

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİ İNSİDANS VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. NURULLAH KOÇAK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NURŞEN ARITÜRK

SAMSUN, 2014

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Nurşen ARITÜRK'e, Prof. Dr. Yüksel SÜLLÜ'ye, Prof. Dr. Hakkı BİRİNCİ' ye, Doç.Dr. İnci GÜNGÖR' e, Yrd. Doç.Dr. Ertuğrul CAN' a, Yrd.Doç.Dr. Adem GÜL'e, Yrd.Doç.Dr. Özlem EŞKİ YÜCEL'e, Yrd.Doç.Dr. Leyla NİYAZ'a, Yrd.Doç.Dr.Hilal ÖZTÜRK'e ve emekli olarak kliniğimizden ayrılan değerli hocam Prof. Dr. İhsan ÖGE' ye,

Tüm eğitimim boyunca bana destek olan eşim ve aileme,

Aynı yolda yürüdüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumu sırasında katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan şevk ve onur duyduğum Sayın Prof. Dr. Nurşen ARITÜRK'e şükran duygularımı sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Nurullah KOÇAK

Saygılarımla...

SAMSUN 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLOLAR DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Patogenez	6
2.3.1. Normal retinal vaskülarizasyon.....	6
2.4. Risk faktörleri	13
2.4.1. Oksijen	13
2.4.2. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı.....	14
2.4.3. Hipokarbi- Hiperkarbi	14
2.4.4. Genetik ve Irk.....	15
2.4.5. İntraventriküler kanama ve Periventriküler lökomalazi.....	15
2.4.6. Sürfaktan kullanımı.....	15
2.4.7. Steroid kullanımı.....	15
2.4.8. E vitamini.....	15
2.4.9. Kan transfüzyonu	15
2.4.10. Hiperglisemi, insülin ve nutrisyon.....	16
2.4.11. Sepsis	16
2.4.12.Preeklampsi	16
2.4.13. Işık etkisi.....	16
2.4.14. Cinsiyet	17
2.4.15. Üreme tekniği	17
2.4.16. Diğer risk faktörleri.....	17

2.5. Klinik	17
2.5.1. Sınıflandırma.....	17
2.5.2. Gerileme.....	23
2.5.3 Muayene.....	24
2.5.3. Tarama ve Takip.....	24
2.6. Komplikasyonlar	27
2.6.1. Görme fonksiyonu.....	27
2.6.2. Myopi	28
2.6.3. Şaşılık ve Ambliyopi	28
2.6.4. Glokom ve Katarakt	28
2.6.5. Arka Yapısal Değişiklikler	29
2.7. Ayırıcı Tanı.....	29
2.8. Tedavi.....	30
2.8.1. Krioterapi	30
2.8.2. Lazer Fotokagülasyon	31
2.8.2. Lazer Fotokoagülasyon Komplikasyonları.....	32
2.8.3. Anti- VEGF Tedavi.....	33
2.8.4. Cerrahi Yaklaşım.....	35
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	37
3.1. Hasta Seçimi	37
4. BULGULAR.....	40
4.1. Epidemiyoloji ve WINROP algoritması.....	40
4.2. WINROP online veri tabanının sonuçları	43
4.3.2. Gebelik haftasına göre PR gelişiminin değerlendirilmesi	47
4.3.3. Çoğul gebeliğin PR üzerine etkisinin değerlendirilmesi.....	49
4.3.4. Patent duktus arteriozusun PR üzerine etkisinin değerlendirilmesi.....	49
4.3.5. Bronkopulmoner Displazi ve PR birlikteliğinin değerlendirilmesi	50
4.3.6. Sepsis ve PR birlikteliğinin değerlendirilmesi.....	51
4.3.7. Maternal Preeklampsi/Eklampsi ile PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	51
4.3.8. Sürfaktan kullanımı ile PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	52
4.3.9. Respiratuvar Distress sendromu ile PR ilişkisinin değerlendirilmesi.....	52
4.3.10. Nekrotizan enterokolit PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	53

4.3.11. Eritrosit süspansiyonu kullanımı ile PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	53
4.3.13. Cinsiyet, anne yaşı ve gebelik sayısının PR gelişimi üzerindeki etkisi	54
4.4. Tedavi edilen prematüre bebeklerin epidemiyolojisi ve risk faktörleri.....	57
7. KAYNAKLAR	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
Şekil 1. İnsanlarda damar gelişiminin şematik çizimi.	7
Şekil 2. Prematüre retinopatisi gelişim aşamaları	11
Şekil 3. Prematüre retinopatisi zonları.	19
Şekil 4. Vasküler yapıların sonlandığı bölgede demarkasyon hattı görülmekte, evre 1 prematüre retinopatisi.	19
Şekil 5. Vasküler yapıların bittiği bölgede kalkık kenar (ridge)	20
Şekil 6. Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon	20
Şekil 7. Subtotal retina dekolmanı. 7A: Makulayı tutmayan lokalize dekolman. 7B/7C: Makulayı içine alan subtotal dekolman	21
Şekil 8. Total dekolman. 8A: Açık-açık total dekolman. 8B: Açık- kapalı total dekolman.....	21
Şekil 9. Arterlerde kıvrımlanma artışı, venlerde dolgunluk ve tortuosite, iki ayrı plus görünümü	22
Şekil 10. WINROP online veritabanında postmenstrual 27. haftada kırmızı alarm veren bir hastanın örneği görülmektedir.	38
Şekil 11. PR olan bebeklerin evrelere göre dağılımı	41
Şekil 12. Winrop hasta grupları ve hasta sayılarının dağılımı	43
Şekil 13. 27+0 doğum haftasına sahip iki bebeğin haftalık kilo alım eğrisi ve sistemin alarm düzeyi görülmektedir.	44
Şekil 14. Doğum ağırlığına göre PR gelişen bebeklerin dağılımı	45
.....	45
Şekil 15. Doğum ağırlığı ve evrelere göre bebek dağılımı	46
Şekil 16. Gebelik haftası ile PR evresi dağılımı	48
Şekil 17. PR ile cinsiyet ilişkisinin dağılımı.....	55
Şekil 18. Uygulanan tedavilerin dağılımı	60

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLÖLAR DİZİNİ	VII
Tablo 1. Prematüre bebeklerde doğum ağırlığına göre çeşitli kategorilerde ROP yüzdesi	14
Tablo 2. İlk muayenenin yapılma zamanı	25
Tablo 3. Cinsiyete göre bebeklerin dağılımı	40
Tablo 4. Çalışmadaki tüm bebeklerin doğum ağırlığı ve gebelik haftaları	40
Tablo 5. Doğum ağırlıklarına göre prematüre bebeklerin dağılımı	40
Tablo 6. Gestasyon yaşına göre bebeklerin dağılımı	41
Tablo 7. Prematüre retinopatisi sıklığı	41
Tablo 8. PR gelişen hastaların evrelere göre dağılımı	41
Tablo 9. Cinsiyete göre PR oranları	42
Tablo 10. Çalışmaya katılan prematüre infantların karakteristik özellikleri.....	42
Tablo 11. WINROP sisteminde hastaların alarm seviyesi ile PR evresi, doğum kilosu ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki	43
Tablo 12. WINROP sisteminde hastaların dağılımı, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktivite oranları	44
Tablo 13. Doğum ağırlığına göre PR'li olguların evrelere göre dağılımı.....	46
Tablo 14. PR'si olup tedavi edilen ve tedavi gerektirmeyen grupların doğum kilolarına göre dağılımı	47
Tablo 15. Gebelik haftasına göre PR dağılımı	47
Tablo 16. Doğum haftası ile PR şiddeti arasındaki ilişkinin dağılımı	48
Tablo 17. PR'si olup tedavi ve takip gruplarında doğum haftası dağılımı	49
Tablo 18. Çoğul gebelik ve PR ilişkisinin dağılımı	49
Tablo 19. PDA ve PR ilişkisinin dağılımı.....	50
Tablo 20. Bronkopulmoner Displazi ve PR ilişkisinin dağılımı	50
Tablo 21. Sepsis ve PR ilişkisinin dağılımı	51
Tablo 22. Preeklampsi/ Eklampsi ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı.....	51
Tablo 23. Sürfaktan kullanımı ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı.....	52
Tablo 24. Respiratuvar Distress sendromu ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı.....	53
Tablo 25. Nekrotizan enterokolit ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı.....	53
Tablo 26. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı ..	54
Tablo 27. İVH ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı.....	54
Tablo 29. Risk faktörlerinin tek değişkenli analizi	56
Tablo 31. Tedavi edilen bebeklerin demografik özellikleri	57
Tablo 33. Tedavi edilen hastalarda risk faktörlerinin tek değişkenli analizi	58
Tablo 34. Tedavi edilen hastalarda risk faktörlerinin çok değişkenli regresyon analizi	59
Tablo 36. Ülkemizdeki farklı kliniklerin doğum kilolarına göre PR sıklıkları.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

APROP	: Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity
BEAT-ROP	: Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CRYO-ROP	: Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group
EPO	: Erythropoietin
ETROP	: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity
IGF	: İnsulin like Growth Factor
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PDA	: Patent Duktus Arteriosus
PR	: Prematüre Retinopatisi
RDS	: Respiratuvar Distress Sendromu
ROP	: Retinopathy of Prematurity
RLF	: Retrolental Fibroplazi
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WINROP	: Weight, IGF-1, Neonatal Retinopathy of Prematurity

ÖZET

AMAÇ: Prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi (PR) sıklık ve risk faktörlerinin belirlenmesi, WİNROP online veritabanının sensitive ve spesifitesinin değerlendirilmesi.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya Ocak 2007- Ağustos 2014 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ROP Polikliniğinde ve Çocuk Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde prematüre retinopati tarama ve takibi yapılan 223 bebek dahil edildi. Prematüre bebeklerin ilk muayeneleri doğum sonrası 4. haftada veya postkonsepsiyonel 31-33. haftalarda ROP Polikliniğinde ve/veya Neonatoloji Y.B.Ü'nde hasta başında yapıldı. Muayene verileri kliniğimiz arşivinden, hastaların doğum ağırlığı, doğum kilosu ve ek sistemik hastalıkları hasta dosyalarından elde edildi. 32 hafta altı doğum haftasına sahip bebeklerin doğum kiloları postmenstrual 36. haftaya kadar haftalık olarak WİNROP online veritabanı sistemine girildi. Sonuçlar üzerinden sistemin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri incelendi.

BULGULAR: Çalışmada 129'u erkek (%57.8), 94'ü (42.2) kız olmak üzere toplam 223 prematüre bebeğin 446 gözü incelendi. 223 bebeğin 138'inde (%61.9) herhangi bir evrede PR bulunurken, 85 (%38.1) bebekte PR tesbit edilmedi. WİNROP online veri tabanına çalışmada yer alan 223 hastanın tümü dahil edildi. 223 bebeğin 106'sında (%47.5) sistem düşük riski temsil eden yeşil alarm verdi. Bunun dışında kalan 117 (%52.5) hastada ise yüksek riski temsil eden kırmızı alarm mevcuttu. Tedavi edilen 32 hastanın 27'si kırmızı alarm grubunda, 5 tanesi yeşil alarm grubunda bulunmaktaydı. WİNROP online veritabanı sensitivitesi (27/32) %84.3 olarak tesbit edildi. Sistem spesifitesi ise %52.8 olarak bulundu. İlk alarm ile tedavi arası geçen zaman ortalama olarak 8.59 ± 3.92 (2-15) hafta olarak tespit edildi. 106 bebeğin muayene ihtiyacının ortadan kalkması toplam muayene sayısının %40 oranında azalma görüldü. Risk faktörlerinin incelendiği çok değişkenli regresyon analizinde doğum haftası, doğum ağırlığı ve intraventriküler hemorajinin prematüre retinopatisi gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı.

SONUÇ: WİNROP online veritabanı takip açısından kullanılabilir bir sistemdir. Zaman içerisinde sisteme yapılacak iyileştirme ve modifikasyonlar ile muayene sayılarında azalma ve işgücünün verimli kullanılmasını sağlanabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Prematüre retinopatisi, insidans, risk faktörleri

ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of this study was to determine the frequency and risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants monitored by our clinic and to assess the sensitivity and specificity of WINROP online database.

PATIENTS AND METHODS: 223 infants who were screened and monitored for retinopathy of prematurity at Ondokuz Mayıs University Eye Diseases ROP Polyclinic and Pediatric Newborn Intensive Care Unit between the dates January 2007-August 2014 were included in the study. Premature infants were first examined in the fourth week after birth or in the 31-33 postconceptional weeks at the ROP clinic and/or neonatal intensive care unit. Data related to the examinations were acquired from the clinic archive while the patients' birth weights and comorbid systemic illnesses were taken from patient files. Birth weights of infants who were born before 32 weeks were entered to WINROP online database system weekly until the postmenstrual 36th week. The system's sensitivity, specificity, positive and negative predicative values were assessed by the results.

RESULTS: A total of 446 eyes of 223 infants, 129 males (57.8%) and 94 females (42.2%), were examined. Of the 223 infants, 138 (61.9%) had PR of any stage while 85 (38.1%) were not found to have PR. All of the 223 patients in the study were included in the WINROP online database. The system gave green alarm that represents low risk for 106 (47.5%) of the 223 infants. The remaining 117 (52.5%) patients had red alarm that represents high risk. Of the 32 patients who were treated, 27 were in the red alarm group while 5 were in the green alarm group. Sensitivity of the WINROP online database was found to be (27/32) 84.3%, while the specificity of the system was found to be 52.8%. The time between the first alarm and treatment was found to be 8.59 ± 3.92 (2-15) weeks in average. 106 infants did not need examination, thus, a 40% decrease was found in the total number of examinations. In the multi variable regression analysis that analyzed the risk factors; birth week, birth weight and intraventricular hemorrhage were found to be independent risk factors for the development of retinopathy of prematurity.

CONCLUSION: WINROP online database is a system that can be used in terms of monitoring. With improvements and modifications to the system in time, there may be decreases in the number of examinations and thus workload may be used efficiently.

KEYWORDS: Retinopathy of prematurity, incidence, risk factors

1.GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity; ROP), prematüre bebeklerde görülen, etiyoloji ve patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış retinal damarların anormal proliferasyonu ile seyreden proliferatif bir vitreoretinopatidir (Mc Namara ve Tasman, 1990). Prematüre retinopatisi sıklığında, son yıllarda neonatoloji ve yenidoğan yoğunbakım ünitelerindeki gelişmelere bağlı olarak yaşatılabilen prematüre sayısının fazlalaşması ile orantılı olarak artışlar görülmektedir. Büyük ölçüde engellenebilir olmasına rağmen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağıının en önemli körlük nedenlerinden biridir (Gilbert ve ark., 2003).

Prematüre retinopatisi ilk olarak 1942 yılında Terry tarafından persiste hyaloid arter ve lens damar sisteminin fibroplastik aşırı çoğalması olarak tanımlanmıştır (Terry, 1942). Messenger ise bu patolojiye tanımlayıcı terminoloji olarak ‘Retrolental Fibroplazi’ adını vermiş, sonraki 40 yıl boyunca hastalık bu isimle anılmıştır (Messenger, 1943). Hastalığın patogenezinde birçok faktör suçlanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada en iyi bilinen risk faktörlerinin düşük doğum ağırlığı ve küçük doğum haftası olduğu gösterilmiştir. Özellikle 1000 gr altı ve 28 haftadan erken doğumlarda retinopati sıklığının belirgin olarak arttığı bilinmektedir. Oksijen tedavisi de retinopati gelişiminde diğer önemli bir faktörüdür. Oksijen tedavi süresi ile retinopati şiddeti arasında kuvvetli ilişki olmak ile beraber oksijen almayan bebeklerde de retinopati gelişimi, oksijen dışı faktörlerinde patogeneizde araştırılmasına neden olmuştur. Bronkopulmoner displazi (BPD), tekrarlayan apne, respiratuvar distres sendromu (RDS), hipokapni, intraventriküler hemoraji, sepsis, kan transfüzyonu, patent duktus arteriosus (PDA), genetik gibi birçok farklı sebebin hastalık gelişiminde ve prognozunda rol aldığı düşünülmektedir (Stout ve Stout, 2003).

Prematüre retinopatisi tanı ve takibinde kullanılan protokoller ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre değişmekle birlikte standart olarak Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Pediatri Derneğinin önerdiği takip protokolleri vardır. Ülkemizde 34 haftadan erken doğan ve 1500 gr altı bebekler tarama programına dahil edilmektedir. Muayenenin prematüre bebeklerde yarattığı stres, kullanılan sikloplejik damlaların yan etkileri ve muayeneyi yapan göz hekimlerine yarattığı ek iş gücü kaybı nedeni ile son yıllarda farklı arayışlar içine girilmiştir. Bu bağlamda prematüre bebeklerin bazı serum mediatör düzeylerinin ölçülmesi veya haftalık kilo alımlarının değerlendirilmesi üzerine

alışmalar devam etmektedir. Son yapılan çalışmalarda bebeklerin yalnızca haftalık kilo alımları ile takiplerinde eliştirebilecekleri tedavi gerektiren prematüre retinopatisi arasındaki ilişki araştırılmış sonuçlar yayınlanmaya başlanmıştır (Wu ve ark., 2012).

Bu çalışmada, kliniğimizde tarama ve takip muayeneleri yapılan prematüre bebeklerde haftalık kilo alımı ile retinopati evresi arasındaki ilişkiyi değerlendiren WINROP online veri tabanının sensitivite, spesifitesinin değerlendirilmesi ve retinopati gelişimi ile diğer risk faktörleri arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Prematüre retinopatisi ilk olarak 1942 yılında Terry tarafından persiste hyaloid arter ve lens damar sisteminin fibroplastik aşırı çoğalması olarak tanımlanmıştır. Sekiz prematüre olguda lens arkasında opak kitle gözlemlemiş ve hastalığı retrolental fibroplazi olarak tanımlamıştır (Terry, 1942). 1949 yılında Owens ve Owens (1949) ise hyaloid sistemin doğumda normal olduğunu doğum sonrasında kitle oluştuğunu savunmuştur. 1942 yılını takip eden 12 yıllık süreçte hastalık ilk epidemisini yaparak 10.000 bebeğin kör olma sebebi olarak gösterilmiştir (Jacobson ve Feistein, 1992). Prematüre retinopatisinin kontrolsüz oksijen kullanımı ile ilişkisi ilk olarak 1951 yılında Campbell tarafından daha sonra patofizyolojik anlamda Ashton ve ark. (1954) tarafından ortaya konmuştur. Deneysel hayvan modellerinde de oksijen kullanımı ile benzer damar patolojileri oluştuğu gösterilmiştir (Patz ve ark., 1953). Oksijen ile retinopati arasındaki ilişki tesbit edildikten sonra yenidoğan ünitelerinde bebeklere verilen oksijen miktarı kısıtlanmış ve bu şekilde ilk retinopati epidemisinin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Fakat bu dönemde arter kan gazı monitörizasyonunun yapılamaması nedeniyle ortaya çıkan kontrolsüz oksijen kısıtlaması, prematüre bebeklerde morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmuştur. Bir çalışmada azaltılmış oksijen tedavisi ile önlenebilen her bir körlük vakasına karşın yaklaşık 16 bebek ölümünün gerçekleştiği bildirilmiştir (Cross, 1973). Yetersiz oksijen kullanımı sonucu gelişen respiratuvar distres sendromu kaynaklı ölümlerde ve serebral palsi gibi nörolojik hastalıkların insidansında artış görülmüştür (Mc Donald, 1963). 1960'lı yılların sonunda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılması nedeni ile yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımına tekrar başlanılmıştır. 1970'li yılların başında oksijen monitörizasyonunun umbilikal arter kan gazı ile takip edilebilme avantajına rağmen ikinci epideminin önüne geçilememiştir. Bunun yanında yapılan bir çalışmada arter kan gazındaki oksijen düzeylerinin ve düzey dalgalanmalarının retinopati gelişimi ile ilişkili olmadığı, devamlı oksijen monitarizasyonun aralıklı monitarizasyona üstünlüğünün olmadığı tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada oksijen kullanım süresi özellikle de düşük doğum ağırlığı ve doğum haftası ile retinopati gelişimi arasında güçlü ilişki olduğu tesbit edilmiştir (Kinsey ve ark., 1977). Zaman içinde pulse oksimetrisinin geliştirilmesi arteriyel oksijen saturasyonun takibinde kolaylık sağlamış ve

birçok klinik için hedef oksijen satürasyon değerleri belirlenmiştir. Tin ve ark. (2001) bu amaçla yaptıkları çalışmalarında hedef oksijen satürasyon değerlerinin ciddi retinopati gelişim sıklığını azalttığını fakat tamamen ortadan kaldırmadığını göstermişlerdir. Günümüzde doğum sonrası erken dönemde yoğun oksijen tedavisinin retinopati gelişimini arttırdığı 50 yılı aşkın süredir birçok çalışmada gösterilse de henüz hedef oksijen değerleri ile ilgili görüş birliğine varılamamıştır. Amerikan pediatri akademisi 32 haftadan önceki dönemde bebekler için satürasyon değerlerini 85-95 % olarak, 32 hafta ve sonrası dönem bebekler için ise 85-93 % olarak belirlemiştir (Mc Gregor ve ark., 2002). Minghua ve Chen (2009) bir meta analiz çalışmasında 32 haftaya kadar olan ilk postnatal haftalar için satürasyon değerinin %70-96 aralığında 32 hafta ve sonrası için ise % 94-99 aralığında olmasının ağır retinopati gelişim riskini anlamlı şekilde azalttığını bildirmişlerdir.

2.2. Epidemiyoloji

Yenidoğan bakım ünitelerindeki olumlu gelişmeler, prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin PR yönünden takibini daha da önemli bir noktaya getirmiştir. PR insidansı ve şiddetinin matüriteyle ters orantılı olması, bu bebeklerin çoğunda PR gelişme riskini de artırmaktadır. PR insidansı üzerine yapılan çalışmalarda, farklı ülkelerden değişik sonuçlar bildirilmiştir.

Amerika’da 1950’li yıllarda çocukluk çağı körlük sebeplerinin % 50’ sini PR oluşturmakta iken bu oran oksijen kullanımının azalması ile 1965 yılında % 4’ e kadar gerilemiştir (Hatfield, 1972). 1960’lı yılların sonunda yeniden oksijen kısıtlamaları kaldırılmış, indirekt oftalmoskop kullanımı ile daha erken evre retinopati hastalarına da tanı konmaya başlanınca ikinci epidemi dönemi başlamıştır.

Hittner (1981), 1500 gr altındaki prematürelerde PR insidansını %65, Gunn (1980) %33.8, Prendiville ve ark. (1988) ise %30 olarak bildirmişlerdir. Randomize çok merkezli geniş bir çalışma olan Cryotherapy for Retinopathy of prematurity (CRYO-ROP) grubunun çalışmasında 1.251 g’dan küçük 4.099 yenidoğanın değerlendirilmesinde herhangi bir evredeki PR sıklığı %65.8 olarak bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 750 g’dan küçük olan bebeklerin %90’ında, 750-999 g olanların %78’inde ve doğum ağırlığı 1.000-1.250 g arasında olanların %47’sinde çeşitli derecelerde PR saptanmıştır (Palmer ve ark., 1991).

Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) çalışmasında 1251 gr altında doğan bebeklerin % 68' inin herhangi bir evrede (evre1-5) retinopati geliştirdiği görülmüştür. Doğum ağırlığı 1000-1250 gr olanların %44 'ü, 751-999 olanların %76' sı ve 750 gr altı doğanların ise % 93' ünün herhangi bir evrede retinopati geliştirdiği tesbit edilmiş ve doğum ağırlıklarına göre PR sıklığı CRYO-ROP çalışması ile benzer bulunmuştur (Good, 2004).

Liu ve ark. (2005), 1600 gr altında 159 prematürede yaptıkları çalışmada retinopati oranını %36.4, 1000 gr altında %59.4 oranında bulmuşlardır. Aynı çalışmada en önemli risk faktörlerinin 1000 gr altı doğum ağırlığı, intraventriküler kanama, sepsis, glukokortikoid, dopamin kullanımı olduğunu saptamışlar ve vitamin E desteğinin retinopati gelişimini azalttığını belirtmişlerdir.

Ülkemizde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin giderek gelişmesi ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağ kalım oranlarının artması PR sıklığındaki artışı da beraberinde getirmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da PR gelişim oranları merkezler arasında farklılık göstermektedir. Gültan ve ark. (1996) 36 hafta altı 205 bebeğin 22'sinde (%10) PR saptamışlar, 1000 gr altında bu oran %44.5'e yükselmiştir. Öner ve ark. (2005) takip ettikleri 306 olgunun %20.9'unda PR rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada doğum ağırlığı 1500 gr üzeri bebeklerde oran % 5.8 iken, 1000 gr altı bebeklerde %89.2 olarak saptanmıştır. Özbek ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında 179 prematüre bebekte %36.1 oranında çeşitli evrelerde PR tesbit edilmiş olup çalışmada 1.500 g üzeri olgularda PR sıklığı %21, 1.000 g altı olgularda %86.6 olarak belirtilmiştir.

Yenidoğan yoğun bakım hizmetlerinin, prematüre retinopatisi tanı ve tarama hizmetlerine kıyasla daha fazla gelişmiş olduğu az ve orta gelirli ülkelerde daha küçük hafta doğumlu bebekler yaşatılabilmekte buna karşın yerleşmiş tanı ve tedavi protokolleri olmadığı için PR vakaları artış göstermektedir. Günümüzde yaşanan bu durum üçüncü PR epidemisi olarak adlandırılmaktadır. Bu gibi ülkelerde daha büyük doğum ağırlıklı ve doğum haftalı bebekler, ağır PR geliştirme riski altındadırlar. Bu durum az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin tarama ve takip protokollerinin gelişmiş ülkelere daha farklı ve sıkı olma zorunluluğunu düşündürmektedir.

Halen ülkemizde prenatal ve perinatal risk faktörleri tam olarak belirlenememekte, bebeklerin bir kısmı şartların çok uygun olmadığı mekanlarda

dünyaya gelmektedir. Ayrıca ülkemizde göz ve çocuk hekimlerinin PR ve risk faktörleri konusunda iletişimleri halen tam kurulamamıştır. Tarama açısından ülkemiz içinde klinikler arası belirlenmiş ortak bir görüş birliği, henüz oluşturulmamıştır. Genel olarak kabul edilen 1500 gr altı ve 32 haftanın altında doğan tüm prematüre bebekler ile risk faktörü taşıyan, yoğun bakımda yatarak tedavi görmüş, oksijen kullanım hikayesi olan 35 hafta altında doğan tüm prematüre bebeklerin PR açısından taranmasıdır.

2.3. Patogenezi

2.3.1. Normal retinal vaskülarizasyon

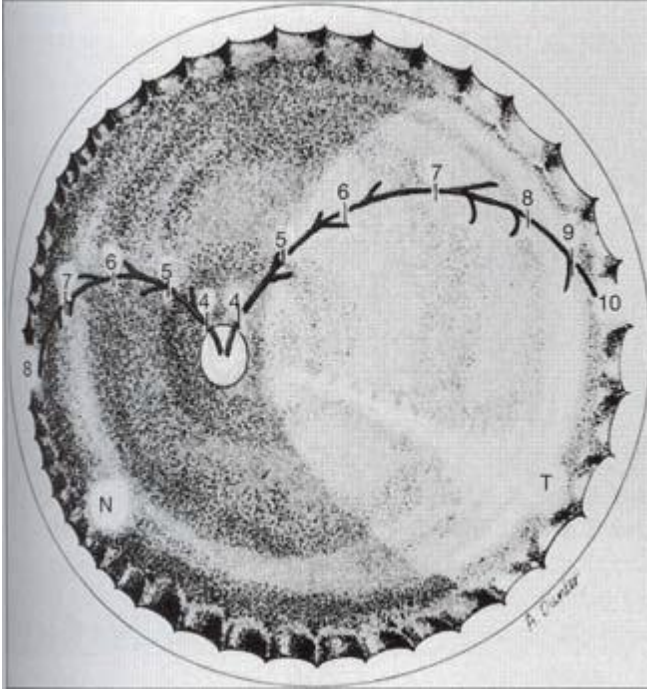
Retinal damarlar anne karnında 16. gestasyonel haftada gelişmeye başlar. Bu döneme kadar retinanın metabolik ihtiyaçları koroidden difüzyon yolu ile sağlanır. Retinal damar yapıları 36. gestasyonel haftada nazal ora serrataya, 40. haftada temporal ora serrataya ulaşır. Prematür infantlarda periferik retina avaskülerdir (Roth, 1977). Retinal vasküler gelişim iki aşamalı olarak gerçekleşir;

1. Vaskülogenez (erken faz)
2. Anjiogenez (geç faz).

2.3.1.1. Vaskülogenez

Vaskülogenez 5 ile 21. haftalar arasında gerçekleşmektedir. Bu aşamada hyaloid arterden kökenini alan primitif mezenşimal iğsi hücreler fetal sinir lifi tabakasını işgal ederek ora serrataya doğru göç ederler. Bu göç sırasında endotel hücrelerine farklılaşarak primitif vasküler yapıyı oluştururlar (Hughes ve ark., 2000). Retinal vasküler gelişim hayvan modellerinde incelenmiştir (Phelps ve Rosenbaum, 1984). Buna göre vaskülogenez hipoksiden bağımsız, VEGF ve tümör nekroz faktör (TNF), interlökinler (IL) gibi sitokinlerin salınımına bağlı olarak oluşmaktadır. Vaskülogenezden anjiogeneze geçiş iç içe gerçekleşmektedir.

Şekil 1. İnsanlarda damar gelişiminin şematik çizimi



Gestasyonun 4. ayında optik diskten büyümeye başlayan damarlar ora serrataya nazalde 8. ayda, temporalde ise doğumdan kısa süre sonra ulaşırlar.

Palmer EA, Phelps DL, Spencer R, Luty GA. Retinopathy of Prematurity. Ed: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, The Retina 4th Edition Volume 2 pp. 1449, Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2006

2.3.1.2. Anjiogenez

Anjiogenez safhası 18-40. haftalar arası dönemi kapsar. Vaskülogenez fazında gelişen endotelial hücreler bu fazda proliferasyon olmaktadır ve var olan damar dokusundan yeni damar yapıları oluşmaktadır. Vaskülarizasyonun sonlandığı avasküler alanda yer alan fotoreseptör tabakasının aktivasyonu ve bu bölgedeki nöral doku gelişimi, yeterli oksijen desteği alamayan avasküler dokuda fizyolojik hipoksiye yol açar. Buna cevaben immatür retina dokusundan VEGF, IGF-1, anjiopietin, Tie-2 gibi angiogenik faktörler fizyolojik düzeyde salgılanarak yeni damar yapıları bu bölgelere doğru gelişmektedir (Phelps ve Rosenbaum, 1984).

Normal vasküler gelişimde VEGF ile IGF-1 arası etkileşim önemli rol oynar. İntrauterin 3. trimesterde maternal /plasental kaynaklı IGF-1 seviyeleri yükselir ve bebekte oküler kaynaklı olan VEGF'in aktivasyonunu sağlar. Bunun yanında IGF-1'in koruyucu ve düzenleyici etkisi önemlidir. IGF-1 endotel proliferasyonu için gerekli olan VEGF ile indüklenen Akt ve ERK1/2 mitojen aktivatör protein kinazı ve endotelial

gelişmeyi dengeleyen VEGF ile aktive edilen p44/42 mitojen aktivatörü protein kinazı regüle eder. Normal retinal vaskülarizasyon için VEGF ve IGF-1 ortamda birlikte bulunmalıdırlar.

İntrauterin ortamda kandaki oksijen satürasyonu %70 parsiyel oksijen basıncı (Pa O₂) 30 mm Hg, oda koşullarında ise kan oksijen satürasyonu %100 ve Pa O₂: 60-100 mm Hg aralığındadır. Prematüre doğan bebekler için oda koşulları relatif hiperoksi yaratır (Chen ve Smith, 2007). Hiperoksik ortam Faz 1 olarak bilinen vazooobliteratif fazın oluşmasına, vazooobliterasyona yanıt olarak dokuda oluşan hipoksi ise Faz-2 olarak adlandırılan vazoproliferatif fazın oluşumuna neden olmaktadır.

Faz 1 (Hiperoksik evre)

Vazooobliterasyonu kapsayan hiperoksinin belirleyici olduğu Faz-1, doğum ile 30-32. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşmektedir (Chen ve ark., 2007). Hiperoksiye yanıt olarak serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri açığa çıkar ve ortamda biriken bu ürünler endotel hasarına neden olurlar. Artan reaktif oksijen ürünlerinin peroksidasyonu sonucu açığa çıkan tromboksan A₂ (Tx A₂), platelet aktive edici faktör (PAF) ve lipofosfatik asit (LPA) gibi ürünler antioksidan olarak görev yapan dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve C vitamininin azalmasına neden olmakta bu da damar yapılarında hiperoksiye karşı vazokonstriksiyon cevabı ortaya çıkarmaktadır. Aynı zamanda hiperoksik ortam vazooanjijenik faktörler olan VEGF, eritropoietin (EPO) ve HIF (hypoxia inducible factor) seviyelerini azaltmaktadır.

Faz-2 (Hipoksik faz)

Faz-2, hipoksi ile indüklenen retinal neovaskülarizasyon ile karakterize olup 32-34. haftalarda oluşmaya başlamaktadır. Bu fazda gelişen neovaskülarizasyonlar diyabetik retinopati gibi proliferatif retinopatiler ile benzer özellikler taşır (Chen ve ark., 2007). Hipoksik fazda patolojik hipoksiye bağlı olarak VEGF, eritropoietin, angiopoietin, fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi anjiogenik faktörlerin miktarları artmıştır (Gariano ve Gardner, 2005). Faz-1 de azalan IGF'in de organ ve sistem matürasyonu ile hipoksik fazda artmaya başladığı gösterilmiştir.

2.3.1.3.Patogenezde etkili faktörler

2.3.1.3.1. Oksijene bağımlı faktörler

Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) :

Heparin bağlayan büyüme faktörleri ailesinin üyesidir. VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve Plasental büyüme faktörü (PIGF) olmak üzere 5 farklı izoformu bulunmaktadır. İlk bulunan ve özellikleri en çok bilinen VEGF- A izoformudur. VEGF-A'da kendi içerisinde 5 izoforma ayrılmış olup damar gelişiminden esas olarak VEGF-A 165 sorumludur (Mataftsi ve ark., 2011) .

Hipoksi ve inflamasyona sekonder olarak makrofajlar, T hücreleri, astrositler, düz kas hücreleri, retina pigment epitelyum hücreleri ve ganglion hücrelerinden salınırlar (Qazi ve ark., 2009). Ana fonksiyonu fizyolojik ve patolojik koşullar altında endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve vasküler tüp oluşumudur. VEGF'in fizyolojik seviyeleri varolan retinal damarların bütünlüğünü sağlamak ve yeni damar gelişimini uyarmak için gereklidir. Nöral retina dokusu, gelişim esnasında vasküler dokunun anteriorunda oluşur ve vasküler nöral dokuda gelişen fizyolojik hipoksi astrositlerden VEGF salınımına neden olur. Yeni damar yapıları VEGF salınan bölgeye ulaştıklarında hipoksi ortadan kalktığı için VEGF mRNA ekspresyonu baskılanır (Pierce ve ark.,1996) (Stone ve ark., 1995). VEGF eksikliğinde vasküler endotelyal apoptozis artmakta vazokonstriksiyon ve vazooobliterasyon sonucu dokuda hipoksi ortaya çıkmaktadır.

Faz-1'de oksijen ile indüklenen damar gelişimindeki duraksamayı takiben Faz-2 aşamasında hipoksik retinadan VEGF ekspresyonu artar (Smith, 1994) (Pierce ve ark., 1994). Yapılan çalışmalarda neovaskülarizasyonu olan hastalarda vitreus VEGF seviyeleri yüksek bulunmuş (Aiello ve ark., 1994), intravitreal anti VEGF kullanılması sonucu neovaskülarizasyonlarda azalma olduğu bildirilerek VEGF'in kritik rolü gösterilmiştir (Aiello ve ark., 1995).

Eritropoietin (EPO) :

Oksijene bağımlı diğer bir faktör olan eritropoietinin asıl fonksiyonu eritrosit yapımıdır. Glikoprotein yapısındaki hormon fetüste karaciğerden erişkinde ise böbrek dokusundan üretilir. Patolojik retinal vaskülarizasyonda VEGF'den bağımsız olarak rol oynamaktadır. Muhtemel etkisinin VEGF'e benzer şekilde hücre proliferasyonu, migrasyon, vasküler tüp oluşumu ve vasküler geçirgenlik artışı şeklinde olduğu

düşünülmektedir (Haribalaganesh ve ark., 2010). Yapılan bir hayvan çalışmasında Faz-1 aşamasında EPO seviyelerinin düşük olduğu tesbit edilmiştir (Watanabe ve ark., 2005). Buradan yola çıkılarak erken dönemde ekzojen EPO kullanımının koruyucu olduğu nöronal ve vasküler gelişimi olumlu etkilediği gösterilmiştir (Chen ve ark., 2008).

Prematüre retinopatisinin proliferatif fazında eritropoietin miktarında artış görülür. Retinal neovaskülarizasyon geliştirilen fare modellerinde EPO blokajının neovaskülarizasyonu inhibe ettiği ve yine aynı çalışmada Faz-2'de EPO mRNA düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür (Watanabe ve ark., 2005). Evre 4 PR'si olan 27 infantın dahil edildiği bir çalışmada vitreus EPO düzeyleri kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur. VEGF'e benzer anjiogenik etkileri nedeni ile kullanımın güvenilirliğini araştırılmaktadır, dozaj ve zamanlama ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.1.3.2. Oksijenden bağımsız faktörler

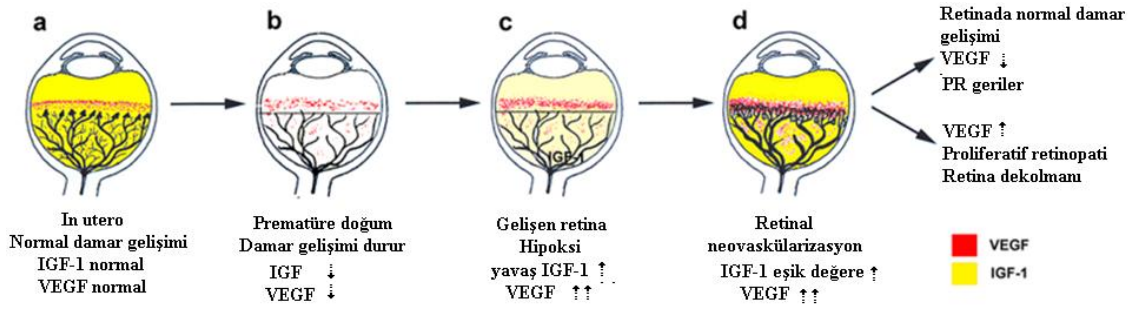
İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) :

Oksijene bağımlı faktörler yanında Faz-1 de maternal faktörlerde önemli rol oynamaktadır. IGF-1 prematüre retinopatisinin hipoksik fazında normal retinal damarlanma için kritik bir role sahiptir ve serum düzeyleri fetüs boyutları ile korele olarak artar (Lassare ve ark., 1991). Gebeliğin 3. trimestr'ında IGF-1 belirgin olarak artmaktadır fakat doğum sonrası plasenta ve amnion kaynağı kalmadığı için kan seviyeleri düşer (Langford ve ark., 1998). Normal retinal damar gelişimi için VEGF ve IGF ortamda birlikte bulunmalıdır. IGF-1, maksimum VEGF stimülasyonu sağlayarak yeni damar gelişimini uyarır. IGF'ün azalmış olduğu ortamda VEGF'in normal değerlerde olmasına rağmen damar gelişiminin inhibe olması IGF gerekliliğini ortaya koymaktadır. VEGF ve IGF-1'in nasıl sinerjik etki gösterdiği halen araştırılmakla beraber her iki faktörün birlikte etki ettiğinde tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonuna neden oldukları düşünülmektedir.

Hayvan çalışmalarında IGF-1 düzeyindeki azalma sonucu kontrol grubuna göre retinal damar gelişiminde yavaşlama olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca IGF-1 Akt endotel hücre sağkalım yolağının VEGF tarafından aktivasyonu için gereklidir. Bu durum IGF-1 eksikliğinde neden normal vasküler gelişimin duraksadığını ve PR geliştiğini açıklamaktadır. Yapılan çalışmalar prematüre bebeklerdeki ortalama serum IGF-1

düzeyleri ile geliştirdikleri prematüre retinopatisinin korele olduğunu ve bunun da düşük doğum ağırlığı ve doğum haftası kadar güçlü bir belirleyici olduğunu göstermiştir (Hellstrom ve ark., 2001) (Lofqvist ve ark., 2006). Günümüzdeki klinik çalışmalar IGF-1 ve IGFBP 3 düzeylerini uterus içi seviyelerde tutmak amacı ile replasman tedavileri üzerine yoğunlaşmaktadır. Lofqvist ve ark. (2009) yaptığı bir çalışmada 5 preterm bebeğe doğum sonrası ilk 3 gün intravenöz rekombinan IGF ve IGFBP3 verildiği, medikasyonun bebekler tarafından iyi tolere edildiği ve serum IGF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir.

Şekil 2. Prematüre retinopatisi gelişim aşamaları



Chen, J., Smith, LE., (2007) Retinopathy of prematurity, Angiogenesis 102:133-140

Şekilde Prematüre retinopatisinin patolojik vaskülarizasyonu özetlenmiştir. Prematüre bebeklerde doğum sonrası amnion ve plasenta kaynaklı IGF desteği ortadan kalkmakta ve bebeğin karaciğer dokusu oluşan açığı kapatamamaktadır. VEGF'in damar gelişimi için IGF'e ihtiyaç duyması nedeni ile damar gelişimi yavaşlar ve ardından durur. Prematüre bebeğe destek oksijen tedavisi verildiğinde VEGF seviyelerinde de baskılanma olmaktadır. Sonuç olarak prematürite ve destek oksijen tedavisi birlikte Faz 1'de damar gelişiminin durmasına neden olurlar. Ardından Faz 2 aşamasında ise prematüre bebeğin olgunlaşan retinal dokusuna yeterli oksijen ulaşmadığında ortaya çıkan hipoksi VEGF üretilmesini arttırırken bebeğin gelişen organ sistemleri IGF salgısını arttırır. VEGF ve IGF beraber körlüğe kadar neden olabilecek destiriktif retinal neovaskülarizasyona neden olurlar (Chen, J., 2007).

Büyüme hormonu (GH) :

Hipoksik fazda IGF-1'in etkisini gösteren ilk çalışmada transgenik büyüme hormonu (GH) antagonisti eksprese eden veya dışarıdan büyüme hormonu salınmasını inhibe somatostatin verilen farelerde neovaskülarizasyonun azalması gözlemlenmiştir (Smith ve ark., 1997). Sonrasında direkt olarak IGF-1'in reseptör antagonisti kullanılarak neovaskülarizasyonun suprese edilebildiği gösterilmiştir (Smith ve ark., 1999). Fizyolojik koşullarda proliferatif fazda GH ve IGF-1'in inhibisyonunun hipoksiye bağlı VEGF seviyelerini direkt olarak etkilemediği görülmüştür.

2.3.1.3.3. Diğer anjiojenik ve antianjiojenik moleküller

Granülosit koloni stimüle edici faktörün (G-CSF) temel fonksiyonu nötrofilik granülositleri proliferetmesidir ve günümüzde rekombinan formu dolaşan beyaz hücre sayısını arttırmak için rutin olarak kullanılmaktadır. Bu etkisi yanında kullanılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasada PR insidansında bir azalma tesbit edilmiştir (Bhola ve ark., 2009).

Hiperoksik ortamda artan reaktif oksijen ürünleri angiogenezi direkt olarak VEGF üzerinden yada indirekt olarak NADPH oksidaz aktivasyonu üzerinden aktive etmektedir (Saito ve ark., 2008). NADPH oksidaz inhibisyonu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Hiperoksik ortamda biriken reaktif oksijen son ürünlerinin angiogenesise neden olması, antioksidan kullanımı ile süreci geri çevirme yönünde arayışlara sokmuştur. Bu yönde E vitamini kullanımı ile ilgili bazı çalışmalarda PR riskinin azaldığı tesbit edilmiştir.

PR olgularında intravitreal 27 farklı sitokin seviyesi taranmış ve özellikle IL-6, IL-7, IL-10, IL-15, eotaksin, FBGF, G-CSF, GM-CSF, interferon gama, siklooksijenaz gibi faktörler yüksek olarak bulunmuştur (Sato ve ark., 2009).

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri TNF- α 'yı baskılayarak anjiogenezi baskılamaktadır (Connor ve ark., 2007). Plasental omega-3 desteğini kaybetmiş prematüre bebeklere replasman tedavisi yapmanın PR riskini azaltabileceği düşünülmektedir.

2.4. Risk faktörleri

2.4.1. Oksijen

Yüksek oksijen desteğinin PR geliştirme riski, düşük oksijenin ise nörolojik ve solunum sistemi problemlerine neden olması oksijen dengesinin yönü açısından cevabını bekleyen bir soru olarak karşımızda durmaktadır. Birinci epidemi sonrasında kısıtlanan oksijen önlenebilen bir körlük vakasına karşın 16 ölüm olarak bildirilmiştir (Cross, 1973). Birçok çalışma Faz-1 aşamasında PR ve mortalite-morbidite'ye neden olmayacak oksijen satürasyon değerlerinin belirlemeyi amaçlamıştır. Tin ve arkadaşları (2001) 28 haftadan erken doğan bebeklerin oksijen satürasyon değerlerini ilk 8 hafta boyunca %70-90 aralığında tutmuşlar, satürasyon değeri %88-98 olan grup ile kıyaslamışlardır. Satürasyonların düşük tutulduğu grupta tedavi gerektiren PR olasılığı 4 kat daha az bulunmuş, iki grup arasında serebral palsy sıklığı açısından ise fark bulunmamıştır. Başka bir çalışmada doğum ağırlığı 1500 gr'dan düşük olan bebekler çalışmaya dahil edilmiş, oksijen satürasyonu % 98 ve üzeri olan grupta ağır PR olasılığı %5.5 iken satürasyon değeri % 98'den az olan grupta oran %3.0 olarak tespit edilmiştir (Anderson ve ark., 2004).

Geniş katılımlı, çift kör, çok merkezli SUPPORT (2010) çalışmasında oksijen satürasyon değerleri %85-89 olan grup ile %91-95 olan grup karşılaştırılmış, düşük satürasyon grubunda mortalite minimal olarak daha yüksek bulunurken (%16'ya karşın %20, p:0.04), ağır PR gelişimi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%9'a karşın %18, p<0.001).

Teorik olarak Faz-2 aşamasında proliferatif hastalığa neden olan, oksijen ile regüle edilen VEGF gibi büyüme faktörlerinin suprese olması gerekmektedir. STOP-ROP (2000) çalışmasında araştırmacılar oksijen satürasyon değerlerini %89-94'den %96-99'a çıkardıklarında PR gelişimi açısından fark gözlemlemediler. Başka bir çalışmada 30 haftadan erken doğan bebekler, postnatal 32. hafta sonrası oksijen satürasyon değerleri %91-94 ve %95-98 olacak şekilde iki gruba ayrılıp incelenmiş, iki grup arasında hastalığın ağırlığı açısından fark bulunmamıştır (Askie ve ark., 2003). Çalışmalar Faz-2 de yüksek oksijen satürasyonlarının ek fayda sağlamadığını göstermiştir. 10 ayrı çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde Chen ve ark. (2010), doğum sonrası ilk haftalarda satürasyonun %70-96 arasında, 32 hafta

sonrasında ise %94-99 aralığında tutulması ile ağır PR riskinin azaltılabileceğini bildirmişlerdir.

Doğum sonrası ilk haftalarda oksijen konsantrasyonlarındaki dalgalanmalar artmış risk ile bağlantılı bulunmuştur (York ve ark., 2004) . Ek olarak ilk 8 hafta boyunca aralıklı hipoksi insidansının artmış ağır PR riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir (Di Fiore ve ark., 2010).

2.4.2. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı

Gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığı ile belirlenen immatürite en önemli risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (Palmer ve ark., 1993). Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça PR sıklığı artar (Tablo 1, Wright ve ark., 2006.)

Tablo 1. Prematüre bebeklerde doğum ağırlığına göre çeşitli kategorilerde ROP yüzdesi

Doğum ağırlığı	Rop	Evre 3 ROP	Eşik öncesi	Eşik
<750 gr	90	37.4	39.4	15.5
750-999 gr	78.2	21.9	21.4	6.8
1000-1250 gr	46.9	8.5	7.3	2.0
Toplam	65.8	18.3	17.8	6.0

Prematüre retinopatisi kriyoterapi işbirliği grubunun (CRYO-ROP) sonuçlarına göre doğum ağırlığı 750 gr'ın altındaki bebeklerin %90'ında, 1000-1250 gr bebklerin %47'sinde PR gelişmektedir. Aynı çalışmada benzer şekilde, 28 haftadan erken doğan bebeklerin %83'ünde, 31 haftadan küçük olan bebeklerin %30'unda PR saptanmıştır. Arroe ve ark.'nın (1994) yaptığı bir çalışmada 28 haftadan küçük doğum haftası olan bebeklerde PR sıklığı %60, 30 haftadan küçük doğumlu bebeklerde %41 olarak tesbit edilmiştir. Beyaz ırk, çoğul gebelik ve araştırma merkezi dışında doğmuş olmak da bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.

2.4.3. Hipokarbi- Hiperkarbi

Hiperkarbi PR gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Yenidoğan farelerde oksijenin etkisine benzer şekilde preretinal neovaskülarizasyona neden olarak retinopati oluşturduğu gösterilmiştir. Birbirini takip eden hiperkarbi-hipokarbi epizodları ve hipokarbi ile PR'nin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Holmes ve ark., 1998; Shohat ve ark., 1983)

2.4.4. Genetik ve Irk

PR gelişiminde genetiğin rolü halen tartışmalıdır. Retinanın damarlanması ve gelişiminin genetik kontrol altında olduğu bilinmektedir. VEGF üretimindeki genetik polimorfik değişikliklerin (VEGF-634, VEGF T-460 C, VEGF G+405C) PR gelişimini etkileyebileceği düşünülmekte ancak bu konuda kanıtlanmış genetik faktör bulunmamaktadır (Vannay ve ark., 2005; Cooke ve ark., 2004). Ayrıca PR ile ırk ve etnik köken arasındaki ilişki araştırılmış, CRYO-ROP grubu çalışmasında (1988), siyah bebeklerde daha az PR geliştiği fakat diğer ırksal gruplar beyaz bebekler ile karşılaştırıldığında PR riskinin benzer olduğu tesbit edilmiştir.

2.4.5. İntraventriküler kanama ve Periventriküler lökomalazi

İntraventriküler kanama ve periventriküler lökomalazinin PR ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (Christiansen ve ark., 2002; Brown ve ark., 1990). Bu hipotez, retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olması bilgisine dayandırılmaktadır.

2.4.6. Sürfaktan kullanımı

Sürfaktan tedavisi ile çok düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin yaşam oranında belirgin artışlar elde edilmiştir. Ancak sürfaktan tedavisinin PR sıklığını arttırmadığı düşünülmektedir (Rowlands ve ark., 2001).

2.4.7. Steroid kullanımı

Antenatal steroid kullanımının PR gelişimi açısından koruyucu olduğu düşünülmektedir (Console ve ark., 1997). Fakat akciğer hastalığına yönelik postnatal steroid kullanımının olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (Haroon ve ark., 2001).

2.4.8. E vitamini

Antioksidan özelliğinden dolayı E vitamini ile PR gelişimi arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Prematürelerde E vitamininin plazmada normal düzeyin altında olması nedeniyle çeşitli dozlarda E vitamini tedavileri denenmiş, bu çalışmaların bir kısmında E vitamininin PR görülme sıklığını azaltmasa da ciddi seyirli PR gelişimini azalttığı saptanmıştır (Finer ve ark., 1983).

2.4.9. Kan transfüzyonu

Kan değişimi ve transfüzyonu sırasında kullanılan kanların erişkin tipi hemoglobin içermesi nedeni ile dokulara daha yüksek oranda oksijen gitmekte, bu durum retinal damarlarda zedeleyici etki yaparak PR gelişimini kolaylaştırmaktadır

(Englert ve ark., 2001; Wallace ve ark., 2000). Inder ve ark., (1997) çok düşük doğum ağırlığına sahip prematürelere ilk yedi günde yapılan fazla miktarda eritrosit transfüzyonunun demir birikimine neden olarak PR gelişim riskini arttırdığını tespit etmişlerdir.

2.4.10. Hiperglisemi, insülin ve nutrisyon

Yapılan çalışmalarda artmış neonatal glukoz konsantrasyonlarının PR riskini arttırdığı gösterilmiştir (Blanco ve ark., 2006). Bir çalışmada 30 haftadan erken doğum haftasına sahip bebeklere IGF eklemesi yapılmadan nutrisyon desteği arttırılmış, bu durum insülin kullanımında artmaya neden olacak hiperglisemiye neden olmuştur (Kaempf ve ark., 2011). Sonuçlara bakıldığında bu bebeklerde orta ve ağır seviyede PR görülme sıklığında artış tesbit edilmiştir. Yalnızca nütrisyon desteği kilo alımında artış sağlamamaktadır. Öyle görünüyor ki nütrisyon beraberinde IGF desteği hem kilo alımına yardımcı olup hemde PR gelişim sıklığını azaltabilir (Hansen-Pupp ve ark., 2011). Hayvan çalışmalarında çoklu doymamış uzun zincirli yağ asitlerinin eksikliğinde PR gelişim sıklığının arttığı görülmüştür (Connor ve ark., 2007). 1706 preterm bebeğin dahil edildiği bir çalışmada total parenteral nütrisyonun PR riskini arttırdığı tespit edilmiştir (Wu ve ark., 2012).

2.4.11. Sepsis

Neonatal infeksiyonlar özellikle de fungal infeksiyonların riski arttırdığı gösterilmiştir (Manzoni ve ark., 2006). Mittal ve ark.'nın (1998) yaptığı bir çalışmada kandida sepsisinin ROP şiddetini ve lazer tedavisi gereksinimini beş kat arttırdığı saptanmıştır. Bunun yanında geç neonatal bakteriyeminin de özellikle çok küçük doğum haftalı bebeklerde ağır PR için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Tolsma ve ark., 2011).

2.4.12.Preeklampsi

Gebelik toksemisinin PR insidansına olan etkileri çelişkilidir. Fetusun matürasyonunun toksemide hızlandığı, PR'nin daha az görüldüğü bildirilmekle birlikte (Kopylov ve ark., 2002), PR riskini arttırdığını belirten görüşler de mevcuttur (Hadi ve Hobbs, 1990).

2.4.13. Işık etkisi

Ünitedeki parlak ortam ışığının PR'ne katkıda bulunduğu bir çalışmada öne sürülmekle beraber (Glass ve ark., 1985), çok merkezli, randomize LIGHT-ROP (Light

reduction in preventing retinopathy of prematurity, PR gelişimini önlemek için ışığı azaltma) çalışmasında ise doğumdan sonraki 24 saat içinde ultraviyole ışıktan koruyucu gözlük takılan bebekler ve normal ışık altında kalan bebekler arasında fark saptanmamıştır (Reynolds ve ark., 1998).

2.4.14. Cinsiyet

Erkek cinsiyet bazı çalışmalarda bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Erkek bebeklerin genellikle daha kolay etkilenir oldukları, respiratuvar distress sendrom (RDS) ve mortalite insidanslarına paralel olarak görme problem insidanslarının da yüksek olduğu tesbit edilmiştir (Seiberth ve Linderkamp., 2000).

2.4.15. Üreme tekniği

Yardımcı üreme teknikleri yoluyla doğan bebeklerde eşik hastalığa ilerleme riski yardımsız doğumlara nazaran yüksek bulunmuştur. Yine infertilite tedavisi kendi içinde değerlendirildiğinde in-vitro fertilizasyon uygulanan annelerin bebeklerinde PR sıklığı diğer tekniklerin uygulandığı annelerin bebeklerine göre yüksek bulunmuştur (Watts ve Adam, 2000).

2.4.16. Diğer risk faktörleri

Mekanik ventilasyon, metabolik asidoz, resusitasyona gerek gösteren, Apgar skoru düşük olan bebeklerde PR gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (Hammer ve ark., 1986). Siyanoz, apne, RDS, bronkopulmoner displazi, konvülsiyon, in utero hipoksemi, nekrotizan enterokolit (NEK), anemi, patent duktus arteriosus gibi çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir (Charles ve ark., 1991; Darlow ve ark., 1992; Gunn ve ark., 1980; Seibhert ve ark., 2000; Shohat ve ark., 1983)

PR'deki olası risk faktörlerine ilişkin yapılan çalışmalarda bazı risk faktörleri istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da doğum ağırlığı ve doğum haftası 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.

2.5. Klinik

2.5.1. Sınıflandırma

PR'nin tariflenmesinden sonra pek çok araştırmacı tarafından farklı sınıflandırmalar kullanılmıştır. International Classification of Retinopathy of

Prematurity (ICROP, 1984) grubu sınıflandırmayı ilk olarak 1984 yılında 4 parametreye göre yapmıştır:

1. Yerleşim alanı
2. Tutulum miktarı
3. Vasküler proliferasyon evresi
4. Artı hastalık varlığı

1987 yılında cerrahi tekniklerin gelişimine bağlı olarak PR’de ileri evrede oluşabilen dekolmanın sınıflamasını ayrıntılı olarak tanımlamak için ikinci bir uluslararası komite toplanmıştır(ICROP, 1987). 2005 yılında toplanan ICROP grubu ise; agresif posterior ROP, artı öncesi (preplus) hastalık tanımı ve zon 1’in sınırlarına açıklık kazandırmıştır (ICROP, 2005).

2.5.1.1. Yerleşim Alanı

ICROP yerleşim alanına göre retinayı 3 bölgeye ayırır.

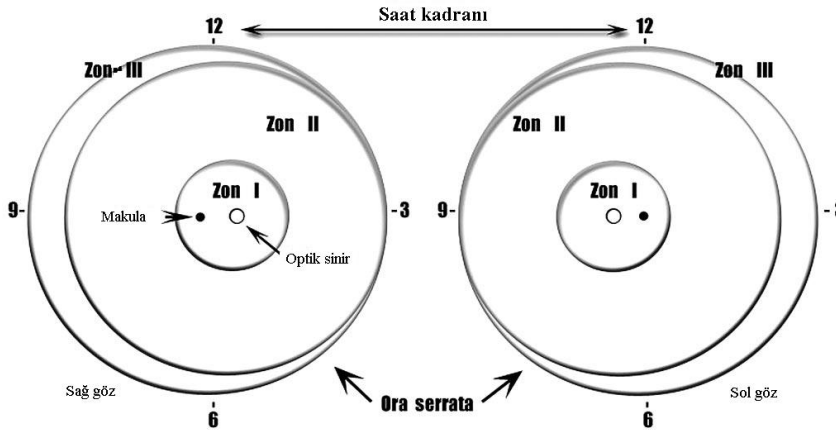
Zon 1 (Arka kutup, İç bölge): Merkezi optik disk olan, optik diskten foveaya olan mesafenin iki katı yarıçapında bir alandır. 60 derecelik bir kavis oluşturur. Pratik bir yaklaşım olarak 25 veya 28 D’lik bir lensin kenarı optik disk nazaline gelecek şekilde yerleştirilerek temporalde zon 1 sınırı belirlenebilir.

Zon 2: Merkezi optik diskte olan ve nazalde ora serrataya tanjansiyel olarak geçen dairedir. Zon 1 periferik sınırından bir daire şeklinde nazalde ora serrataya temporalde ise anatomik ekvatora uzanır.

Zon 3: Zon 2 temporalinde kalan hilal şeklindeki kısımdır. Diskten en uzakta olan ve en son damarlanan bölgedir. Bir gözde vaskülarizasyonun zon 3’e ulaştığı söylenmeden önce en nazalde kalan 2 saat kadranı alanda ROP olmadığından ve damarların ora serrataya ulaştığından emin olunmalıdır.

Hastalığın tanımlaması, damarlar tüm sektörlerde zon 2 bölgesine ulaştığında zon 1 PR, zon 3 bölgesine ulaştığında zon 2 PR olarak adlandırılmaktadır. Nazalde retinal vaskülarizasyon tamamlanmış ise temporalde vasküler yapı zon 3’e ilerlememiş olsa bile vasküler yapılar zon 3’de olarak değerlendirilir. Muayene eden hekim zon kararını net olarak veremiyorsa patolojiyi daima daha posteriorda olacak şekilde kabul etmelidir. Aktif PR’ si olan hastalarda nazalde avasküler alan mevcut ise patoloji zon 2’ de kabul edilmelidir.

Şekil 3. Prematüre retinopatisi zonları



American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2006;117:572-576

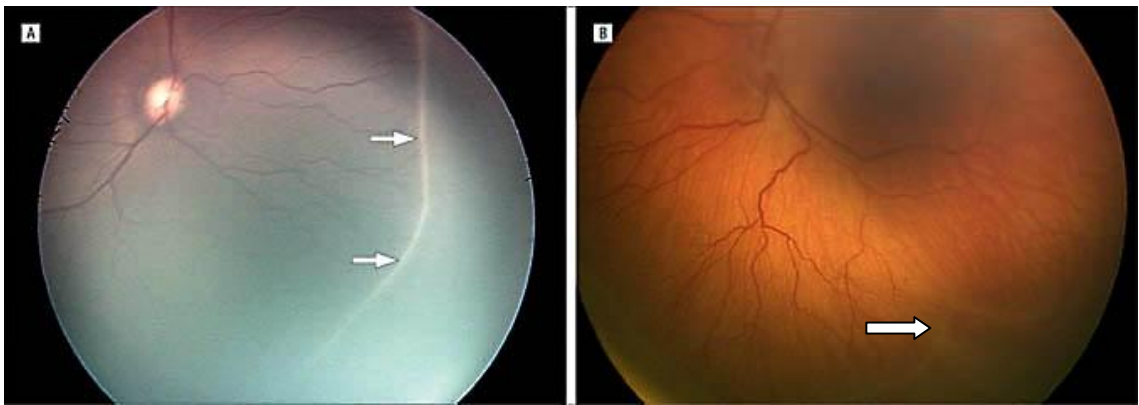
2.5.1.2. Tutulum miktarı

Hastalığın yayıldığı alan saat 1-12 arası saat kadranı veya 30 derecelik meridyenler (saat kadranı) olarak ifade edilir.

2.5.1.3. Vasküler proliferatif evre

Evre 1 (Demarkasyon hattı): Anterior avasküler retinayı posterior vasküler retinadan ayıran, kabarık olmayan, düz beyaz bir çizgi olarak görülür. Damarlardaki anormal dallanma veya açılanma bu çizgi şeklindeki hatta kadar ilerler.

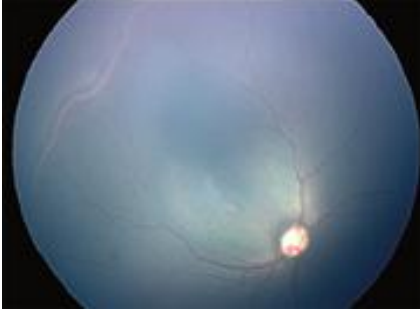
Şekil 4. Vasküler yapıların sonlandığı bölgede demarkasyon hattı görülmekte, evre 1 prematüre retinopatisi.



Arch Ophthalmol. 2005, IC-ROP çalışmasından alınmıştır.

Evre 2 (Kalkık kenar veya Ridge): Evre 1'deki demarkasyon hattı büyür, yükseklik ve genişlik kazanır. Hacim kaplayarak göz içinde sentripedal uzanım gösterir. Kenarı pembe veya beyaz olabilir ve damarlar kenara girmek için retina yüzeyinden ayrılabilir. Küçük yeni damar yumakları kalkık kenar gerisinde yerleşebilir ve buna patlamış mısır lezyonları görünümü denir fakat bunlar kenara yapışık değildirler.

Şekil 5. Vasküler yapıların bittiği bölgede kalkık kenar (ridge)



Arch Ophthalmol. 2005, IC-ROP çalışmasından alınmıştır.

Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon): Kenar yüzeyinden fibrovasküler büyüme vardır. Kalkık kenarın arka ve iç kenarının devamında yer alır. Proliferasyon arttıkça kenar yüzeyinde pürüklü bir görünüm yaratır. Retina yüzeyinden kalkık retinal damarların varlığı tek başına retina dekolmanı oluşturmaz, fakat vitreus traksiyonu varlığını gösterir. Evre 3'ün şiddeti vitreusa uzanan ekstraretinal fibrovasküler dokuya göre hafif, orta veya şiddetli olmak üzere 3'e ayrılır.

Şekil 6. Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon



Arch Ophthalmol. 2005, IC-ROP çalışmasından alınmıştır.

Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı): Bu evre 2 alt gruba ayrılır;

Evre 4A: Ekstrafoveal retina dekolmanı mevcuttur. Periferde santral makulayı tutmadan oluşan konkav, traksiyonel tipte bir dekolmandır. Genelde bu dekolmanlar ektrafibrovasküler proliferasyonların olduğu, vitreus traksiyonu olan alanlarda meydana gelir. Eğer arka kutuba doğru bir yayılım yoksa prognoz anatomik ve görsel

açından göreceli olarak daha iyidir ve sıklıkla makula fonksiyonunu etkilemeden bu periferik dekolman alanları kendiliğinden yatışırlar.

Evre 4B: Foveayı tutan subtotal retina dekolmanıdır. Fovea tutulumu olduğundan görsel prognozu kötüdür. Bu evre 4A'nın yayılımını izleyerek yada optik diskten zon 1'e, 2'ye ve 3'e doğru katlantı şeklinde yayılarak meydana gelebilir.

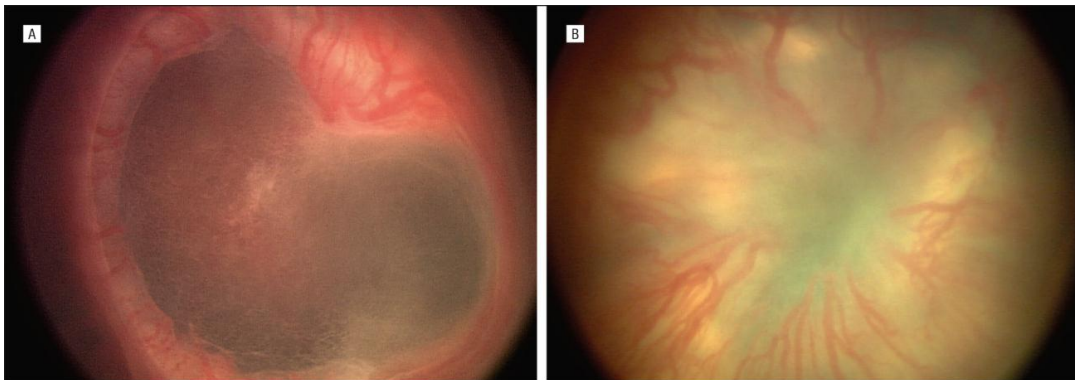
Şekil 7. Subtotal retina dekolmanı. 7A: Makulayı tutmayan lokalize dekolman. 7B/7C: Makulayı içine alan subtotal dekolman



Arch Ophthalmol. 2005, IC-ROP çalışmasından alınmıştır.

Evre 5 (Total Retina Dekolmanı): Huni şeklinde görünüm vardır. Huni ön ve arka bölümlere ayrılır ve huninin ön ve arka bölümünün açık yada kapalı olmasına göre de dört alt gruba ayrılır. Eğer hem önde hem de arkada açıksa konkav bir şekli vardır ve optik diske kadar uzanır. Eğer hem önde hem de arkada darsa dekolte retina lensin hemen arkasında yer alır. Daha seyrek görülen üçüncü bir tip ise huninin önde açık arkada dar olduğu tiptir. En az görülen huni tipi ise önde dar arkada açık olan tiptir. Dekolmanın tipi ultrasonografi ile belirlenebilir.

Şekil 8. Total dekolman. 8A: Açık-açık total dekolman. 8B: Açık- kapalı total dekolman

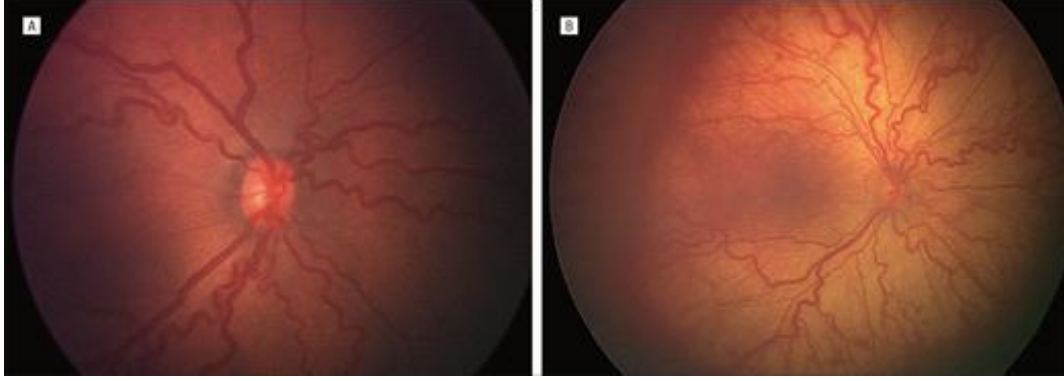


Arch Ophthalmol. 2005, IC-ROP çalışmasından alınmıştır.

Artı Hastalık: Posterior retina venlerinde genişleme ve arteriolar kıvrım artışı, iris damarlarının konjesyonu, pupilla dilatasyonunun zorlaşması ve vitre bulanıklığı artı

hastalık olarak isimlendirilir. Yeterli damarsal kalınlaşma ve kıvrım artışı en az iki kadranda varsa artı hastalık varlığından bahsedilir. Kötü prognoz ana göstergesidir. Evrenin önüne ‘+’ sembolü konması artı hastalığı gösterir.

Şekil 9. Arterlerde kıvrımlanma artışı, venlerde dolgunluk ve tortuosite, iki ayrı plus görünümü



Arch Ophthalmol. 2005, IC-ROP çalışmasından alınmıştır.

Artı Öncesi Hastalık (Pre-Plus): Arka kutup damarlarında normale göre daha fazla venöz genişleme ve arteriolar kıvrım artışı vardır fakat bunların varlığı artı hastalık tanısı için yetersiz ise buna artı öncesi hastalık adı verilir. Artı öncesi hastalık varlığında evrenin yanına artı öncesi hastalık yazılır. Bu değişiklikler zaman içinde artı hastalığa ilerleyebilir.

Agresif Posterior ROP (Rush hastalığı): Nadir görülen, hızlı ilerleyen, şiddetli ROP biçimi agresif ROP olarak tanımlanır. Daha önceleri ‘Tip 1 ROP’ veya ‘Rush’ hastalığı olarak adlandırılmıştır. Hızla tedavi edilmez ise evre 5’e ilerler. Bu gruptaki hastaların özellikleri; posterior yerleşim göstermesi, artı hastalığın belirginliği ve ridge’in olmamasıdır. En sık zon 1’de görülmesine rağmen zon 2 posteriorunda da görülebilir. Gelişiminin erken döneminde, tüm arka kutup damarlarında periferik retinopati ile orantısız bir genişleme ve kıvrım artışı görülür. Arteriol ve venül ayırımı zorlaşmaktadır. Vasküler ve avasküler retina sınırında kanamalar olabilir. Neovaskülarizasyonlar kalkık kenarın posteriorunda kabarık olmak yerine düz bir şekilde yayılırlar. Neovaskülarizasyonları ayırt etmek için 25 veya 28 D lens yerine 20 D lens kullanmak yardımcı olabilir.

Tedavi endikasyonlarını belirleyebilmek üzere, prematüre retinopatisi için kriyoterapi (CRYO-ROP) çalışma grubu ‘Eşik öncesi’ (prethreshold) ve ‘Eşik Hastalığı’ (threshold) tanımlamışlardır.

Eşik hastalık (Threshold):

- 1- Zon 1 ve 2’de ardışık beş saat kadranı (30 derecelik sektör) veya
- 2- Ayrı ayrı bölgelerde sekiz saat kadranı evre 3 ve artı hastalık bulunması eşik hastalık olarak adlandırılır.

Eşik öncesi hastalık (prethreshold):

- 1- Zon 1’de eşik hastalıktan daha düşük evreli olgular.
- 2- Zon 2’de evre 2 + plus hastalık mevcudiyeti
- 3- Zon 2’de plus hastalık olmaksızın evre 3 PR
- 4- Zon 2’de eşik hastalıkta belirtilenden daha az saat kadranı evre 3 PR olması

Eşik hastalık tesbit edilen bebekler 72 saat içinde tedavi edilmelidir.

Prematüre retinopatisi erken tedavi çalışma grubu (ETROP) (2003) ‘Eşik öncesi hastalığı’ iki gruba ayırarak tanımlamışlardır.

Tip 1 (Yüksek riskli eşik öncesi hastalık):

- 1- Zon 1’de artı hastalığın bulunduğu herhangi bir evre
- 2- Zon 1’de artı hastalık olmaksızın evre 3 olması
- 3- Zon 2’de artı hastalıkla birlikte olan evre 2 veya evre 3

Tip 2 (Düşük riskli eşik öncesi hastalık):

- 1- Zon 1’de artı hastalık olmaksızın evre 1 veya evre 2
- 2- Zon 2’de artı hastalığın olmadığı evre 3

2.5.2.Gerileme

Çoğu PR göz veya görme sisteminde ciddi sekel bırakmadan geriler. Akut PR’nin gerilemeye başladığının ilk göstergesi daha ciddi hastalığa ilerlemenin durmasıdır. Avasküler retina periferden ora serrataya doğru damarların tedrici olarak yeniden şekillenmesi ile vaskülarize olmaya başlar. PR gerilemesi tipik olarak postmenstrüel 38-39. haftalarda başlar ve evrenin gerilemesi ve/veya retina damarlarının daha periferik bölgelere ilerlemesi ile karakterizedir. Repka ve ark. (2000) yaptıkları bir çalışmada ortalama 38.6 postmenstrüel haftada gerilemenin başladığını göstermiştir. PR gerilemeye başladığında bulgular şu şekildedir;

- Demarkasyon hattı önündeki retinaya eldiven parmağı şeklinde ince damarlar ilerler.
- Damarlardaki kıvrımlanma ve genişleme azalır.
- Başlangıçta opak olan damarsız retina saydamlaşır, alttaki koroid damarları belirginleşir.

Evre 1 ve Evre 2 genellikle belirli oküler sekel bırakmadan gerilerken evre 3 PR sıklıkla bir dereceye kadar retinal skar bırakır. Posterior pol veya retina periferinde vasküler ve retinal anomaliler oluşabilir. Görme işlev kaybına neden olacak makula distorsiyonu, makular heterotopi, vasküler düzleşme görülebilir.

2.5.3 Muayene

Muayeneye hazırlık aşamasında, başlamadan yaklaşık yarım saat önce aspirasyonun engellenmesi amacı ile beslenme kesilmelidir. Muayene başlangıcından yaklaşık 1 saat önce %0.5'lik tropikamid ve %2.5' lik fenilefrin damla 15 dakika ara ile 3 kez damlatılır. Muayene yapılan ortamın sıcaklığı bebek açısından önemlidir. Rahat muayene ve bebek hareketini kısıtlamak için kundak yapmak gerekebilir. Her muayene öncesi antibakteriyel solüsyon veya jel ile el temizlenmelidir. Muayene sırasında apne ve bradikardi gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

Yeterli pupil dilatasyonu sonrası ağrı yapabileceği için spekulum yerleştirilmeden önce topikal anestezi bir damla (proparakain, tetrakain) damlatılmalıdır. Her bebek için steril kapak spekulumu konulduktan sonra binoküler indirekt oftalmoskop ve 20 D, 28 D lensler kullanılarak fundus muayenesine başlanır. 28 D lens ile damar kalibrasyonu daha ince görüldüğü için 20 D lens arka kutup artı ve artı öncesi hastalık açısından daha avantajlıdır. Periferik retina bakılırken nazal retinada damarların ora serrataya ulaşp ulaşmadığı değerlendirilir ve sonra temporal retina kontrol edilir. Nazalde vaskülarizasyonunun tamamlandığına ve retinanın olgunlaştığına karar vermek için skleral depresör yardımı ile indentasyon yapmak gerekli olabilir. Skleral indentasyon damarlarda solmaya ve bulguların bası arkasında kalmasına neden olabilir. Hastalık varlığında evre değerlendirilmesi için avasküler ve vasküler bileşke 360 derece taranır, saptanan en yüksek evre hastalık evresi olarak not edilir. Günümüzde tarama ve dökümantasyon amacı ile dijital görüntüleme sistemleri (RET-CAM) kullanılmaya başlanmıştır. Doktor gerektirmeksizin eğitilmiş hemşire ile görüntü kaydedilip değerlendirileceği merkeze gönderilme avantajına sahiptir. RetCam görüntülemenin tedavi edilebilir PR'de tarama açısından fayda sağladığı, muayene sayılarını azalttığı bildirilmiştir (Wu ve ark., 2006).

2.5.3. Tarama ve Takip

Prematüre bebeklerin ne zaman ve ne sıklıkla muayene edilmesi gerektiği halen tartışma konusudur. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Amerika Pediatrik

Oftalmoloji ve Strabismus Cemiyeti (AAPOS) ve Amerika Oftalmoloji Akademisi (AAO) dünya çapında kabul gören klavuzlar yayınlamıştır (2006). Bu klavuzlar zamanla PR profili ve eğilimlerdeki varyasyonlar ile yıllar içinde gelişmiştir.

Tablo 2. İlk muayenenin yapılma zamanı

Doğumda Gestasyonel Yaş (Hafta)	İlk Muayene Yaşı (Hafta)	
	Postmenstrüel yaş	Kronolojik yaş
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4

American Academy of Pediatrics, (2006), Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics; 117: 572-576

İlk taramanın doğumdan 4 hafta sonra veya postkonsepsiyonel 31. haftadan hangisi daha sonra ise o zaman yapılması önerilir. 25 haftalık doğan bir bebeğin ilk muayenesi 31 haftalık iken, 29 hafta doğan bebeğin ise 31. hafta yerine 33 haftada muayene edilmesi uygun olacaktır. Doğumdan sonraki ilk 2 hafta içerisinde tarama yapılmasına gerek yoktur.

Ülkelere ait tarama kriterleride farklılık gösterebilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 1500 gr altı veya 30 hafta altındaki bebeklerin taranması ve bunlara ek olarak genel seyri iyi olmayan 1500 gr üstü bebeklerinde taranması gerektiği vurgulanmıştır. Almanyada ise 1500 gr altı veya 32 haftadan önce doğan bebeklere ek olarak 3 günden fazla oksijen tedavisi almış 32-36 hafta arası bebekler de değerlendirilmektedir. Kanada klavuzu ise 30 hafta veya 1500 gr altını tarama grubuna dahil etmektedir.

Ülkemize ait olan henüz bir tarama kriteri protokolü oluşturulmamıştır. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda Başmak ve ark. (2010) 35 haftadan önce veya 2500 gr'ın altında doğan bebeklerin taranması gerektiğini bildirmiştir. Akman ve ark. (2010) ise 34 haftadan veya 1850 gr'dan küçük bebeklerin taranmasının uygun olacağını

belirtmişlerdir. Yine ülkemizden yapılan bir çalışmada 32 haftanın altında veya 1500 gr altında doğan bebeklerin ve ek olarak 32-35 hafta arası doğmuş olup 24 saatten fazla oksijen tedavisi alan veya CPAP tedavisi alan yenidoğanlarında taraması gerektiği bildirilmiştir (Araz, B., 2010).

Son yıllarda muayene açısından artan işgücü ve zaman kaybını engellemek amacı ile çalışmalar sürmektedir. Yüksek kalitede hizmet veren yenidoğan servislerinde dahi tedavi ihtiyacının %5-10 aralığında olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda Hellström ve ark. (2006) WINROP adı verdikleri algoritma ile doğum sonrası erken haftalarda ileride gelişebilecek ağır retinopati riskini tahmin etmeyi amaçlamışlardır. WINROP çalışması İsveç popülasyonunda 354 hastanın katılımı ile değerlendirilmiş %100 sensitivite ve %84.5 spesifite bildirilmiştir (Hellstrom ve ark., 2009). Wu ve ark. (2010) aynı algoritmayı kullandıkları bir çalışmada tedavi gerektiren retinopati vakalarının hepsini ortalama 9 hafta öncesinden tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. WINROP dışında yine haftalık kilo alım üzerinden tarama amaçlı birçok çalışma yapılmaktadır.

Tarama amaçlı kullanılan bir cihaz olan RetCam çocukta minimal stres oluşturarak retina periferinin geniş açılı ile görüntülenebilmesini sağlamaktadır. Eğitimli hemşire ve teknisyen tarafından kolaylıkla yapılabilen, bebek için daha az stres yaratan mobil bir cihazdır. Gözlemciler arasındaki değişkenlikleri ortadan kaldırma, gözlemci ve ebeveyn eğitimi ile teletıp gibi avantajları mevcuttur. RetCam sonrası nadir retinal hemorajiler bildirilse de PR taraması için güvenli bir araçtır.

Son zamanlarda gelişmekte olan ülkelere daha büyük bebeklerde de tedavi edilebilir PR geliştiği bildirildiğinden dolayı bu bebeklerin durumunu karşılamak, atlanma riskini azaltmak için uluslararası klavuzların modifiye edilmesi yönünde çağrılar vardır. Sonuç olarak ROP'a bağlı çocukluk çağı körlüklerini başarı ile azaltmanın en önemli komponenti iyi bir ROP tarama programıdır.

PR taraması tedaviye ihtiyacı olan veya takip gerektiren bebeklerin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Takip muayeneleri oftalmolog'un retinadaki muayene bulgularına bağlı olarak belirlenir. Bebeğin postkonsepsiyonel yaşı göz önüne alınarak aşağıdaki program önerilmektedir:

1 hafta ara ile ya da daha sık takip: Zon 1'de Evre 1-2 ROP, Zon 2'de Evre 3 ROP

1-2 hafta aralıklarla takip: Zon 1 immatür ancak PR gelişmemiş, Zon 2’de Evre 2 ROP, Zon 1’de gerilemekte olan ROP

2 hafta aralıklar ile takip: Zon 2’de Evre 1 ROP, Zon 2’de gerileyen ROP

2-3 hafta aralığında takip: Zon 2’de PR olmaksızın olgunlaşmamış damarlanma, Zon 3’de Evre 1 veya 2 ROP ve zon 3’de gerileyen ROP

ROP taramaları sırasında muayenelerin devamına gerek olmadığı ve sonlandırıldığı durumlar ise şunlardır:

- Daha önce zon 1 veya zon 2’de PR görülmeksizin zon 3’ün vaskülarize olması
- Tam retinal vaskülarizasyon
- Postmenstrüel yaştan 45 haftayı geçmesi ve eşik öncesi hastalık veya daha ağır PR olmaması
- Gerileyen PR (reaktivasyona ve ilerlemeye neden olabilecek anormal vasküler doku olmadığından emin olunmalı)

2.6. Komplikasyonlar

Hastalığın akut döneminin tipik olarak kendi kendini sınırlamasına karşın PR gerçekte ciddi uzun dönem sekelleri olan ve hayat boyu devam eden bir durumdur. Sekeller hem fonksiyonel, hem yapısal olabilir ve azalmış görme keskinliği, renk görme, kontrast duyarlılık ve görme alanını içerir. Myopi PR’nin iyi tanımlanmış, sık bir sekeldir. Ön segment sekelleri erken katarakt ve glokom gelişimini içerirken, arka segment sekelleri retinal pigmentasyon, retinal katlantılar, retinada çekinti, latis benzeri dejenerasyon, retina yırtığı, yırtıklı ve eksudatif retina dekolmanını içerir. PR tedavisi, olumsuz yapısal ve fonksiyonel sonuçları azaltmasına karşın tümü ile ortadan kaldırmamakta, başarı ile tedavi edilmiş gözlerde de olumsuz sonuçlar görülebilmektedir. Bu nedenle PR, hastalığı kendiliğinden düzelen veya uygun şekilde tedavi edilen bebeklerde dahi görülen bulgularla yaşam boyu olan bir durum olarak kabul edilmelidir.

2.6.1. Görme fonksiyonu

Erken doğum, görme keskinliğinde ve kontrast duyarlılıkta kontrol grubuna göre görme fonksiyonunda belirgin azalmaya neden olmaktadır (Sebris ve ark., 1984). Bu sonuç gerilemiş hafif PR (evre 1 ve 2) olan çocuklarda da benzerdir ve en azından hayatın 12. yılına kadar devam ettiği gösterilmiştir (Holmstrom ve ark., 1999). CRYO-

ROP çalışmasında gösterildiği üzere tüm yaş gruplarında daha ciddi akut PR olan hastalar beklendiği gibi daha kötü görme fonksiyonuna sahiptir (Tasman, 2001). Tedavi, sonuç görme keskinliği üzerinde belirgin etkiye sahiptir. CRYO-ROP çalışması krioterapinin görme keskinliği üzerindeki faydasını, ETROP çalışması daha agresif müdahalenin ek katkısını göstermiştir. Larrson ve ark. (2003) 10 yaşında prematüre ve zamanında doğan çocuklarda PR ve nörolojik hastalıklardan bağımsız olarak görme keskinliğinde fark olduğunu göstermişler bunun foveanın tam gelişmemiş olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

2.6.2. Myopi

Myopi PR'nin en sık sekelidir ve en hafif formlarında bile görülebilir. PR olmayan gözlerde myopi sıklığı %6-9 arasında iken (Fledelius, 1996), PR olan gözlerde %16-50 aralığında tespit edilmiştir (Page ve ark., 1993). CRYO-ROP çalışmasında eşik evreden daha düşük tüm gözlerde myopi ve yüksek myopi oranları sırasıyla %20 ve %5 olarak tespit edilmiştir. Yüksek myopi oranı 3 ve 12. aylar arasında artmış sonrasında dengeye ulaşmıştır. Myopi gelişimi PR şiddeti ile bağlantılıdır. Lentiküler ve aksiyel nedenler myopi gelişimine yol açabilir fakat lentiküler nedenlerin daha ön planda olduğu düşünülmektedir.

2.6.3. Şaşılık ve Ambliyopi

Prematüre retinopatisi olan bebeklerin %14-40'ında şaşılık izlenmektedir (Cats ve Tan., 1989). Gerilemiş PR'nin en hafif evrelerinde bile şaşılık görülür ve PR şiddeti ile artar (Bremer ve ark., 1998). Skatrisyel değişiklikler retina ve optik disk çekintisi ile sonuçlanabilir. Foveanın tutulumu ile çekinti retinayı temporale kaydıracağından yalancı şaşılık gelişebilir. Ambliyopi PR olan gözlerde sıklıkla şaşılık ve yüksek anizometri sonucu oluşur. Şaşılığın olduğu PR hastalarının %50'si ambliyoptur (Snir ve ark., 1988). Tanı konduğunda da kırma kusurunun düzeltilmesi, kapama tedavisi ve/veya cerrahiye içeren ambliyopi tedavisi gereklidir.

2.6.4. Glokom ve Katarakt

İleri evre PR olan bireylerde %30 oranında glokom geliştiği bildirilmiştir (Michael ve ark., 1991). Bu büyük ihtimalle retinal fibrovasküler proliferasyonun kontraksiyonu ile lens-iris diyaframının öne gelmesi ve ön kamaranın daralması sonucunda gelişir. Erişkinlerde ise akut açı kapanması, genişlemiş lens ile birlikte pupil bloğu gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Kornea opasitesi ve katarakt nadir sekellerdir.

2.6.5. Arka Yapısal Değişiklikler

Şiddetli PR, periferik retinal avaskülarite, retinal atrofi, latis benzeri dejenerasyon, retina yırtıkları, retina dekolmanı, retina katlantıları, zımbalanmış gibi görünen makula lezyonları, temporal retina kan damarlarında düzleşme ile birlikte retina çekintisi, vasküler tortiosite, retina pigment epitel değişiklikleri ve bozulmuş vitreoretinal yüzey gibi değişken yapısal değişiklikler ile sonuçlanabilir. Tümü göz önüne alındığında, PR olan çocukların yaklaşık %10-15'inde skatrisyel retina değişiklikleri gelişir

Retina dekolmanı en sık görülen uzun dönem sekellerinden biridir ve uzun dönem görme üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Smith ve Tasman (2005), gerilemiş, tedavi edilmemiş PR hastalarının %25'inde ortalama 35 yaşında dekolman geliştiği veya retina dekolmanı hikayesi olduğunu bildirmişlerdir. Yırtıklı retina dekolmanının vitreoretinal traksiyona neden olan skar alanlarından ortaya çıktığına inanılmaktadır. Nadiren dekolman periferik retina ablasyonu ardından oluşabilir (Kaiser ve ark., 2001).

2.7. Ayırıcı Tanı

Evre 1-3 Ayırıcı Tanısı: Evre 1,2,3 PR'ne benzediği için ayırıcı tanıda bu aşamada ön planda tutulması gereken hastalık familyal eksüdatif vitreoretinopatidir. Retina periferinde vaskülarize olmayan alanlar, perfüze ve non-perfüze retinanın birleşim yerinde damarlarda fibriler tarzda anastomoz oluşumu ve damarlarda düzleşme varlığı hastalığın akut formunda mevcuttur. Hastalığın olduğu bireylerde periferik temporal retina avaskülerdir. Neovaskülarizasyon PR'deki görüntüye benzerdir. Prematüre doğum öyküsü ve aile hikayesinin bulunmaması, ebeveynlerin oftalmoskopik muayenelerinin normal olması ailevi eksüdatif retinopati tanısını dışlamada yardımcıdır.

Atipik Coat's hastalığı, Eales hastalığı ve retinoskizis vakaları PR ayırıcı tanısına girebilir fakat prematürite hikayesinin olmaması PR tanısından uzaklaşılmasını sağlar.

Evre 4-5 Ayırıcı Tanısı: Lökokori ve/veya retina dekolmanı yapan durumlar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanıda ön sıralarda yer alan retinoblastom, sıklıkla miadında doğmuş bebeklerde görülür. PR bilateral ve simetrik

tutuluma yapmasına karşın, retinoblastom tek veya çift taraflı olabilir, fakat bir gözde daha fazla ilerlemiştir.

Konjenital katarakt da ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir. Biyomikroskop ile ayırıcı tanı kolayca yapılabilir. Evre 5 dar-dar tip PR' de bile lens saydam kalır.

Persistan Hiperplastik Primer Vitreus; Retrolental yoğun membranla birlikte görülen lökokori ve/veya retina dekolmanı en ciddi belirtisidir. Prematüre doğum ve pozitif aile hikayesi mevcut değildir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ayırıcı tanıyı yapmada yardımcı yöntemlerdir.

Incontinentia Pigmenti (IP); X'e bağlı dominant geçen bir hastalıktır. Pigmenter cilt değişikliklerine oküler, merkezi sinir sistemi ve diş bozuklukları eşlik eder. Hastalık hemen hemen sadece kız çocukları tutar ve genellikle prematüre doğum öyküsü yoktur. Norrie hastalığı, X'e bağlı resesif bir hastalıktır. Sıklıkla sağırılık ve zeka geriliği ile birlikteliği vardır. Lökokori, PR'e göre daha erken dönemde çıkar ve hastalığın prematürite ile ilişkisi yoktur. Ailevi eksudatif vitreoretinopatide başvuru sırasında vitre içi kanama ve retina dekolmanı varsa bu evre ile karışabilir. Aile hikayesinin, prematür doğum hikayesi olmaması ve asimetrik tutulum tanıyı dışlatır.

2.8. Tedavi

Günümüzde prematüre retinopatisi, yenidoğanlarda önlenabilir körlüklerin en sık karşılaşılan nedeni olmaya devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde üçüncü PR epidemisinde dahi sözedilmektedir (Gilbert, 2008). Akut retinopatinin yaklaşık %90'ı kendiliğinden gerileyebilir. Riskli bebeklerde ise retinopatinin ilerlemesini engellemek için periferik avasküler retinanın ablasyonuna dayanan kriyoterapi ve lazer tedavileri, ilerlemesi engellenememiş ve ileri evreye geçiş gösteren olgularda ise cerrahi tedaviler uygulanır (ETROP, 2004). Tedavi edilmediği takdirde morbiditesi yüksek, ciddi komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır.

2.8.1. Kriyoterapi

Periferik ablatif tedavi ilk olarak Japonyada PR'li bebeklerde avasküler retinaya kriyoterapi tedavisi ile başlamıştır (Sasaki ve ark., 1976). Ardından yeni çalışmalarda kriyoterapinin etkinliğinin sorgulanmaya başlaması ile 1986-7 yıllarında çok merkezli randomize CRYO-ROP çalışma grubu oluşturuldu. Çalışmaya her iki gözünde eşik PR olan bebekler dahil edildi ve randomize olarak bir gözlerine kriyoterapi yapıp diğer gözleri tedavisiz bırakıldı. Eşik hastalık olarak plus hastalık ile beraber zon 1 veya 2' de

5 saat kadranı bitişik veya ayrı ayrı toplam 8 saat kadranı evre 3 olması kabul edildi. Kriyoterapi tedavisi eşik hastalık tesbit edildikten sonraki ilk 72 saat içinde uygulanmıştır. Makulayı içine alan retinal katlantı, arka kutbu tutan dekolman varlığı ve retrolental kitle gibi kabul edilemez sonuçlar kriyoterapi grubunda % 27 iken kontrol grubunda %48 olarak tesbit edilmiştir. 10 yıl sonunda kontrol grubuna göre körlükte %17 azalma tesbit edilmiştir (CRYO-ROP, 2001).

Kriyoterapi lokal veya genel anestezi altında uygulanır. Avasküler sahada beyazlaşmaya görülünceye kadar, alanın genişliğine göre 30-50 kez olacak şekilde krio uygulaması yapılır. Krio probunun posteriora ulaşması amacı ile konjoktival insizyon gerekebilir. Postoperatif ağrı, kapak ödemi, konjoktival laserasyon ve hemoraji, preretinal ve vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar gelişebilir. Krio probunun uzun süre skleraya basısı sonucu santral retinal arter tıkanıklıkları bildirilmiştir. Bunun yanında bradikardi, siyanoz, konvulsiyon ve solunum depresyonu gibi sitemik yan etkiler görülebilir.

2.8.2. Lazer Fotokagülasyon

Prematüre retinopatisinin tedavisinde lazer kullanımı ilk olarak Nagata ve ark. (1968) tarafından rapor edilmiştir. Sonraki yıllarda indirekt oftalmoskoba monte lazer cihazlarının gelişimi ile kullanım yaygınlaşmıştır.

CRYO-ROP çalışmasının ardından oftalmologlar eşik öncesi dönemde tedavi uygulayarak ağır retinopati gelişimini engellemek amacı ile yeni arayışlara girdiler. CRYO-ROP çalışmasının müdahale zamanı ve evresi sık sık sorgulanmıştır. Bu bağlamda düzenlenen ETROP çalışması, yüksek riskli eşik öncesi PR'lerde avasküler retinanın ablasyon yöntemi ile yapılan erken tedavisi ile konvansiyonel tedavilerin retina yapısı ve görme keskinliği üzerindeki etkilerini belirlemek için tasarlanmış multisentrik randomize bir çalışmadır. Bu çalışma yüksek riskli eşik öncesi PR'lerin erken tedavisinin olumsuz sonuçlarda önemli derecede anlamlı azalma sağladığını gösterdi. CRYO-ROP çalışmasında kriyoterapi uygulanan olguların yarısında başarısız (görme keskinliği <20/200) kalınması sonucu başlatılan ETROP çalışması ile başarı oranı %75'lere yükselmiştir. ETROP çalışmasının altı yıllık sonuçları erken tedavinin özellikle yüksek riskli tip 1 PR olgularında istatistiksel anlamlı fonksiyonel başarı sağladığını göstermiştir (Parvaresh ve ark., 2009).

Lazer tedavisi bir anestezi uzmanı veya yenidoğan uzmanı denetiminde yapılmalıdır. Genel anestezi, ketamin sedasyonu, sürekli intravenöz sedasyon, subtenon ve topikal anesteziyi içeren çeşitli anestezi modellerine rağmen pek çok klinisyen bir yenidoğan uzmanı ve anestezi uzmanı gözetiminde topikal anesteziyi tercih eder. Portatif kızılötesi indirekt diod lazer, Nd: YAG lazer veya yeşil argon lazer tedavide kullanılabilir. Güç kaynağı olarak lazer indirekt oftalmoskop sistemi kullanılmaktadır. Diod lazer sistemi en sık kullanılan ve vitreus hemorajisi ve tunika vasküloza lentisi olan gözlerde daha iyi penetrasyon sağlamasından dolayı dünya çapında tercih edilen bir sistemdir. Güç ayarları görünür bir gri yanık oluşturacak şekilde 300-400 milisaniye süre ve 300-400 mW güç değerlerinde değişir. Tedavinin amacı ora serrataya kadar olan tüm avasküler retinanın mümkün olduğunca sırt kenarına yakın ve confluent yanık spotları oluşturacak şekilde ablasyon yapılmasıdır. Keskin demarkasyon çizgisi veya ridge'in yokluğunda düz neovaskülarizasyon ve plus hastalığı ile karakterize agresif posterior retinopati (APROP) durumlarında lazer ablasyon vaskülarizasyon sınırına kadar yapılmalıdır. Bunun yanında APROP hastalarında düz neovaskülarizasyonda gerilemeden sonra ortaya çıkan avasküler retina tekrar tekrar tedavi gerektirebilmektedir. Tedavi sonrası bir hafta süre ile antibiyotik ve steroidli damlalar kullanılır ve ilk takip bir hafta sonra yapılır. Lazer sonrası birinci haftada hala kayda değer plus hastalığı mevcutsa, atlanmış alanlar varsa ek lazer yapılabilir. Belirgin ridge ve fibrovasküler proliferasyon alanı olan bebekler haftalık aralıklar ile sık takip edilirler. Aktif neovasküler doku, fibrovasküler proliferasyon ve plus hastalık tamamen gerileyene kadar bebek takip edilmelidir. Literatürde lazer sonrası PR regresyonu ile ilgili bilgiler yetersizdir. PR regresyonu olan bir bebek PR sekeli açısından 6 aylık iken görülebilir. Tedaviden sonraki majör sekel disk çekilmesi, temporal arkadın daralması, periferik traksiyonel dekolmandır. Otoriteler arasında düzeltilmiş yaş, 3 veya 6 ay olunca retinoskopi yapılması konusunda görüş ayrılıkları mevcuttur. Bu takiplerde bebek strabismus, nistagmus ve ambliyopi açısından da muayene edilmelidir.

2.8.2. Lazer Fotokoagülasyon Komplikasyonları

PR için lazer fotokoagülasyon güvenli ve efektif bir prosedürdür. Bunun yanında tedavi edilen prematürelde tedavi esnasında resüsitasyon ve ventilatör desteği gerektiren apne gelişebilir. Bir diğer endişe duyulması gereken durum sistemik etkileri olabilen ağrıdır. En az ağrı için lazer güç ayarları en az seviyede tutulmalıdır. Bazı

bebeklerde tunika vaskülosa lentis bulunması nedeniyle tedavi esnasında korneal ödem ve ortam bulanıklığı görülebilir. Aşırı skleral çökertmeye sekonder konjoktival kemozis ve subkonjoktival hemoraji gelişebilir.

Avasküler retinanın yoğun lazer fotokoagülasyonu sonucu ön segment iskemisi ve nekroz gelişebilir. Bu durum hipotoni ve ftizis bulbi ile sonuçlanır. Katarakt gelişimi transpupiller lazer tedavisinin bir başka yan etkisidir (Lambert ve ark., 2000). Argon lazer ile kıyaslandığında infrared diod lazerde katarakt sıklığı daha azdır. Lazeri takiben iki tip katarakt tanımlanmıştır. Birinci tip geçici, 2-6 haftada kaybolan görsel olarak önemsiz kapsüler veya subkapsüler katarakttır (Capone ve Drack, 1994). İkinci tipi görsel açıdan önemlidir ve lazer tedavisinden hemen sonra veya haftalar sonra ortaya çıkabilir. Diğer sık tanımlanmış ön segment komplikasyonları posterior sineşi, hifema ve akut açı kapanması glokomudur (Simons ve ark., 1998; Trigler ve ark., 2005). Nadir olan fakat iyi tanımlanmış posterior segment komplikasyonları vitreus ve preretinal hemorajileridir. Multipl preretinal ve vitreus hemorajisinin varlığı, fibrovasküler organizasyon ve olası retinal dekolman için yüksek riske işaret eden kötü prognostik faktörlerdir (Coats, 2005). Konfluen lazer ile tedavi edilmiş 91 gözün olduğu bir seride akut postoperatif komplikasyonlar; vitreus hemorajisi (%7.9), katarakt (%4.9), korneal ödem (%2.3), anterior segment iskemisi (%2.3) ve posterior sineşidir (%2.3).

2.8.3. Anti- VEGF Tedavi

VEGF otokrin, parakrin yaşamsal bir faktördür. Organizmada pek çok organ ve dokuda, gözde ise retina pigment epitelinde üretilmektedir. Nöral retina VEGF reseptörlerini içerir. VEGF'in değişik molekül ağırlığına sahip 5 izomeri vardır. Bunlardan anjiogenetik etkinin gözleendiği asıl form VEGF-A'dır ve yapımı retinadaki hipoksiye bağımlı olarak düzenlenmektedir. Yenidoğanda ilk haftalarda serum örneklerinde VEGF-A düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. VEGF'in özellikle VEGF-A'nın PR'de neovaskülarizasyon ve permeabilite bozukluğu ile giden patolojik gelişmelerdeki rolü iyi tanımlanmıştır.

Oftalmolojide anti-VEGF ilaç olarak halen 3 ilaç: pegaptanip sodyum, bevacizumab ve ranibizumab kullanılmaktadır. Bunlardan VEGF-A'ya selektif inhibitör olan pegaptanip sodyum, ilk tedavi ajanı olmasına rağmen diğer ilaçlara nazaran daha az uygulama alanı bulmuştur.

Bu ilaçlar ve aralarında en çok çalışılan bevacizumab'ın yenidoğanda intravitreal uygulamasında farmakokinetik/ farmakodinamik özellikleri henüz tam anlaşılamamıştır.

Zamanında ve etkin dozda uygulandığında anti- VEGF ilaçlar etkinliklerini:

- Aşırı VEGF'in permeabilite etkisini azaltarak,
- Arka kutupta artı hastalıkta gerileme sağlayarak,
- Eksüdatif retina dekolmanında düzelme sağlayarak,
- Ekstravasküler neovasküler yapıları gerileterek
- Tunika vasküloza lentis'de gerileme sağlayarak gösterirler.

Anti VEGF monoterapisi ile araştırmaların çoğu küçük gruplu olgu sunumlarından oluşmaktadır. Günümüzde prospektif, kontrollü, randomize, çok merkezli tek çalışma BEAT-ROP çalışmasıdır. 30 hafta ve altı doğum haftasına sahip, 1500 gr ve altı doğum ağırlığı, zon 1 ve 2'de artı hastalığın eşlik ettiği evre 3 PR olgularını kapsar. Olgular lazer grubu ve intravitreal bevacizumab grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Sonuçlara bakıldığında zon 1 olgularda bevacizumab grubunda %6, lazer grubunda ise %42 oranında ilave tedavi gereksinimi olmuştur. Zon 2 olgularda ise anlamlı fark saptanmamıştır. Mevcut sınırlı sayı ve takip süreli çalışmalarda PR'de anti-VEGF tedavi ile lazerdekine kıyasla yüksek oranda anatomik ve fonksiyonel başarı sağlandığı gösterilmiş olsa bile nöral gelişim aşamasını henüz tamamlayamamış olan yenidoğanda ileri yaşlarda gelişebilecek sistemik sorunların anti-VEGF tedavi ile ilişkilendirilmesi olasılığı medikolegal bir gerçek olarak karşımızdadır. Oftalmologlar bu aşamada;

- Teknik yada optik nedenler ile fotokoagülasyon uygulanamayan olgularda
- Lazer tedavilerine dirençli olduğu bilinen arka kutup tutulumlu agresif PR olgularında anti- VEGF monoterapi olarak,
- Yüksek risk karakterli ve lazer tedavisine dirençli olup aktif neovaskülarizasyon ve eksüdasyon ile seyreden ileri evre PR olgularında,
- Evre 4 A lokalize ekstretilal fibrovasküler traksiyon olgularında vitrektomi öncesi kurtarma tedavisi olarak uygulanması önerilebilir.

Bu konuda çok merkezli ve kontrollü çalışmaların uzun dönem sonuçları beklenmelidir.

2.8.4. Cerrahi Yaklaşım

PR tedavisinin nihai amaçları retina dekolmanı ve retina skarı gelişmesinin önlenmesi ve görme ile ilgili sonuçların optimizasyonun sağlanmasıdır. Eşik ve eşik öncesi PR olan olguların büyük çoğunluğunda retinal ablasyon etkili olmasına rağmen bu gözlerin büyük bir çoğunluğunda retina dekolmanı gelişir. Dekolman sıklıkla geç tanı almış, periferik ablasyonu tamamlanmamış alanlarda veya genellikle zon 1 ve zon 2 başlangıcında süratle ilerleyen gözlerde görülür. PR’de vitreus bulanıklığı veya kanaması bu gözlerde dekolman gelişiminin habercisidir (Coats ve ark., 2005). Dekolman geliştiğinde görme ile ilgili sorun oluşma riski yaşam boyu önemli derecede fazladır. PR’ye bağlı retina dekolmanının önlenmesi için cerrahi hedef ve yöntem dekolman evresine bağlı olarak çeşitlenir.

2.8.4.1. Skleral Çevreleme

Skleral çevreleme akut PR’ye sekonder dekolman tedavisinde tek başına ilk tercih yaklaşım değildir. Sadece regmatojen dekolmanı olan olgularda kullanılmaktadır. Yenidoğanda skleral çevreleme için 240’lık silikon bant ile geniş çevreleme tercihtir. Çevreleme yırtığa yakın yapılır. Sütürler yükseklik sağlamak için üst üste bindirilir. Göz içi basıncı normalize etmek için ön kamaradan 30 gauge iğne ile bir miktar sıvı alınır.

2.8.4.2. Lens Korumalı Cerrahi

Eğer vitreoretinal patolojiye ulaşılabilirse tabi lens arkası vitreus dokusu patolojiden etkilenmemişse lens cerrahide korunabilir. Bu teknik evre 4A ve genellikle evre 4B olgularında tercih edilmektedir. İnfüzyon, ışık kanülü veya pik, vitreus kesici, spatül ve makaslar bu teknikte kullanılırlar. Pars plikatadan girildikten sonra kor vitrektomi yapılır. Diseksiyon sonrası kısmi sıvı-hava değişimi yapılır. Operasyon esnasında retinanın tamamen yatıştırılması hedef değildir. Sklerotomiler kapatıldıktan sonra verilecek gaz ile subretinal sıvının yeri değiştirilebilir. Yapılan çalışmalarda vitrektomiye ek olarak skleral çevreleme yapılmasına gerek yoktur.

2.8.4.3. Lensektomi ve Vitrektomi

Bazı ileri evre PR olgularıda lens ve vitreus dokusu tutulduğu için lensektomi gerekir. Bu durum bazı evre 4B ve çoğu evre 5 dekolman olgularında görülmektedir. Cerrahide tüm kapsül artıkları ile birlikte lensin tamamının çıkarılması önerilmektedir. Anterior yerleşimli membranlar için düşük kesme, yüksek vakum; retinaya yaklaşırken yüksek kesme düşük vakum değerleri kullanılır. Çadır şekilli dekolmanlarda bağlantı

noktası optik sinir sapı olabilir ve bu yüzden hedef bu traksiyonu serbestleştirmek olmalıdır (Shapiro ve ark., 2006). Lazer tedavisine rağmen fibrovasküler proliferasyona ilerleyen agresif zon 1 hastalıkta erken pars plikata vitrektomi ile lensektomi kombinasyonunun sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (Azuma ve ark., 2006).

2.8.4.3. Açık Vitrektomi (Open- Sky)

Bu yaklaşım nadiren gereklidir. Kötü kornea koşulları olan hastalarda gerekli olabilir. Cerraha operasyon için daha fazla hareket alanı sağlar. Bununla birlikte uzamış hipotoni riski vardır. Bu vakalarda korneal yatağın çıkarılması ve tekrar yerine sütüre edilmesi gereklidir. Vitrektomiye yardımcı olmak amacıyla viskodiseksiyon tekniği geliştirilmiştir. Gergin huniyi açmak, membranları diseke etmek amacı viskoelastik maddeler kullanılabilir. Bunun yanında arka vitreus dekolmanı oluşturmak ve hyaloid diseksiyonuna yardımcı olmak amacı ile operasyon öncesi plazmin uygulanması yeni bir umut gibi görünmektedir. Hayvan modellerinde enzimin güvenilirliği kanıtlanmıştır (Hermel ve ark., 2006).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ocak 2007- Ağustos 2014 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Göz Hastalıkları ROP Polikliniğinde ve Çocuk Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde prematüre retinopatisi tarama ve takibi yapılan toplam 1139 bebeğin 223'ü çalışmaya dahil edildi. Haziran 2013 öncesine ait veriler retrospektif bu tarih sonrası veriler prospektif olarak incelendi. Gestasyon yaşı 32 haftadan küçük olan bebekler ile doğumundan postmenstrual 36. haftaya kadar en az 5 haftalık kilo değeri düzenli kayıt altına alınmış, yoğun bakım servisinde 28 gün veya daha fazla yatarak takip edilmiş bebekler çalışma kapsamına alındı.

Prematüre bebeklerin ilk muayeneleri doğum sonrası 4. haftada veya postkonsepsiyonel 31-33. haftalarda ROP Polikliniğinde ve/veya Neonataloji Y.B.Ü'nde hasta başında yapıldı. Muayeneden 30 dakika önce %0.5 siklopentolat, %2.5 fenilefrin ve %1'lik tropikamid damlalarından oluşan karışım 5'er dakika ara ile 3 kez damlatılarak pupillalar genişletildi. %0.5'lik Proparakain hidroklorür kullanılarak topikal anestezi sağlandıktan sonra steril kapak spekulumu takılarak önce ön segment ardından binoküler indirekt oftalmoskop ve 20 D lens ile gerektiğinde skleral depresyon yapılarak fundus muayene edildi. Muayene sırasında tespit edilen bulgular bir nüshası kliniğimiz arşivinde, bir nüshası hasta dosyasında kalacak şekilde ROP formuna kayıt edildi. Tarama protokolü Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Göz Hastalıkları Akademisi ve Amerikan Çocuk Göz Hastalıkları ve Şaşılık Cemiyeti'nin (2006) tarama protokolüne göre belirlendi. Buna göre 32 haftanın altında doğum haftasına sahip ve/veya 1500 gr altında doğan bebekler ile 24 saatten fazla yatarak oksijen tedavisi görmüş, ek risk faktörleri olan 35 hafta altı doğum haftası olan bebekler tarama programına alındı. Tüm PR muayeneleri aynı göz hekimi tarafından gerçekleştirildi. Prematüre retinopatisi klasifikasyonu uluslararası prematüre retinopatisi sınıflama çalışmasına göre (ICROP, 2005), tedavi endikasyonları Prematüre Retinopatisi Erken Tedavi çalışma grubunun (ETROP, 2003) kriterlerine göre belirlendi. ETROP kriterlerine göre tip 1 PR geliştiren bebekler tedavi için sevk edildi.

Prematüre bebeklerin doğumundan taburcu olana kadar haftada iki kez ölçülmüş haftalık kilo değerleri hasta dosyalarından elde edildi. Bebeğin doğumundan postmenstrual 36. haftaya kadar mevcut haftalık kilo değerleri online olarak

kullanılabilen WINROP (Weight, IGF-1, Neonatal Retinopathy of Prematurity) veritabanı sistemine girildi (<https://winrop.com>).



Şekil 10. WINROP online veritabanında postmenstrual 27. haftada kırmızı alarm veren bir hastanın örneği görülmektedir.

WINROP algoritması, daha önce online sistem içerisine yüklenmiş PR geliştirmeyen ve evre 1 PR geliştiren bebeklerin haftalık kilo alım değerlerini baz almaktadır. Kilo değeri girilen her hafta için sistemde normal mevcut bir kilo aralığı değeri bulunmaktadır. Buna güvenli aralık adı verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastanın sisteme eklenen haftalık kilo verisi her bir noktada sistem tarafından hesaplanıp güvenli aralıkta olup olmadığı tespit edilir. Beklenen kilo alımı sistemdeki güvenli aralığın altında kaldığında sistem kırmızı alarm vermektedir. Bunun dışında kalan, haftalık kilo alımları güvenlik aralığı içerisinde dağılan gruba ise yeşil alarm vermektedir. Sonuç olarak WINROP algoritması bebeklerde stres yaratan ve ilgilenen hekimin iş yükünü azaltacak gereksiz muayenelerin önüne geçmek amacı ile tasarlanmış bir sistemdir.

Takipler sırasında bebeklerin cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum kilosu, anne yaşı, annenin kaçınıcı gebeliği olduğu, çoğul gebelik hikayesi, sepsis gelişimi, kan transfüzyonu, intraventriküler hemoraji, surfaktan tedavisi, annede preeklampsii öyküsü, patent duktus arteriosus ve nekrotizan enterokolit'i içeren risk faktörleri kayıt edildi ve bu risk faktörlerinin prematüre retinopatisi gelişimi ile ilişkisi incelendi.

Prematüre retinopatisi insidansını belirleyebilmek amacı bebekler doğum ağırlığı ve doğum haftasına göre gruplandırıldı. Doğum ağırlığına göre ≤ 1000 gr, 1001-1250 gr, 1251-1500 gr ve 1500 gr üstü olmak üzere 4 gruba, doğum haftasına göre 28 hafta altı, 28 hafta ve üzeri olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Oluşturulan alt gruplarda PR sıklığı, PR evrelere göre dağılımı ve tedavi oranları karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde WINROP algoritmasının sensitivite ve spesifitesi değerlendirildi. Bunun yanında sistemin (kırmızı alarm verdiği grupta tip 1 PR geliştiren hasta oranı) pozitif prediktif ve (sistemin kırmızı alarm vermediği grupta tip 1 PR geliştirmeyen hasta oranı) negatif prediktif değerleri hesaplandı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. PR gelişimi açısından bu testlerde anlamlı bulunan bağımsız risk faktörleri kendi aralarında lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Anne yaşı ve gebelik sayısı ile prematüre retinopatisi gelişimi arasında korelasyon hesaplanırken Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edildi. Verilerin analizinde SPSS 15.0 programı kullanıldı.

Tez çalışması için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'nun 27.06.2014 tarihli toplantısında, 2014/695 protokol numarası ile onay alınmıştır. Araştırma protokolü Helsinki Bildiri'sine uygundur.

4. BULGULAR

4.1. Epidemiyoloji ve WINROP algoritması

Çalışmaya 129'u erkek (%57.8), 94'ü (42.2) kız olmak üzere toplam 223 prematüre bebeğin 446 gözü dahil edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Cinsiyete göre bebeklerin dağılımı

Cinsiyet	Bebek sayısı	%
Kız	94	42.2
Erkek	129	57.8
Toplam	223	100

Olguların doğum ağırlıkları 550-2420 gr arasında olup ortalama 1218.43 ± 23.39 gram idi. Bebeklerin gebelik haftaları 23 ile 32 hafta arasında değişmekte olup ortalama 29.38 ± 0.14 hafta olarak tesbit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmadaki tüm bebeklerin doğum ağırlığı ve gebelik haftaları

	n	Ortalama	Standard sapma
Doğum ağırlığı	223	1218.43	23.395
Gebelik haftası	223	29.38	0.140

Doğum ağırlığına göre PR sıklığını belirleyebilmek amacıyla hastalar ≤ 1000 gr. doğanlar, 1001-1250 gram arası doğanlar, 1251-1500 gram arası doğanlar ve >1500 gram doğanlar olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Aynı şekilde gestasyon yaşına göre ≤ 28 hafta doğanlar ve 28 haftadan büyük doğanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bu gruplar ve içerdikleri bebek sayısı tablo 5 ve 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5. Doğum ağırlıklarına göre prematüre bebeklerin dağılımı

Doğum ağırlığı	Bebek sayısı	%
≤ 1000 gram	70	31.4
1001-1250 gram	61	27.4
1251-1500 gram	53	23.8
>1500 gram	39	17.5
Toplam	223	100

Tablo 6. Gestasyon yaşına göre bebeklerin dağılımı

Gestasyon yaşı	Bebek sayısı	%
≤28 hafta	75	33.6
29-32 hafta	148	66.4

Çalışmaya dahil edilen 223 bebeğin 138'inde (%61.9) herhangi bir evrede PR bulunurken, 85 (%38.1) bebekte PR tesbit edilmedi. (Tablo 7).

Tablo 7. Prematüre retinopatisi sıklığı

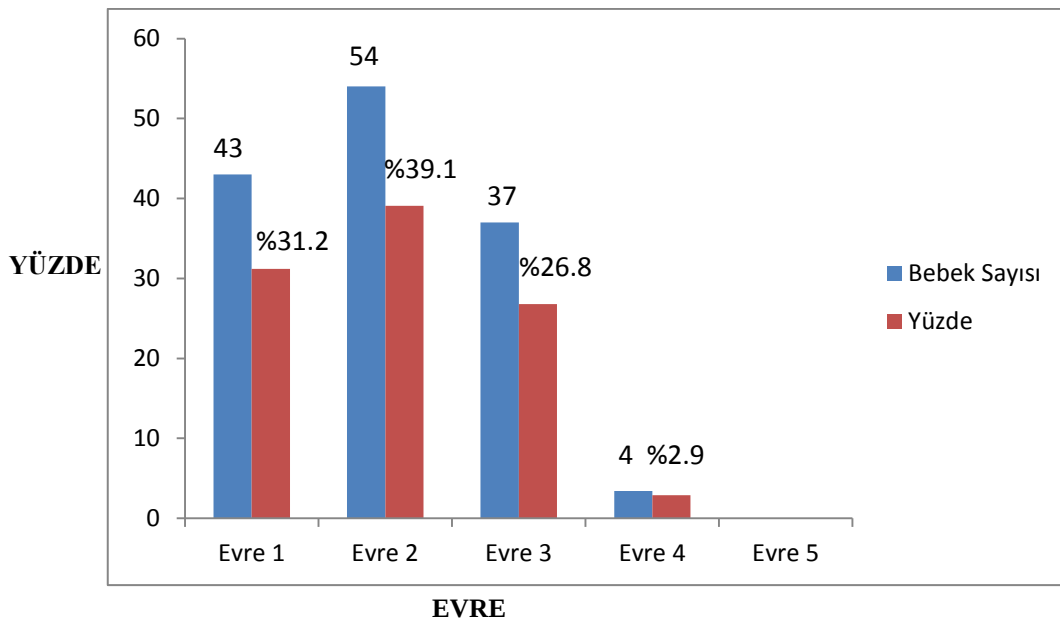
	Hasta sayısı	%
PR olan	138	61.9
PR olmayan	85	38.1
Toplam	223	100

Prematüre retinopatisi gelişen 138 bebeğin 43'ünde (%31.2) evre 1, 54'ünde (%39.1) evre 2, 37'sinde (%26.8) tanesinde evre 3 ve 4'ünde (%2.9) evre 4 mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8. PR gelişen hastaların evrelere göre dağılımı

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Toplam
Bebek sayısı	43	54	37	4	138
%	31.2	39.1	26.8	2.9	100

Şekil 11. PR olan bebeklerin evrelere göre dağılımı



129 erkek hastanın 78'inde (%56.5), 94 kız hastanın 60'ında(%43.5) PR bulunurken PR gelişimi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.609) (Tablo 9).

Tablo 9. Cinsiyete göre PR oranları

	PR olan n(%)	PR olmayan n(%)
Erkek	78	51
Kız	60	34
Toplam	138	85

Çalışma içerisindeki grupların karakteristikleri tablo 10'da gösterilmiştir.

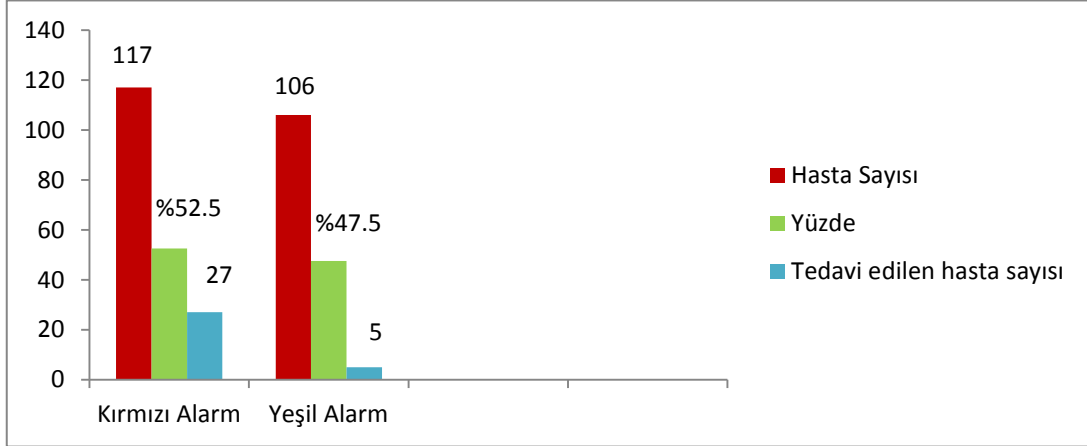
Tablo 10. Çalışmaya katılan prematüre infantların karakteristik özellikleri

Özellikler	Bebek sayısı	PR (-)	PR (+)			
			Evre 1 PR n (%)	Evre 2 PR n (%)	Evre 3 PR n (%)	Evre 4 PR n (%)
Toplam	223	85	43	54	37	4
Cinsiyet						
Erkek	129	51 (%39.5)	30 (%23.3)	30 (%23.3)	15 (%11.6)	3 (%2.3)
Kız	94	34 (%36.2)	13 (%13.8)	24 (% 25.5)	22 (%23.4)	1 (%1.1)
Gestasyonel yaş, Ort.(Aralık). hf	29.3 (23-32)	30.8 (28-32)	29.8 (27-32)	28.3 (25-32)	27.4 (23-32)	26.2 (25-27)
Doğum Ağırlığı Ort.(Aralık).gr	1218 (550-2420)	1437 (830-2420)	1240.4 (780-1660)	1036.8 (660-1850)	990.2 (550-2060)	885.0 (570-1100)
Çoğul gebelik	35	7 (%20)	10 (%28.6)	5 (%14.3)	10 (%28.6)	3 (%8.6)
Sepsis	137	42 (%30.7)	30 (%21.9)	32 (%23.4)	29 (%21.2)	4 (%2.9)
BPD	50	11 (%22.0)	7 (%14.0)	18 (%36.0)	12 (%24.0)	2 (%4.0)
PDA	54	14 (%25.9)	7 (%13.0)	14 (%25.9)	18 (%33.3)	1 (%1.9)
İVK	30	3 (%10.0)	6 (%20.0)	7 (%23.3)	13 (%43.3)	1 (%3.3)
NEK	14	5 (%35.7)	3 (%21.4)	1 (%7.1)	5 (%35.7)	0
Preeklampsi	88	34 (%38.6)	18 (%20.5)	22 (%25.0)	13 (%14.8)	1 (%1.1)
Surfaktan	140	41 (%29.3)	28 (%20.0)	39 (27.9)	28 (%20.0)	4 (%2.9)
RDS	144	46 (%31.9)	25 (%17.4)	40 (%27.8)	29 (%20.1)	4 (%2.8)

4.2. WINROP online veri tabanının sonuçları

Çalışmaya dahil edilen 223 hastanın 106'sında (%47.5) sistem düşük riski temsil eden yeşil alarm verdi. Bunun dışında kalan 117 (%52.5) hastada ise yüksek riski temsil eden kırmızı alarm mevcuttu.

Şekil 12. WINROP hasta grupları ve hasta sayılarının dağılımı



Tablo 11. WINROP sisteminde hastaların alarm seviyesi ile PR evresi, doğum kilosu ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki

	Bebek sayısı	PR(-)	PR (+)				G.Y (Hafta)	D.A (Gram)
			Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4		
Yeşil a.	106	58	24	16	7	1	30.3±1.4	1469±269
Kırmızıa.	117	27	19	38	30	3	28.4±2.1	991±241
Toplam	223	85	43	54	37	4		

GY: Gestasyonel yaş, DA: Doğum ağırlığı

223 hastanın 32 tanesi ETROP kriterlerine göre tip 1 PR kabul edilip tedavi edildi. 9 hasta ise ETROP kriterlerine göre Tip 2 PR kabul edilip tedavisiz izlendi ve bu hastalarda regresyon görüldü.

Tedavi edilen 32 hastanın 27'si (%84.4) kırmızı alarm grubunda, 5 (%15.6) tanesi yeşil alarm grubunda bulunmaktaydı. Sonuç olarak tedavi edilmiş olan 5 hasta yeşil alarm vermesi nedeni ile sistem tarafından yakalanamamış oldu. WINROP online veritabanı sensitivitesi (27/32) %84.3 olarak tesbit edildi. Sistem spesifitesi ise %52.8 olarak bulundu. Bunun yanında sistemin kırmızı alarm verip Tip 1 PR geliştiren

hastaların tüm kırmızı alarm veren hastalara oranını veren pozitif prediktif değeri %23 olarak, sistemin yeşil alarm verip tedavi edilmeyen hastaların tüm yeşil alarm veren hastalara oranını gösteren negatif prediktif değeri ise %95.2 olarak tesbit edildi.

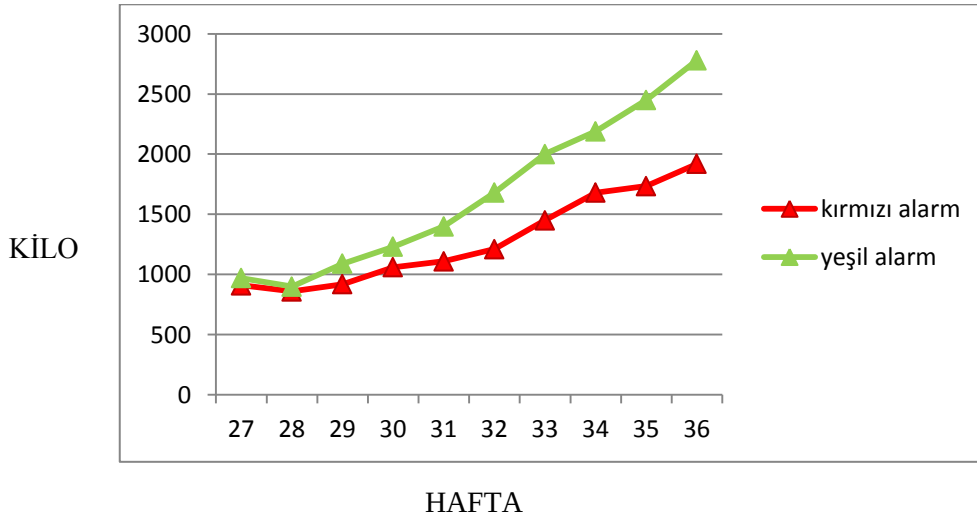
Tablo 12. WINROP sisteminde hastaların dağılımı, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktivite oranları

	Tip 1 PR	Tip 1 dışı PR	Toplam	PP	NP
Yüksek Risk	27	90	117	27/117 (%23)	
Düşük Risk	5	101	106		101/105 (%95.2)
Toplam	32	191	223		
Sensitivite	27/32(%84.3)				
Spesifite	101/191(%52.8)				

NP: Negatif prediktif değer, PP: Pozitif prediktif değer

Sistemin yeşil alarm verdiği grubun ortalama doğum haftası 30.39 ± 1.41 hafta, doğum ağırlığı 1469.34 ± 269.4 olarak bulundu. Kırmızı alarm grubunda ise doğum haftası 28.47 ± 2.18 ve doğum ağırlığı 991.11 ± 241.31 olarak tesbit edildi.

Şekil 13. 27+0 doğum haftasına sahip iki bebeğin haftalık kilo alım eğrisi ve sistemin alarm düzeyi görülmektedir.



Kırmızı alarm grubunda ilk alarm haftası 29.83 ± 3.12 . hafta olarak saptandı. Tedavi edilen hastalara bakıldığında tedavi haftası ortalama 37.59 ± 3.05 'di. İlk alarm ile tedavi arası geçen zaman ortalama olarak 8.59 ± 3.92 (2-15) hafta olarak tesbit edildi. Buna göre WINROP veritabanı tedavi edilecek hastaları ortalama 8.6 hafta öncesinde tahmin etmekteydi. Çalışmaya dahil edilen hastalar geliştirdikleri PR evre ve şiddetlerine göre

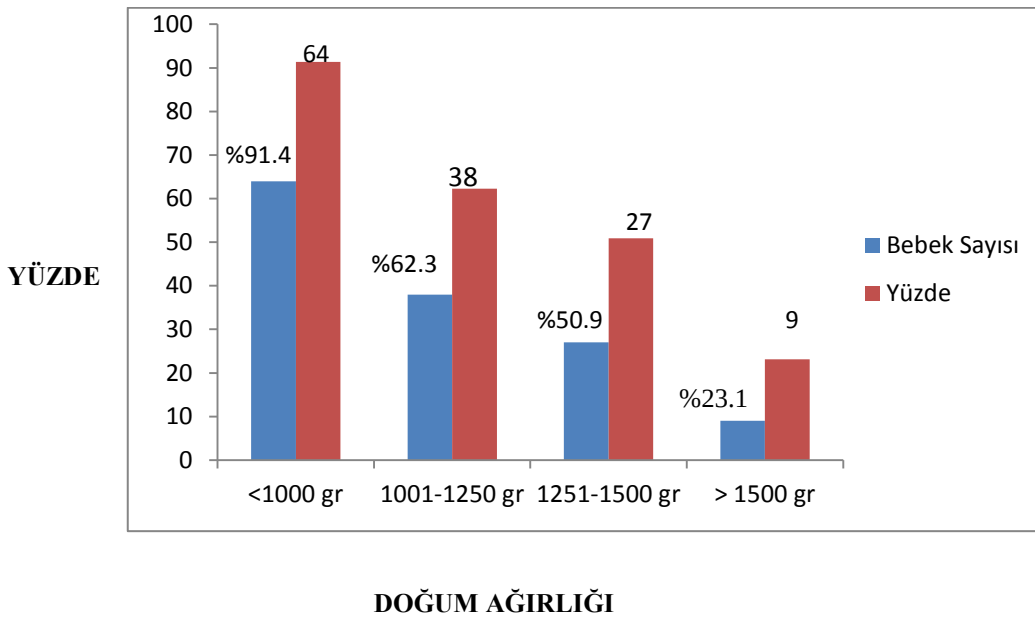
haftada 2 kez ile 3 haftada bir aralığında sıklıklarla muayeneleri yapıldı. Hasta başı ortalama muayene sayısı 6.47 ± 2.53 olarak saptandı. WINROP sistemi, prematüre bebekler için travmatik olan muayene sayısını azaltmak ve PR ile ilgilenen kısıtlı göz hekim grubunun işyükünü azaltmayı amaçlamaktadır. Bu doğrultuda çalışmamıza dahil edilen 223 bebeğin 117 (%52.5) tanesi düzenli muayeneye ihtiyaç duymaktadır. 106 bebeğin muayene ihtiyacının ortadan kalkması toplam muayene sayısının %40 oranında azalmasını beraberinde getirmektedir.

4.3. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi

4.3.1. Doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi değerlendirilmesi

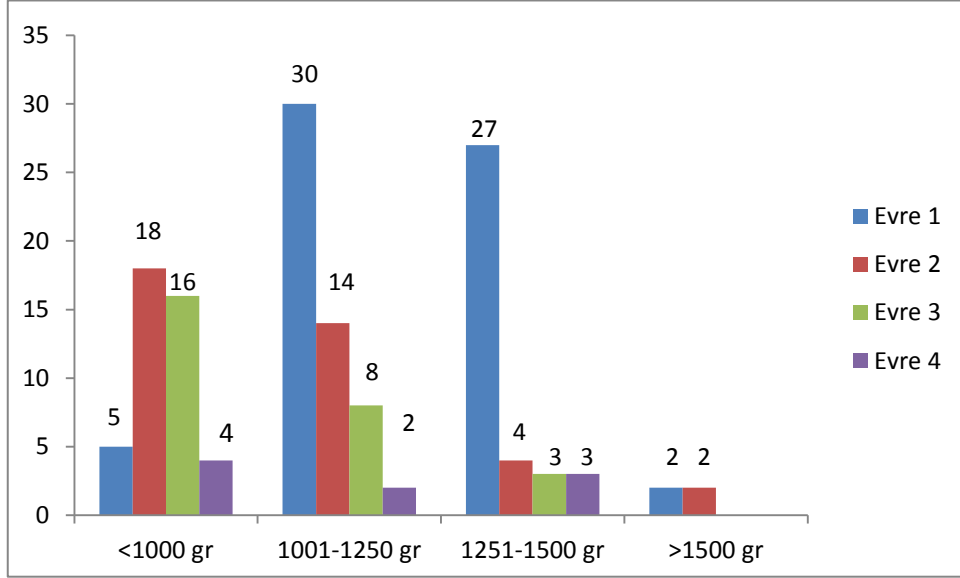
PR gelişen bebeklerde ortalama doğum kilosu 1083.41 ± 24.41 gr iken PR gelişmeyen bebeklerde bu değer 1437.65 ± 35.94 gr olarak tesbit edildi. PR gelişen bebeklerde doğum kilosu istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=.000$). 1000 gr altında 64 (%91.4) bebek, 1001-1250 gr arasında 38 (%62.3) bebek, 1251-1500 gr arasında 27 (%50.9) bebek ve 1500 gr üzerinde 9 (%23.1) bebekte herhangi bir evrede PR tesbit edildi. Ortalama doğum ağırlığı ile PR gelişim sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. Pearson korelasyon analizi yapılarak doğum ağırlığı ile PR görülme sıklığı arasındaki ilişki araştırıldı. Doğum kilosunda azalma ile PR görülme sıklığı arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulundu. ($p=.000$) (Tablo 4.8-4.9).

Şekil 14. Doğum ağırlığına göre PR gelişen bebeklerin dağılımı



Hastalık evresi ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, doğum ağırlığı ile PR şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ($\chi^2=37.879$, $p=.000$).

Şekil 15. Doğum ağırlığı ve evrelere göre bebek dağılımı



Tablo 13. Doğum ağırlığına göre PR'li olguların evrelere göre dağılımı

	Evre 1 n (%)	Evre 2 n (%)	Evre 3 n (%)	Evre 4 n (%)	Toplam
<1000	5 (7.8)	30 (46.9)	27 (42.2)	2 (3.1)	64
1001-1250	18 (47.4)	14 (36.8)	4 (10.5)	2 (5.3)	38
1251-1500	16 (59.3)	8 (29.6)	3 (11.1)	0	27
>1500	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (33.3)	0	9
Toplam	43	54	37	4	

PR'si olup tedavi edilen grupta doğum kilo ortalaması 955.94 ± 345.887 gr iken, tedavi gerektirmeyen takip grubunun doğum ağırlığı ortalaması 1121.89 ± 256.018 gr olarak bulundu ve arada istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=.000$).

Tablo 14. PR'si olup tedavi edilen ve tedavi gerektirmeyen grupların doğum kilolarına göre dağılımı

	Takip grubu n (%)	Tedavi edilen grup n (%)
<1000 gr	40 (37.7)	24 (75)
1001-1250	33 (31.1)	5 (15.6)
1251-1500	26 (24.5)	1 (3.1)
>1500	7 (6.6)	2 (6.3)
Toplam	106	32 (100)

4.3.2. Gebelik haftasına göre PR gelişiminin değerlendirilmesi

Gestasyon yaşına göre bebekler 28 hafta ve altı, 28 hafta üzeri olmak üzere iki grupta incelendi. 28 hafta ve altında doğan 75 bebekten 69'unda (%92), 28 hafta üzerinde doğan 148 bebeğin 69'unda (%46.6) PR geliştiği izlendi (Tablo 4.7). PR gelişen bebeklerde ortalama doğum haftası 28.51 ± 0.71 iken PR gelişmeyenlerde 30.80 ± 0.18 idi ve PR gelişen bebeklerde doğum haftası anlamlı olarak düşük bulundu ($p=.000$) (Tablo 14)

Tablo 15. Gebelik haftasına göre PR dağılımı

Gebelik hf.	PR var n (%)	PR yok n (%)	Toplam n (%)
≤ 28 hf.	69 (92)	6 (8)	75 (100)
>28 hf.	69 (46.6)	79 (53.4)	148 (100)
Toplam	138 (61.9)	85 (38.1)	223 (100)

Hf: Hafta

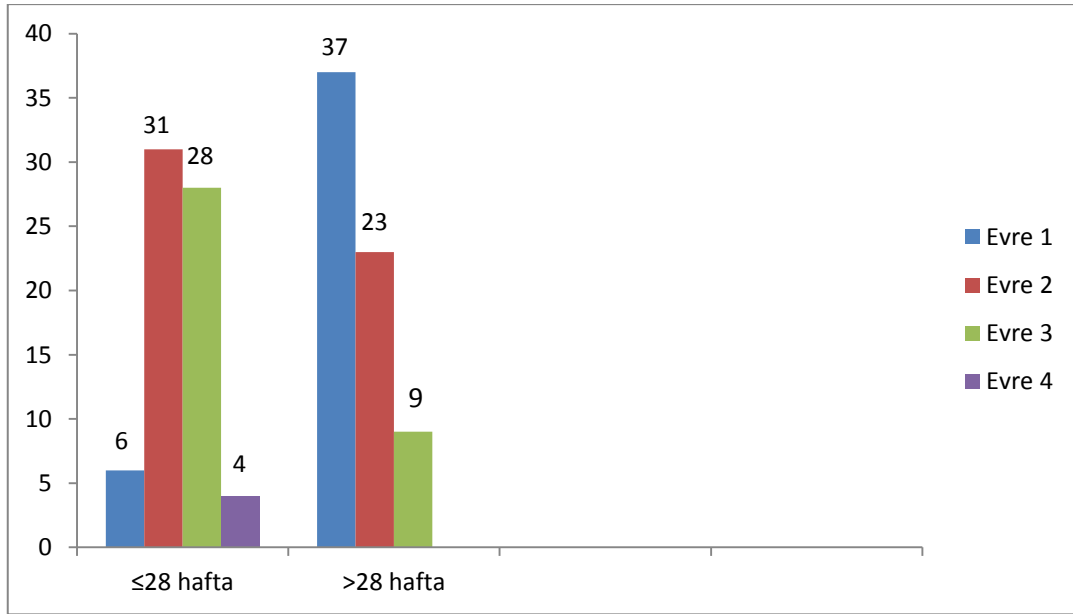
Pearson ki-kare testi ile yapılan istatistik analiz sonucunda PR görülme sıklığı ile doğum haftası arasında anlamlı ilişki bulundu ($\chi^2=43.454$, $p=.000$). Bebeklerin doğum haftası arttıkça PR görülme sıklığının azaldığı görüldü. Bunun yanında gebelik haftası ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($\chi^2=37.291$, $p=.000$). Düşük doğum haftasına sahip bebeklerde daha şiddetli PR geliştiği tesbit edildi (Tablo 15).

Tablo 16. Doğum haftası ile PR şiddeti arasındaki ilişkinin dağılımı

	Evre 1 n (%)	Evre 2 n (%)	Evre 3 n (%)	Evre 4 n (%)
≤28 hf	6 (8.7)	31 (44.9)	28 (40.6)	4 (5.8)
>28 hf	37 (53.6)	23 (33.3)	9 (13)	0

Hf: Hafta

Şekil 16. Gebelik haftası ile PR evresi dağılımı



PR'si olup takip edilen grup ile tedavi edilen grup doğum haftası açısından incelendi, takip grubunda 28.98 ± 0.172 hafta, tedavi grubunda 26.94 ± 0.359 hafta olarak bulundu. İstatiksel analizde tedavi edilen grupta anlamlı olarak doğum haftası düşük bulundu ($p=0.000$). Tedavi edilen 32 hastanın 28'i (%87.5) 28 hafta ve altı doğum haftasına sahipken sadece 4 (%12.5) hasta 28 haftadan büyük doğum haftasına sahipti (Tablo 16). 28 haftanın altında doğum haftasına sahip bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 937.07 ± 229.0 gr iken 28 hafta ve üzeri bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1361.01 ± 311.5 gr olarak tespit edildi. 28 hafta altında doğup PR'si olan bebekler ile PR'si olmayan bebekler ortalama doğum ağırlıkları açısından karşılaştırıldıklarında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.135$).

Tablo 17. PR'si olup tedavi ve takip gruplarında doğum haftası dağılımı

	Takip grubu n (%)	Tedavi grubu n (%)	Toplam
≤28 hafta	41 (59.4)	28 (40.6)	69
>28 hafta	65 (94.2)	4 (5.8)	69
Toplam	106	32	138

4.3.3. Çoğul gebeliğin PR üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Takip edilen 223 bebeğin 35'inde (%15.7) çoğul gebelik hikayesi mevcuttu. İkiz eşi 35 bebeğin 28 tanesinde (%90) PR tesbit edilirken tek doğan 188 bebeğin 110'unda (%58.5) PR tesbit edildi (Tablo 17).

Tablo 18. Çoğul gebelik ve PR ilişkisinin dağılımı

	PR (+)	PR (-)	Toplam
Çoğul gebelik	28 (%90)	7 (%20)	35
Tek doğum	110 (%58.5)	78 (%41.5)	188
Toplam	138 (%100)	85 (%100)	223

PR (+): Prematüre retinopatisi gelişen, PR(-): Prematüre retinopatisi gelişmeyen

Çoğul gebelik ve PR arasındaki ilişki Pearson ki-kare testi ile değerlendirildiğinde aralarında anlamlı ilişki tesbit edilmiştir ($\chi^2=5.777$, $p=0.016$). İkiz eşi olup PR geliştiren hastaların ortalama doğum kilosu 1084.6 ± 53.7 gr, PR'si olmayan hastaların ortalama doğum kilosu 1415.7 ± 140.2 gr olarak tespit edildi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.014$). İki grup doğum haftaları açısından karşılaştırıldığında PR olan grupta doğum haftası ortalama 28.25 ± 0.43 hf, PR olmayan grupta ise 29.71 ± 0.64 hf idi. İki grup verileri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.079$).

4.3.4. Patent duktus arteriozusun PR üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Takip edilen 223 bebeğin 54'ünde PDA tesbit edildi. PDA tesbit edilen 54 bebeğin 40'ünde (%74.1) PR gelişirken PDA'sı olmayan 169 bebeğin 98'inde (%58.0) PR gelişti (Tablo 18).

Tablo 19. PDA ve PR ilişkisinin dağılımı

	PR (+)	PR (-)	Toplam
PDA (+)	40 (%74.1)	14 (%25.9)	54
PDA (-)	98 (%58.0)	71 (%42.0)	169
Toplam	138 (%100)	85 (%100)	223

PR (+): Prematüre retinopatisi gelişen, PR(-): Prematüre retinopatisi gelişmeyen

İstatiksel analizde PDA ile PR arasında anlamlı ilişki olduğu PDA'sı olan bebeklerde PR sıklığının arttığı gözlemlendi ($\chi^2=4.489$, $p=.000$). PDA'sı olan hastalar içerisinde PR geliştiren bebeklerin ortalama doğum kilosu 965.7 ± 41.5 gr, PR'si olmayan bebeklerin doğum kilosu 1346.4 ± 84.7 gr olarak bulundu. İki grup arasında istatiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=.000$). Aynı gruplar doğum haftaları açısından incelendiğinde PR'si olan grupta ortalama doğum haftası 27.3 ± 0.29 , PR'si olmayan grupta 30.0 ± 0.33 hf olarak bulundu. Doğum kilosuna benzer şekilde doğum haftası da istatiksel açıdan iki grup arasında farklı tespit edildi ($p=.000$).

4.3.5. Bronkopulmoner Displazi ve PR birlikteliğinin değerlendirilmesi

BPD' si olan 50 bebeğin 39'unda PR gelişirken BPD olmayan 173 hastanın 99'unda PR geliştiği tesbit edildi. Pearson ki-kare testi ile yapılan istatiksel analizde BPD mevcudiyetinin PR gelişim sıklığını arttırdığı görüldü ($\chi^2=7.097$, $p=0.008$) (Tablo 19).

Tablo 20. Bronkopulmoner Displazi ve PR ilişkisinin dağılımı

	PR (+)	PR (-)	Toplam
BPD (+)	39 (%78.0)	11 (%22.0)	50
BPD (-)	99 (%57.2)	74 (%42.8)	173
Toplam	138 (%100)	85 (%100)	223

PR (+): Prematüre retinopatisi gelişen, PR(-): Prematüre retinopatisi gelişmeyen

BPD olup PR geliştiren bebeklerin ortalama doğum kilosu 915.3 ± 28.3 gr, PR geliştirmeyen bebeklerin ise 1317.2 ± 97.7 gr idi. İki grup arası fark istatiksel anlamlı olarak bulundu ($p=0.002$). Aynı gruplar doğum haftası açısından karşılaştırıldığında benzer şekilde istatiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=.000$).

4.3.6. Sepsis ve PR birlikteliğinin değerlendirilmesi

223 takipli bebeğin 137'sinde (% 61.4) sepsis gelişti. Sepsisi olan 137 hastanın 95 (%69.3) tanesinde herhangi bir evre PR mevcuttu. Sepsis olmayan 86 hastanın ise 43 (%50) tanesinde PR görüldü (Tablo 20).

Tablo 21. Sepsis ve PR ilişkisinin dağılımı

	PR (+)	PR (-)	Toplam
Sepsis (+)	40 (%74.1)	14 (%25.9)	54
Sepsis (-)	98 (%58.0)	71 (%42.0)	169
Toplam	138 (%100)	85 (%100)	223

PR (+): Prematüre retinopatisi gelişen, PR(-): Prematüre retinopatisi gelişmeyen

Pearson ki-kare testi ile yapılan istatistik analizde sepsis mevcudiyeti ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=8.381$, $p= 0.004$). Sepsis ve beraberinde PR'si olan bebeklerin ortalama doğum kilosu 1060.0 ± 30.8 gr, PR'si olmayan bebeklerin ise ortalama 1384.2 ± 50.5 gr idi. Yapılan istatistiksel analizde iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=.000$). İki grup ortalama doğum haftaları açısından karşılaştırıldı. Sepsis ve PR'si olan grupta doğum haftası ortalama 28.4 ± 0.2 hf, PR olmayan grupta 30.7 ± 0.2 hf idi. Doğum haftaları arası fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=.000$).

4.3.7. Maternal Preeklampsi/Eklampsi ile PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 223 bebeğin 88 (%39.5) tanesinde maternal eklampsi/preeklampsi hikayesi mevcuttu. 88 bebeğin 54 (%61.4) tanesinde PR saptanırken 34 (%38.6) tanesinde PR görülmedi. Maternal eklampsi/preeklampsi öyküsü olmayan 135 (%60.5) bebeğin ise 84'ünde (% 62.2) PR tesbit edildi (Tablo 21).

Tablo 22. Preeklampsi/ Eklampsi ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı

	PR (+)	PR (-)	Toplam
Preeklampsi (+)	54 (%61.4)	34 (%38.6)	88
Preeklampsi (-)	84 (%62.2)	54 (%37.8)	169
Toplam	138 (%100)	85 (%100)	223

PR (+): Prematüre retinopatisi gelişen, PR(-): Prematüre retinopatisi gelişmeyen

İstatistik analizde maternal preeklampsi/eklampsi mevcudiyeti ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($\chi^2=0.017$, $p= 0.897$).

4.3.8. Surfaktan kullanımı ile PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Surfaktan gebeliğin son döneminde depolanan prematüre bebeklerde bu nedenle eksik olan bir maddedir. Solunum sıkıntısı ve RDS gibi durumlarda surfaktan desteği yapılmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 140 (%62.8) bebeğe surfaktan verilmiş olup bu grubun 99 (%70.7) tanesinde PR gelişmiş iken, surfaktan verilmeyen 83 bebeğin 39'unda (%47.0) PR geliştiği gözlemlenmiştir. İstatiksel analiz sonucuna göre surfaktan kullanımı PR gelişim sıklığını arttırmaktadır ($\chi^2=12.436$, $p=.000$) (Tablo 22).

Tablo 23. Surfaktan kullanımı ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı

	PR (+)	PR (-)	Toplam
Surfaktan verilen	99 (%70.7)	41 (%29.3)	140 (%62.8)
Surfaktan verilmeyen	39 (%47.0)	44 (%53.0)	83 (%38.2)
Toplam	138 (%100)	85 (%100)	223

PR (+): Prematüre retinopatisi gelişen, PR(-): Prematüre retinopatisi gelişmeyen

Surfaktan kullanılan hastalar içerisinde PR geliştiren bebeklerin ortalama doğum kilosu 1052.5 ± 29.7 gr, PR'si olmayan bebeklerin doğum kilosu 1447.0 ± 54.8 gr olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=.000$). Aynı gruplar doğum haftaları açısından incelendiğinde PR'si olan grupta ortalama doğum haftası 28.3 ± 0.20 , PR'si olmayan grupta 30.4 ± 0.19 hf olarak bulundu. Doğum kiloları iki grup arasında istatistiksel anlamlı olacak şekilde farklı bulundu ($p=.000$).

4.3.9. Respiratuvar Distress sendromu ile PR ilişkisinin değerlendirilmesi

Takip edilen 223 bebeğin 144'üne (%64.6) RDS tanısı konmuştur. 144 bebeğin 98 (%68.1) tanesinde PR gelişirken RDS gelişmeyen 79 (%35.4) bebeğin 40 (%50.6) tanesinde PR gelişmiştir. RDS ile surfaktan kullanımının sıkı birlikteliği benzer rakamsal sonuçları doğurmuş surfaktan kullanımında olduğu gibi RDS tanısı konmuş bebeklerde PR görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak bulunmuştur ($\chi^2=6.565$, $p=0.010$) (Tablo 23)

Tablo 24. Respiratuvar Distress sendromu ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı

	PR (+)	PR (-)	Toplam
RDS (+)	54 (%61.4)	34 (%38.6)	88
RDS (-)	84 (%62.2)	54 (%37.8)	169
Toplam	138 (%100)	85 (%100)	223

. PR (+): Prematüre retinopatisi gelişen, PR(-): Prematüre retinopatisi gelişmeyen

RDS ve beraberinde PR'si olan bebeklerin ortalama doğum kilosu 1051.4±29.3 gr, PR'si olmayan bebeklerin ise 1446±52.8 gr idi. İki grup doğum kiloları istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı fark bulundu ($p=.000$). Doğum haftaları incelendiğinde RDS ve PR olan grupta ortalama 28.24±0.2 hf, PR olmayan grupta 30.4±0.1 hf idi. İstatistiksel analizde aradaki fark anlamlı bulundu ($p=.000$).

4.3.10. Nekrotizan enterokolit PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

223 hastanın 14'ü (%6.3) nekrotizan enterokolit tanısı almıştır. 14 hastanın 9'unda PR gelişmiş olup istatistiksel olarak NEK ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($\chi^2=0.037$, $p=0.848$) (Tablo 24).

Tablo 25. Nekrotizan enterokolit ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı

	PR (+)	PR (-)	Toplam
NEK (+)	9 (%6.5)	5 (%5.9)	14
NEK (-)	129 (%93.5)	80 (%94.1)	209
Toplam	138 (%100)	85 (%100)	223

PR (+): Prematüre retinopatisi gelişen, PR(-): Prematüre retinopatisi gelişmeyen

4.3.11. Eritrosit süspansiyonu kullanımı ile PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

223 hastanın 164 (%73.5) tanesine çeşitli sebepler ile eritrosit süspansiyonu transfüze (ESR) edilmiş, 164 hastanın 114'ünde (%69.5) PR gelişimi izlenmiştir. Transfüzyon yapılmayan 59 hastanın ise 24'ünde PR gelişmiş olup eritrosit süspansiyonu ile PR gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($\chi^2=15.294$, $p=.000$) (Tablo 25). Eritrosit süspansiyonu replasman hikayesi beraberinde PR geliştiren hastaların ortalama doğum kilosu 1042.8±25.3 gr, PR'si olmayan hastaların ortalama doğum kilosu 1389.2±51.4 gr olarak tespit edildi ve iki grup arasında istatistiksel

anlamli ilişki bulundu ($p=0.001$). İki grup doğum haftaları açısından karşılaştırıldığında PR olan grupta doğum haftası ortalama 28.23 ± 0.17 hf, PR olmayan grupta ise 30.6 ± 0.17 hf idi. İki grup verileri arasında istatiksels anlamli fark bulundu ($p=.000$).

Tablo 26. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı

	PR (+)	PR (-)	Toplam
ESR (+)	54 (%61.4)	34 (%38.6)	88
ESR (-)	84 (%62.2)	54 (%37.8)	169
Toplam	138 (%100)	85 (%100)	223

PR (+): Prematüre retinopatisi gelişen, PR(-): Prematüre retinopatisi gelişmeyen

4.3.12. İntraventriküler hemorajinin PR üzerine etkisinin değerlendirilmesi

223 takipli bebeğin 30 (%13.5) tanesinde intraventriküler hemoraji (İVH) gelişti. Hemoraji gelişen 30 bebekten 27'sinde (%90) herhangi bir evrede PR mevcuttu. Hemoraji gelişmeyen 193 bebeğin ise 111 (%57.5) tanesinde PR mevcuttu (Tablo 26).

Tablo 27. İVH ile PR arasındaki ilişkinin dağılımı

	PR (+)	PR (-)	Toplam
İVH (+)	27 (%90.0)	3 (%10.0)	30
İVH (-)	111 (%57.5)	82 (%42.5)	193
Toplam	138 (%100)	85 (%100)	223

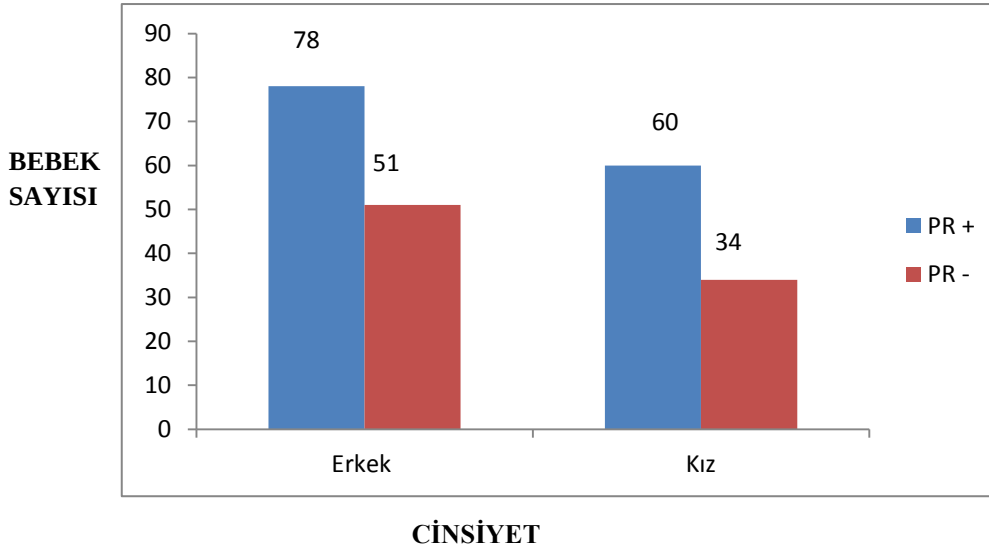
PR (+): Prematüre retinopatisi gelişen, PR(-): Prematüre retinopatisi gelişmeyen

İstatiksels analiz sonucunda intraventriküler hemoraji olan bebeklerde PR gelişim sıklığının anlamli olarak arttığı tesbit edildi ($\chi^2=11.617$, $p=0.001$). İntraventriküler hemoraji ve beraberinde PR olan bebeklerin ortalama doğum kilosu 1058.9 ± 59.0 gr, PR'si olmayan bebeklerin 1773.3 ± 101.7 gr idi. Doğum kiloları arasındaki fark istatiksels olarak anlamli bulunmadı ($p=0.012$). İki grup ortalama doğum haftaları açısından karşılaştırıldı. İntravetriküler kanamaya PR eşlik eden grupta ortalama doğum haftası 27.70 ± 0.3 hf, PR eşlik etmeyen grupta 31.3 ± 0.3 hf idi. İstatiksels analiz sonucunda iki grup arasında anlamli fark bulunmadı ($p=0.08$).

4.3.13. Cinsiyet, anne yaşı ve gebelik sayısının PR gelişimi üzerindeki etkisi

Çalışmaya dahil edilen 223 bebeğin 129'u erkek (%57.8), 94'ü kızdı. 129 erkek hastanın 78'inde (%60.5) herhangi bir evrede PR gelişirken 94 kız hastanın 60'ında (%63.8) PR gelişti.

Şekil 17. PR ile cinsiyet ilişkisinin dağılımı



Pearson ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda cinsiyetin PR üzerine etkisi olmadığı tesbit edildi ($\chi^2=0.261$, $p=0.609$). PR geliştiren ve geliştirmeyen bebekler anne yaşı açısından karşılaştırıldı. PR geliştiren bebeklerde anne yaşı 29.34 ± 6.263 , PR gelişmeyen bebeklerde anne yaşı 29.79 ± 6.073 olarak tesbit edildi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.601$). Anne yaşı ile PR gelişimi arasında ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlı fark çıkmasada anne yaşı ile PR gelişimi arasında düşük-orta düzeyde negatif korelasyon mevcuttu ($p=0.597$). Buna göre anne yaşı azaldıkça PR gelişim sıklığında artış görüldü.

PR olan ve olmayan grup kaçınıcı gebelik olduğu açısından karşılaştırıldı. PR olan grupta bebekler ortalama 2.30 ± 1.642 , gebelik iken PR olmayan grupta 2.45 ± 1.946 gebelik olarak tesbit edildi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.579$). Doğum sayısı ile PR gelişimi arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi, anne yaşına benzer şekilde doğum sayısı ile düşük-orta düzeyde negatif korelasyon mevcuttu ($p=0.580$) (Tablo 27).

Tablo 28. Anne yaşı ve gebelik sayısının PR üzerindeki etkisinin dağılımı

	PR olan	PR olmayan	P değeri
Anne yaşı ortalama	29.34±6.263	29.79±6.073	0.601
Gebelik sayısı ortalama	2.30±1.642	2.45±1.946	0.579

Tablo 29. Risk faktörlerinin tek değişkenli analizi

Risk faktörleri	Olasılıklar oranı	P değeri
Gebelik haftası	43.454	.000
Doğum ağırlığı	53.498	.000
Cinsiyet	0.261	0.609
Çoğul gebelik	5.777	0.016
PDA	4.489	000
BPD	7.097	0.008
Sepsis	8.381	0.004
Preeklampsi/Eklampsi	0.017	0.897
Surfaktan kullanımı	12.436	.000
RDS	6.565	0.010
NEK	0.037	0.848
İVH	11.617	0.001
ESR	15.294	.000

PR gelişimi bağımlı değişken, tek değişkenli analizlerde anlamlılık elde edilen risk faktörleri bağımsız değişken olacak şekilde çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı ve PR gelişimini esas olarak etkileyen faktörler elde edildi. Tek değişkenli analizde anlamlı olmayan maternal preeklampsi/eklampsi hikayesi ile nekrotizan enterokolit analize dahil edilmedi. Bunun yanında surfaktan kullanım sebeplerinden birinin RDS olması nedeni ile surfaktan kullanımı da analize dahil edilmedi. Lojistik regresyon analizinde küçük doğum haftası ($p=.000$), düşük doğum ağırlığı ($p=0.002$) ve intraventriküler hemoraji ($p=0.018$) PR'ye yol açan en önemli faktörler olarak saptandı.

Tablo 30. Risk faktörlerinin çok değişkenli regresyon analizi

Risk faktörleri	Olabilirlik Oranı	Güvenlik aralığı		P değeri
		En düşük	En yüksek	
Doğum haftası	18.586	0.377	0.694	.000
Doğum kilosu	9.222	0.996	0.999	0.002
Çoğul gebelik	1.483	0.172	1.508	0.223
PDA	0.730	0.573	4.140	0.393
BPD	2.095	0,744	7,157	0.148
SEPSİS	0.968	0,337	1,434	0.325
İVH	5.566	0,027	0,716	0.018
ESR	0.112	0,379	1,989	0.738
RDS	0.930	0,321	1,472	0.335

4.4. Tedavi edilen prematüre bebeklerin epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Çalışmaya dahil edilen 223 bebeğin 32 (%14.3) tanesine tedavi uygulandı.

Hastalar ETROP tedavi protokolüne göre tanı konduktan sonraki 72 saat içerisinde ileri merkeze yönlendirildi ve tedavi sonrası yenidoğan servisimizde takiplerine devam edildi.

Tedavi edilen bebeklerin doğum haftası 23-32 hafta arasında olup ortalama 26.24 ± 2.03 olarak tesbit edildi. Doğum ağırlığı ortalaması 955.94 ± 345 gr idi. Tedavi edilen hastaların özellikleri tablo 30'da sunulmuştur.

Tablo 31. Tedavi edilen bebeklerin demografik özellikleri

Doğum Ağırlığı (ort$\pm$SD, gr)	955.94 $\pm$ 345.8 (550-2040)
Doğum Haftası (ort$\pm$SD, hf)	26.24 $\pm$ 2.0 (23-32)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	13 (40.6)
Kız	19 (59.4)

Tedavi edilen bebeklerin doğum ağırlıklarına göre dağılımı tablo 31'de özetlenmiştir.

Tablo 32. Tedavi edilen bebeklerin doğum ağırlığına göre dağılımı

Doğum ağırlığı	Tedavi edilen bebek sayısı	%
≤ 1000 gram	24	75.0
1001-1250 gram	5	15.6
1251-1500 gram	1	3.1
>1500 gram	2	6.2
Toplam	32	100

Tedavi gerektiren bebeklerde doğum ağırlığının tedavi gereksinimi üzerine etkisi araştırıldı. Buna göre doğum ağırlığı azaldıkça PR için tedavi sıklığı artmaktaydı ($\chi^2=33.911$, $p=.000$). Aynı şekilde doğum haftası azaldıkça PR için tedavi edilme sıklığının arttığı tespit edildi ($\chi^2=48.570$, $p=.000$). Cinsiyet ile tedavi gereksinimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($\chi^2=3.045$, $p=0.081$). Tedavi edilen bebeklerde tüm risk faktörleri değerlendirildi.

Tablo 33. Tedavi edilen hastalarda risk faktörlerinin tek değişkenli analizi

Risk faktörleri	Olasılıklar oranı	P değeri
Cinsiyet	3.045	0.081
Çoğul gebelik	17.549	.000
PDA	20.893	.000
BPD	7.117	0.008
Sepsis	8.299	0.004
Preeklampsi/Eklampsi	1.055	0.304
Surfaktan kullanımı	5.454	0.020
RDS	4.542	0.033
NEK	5.548	0.34
İVH	18.556	.000
ESR	5.603	0.018

PR'si olmayan ile herhangi bir evrede PR olan hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında sadece maternal preeklampsi öyküsü ile nekrotizan enterokolit açısından anlamlı bir ilişki bulunmamış, diğer tüm risk faktörleri arasında istatistiksel anlamlı fark çıkmıştı. Tedavi edilen grupta risk faktörleri değerlendirildiğinde herhangi bir evrede PR olan gruptan farklı olarak nekrotizan enterokolit anlamlı olarak tesbit edildi fakat aynı fark preeklampitik anne öyküsünde saptanmadı. PR gelişip tedavi edilen grup ile tedavi edilmeyen grup doğum ağırlığı ve haftası açısından karşılaştırıldı. Tedavi edilen grupta doğum kilosu ($x^2=15.266$, $p=0.002$) ve doğum haftası ($x^2=23.434$, $p=.000$) anlamlı olarak düşük bulundu. Bunun dışında aynı gruplar arasında çoğul gebelik ($x^2=10.652$, $p=.001$), patent duktus arteriosus ($x^2=15.045$, $p=.000$), sepsis ($x^2=4.687$, $p=.030$), intraventriküler hemoraji ($x^2=8.515$, $p=.004$), nekrotizan enterokolit ($x^2=5.663$, $p=.0017$) açısından istatistiksel olarak fark bulunurken, bronkopulmoner displazi ($x^2=3.141$, $p=.076$), preklampsi öyküsü ($x^2=1080$, $p=.0297$), surfaktan kullanımı ($x^2=1.859$, $p=0.173$), eritrosit kullanımı ($x^2=1.863$, $p=0.172$) ve RDS ($x^2=2.120$, $p=0.145$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Tedavi edilen grupta gerçek risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi yapıldı. RDS ile ilişkisi nedeni ile surfaktan tedavisi ve istatistiksel anlamlı fark bulunmayan preeklampsi öyküsü ile cinsiyet analize dahil edilmedi.

Tablo 34. Tedavi edilen hastalarda risk faktörlerinin çok değişkenli regresyon analizi

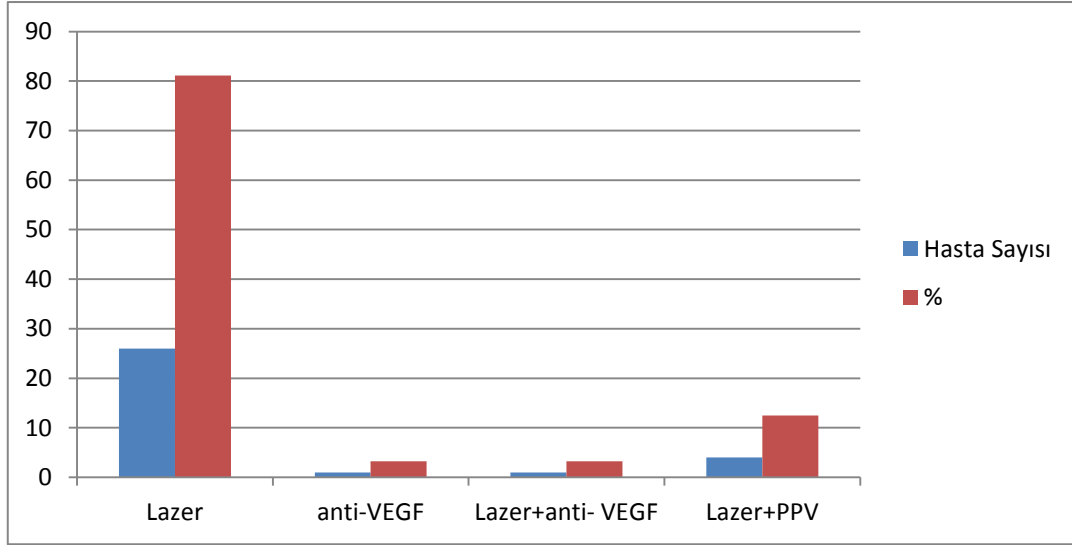
Risk faktörleri	Olabilirlik Oranı	Güvenlik aralığı		P değeri
		En düşük	En yüksek	
Doğum haftası	12.301	0.335	0.734	.000
Doğum kilosu	0.499	0.998	1.003	0.048
Çoğul gebelik	4.297	0.076	0.930	0.038
PDA	5.348	0.096	0.824	0.21
BPD	0.92	0,383	3.702	0.762
SEPSİS	3.177	0,096	1,118	0.75
İVH	4.902	0,075	4.496	0.027
ESR	0.32	165	0.854	0.738
RDS	0.197	0,186	1,571	0.859
NEK	2.152	0.043	2.892	0.142

İstatiksel analiz sonucunda tedavi grubu için gerçek risk faktörleri düşük doğum haftası ve ağırlığı, çoğul gebelik, intraventriküler kanama olarak tesbit edildi.

Anne yaşı ve doğum sırası ile tedavi gereksinimi arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Tedavi gereksinimi, anne yaşı ile negatif korelasyon ($r = -0.023$, $p = 0.786$), gebelik sayısı ile ise pozitif korelasyon göstermekte idi ($r = 0.037$, $p = 0.669$). Buna göre anne yaşı azaldıkça ve gebelik sayısı arttıkça tedavi gereksiniminin daha fazla olduğu görüldü fakat istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Tedavi edilen bebeklerin 28 tanesinde (%87.5) evre 3, 4 tanesinde (%12.5) evre 4 mevcuttu. Tüm tedavi edilen bebeklerde farklı derecelerde de olsa plus hastalığı vardı. Bunun dışında plus'ı olmayan veya preplus olup beraberinde evre 3'ü olan 9 hastaya tedavi yapılmadı ve bu hastalarda spontan regresyon izlendi. Evre 3 olan 26 hastaya primer tedavi olarak lazer fotokoagülasyon, 1 hastaya önce lazer fotokoagülasyon ardından anti VEGF ilaç enjeksiyonu, 1 hastaya da primer tedavi olarak yalnızca anti-VEGF tedavisi uygulandı. Sadece 1 hastaya ikinci kez lazer tedavisi gerekti.

Şekil 18. Uygulanan tedavilerin dağılımı



Evre 4'e ilerleyen 4 hastaya önce lazer fotokoagülasyon uygulanmış olup progresyon göstermesi sonucu vitrektomi+silikon enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastalara uygulanan tedavilerin ortalama olarak haftası 37.68 ± 2.878 (30-42 hft.) idi. En erken tedavi 23 haftalık doğan bir bebeğe postmenstrual 30. haftada her iki gözüne lazer tedavisi olacak şekilde uygulandı ve aynı bebek sistemik problemleri nedeni ile postmenstrual 45. haftada ex oldu.

5. TARTIŞMA

Retinal vasküler gelişim gestasyonel 15. haftada başlamakta, nazal retinada 32-36, temporal retinada ise 40. gestasyonel haftada tamamlanmaktadır. Retinopati riskli prematürelde en önemli sorunlardan biridir ve potansiyel olarak kalıcı görme kaybı ve körlüğe neden olabilen ancak uygun ve zamanında yapılan tarama ve tedavi ile önlenebilen bir hastalıktır. American Academy of Pediatrics, Academy of Ophthalmology kriterlerine göre 1500 gr ve altında veya 30 haftadan erken doğumlarda veya 1500 gramın üzerinde olup, risklerin eşlik ettiği durumlarda PR yönünden rutin tarama uygulanmasını önermektedir. Tarama doğumdan sonraki 4-6. haftada veya postkonsepsiyonel 31-33. haftada yapılmaktadır.

Ülkemizde prematüre doğum oranlarındaki artışa ve yenidoğan bakımındaki ilerlemelere bağlı olarak düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam şansları arttıysa da bu durum uzun dönem sorunları beraberinde getirmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin prematüre doğum oranları ve sağ kalım oranları farklılık gösterdiğinden, ünitelerin PR sıklığının da farklı olması beklenir. Yapılan çalışmalarda farklı hastane ve ülkelerden PR sıklık ve şiddetine yönelik çok geniş dağılım aralığında sonuçlar bildirilmektedir. Randomize çok merkezli geniş bir çalışma olan CRYO-ROP grubunun çalışmasında 1251 gr'dan küçük 4099 yenidoğanın değerlendirilmesinde herhangi bir evredeki PR sıklığı %65.8 olarak bildirilmiştir (Palmer ve ark., 1991). ETROP çalışmasında 26 merkezden 1251 gr altı 6998 yenidoğanda PR sıklığı % 68 olarak saptanmış doğum ağırlıklarına göre PR sıklığı ilk çalışma ile benzer bulunmuştur (Good ve ark.,2004). Hittner ve ark. (1981), 1500 gr altındaki bebeklerde PR insidansını %65, Gunn ve ark. (1980) %33.8, Prendville ve Schulenberg (1988) %30 olarak bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da prematüre olgularda bildirilen PR oranları merkezler arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılığa çalışmanın dizaynı (prospektif-retrospektif, hastane tabanlı, toplum tabanlı), çalışmaya dahil edilme kriterleri, hastaların incelendiği zaman periyodu gibi etmenler neden oluyor olabilir. Ülkemizde PR sıklığı için %17-%56 gibi geniş bir aralıkta çeşitli çalışmalar bildirilmiştir. Kavuncuoğlu ve ark. (2002) 170 prematüre olguda PR sıklığını %17.6 olarak, Öner ve ark. (2005) 306 olguluk seride %20.9 olarak bildirmişlerdir. Başmak ve ark.(2010) 32-35 hafta arası nisbeten daha matür bir grubu değerlendirdiklerinde PR

sıklığını % 56.2, Akman ve ark. (2010) %33.4, Akçakaya ve ark. (2012) %34.2, Uğurbaş ve ark. (2010) ise %23 olarak bildirmişlerdir (Tablo 34).

Tablo 35. Ülkemizdeki farklı merkezlerin PR sıklık verileri

Çalışma	Hasta sayısı	Kriter	Doğum Kilosu (ortalama)	Doğum Haftası (ortalama)	PR sıklığı (%)
Kavuncuoğlu ve ark.	179	<37 Hafta	1286.6 gr	30.0	17.6
Öner ve ark.	306	<37 Hafta	1504.2 gr	31.3	20.9
Başmak ve ark.	96	32-35 Hafta	1857.9 gr	33.2	56.2
Akman ve ark.	801	<37 Hafta	1572.9 gr	31.5	33.4
Akçakaya ve ark.	517	<37 Hafta	1886.3 gr	32.5	34.2
Uğurbaş ve ark.	260	≤34 Hafta	1416 gr	30.3	23
Çalışmamız	223	<32 Hafta	1218.4 gr	29.3	61.9

Biz çalışmamıza dahil ettiğimiz prematüre bebeklerde herhangi bir evrede PR gelişme sıklığını % 61.9 olarak tespit ettik. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile kıyaslandığında yüksek olan PR sıklığının nedenini, hastanemizin Karadeniz bölgesinde doğan çeşitli sorunları sebebiyle diğer merkezlerde izlenemeyen yüksek riskli prematür bebekleri izleyen bir merkez olmasına, çalışmamıza katılan hasta grubunun 32 hafta ve daha altında doğum haftasına sahip en az 28 gün yenidoğan yoğun bakım servisinde yatarak tedavi görmüş prematüre bebeklerden oluşmasına bağlıyoruz. Ek olarak ülkemizdeki diğer çalışmalara kıyasla doğum ağırlığı ve doğum haftası daha küçük bir hasta grubunun incelenmesi sıklığın artmasına artı bir neden olarak gösterilebilir. Bunun yanında çalışma sonuçlarımız CRYO-ROP (%65.8) ve ETROP (%68.0) gibi randomize çok merkezli yurtdışı çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PR için en önemli risk faktörünün düşük gestasyon yaşı ve doğum tartısı ile belirlenen immatürite olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer nitelikte hastaları doğum kilolarına göre 4 gruba ayırdık. 1000 gr altında 64 (%91.4) bebek, 1001-1250 gr arasında 38 (%62.3) bebek, 1251-1500 gr arasında 27 (%50.9) bebek ve 1500 gr üzerinde 9 (%23.1) bebekte herhangi bir evrede PR tespit edildi. CRYO-ROP çalışmasında doğum ağırlığı 750 gr'dan küçük olan bebeklerin % 90'ında, 750-999 gr arasında olanların % 78'inde, 1000-1250 gr arasında olanların % 47'sinde, 1500 gr üzeri bebekleri %10'unda çeşitli derecelerde PR saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Ziylan ve ark. (2000)

1000 gr altında PR sıklığını %63, 1500 gr üzerinde %18, Altunbaş ve ark. (2002) 1000 gr altında %78.9, 1500 gr üstü bebeklerde %12.6, Öner ve ark. (2005) 1000 gr altında %89.2, 1500 gr üzeri %5.8, Özbek ve ark. (2011) 1000 gr altında %86, 1500 gr üzerinde %21 olarak belirtmişlerdir (Tablo 35)

Tablo 36. Ülkemizdeki farklı kliniklerin doğum kilolarına göre PR sıklıkları

Doğum ağırlığı	Ziylan ve ark.	Altunbaş ve ark.	Öner ve ark.	Özbek ve ark.	Çalışmamız
≤1000 gram	%63.63	%78.9	%89.2	%86.6	%91.4
1001-1250 gram	%60.22	%47.2	%28.0	%57.1	%62.3
1251-1500 gram	%28.09	%38.5	%19.4	%29.3	%50.9
>1500 gram	%18.4	%12.6	%5.8	%21	%23.1

Diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da doğum ağırlığı arttıkça prematüre retinopatisi gelişim sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı.

Düşük doğum ağırlığı gibi küçük doğum haftasına sahip bebeklerde de artmış PR sıklığı birçok çalışmada gösterilmiştir. CRYO-ROP çalışmasında 27 haftadan erken doğan bebeklerin %90'ında, 28-31 hafta arasında doğan bebeklerin % 55.3'ünde PR saptanmıştır (Palmer ve ark., 1991). Arroe ve ark. (1994) bir başka çalışmada 28 haftadan küçük doğum haftası olan bebeklerde PR sıklığı %60, 30 haftadan küçük doğumlu bebeklerde %41 olarak saptamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Özcan ve ark. (2006) 28 hafta ve altı doğum haftasına sahip bebeklerde PR sıklığını %70, 29-32 hafta arasında %32 olarak tesbit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda 28 hafta ve altı doğan bebeklerde PR sıklığını %92.0, 29-32 hafta arasında %46.6 olarak saptadık. Sonuç olarak diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da gestasyon haftası ile PR sıklığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. Bunun yanında doğum ağırlığı ve doğum kilosu ile gelişen PR evresinin şiddeti arasında ilişki araştırıldığında düşük doğum ağırlığının ve küçük doğum haftasının PR şiddetini olumsuz olarak etkilediği bulundu.

Çalışmamızda prematüre retinopatisi gelişen 138 bebeğin 43'ünde (%31.2) evre 1, 54'ünde (%39.1) evre 2, 37'sinde (%26.8) evre 3 ve 4'ünde (%2.9) evre 4 PR mevcuttu. Hiçbir hastada evre 5 gelişimi görülmedi. Özbek ve ark. (2011) çalışmasında evre 1 %58.4, evre 2 %12.4, evre 3 %27.7 ve evre 5 %1.5 olarak, Özcan ve ark. (2006) ise evre 1 %46.1, evre 2 %24.8, evre 3 % 22.7, evre 4 %4.3 ve evre 5 %2.1 olarak bildirmişlerdir. Karadeniz ve ark. (1996) bu oranları sırası ile %16.4, %30.0,%50.9, %2.7 ve Altunbaş ve ark. (2002) ise %36, %28, %32, % 4 olarak belirtmişlerdir. Palmer ve ark. (1991) ise sırası ile %25.2, %21.2, %18.3, evre 4 ve 5'i %35.3 olarak bildirmiştir. Literatür incelendiğinde her evre için geniş aralıklarda farklı bildirimler mevcuttur.

Prematüre retinopatisine bağlı görme kaybının önüne geçebilmenin en iyi yolu, iyi bir tarama programı oluşturmaktır. Tarama kapsamına alınacak bebekler risk faktörlerinin varlığı ve klinik deneyimlere dayalı olarak değişik ekollerde farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin ortak görüşü ile 1500 gram veya 30 hafta ve altında doğan bebeklerin PR için taranması önerilmekte, otuz haftanın üzerinde veya 1500-2000 gram arasında olup sistemik hastalık eşlik eden riskli bebekler de tarama kapsamına alınabilmektedir (American Academy of Pediatrics , 2006). İngiltere'de 1500 gr altı ve/veya 32 haftadan küçük doğum haftasına sahip bebeklerin taranması önerilmektedir (Wilkinson ve ark., 2008). Gilbert ve ark. (2005) gelişmiş ülkelerdeki kriterlerin, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi daha düşük ülkeler için çok uygun olmayacağını belirtmiş, bu bölgeler için tarama sınırının daha geniş tutulması ve lokal popülasyon özelliklerine göre karar verilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Ülkemizde kimlerin taranması gerektiği konusunda henüz ortak bir görüş bulunmamaktadır. Mutlu ve ark. (2008) çalışmalarında 32 haftanın üzerindeki hiçbir bebeğin tedaviye ihtiyaç göstermediğini ifade etmiştir. Sarıkabadayı ve ark.(2011), 32 hafta ve 1500 gr altında doğan bebeklerin taranmasının uygun olacağını bildirmişlerdir. Uğurbaş ve ark.(2010) ABD ve İngiltere'deki kriterlerin ülkemize adapte edilebileceğini ve bu sayede gereksiz muayene sayısının azaltılabileceğini belirtmişler. Bunun yanında Özcan ve ark.(2006), Öztürk ve ark.(2009) ve Özbek ve ark.(2011) tarafından yapılan çalışmalarda 1500 gram ve 32 haftanın üzerinde doğan önemli sayıda hastada evre 3 ve daha ileri PR bulguları

saptanmıştır. Akcakaya ve ark.(2012) 34 hafta ve 2000 gram; Akman ve ark.(2010) 34 hafta ve 1850 gram altında doğan bebeklerin taranmasının uygun olacağını bildirmişler, Başmak ve ark.(2010) daha matür bebeklerin de muayene edilmesi gerektiği yorumunda bulunmuşlardır. Bizim çalışmamıza WINROP sistemini değerlendirme amacı ile yalnızca 32 haftadan küçük doğum haftasına sahip bebekler dahil edildi. Doğum kilosu olarak bakıldığında ise 32 hastanın yalnızca bir tanesi 1500 gr'ın üzerinde doğum kilosuna sahipti.

Sonuç olarak bakıldığında günümüzde tarama için kullanılan tüm kılavuzlar uluslararası epidemiyoloji çalışmalarının sonuçlarına göre düzenlenmiştir. Düşük doğum ağırlığına ve haftasına sahip tüm bebekler kendi ülke kılavuzlarına göre düzenli aralıklarla muayene edilmektedirler. Tüm bu muayeneler PR ile ilgilenen sınırlı sayıdaki göz hekimine ek işyükü, sağlık sistemi sağlayıcılarına mali yük getirmektedir. Bunun yanında her bir muayene, birçok sistemik hastalıkla boğuşan, hayata zor tutunmuş prematürelere için ek bir travma ve stres kaynağı olmaktadır. Göze yapılan manipülasyonlar, uygulanan topikal damlalar ve kapak spekulumunun her biri okülokardiyak refleks aktivasyonu, sistemik tansiyon ve oksijen saturasyon değişiklikleri, solunum arrestine kadar ilerleyebilen solunum ritm bozukluklarına neden olmaktadır.

Tüm bu sorunlar göz önüne alındığında, son zamanlarda ileri evre PR geliştirecek bebekleri erken tespit etmek, gereksiz muayeneleri engellemek amacı araştırmalar devam etmektedir. Çalışmalarda genellikle üzerinde durulan konular bebeklerin doğum kilosu, haftalık kilo alım değerleri ve bunlar üzerinden oluşturulan algoritmalar, PR'de değerleri yükselen mediatörlerin ölçümüdür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bebeklerin postnatal 4. ve 6. haftalarda kilo alım değerleri üzerinden istatistiksel bir algoritma oluşturulmuştur. Bu algoritmaya göre hastaların kiloları yalnızca iki kez ölçülmekte, ölçülen değerler ile doğum kilosu arasındaki fark ve fark/doğum kilosu oranlaması kullanılarak istatistiksel analiz yapılmaktadır. Bu sistemin evre 3 ve üzeri PR geliştiren hastaları %78 sensitivite ve % 62 spesifite ile saptadığı bildirilmiştir (İnce ve ark., 2013). Binenbaum ve ark. (2011) bebeklerin günlük kilo alım değerleri, doğum kiloları ve doğum ağırlıklarını kullanarak dizayn ettikleri algoritma ile tedavi gereksinimi olan 67 hastanın 66'sını tespit etmişler ve sistem sensitivitesini %99 olarak bildirmişlerdir. Bu algoritmalarından biri ise WINROP online veritabanı sistemidir.

Sistem ilk yıllarda bebeklerin haftalık kilo alımları ile serum IGF, IGFBP-3 düzeylerini değerlendirmekteydi. Günümüzde ise modifiye edilerek yalnızca doğum haftasından postmenstrual 36. haftaya kadar olan haftalık kilo değerlerini kullanmaktadır. Günümüzde sistem duyarlılığını ölçen birçok ülke WINROP sonuçlarını yayınlamaya başlamıştır. İsveç'te yapılan ilk çalışmada (Löfqvist ve ark., 2006) haftalık doğum kilosu, IGF, IGFBP-3 düzeyleri kullanılmış tedavi gerektiren bebekler ortalama 5 hafta öncesinden tespit edilebilmişlerdir. Sonrasında sistem yalnızca haftalık kilo alımlarının değerlendirildiği şekile modifiye edilmiştir. Hellström ve ark. (2009) çalışmalarında ETROP kriterlerine göre tedavi gerektiren tüm bebekleri tespit ederek İsveç popülasyonunda sistem sensitivitesini %100 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada bebeklerin %76'sının gereksiz muayene edildiği sonucu ortaya çıkmıştır. Wu ve ark.(2010), Amerika Birleşik Devletlerinde 318 bebeğin dahil edildiği çalışmada WINROP sistem sensitivitesini %100 olarak tespit etmiş bebeklerin %75'inin gereksiz muayene edildiğini bildirmişlerdir. Wu ve ark. (2012) iki yıl sonra Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada toplumunda sistem sensitivite ve spesifitesini incelemişler, 10 ayrı merkezden 1706 bebeğin katılımı ile düzenledikleri çalışmalarında sistem sensitivitesini % 98.6 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada 1101 (%64.5) bebek kırmızı alarm vermiş, alarm ile tedavi arasındaki süre ortalama 8 hafta olarak bulunmuştur. Yeşil alarm veren hasta grubundan sadece 2 tanesi tedavi gerektiren tip 1 PR geliştirmiştir.

Brezilya'da 366 preterm olgunun değerlendirildiği çalışmada sensitivite %90.5 olarak bildirilmiştir. Yeşil alarm veren grupta bulunan 192 bebekten 2 tanesi tedavi gerektirecek PR geliştirmiştir. Spesifite %55, pozitif prediktif değer %11, negatif prediktif değer %99 olarak bulunmuştur.

Choi ve ark. (2013), Kore toplumunda preterm bebeklerde sistem sensitivite ve spesifitesini değerlendirdikleri çalışmalarına 314 bebek dahil etmişlerdir. Çalışmaya katılan bebeklerden 166'sı (%52.9) kırmızı alarm, 148 (%47.1) tanesi ise yeşil alarm vermiştir. Kırmızı alarm veren grupta 36 bebek tedavi edilirken sistemin yeşil alarm verdiği grupta 4 bebek tedavi ihtiyacı duymuştur. Sistem sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla %90.0, %52.9 olarak bildirilmiştir. Alarm tedavi arasındaki ortalama süre ortalama 7.4 hafta olarak bulunmuştur. Sistemin pozitif prediktif değeri %21.7, negatif prediktif değeri %97.3 olarak bulunmuştur.

Eriksson ve ark. yaptıkları çalışmada (2014) sensitivite ve spesifite sırası ile %100, %59 olarak bulunmuştur. Ko ve ark. (2014) Taiwan toplumunu değerlendirdikleri çalışmalarında 148 bebeği çalışmaya dahil etmişler, tedavi edilen 17 bebekten 6 tanesi sistem tarafından tespit edilememiştir ve sistem sensitivitesi %64.7 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda 223 bebeğin haftalık kilo değerlerini WINROP sistemine girerek sensitivite spesifite değerlerini belirledik. 223 bebeğin 117 (%52.5) tanesi kırmızı alarm, 106 (%47.5) tanesi yeşil alarm grubunda yer aldı. Kırmızı alarm grubunda yeralan 117 bebeğin 27 tanesine tedavi uygulandı. Yeşil alarm grubunda yeralan 106 bebekten ise 5 tanesi tedavi edildi. Çalışmamızda sistem sensitivitesi %84.3, spesifitesi %52.8 olarak bulundu. Sistemin kırmızı alarm verip Tip 1 PR geliştiren hastaların tüm kırmızı alarm veren hastalara oranını veren pozitif prediktif değeri %23 olarak, sistemin yeşil alarm verip tedavi edilmeyen hastaların tüm yeşil alarm veren hastalara oranını gösteren negatif prediktif değeri ise %95.2 olarak tesbit edildi. Bebeklerin ortalama muayene sayısı 6.4'dü. Sistemin kırmızı alarm verdiği ilk hafta ile bebeklerin tedavi edildiği süre aralığı ortalama 8.5 haftaydı. Sistem 8.5 hafta öncesinden tedavi gerektirecek bebekler için kırmızı alarm verdi. Sistemin öngördüğü şekilde yeşil alarm veren bebeklerin gereksiz muayene sayıları toplam muayene sayısından düştüğünde %40 oranında işgücü kaybı engellenmiş olacaktır.

Sistemin yeşil alarm vermesine rağmen tedavi gerektiren bebeklerin genel özellikleri ve sistemik risk faktörleri incelendi.

Tablo 37. Yeşil alarm grubunda tedavi edilen bebeklerin genel özellikleri

	Doğum Haftası	Doğum Kilosu	Sepsis	BPD	İVK	PDA	RDS
1. Hasta	27	970	+	+	-	+	+
2. Hasta	31	2040	+	-	+	-	+
3. Hasta	31	1440	+	-	-	-	+
4. Hasta	26	1100	+	+	-	-	+
5. Hasta	28	1210	-	-	+	-	-

Bebeklerin genel özelliklerine bakıldığında 4 tanesinin doğum kilosunun 1000 gr'ın üzerinde, bunlardan 1 tanesinin ise 2040 gr olduğu görüldü. 3 bebek 28 hafta ve

üzeri doğum haftasına sahipti. Sadece bir bebekte yalnızca intraventriküler hemoraji dışında ek sistemik risk faktörü yokken, diğer 4 bebek sepsis, RDS ve BPD gibi risk faktörlerine sahipti.

Çalışmamızda sensitivite haricinde kalan spesifite, ortalama alarm-tedavi arasında geçen süre, pozitif-negatif prediktif değerler gibi veriler diğer çalışmalardaki sonuç verileri ile benzerlik göstermekteydi. WINROP sisteminin en önemli parametresi olan sensitivitenin birçok çalışmada geniş bir dağılım aralığında olduğu görüldü (%64.7-%100). Ülkelerin gelişmişlik düzeyinin bu dağılım üzerinde rolü olduğunu düşünmekteyiz. Daha önceki çalışmalar incelendiğinde özellikle İsveç ve A.B.D. gibi ülkelerde sensitivite değerleri % 100 olarak bildirilmişti. İsveç popülasyonu incelendiğinde 28 haftadan büyük doğum haftasına sahip bebeklerin hiçbirinde evre 3 ve üzeri PR saptanmamıştır. Oysa çalışmamızda tedavi edilen 5 hastanın 3'ü 28 hafta ve üzeri doğum haftasına sahipti. Ülkemiz 2009 yılı Birleşmiş Milletler İnsan Gelişim Raporun'da 79.sırada, gelişmekte olan ülkeler arasında yer almaktadır. Daha önce ülkemiz ve yurtdışında yapılan birçok çalışmada belirtildiği gibi gelişmekte olan ülkelerde hala nisbeten büyük doğum haftası ve ağırlığına sahip bebeklerde tedavi gerektirecek PR sıklığı gelişmiş ülkelere göre fazladır. Bunun yanında tedavi gereksinimi olan 2 bebek 31 haftalık doğumlardı. Sistem çalışma prensibi gereği son olarak 32. haftada alarm vermektedir. Hastalarımızın sadece 32. haftada 1 kez kilo verisinin girilebilmiş olması, 32 hafta sonrası alarm vermeyen sistemin bu hastaların tespit edilememesine neden olması, sebeplerden biri olabilir. Bunun dışında tedavi edilen grupta yer alan 4 hastanın hepsinde sepsis mevcuttu. Daha önce Brezilyada yapılan çalışmada sistemin kaçırdığı 2 hastada da sepsis mevcuttu ve bu hastalar yoğun nutrisyonel destek görmüş bebeklerdi. Çalışmamızda benzer olarak sepsis nedeni ile verilmiş yoğun nutrisyonel desteğin sistemin uyarı vereceği kilo değerlerinin üzerinde fazla kilo alımına sebep olması etkenlerden bir başkası olabilir. Aynı zamanda dört hastada sepsis yanında RDS ve BPD gibi risk faktörleride mevcuttu. Sepsisi olmayan hastada risk faktörü olarak yine PR gelişiminde etkili intraventriküler hemoraji mevcuttu. Çalışmamızda sistemin tespit edemediği bebekleri, ileri doğum haftası ve kilosunda bile tedavi gerektirmelerine, sepsis, BPD, intraventriküler hemoraji gibi ek risk faktörlerini beraberinde bulundurmalarına bağlıyoruz.

Gelişmiş ülkelerdekine aksine ileri doğum haftaları ve kilolarında dahi tedavi gerektirecek PR gelişmesi sistemin başarısının önünde bir engel olarak durmaktadır. Bunun yanında yoğun bakım hizmetlerinin oturmuş olduğu gelişmiş ülkelerde sistem yalnızca haftalık kilo alımına dayandırılırken, gelişmekte olan ülkelerde sistemik faktörlerinde hesaba katıldığı modifikasyonlar sistem etkinliği açısından ek yararlar sağlayabilir.

Sonuç olarak, ülkemizde bebek körlüklerini engellemek amacı ile etkili bir tarama programı oluşturulması şarttır. Risk altındaki bebekleri daha iyi belirleyebilmek için daha fazla hastanın alındığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Zaman içinde WINROP sisteminde yapılacak iyileştirme ve modifikasyonlar, muayene sayılarında azalma ve işgücünün verimli kullanılmasını sağlayabilir.

Prematüre retinopatisine yol açan en önemli risk faktörleri doğum ağırlığı ve doğum haftasıdır. Bununla birlikte PR gelişimi ile ilgili olduğu düşünülen birçok risk faktörü bulunmaktadır. Oksijen tedavisi, sepsis, hiperkapni, asidoz, anemi, intraventriküler hemoraji, transfüzyon, sürfaktan kullanımı, çoğul gebelik, respiratuvar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriosus, maternal preeklampsi öyküsü bunların bazılarıdır. Ancak bunlardan hangisinin diğerlerinden bağımsız olarak retinopatiye yol açtığı bilinmemektedir. Burada asıl sorun bebeklere ait bilgilerin kayıt edilmesi, toplanması ve analiz edilmesindeki zorluklardır. Çünkü başka hastalıkları da bulunan bu bebeklerin genel durumları her an değişebilmektedir. Ayrıca risk faktörlerinin birçoğu eş zamanlı olarak aynı bebekte bulunabilmektedir. Bu nedenle bu tip çalışmalarda, lojistik regresyon analizinin kullanılması ve gerçekte en önemli faktörlerin belirlenmesi en doğru analiz yöntemidir.

Çalışmamızda risk faktörü olarak kesinliği gösterilmiş doğum haftası ve doğum kilosunun yanında henüz netlik kazanmamış çoğul gebelik, sepsis, sürfaktan kullanımı ve respiratuvar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji, maternal preeklampsi öyküsü, patent duktus arteriosus ve nekrotizan enterokolit gibi risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri kullanılarak incelendi. Risk faktörlerinin etkileri hastalar, PR gelişen ve gelişmeyenler ile PR gelişip tedavi edilen ve edilmeyen hastalar arasında olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi.

Çoğul gebeliğin PR gelişimi üzerindeki etkisine bakıldığında literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Palmer ve ark. (1991) PR şiddet ve insidansını çoğul ve tekil gebeliklerde benzer bulmuştur. Başka bir çalışmada ise çoğul gebeliğin göz önünde bulundurulması gereken bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Smith ve ark., 1995). Riazi- Efsahani ve ark. (2008) sadece çoğul gebelik ile PR gelişimi ve şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmışlar çoğul gebelikler ile tekil gebelikler arasında PR gelişimi ve şiddet açısından anlamlı fark bulmamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Kocabeyoğlu ve ark. (2011) çoğul gebeliğin PR gelişimi için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda çoğul gebelik ile PR gelişimi arasında tekli analizde anlamlı ilişki bulunurken çoklu regresyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı. Çoğul gebelik PR geliştiren hasta grubunun tedavi edilen ve edilmeyen subgruplarında karşılaştırıldığında ise hem tekli analiz hemde çoklu regresyon analizinde anlamlı risk faktörü olarak tesbit edilmiştir.

Çalışmamızda cinsiyet, anne yaşı ve gebelik sayısının PR üzerindeki etkilerini inceledik. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde PR gelişimi ve lazer tedavi gereksinimi açısından cinsiyetle ilişki saptanmadı. Anne yaşı ortalamaları PR gelişimi ve tedavi gereksinimi gruplarında kontrol gruplar ile benzer olarak tespit edildi. Spearman korelasyon testi ile incelendiğinde anne yaşı ile PR gelişimi arasında düşük-orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon , tedavi gereksinimi olan hastalarda ise düşük- önemsiz düzeyde negatif korelasyon tesbit edildi. PR gelişimi ile gebelik sayısı incelendiğinde istatistiksel anlamlı olmayan düşük-orta düzey negatif korelasyon mevcut iken, tedavi gereksinimi olan grupta düşük-orta düzey pozitif korelasyon tespit edildi.

PDA ile PR gelişimi arasındaki ilişki incelendi. Seibhert ve ark. (2000) çalışmalarında patent duktus arteriosus'u PR için bir risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Zengin ve ark. (2014) PDA'yı bir risk faktörü olarak belirtirken, Özbek ve ark. (2011), Karaçorlu ve ark. (2000) aynı ilişkiyi tesbit etmemişlerdir. Çalışmamızda tek değişkenli analizde PDA'nın PR gelişimi ve tedavi gereksinimi açısından risk faktörü olduğu fakat lojistik regresyon analizinde istatistiksel anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulundu.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan bir başka risk faktörü de sürfaktan kullanımıdır. Sürfaktan kullanımının PR gelişimi üzerine etkisi tartışmalıdır. Pulmoner

sistem ile ilgili risk faktörlerini azaltarak pozitif etkileri olabildiği gibi çok küçük bebeklerin dahi hayatta kalabilmesi sonucu artmış PR sıklığına neden olabilmektedir. Hussain ve ark. (1999), Rowlands ve ark. (2001) yaptıkları çalışmalarda surfaktanın PR sıklığını arttırmadığını bildirmişlerdir. Bunun yanında Seibhert ve ark.(2000) ile ülkemizde yapılan çalışmada Zengin ve ark. (2014) surfaktan kullanımının PR gelişimi için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda PR gelişimi ve tedavi gereksinimi için surfaktan kullanımının etkisini değerlendirdik. Tek değişkenli analizde her iki grupta surfaktan kullanımı ile istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. Çoğunlukla surfaktan kullanımı respiratuvar distress sendromu nedeni ile olduğundan çoklu regresyon analizine dahil edilmedi.

Respiratuvar distress sendromu olan bebeklerde istatistiksel anlamlı olacak şekilde PR gelişim sıklığında ve tedavi gereksiniminde artış olduğu bulundu. Çoklu regresyon analizinde ise RDS açısından tedavi gerektiren ve gerektirmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Yapılan birçok çalışma RDS'yi PR gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirmektedir. Ülkemizden Küçükevcilioğlu ve arkadaşları (2013) 640 bebeği inceledikleri bir çalışmada RDS'nin PR gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Yine Zengin ve ark. (2014) yaptığı çalışmada çalışmamızdakine benzer şekilde hem PR gelişim sıklığının artmasında hem de tedavi gereksinimi olan grupta RDS'nin risk teşkil ettiğini bildirmişlerdir.

Bir diğer solunum sistemi problemi olan bronkopulmoner displazi ile PR ilişkisi geçmişteki birçok çalışmada araştırılmış fakat PR için bir risk oluşturup oluşturmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Holmström ve arkadaşları (1998) 316 bebeğin neonatal risk faktörlerini lojistik regresyon analiziyle değerlendirmiş; neredeyse tüm çalışmalarda asıl risk faktörü olarak belirtilen gebelik yaşı ve doğum ağırlığının yanında bronkopulmoner displazinin de PR gelişimi için risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Port ve ark. (2014) 1354 prematürenin dahil edildiği çalışmada BPD'yi PR gelişimi için tek değişkenli analizde risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda BPD si olan bebeklerde PR sıklığı tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çok değişkenli analizde ise anlamlı fark bulunmadı. Tedavi edilen hasta grubu incelendiğinde BPD retinopati gelişimine benzer şekilde tek değişkenli analizde anlamlı bulunurken çok değişkenli analizde istatistiksel fark bulunmadı.

Nekrotizan enterokolit ile PR gelişim sıklığı arasında tek değişkenli analizde anlamlı ilişki saptanmadı ve bu sebeple çoklu regresyon analizine dahil edilmedi. Tedavi edilen hasta grubunda ise NEK tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı, çok değişkenli regresyon analizinde ise anlamsız bulundu. Seibhert ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada NEK'in PR sıklığını azaltan bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Zengin ve ark. (2014) ise NEK'in PR gelişimi ve tedavi gereksinimi için risk teşkil ettiğini bildirmişlerdir. Düşük doğum ağırlığı ve doğum haftası dışındaki diğer tüm literatürde araştırılmış risk faktörlerine benzer şekilde NEK'in de PR ilişkisi tartışılmalı bir konudur.

Gebelik toksemisinin PR insidansına olan etkileri çelişkilidir. Fetusun matürasyonunun toksemide hızlandığı bu nedenle PR'nin daha az görüldüğü belirtilmiştir (Kopylov ve ark., 2002). Bir başka çalışmada Kopylov ve ark. hipotezini destekler şekilde Seibhert ve ark. (2000), preeklampsi anne öyküsü olan bebeklerde PR sıklığının daha az görüldüğünü bildirmişlerdir. Diğer görüşe göre ise doğum öncesi gelişen preeklampsi kronik intrauterin hipoksiye yol açarak PR riskini arttırmaktadır. Çalışmamızda preeklampsi hikayesi olan anne bebeklerinde PR görülme sıklığında bir artış olmadığı tespit edildi. Yine benzer şekilde tedavi edilen grup ile edilmeyen grup arasında da anlamlı fark bulunmadı.

Kan değişimi ve transfüzyonu sırasında kullanılan kanların erişkin tipi hemoglobin içermesi nedeniyle dokulara daha yüksek oranda oksijen gitmekte ve bu durum retinal damarlarda zedeleyici etki yaparak PR gelişimini kolaylaştırmaktadır. Hammer ve ark. (1986) yaptığı çalışmada bebeklere transfüze edilen yetişkin hemoglobinin, fetal hemoglobine oranla daha etkili oksijen taşıdığı, bunun da doku oksijenlenmesini beklenenin üzerinde arttırdığı gösterilmiştir. Inder ve arkadaşları (1997) tarafından yapılan çalışmada çok düşük doğum ağırlığına sahip prematürelde ilk yedi günde fazla eritrosit transfüzyonunun serum demiri ve transferin saturasyonunda artışa neden olarak gestasyonel yaş, postnatal steroid kullanımı ve oksijen tedavisinden bağımsız olarak PR riskini arttırdığını saptamışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Küçükevcilioğlu ve ark. (2013), Zengin ve ark. (2014), Özbek ve ark. (2011) kan transfüzyonu ile PR gelişim sıklığı arasında anlamlı ilişki bildirmişlerdir. Sönmez ve arkadaşları 199 prematüre bebeği inceledikleri çalışmalarında transfüzyon ile PR gelişimi arasında anlamlı fark bulamamışlardır.

Çalışmamızda kan transfüzyonunun PR gelişim sıklığını arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğunu gözlemledik. Tedavi gereksinimi olan hasta grubunda da benzer şekilde istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Çoklu regresyon analizi yapıldığında her iki grup için de anlamlı fark saptanmadı.

İntraventriküler kanama ve periventriküler lökomalazi ile PR arasında, retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olması nedeni ile çok yakın bir ilişki mevcuttur. Kan akımı regülasyonundaki bozukluklar hem santral sinir sistemi hem de retinal dokunun zedelenmesine neden olmaktadır. Kocabeyoğlu ve ark. (2011), Özcan ve ark., (2006), Özbek ve ark. (2011) yaptıkları çalışmalarda intraventriküler hemoraji ile PR sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir. Bunun yanında 558 prematüre bebeğin dahil edildiği ülkemizde yapılmış bir çalışmada intraventriküler hemorajinin hem PR gelişim sıklığını istatistiksel anlamlı şekilde arttırdığı hemde tedavi edilen hastalarda daha yüksek oranda birlikteliği gösterilmiştir (Zengin ve ark. 2014). Küçükevcilioğlu ve ark.(2013) intraventriküler hemorajiyi PR gelişim sıklığını arttırması açısından istatistiksel olarak anlamlı, çoklu regresyon analizinde anlamsız bulmuşlar. Aynı çalışmada tedavi gereksinimi olan grupta ise intraventriküler hemorajinin hem tekli analizde hem de çoklu regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde riski arttırdığı tespit edilmiştir. Bizde çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde intraventriküler hemorajinin PR gelişim sıklığını arttırdığını tespit ettik. Çoklu regresyon analizinde en önemli risk faktörleri olan düşük doğum ağırlığı ve küçük doğum haftası ile beraber intraventriküler hemorajide istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi edilen hasta grubu değerlendirildiğinde yine hem tekli analizde hem de çoklu regresyon analizinde intravenriküler hemoraji istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi.

Sepsis ile PR arasında ilişki birçok çalışma da araştırılmış tartışmalı bir konudur. Sistemik enfeksiyonun gelişmekte olan retinal damar duvarlarında hasara, inflamatuvar sitokinler ve VEGF gibi anjiogenik maddelerin üretiminde artış ile şiddetli PR gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür. Seibhert ve ark. (2000) 38 ayrı risk faktörünü değerlendirdikleri çalışmalarında sepsis'in PR gelişim sıklığını arttıran bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarda bakteriyel ve fungal etkenlerin neden olduğu sepsisler ile ilgili farklı sonuçlar bulunmuştur. Mittal ve ark.'nın (1998) yaptığı bir çalışmada kandida sepsisinin ROP şiddetini ve lazer cerrahisi gereksinimini beş kat

arttırdığı saptanmıştır. Tolsma ve ark.(2011) neonatal bakteriyeminin özellikle çok küçük doğum haftalı bebeklerde ağır PR için risk faktörü olduğu göstermişler. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Küçükevcilioğlu ve ark. (2013) sepsis'in hem PR gelişimi hem de tedavi gereksinimi açısından istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Zengin ve ark. (2014) sepsis ile PR gelişim sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit etmemişler fakat tedavi gereksinimi olan grupta sepsisin bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde sepsisi olan bebeklerde PR gelişim sıklığı tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı bulundu. Çok değişkenli analizde ise anlamlı fark bulunmadı. Tedavi edilen hasta grubu incelendiğinde sepsis tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı bulunurken çok değişkenli analizde istatistiksel fark bulunmadı.

Her bir risk faktörü kendi içerisinde PR gelişen ve PR gelişmeyen grup olarak ikiye ayrıldı ve bu iki grup doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından karşılaştırıldı. Sepsis, PDA, BPD, surfaktan kullanımı, RDS ve eritrosit transfüzyonu olan bebeklerde PR olan grup ile PR olmayan grup arasında doğum kilosu ve doğum haftası açısından anlamlı fark bulundu. İntraventriküler hemoraji ve beraberinde PR olan hastalardaki doğum kilosu ve doğum haftası, PR olmayan hastaların doğum kilosu ve doğum haftası ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bu istatistiksel sonuçlar sepsis, PDA, BPD, surfaktan kullanımı, RDS ve eritrosit transfüzyonu gibi risk faktörlerinin doğum kilosu ve doğum haftasından etkilendiği, intraventriküler hemorajinin çoklu analizde doğum kilosu ve doğum haftası ile beraber PR gelişimini esas etkileyen faktörlerden biri olması nedeniyle doğum kilosu ve doğum haftasından etkileneceği şeklinde açıklanabilir.

Tedavide kriyoterapi yerini zaman içinde diod lazer fotokoagülasyona bırakmıştır. Tedavinin amacı avasküler periferik retina alanlarının ablasyonu amacıyla uygulanmaktadır. Fotokoagülasyon, indirekt oftalmoskoplara monte edilebilen lazerlerin geliştirilmesinden sonra yaygın kullanıma girmiş ve kriyoterapi kadar etkin bulunmuştur. Bebekte daha az rahatsızlık hissi oluşturması, kriyoterapi ile ulaşılması güç bölgelere müdahale edilebilmesi ile günümüzde ilk tercih haline gelmiştir. Günümüzde yeni bir tedavi metodu olan anti-VEGF kullanımının sıklığı yavaş yavaş artmaktadır. Dekolman gelişen hastalara vitrektomi ve skleral çökertme ameliyatları uygulanmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 223 hastanın 32'sine (%14.3) tedavi uygulandı. Hastalar tedavi için ileri merkeze sevk edildi ve tedavi sonrası yenidoğan servisinde takiplerine devam edildi. Ülkemizde yayınlanan çalışmalarda tedavi edilen hasta oranları %3.1 ile %11.5 arasında değişmektedir. Çalışmamızda %14.3 olan tedavi oranının yüksek olmasını, çalışma kapsamına 32 haftadan küçük ve sistemik hastalıklar nedeni ile en az 28 gün süre ile yatarak tedavi görmüş prematüre bebeklerin dahil edilmesine bağlıyoruz. 32 hastanın 26'sına primer tedavi olarak lazer fotokoagülasyon, 1 hastaya önce lazer fotokoagülasyon ardından anti VEGF ilaç enjeksiyonu, 1 hastaya da primer tedavi olarak yalnızca anti-VEGF tedavisi uygulandı. Sadece 1 hastaya ikinci kez lazer tedavisi gerekti. Evre 4'e ilerleyen 4 hastaya önce lazer fotokoagülasyon uygulanmış olup progresyon göstermesi sonucu vitrektomi+silikon enjeksiyonu uygulandı. Prematüre retinopatisinde eşik evre beklenmeden yapılan tedavi ile olumsuz sonuçlar azalmaktadır. Özellikle yüksek riskli eşik öncesi evrede uygulanan lazer fotokoagülasyon ile retinopatide komplikasyonsuz gerileme sağlanmaktadır.

Takip ve tedavisindeki tüm ilerlemelere rağmen prematüre retinopatisi görmeyi tehdit eden bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Etiyolojisi ve tedavisi tam olarak aydınlatılamadığından bu konuda yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Olası anatomik ve fonksiyonel kayıpları önleyebilmek için prematüre infantların uygun şekilde tarama programlarına alınması gerekmektedir. Çok küçük gebelik haftası ve doğum ağırlığında doğmuş, aylarca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalmış bebeklerin hayatlarının geri kalanını görme engelli olarak geçirmeleri engellenmelidir. Ülkemiz şartlarında daha büyük ve gelişmiş bebeklerde de PR tespit edilebileceği akılda tutularak, tüm çalışmalarda bildirilen oksijen tedavisi gibi ortak risk faktörlerinin varlığında daha dikkatli olunmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmaya Ocak 2007- Ağustos 2014 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Göz Hastalıkları ROP Polikliniğinde ve Çocuk Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde prematüre retinopati tarama ve takibi yapılan 223 bebek dahil edildi. 32 hafta altı doğum haftasına sahip bebeklerin doğum kiloları postmenstrual 36. haftaya kadar haftalık olarak WINROP online veritabanı sistemine girildi.

Çalışmada prematüre retinopatisi insidansı, anne yaşı, gebelik sayısı, doğum kilsou ve doğum haftası, çoğul gebelik, sepsis, BPD, NEK, RDS, intraventriküler hemoraji, sürfaktan kullanımı, eritrosit transfüzyonu, patent duktus arteriosus ve preeklampitik anne bebeği olma gibi çeşitli risk faktörlerinin PR üzerindeki etkileri değerlendirildi.

Çalışmada 129'u erkek (%57.8), 94'ü (42.2.) kız olmak üzere toplam 223 prematüre bebeğin 446 gözü incelendi. 223 bebeğin 138'inde (%61.9) herhangi bir evrede PR bulunurken, 85 (%38.1) bebekte PR tesbit edilmedi. Prematüre retinopatisi gelişen 138 bebeğin 43'ünde (%31.2) evre 1, 54'ünde (%39.1) evre 2, 37'sinde (%26.8) evre 3 ve 4'ünde (%2.9) evre 4 PR mevcuttu. PR gelişen bebeklerde ortalama doğum kilosu 1083.41 ± 24.41 gr iken PR gelişmeyen bebeklerde bu değer 1437.65 ± 35.94 gr olarak tespit edildi. 1000 gr altında 64 (%91.4) bebek, 1001-1250 gr arasında 38 (%62.3) bebek, 1251-1500 gr arasında 27 (%50.9) bebek ve 1500 gr üzerinde 9 (%23.1) bebekte herhangi bir evrede PR tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen 223 bebeğin 32'sine (%14.3) tedavi uygulandı. Hastalar ETROP tedavi protokolüne göre tanı konduktan sonraki 72 saat içerisinde ileri merkeze yönlendirildi ve tedavi sonrası yenidoğan servisimizde takiplerine devam edildi. Tedavi edilen bebeklerin doğum haftası 23-32 hafta arasında olup ortalama 26.24 ± 2.03 hf olarak tespit edildi. Doğum ağırlığı ortalaması 955.94 ± 345.88 gr idi.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan risk faktörlerinden, doğum ağırlığı, doğum haftası, çoğul gebelik, RDS, kan transfüzyonu, sepsis, intraventriküler hemoraji, sürfaktan tedavisi, bronkopulmuner displazi, PDA, PR görülme sıklığını etkileyen risk faktörleri olarak tespit edilirken, cinsiyet, anne yaşı ve gebelik sayısı, annede preeklampsi öyküsü ve nekrotizan enterokolitin PR görülme sıklığını etkilemediği görüldü. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde doğum haftası, doğum ağırlığı ve

intraventriküler hemorajinin PR gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak rol oynadığı saptandı.

Aynı risk faktörleri tedavi gerektiren hastalığa ilerleme açısından incelendi. Doğum ağırlığı, doğum haftası, çoğul gebelik, RDS, kan transfüzyonu, sepsis, intraventriküler hemoraji, sürfaktan tedavisi, bronkopulmoner displazi, PDA ve nekrotizan enterokolit tedavi gerektiren hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri olarak tespit edilirken, cinsiyet, anne yaşı ve gebelik sayısı, annede preeklampsi öyküsünün sıklığı etkilemediği görüldü. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde doğum haftası, doğum ağırlığı, intraventriküler hemoraji ve çoğul gebeliğin tedavi gerektiren hastalık gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak rol oynadığı tespit edildi.

WINROP online veri tabanına çalışmada yer alan 223 hastanın tümü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 223 hastanın 106'sında (%47.5) sistem düşük riski temsil eden yeşil alarm verdi. Bunun dışında kalan 117 (%52.5) hastada ise yüksek riski temsil eden kırmızı alarm mevcuttu.

Tedavi edilen 32 hastanın 27'si kırmızı alarm grubunda, 5 tanesi yeşil alarm grubunda bulunmaktaydı. Sonuç olarak tedavi edilmiş olan 5 hasta yeşil alarm vermesi nedeni ile sistem tarafından yakalanamamış oldu. WINROP online veritabanı sensitivitesi (27/32) %84.3 olarak tesbit edildi. Sistem spesifitesi ise %52.8 olarak bulundu. İlk alarm ile tedavi arası geçen zaman ortalama olarak 8.59 ± 3.92 (2-15) hafta olarak tespit edildi. 106 bebeğin muayene ihtiyacının ortadan kalkması ile toplam muayene sayısında %40 oranında azalma görüldü.

Sonuç olarak WINROP online veritabanı takip açısından kullanılabilir bir sistemdir. Sepsis ve intraventriküler hemoraji hastalarda daha dikkat edilmesi gerektiğini bildiren uyarıcı faktörlerdir.

7. KAYNAKLAR

Aiello, L.P., Avery, R.L., Arrigg, P.G., Keyt, B.A., Jampel, H.D., Shah, ST., Pasquale, L.R., Thieme, H., Iwamoto, MA., Park, J.E. et al (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 331:1480–1487.

Aiello, L.P., Pierce, E.A., Foley, E.D., Takagi, H., Chen, H., Riddle, L., Ferrara, N., King, G.L., Smith, L.E., (1995). Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF receptor chimeric proteins. Proc Natl Acad Sci USA 92:10457–10461.

Akçakaya, A.A., Yaylali, S.A., Erbil, H.H., et al (2012). Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. J Pediatr Ophthalmol Strabismus; 49: 21-25.

Akman, I., Demirel, U., Yenice, O., et al (2010). Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. Eur J Ophthalmol; 20:931-7.

Altunbaş, H.H., Kır, N., Ovalı, T., Dağoğlu, T., (2002). Prematüre retinopatisi: Klinik seyir ve risk faktörleri. Türk Oftalmoloji Gazetesi ; 32: 286-290.

American Academy of Pediatrics, (2006), American Academy of Ophthalmology and American Association for Pediatrics Ophthalmology and Strabismus, Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics; 117: 572-576.

An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity – revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.

Anderson, C.G., Benitz, W.E., Madan, A., (2004). Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. J perinatol.;24:164-68.

Arroe, M., Peitersen, B., (1994). Retinopathy of prematurity: review of seven year period in Danish neonatal intensive care unit. *Acta Pediatr*;83:501-505.

Araz Erşan, B., (2010). Prematüre retinopatisinin epidemiyolojik analizi. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları.

Ashton, N., Ward, B., Serpell, G., (1954). Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*;38:397-432.

Askie, L.M., Brocklehurst, P., Darlow, B.A., Finer, N., Schmidt, B., (2011). Neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration study protocol. *BMC Pediatr*;11:6.

Azuma, N., Ishikkawa, K., Hama, Y., Hiroaka, M., Suzuki, Y., Nishina, S., (2006). Early vitreous surgery for advanced posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*;142:636-643.

Başmak, H., Niyaz, L., Şahin, A., et al (2010). Retinopathy of prematurity: screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. *Eur J Ophthalmol*;20:752-755.

Bhola, R., Purkiss, T., Hunter, S., Stewart, D., Rychwalski, P.J., (2009). Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS*;13:450-453.

Binenbaum, G., Ying, G.S., Dreiseitl, S., Karp, K., Roberts, R.S., Kirpalani, H., (2011). A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics*;127:607-614.

Blanco, C.L., Baillargeon, J.G., Morrison, R.L., Gong, A.K., (2006). Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol*;26:737-741.

Bremer, D.L., Palmer, E.A., Fellows, R.R., et al. (1998). Strabismus in premature infants in the first year of life. *Arch Ophthalmol*;116:329-333.

Brown, D.R., Biglan, A.W., Stretavsky, M.M.,(1990). Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and broncopulmonary dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*;27:268-71.

Campbell, K., (1951). Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*;2:48-50.

Capone, A., Drack, A.V., (1994). Transient lens changes after diode laser retinal photoablation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*;118:533-535.

Carlo, W.A., Finer, N.N., Walsh, M.C., (2010). Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*; 362:1959- 1969.

Cats, B.P., Tan, K.E., (1989). Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*;26:271-275.

Charles, B.J., Ganthier, R., Appiah, A.A., (1991). Incidence and characteristics of retinopathy of prematurity in a low-income inner-city population. *Ophthalmology* ;98:14-17.

Chen, J., Smith, L.E., (2007) Retinopathy of prematurity, *Angiogenesis*;102:133-140.

Chen, J., Connor, KM., Aderman, CM., Smith, L.E., (2008) Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest*;118:526-533.

Chen, M.L., Guo, L., Smith, L.E., Dammann, C.E., Dammann, O., (2010). High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 125; 1483-1492.

Christiansen, S.P., Fray, K.J., Spencer, T., (2002). Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*; 39:157-165.

Choi, J.H., Löfqvist, C., Hellström, A., Heo, H., (2013). Efficacy of the Screening Algorithm WINROP in a Korean Population of Preterm Infants. *JAMA Ophthalmol*;131:62-66.

Coats, D.K., (2005). Retinopathy of prematurity: involution, factors predisposing to retinal detachment and expected utility of preemptive surgical intervention. *Trans Am Ophthalmol Soc*;105:251-312.

Connor, K.M., SanGiovanni, J.P., Lofqvist, C., Aderman, C.M., Chen, J., Higuchi, A., et al. (2007). Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*;13:868–873.

Console, V., Gagliardi, L., De Giorgi, A., De Ponti, E., (1997). Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. *Acta Biomed Ateneo Parmense*;68:75-79.

Cooke, W.I., Drury, J.A., Mountford, R., Clark, D., (2004). Genetic polymorphisms and retinopathy of prematurity. *Inves Ophthalmol Vis Sci*;45:1712-1715.

Cross, K.W., (1973). Cost of preventing retrolental fibroplasia? *Lancet*;2:954-956.

Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group, Multicenter trial of retinopathy of prematurity (1988). Preliminary results. *Arch Ophthalmol*; 106:471-479.

Darlow, B.A., Horwood, L.J., Clement, R.S., (1992). Retinopathy of prematurity: risk factors in a prospective population-based study. *Paediatr Perinatal Epidemiol*;6:62-80.

Di Fiore, J.M., Bloom, J.N., Orge, F., (2010). A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*; 157:69-73.

Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ETROP) (2003). Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* ;121: 1684-1696.

Englert, J.A., Saunders, R.A., Purohit, D., et al (2001). The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* ;21:21-26.

Eriksson, L., Lidén, U., Löfqvist, C., Hellström, A., (2014). WINROP can modify ROP screening praxis: a validation of WINROP in populations in Sörmland and Västmanland. *Br J Ophthalmol*;98:964-966.

Finer, N.N., Schindler, R.E., Grand, G., Peters, K., (1983). Effect of intramuscular vitamin E on the frequency and severity of retrolental fibroplasia: a controlled trial. *Lancet* ;1:1087-1088.

Fledelius, H., (1976). Prematurity and the eye. Ophthalmic 10 year follow up of children of low and normal birth weight. *Acta Ophthalmol Suppl*; 128:3-245.

Gariano, RF., Gardner, TW., (2005). Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature* ;438:960-966.

Gilbert, C., Rahi, J., Quinn, G., (2003). Visual impairment and blindness in children. In: Johnson G, Minassian D, Weale R, et al., eds. *Epidemiology of eye disease*, 2nd ed. Edward Arnold Ltd.: London, 260-286.

Gilbert, C., Fielder, A., Gordillo, L., et al. (2005) ; International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* ;115:518-525.

Gilbert, C., (2008) . Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* ;84:77-82.

Glass, P., Avery, G.B., Kolinjavadi, N., et al. (1985). Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*;313:401-404.

Good, WV., (2004). Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.*; 102:233-48; discussion 248-250.

Gunn, TR., Easdown, J., Outerbridge, EW., et al. (1980) Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*; 65:1096-1100.

Gültan, E., Kutluk, S., Önder, F. ve ark. (1996). Prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. *Ret-Vit*;3:619-624.

Hadi, H.A., Hobbs, C.L., (1990). Effect of chronic intrauterine stress on the disappearance of tunica vasculosa lentis of the fetal eye: a neonatal observation. *Am J Perinatol* ;7:23-25.

Hammer, M.E., Mullen, P.W., Ferguson, J.G., Pai, S., Cosby, C., Jackson, J.K., (1986) Logistic analysis of risk factors retinopathy of prematurity. *Am J Ophthal*;102:1-6.

Hansen-Pupp, I., Lofqvist, C., Polberger, S., et al. (2011). Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res* ; 69: 448-453.

Hård, A.L., Löfqvist, C., Fortes Filho, J.B., Procianoy, R.S., Smith, L., Hellström, A. (2010). Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol*;128:1432-1436.

Haribalaganesh, R., Sheikpranbabu, S., Banumathi, E., Gurunathan, S., (2010). Pigment epithelium-derived factor inhibits erythropoietin-induced retinal endothelial cell angiogenesis by suppression of PI3K/Akt pathway. *Exp Eye Res*;90: 726-733.

Haroon Parupia, M.F., Dhaniredd, R., (2001). Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birthweight infants. *J Perinatol*;21: 242-247.

Hatfield, EM., (1972). Blindness in infants and young children. *Sight Sav Rev*;42:69-89.

Hellström, A., Hard, A.L., Enstrom, E., et al. (2009) Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. 123:638-645.

Hermel, M., Mahgoub, M., Youssef T., et al. (2006). Safety profile of intravitreal streptokinase-plasmin complex as an adjunct to vitrectomy in the rabbit. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 244:996-1002.

Hittner, HM., Godio, LB., Rudolph, A.J., et al. (1981). Retrolental fibroplasia: efficacy of vitamin E in a double-blind clinical study of preterm infants. *N Eng J Med*; 305: 1365-1371.

Holmes, J.M., Zhang, S., Leske, D.A., Lanier, W.L., (1998) Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res.*;17:608-616.

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

Holmström, G., el Azazi, M., Kugelberg, U., (1999). Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol*;83:143-150.

Hussain, N., Clive, J., Bhandari, V., (1999). Current incidence of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*; 104:1-8.

ICROP Committee: International classification of retinopathy of prematurity (1984). *Arch Ophthalmol*;102:1130-1134.

ICROP Committee for classification of late stages of ROP: An international classification of retinopathy of prematurity II (1987). The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol*; 105:906-912.

ICROP Committee: International classification of retinopathy of prematurity revisited (2005). *Arch Ophthalmol*; 123(7):991-999.

Ilıkkın, D.Y., Vural, M., Karaçorlu, M., Ilıkkın, B., Perk. (2000). Prematüre bebeklerde retinopati taraması. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Verileri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*;44:122-127.

Inder, T.E., Clement, R.S., Austin, N.C., Graham, P., Darlow, B.A., (1997). High iron status in very low birth infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr*;131:541-544.

Jacobson, R.M., Feinstein, A.R. (1992). Oxygen as a cause of blindness in premature infants: "autopsy" of a decade of errors in clinical epidemiologic research. *J Clin Epidemiol*; 45:1265-1287.

Kaempff, J.W., Kaempff, A.J., Wu, Y., Stawarz, M., Niemeyer, J., Grunkemeier, G., (2011) Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. J Perinatol; 31: 251-257.

Kavuncuoğlu, S., Karaçorlu. M., Arıdaşır, Ö., Arası, C., Yılmaz, Ç., Arslan, G., Palabıyık, M., Öztürk, H., (2002). Riskli prematürelde retinopati taraması ve sonuçları. Türk Pediatri Arşivi ; 37:10-14.

Kinsey, V.E., Arnold, H.J., Kalina, R.E., Stern, L., Stahlman, M., Odell, G., Driscoll, J.M. Jr., Elliott, J.H., Payne, J., Patz, A., (1977). PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. Pediatrics, 60:655-668.

Ko, C.H., Kuo, H.K., Chen, C.C., Chen, F.S., Chen, Y.H., Huang H.C., Fang, P.C., Chung, M.Y., (2014). Using WINROP as an Adjuvant Screening Tool for Retinopathy of Prematurity in Southern Taiwan. Am J Perinatol ;31:34-38.

Kocabeyoğlu, S., Kadayıfçılar, S., Eldem, B., (2011). Prematüre retinopatisinde klinik seyir, tedavinin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. Türk Oftalmoloji Dergisi;41:128-132.

Kopylov, U., Sirota, L., Linder, N., (2002). Retinopathy of prematurity risk factors Harefuah ;141:1066-1069.

Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı US, et al.(2013). Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. Turk J Pediatr; 55: 467-474.

Lambert, S.R., Capone, A., Cingle, K.A., Drack, A.V., (2000). Cataract and phthisis bulbi after laser photablation for threshold retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmology, 129:585-591.

Langford, K., Nicolaides, K., Miell, J.P., (1998). Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod*;13:1389-1393.

Larsson, E.K., Rydberg, A.C., Holmstrom, G.E., (2003). A population based study of the refractive outcome in 10 year old preterm and full term children. *Arch Ophthalmol*; 121:1430-1436.

Lassare, C., Hardouin, S., Daffos, F., Forestier, F., Frankenne, F., Binoux, M.,(1991). Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod* 13:1389-1393.

Lineham, JD., Smith, RM., Dahlenburg, GW., King, RA., Haslam, RR., Stuart, MC., Faull, L., (1986). Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev* ;13:37-46.

Löfqvist, C., Andersson, E., Sigurdsson, J., et al (2006). Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 124:1711-1718.

Mataftsi, A., Dimitrakos, S.A., Adams, G.G.W., (2011) . Mediators involved in retinopathy and emerging therapeutic targets. *Early Human Development*; 87:683-690.

McDonald, A.D., (1963) Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child*; 38:579-588.

Mc Namara, J.A., Tasman, W., (1990). Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America*, 3:413-427.

Michael, A.J., Pesin, S.R., Katz, L.J., et al., (1991). Management of late onset angle closure glaucoma associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 98: 1093-1098.

Minghua, L.Chen., Lei, Guo., Lois, E., Smith, Christiane, E. L., Dammann, Olaf Dammann (2010). High or Low Oxygen Saturation and Severe Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis Pediatrics.;10:2009-2018.

Mintz- Hittner, H.A., Kennedy, K.A., Chuang, A.Z., (2011). BEAT-ROP Group Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med ;364:603-615.

Mittal, M., Dhanireddy, R., Higgins, R.D., Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. Pediatrics;101:654-657.

Mutlu, F.M., Altınsoy, H.I., Mumcuoğlu, T., et al.(2008). Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus;45:291-298.

Nagata, M., Kobayashi, Y., Fukuda, H., et al (1968). Photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity. Jpn J Clin Ophthalmology;22:419-427.

Owens, W.C., Owens, E.U., (1949). Retrolental fibroplasias in premature infants. Am J Ophthalmol.;32:1-29.

Öner, A., Özkırış, A., Güneş, T., Karaküçük, S., Erkılıç, K., Çetin, N., (2005). Prematüre retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. Erciyes Tıp Dergisi;27:104-109.

Özbek, E., Genel, F., Atlıhan, F., Güngör, İ., Malatyalı, R., Menteş, J., Berk, T., (2011). Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi; 1:7-12.

Özcan, E., Yenice, Ö., Kazokoğlu, H., Bavbek, T., Toker, E., Özek, E., (2006). Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. Retina-Vitreus;14:127-132.

Öztürk, B.T., Kerimoğlu, H., Büyükbaş, Z., Annagur, A., Okka, M., Özkağnıcı A. (2009). Premature retinopatisinde risk faktorleri, tarama ve tedavi sonuçları. Turk J Ophthalmol;39:446-452.

Page, J.M., Schneeweiss, S., Whyte, H.E., et al (1993). Ocular sequelae in premature infants. Pediatrics ;92:787-790.

Parvaresh Modarres., M., Falavarjani, K.G., Sadeghi, K., et al (2009). Transscleral diode laser retinal photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. JAAPOS; 13:535-538.

Patz, A., Eastham, A., Higginbotham, D.H., Kleh, T., (1953). Oxygen studies in retrolental fibroplasia. II. The production of the microscopic changes of retrolental fibroplasia in experimental animals. Am J Ophthalmol,36:1511-1522.

Phelps, DL., Rosenbaum, AL., (1987). Effects of variable oxygenation and gradual withdrawal of oxygen during the recovery phase in oxygen-induced retinopathy: kitten model. Pediatric research ;22:297-301.

Pierce, EA., Avery, RL., Foley, ED., Aiello, LP., Smith, LE. (1995). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. Proc Natl Acad Sci USA;92:905-909.

Pierce, EA., Foley, ED., Smith, LE., (1996) Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol ;114:1219-1228.

Port, A.D., Chan, R.V., Ostmo, S., Choi, D., Chiang, M.F., (2014). Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.;252: 2716-2721.

Prendiville, A., Schulenburg, WE., (1988). Clinical factor associated with retinopathy of prematurity. Archives Children;63:522-527.

Repka, M.X., Palmer, E.A., (2000). Involution of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol ;118:654-659.

Reynolds, J.D., Hardy, R.J., Kennedy, K.A., et al.(1998). Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light-ROP Cooperative Group. N Engl J Med;338:1572–1576.

Riazi-Esfahani, M. AY., Karkhaneh, R., et al.(2008). Retinopathy of Prematurity: Single versus Multiple-Birth Pregnancies. J Ophthalmic Vis Res.;3:47-51.

Roth, AM., (1977). Retinal vascular development in premature infants. Am J Ophthalmol ;84:636-640.

Rowlands, E., Ionides, A.C., Chinn, S., Mackinnon, H., Davey, C.C., (2001). Reduced incidence of retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol.;85:933-935.

Saito, Y., Uppal, A., Byfield, G., Budd, S., Hartnett, M.E., (2008). Activated NAD(P)H oxidase from supplemental oxygen induces neovascularization independent of VEGF in retinopathy of prematurity model. Invest Ophthalmol Vis Sci ;49:1591-1598.

Sarıkabadayı, Y.U., Aydemir, O., Özen, Z.T., et al. (2011). Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. Ophthalmic Epidemiol.;18:269-274.

Sasaki, K., Yamashita, Y., Maekawa, T., Adachi, T., (1976). Treatment of retinopathy of prematurity in active stage by cryocautery. Jpn J Ophthalmol ;20:384-395.

Sato, T., Kusaka, S., Shimojo, H., Fujikado, T., (2009). Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*;116:1599-1603.

Sato, T., Kusaka, S., Hashida, N., Saishin, Y., Fujikado, T., Tano, Y., (2009). Comprehensive geneexpression profile in murine oxygen-induced retinopathy. *Br J Ophthalmol*;93:96-103.

Sebris, S.L., Dobson, V., Hartmann, E.E., (1984). Assessment and prediction of visual acuity in 3 to 4 year old children born prior to term. *Hum Neurobiol* ;2:87-92.

Seiberth, V., Linderkamp, O., (2000). Risk factors of retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*;214:131-135.

Shapiro, M.J., Alpert, J., Pandit, R.T., (2006). Tent shaped retinal detachments in retinopathy of prematurity. *Retina*.; 26:32-37.

Shohat, M., Reisner, S.H., Krikler, R., et al (1983). Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159-163.

Simons, B.D., Wilson, M.C., Hertle, R.W., Schaefer, D.B., (1998). Bilateral hyphaemas and cataracts after diode laser retinal photoablation for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 35:185-187.

Sinha, A. (2013). Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*;163:67-72.

Smith, LE., Wesolowski, E., McLellan, A., Kostyk, SK., D'Amato, R., Sullivan, R., D'Amore, PA. (1994) Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 35:101-111.

Smith, J., Spurrier, N., (1995). Goggin, M. Retinopathy of prematurity in a south Australian neonatal intensive care unit. *Aust N Z J Ophthalmol*;23:49-54.

Smith, LE., Kopchick, JJ., Chen, W., Knapp, J., Kinose, F., Daley, D., Foley, E., Smith, RG., Schaeffer, JM. (1997). Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science* ;276:1706-1709.

Smith, LE., Shen, W., Perruzzi, C., Soker, S., Kinose, F., Xu, X., Robinson, G., Driver, S., Bischoff, J., Zhang, B., Schaeffer, JM., Senger, DR. (1999). Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 5:1390-1395.

Snir, M., Nissenkorn, I., Sherf, I., et al., (1988). Visual acuity, strabismus and amblyopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Ann Ophthalmol*; 20:256-258.

Stone, J., Itin, A., Alon, T., Pe'er, J., Gnessin, H., Chan-Ling, T., Keshet, E., (1995). Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J. Neurosci* ;15:4738–4747.

Stout, A.U., Stout, J.T., (2003). Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin N Am*;50:77-87.

Qazi, Y., Maddula, S., Ambati, BK., (2009). Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet*;88:495-515.

Tasman, W., (2001). Ten year follow up from the CRYO-ROP study. *Arch Ophthalmol*;119: 1200-1201

Terry, T., (1942). Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Preliminary report. *Am J Ophthalmol*; 25:203-204.

Terry, T., (1943). Fibroblastic overgrowth of tunica vasculosa lentis in premature infants. Report of cases-clinical aspects. Arch Ophthalmol;29:36-53.

The STOP-ROP (2000) Multicenter Study Center Group. Supplemental therapeutic oxygen for threshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial 1: primary outcomes Pediatrics ;105: 295-310.

Tin, W., Milligan, D.W., Pennefather, P., Hey, E. (2001). Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed;84:106-110.

Tolsma, K.W., Elizabeth, N., Minghua, L.C., et al. (2011). Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity. The ELGAN study. JAMA Ophthalmology;129:1555-1563.

Trigler, L., Weaver, R.G. Jr., O'Neil, J.W., Barondes, M.J., (2005). Freedman SF. Case series of angle closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity. J AAPOS; 9:17-21.

Ugurbas, S.C., Gulcan, H., Canan, H., Ankarali, H., Torer, B., Akova, Y.A., (2010). Comparison of UK and US screening criteria for detection of retinopathy of prematurity in a developing nation. AAPOS; 14: 506-510.

Wallace, D.K., Kylstra, J.A., Phillips, S.J., et al. (2000). Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. JAAPOS;4:343-347.

Watanabe, D., Suzuma, K., Matsui, S., Kurimoto, M., Kiryu, J., Kita, M., et al. (2005). Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. N Engl J Med ;353:782-792.

Watts, P., Adams, G.G., (2000). In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. Eye;14:330-333.

Wilkinson, A.R., Haines, L., Head, K., Fielder, A.R., (2008). UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev.*;84:71-74.

Wright, K.W., Spiegel, P.H., Thompson, L.S., eds (2006). *Handbook of Pediatric Retinal Disease*. New York: Springer. p. 287.

Wu, C., Vanderveen D.K., Hellström A., Löfqvist, C., Smith, L.E., (2010). Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*;128:443-447.

Wu, C., Löfqvist, C., Smith, L.E., VanderVeen DK., Hellström, A., (2012). WINROP Consortium. *Arch Ophthalmol* ;130:992-999.

Vannay, A., Dunai, G., Banyasz, I., et al. (2005). Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*;57 ;396-398.

York, J., Landers, S., Kirby, R.S., Argobast, P.G., Penn, J.S., (2004). Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatal*.;24:82-87.

Zengin, N., Özer, E.A., Zengin, M.Ö., Türe, G., Sütçüoğlu, S., Talay, E., (2014). Prematüre retinopatisi sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*;57:87-96.

Ziylan, Ş., Ulaşan, S., Çamurlu, S.E., Özkozacı, T., Karatekin, G., (2000). Prematür retinopatisi risk faktörleri: Oksijen, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı. *Medikal Network Oftalmoloji* ;7:263-267.