekti (21).

Prematürelerin yaşam şansının artması ile birlikte PR tanısı alanların sayısında artış olduğu görülmektedir. Bir çalışmada, 1990'da PR insidansı ÇDDA'lı her 1000 bebek için 12,8 iken 2011'de 1000 ÇDA'lı bebek için 125,5'e yükseldi (22).

CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) hastalıkla ilgili olarak yapılan önemli çalışmalardan birisidir. Bu çalışmada 1251 gramın altında doğan bebeklerde PR sıklığı %65,8 olarak bildirildi (23). ET-ROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında ise 1251 gramın altında doğan bebekler

için bu oran %68 olarak tespit edildi (24). Tahmini olarak 2010 yılında dünya çapında 14,9 milyon preterm bebekten 184,700'ünde PR'nin herhangi bir evresi gelişti. Bunların 20,000'i görme kaybıyla sonuçlanırken, 12,300'ünde orta ve ağır düzeyde görme kaybı gerçekleştiği düşünülmektedir (25).

Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada ÇDDA'lı prematüre bebeklerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %8,2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde PR sıklığı %13,3, ileri evre PR binde 4 olarak saptandı. Gebelik yaşı 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, DA 1500 gramın üstünde olan 41 bebekte ve DA 2000 gramın üstünde olan 3 bebekte ileri evre PR bulundu. Çalışmanın sonuçları; ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve GY daha büyük ve daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre PR geliştiğini gösterdi (26).

2.3 Patofizyoloji

Fetal hayatın 16. haftasına kadar embriyonik retina avaskülerdir. Bu dönemde gelişen ön segment ve lens hyaloid arter tarafından beslenir. Hyaloid arterin başlangıçta dalı olmadığı için gelişen retinanın beslenmesi koroid damarlardan difüzyonla gerçekleşir. Retinal damarların gelişimi fetal hayatın 4. ayında başlar. İğsi hücreler bu dönemde çoğalarak peripapiller bölgeden sinir lifi tabakasına doğru ilerler. Mezenkimal kökenli bu hücreler nöroglial hücrelerdir. Görevleri retina damar yapısı gelişene kadar retinaya enerji sağlamak olan bu nöroglial hücreler retinanın gelişimi tamamlandıktan sonra kaybolur. İğsi hücrelerin ardında mezenkim kökenli hücrelerin posterior kenarında gelişen primitif endotel hücreler artçıl hücreler olarak isimlendirilir. Retinal damarları oluşturacak olan bu hücreler primitif immatür kapiller ağdan oluşur. PR'nin patogenezinde yer alan neovaskülarizasyonun temelini bu hücreler oluşturur. 16. gestasyon haftasında oluşmaya başlayan damarlar optik diskten ora serrataya doğru gelişimini sürdürmeye devam ederler. Matür damarlar, ora serratanın nazal kısmına 36. haftada ulaşırken, temporal ora serrataya 40. haftada ulaşır. Bu nedenle zamanından önce doğan bebeklerde retinal vaskülarizasyon tamamlanmamış olduğundan periferde avasküler alanlar bulunur. Bebeğin doğum haftası küçüldükçe avasküler alan genişliği de artmaktadır (27-29).

Embriyonel hayatta bebeklerde arteriyel oksijen basıncı yaklaşık olarak 25–30 mmHg kadar iken doğumla birlikte aniden 60–80 mmHg'ye yükselir. Bu yükselme ile retinal damarlarda refleks vazokonstriksiyon ve vazooobliterasyon olur. Kanlanması bozulan retinada serbest radikaller artmaya başlar. Ortamda artan radikaller retinal vaskülarizasyondan sorumlu mezankimal hücrelerde araşidonik asit peroksidasyonuna neden olarak hücrelerin çoğalmasını engeller. Aynı zamanda yüksek oksijen ve sentezi artmış nitrik oksit (NO) retinal damarlanma için gerekli olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) sentezini azaltır. Bu aşamada damar yapısında bozulma ve damar oluşumunda duraklama yaşanır ve retinada hipoksi gelişir. Sonraki aşamada yapısı bozulan ve hipoksik kalan retinada VEGF sentezi artar. Artan VEGF'nin retinal damarlarda anormal proliferasyona yol açması sonucu PR gelişir (30-32).

Premature retinopatisi iki fazdan oluşan bir hastalıktır. Bu iki faz birbirinin ayna görüntüsü şeklindedir. Faz 1 hiperoksiye bağlı olarak retinal damarlanmanın baskılanması, faz 2 ise retinal damarlanmanın anormal çoğalmasından oluşmaktadır. Bu iki fazda da birçok mediatör etkili olmaktadır. Faz 1'de bu mediatörlerin düşüklüğü, faz 2'de ise bu mediatörlerin yüksekliği rol oynamaktadır. (33-35)

Faz 1:

Yenidoğanın postnatal hiperoksi maruziyeti sebebiyle intrauterin başlamış olan retinal vaskülarizasyonda duraklama, vazooobliterasyon ve vaskularizasyon kaybı görülmesi PR'nin ilk fazını meydana getirir. Yenidoğan ünitelerinde immatür akciğer nedeniyle prematürelere uygulanan oksijen tedavisi hiperoksinin sebeplerinden birisidir. Fetüs anne karnında 22-24 mmHg arteriyel oksijen basıncına sahipken, doğum sonrası bu basınç 70-90 mmHg' ya çıkmasıyla relatif bir hiperoksi meydana gelir. Doğum sonrası retinanın gelişimi devam eder ve metabolik olarak aktif hale gelir, fakat hiperoksi nedeniyle vasküler gelişimi yavaşlar. Vaskülarizasyonu bozulan retinanın oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksi oluşur. Oluşan hipoksi ise 2. fazı başlatır. Faz 1 doğum ile 32-34. gestasyonel haftalarda görülür.

Faz 2:

Faz 2, hipoksiye bağlı gelişen retinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Retinanın karşılaştığı hipoksi 2. fazı başlatır. P'nin bu fazında hipoksinin tetiklemesiyle VEGF, eritropoetin, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü - 1 (IGF-1) gibi mediyatörlerin düzeylerinde artış olur ve neovaskülarizasyon başlar. Neovaskülarizasyon vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Yeni oluşan damarlar retina içinde kümelenme yapabilir ve hızla kalınlaşan ridge (sırt) dokusu oluşabilir. Neovaskülarizasyon ile oluşan damarlar cılız olup, sızıntı ve ödem oluşumuna ve görme kaybına yol açabilen retina dekolmanına sebep olabilirler. Retina dekolmanı ve neovaskülarizasyon gelişiminin engellenmesi için doğum sonrası vaskülarizasyonun normal bir şekilde devam etmesi ve retinada hipoksi görülmemesi gerekmektedir. Bunun sağlanabilmesi için faz 1 ve faz 2'de rol oynayan mediatörlerin iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu mediatörler oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız olarak ikiye ayrılabilir. VEGF oksijene bağımlı bir mediatör iken, IGF- I oksijenden bağımsız bir mediatördür.

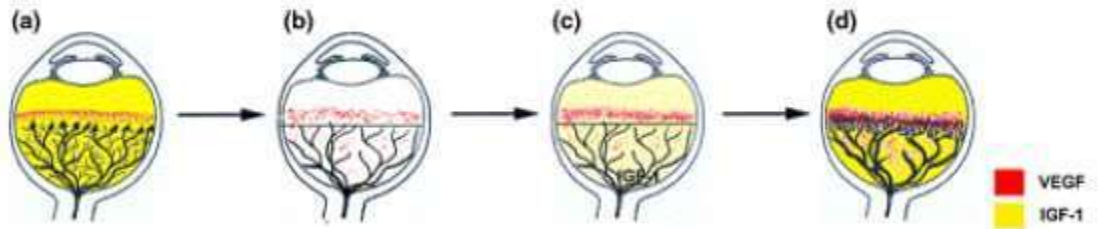
Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF):

VEGF 45 kDalton ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlı dimerik bir glikoproteindir. VEGF sentezi faz 1'de hiperoksiye bağlı olarak baskılanırken, faz 2'de retinal hipoksiye bağlı olarak salınımı artar ve neovaskülarizasyon gerçekleşir. Prematürelere karşılaştığı hiperoksi VEGF mRNA sentezinin inhibisyonuna yol açar böylece VEGF salınımı azalır ve vasküler gelişimi engellenir, vazobliterasyon ve kayıp görülür. Faz 1'de görülen vazobliterasyon ve kayıp sonrası gelişen hipoksi, 12 saat içinde VEGF mRNA sentezinde artışa sebep olur. VEGF sentezindeki artış neovaskülarizasyon teşekkül edene kadar devam eder. Bu reaksiyonlar ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakada astrosit ve müller hücrelerinde gerçekleşir. PR gelişen bebeklerde VEGF'in arttığı bir çalışma ile tespit edilmiştir (36). PR için yapılan hayvan deneylerinde anti-VEGF kullanılarak, VEGF salınımının baskılanmasının retinal neovaskülarizasyonu engellediğı bildirilmiştir (37,31).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I):

Diğer bir mediatör olan IGF-I 7 kDalton ağırlığında 70 aminoasitten oluşan peptid yapılı bir hormondur. IGF-I fetal ve çocukluk döneminde normal gelişimde ve hücrel metabolizmada rol oynar. Hücreler için proliferatif ve antiapoptotik özelliğe sahiptir. Ortamda İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 (IGFBP-3) adı verilen proteine bağlı olarak dolaşır ve reseptörleri tirozin kinaz özelliğindedir. Reseptörler aktive olduğunda hücre içinde protein fosforilasyonuna neden olup hücrede mitogenezi uyarır. IGF-I düzeyi 30-33. gestasyon haftasında amniyon sıvısında artar (38-42). IGF-I'in fetal dönemdeki başlıca kaynakları plasental dokular ve amniyon sıvısıdır. Fetal ağırlıkla doğru orantılı olarak amniyon sıvısındaki seviyesi yükselir. Doğum sonrası bu dokuların ortamdaki uzaklaşması ile birlikte IGF-I düzeyinde düşme yaşanır. Özellikle de düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve prematürelde bu düşme daha belirgin olarak gözlenir.

Farelerde yapılan çalışmalarda IGF-I'in seviyesinin düşük olması ile retinal kan damarlarının maturasyonunun durakladığı izlendi. Retinanın avasküler kalması ve oluşan hipoksi sebebiyle ortamda VEGF'nin artması ile IGF-I düzeyi artar. IGF-I düzeyinin eşik değerini geçmesi ile birlikte, VEGF etkisini gösterir ve retinada anormal bir anjiogenez başlar ve bu süreç PR gelişimi ile sonuçlanır. Farelerde IGF-I reseptör antagonisti ile VEGF cevabı etkilenmeden retinal neovaskularizasyonda gerileme olduğu gösterilmiştir (43).



Şekil 1. VEGF ve IGF-I'in PR'deki rolüne ait şema

- İntrauterin normal damar gelişimi (IGF-I normal, VEGF normal);
 - Prematüre doğumla damar gelişimi durur (IGF-I ↓, VEGF ↓);
 - Retinanın gelişimi ile göreceli hipoksi ortaya çıkar (IGF-I ↑, VEGF ↑↑);
 - Retinal neovaskularizasyon (IGF-I ↑, VEGF ↑↑)
- (Angiogenesis 2007; 10:133-140 (44))

Nitrik oksit (NO):

Prematüre retinopatisinde rol oynayan diğerk bir mediatör nitrik oksittir (NO). NO oksijen varlığında L-argininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenen, dayanıksız ve gaz yapısında bir serbest radikaldir (45). NO oksijenle karşılaştığında süperoksid dismutaz (SOD) ile birlikte reaksiyona girip peroksinitrite dönüşür. Oluşan peroksinitrit NO'ya oranla daha yavaş reaksiyona girer ve membranlardan daha kolay geçerek hücre hasarına neden olan güçlü bir oksidan olma özelliğine sahiptir. Nitrik oksit sentezi hipoksi, vazospazm ve anemi durumlarında artar. Hipoksinin arttırdığı VEGF ortamda endotelial NOS (eNOS) düzeyini artırarak NO üretimini artırır (46,47).

2.4 Sınıflandırma

Geçmişte hastalığın sınıflandırmasında kullanılan Reese ve diğerk sınıflandırma sistemleri, hastalığın erken evrelerini sınıflandırmakta yetersiz kalmıştır (48). PR'de sınıflandırma 1984 yılında onaylanan ve 1987 yılında yeniden düzenlenen ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yapılmaya başlandı (49,50). Uluslararası sınıflandırmanın en son düzeltilmiş şekli 2005 yılında yayınlanmıştır. Son sınıflandırma ICROP sınıflandırmasını ve 6 ülkeden katılan 15 oftalmolog tarafından oluşturulan değişiklikleri içermektedir (51). Uluslararası sınıflandırma sistemi aşağıda yer alan 3 klinik parametreyi esas almaktadır.

- 1- Hastalığın yerleşim durumu (zon)
- 2- Hastalığın vasküler proliferasyon derecesi (evre)
- 3- Hastalığın yayılım derecesi (saat kadranı)

Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye (zon) ayrılmaktadır.

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

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

Zon 3: Temporal ora serratada sonlanan yarım ay şeklinde alandır.

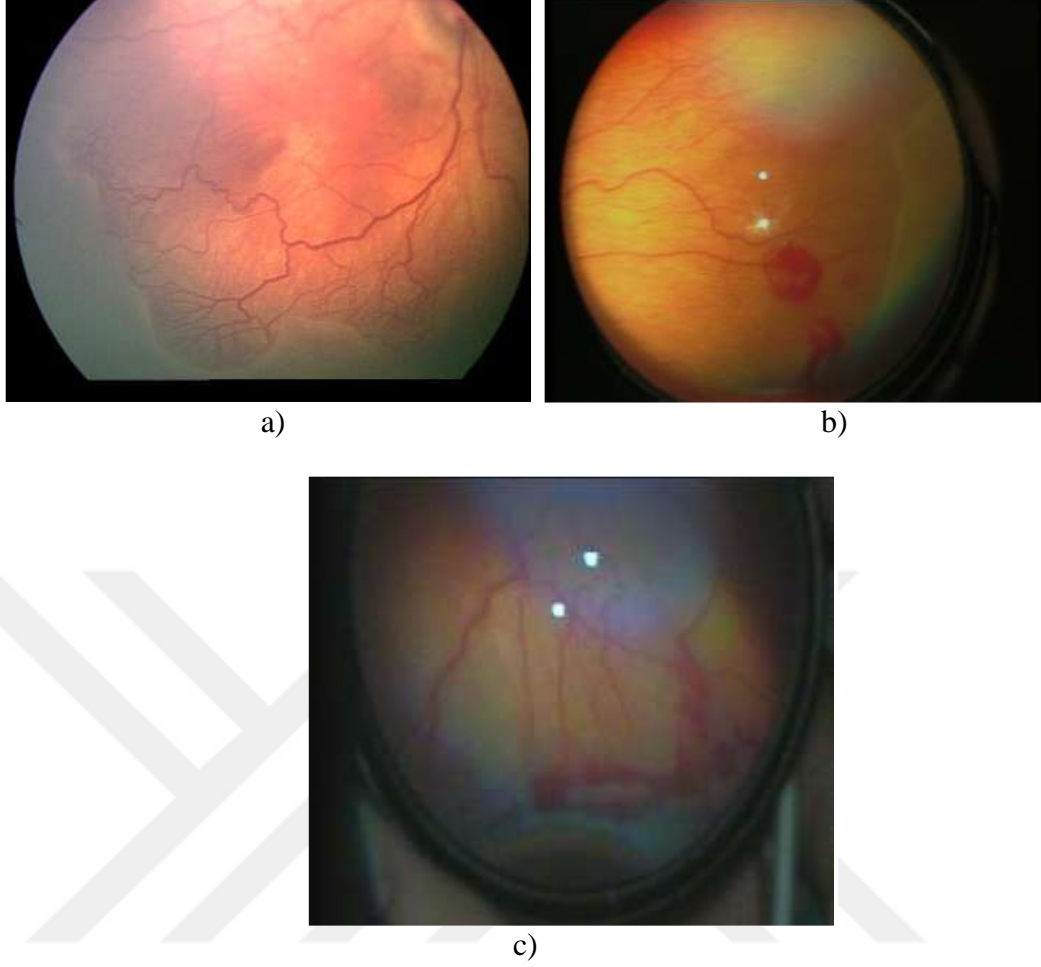


Şekil 2. PR'de hastalık zonlarının şematik olarak gösterilmesi

Hastalığın tanımlanması yapılırken, damarlar tüm sektörlerde zon 2 bölgesine ulaşana kadar zon 1, zon 3 bölgesine ulaşana kadar zon 2 PR olarak adlandırılır. Ayrıca zon 2 ve zon 3 ayırımında temporal sınır çok güvenilir olmayıp ayırımı nazal sınıra göre yapmak daha uygun ve doğrudur. Zon 2 sınırı nazalde ora serrataya kadar uzanan bir daire olup, pratikte nazalde zon 3 yoktur, sadece oblik nazal kadrantlarda zon 3'ün ufak bir dilimi mevcuttur.

Hastalık vasküler proliferasyon derecesine göre 5 evreye ayrılmaktadır.

Evre I (Demarkasyon Hattı): Arka kısımdaki vasküler retina bölgesi ile ön kısımdaki avasküler retina bölgesini birbirinden ayıran ince beyazımsı çizgidir. Bu hattın arkasında anormal dallanma gösteren küçük damarlar bulunur.



Şekil 3. a) Evre 1 PR b) Evre 2 PR c) Evre 3 PR

Evre 2 (Ridge): Demarkasyon hattının yükseklik genişlik ve hacim kazanması ile karakterizedir. Ridge (sırt) arkasında yeni, küçük damar kümeleri görülebilir.

Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon): Oluşan sırt dokusuna (Ridge) tutunan fibrovasküler dokunun vitreus içine doğru ilerlemesiyle ayırt edilir. Evre 3'te ridge ikinci evreye göre daha düzensizdir. Bu evrede ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon veya yeni damar oluşumu, ridge arka sınırından vitreus içine doğru uzanır. Evre 3'ün şiddeti, vitreye infiltre olan ekstraretinal fibrovasküler dokunun yaygınlığına bağlı olarak hafif, orta veya ağır olarak ifade edilebilir.

Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı): Evre 4 retina dekolmanı ile karakterizedir. Dekolman sıvı veya efüzyona bağlı olarak eksüdatif ya da fibrovasküler dokunun çekilmesine (traksiyonuna) bağlı olarak traksiyonel tarzda olabilir. Yırtıklı retina dekolmanı nadir olup, laser veya kriyoterapi sonrası geç dönemde gözlenir. Evre 4 iki alt gruba ayrılır.

Evre 4a- Retina periferinde görülen makulayı (ekstrafoveal) içine almayan, konkav traksiyonel tipte retina dekolmanıdır. Dekolman, retinayı 360° içine alacak şekilde çepeçevre ya da 360° den daha az olacak şekilde segmenter tutmuş olabilir.

Evre 4b- Dekolman posteriora doğru ilerleyerek foveayı da içine alırsa evre 4b olarak sınıflandırılır.

Evre 5(Total Retina Dekolmanı): Huni şeklinde total retina dekolmanının görüldüğü evredir. Huninin ön ve arka kısmının açık veya kapalı olmasına göre 4 alt gruba ayrılır. En sık açık açık tünel tipinde retina dekolmanı görülmekle birlikte sıklık sırasına göre kapalı kapalı, anterioru açık posterioru kapalı ve en az olarak da anterioru kapalı posterioru açık tünel tipinde retina dekolmanı görülür. Evre 5'teki bu sınıflandırma vitreoretinal cerrahide önem kazanmaktadır.

Hastalığın yayılım derecesi ve genişliği ise 1-12 arası saat kadrantları veya 30°'lik sektörlerle belirtilir. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadrantı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Yayılım devamlı veya kesintili olabilir.

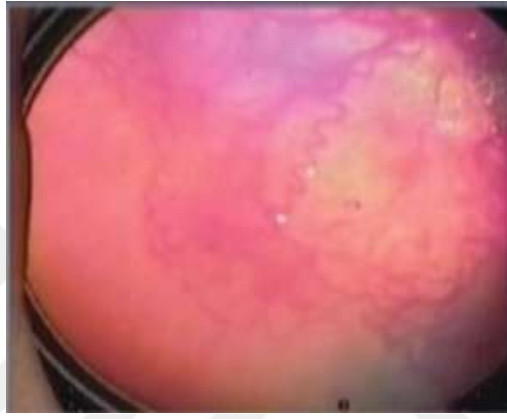
Hastalığın tanımlanmasında kullanılan diğer terimler ise aşağıda ifade edilmektedir.

“Plus” veya “artı” hastalık: Arka kutup damarlarında en az iki kadranda arterlerde tortuosite artışı ve venlerde dilatasyon olması, iris damarlarında genişleme ve kıvrımlanma artışı, vitreus hemorajisi ve bulanıklığı, pupil reaksiyonlarında azalma plus hastalık olarak tanımlanır. Plus hastalığı herhangi bir evrede görülebilir. Evrenin yanına + veya – işareti koyularak varlığı veya yokluğu belirtilir. Plus hastalık mevcudiyetinde PR progresyonu hızlı olur.

Preplus hastalık: Posterior polde plus hastalık kriterlerine göre daha az fakat normalden daha fazla arteriyel kıvrımlanma artışı ve venöz genişleme olması olarak tanımlanır.

Agresif posterior PR (APROP): Prematüre retinopatisinin nadir görülen ve hızlı ilerleyen ağır formu agresif posterior PR (APROP) olarak tanımlandı (51). Tedavi edilmediğinde genellikle evre 5'e ilerler. Bu PR tipi, arka yerleşim, belirgin artı hastalık varlığı ve retinopatinin kötü seyirli olması ile karakterizedir. Daha önceden “Rush Disease” olarak tanımlanmış olan Tablodur. 2005'de APROP olarak tekrar tanımlandı. APROP sıklıkla zon 1'de görülür ancak zon 2'de de olabilir. Gelişiminin erken evrelerinde arka kutup damarlarında tüm kadrantlarda genişleme ve

kıvrımlanma artışı görülür. Bu damar değişiklikleri hızla ilerler. Retina damarlar arasında şantlar oluşur ve bunlar arka kutup ile sınırlı değildir (Şekil 6). Bu hastalığın bir başka özelliği ise standart olarak izlenen evre 1 den 3'e ilerleme yolunu takip etmeksizin evre 4-5'e ilerleyebilmesidir. APROP'ta vasküler ve avasküler alan sınırında düz, yassı bir yeni damar oluşumu görülür ve bu sakin görüntü tecrübesiz bir göz tarafından kolayca gözden kaçırılabilir. APROP tanısı konulduğunda vasküler proliferasyon evreleri açısından bir sınıflamaya tabi tutulmadan derhal tıbbi girişimlere başlanmalıdır.



Şekil 4. Agresif posterior PR'ye ait fundus görünümü

Eşik hastalık (threshold): Zon 1 veya Zon 2'de artı hastalık varlığında ardışık 5 saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranı boyunca evre 3 hastalık görülmesi eşik hastalık olarak tanımlanmaktadır (51).

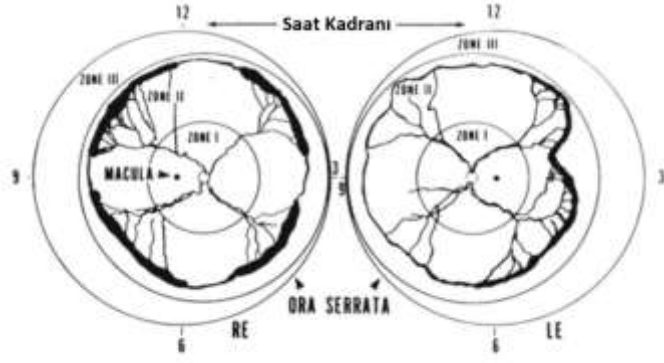
Eşik öncesi hastalık (Pretreshold):

- Zon I'de eşik hastalık olmayan herhangi bir evrede PR
- Zon II'de evre 2 PR ve "artı" hastalık
- Zon II'de evre 3 PR
- Zon II'de eşik hastalıktan daha az sektör tutulumlu evre 3 PR ve "artı" hastalık (51).

Yüksek riskli eşik hastalık:

- Zon I'de herhangi bir evrede "artı" hastalık
- Zon I'de evre 3 PR ("artı" hastalık var veya yok)
- Zon II'de evre 2 veya evre 3 PR ve "artı" hastalık

Ağır PR: Evre 3 ve üzeri veya "artı" hastalığın olduğu durumlar



Şekil 5. Evre 3 ile birlikte artı hastalık varlığında, zon 1 veya zon 2’de ardışık 5 saat kadranı veya aralıklı 8 saat kadranını içine alan neovaskülarizasyon

2.5 Risk Faktörleri

Prematüre retinopatisinin gelişiminde birçok etiyolojik faktör düşünülmüşse de en iyi bilinen risk faktörleri DA ve GY’nın düşük olmasıdır. Bununla birlikte, 50’den fazla ayrı risk faktörü tanımlanmıştır. Çok değişkenli analizlerde düşük DA, düşük GY, bir haftadan daha uzun süre boyunca destekli ventilasyon, kan transfüzyonu, kümülatif hastalık şiddeti, yavaş kilo alımı, hiperglisemi ve insülin tedavisi, PR için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (52-58). Anne sütü ile beslenmenin PR’i önlemede koruyucu bir rol oynadığı görülüyor (59). Ayrıca trizomi 21’li bebeklerin PR açısından diğer bebeklere göre daha düşük bir risk altında olduğu görülmektedir (60).

CRYOROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında, beyaz ırk, düşük DA, düşük GY, çoğul gebelik ve araştırma merkezi dışında doğmuş olmak eşik (threshold) PR gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (23). Bu faktörlerin çoğunun genel durumu kötü olan bebeklerde bulunması ya da değişik hastalıklar için uygulanan tedavi ile ilişkili olması nedeniyle PR gelişiminde etkili risk faktörlerinin saptanması zordur.

Prematüre retinopatisindeki olası risk faktörlerine ilişkin yapılan çalışmalarda bazı risk faktörleri istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da DA ve GY dışındaki faktörlerin klinik olarak anlamlı olup olmadıkları konusu tartışmalıdır. Bunun nedeni, bu çalışmaların vardığı ortak sonucun, tüm bu faktörlerin aslında bebeğin ne kadar erken doğduğu ve ne kadar düşük doğum ağırlığına sahip olduğu ile ilişkili olmasıdır.

2.6 Tarama ve Takip

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin (AOA) 2018 yılı önerilerine göre DA 1500 gram ve altı ve/veya GY 30 hafta ve altında doğan tüm bebekler, GY 30 haftadan büyük DA 1500–2000 gram arasında olup klinik problemleri olan, kardiyopulmoner destek tedavisi gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (61).

Bununla birlikte Türkiye şartlarında ve ulusal çalışmaların ışığında GY seçiminin APA ve AOA'nın 2006 yılı önerilerinde olduğu gibi 32 hafta ve altında doğan tüm bebeklerin taranması uygun görülmektedir (62). Türk Neonatoloji Derneği, GY 32 hafta ve altında veya DA 1500 gram ve altında doğan tüm bebekler ile GY 32 hafta üstü veya DA 1500 gram üstü olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya “bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü” prematürelerin taranmasını önermektedir (63).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım kalitesi ünitelerden üniteye değişiklik gösterebilir. Üniteler kendi hasta grubunu içeren epidemiyolojik verilerinin ışığında DA ve GY göre PR tarama üst sınırlarını belirlemelidir.

Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi GY 27 haftadan küçük olan prematürelerde postmenstrüel (PM) 31. haftada, 27 hafta ve üstünde doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır (Tablo 1). Otuz bir haftanın altında optik ortamlar saydam olmadığından, tunika vasküloza lentis henüz gerilemediğinden periferik retina muayenesi zor olmaktadır. PR muayene takviminde PM yaş (gestasyonel yaş+kronolojik yaş) kullanılır (64). Dünya Sağlık Örgütü ilk muayenenin bebek taburcu olmadan yapılmasını önermektedir.

Tablo 1. İlk muayene zamanı

| GY (hafta) | İlk Muayene Zamanı (hafta) | |
|------------------|----------------------------|------------|
| | Postmenstrüel | Kronolojik |
| 22 [*] | 31 | 9 |
| 23 [*] | 31 | 8 |
| 24 [*] | 31 | 7 |
| 25 | 31 | 6 |
| 26 | 31 | 5 |
| 27 | 31 | 4 |
| 28 | 32 | 4 |
| 29 | 33 | 4 |
| 30 | 34 | 4 |
| 31 | 35 | 4 |
| 32 ^{**} | 36 | 4 |

* Gebelik yaşı 25 hafta altında bebeklerde PM 31 hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.

** Gebelik yaşı 32 hafta üstü olan bebeklerde muayene postnatal 4. hafta tamamlandığında yapılır.

Bebeğin PR açısından takip planlaması ilk muayenedeki bulgulara göre belirlenir. Retinal vaskülarizasyon zon III'de ise 2–3 haftada bir, zon II'de ise en az 2 haftada bir muayene tekrarlanır. Zon I'de ise ilerleme gösterip göstermediğine göre haftada en az bir kez muayene ile izlenir ve bulgularda kötüleşme saptanırsa veya preplus hastalık saptanırsa muayeneler izleyen hekimin gerek gördüğü şekilde sıklaştırılır (65,66). Tarama muayeneleri PR gerileyene kadar veya tam retinal damarlanma tamamlanıncaya kadar sürdürülür. Aşağıda tarama muayenelerinin sonlandırılabilceği durumlar belirtilmiştir (64).

- Tam retinal vaskülarizasyon (Bu kriter özellikle anti-VEGF ajan alan hastalarda daha da önemlidir.)
- Daha önceki tarama muayenelerinde zon I veya II PR görülmemiş ve retinal vaskülarizasyonun zon III'e ulaşmış olan bebekler (eğer oftalmolog zon konusunda şüpheliyse veya bebek PM 35 haftadan küçük ise tekrar muayeneleri önerilir.)
- Daha önceki tarama muayenelerinde eşik öncesi veya daha kötü bir PR görülmemiş ve PM 45 haftaya ulaşmış bebekler

- Regrese (gerilemekte) olan PR; reaktivasyon veya progresyon gösterme riski taşıyabilecek anormal vasküler doku olmaması

2.7 Tedavi

Prematüre retinopatisi tedavisi kabaca 3 kategoriye ayrılır: profilaktik, durdurucu ve düzeltici tedavi.

- 1- *Profilaktik tedavi:* Profilaktik tedavide amaç, PR gelişimini veya en azından şiddetli PR gelişimini önleyebilmektir. PR gelişimi ile oksijen tedavisi arasındaki ilişkinin ortaya koyulması ile, tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınarak PR sıklığında azalma saptandı. Ek oksijen gereksinimi olan prematüre bebeklerde oksijen saturasyon hedefi %90-94 olarak önerilmektedir (67). Vitamin E kullanımının PR'nin şiddetini azalttığı ancak sepsis ve nekrotizan enterokolit riskini artırdığı gösterilmiştir (68). Antenatal steroid, iyi antenatal bakım, uygun doğum salonu yönetimi ve bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde geçirdikleri süreçte iyi klinik uygulamalar, uygun postnatal kilo alımının sağlanması, hastaya verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi, takibi ve kontrolü konusunda hemşirelerin ve doktorların bilinçlendirilmesi PR sıklığının azaltılmasında önemli faktörlerdir (63).
- 2- *Durdurucu tedavi:* Durdurucu tedavide ciddi görsel hasar gelişmeden akut PR doğal seyri değiştirilmeye çalışılır. Lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Tedavide amaç avasküler periferik retina alanlarının ablasyonudur. Bu işlem diod lazer fotokoagülasyon ile gerçekleştirilir. Lazer tedavisi, PR gelişen damarların üzerine değil, bu damarların önündeki tüm avasküler alanlara uygulanır. Erken tedavinin görme keskinliğini artırdığı ve olumsuz yapısal sonuçları azalttığı bildirilmiştir (69). Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) ve Aflibercept (Eylea®), anti-VEGF ajanlar olup PR tedavisinde alternatif bir seçenektir. İntravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Anti-VEGF ajanlar erişkinlerde birçok retinal vasküler patolojide kullanılmakla birlikte en sık makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklıkları ve prematürelde PR tedavisinde kullanılmaktadır. Lazer fotokoagülasyon PR tedavisinde altın standart olmakla birlikte, anti-VEGF ajanların daha kolay uygulanması, hızlı cevap alınması, korneanın opak,

vitreusun bulanık olduğu ve pupillanın dilate olmadığı durumlarda kullanılabilmesi, görme alanında daralma olmaması avantajlarıdır (70,71). VEGF'in muhtemel dezavantajları ise serum VEGF düzeylerinde geçici düşme, beyin, akciğer ve böbrek hasarıdır (72,73). Ayrıca normal retinal vaskülarizasyonu bozabilir. Evre 4'e ilerlemiş vakalarda retina dekolmanının artmasına ve evre 5'e geçmesine neden olabileceğinden uygulama zamanlaması önemlidir. Bevacizumab ve lazer fotokoagülasyonun karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada PM 54. haftada zon I'de evre 3 PR veya posterior zon II PR'lerin tedavisinde bevacizumab kullanımı sonrası rekürrens ve yapısal anormalliklerin (retinal ayrılma, maküler ektopi) daha az olduğu bildirilmiştir (74). Lazer tedavisi sonrası cevapsızlık ortalama 2-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Bevacizumab tedavisi sonrası ise geç rekürrensler olabilmektedir. Bu nedenle bevacizumab tedavisi sonrası takiplerin daha uzun süreli yapılması gerektiği bildirilmiştir (75,76). Lazer veya anti-VEGF ajanlar retina dekolmanını her zaman önleyemeyebilir.

- 3- *Düzeltilici tedavi:* Prematüre retinopatisi subtotal veya total dekolmana (evre 4, evre 5) ilerlerse retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için vitreoretinal cerrahi girişimler yapılır. Vitrektomi, vitreusun cerrahi olarak uzaklaştırılmasını takiben retina üzerinde traksiyona neden olan fibrovasküler dokunun eksizyonudur. Retinanın rahatlatılması ve tekrar yatışmasını sağlayan bir tekniktir. Retinanın çok anteriora sürüklendiği durumlarda, retinal yatışmayı sağlamak için bazen lens feda edilebilir. Tedavi başarılı olsa bile birçok hastada zayıf görme veya körlük gelişebilir. Evre 4A'da gerek anatomik gerek görme fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar alınabilirken, evre 4B veya evre 5 de başarı oranları çok düşüktür.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Şubat 2011 – Mart 2018 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 32 hafta altında doğmuş ve PR muayenesi hastanemizde yapılmış olan 402 bebeğin dosyaları geriye dönük olarak incelendi, arşiv dosyalarına ulaşılabilen 193 hasta çalışmaya alındı.

Prematüre bebeklerin ilk muayeneleri doğumdan sonraki 4-6. haftalarda veya postkonsepsiyonel 31-33. haftalarda yenidoğan ünitesinde yapıldı. İlk muayenesinde PR saptanan ve taburcu edildikten sonra takibi devam eden bebeklerin göz muayenesi göz kliniğimizde yapıldı. Takipleri sırasında bebeklerin, GY'leri, DA'ları, doğum şekli, doğum persentilleri, 1 aylık baş çevresi büyümeleri, ilk günkü kan parametreleri, ilk 28 gündeki kan şekeri takipleri, oksijen tedavi süreleri, sepsis gelişimi, maternal risk faktörleri, 1. Ve 5. Dakika Apgar skorları, kan transfüzyonu, anemi, İVK gelişimi, PDA mevcudiyeti, ikinci gün bakılan bilirubin değeri, çoğul gebelik ve hastanede yatış süresini içeren risk faktörleri kaydedildi. Veriler için, hastaların yatış dosyalarındaki bilgiler kullanıldı.

Çalışma grubuna dahil edilen hastaların GY'lerini belirlemek için annenin son adet tarihi ve obstetrik ultrason verilerinden yararlanıldı.

Hastalar DA'na göre; 1000 gramın altı, 1000-1500 gram arası ve 1500 gram üstü olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Doğum haftalarına göre ise 29 hafta altı ile 29 hafta ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Doğum ağırlığı persentillerinin belirlenmesinde ise Fenton' nun büyüme eğrilerinde gebelik haftasına göre ağırlık 10. persentilin altında olanlar SGA (Gebelik yaşına göre düşük doğan), 10-90 persentilin arasında olanlar AGA (Gebelik yaşına göre uygun bebek), 90 persentilin üstünde olanlar LGA (Gebelik yaşına göre iri bebek) olarak üçe ayrıldı.

Anne yaşı belirlemede 18 yaş ve altı genç anne yaşı kabul edilirken 35 yaş ve üstü ileri anne yaşı olarak kabul edildi.

Annenin doğum öncesi kilosu, gebelikte aldığı kilo ve boyu ailelere telefon edilerek sözel olarak öğrenildi.

Annede gebeliğin ikinci yarısından sonra ortaya çıkan, preeklampsinin proteinüri benzeri sistemik bulgularının olmadığı hipertansiyon gelişimi gebelik hipertansiyonu kabul edilmiş olup preeklampsisi ve eklampsisi olan hastalar bu

gruba dâhil edilmedi. Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyona, proteinürinin (>300 mg/gün) veya end-organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlandı. Eklampsi ise preeklampsi semptom ve bulguları olan gebelerde antepartum veya postpartum dönemde epilepsi veya diğer konvülsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvülsiyon veya koma olarak tanımlandı.

Doğum sonrası pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) uygulanan hastalar ileri canlandırma uygulanmış olarak sınıflamaya alındı.

Hastaların doğumda ve bir aylıkken ölçülen baş çevresi farkı hesaplanarak ilk bir aydaki baş çevresi büyüme miktarları hesaplandı. İVK'sı ve hidrosefalisi olan hastaların baş çevresi ölçümleri çalışmaya dâhil edilmedi.

Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalar kanıtlanmış sepsis olarak kabul edilip üreyen etkene göre gram negatif ve gram pozitif olarak sınıflandırıldı. Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar klinik sepsis olarak kabul edilip antibiyotik verilen hastalardı. Bebeğin geçirdiği sepsis atak sayısında, kanıtlanmış sepsis ve klinik sepsis olarak belirlenen hastalar çalışma grubuna dâhil edilmiştir.

Patant duktus arteriozus varlığında, bebeğin klinik durumunun etkilemeye başladığı, hipotansiyon gibi belirtilerin ortaya çıktığı, pulmoner hiperperfüzyon veya sistemik hipoperfüzyon gelişmesi semptomatik PDA olarak belirlendi.

İntraventriküler kanama sınıflaması yapılırken; germinal matriksle sınırlı olan kanamalar grade 1, ventriküler alanın %10-50'sini kapsıyor ise grade 2, % 50'den fazlasını içeriyorsa grade 3, parankimal kanama ve periventriküler dansite artışı grade 4 kanama olarak tanımlandı.

Bronkopulmoner displazi; doğumda gebelik yaşı 32 hafta altında olan prematürelere için PM 36. haftada veya bundan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında en az 28 gün %21 ve üstünde O₂ gereksinimi olması olarak belirlendi.

Hiperglisemi sınırı olarak 125 mg/dl olarak belirlenmiş olup, kan şekeri 150 mg/dl ve üstü olanlarda PR sıklığı ve şiddeti tekrar değerlendirildi.

Tedavi alan ve evre 3 PR'si olan hastalar ağır PR olarak sınıflandırıldı.

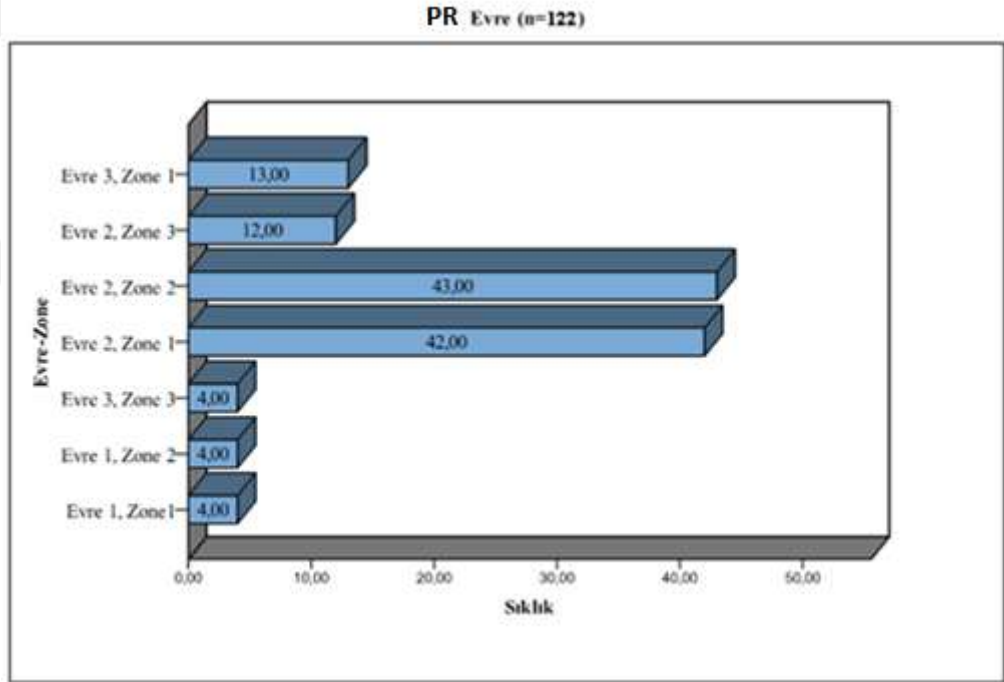
Bakılan tüm parametreler hastalardaki PR durumuna göre var ya da yok olarak karşılaştırıldı. Parametrelerin şiddetine etkilerine ise PR tedavi alan, almayan

ve ağır PR gelişen hastalar karşılaştırılarak bakıldı.

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler Ortalama±Standart Sapma veya ortanca [interquartile range]; kategorik değişkenlere ait veriler ise sayı(%) şeklinde verildi. Gruplar arası farklar sürekli değişkenler için Bağımsız Örneklem T testi-Mann Whitney U Testi veya Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)-Kruskal Wallis Varyans Analizi ile incelenirken; kategorik değişkenler için Kİ-Kare testi kullanıldı. Sayısal değerler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Sonuç (bağımlı) değişkeninin iki durumlu (binary/dikotom) olduğu durumlarda bağımlı değişken ile bağımsız değişken(ler) arasındaki nedensel ilişkinin incelenmesinde Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Her bir bağımsız değişkenin risk faktörü olarak istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesinin yanı sıra, tahmini rölatif risk (odds ratio) hesaplamaları da yapıldı. P değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4. BULGULAR

Çalışmamızı 96'sı kız, 97'si erkek olmak üzere 32 hafta altında 193 prematüre bebek oluşturmaktadır. Çalışmaya katılanların 10 (%5,3)'ü 29 hafta altıyken, 183 (94,7)'ü 29 hafta ve 32 hafta arasındaydı. Bebeklerin 17 (8,9)'sinin doğum ağırlığı 1000 gramın altındayken, 88 (45,5)'inin doğum ağırlığı 1000-1500 gram arasındaydı, 88 (45,5)'inin doğum ağırlığı ise 1500 gramın üstündeydi. Olgularımızın 164 (%84,9)'ü sezeryan ile doğmuş olup 29 (%15,1)'u normal vajinal yolla (NVY) doğmuştur. Taranan hastaların 61(%34,6)'inde PR saptanırken bu hastaların 11 (%18,1)'i PR tedavisi almıştır. Geriye kalan 50 (%81,9) hastanın tedavi ihtiyacı olmadan takipleri sonlandırıldı. PR tespit edilen hastaların 4'ünde artı hastalık pozitif.



Şekil 6. PR evrelerinin sıklığı

PR saptanan bebeklerin, %4'ü evre 1- zone 1, %4'ü evre 1- zone 2, %42'si evre 2-zone 1, %43'ü evre 2-zone 2, %12'si evre 2-zone 3, %13'ü evre 3-zone 1, %4'ü evre 3-zone 3'tü.

Tablo 2. Bebeğe ait genel özelliklerin dağılımı

| | | Sayı (%) |
|-----------------------|-------------|-------------|
| Cinsiyet | Kız | 96 (%49,7) |
| | Erkek | 97 (%50,2) |
| Doğum Haftası | <29 Hafta | 10 (%5,3) |
| | ≥29 Hafta | 183 (%94,7) |
| Doğum Ağırlığı | <1000 | 17 (%8,9) |
| | 1000 – 1499 | 88 (%45,5) |
| | ≥1500 | 88 (%45,5) |
| Doğum Şekli | C/S | 164 (%84,9) |
| | NVY | 29 (%15,1) |
| Doğum Persentil | SGA | 28 (%14,2) |
| | AGA | 151 (%81,1) |
| | LGA | 7 (%3,7) |
| 1. dakika Apgar Skoru | 0-6 | 85 (%51,2) |
| | 7 ve üzeri | 81 (%48,8) |
| 5. dakika Apgar Skoru | 0-6 | 36 (%21,7) |
| | 7 ve üzeri | 130 (%78,3) |
| Doğumda PBV Uygulanma | Uygulanmadı | 69 (%36,7) |
| | Uygulandı | 119 (%63,3) |

C/S: Sezaryen, NVY: Normal vajinal yol, SGA: Gebelik yaşına uygun göre düşük doğan, AGA: Gebelik yaşına uygun doğan, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon

Çalışmaya katılan hastaların 28 (%8,9)'i SGA, 151 (%81,1)'i AGA, 7 (%3,7)'si LGA olarak doğdu. Bebeklerin 85 (%51,2)'inin 1. dakika Apgarı 7'nin altındaydı. 5.dakika Apgar skoru 7'nin altında olanların sayısı ise 36 (%21,7) idi. Hastaların 69 (%36,7)' una doğum esnasında PBV uygulandı (Tablo 2).

Tablo 3. Bebeğe ait genel özelliklerin PR'ye göre dağılımı

| | | PR | | p |
|-----------------------|-------------|------------|-----------|--------|
| | | Yok | Var | |
| Cinsiyet | Kız | 65(%67) | 31(%33) | 0,646 |
| | Erkek | 68(%70,1) | 29(%29,9) | |
| Doğum Haftası | <29 Hafta | 5(%50) | 5(%50) | <0,001 |
| | ≥29 Hafta | 177(%96,7) | 6(%3,3) | |
| Doğum Ağırlığı | <1000 | 3(%17,6) | 14(%82,4) | <0,001 |
| | 1000 – 1499 | 50(%56,8) | 38(%43,2) | |
| | ≥1500 | 80(%90,9) | 8(%9,1) | |
| Doğum Şekli | C/S | 111(%67,6) | 53(%32,4) | 0,332 |
| | NVY | 23(%79,3) | 6(%20,6) | |
| Doğum Persentil | SGA | 20(%71,4) | 8(%28,6) | 0,221 |
| | AGA | 105(%69,5) | 46(%30,5) | |
| | LGA | 7(%100) | - | |
| 1.dakika Apgar Skoru | 0-6 | 55(%64,7) | 30(%35,3) | 0,259 |
| | 7 ve üzeri | 59(%72,8) | 22(%27,2) | |
| 5.dakika Apgar Skoru | 0-6 | 20(%55,6) | 16(%44,4) | 0,086 |
| | 7 ve üzeri | 94(%72,3) | 36(%27,7) | |
| Doğumda PBV Uygulanma | Uygulanmadı | 59(%85,5) | 10(%14,5) | <0,001 |
| | Uygulandı | 69(%58) | 50(%42) | |

C/S: Sezaryen, NVY: Normal vajinal yol, SGA: Gebelik yaşına uygun göre düşük doğan, AGA: Gebelik yaşına uygun doğan, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon

Prematüre retinopatisi kızların %33'ünde görülürken, erkeklerin %29,9'unda görüldü. Cinsiyet ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 3).

29 hafta altında PR sıklığı 29 hafta ve üstündekilere göre fazlaydı. Gebelik haftası azaldıkça PR görülme sıklığında artış görüldü. Gebelik haftası ile PR arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$, $r= -0,530$).

Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebeklerde PR oranı %82,4 iken doğum ağırlığı 1000-1500 gram arasında olanlarda PR görülme oranı %43,2, doğum ağırlığı 1500 gram ve üstünde olanlarda ise %9,1'di. Doğum ağırlığı arttıkça PR'nin görülme sıklığının anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü. Doğum ağırlığı ile PR

arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$, $r= -0,514$).

SGA'lı bebeklerin 8 (%28,5)'inde PR tespit edildi. Yedi (%3,7) bebek LGA olup bunlarda PR görülmedi. Hastaların doğumdaki ağırlık persentilleri ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 3).

Sezeryanla doğan 164 bebekten 53(%32,4)'ünde PR geliştiği görüldü. Hastaların doğum şekilleri ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3).

1. dakika Apgar skoru 7'nin altında olanların %35,3 ünde PR tespit edildi. 5. dakika Apgar skoru 7'nin altında olanların 16 (%44,4)'sında PR görüldü. 1. ve 5. dakika düşük Apgar ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (Tablo 3).

Doğumda PBV uygulanan hastaların 50 (%42)'sinde PR geliştiği görüldü. Doğum sonrasında ileri canlandırma uygulama ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 3).

Tablo 4. Bebeğe ait genel özelliklerin PR şiddetine göre dağılımı

| | PR Tedavi | | | | P |
|-----------------------|-------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|------------------|
| | | Almadı | Aldı | Ağır PR | |
| Cinsiyet | Kız | 80(%78,4) ^a | 8(%7,8) ^b | 14(%13,7) ^b | 0,007 |
| | Erkek | 93(%93,9) ^a | 2(%2) ^b | 4(%4) ^b | |
| Doğum Haftası | <29 Hafta | 5(%33,3) ^a | 5(%33,3) ^b | 5(%33,3) ^b | <0,001 |
| | ≥29 Hafta | 174(%90,2) ^a | 6(%3,1) ^b | 13(%6,7) ^b | |
| Doğum Ağırlığı | <1000 | 12(%52,2) ^a | 5(%21,7) ^b | 6(%26,1) ^b | <0,001 |
| | 1000 – 1499 | 82(%83,7) ^a | 5(%5,1) ^b | 11(%11,2) ^b | |
| | ≥1500 | 87(%97,8) ^a | 1(%1,1) ^b | 1(%1,1) ^b | |
| Doğumda PBV Uygulanma | Uygulanmadı | 68(%95,8) | 1(%1,4) | 2(%2,8) | 0,013 |
| | Uygulandı | 109(%80,7) ^a | 10(%7,4) ^b | 16(%11,9) ^b | |

(a-b: $p<0,05$)

Doğum haftası, DA, ileri canlandırma uygulanması ve cinsiyet ile PR şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 4).

Doğum persentilleri, 1. ve 5. dakika Apgar skoru ve doğum şekli ile PR şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Bir aylık ortalama baş çevresindeki büyüme PR gelişenlerde ortalama 2,4±2,2 cm iken PR gelişmeyenlerde ortalama 1,7±1,8 cm idi. Baş çevresindeki büyüme ile PR sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,052).

Tablo 5. Anneye ilişkin risk faktörlerinin dağılımı

| | | Sayı (%) |
|------------------------|------------------|-------------|
| İVF Gebelik | Yok | 176 (%91,2) |
| | Var | 17 (%8,8) |
| Çoğul Gebelik | Yok | 153 (%79,3) |
| | Var | 40 (%20,7) |
| Gebelikte Sigara İçimi | Yok | 176 (%96,1) |
| | Var | 7 (%3,8) |
| Gebelik Öncesi VKİ | Normal | 11 (%45,8) |
| | Aşırı Kilo | 8 (%33,3) |
| | Obez | 5 (%20,8) |
| Parite | 1 | 55 (%31,3) |
| | >1 | 138 (%71,5) |
| Gebelik Yaşı | Genç Anne Yaşı | 2 (%1) |
| | Normal Anne Yaşı | 149 (%77) |
| | İleri Anne Yaşı | 42 (%21,9) |
| EMR | Yok | 152 (%85,4) |
| | Var | 26 (%14,6) |
| Koryoamniyonit | Yok | 169 (%96,6) |
| | Var | 6 (%3,4) |
| Gebelik Hipertansiyonu | Yok | 160 (%88,4) |
| | Var | 21 (%11,6) |
| Preeklampsi | Yok | 156 (%82,5) |
| | Var | 33 (%17,5) |
| Eklampsi | Yok | 183 (%98,4) |
| | Var | 3 (%1,6) |

İVF: İn-Vitro Fertilizasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, EMR: Erken membran rüptürü

Taranan hastalardaki İVF gebelik oranı %8,8'di. Çalışmaya katılan hastaların 40 (%20,7)'i çoğul gebelik (ikiz ya da üçüz gebelik) sonucu dünyaya gelmişken 153 (%79,3)'ü tekil gebelik sonucu dünyaya geldi. Annelerden 176 (%96,1)'sı gebeliği boyunca sigara içmezken, 7 (%3,8) annenin gebeliği süresince sigara içtiği öğrenildi. Ulaşılabilen 24 annenin 5 (%20,8)'i obezdi. İlk gebelik olanların sayısı 55 (%31,1)'ti. Bebeklerin 2 (%3)'si genç anne yaşına sahipken, 42 (%42,1)'si ileri anne

yaşına sahipti. Hastaların %14,6'sında EMR, %3,4'ünde koryoamniyonit saptandı. Çalışmaya katılan hastaların 21 (%11,6)'inin annesinde gebelik hipertansiyonu gelişti. Hastaların 33 (%17,5)'ünün annesinde preeklamsi görülürken, 3 (%1,6)'ünün annesinde eklampsi olduğu saptandı (Tablo 5).

Tablo 6. Anneye ilişkin risk faktörlerinin PR'ye göre dağılımı

| | | PR | | p |
|------------------------|------------------|------------|-----------|--------------|
| | | Yok | Var | |
| İVF Gebelik | Yok | 126(%71,6) | 50(%28,4) | 0,208 |
| | Var | 9(%52,9) | 8(%47,1) | |
| Çoğul Gebelik | Yok | 110(%71,9) | 43(%28,1) | 0,376 |
| | Var | 25(%62,5) | 15(%37,5) | |
| Gebelikte Sigara İçimi | Yok | 119(%67,6) | 57(%32,4) | 0,68 |
| | Var | 4(%57,1) | 3(%42,9) | |
| Gebelik Öncesi VKİ | Normal | 6(%54,5) | 5(%45,5) | 0,343 |
| | Aşırı Kilo | 2(%25) | 6(%75) | |
| | Obez | 3(%60) | 2(%40) | |
| Parite | 1 | 39(%70,9) | 16(%29,1) | 0,762 |
| | >1 | 93(%67,4) | 45(%32,6) | |
| Gebelik Yaşı | Genç Anne Yaşı | 1(%50) | 1(%50) | 0,824 |
| | Normal Anne Yaşı | 103(%69,1) | 46(%30,9) | |
| | İleri Anne Yaşı | 28(%66,7) | 14(%33,3) | |
| EMR | Yok | 101(%66,5) | 51(%33,5) | 0,660 |
| | Var | 19(%73,1) | 7(%26,9) | |
| Koryoamniyonit | Yok | 113(%66,9) | 56(%33,1) | 0,179 |
| | Var | 6(%100) | - | |
| Gebelik Hipertansiyonu | Yok | 107(%66,9) | 53(%33,1) | 0,999 |
| | Var | 14(%66,7) | 7(%33,3) | |
| Preeklamsi | Yok | 107(%68,6) | 49(%31,4) | 0,728 |
| | Var | 21(%63,6) | 12(%36,4) | |
| Eklampsi | Yok | 126(%68,8) | 57(%31,2) | 0,032 |
| | Var | - | 3(%100) | |
| | Var | 6(%100) | - | |

İVF: İn-Vitro Fertilizasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, EMR: Erken membran rüptürü

İn-vitro fertilizasyon, çoğul gebelik, annenin sigara içimi, annenin gebelik öncesi VKİ, gebelik sırası, anne yaşı, EMR, koryoamniyonit, gebelik hipertansiyonu

ve preeklampsi ile PR arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Eklampsi olan hastaların tamamında PR görülmüştür. Eklampsi görülen annelerin bebekleri ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 6).

Tablo 7. Anneye ilişkin risk faktörlerinin PR şiddetine göre dağılımı

| | PR Tedavi | | | | p |
|------------------------|------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| | | Almadı | Aldı | Ağır PR | |
| İVF Gebelik | Yok | 160(%89,4) | 7(%3,9) | 12(%6,7) | 0,021 |
| | Var | 12(%63,2) ^a | 2(%10,5) ^b | 5(%26,3) ^b | |
| Çoğul Gebelik | Yok | 142(%92,8) | 3(%2) | 8(%5,2) | <0,001 |
| | Var | 31(%67,4) ^a | 6(%13) ^b | 9(%19,6) ^b | |
| Gebelikte Sigara İçimi | Yok | 158(%84,5) | 11(%5,9) | 18(%9,6) | |
| | Var | 6(%85,7) | - | 1(%14,3) | |
| Gebelik Öncesi VKİ | Normal | 10(%90,9) | 1(%9,1) | - | |
| | Aşırı kilo | 7(%77,8) | 1(%11,1) | 1(%11,1) | |
| | Obez | 4(%80) | 1(%20) | - | |
| Parite | 1 | 53(%93) | 2(%3,5) | 2(%3,5) | 0,365 |
| | >1 | 121(%82,3) | 9(%6,1) | 17(%11,6) | |
| Gebelik Yaşı | Genç Anne Yaşı | 2(%100) | - | - | 0,847 |
| | Normal Anne Yaşı | 7(%77,8) | 1(%11,1) | 1(%11,1) | |
| | İleri Anne Yaşı | 4(%80) | - | 1(%20) | |
| EMR | Yok | 133(%81,6) | 11(%6,8) | 19(%11,7) | |
| | Var | 26(%100) | - | - | |
| Koryoamniyonit | Yok | 151(%84,4) | 10(%5,6) | 18(%10,1) | |
| | Var | 6(%100) | - | - | |
| Gebelik Hipertansiyonu | Yok | 143(%84,1) | 10(%5,9) | 17(%10) | 0,813 |
| | Var | 19(%86,4) | 1(%4,5) | 2(%9,1) | |
| Preeklampsi | Yok | 141(%84,9) | 10(%6) | 15(%9) | 0,459 |
| | Var | 29(%85,3) | 1(%2,9) | 4 (%11,8) | |
| Eklampsi | Yok | 172(%85,6) | 11(%5,5) | 18(%9) | 0,777 |
| | Var | 3(%100) | - | - | |

İVF: İn-Vitro Fertilizasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, EMR: Erken membran rüptürü (a-b: p<0,05)

Anneye ait risk faktörlerinde çoğul ve İVF gebelik ile PR şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanırken, sigara içimi, gebelik öncesi VKİ, parite sırası gebelik yaşı, EMR, koryoamniyonit, gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi ile PR şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 7).

Tablo 8. Hasta özelliklerinin dağılımı

| | | Sayı (%) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| Kan kültüründe üreme | Üreme Yok | 144 (%81,8) |
| | Gram (-) | 6 (%3,4) |
| | Gram (+) | 26 (%14,7) |
| Kan transfüzyonu | Yapılmayanlar | 113 (%59,5) |
| | Yapılanlar | 77 (%40,5) |
| Kan transfüzyonu sayısı | 1 | 35 (%45,5) |
| | 2 ve Üzeri | 42 (%54,45) |
| PDA | Yok | 149 (%82,8) |
| | Var | 31 (%17,2) |
| İVK | Yok | 154 (%82,4) |
| | Var | 33 (%17,6) |
| BPD | Yok | 151 (%82,1) |
| | Var | 33 (%17,9) |
| Beslenme | Anne Sütü | 52 (%29,2) |
| | Anne Sütü+Mama | 126 (%70,8) |
| Hiperglisemi (En Az Bir kez) | Hayır | 110 (%57) |
| | Evet | 83 (%43) |

PDA: Patent duktus arteriozus, İVK: İntraventrikuler kanama, BPD: Bronkopulmoner displazi

Taranan hastaların 176 (%83,3)'sının alınan kan kültürlerinde üreme olmazken 32 (%16,6)'sinin kültüründe üreme oldu. Kültürlerde tespit edilen bakterilerin 6 (%3,1)'sı gram negatifken, 26 (%13,5)'sı gram pozitif. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı; 5 *Staphylococcus haemolyticus*, 19 *Staphylococcus epidermidis*, 1 *metisilin resistans Staphylococcus aureus*, 1 *Streptococcus viridans*, 5 *Klebsiella pneumoniae* ve 1 *Enterobacter cloacae* şeklindeydi.

Hastaların 77 (%40,5)'sine kan transfüzyonu yapıldı. Kan transfüzyonu yapılan bebeklerin 42 (%54,4)'sine birden fazla kez kan transfüzyonu yapıldı. Hastaların 31 (%17,2)'inde PDA saptanırken, 33 (%17,6)'ünde İVK mevcuttu, 33

(%17,9) bebekte ise BPD gelişti. Bebeklerin 52 (%29,2)'si sadece anne sütüyle beslenirken, 126 (%70,8)'sı anne sütü ve formül mama ile beslendi. Bebeklerin 83'ünde (%43) en az bir gün hiperglisemi izlendi (Ortalama İzlem Süresi: 10,2±2,2gün) (Tablo 8).

Tablo 9. Hasta özelliklerinin PR'ye göre dağılımı

| | | PR | | p |
|--|----------------|-------------|------------|--------|
| | | Yok | Var | |
| Kan kültüründe Üreme | Üreme Yok | 129(%73,2) | 47(%26,7) | 0,262 |
| | Gram (-) | 3(%50) | 3(%50) | |
| | Gram (+) | 15(%57,69) | 11(%42,31) | |
| Kan transfüzyonu | Yapılmayanlar | 90(%79,6) | 23(%20,4) | <0,001 |
| | Yapılanlar | 39(%50,6) | 38(%49,4) | |
| Kan transfüzyonu sayısı | 1 | 19(%52) | 16(%48) | <0,001 |
| | 2 ve üzeri | 12(%26,9) | 30(%73,1) | |
| PDA | Yok | 111(%74,5) | 38(%25,5) | 0,002 |
| | Var | 17(%54,84) | 14(%45,16) | |
| İVK | Yok | 114(%74,03) | 40(%25,97) | <0,001 |
| | Var | 13(%39,39) | 20(%60,61) | |
| BPD | Yok | 115(%76,16) | 36(%23,84) | <0,001 |
| | Var | 10(%30,3) | 23(%69,7) | |
| Beslenme | Anne Sütü | 27(%51,9) | 25(%48,1) | 0,003 |
| | Anne Sütü+Mama | 96(%76,2) | 30(%23,8) | |
| Hiperglisemi Serum glukoz \geq 125 (mg/dl) | Hayır | 89(%80,9) | 21(%19,1) | <0,001 |
| | Evet | 43(%51,8) | 40(%48,2) | |

PDA: Patent duktus arteriozus, İVK: İntraventriculer kanama, BPD: Bronkopulmoner displazi

Kan kültüründe üreme olmayan hastalarda PR görülme oranı %29,4 iken kültüründe gram negatif üreme olanlarda PR görülme sıklığı % 50, gram pozitif üreme olanlarda %42,3'dü. Kültürlerde olan üreme ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 10. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin sepsis atak sayısına göre dağılımı

| Sepsis Atak Sayısı | | 1 | 2 | 3 | p |
|--------------------|--------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| PR | PR Yok | 90(%77,6) | 21(%18,1) | 5(%4,3) | <0,001 |
| | PR Var | 25(%45,5) ^a | 18(%32,7) ^b | 12(%21,8) ^b | |

(a-b: p<0,05)

Hastaların 115(%59)'inde bir, 39(%20)'unda iki, 17(%6)'sinde ise üç kez sepsis atağı görüldü. Bir kez sepsis atağı geçirenler ile birden fazla kez sepsis atağı geçirenler karşılaştırıldığında PR gelişme oranında anlamlı bir artış vardı. Ancak atak sayısı iki ve üç olanlar karşılaştırıldığında PR gelişme oranında anlamlı bir fark bulunmadı. (Tablo 10).

Kan transfüzyonu yapılan hastaların %49,4'ünde PR görülürken, kan transfüzyonu yapılmayanların %20,4'ünde PR görülmüştür. Kan transfüzyon sayısı birden fazla olanlarda PR görülme oranı %73,1 iken, bir kez transfüzyon yapılanlarda bu oran %48'di. Kan transfüzyonu ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki vardı. (Tablo 9).

Patent Duktus Arteriozusu olan hastalarda PR görülme oranı % 45,2 iken PDA'sı olmayan hastalarda PR görülme oranı % 25,5'dir. PDA ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 9).

İntraventriküler kanaması olan hastaların 20 (%60,6)'sinde PR vardı. İVK ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 9). İVK görülen hastaların 24 (%72,7)'ü grade 1, 4 (%12,1)'ü grade 2, 5 (%15,2)'i grade 3'tü. Ayrıca yapılan istatistiksel analizde İVK derecesi ile PR sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

BPD olanlarda PR görülme oranı %69,7 iken, BPD olmayanlarda PR görülme oranı % 23,8 idi. BPD ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki vardı (Tablo 9).

Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde PR görülme sıklığı %48,1 iken anne sütü ve mama ile beslenen bebeklerde PR görülme sıklığı %23,8 idi. Bebeklerin beslenme şekilleri ile PR'nin görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki vardı (Tablo 9).

Hiperglisemi görülen 83 vakanın 43 (%51,8)'ünde PR gelişmezken; 40 (%48,2)'inde PR geliştiği tespit edildi. Hiperglisemi süresi ile PR'nin görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 9).

Tablo 11. Hasta özelliklerinin PR şiddetine göre dağılımı

| | PR Tedavi | | | | p |
|--|---------------|------------------------|-----------------------|------------------------|--------|
| | | Almadı | Aldı | Ağır PR | |
| Kan kültüründe üreme | Üreme Yok | 147(%87,5) | 8(%4,8) | 13(%7,4) | 0,366 |
| | Gram (-) | 6(%100) | - | - | |
| | Gram (+) | 20(%68,9) | 3(%10,3) | 6(%20,7) | |
| Kan transfüzyonu | Yapılmayanlar | 111(%94,1) | 2(%1,7) | 5(%4,2) | <0,001 |
| | Yapılanlar | 68(%75,6) ^a | 9(%10) ^b | 13(%14,4) ^b | |
| Kan transfüzyon sayısı | 1 | 31 (%88,5) | - | 4(%11,5) | 0,012 |
| | 2 ve üzeri | 32(%62,7) ^a | 9(%17,6) ^b | 10(%19,6) ^b | |
| PDA | Yok | 147(%94,8) | 2 (%1,3) | 6 (%3,9) | <0,001 |
| | Var | 26(%70,3) ^a | 5(%13,5) ^b | 6(%16,2) ^b | |
| İVK | Yok | 150(%92,6) | 4 (%2,5) | 8 (%4,9) | <0,001 |
| | Var | 26(%60,5) ^a | 7(%16,3) ^b | 10(%23,3) ^b | |
| BPD | Yok | 148(%94,9) | 3(%1,9) | 5(%3,2) | <0,001 |
| | Var | 26(%59,1) ^a | 7(%15,9) ^b | 11(%25) ^b | |
| Beslenme | Anne sütü | 46(%82,1) | 4(%7,2) | 6(%10,7) | 0,317 |
| | Annesütü+Mama | 115(%87,1) | 6(%4,6) | 11(%8,3) | |
| Hiperglisemi Serum glukoz \geq 125 (mg/dl) | Hayır | 106(%93,8) | 3(%2,6) | 4(%3,6) | <0,001 |
| | Evet | 68(%74,7) ^a | 8(%8,8) ^b | 15(%16,5) ^b | |

PDA: Patent duktus arteriozus, İVK: İntraventriküler kanama, BPD: Bronkopulmoner displazi (a-b: p<0,05)

Transfüzyon ihtiyacı ile PR şiddeti arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi (Tablo 11). Transfüze edilen hastaların ortalama transfüzyon öncesi hemoglobin değeri $8,31 \pm 1,3$ g/dl idi. Transfüzyon öncesi en düşük hemoglobin değeri 3,1 g/dl iken en yüksek hemoglobin değeri ise 10,5 g/dl idi. Ortalama transfüzyon zamanı ise 23,5 gündü. En erken transfüzyon zamanı 2. gün iken en geç transfüzyon zamanı ise 51. gündü. Ayrıca yapılan analizde transfüzyon öncesi en düşük hemoglobin düzeyi ve ilk transfüzyon zamanı ile PR'nin görülme sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0,05$).

Patent duktus arteriozus, İVK ve BPD ile PR şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 11).

Tablo 12. Bir aylıkken bakılan hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri

| | Ortanca [interquartile range] |
|--|-------------------------------|
| 1 aylıkken bakılan hemoglobin düzeyi (g/dl) | 10,9 [9-12,7] |
| 1 aylıkken bakılan hematokrit (%) | 30 [25-36] |
| 1 aylıkken bakılan Trombosit sayısı (mm ³) | 328 [256-245] |

Bebeklerin 1 aylıkken bakılan ortalama hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 13. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin bir aylıkken bakılan hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri dağılımı

| | PR | | p |
|--|-----------------|----------------|------------------|
| | Yok | Var | |
| 1 aylıkken bakılan hemoglobin (g/dl) | 11,9 [9,4-13,7] | 9,8 [8,5-11] | <0,001 |
| 1 aylıkken bakılan hematokrit (%) | 34 [26,9-39] | 27,2 [24,8-33] | <0,001 |
| 1 aylıkken bakılan trombosit mm ³ | 306 [248-429] | 350 [271-479] | 0,124 |

Tablo 14. PR şiddetinin bir aylıkken bakılan hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerine göre dağılımı

| | PR Tedavi | | | p |
|--|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| | Almadı | Aldı | Ağır PR | |
| 1 aylıkken bakılan hemoglobin düzeyi (g/dl) | 11,1[9,4-13] ^a | 8,8 [8-9,6] ^b | 8,4 [7,6-10,2] ^b | <0,001 |
| 1 aylıkken bakılan hematokrit (%) | 32[26-37] ^a | 25 [23-28] ^b | 24,7 [21-25] ^b | <0,001 |
| 1 Aylıkken Bakılan Trombosit mm ³ | 333[260-460] | 307 [198-445] | 290[175-356] | 0,296 |

(a-b: p<0,05)

Bir aylıkken bakılan hemoglobin ve hematokrit değeri ile PR'nin görülme sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki mevcutken, trombosit değeri ile PR'nin görülme sıklığı ve şiddeti arasında bir ilişki yoktu (Tablo 13).

Tablo 15. Ortanca oksijen alma süresinin PR durumu ve şiddetine göre dağılımı

| Oksijen Gün Sayısı | PR | | PR Tedavi | | |
|--------------------------|----------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| | PR Yok | Almadı | Aldı | Ağır PR | PR Var |
| | 8 [4-16] | 9 [5-19] ^a | 42 [22-59] ^b | 51 [23-62] ^b | 23 [10-48] |
| p | <0,001 | | <0,001 | | |

(a-b: p<0,05)

Prematüre retinopatisi gelişen bebeklerin PR gelişmeyenlere göre daha uzun süre oksijen tedavisi aldığı görüldü. Oksijen tedavisi aldığı gün sayısı arttıkça PR sıklığı ve şiddetinin arttığı saptandı (Tablo 15).

Tablo 16. PR sıklığının ve şiddetinin 28. gündeki ortalama kilo alım miktarına göre dağılım

| 28. gündeki kilo alımı | PR | | PR Tedavi | | |
|---------------------------|---------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | PR Yok (n=79) | PR Var | Almadı | Aldı | Ağır PR |
| | 321,1±185,5 | 300,7±180,9 | 309,4±185,2 | 334,2±173,6 | 261,5±97,2 |
| p | 0,525 | | 0,591 | | |

PR saptanmayan hastalarda 28. gündeki ortalama kilo alımı 321,1±185,5 gr iken PR görülen hastalarda 300,7±180,9 gramdı. Hastaların 28 gündeki kilo alımı ile PR sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 17. PR sıklığının ve şiddetinin bebeklerin ortalama tam enteral beslenmeye geçiş süresine göre dağılımı

| Tam Enteral Beslenme Gün | PR | | PR Tedavi | | |
|--------------------------------|----------------|---------------|---------------------|------------------------|-----------------------|
| | PR Yok (n=119) | PR Var (n=52) | Almadı | Aldı | Ağır PR |
| | 10,7±6,4 | 17,8±8,4 | 12±6,7 ^a | 22,9±10,4 ^b | 29,5±9,6 ^c |
| p | <0,001 | | <0,001 | | |

(a-b: p<0,05, a-c: p<0,05, b-c: p<0,05)

Çalışmaya dâhil edilen bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş süresi ortalama $12,8 \pm 7,8$ gündü. Bu süre PR gelişen hastalarda $17,8 \pm 8,4$ gün iken PR gelişmeyenlerde $10,7 \pm 6,4$ gün olarak saptandı. PR gelişen bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş süreleri daha geçti. Ayrıca PR şiddeti arttıkça tam enteral beslenmeye geçiş süresinin uzadığı görüldü (Tablo 17).

Tablo 18. İlk gün bakılan labaratuvar parametrelerinin ortalamaları ve PR'ye göre dağılımı

| | Ortalama \pm SS | PR Yok | PR Var | p |
|------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-------|
| WBC (Beyaz küre) | 14,2 \pm 16,3 | 13,2 \pm 12,1 | 16,5 \pm 23 | 0,319 |
| Hemoglobin (g/dl) | 17 \pm 2,9 | 17,2 \pm 3,2 | 16,7 \pm 2,3 | 0,288 |
| Hematokrit (%) | 52,5 \pm 30,7 | 50,7 \pm 7,5 | 56,3 \pm 54 | 0,445 |
| Trombosit (mm ³) | 221,2 \pm 66,7 | 221,1 \pm 64,8 | 221,4 \pm 71,2 | 0,977 |
| MCV (fl) | 106,03 \pm 19,6 | 105,7 \pm 17,5 | 106,7 \pm 23,6 | 0,746 |
| MCHC (g/dl) | 35 \pm 13,6 | 37,1 \pm 28,3 | 33,5 \pm 4,5 | 0,353 |
| Mutlak lenfosit sayısı | 3071 \pm 2855,9 | 3159,2 \pm 3068,1 | 2874,7 \pm 2329,8 | 0,548 |
| Nötrofil/lenfosit oranı | 33,7 \pm 24,9 | 28,8 \pm 212,4 | 44,5 \pm 318,3 | 0,705 |
| MPV (fl) | 9,7 \pm 6,2 | 9,5 \pm 1,8 | 10,3 \pm 10,8 | 0,470 |
| Platelet/Lenfosit oranı | 46,7 \pm 37,9 | 45,5 \pm 30,8 | 49,4 \pm 50,4 | 0,611 |
| PDW (fl) | 13,9 \pm 8,4 | 13,7 \pm 9,5 | 14,2 \pm 5,4 | 0,742 |
| RDW (%) | 22,8 \pm 21,7 | 23,4 \pm 21,9 | 21,6 \pm 21,6 | 0,613 |
| Kan Üre Azotu (mg/dl) | 20,3 \pm 30,3 | 18,4 \pm 19,5 | 24,5 \pm 45,5 | 0,212 |
| Kreatinin (mg/dL) | 1 \pm 2,4 | 1,1 \pm 2,9 | 0,9 \pm 1,1 | 0,571 |
| AST (U/L) | 58,5 \pm 41,6 | 58 \pm 46,2 | 59,5 \pm 29,6 | 0,838 |
| ALT (U/L) | 12,9 \pm 24,2 | 12,8 \pm 26,4 | 13,03 \pm 18,55 | 0,955 |
| Sodyum (mmol/l) | 135 \pm 3 | 134,8 \pm 21,9 | 136,2 \pm 25,2 | 0,713 |
| CRP (mg/l) | 2,4 (0-11,5) | 2 (0-5,2) | 3,1 (0-11,5) | 0,160 |

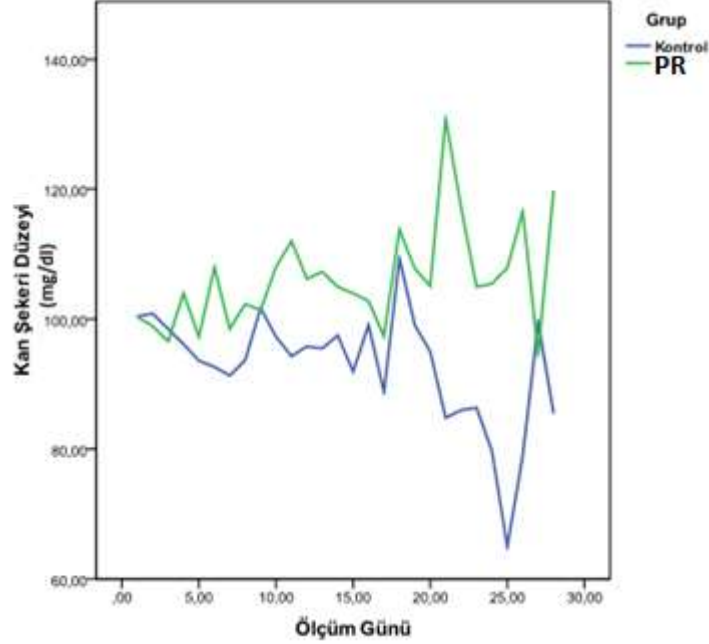
SS: Standart Sapma, WBC: Beyaz küre, MCHC: Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu, MCV: Ortalama Hücre Hacmi, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein

Taranan hastaların ilk gün bakılan kan parametrelerinin ortalama değerleri ve PR'ye göre dağılımları Tablo 18'deki gibiydi. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerde bu değerler açısından istatistiksel bir farklılık yoktu (Tablo 18).

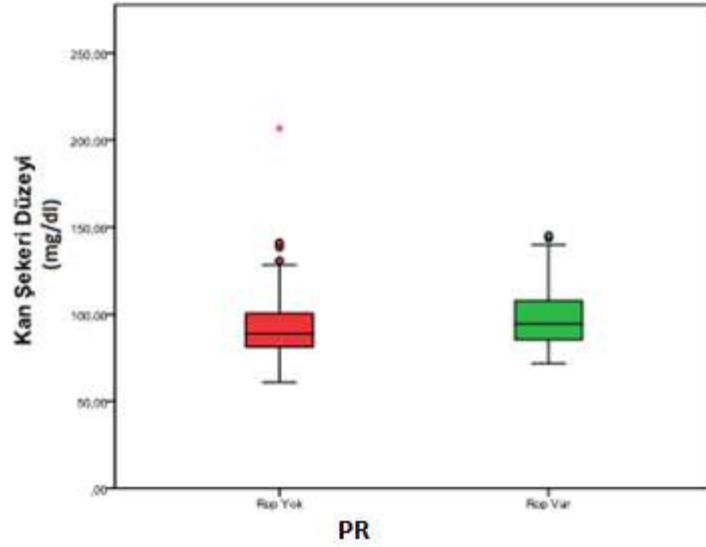
İkinci gün bakılan total bilirubin düzeyi PR gelişmeyen bebeklerde ortalama $7,3 \pm 8,5$ mg/dl iken PR gelişenlerde ortalama $5,3 \pm 2,8$ mg/dl idi. Bebeklerin ikinci günkü bilirubin değerleri ile PR'nin görülme sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir

ilişki yoktu ($p>0,05$).

Hiperglisemi sınırı 125 mg/dl olarak belirlendiğinde, PR gelişen hastalarda hiperglisemi görülen gün sayısı $2,7\pm 4,1$ iken, PR gelişmeyenlerde $0,9\pm 2,1$ gündü ($p:0,002$).



Şekil 7. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin günlük ortalama kan şekeri düzeyleri



Şekil 8. PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin ortalama kan şekeri seviyeleri

İzlem süresinde bakılan ortalama kan şekeri değeri PR gelişenlerde $106 \pm 7,9$ mg/dl iken, PR gelişmeyenlerde $92,1\pm 10,5$ mg/dl idi (Şekil 8). Hiperglisemi süresi ve seviyesi arttıkça PR sıklığının arttığı saptandı ($p<0,001$).

Hiperglisemi sınırı 150 mg/dl olarak belirlendiğinde, PR gelişenlerde hastalarda hiperglisemi görülen gün sayısı $3,3\pm 3,1$ iken, PR gelişmeyenlerde $2\pm 1,6$ gündü ve PR ile arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak çıkan sonuç anlamlı sınıra yakın idi (p: 0,052).

Tablo 19. Hastanede yatış süresinin PR sıklığı ve şiddetine göre dağılımı

| Hastanede yatış süresi | PR | | PR Tedavi | | |
|------------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|------------------|
| | PR Yok | PR Var | Almadı | Aldı | Ağır PR |
| | $28,4\pm 15,2$ | $48\pm 20,3$ | $32\pm 16,7^a$ | $57,3\pm 23,9^b$ | $58,2\pm 28,7^b$ |
| p | <0,001 | | <0,001 | | |

(a-b: $p < 0,05$)

Ortalama hastanede yatış süresi ile PR'nin görülme sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardı. Hastanede yatış süresi uzadıkça PR'nin görülme sıklığının anlamlı bir şekilde arttığı görüldü (Tablo 19).

Tablo 20. PR gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

| | OR | p | %95 Güven Aralığı |
|--------------------|-------|------------------|-------------------|
| Doğum Haftası | 0,997 | <0,001 | 0,996-0,999 |
| Doğum Ağırlığı | 0,691 | 0,004 | 0, 53 -0,88 |
| Oksijen Gün Sayısı | 0,703 | 0,045 | 0,522-0,881 |

PR gelişiminde etkili olan risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; DA, doğum haftası ve bebeğin aldığı oksijen gün sayısı bağımsız risk faktörü olarak saptandı (Tablo 20).

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi nedeni ile erken doğan bebeklerin sayısı giderek artmaktadır. Neonatalojideki gelişmelerle birlikte çok daha düşük doğum ağırlığına sahip olan bebekler yaşama şansına kavuşmaktadır. Bunun sonucu olarak PR insidansında giderek artış görülmektedir (77). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PR için en önemli risk faktörünün düşük gestasyon yaşı ve doğum tartısı ile belirlenen immatürite olduğu saptanmıştır. Diğer risk faktörleri arasında oksijen toksisitesi, asidoz, İVK, PDA, sepsis, hiperbilirubinemi, düşük Apgar skoru, mekanik ventilasyon, kan transfüzyonu gibi durumlar sayılmıştır (78-85).

Prematüre retinopatisi multifaktoriyel bir hastalıktır. Biz de bu çalışmada PR gelişimini ve şiddetini etkileyecek risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

CRYO-ROP çalışmasında 1251 gram altındaki bebeklerde PR insidansı %65,8, 1000 gramın altındakilerde ise %81,6 olarak bulunmuştur (86). Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada doğum ağırlığı 1500 gram ve altında PR görülme oranı %42 iken, 1501-2000 gram arasında doğanlarda bu oran %14,5’ti. Ayrıca doğum ağırlığı 1000 gram ve altında olan bebeklerin %8,2’sinde ve doğum ağırlığı 1500 gram üstünde olan bebeklerin %0,6’sında ağır PR tanısı konulduğu tespit edilmiştir (26). Hızarcıklıoğlu ve arkadaşları (87), Apil ve arkadaşları (88) tarafından yapılan çalışmalarda 1000 gram altında doğan bebeklerdeki PR oranı sırasıyla %37,5 ve %50, bu oranlar 1500 gram üstünde doğan bebekler için ise %5, %16,7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda doğum ağırlığı 1000 gram altında olan bebeklerde PR oranı %82,4 iken doğum ağırlığı 1000-1500 gram arası olanlarda %43,2, doğum ağırlığı 1500 gram ve üstünde olanlarda ise bu oran %9,1 olarak bulundu.

Yapılan bir kohort çalışmasında SGA ve AGA bebekler PR gelişimi açısından karşılaştırılmış ve 6. haftaya kadar kilo alımı ve kan transfüzyonu bağımsız risk faktörü olarak saptanırken, SGA olmanın PR sıklığı ve şiddetini değiştirmediği tespit edilmiştir (89). Bununla birlikte İskoçya’da yapılan başka bir çalışmada SGA bebeklerde PR ve ağır hastalık gelişme olasılığının AGA bebeklerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (90). Bizim çalışmamızda SGA ile

PR arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Prematürite derecesi arttıkça PR sıklığının arttığını gösteren pek çok çalışma vardır. ET-ROP çalışma grubunun, 6998 bebek ile yaptığı çalışmada, PR görülme oranı, 27 hafta ve altında doğan bebeklerde %89, 28-31 haftalık bebeklerde %52,7, 32 hafta ve üstünde doğan bebeklerde ise %14,2 olarak bildirilmiştir (91). Ülkemizde yapılan 6115 bebeğin katıldığı çok merkezli TR-ROP çalışmasında 28 hafta altında doğan bebeklerde ağır PR görülme oranı %21,6 iken 29 ile 32 hafta arasında doğanlarda bu oran %2,2 olduğu ifade edilmiştir (92). Aynı çalışmada 67 hastada 33 hafta ve üstünde 67 bebekte PR geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle Türkiye'deki PR tarama kriterlerinin gelişmiş ülkelere göre daha geniş olması gerektiği vurgulanmıştır. Gezer ve arkadaşları (93) PR sıklığını 28 haftadan küçük bebeklerde %59, 29-32 hafta arasındakilerde %24,3, 33- 36 hafta arasındakilerde ise %6,8 olarak bildirirken, Özcan ve arkadaşları (94) 29 haftadan küçük bebeklerde %16, 30-33 hafta arasındakilerde %17 ve 34-37 hafta arasındakilerde %6 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da doğum haftası 29 hafta altındaki prematürelere PR oranı %50, 29 hafta ve 29-32 hafta arasında olanlarda %27,8 olarak bulundu.

Ülkemizde gebelik yaşı 32 hafta ve altında veya doğum ağırlığı 1500 gram ve altında doğan tüm bebekler ile gebelik yaşı 32 hafta veya doğum ağırlığı 1500 gram üstü olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü prematürelerin taranması önerilmektedir (63).

Prematüre retinopatisi ve oksijen tedavisi arasındaki ilişki irdelendiğinde; Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, doğum kilosu 2000 gramın altında olan 108 prematüre incelenmiş, PR görülen grupta PR görülmeyen gruba göre oksijen desteğinin daha uzun süre verildiği ve PR görülen grupta diğer gruba göre daha uzun süre mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu görülmüştür (95). 1992'de Flynn ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada transkutan bakılan parsiyel oksijen basıncının ($tcPO_2$) >80 mmHg olduğu her 12 saatlik süre için ciddi PR riskinin neredeyse ikiye katlandığını göstermişlerdir (96). Singapur'da yapılmış olan bir çalışmada 564 ÇDDA'lı bebeğin yaklaşık %30'unda PR geliştiği tespit edilmiş, mekanik ventilasyon süresi uzadıkça PR gelişme insidansının arttığı görülmüştür (97). SUPPORT çalışmasında 24 ile 28 hafta arasında doğan bebeklerde yüksek (%91-95)

ve düşük (%85-89) oksijen saturasyonları karşılaştırıldığında düşük oksijen saturasyonu grubunda mortalite oranında artış görülürken, sağ kalanlarda ağır PR görülme oranının azaldığı saptanmıştır (98). Daha sonra oksijen tedavisinin PR üzerine olan etkisini belirleyebilmek için birçok çalışma yapılmış ve bunların çoğunda yüksek düzeyde oksijen tedavisinin PR insidansı ve şiddetini arttırdığı bildirilmiştir. Bugün oksijen tedavisi PR'nin kesin risk faktörleri arasında yer almasına rağmen oksijen tedavisinin hangi bebeklerde hangi konsantrasyonda ve hangi sürede verilince PR üzerinde etkili olacağı konusunda kesin bir veri yoktur. Bizim çalışmamızda oksijen desteğine ihtiyaç duyulan gün sayısı ile PR arasında güçlü bir ilişki saptandı. Oksijen desteğine ihtiyaç duyulan gün sayısı arttıkça PR insidansı ve şiddetinin arttığı görüldü.

Bronkopulmoner displazi, doğum sonrası 28 günden daha fazla oksijen bağımlılığı olarak tanımlanır. Uzun süreli oksijen maruziyeti PR ile ilişkilendirilmiştir. Türkiyede yapılan çalışmada BPD, PR için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (99). Giapros ve arkadaşları da düşük doğum haftası ve BPD'nin PR gelişimde sinerjistik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (100). Bizim çalışmamızda BPD'nin PR sıklığını ve şiddetini artırdığı görüldü.

Gebelikte hipertansif bozukluklar sıklıkla perinatal morbiditeler ile ilişkilidir fakat aynı zamanda antianjiyogenik faktörler (VEGF, plasental büyüme faktörü) ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (101). Birçok çalışma gebelikte görülen hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsiyi PR için bağımsız risk faktörü olarak bulurken (102,103), diğer büyük ölçekli çalışmalar preeklampsinin PR ile ilişkisinin olmadığı hatta PR'yi azaltabileceği ileri sürülmüştür (104,105). Bu farklılıkların, çalışmalara katılan hastaların çeşitliliğine antenatal ilaç kullanımına, anne koşullarına ve doğum sonrası oksijen tedavisine bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. Biz çalışmamızda gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi ile PR sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit ederken, eklampsi ile PR sıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı.

İleri anne yaşı; abortus, intrauterin büyüme kısıtlılığı, düşük doğum ağırlığı ve kromozom anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir (106). Kanada'da yapılan bir büyük kohort çalışmada anne yaşı ile PR arasında bir ilişki bulunmamıştır (107). Tayland'da yapılan bir başka çalışmada PR gelişen bebeklerde anne yaşı kontrol

grubundakilere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır (108). Bizim çalışmamızda da anne yaşı ile PR arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Gebelikte sigara içiminin DDA ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca maternal karbon monoksit düzeyinin yükselmesi fetal karbon monoksit düzeyinin yükselmesine sebep olur ve buna bağlı olarak fetal kan viskozitesi artar. Bunlara ek olarak sigara içen kadınlarda, alkol tüketiminin daha fazla olması da ayrı bir risk faktörüdür. Almanya’da yapılan büyük ölçekli bir çalışmada gebelikte sigara içimi ve PR arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (109). Hirabysi ve arkadaşları sigara içmenin ağır PR insidansını azaltabileceğini ifade etmişlerdir (110). Gebelikte sigara içimi ile PR ilişkisi ile çelişen sonuçlara sahip birçok çalışma vardır (110,111). Bizim çalışmamızda gebelikte sigara içimi ile PR arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Tam mekanizma bilinmemekle birlikte in-vitro fertilizasyon dâhil olmak üzere yardımcı üreme teknikleri ile PR arasında çelişkili sonuçlara sahip çalışmalar vardır. Yardımcı üreme tekniklerinin, çoğul gebelik, DDA ve düşük GY ile ilişkili olması kesin bir sonuç çıkmasını zorlaştırmaktadır (112,113). Barker ve arkadaşları in-vitro fertilizasyon ile PR arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (112). Bizim çalışmamızda İVF gebelik ile PR sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yokken, İVF gebeliklerde PR şiddetinin arttığı görüldü.

Ülkemizde Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli çalışmada 18 saat ve üzerinde EMR’nin PR için bağımsız risk olduğu ifade edilmiştir (114). Bununla birlikte İsveç’te yapılan çalışmada EMR’nin PR için koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (115). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan iki çalışmada EMR’nin sebep olduğu preterm doğumlarda, diğer sebeplere bağlı preterm doğumlara göre ağır PR sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Bunun sebebinin EMR’de uygulanan tedaviler (kortikosteroid gibi) olduğu düşünülmektedir (116,117). Bizim çalışmamızda EMR ile PR arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Koryoamniyonitin düşük doğum ağırlığı, kısa gebelik süresi, PDA, sürfaktan kullanımı ve BPD sıklığını artırdığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (118). İntrauterin enflamasyon bozulmuş retinal anjiogenezi beraberinde getirir (119). 2014 yılında yapılan 27 çalışmanın meta-analizinde, koryoamniyonitin PR ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu saptanmıştır (119). Koryoamniyonitin PR patogenezi

üzerine etkilerinin çoğu, preterm doğum etiolojisinde rol oynamasından kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda koryoamniyonit ile PR arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit ettik.

Bazı gebelik komplikasyonları fetüsün cinsiyetine göre farklılıklar göstermektedir. Enninga ve arkadaşları yaptığı çalışmada erkek fetüsü taşıyan gebelerde kız fetüs taşıyan gebelere göre proanjyogenik faktörler ve Th1 sitokin düzeylerinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (120). Erkek fetüslerin daha yüksek anjiyogenik faktörlere maruz kalması PR için potansiyel bir risk faktörü sayılabilir. Lundgren ve arkadaşları (121) yaptıkları çalışmada erkek cinsiyeti PR için risk faktörü olduğunu ifade ederken, bir New York kohort çalışmasında (122) PR insidansı ve cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da PR sıklığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak kız bebeklerde ağır PR gelişiminin daha fazla olduğu görüldü.

Çoğul gebelikler; preterm doğum, DDA, artmış perinatal mortalite için risk faktörüdür. CRYO-ROP çalışmasında, tekil bebeklerin ikiz ya da diğer çoğul gebeliklere göre PR açısından riskli olduğu belirtilmiştir (123). Apil ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çoğul doğum ile PR sıklığı arasında ilişki saptamamışlardır (88). Bizim çalışmamızda ikiz ya da üçüz eşi olarak doğan bebeklerde PR %37,5 oranında gelişirken, tek doğan bebeklerde ise %28,6 oranında PR geliştiği tespit edildi. Çoğul doğum ile PR sıklığı arasında anlamlı ilişki yoktu ancak PR şiddeti ile çoğul doğum arasında anlamlı ilişki vardı.

Düşük Apgar skoru yenidoğanın sağlık durumunun iyi olmadığını göstergesidir. Kötü sağlık durumunun PR riskini artırabileceği düşünülse de Apgar skoru tek başına asfiksi kanıtı ya da bir sonucu olarak kabul edilemez ve bireysel neonatal mortalite veya nörolojik sonuçları öngörmez (124). Mittal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük Apgar skorunun PR için bağımsız risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir (125). Biz çalışmamızda 1. ve 5. dakika düşük Apgar skoru ile PR görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki olmadığını tespit ettik. Ancak çalışmamızda PR gelişen bebeklerde doğumda PBV uygulanma oranı (%42), PR gelişmeyen bebeklerden (%14,4) anlamlı şekilde yüksekti. Çalışmamızda PBV uygulanması ile PR sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Çalışmamızda incelenen bir diğer risk faktörü ise kan transfüzyonu idi. Erişkin hemoglobini oksijene fetal hemoglobinden çok daha gevşek bağlanır ve kolayca ayrılır. Prematürelere erişkin hemoglobini içeren kan transfüzyonu yapılması sonucunda, erişkin hemoglobinine daha gevşek bağlanan oksijen kolayca serbestleşerek yeni şekillenmeye başlayan kapillerlere zarar verebilir. Transfüzyon sonrası gelişen hiperoksi serbest oksijen konsantrasyonunu arttırarak refleks vazokonstrüksiyona yol açar. Bunun yanında transfüzyonların getirdiği demir yükü oksijen radikallerinin oluşumunu katalize edebilir ve oksidatif hasarı hızlandırabilir (126,127). Bizim çalışmamızda kan transfüzyonu yapılan bebeklerde PR gelişme oranı %38 iken, kan transfüzyonu yapılmayanlarda %23'tü. Birden fazla kez kan transfüzyonu yapılan bebeklerde ise bu oranın %73,1'e yükseldiği görüldü. Kan transfüzyonu ile PR sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Trombositler yara iyileşme işlevine ek olarak endotele yapışarak trombosit taşıyarak, depolayarak ve VEGF gibi anjiyogenik faktörleri salgılayarak lokal anjiyogenezi düzenler (128). Birçok çalışma trombositopeni ile PR arasında ilişki olduğunu destekler. Bir Hint vaka-kontrol (129) çalışması ve bir İsveç kohort çalışmasında (130) APROP'u olan hastalarda kontrol grubuna göre ortalama trombosit değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ilk gün ve bir aylıkken bakılan trombosit değerleri ile PR sıklığı arasında bir ilişki yoktu.

Çalışmamızda incelenen bir diğer risk faktörü de sepsistir. Sistemik enfeksiyon, retinada yeni gelişen damarlarda hasara ve proenflamatuar sitokinlerin salınımı ile şiddetli PR gelişimine neden olabilir bunun yanında anjiyogenik maddelerin salınımına (VEGF gibi) neden olabileceği de ileri sürülmüştür (125). Gezer ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada sepsisin PR insidansını ve şiddetini arttırdığını göstermiştir (93). Ayrıca sepsis gelişen hastalar çoğunlukla DDA'ya sahip, daha fazla oksijen tedavisine ihtiyaç duyan ve genel durumları kötü olan bebeklerdir. Tolsma ve arkadaşları çalışmalarında geç neonatal sepsisi ağır PR için bağımsız risk faktörü olarak bildirirken, erken neonatal sepsis çok değişkenli logistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır. Ancak erken neonatal sepsisi olan bebeklerde ağır PR gelişme sıklığının arttığı görülmüştür (131). Keraan ve arkadaşları da geç neonatal sepsis ile PR gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (132). Biz çalışmamızda sepsis atak sayısı arttıkça PR

sıklığının anlamlı şekilde arttığını tespit ettik.

Vasküler immatürite, hipoksik zedelenme ve serbest oksijen radikalleri İVK ve PR gelişmesine sebep olan ortak nedenler olarak sayılabilir. Ülkemizden yapılan 2950 bebeği içeren epidemiyolojik bir çalışmada İVK olan hastalarda PR riskinin arttığı görülmüştür (133). Bir başka çalışmada İVK derecesi ile PR sıklığı ve şiddeti arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (134). Bizim çalışmamızda PR sıklığı, İVK gelişen bebeklerde %60,6 iken, İVK gelişmeyenlerde %25,9'du ve İVK ile PR görülme sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardı. Fakat İVK derecesi ile PR sıklığı arasında bir ilişki olmadığını tespit ettik.

Bilirubin in-vitro ortamlarda güçlü antioksidan etkisi yapılan çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (135). PR ile oksidatif hasar arasındaki ilişki nedeniyle bilirubin seviyesi ile PR arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Dejonge ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada 23 ile 26 hafta arasında doğan prematürelde bilirubin seviyesinin, ağır PR gelişiminde önemli bir faktör olmadığını saptamışlardır (136). Biz çalışmamızda ikinci gün bakılan bilirubin düzeyi ile PR sıklığı ve şiddetini kıyasladık. Bilirubin seviyesi ile PR arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Prematüre retinopatisi gelişimine etki eden risk faktörleri arasında PDA da bulunmaktadır. PDA, sistemik kan akışında azalma, sistemik hipoperfüzyona ve pulmoner konjesyon neden olur (137). Retinal hipoksiye bağlı olarak PDA ile PR sıklığı ve şiddeti arasındaki ilişki birçok çalışmada ifade edilmiştir. Allegaert ve arkadaşları (138) ile Capozzi ve arkadaşları (137) yaptıkları iki farklı çalışmada PDA'sı olan bebeklerde PR şiddet ve sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda PR sıklığı PDA'sı olan hastalarda %45,2 iken, PDA'sı olmayanlarda %25,5'ti. PDA ile PR gelişimi ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Doğum sonrası zayıf kilo alımı yenidoğanda kötü sağlık durumunun göstergesidir. Aydemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ağır PR'si olan bebekler, yaşamlarının ilk 4 haftasında $6,7\pm 4$ gram/gün kilo alırken, hafif veya PR'si olmayanların $9,3\pm 4,5$ gram/gün kilo aldığı saptanmış ve yaşamın ilk 4 haftasında zayıf kilo alımının, bağımsız bir risk faktörü olmaktan çok çeşitli komorbiditelerin sonucu olduğunu ifade etmişlerdir (139). Bunun yanında enerji ve proteinden yetersiz beslenmenin, IGF-I'in plazma seviyelerinin düşmesine neden olduğu

bilinmektedir (140). Yaşamın ilk 4 haftasında parenteral ve enteral kaynaklardan yeterli enerjinin sağlanmasının, aşırı prematürelere ağır PR riskini azaltmada etkili bir yöntem olabileceği gösterilmiştir (140). PR gelişmeyen hastalarda 28. gündeki ortalama kilo alımı 321,1 gram iken PR gelişen hastalarda 300,7 gram olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Hastaların tam enteral beslenmeye geçiş hızı bebeğin büyüme ve gelişimini etkileyen önemli bir parametreydi. Uygun parenteral ve enteral beslenme bebeklerin iyi gelişimi için şarttır. Ayrıca erken tam enteral beslenmeye geçiş PR gelişiminde etkili olabilecek çeşitli risk faktörlerinin azaltılmasında önemlidir. Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada uzun süreli TPN kullanımının, kilo alımından bağımsız olarak PR gelişimi riskini artırdığı gösterilmiştir (141). Mısır'da yapılan bir kohort çalışmasında da uzun süreli parenteral beslenme PR gelişimi için risk faktörü olarak belirtilmiştir (142). Bizim çalışmamızda bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş süresi ortalama $12,8 \pm 7,8$ gündü. Bu süre PR gelişen hastalarda $17,8 \pm 8,4$ gün iken PR gelişmeyenlerde $10,7 \pm 6,4$ gün olarak saptadık. Tam enteral beslenmeye geçiş süresi uzadıkça PR gelişimi ve şiddetinin arttığını tespit ettik.

Anne sütü bebekler için altın değerindedir. IGF-I düzeyini artırır. Doksahexaenoik asit, E vitamini, karotenoidler ve inositol gibi antioksidanlar içerir. Bu faktörler PR'den korunmada yardımcıdır (143). 2016 yılında yapılan bir meta analizde herhangi bir miktarda alınan anne sütünün, PR'nin tüm evreleri için koruyucu olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde PR görülme sıklığı %48,1 iken anne sütü ve mama ile beslenen bebeklerde PR görülme sıklığı %23,8'di. Çalışmamızda anne sütü ve mama ile beslenen bebeklerde PR sıklığının azaldığı görüldü. Çıkan bu çelişkili sonucun çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ortadan kalktığı, farklılığın PR'ye etki eden diğer risk faktörlerinden kaynaklandığı düşünüldü.

Özellikle yaşamın ilk haftasında ÇDDA'lı bebeklerde görülen hiperglisemi, prematüre bebeklerin mortalite ve morbiditesinde önemli bir risk faktörüdür (144). Prematürelere term bebeklere göre daha düşük IGF-I seviyesine sahip olarak doğarlar (145). IGF-I insulin direncini kırıcı etkisiyle bilinir ve prematürelere hiperglisemi IGF-I düşüklüğünün bir klinik sunumu olabilir (146). Yakın bir zamanda Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir meta-analizde hipergliseminin PR ile anlamlı

şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak ileri analizlerde, GY, DA ve diğer faktörlerin düzeltilmesinden sonra bu ilişkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (147). Garg ve arkadaşlarının çalışmasında PR gelişenlerde yaşamın ilk 3 günü ortalama glukoz 103 ± 4 mg/dl iken, PR gelişmeyenlerde 89 ± 36 mg/dl olarak saptanmış ve hiperglisemi ve PR arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ifade edilmiştir (148). Bir başka çalışmada hipergliseminin, fare retina ve mesengial hücrelerde VEGF salgısını artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (149). Bizim çalışmamızda 28 gündeki ortalama glukoz değeri PR görülenlerde $106\pm 7,9$ mg/dl iken, PR görülmeyenlerde $92,1\pm 10,5$ mg/dl'di. Hiperglisemi gelişen bebeklerde PR sıklığının arttığı görüldü.

Hastanede yatış süresi uzadıkça PR sıklığının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İmmatürüte ve eşlik eden hastalıklar arttıkça hastanede kalış süresi de artar (150,151). Kuveyt'te yapılan bir çalışmada YYBÜ'de 15 günden uzun süre kalmak PR için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (151). Biz de çalışmamızda hastanede kalış süresi uzadıkça PR sıklığı ve şiddetinin arttığını saptadık.

Sonuç olarak düşük gebelik haftası, düşük doğum ağırlığı ve oksijen tedavisi PR gelişiminde bağımsız risk faktörleridir. Risk faktörlerinin bilinmesi ve bu risk faktörlerini önleyecek koruyucu ve tedavi edici önlemlerin alınması PR gelişimini önlemede önemlidir.

6. SONUÇLAR

Şubat 2011 – Mart 2018 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 32 hafta ve altında doğmuş PR muayenesi yapılmış tüm hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi ve aşağıdaki sonuçlara erişildi.

1. Toplam taranan bebek sayısı 193'tü. 193 bebeğin 61'inde PR saptandı. Çalışmamızdaki PR insidansı %31,6 olarak tespit edildi.
2. PR saptanan bebeklerin 11'inde tedavi gereksinimi oldu. PR gelişenler içinde tedavi insidansı %18,1 olarak saptandı. Tedavi edilen bebeklerin ortalama DA'ları ve GY'leri edilmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.
3. Doğum ağırlığı, doğum haftası ve oksijen süresi PR gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.
4. Hastaların cinsiyeti ve doğum şeklinin PR sıklığını etkilemediği görüldü. Ancak ağır PR ve tedavi gerektiren PR kız bebeklerde daha sıktı.
5. Hastaların doğum ağırlık persentillerinin PR sıklığını ve şiddetini etkilemediği görüldü.
6. Hastaların ilk bir aydaki baş çevrelerindeki büyüme ile PR arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. PR gelişenlerde baş çevresi artışının daha az olduğu tespit edildi.
7. Çoğul gebelik, İVF gebelik, parite sırası, annenin gebelik yaşı ve gebelikte sigara içiminin PR görülme sıklığını etkilemediği görüldü. Ancak İVF ve çoğul gebeliğin PR şiddetini artırdığı görüldü.
8. Gebelik hipertansiyonunun ve preeklamsi ile PR sıklığını ve şiddetini etkilemediği görüldü. Eklampsi PR sıklığını artırırken PR şiddetine etki etmediği görüldü.
9. EMR ve koryoamniyonitin PR görülme sıklığını etkilemediği görüldü.
10. 1. ve 5. dakika düşük Apgar skorunun PR görülme sıklığını etkilemediği görülürken, doğum salonunda PBV uygulanan hastalarda PR görülme sıklığının ve şiddetinin arttığı görüldü.
11. Geçirilen sepsis atak sayısı arttıkça PR görülme sıklığının da arttığı görüldü.
12. Kan transfüzyonu yapılan hastalarda PR görülme sıklığının ve şiddetinin arttığı görüldü. Ayrıca transfüzyon sayısı arttıkça PR görülme sıklığının ve şiddetinin

de arttığı görüldü.

13. Bir aylıkken bakılan kan değerlerinde PR gelişenlerde PR gelişmeyenlere göre hemoglobin ve hematokrit değerinin daha düşük olduğu saptandı.
14. PDA, BPD, İVK görülen hastalarda PR görülme sıklığının ve şiddetinin arttığı görüldü.
15. Tam enteral beslenmeye geçilme süresi uzadıkça PR görülme sıklığının ve şiddetinin arttığı görüldü.
16. Hiperglisemi süresi uzadıkça PR sıklığının arttığı görüldü.
17. Hastanede kalış süresi uzadıkça PR görülme sıklığının ve şiddetinin arttığı görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1711-1718.
2. Paysse, EA. Retinopathy of Prematurity. In: UpToDate, Garcia-Prats, JA, Saunders RA (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2014. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity-treatment-and-prognosis/> 05.02.2019
3. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3413-3416.
4. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am. J. Ophthalmol* 1942; 25: 203-204.
5. Mc Namara JA, Tasman WS. Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990; 3: 413-427.
6. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol* 1956;56: 481-443.
7. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc* 1954; 155: 223-226.
8. Avery ME, Oppenheimer EH. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1960; 57: 553-559.
9. McDonald AD. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1963;38: 579-558.
10. Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia? *Lancet* 1973;2: 954-956.
11. Hunter DG, Mukai S. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis diagnosis and treatment. *Int. Ophthalmol Clinics*1992;32: 163-184.
12. Rubaltelli DM, Hirose T. Retinopathy of prematurity update. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48: 225-235.
13. Riise R. Nordic registers of visually impaired children. *Scand J Soc Med* 1993;21: 66– 68.
14. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatric, cilt I*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 296-431.

15. George T Mandy, MD: Short-term complications of the preterm infant ©2019 UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-complications-outcome-and-management-of-multiple-births/> 05.02.2019
16. Ward RM, Beachy JC. Neonatal Complications Following Preterm Birth. *BJOG* 2003; 20: 8-16.
17. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD et al. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1686-1688.
18. Haines L, Fielder AR, Baker H et al. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 240-244.
19. Todd DA, Wright A, Smith J et al. Severe retinopathy of prematurity in infants <30 weeks' gestation in New South Wales and the Australian Capital Territory from 1992 to 2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 251-254.
20. Good WV, Hardy RJ, Dobson V et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116:15-23.
21. 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: 518-525.
22. Painter SL, Wilkinson AR, Desai P et al. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 807-811.
23. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471-479.
24. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004; 102: 233-250.
25. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013; 74: 35-49
26. Bas AY, Koc E, Dilmen U et al. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1311-1314

27. Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 412–435.
28. Flynn JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 1487–1515.
29. Foos RY, Kopelow SM. Development of retinal vasculature in paranatal infants. *Surv Ophthalmol* 1973; 18: 117–127.
30. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A et al. Oxygen-induced retinopathy in the Mouse. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994;35: 101-111.
31. 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.
32. 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.
33. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2515–2526.
34. Dhaliwal CA, Wade J, Gillespie T et al. Early retinal blood vessel growth in normal and growth restricted rat pups raised in oxygen and room air. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95: 1592–1596.
35. McLeod DS, Luttly GA. Targeting VEGF in canine oxygen induced retinopathy – a model for human retinopathy of prematurity. *Eye Brain.* 2016; 8: 55–56.
36. Young TL, Anthony DC, Pierce E et al. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser treated retinopathy of prematurity. *J. Aapos* 1997; 1: 105–110
37. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1995; 92: 10457–10461
38. Robinson GS, Pierce EA, Rook SL et al. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A* 1996; 93: 4851–4856
39. Arosio M, Cortelazzi D, Persani L et al. Circulating levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and prolactin in normal, growth retarded and anencephalic human fetuses. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 346–353

40. Lassarre C., Hardouin S., Daffos F et al. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991; 29: 219–225.
41. Ostlund E, Bang P, Hagenas L, et al. Insulin-like growth factor I in Fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod* 1997; 12: 840–844.
42. Reece EA, Wiznitzer A, Le E, et al. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 88–95.
43. Smith LE, Shen W, Perruzzi C et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat. Med.* 1999; 5: 1390–1395.
44. Lois E, Anna-Lena H, Ann H et al. The biology of rethinopathy of prematurity *Angiogenesis* 2007; 10: 133-140.
45. Wang XL, Wang J. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and ascular disease. *Mol Genet Metab* 2000; 70: 241-251.
46. Albrecht EWJA, Stegeman CA, Heeringa P et al. protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003; 199: 8- 7.
47. Brooks SE, Gu X, Samuel S et al. Reduced Severity of Oxygen-Induced Retinopathy in eNOS-Deficient Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 222-228.
48. Reese AB., King MJ., Owens WC. A Classification of retrolental fibroplasia. *Am J. Ophthalmol.* 1953; 36: 133-135.
49. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.*1984;102: 1130-1134.
50. Committee for Classification of late stages ROP. An International Classification of Retinopathy of Prematurity, II: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105: 906-912.
51. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification Of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123: 991-999.

52. Hagadorn JI, Richardson DK, Schmid CH et al. Cumulative illness severity and ROP progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2007; 27: 502-509.
53. 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: 451-458.
54. Chavez-Valdez R, McGowan J, Cannon E et al. Contribution of early glycemic status in the development of severe retinopathy of prematurity in a cohort of ELBW infants. *J Perinatol* 2011; 31: 749-756.
55. 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: 251-257.
56. Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M et al. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2014; 34: 453-457.
57. Ying GS, Quinn GE, Wade KC et al. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 304-311.
58. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I et al. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101:108-116.
59. Zhou J, Shukla VV, John D et al. Human Milk Feeding as a protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 136: 1576-1586.
60. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Trisomy 21 and Risk of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2015; 136: 441-447.
61. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2018;142: e20183061.
62. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, and American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2006; 117: 572 – 576.
63. Koc E, Bas AY, TOD ROP komisyonu ve ark. *Türk Neonatoloji derneği; Türkiye Premature Retinopatisi Rehberi* 2016; 14: 9-15.
64. Crofts BJ, King R, Johnson A. The contribution of low birth weight to severe vision loss in a geographically defined population. *British Journal of Ophthalmology* 1998; 82: 9-13.
65. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome.

- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:195-204.
66. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1572-1576.
 67. Koç E, Vural M, Ovalı F ve ark. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma, tedavi ve izlem rehberi, 2018; 12 : 9-15.
 68. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003665/full> / 05.01.2019
 69. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 663-671.
 70. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364: 603-615.
 71. Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364: 677-678.
 72. Menke MN, Framme C, Nelle M et al. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol* 2015 Mar 8;15(1):20. doi: 10.1186/s12886-015-0001-7.
 73. Wu WC, Lien R, Liao PJ et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 391-397.
 74. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y et al. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:1061-1063.
 75. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:1000-1006.
 76. Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z et al. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. The Indian Twin Cities Retinopathy of Prematurity Screening database Report number 5. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: 327-333.

77. Sun Y, Hellström A, Smith Lois E.H. Retinopathy of Prematurity. Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Newborn, 10th ed. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Saunders Elsevier, 2015;10: 1767-1774.
78. Nair PM, Ganesh A, Mitra S et al. Retinopathy of Prematurity in VLBW and extreme LBW babies. *Indian J Pediatr.* 2003; 70: 303–306.
79. 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: 831–837.
80. Ratra D, Akhundova L, Das MK. Retinopathy of prematurity like retinopathy in full term infants. *Oman J Ophthalmol.* 2017;10: 167-172.
81. Sahin A, Sahin M, Türkcü FM et al. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *Oman J Ophthalmol.* 2017; 10: 43-47.
82. Chen M, Cital A, McCabe F et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology.* 2011; 99: 125–132.
83. Badriah C, Amir I, Elvioza SR et al. prevalence and 325 risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Indones.* 2012; 52: 138–144.
84. Rizalya D, Rudolf T, Rohsiswatmo R. Screening for 328 retinopathy of prematurity in hospital with limited facilities. *Sari Pediatri.* 2012; 14: 185–190.
85. Yau GS, Lee JW, Tam VT et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity from 2 neonatal intensive care units in a Hong Kong Chinese population. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2016;5: 185–191.
86. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5(1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 g. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 595-599.
87. Hızarcıklioğlu M, Kayserili E, Gülez P et al. Prematüre retinopatisi ve sıklığını etkileyen faktörler. *MN Klinik Bilimler & Doktor* 2003; 9/1:71-75.
88. Apil A, Oba E, Yiğit U et al. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. *ŞEH Tıp Bülteni* 2003; 37: 34-40.
89. Fortes Filho JB, Valiatti FB, Eckert GU et al. Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2009 Jan-Feb;85: 48-54.

90. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E et al. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 May;94: 193-195.
91. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of 356 prematurity: Findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116: 15-23.
92. Baş A, Demirel E, Koç E. Incidence, risk factors and severity of retinopathy in Turkey (TR-ROP). *Br J Ophthalmol.* 2018 ;102: 1711-1716.
93. Gezer A, Sezen F, Şerifoğlu I, et al. Management of retinopathy of prematurity with cryotherapy. *Eur J Ophthalmol* 1999; 9: 49-52.
94. Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H et al. premature Retinopatisi Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri ve Tarama Sonuçları. *Retina Vitreus* 2006; 14: 127-132.
95. Huang ZN, Yin DM. Screening analysis of retinopathy of prematurity and treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2006 Jun;42: 496-500.
96. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 1992;326: 1050-1054.
97. Shah VA, Yeo CL, Ling YL et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2005;34: 169 - 178.
98. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1959–1969.
99. Gebesce A, Uslu H, Keles E et al. Retinopathy of Prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *Turk J Med Sci.* 2016;46: 315-320.
100. Giapros V, Drougia A, Asproudis I et al. Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2011; 87: 653–657.
101. Sahay AS, Patil VV, Sundrani DP et al. A longitudinal study of circulating angiogenic and antiangiogenic factors and AT1-AA levels in preeclampsia. *Hypertens Res.* 2014;37: 753-758.
102. Bayat-Mokhtari M, Pishva N, Attarzadeh A et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among preterm infants in Shiraz/Iran. *Iran J Pediatr.* 2010;20: 303-307.

103. Gagliardi L, Rusconi F, Bellu R, Zanini R. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. *Pediatrics*. 2014;134: 154-161.
104. Yau GS, Lee JW, Tam VT et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *Int Ophthalmol*. 2015;35: 365 -373.
105. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA et al. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics*. 2012;130: 101-107.
106. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;105: 983-990.
107. Kanungo J, James A, McMillan D et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox *Obstet Gynecol*. 2011;118: 872-877.
108. Wei-Chi Wu, Md Phd Frank Shih-Chang Ong, Md Jane Zea-Chin Kuo et al. Retinopathy Of Prematurity And Maternal Age. *Retina*. 2010 ;30: 327–331.
109. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J et al. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.2008;93: 351-361.
110. Hirabayashi H, Honda S, Morioka I et al. Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2010;24: 1024-1027.
111. Spiegler J, Jensen R, Segerer H et al. Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2013;217: 215-219.
112. Barker L, Bunce C, Husain S et al. Is artificial reproductive technology a risk factor for retinopathy of prematurity independent of the generation of multiple births *Eur J Ophthalmol*. 2017;27: 174-178.
113. Chan RV, Yonekawa Y, Morrison MA et al. Association between assisted reproductive technology and advanced retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4: 1385-1390.
114. Ozdemir R, Sarı FN, Tunay ZO et al. The association between respiratory tract *Ureaplasma urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants <1250 g. *Eye (Lond)*. 2012;26: 992-996.
115. 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: 1528-1533.

116. 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: 811-818.
117. 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: 354.
118. Vrachnis N, Vitoratos N, Iliodromiti Z et al. Intrauterine inflammation and preterm delivery. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1205: 118-122.
119. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2014;105: 189-199.
120. Enninga EA, Nevala WK, Creedon DJ et al. Fetal sex-based differences in maternal hormones, angiogenic factors, and immune mediators during pregnancy and the postpartum period. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73: 251-262.
121. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One.* 2014;9 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4198133/> 02.02.2019.
122. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT et al. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology.* 2004;111: 1317-1325.
123. 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: 230-237.
124. American academy of pediatrics committee on fetus and newborn; american college of obstetricians and gynecologists committee on obstetric practice. The Apgar Score. *Pediatrics.* 2015;136: 819-822.
125. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998; 101: 654-657.
126. 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: 1647-1653.
127. Hirano K, Morinobu T, Kim H et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84: 188-193.

128. Chatterjee M, Huang Z, Zhang W et al. Distinct platelet packaging, release, and surface expression of proangiogenic and antiangiogenic factors on different platelet stimuli. *Blood*. 2011;117: 3907-3911.
129. Vinekar A, Hegde K, Gilbert C et al. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Retina*. 2010;30: 20-23.
130. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity is associated with multiple infectious episodes and thrombocytopenia. *Neonatology*. 2017;111: 79-85.
131. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML et al. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *ArcOphthalmol*. 2011;129(12): 1555-1563.
132. Keraan Q, Tinley C, Horn A et al. Retinopathy of prematurity in a cohort of neonates at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *S Afr Med J*. 2016;107: 64-69.
133. 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.
134. Hand, Shrier Lack of Association of IVH with ROP. *Journal of pediatric neurology* 2019;1: 1-44.
135. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Ames B.N. Bilirubin is an antioxidant of possible physiologic importance. *Science* 1987; 25: 1043-1046.
136. DeJonge MH, Khuntia A, Maisels MJ et al. Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in infants with estimated gestational ages of 23 to 26 weeks. *J Pediatr*. 1999;135: 102-104.
137. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: pathophysiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Suppl 1: 15-16.
138. Allegaert K, Coen K, Devlieger H. On behalf of the Epibel Study Group Threshold retinopathy at threshold of viability. The Epibel Extended Report. *Br. J. Ophthalmol*. 2004; 88: 239-242.
139. 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: 725-729.
140. Stoltz Sjostrom E, Lundgren P, Ohlund I et al. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101: 108-113.

141. Wu C, Löfqvist C, Smith LE et al. 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: 992–999.
142. 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: 1919-1927.
143. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC et al. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol.* 2016;36: 913-920.
144. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birthweight infants. *Pediatrics.* 2006;118: 1811-1818.
145. Hellstrom A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382: 1445–1457 .
146. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10: 377–387 .
147. Au SC, Tang SM, Rong SS et al. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015; 5: 9091-998.
148. Garg R, Agthe AG, Donohue PK et al. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2003;23: 186-194.
149. Kim NH, Jung HH, Cha DR et al. Expression of vascular endothelial growth factor in response to high glucose in rat mesangial cells. *J Endocrinol.* 2000;165: 617–62 .
150. Van Sorge AJ, Termote JU, Kerkhoff FT et al. Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands. *J Pediatr.* 2014;164: 494-498.
151. Wani VB, Kumar N, Sabti K et al. Results of screening for retinopathy of prematurity in a large nursery in Kuwait: incidence and risk factors. *Indian J Ophthalmol.*2010;58: 204-208.

EKLER

EK-1 Etik Kurulu Onayı

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 161
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 20.02.2018
Toplantı No : 2018/03
Proje No : 18-KAEK-012

09.03.2018

Sayın, Doç.Dr. Şahin TAKCI

Etik Kurulumuzun 20.02.2018 tarihli toplantısında görüşülen 18-KAEK-012 kayıt numaralı "**Premature Retinopatisinde Rol Oynayan Risk Faktörleri**" başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç.Dr. Faruk KUTLUTÜRK
Başkan