



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİ RİSK DEĞERLENDİRMESİNDE
WINROP ALGORİTMASI KULLANIMI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Kübra ÇETİNKAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sabit KİMYON**

**GAZİANTEP
Haziran-2025**



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİ RİSK DEĞERLENDİRMESİNDE
WINROP ALGORİTMASI KULLANIMI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Kübra ÇETİNKAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sabit KİMYON**

**GAZİANTEP
Haziran-2025**

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİ RİSK DEĞERLENDİRMESİNDE WINROP
ALGORİTMASI KULLANIMI**

Dr. Kübra ÇETİNKAYA

20/06/2025

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza)

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Oğuzhan SAYGILI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Sabit KİMYON
Tez Danışmanı

TEZJÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR
2. Prof. Dr. Oğuzhan SAYGILI
3. Doç. Dr. Sabit KİMYON

YEDEK JÜRİ

1. Prof. Dr. Alper METE
2. Dr. Öğr. Üyesi Sevim Ayça SEYYAR

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, çalışkanlığını, azmini, başarısını ve üslubunu her daim örnek alacağım Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oğuzhan SAYGILI'ya,

Tez süresince yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık olan tez danışmanım Doç. Dr. Sabit KİMYON'a,

Eğitimime olan katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR'e, Prof. Dr. Alper METE'ye, Doç. Dr. Necip KARA'ya, Dr. Öğr. Üyesi Sevim Ayça SEYYAR'a ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep ÖZER ÖZCAN'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu yoğun süreçte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta biricik eşkıdemim Dr. Yara CHİEKHİSMAİLZADEH olmak üzere değerli asistan ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığımın başlangıcından bu yana desteğini esirgemeyen bölüm ve klinik sekreterleri, hemşire, teknisyen ve personel mesai arkadaşlarıma,

Bütün öğrenim hayatım boyunca hep yanımda olup en büyük şansım, destekçim ve motivasyon kaynağım olan kıymetli ailem; annem Şefika ÇETİNKAYA'ya, babam Halil ÇETİNKAYA'ya, ablam Esra ASLAN'a ve abim Onur ASLAN'a

Sonsuz teşekkür ederim...

Haziran 2025

Dr. Kübra ÇETİNKAYA

II. ÖZET

ÇETİNKAYA K. Prematüre Retinopatisi Risk Değerlendirmesinde WINROP Algoritması Kullanımı, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2025.

Amaç: Kliniğimizde takip edilen prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi riskinin WINROP algoritması kullanılarak değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Prematüre Retinopatisi Polikliniğinde ve Çocuk Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2019-2024 yılları arasında tarama ve takibi yapılan 183 bebek dahil edildi. İlk muayene gestasyonel yaşı 27 haftadan küçük olan bebeklerde postmenstrüel 30-31. haftalarda, ≥ 27 haftada doğanlarda ise postnatal 4. haftada yapıldı. Tüm veriler retrospektif olarak incelendi. Postmenstrüel 36. haftaya kadar tüm verileri eksiksiz belgelenmiş olan ve yoğun bakımda yatan bebekler çalışmaya dahil edildi. Doğum haftası 32 hafta altı olan bebeklerin postmenstrüel 36. haftaya kadar haftalık olarak kiloları WINROP online veritabanına girildi. Çalışmamızda WINROP algoritmasının sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmada 98'i kız (% 53,6), 85'i erkek (% 46,4) olmak üzere 183 prematüre bebeğin 366 gözü incelendi. Bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı $29,52 \pm 1,677$ hafta, doğum kiloları $1411,56 \pm 364,482$ gram bulundu. Herhangi bir evrede prematüre retinopatisi olan bebek sayısı 91 olup PR insidansı % 49,7 bulundu. Çalışmamızda WINROP algoritması 61 bebekte kırmızı alarm vermiş olup bunlardan 46 (% 75,41) bebekte herhangi bir evrede prematüre retinopatisi saptandı. Kırmızı alarm veren 61 bebek içinden 16'sı (% 26,2) Tip 1 PR tanısı ile tedavi edildi. Pozitif prediktif değer % 26,2 olarak hesaplandı. Prematüre retinopatisi için yüksek risk alarmı vermeyen 122 bebekten 8'i (% 6,56) Tip 1 PR tanısı olarak tedavi gördü. WINROP veritabanı bu 8 bebeği kaçırmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda WINROP'un duyarlılığı % 66,7, özgüllüğü ise % 71,7 olarak bulundu. Risk faktörleri incelendiğinde çok değişkenli regresyon analizinde doğum haftası, doğum kilosu ve respiratuar distres sendromunun prematüre retinopatisi için bağımsız risk faktörü olduğu belirlendi.

Sonuç: Haftalık kilo alımını kullanan WINROP online veritabanının tedavi alan 8 bebeği kaçırdığı görülmüş olup tek başına mevcut haliyle prematüre retinopatisi takibinde kullanımının uygun olmadığı düşünülmüştür. Yapılacak modifikasyonlar ile ileriye yönelik umut vad ediyor.

Anahtar kelimeler: Prematüre retinopatisi, risk faktörleri, WINROP algoritması

III. ABSTRACT

ÇETİNKAYA K. Use of the WINROP Algorithm in the Risk Assessment of Retinopathy of Prematurity, Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Medical Specialty Thesis, Gaziantep, 2025.

Objective: To evaluate the risk of retinopathy of prematurity (ROP) in preterm infants followed in our clinic using the WINROP algorithm.

Materials and Methods: This study included 183 infants who were screened and followed for ROP between 2019 and 2024 in the ROP Outpatient Clinic of the Department of Ophthalmology and the Neonatal Intensive Care Unit at Gaziantep University Hospital. The first ophthalmologic examination was performed at postmenstrual weeks 30–31 in infants with gestational age <27 weeks, and at postnatal week 4 in those born at ≥27 weeks. All data were retrospectively reviewed. Infants with complete clinical data until postmenstrual week 36 and who were hospitalized in the NICU were included. Weekly weight measurements of infants with gestational age <32 weeks were entered into the WINROP online database up to postmenstrual week 36. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of the WINROP algorithm were calculated.

Results: A total of 366 eyes of 183 preterm infants (98 female [53.6%], 85 male [46.4%]) were examined. The mean gestational age was 29.52 ± 1.677 weeks, and the mean birth weight was 1411.56 ± 364.482 grams. ROP was detected in 91 infants at any stage, with an overall incidence of 49.7% . The WINROP algorithm issued a high-risk alarm (red alert) for 61 infants, 46 (75.41%) of whom were diagnosed with ROP at some stage. Among these, 16 infants (26.2%) required treatment for type 1 ROP, yielding a positive predictive value of 26.2% . Among the 122 infants with no high-risk alarm, 8 (6.56%) were diagnosed with type 1 ROP and received treatment, indicating that WINROP missed these cases. The sensitivity and specificity of the WINROP algorithm in our study were calculated as 66.7% and 71.7% , respectively. Multivariate regression analysis revealed that gestational age, birth weight, and respiratory distress syndrome were independent risk factors for ROP.

Conclusion: It was observed that the WINROP online database, which uses weekly weight gain, failed to detect 8 infants who required treatment. Therefore, it was concluded that the current version of the algorithm is not suitable for use as a standalone tool in retinopathy of prematurity follow-up. However, with appropriate modifications, it holds promise for future use.

Keywords: Retinopathy of prematurity, risk factors, WINROP algorithm,

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	iii
II. ÖZET.....	iv
III. ABSTRACT	v
IV. İÇİNDEKİLER.....	vi
V. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
VI. ŞEKİLLER.....	xii
VII. TABLOLAR	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Patogenez	4
2.2.1. Normal Retinal Vaskülarizasyon.....	4
2.2.2. Patogenezle İlgili Faktörler	7
2.3. Risk Faktörleri.....	11
2.3.1. Oksijen	11
2.3.2. Gestasyon Yaşı ve Doğum Ağırlığı	12
2.3.3. Genetik ve Irk	12
2.3.4. Cinsiyet	12
2.3.5. Hiperglisemi, İnsülin ve Nutrisyon.....	13
2.3.6. Hipokarbi-Hiperkarbi.....	13
2.3.7. Steroid Kullanımı.....	14
2.3.8. Prostaglandin Sentez İnhibitörleri Kullanımı	14
2.3.9. Sürfaktan Kullanımı.....	14
2.3.10. E Vitamini Kullanımı.....	14
2.3.11. Kan Transfüzyonu.....	14
2.3.12. Sepsis.....	14
2.3.13. Preeklampsi	15
2.3.14. İntraventriküler Kanama	15
2.3.15. Yardımcı Üreme Tekniği.....	15

2.3.16. Diğer Risk Faktörleri	15
2.4. Klinik	16
2.4.1. Sınıflandırma	16
2.4.2. Gerileme	21
2.4.3. Reaktivasyon	22
2.4.4. Uzun Dönem Sekeli	22
2.5. Tanı ve Takip	23
2.5.1. Muayene	23
2.5.2. Tarama.....	23
2.5.3. İzlem.....	24
2.6. Tedavi	25
2.6.1. Lazer Fotokoagülasyon	25
2.6.2. Anti-VEGF Ajanlar.....	26
2.6.3. Cerrahi Girişim	27
2.7. Prognoz	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta Seçimi ve Muayene.....	28
3.2. Verilerin Toplanması.....	29
3.3. Dışlanma Kriterleri.....	31
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	32
4.2. Normallik Bulguları.....	35
4.3. Doğum Haftasına Göre Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	36
4.3.1. 27 Hafta ve Altında Doğum Haftası Olan Hastalarda Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	36
4.3.2. 28-30 Hafta Arasında Doğum Haftası Olan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	37
4.3.3. 31 Hafta ve Üstü Doğum Haftası Olan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	38

4.4. Tüm Hastaların PR Tedavi İle Alarm, Doğum Haftası ve Doğum Kilosu Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	39
4.4.1. Tüm Hastalarda PR Tedavi ile Alarm Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları.....	39
4.4.2. Tüm Hastalarda PR Tedavi ile Doğum Haftası Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları.....	40
4.4.3. Tüm Hastalarda PR Tedavi ile Doğum Kilosu Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları.....	41
4.5. Doğum Kilosuna Göre Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	42
4.5.1. 1000 gr. ve Altındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	42
4.5.2. 1001-1250 gr. Arasındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	43
4.5.3. 1251-1500 gr. Arasındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	44
4.5.4. 1501 gr. ve Üstündeki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	45
4.6. Hastaların Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	46
4.6.1. Cinsiyet ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları	46
4.6.2. Çoğul Gebelik Durumu ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	47
4.6.3. Doğum Şekli ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	49
4.6.4. Ek Hastalıklar ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları	50
4.6.5. Alarm ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları	54
4.6.6. Doğum Haftası ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları....	55
4.6.7 Doğum Kilosu ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları	57
4.7. Tüm Değişkenlerin ile PR Evre Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları	60
4.8. Prematüre Retinopatisinin Lojistik Regresyon Bulguları.....	62
4.8.1. Prematüre Retinopatisinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Bulguları	62
4.10. Tip 1 PR ile Alarm Değişkenlerinin Karşılaştırması.....	63
5. TARTIŞMA	65

6. SONUÇ	75
7. KAYNAKLAR	77



V. SİMGELER VE KISALTMALAR

APROP:	Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity
A-ROP:	Aggressive 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
DA:	Doğum Ağırlığı
DHA:	Dokosahekzaenoik Asit
EPO:	Erythropoietin
ETROP:	Early Treatment for Retinopathy of Prematurity
FBGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
GCSF:	Gronülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GH:	Büyüme Hormonu
GY:	Gebelik Yaşı
HIF:	Hipoksiyle indüklenen faktör
ICROP:	The International Classification of Retinopathy of Prematurity
IGF:	Insulin like Growth Factor
MAPK:	Mitojenle Aktive Protein Kinaz
NADPH:	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Hidrojen
NEK:	Nekrotizan Enterokolit
OIR:	Oksijenle İndüklenen Retinopati
PaO₂:	Parsiyel oksijen basıncı
PAR:	Persistan Avasküler Retina

PDA:	Patent Duktus Arteriosus
PDGF:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PIGF:	Trombosit büyüme faktörü
PKC:	Protein Kinaz C
PR:	Prematüre Retinopatisi
RDS:	Respiratuvar Distress Sendromu
RLF:	Retrolental Fibroplazi
ROP:	Retinopathy of Prematurity
ROS:	Reaktif oksijen ürünleri
SaO₂:	Oksijen Satürasyonu
STOP-ROP:	Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity
TNF-a:	Tümör Nekroz Faktörü alfa
TR-ROP:	Retinopathy of prematurity in Turkey
VEGF:	Vasculer Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
VEGFR:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
VRAP:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptör İlişkili Protein
WINROP:	Weight, IGF-1, Neonatal Retinopathy of Prematurity

VI. ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Prematür Retinopatisi Gelişim Mekanizması	6
Şekil 2.2. Hastalığın Yerleşim Durumu	17
Şekil 2.3. Evre 0 PR'ye Ait Fundus Fotoğrafı	17
Şekil 2.4. Evre 1 PR'ye Ait Fundus Fotoğrafı	18
Şekil 2.5. Evre 2 PR'ye Ait Fundus Fotoğrafı	18
Şekil 2.6. Evre 3 PR'ye Ait Fundus Fotoğrafı	18
Şekil 2.7. Şematik Olarak Evre 4A (A) ve Evre 4B (B) Gösterilmiştir	19
Şekil 2.8. Evre 4 PR'ye Ait Fundus Fotoğraflarında Evre 4A (C) ve Evre 4B (D) ...	19
Şekil 2.9. Zon 1'de A-ROP'a Ait Fundus Fotoğrafı.....	21
Şekil 2.10. Periferik Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi Uygulanmış Zon 2 Evre 3 PR.	26
Şekil 3.1. WINROP Online Veritabanında Postmenstrual 31. Haftada Kırmızı Alarm Veren Bir Hastanın Ekran Görüntüsü	30
Şekil 4.1. Cinsiyet ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	47
Şekil 4.2. Çoğul Gebelik Durumu ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	48
Şekil 4.3. Doğum Şekli ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları	49
Şekil 4.4. Doğum Haftası ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları	56
Şekil 4.5. Doğum Kilosu ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	58

VII. TABLOLAR

Tablo 4.1. Kategorik Bilgilerin Tanımlayıcı Bulguları	32
Tablo 4.2. Ek Hastalıkların Tanımlayıcı Bulguları	33
Tablo 4.3. Sürekli Değişkenlerin Tanımlayıcı Bulguları	34
Tablo 4.4. Normallik Testi Bulguları.....	35
Tablo 4.5. 27 Hafta ve Altında Doğum Haftası Olan Hastalarda Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	36
Tablo 4.6. 28-30 Hafta Arasında Doğum Haftası Olan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	37
Tablo 4.7. 31 Hafta ve Üstü Doğum Haftası Olan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	38
Tablo 4.8. Tüm Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	39
Tablo 4.9. Tüm Hastalarda PR Tedavi ile Doğum Haftası Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları.....	40
Tablo 4.10. Tüm Hastalarda PR Tedavi ile Doğum Kilosu Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları.....	41
Tablo 4.11. 1000 gr. ve Altındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	42
Tablo 4.12. 1001-1250 gr. Arasındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	43
Tablo 4.13. 1251-1500 gr. Arasındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	44
Tablo 4.14. 1501 gr. ve Üstündeki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	45
Tablo 4.15. Cinsiyet ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	46
Tablo 4.16. Çoğul Gebelik Durumu ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	48
Tablo 4.17. Doğum Şekli ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları	49
Tablo 4.18. RDS ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları	50
Tablo 4.19. PDA ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	51

Tablo 4.20. Sepsis ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	52
Tablo 4.21. NEK ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	53
Tablo 4.22. Alarm ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	54
Tablo 4.23. Doğum Haftası (Kategorik) ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	55
Tablo 4.24. Doğum Haftası (Sürekli) ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	56
Tablo 4.25. Doğum Kilosu (Kategorik) ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	57
Tablo 4.26. Doğum Kilosu (Sürekli) ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları.....	59
Tablo 4.27. Tüm Değişkenlerin ile PR Evre Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları..	60
Tablo 4.28. Prematüre Retinopatisinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Bulguları	62
Tablo 4.29. Tip 1 PR ile Alarm Değişkenlerinin Karşılaştırması	64
Tablo 5.1 Alarm izlenmeyen Tip 1 PR tanısı ile Anti-VEGF tedavisi alan hastalar..	73

1. GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity; ROP), prematüre bebekleri etkileyen erken tanı ve tedavi ile büyük ölçüde engellenebilir olan gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı en önemli körlük sebeplerinden biridir (1). Son yıllarda yoğun bakımlarda gelişmelere bağlı olarak yaşatılabilen prematüre sayısındaki artışla birlikte Prematüre retinopatisi (PR) görülme sıklığı da artmıştır.

Prematüre retinopatisi ilk olarak 1942’de Terry tarafından tanımlanmıştır. Terry persiste hyaloid arter ve lens damar sisteminin aşırı çoğalması olarak tanımlamıştır (2). Daha sonra retrolental fibroplazi terimi kullanılmıştır (3). Prematüre bebekler retina tümüyle vaskülarize olana kadar taramaya devam edilir. Bu süreç yaklaşık postmenstürel 40. Haftaya karşılık gelir. Göz muayeneleri rutin ve kılavuzlarda bebeğin mevcut hastalık durumuna göre belirlenen aralıklarla taranırlar. Bu muayeneler tedaviye gerek duyulacak bebeklerin retina dekolmanına ve körlüğe gidişini durdurmak, zamanında tedavisini planlamak için yapılır. Taranan bebeklerin yaklaşık % 10 dan azı tedaviye ihtiyaç duyar (4,5).

Tarama programları ülkelerin kendi yoğun bakım ve PR verilerine göre düzenlenmiş olup Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2018 yılı önerileri doğum ağırlığı ≤ 1500 gram ve/ veya doğum haftası ≤ 30 hafta doğan tüm bebekler ile doğum haftası 30 haftadan büyük, doğum ağırlığı 1500–2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek alan bebeklerin taranması gerektiği şeklindedir (6). Orta ve düşük gelirli ülkelerde gebelik haftası ve doğum ağırlığı düşük bebeklerde, sanayileşmiş ülkelerdeki benzer bebeklerle kıyaslandığında görmeyi tehdit eden PR geliştirme riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (7). Bu durum en önemli risk faktörleri olarak görülen düşük doğum ağırlığı ve doğum haftasının yanında postnatal faktörlerin önemini göstermektedir (8). Ek morbiditelerin PR insidansını arttırdığı genel kabul görmüş bir bilgidir (9,10) Ülkemizde tarama kriterleri olarak gebelik yaşı 34 haftadan küçük ve doğum ağırlığı 1700gr ve daha az olan tüm bebeklerin taranması önerilir. Ek olarak doğum haftası ≥ 34 veya doğum ağırlığı >1700 gram olup kardiyopulmoner

destek tedavisi uygulanmış bebekler ve takip eden klinisyeni tarafından PR gelişimi açısından riskli görülen preterm bebeklerin taranması uygundur (11).

Muayenelerin bebekte ve doktorda yarattığı stres ve kullanılan ilaçların yan etkileri sebebiyle farklı yöntem arayışına girilmiştir. Bunların sonucu olarak farklı parametreleri baz alan yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi de WINROP (weight, insulin like growth factor [IGF-1], neonatal ROP) online veri tabanıdır. Doğumdan sonra her hafta bebeğin vücut ağırlığı sisteme girilir, bu değişkenin yavaşlaması tespit edilir. Yavaşlama güvenli aralık dışında bulunursa alarm verir. (12). WINROP geriye dönük yapılan çalışmada tedavi gerektiren PR gelişen bebeklerde ortalama 9 hafta önce alarm vermiştir. Aynı çalışmada duyarlılık % 100, özgüllük % 75 olarak bulunmuştur (13).

Bu araştırmanın amacı, kliniğimizde tarama ve takipleri yapılan prematüre bebeklerde, haftalık kilo alımına göre PR gelişim riskini öngörmeyi amaçlayan WINROP çevrim içi algoritmasının duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) düzeylerini değerlendirmek ve PR gelişimi ile diğer olası risk faktörleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Preterm doğum dünya genelinde yenidoğan ölümlerinin en önemli nedenleri arasında üst sıralarda bulunmaktadır (14). Bu durumun önlenmesi amacıyla yapılan araştırmalar ile günümüzde erken doğum ve düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanların hayatta kalma oranı artmış olup bunun sonucunda prematüre retinopatisi insidansı da artmıştır. 37. Gebelik haftasından önce olan doğumlar preterm doğum olarak tanımlanmakta olup <32 hafta doğumlar retinal hastalık gelişimi ile ilgilidir (15).

1948-1954 yılları arasında ilk epidemi yaşanmıştır (16). 1952 yılında 17 farklı yoğun bakımda toplamda 1.095 prematüre bebek incelenmiş ve oksijen kullanımı ve PR arasındaki olası bağlantı ortaya konmuştur (17). Mevcut veriler ışığında oksijen kullanımının azaltılması sonucunda Amerika’da 1950’li yıllarda PR çocukluk çağı körlüklerinin % 50’sini oluşturmaktayken 1965 yılında yapılan araştırmalar % 4’e gerilediğini göstermiştir (18). 1960 yılının sonlarında daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılması ve PR tanısında kullanılan indirekt oftalmoskop ile erken evre tanı sayısındaki artış PR insidansında tekrar yükselmeye neden olmuştur.

1980 yıllarına gelindiğinde ise doğum ağırlığı 600 ile 1500 arasında değişen 639 bebek ile yapılan araştırmada oksijen tedavisinin de içinde bulunduğu tanısız ve tedavi edici değişkenlerin PR üzerine etkisi incelenmiş ve doğum ağırlığının önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (19).

1986-1987 yılları arasında çok merkezli Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) çalışmasında 1251g dan düşük doğum ağırlıklı 4099 bebek araştırıldı, % 65.8’inde PR izlendi (20).

1999-2003 yılları arasında yapılan 26 merkezin katıldığı Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) çalışmasında PR gelişme insidansı doğum ağırlığına göre <750 gr yenidoğanlarda % 92,7, 750-999gr aralığında doğum ağırlığına sahip olanlarda % 75,8, 1000-1250 gr aralığında olanlarda ise % 43,7 olarak bildirilmiştir (21).

ETROP ve CRYO-ROP araştırmaları karşılaştırıldığında sınıflandırılan doğum ağırlığına göre ETROP  alışması her bir aralıkta % 10 civarında daha yüksek PR insidansı bildirmiştir. Bunun sebeplerine bakıldığında çalışmalardan ETROP un yıl olarak güncel olmasının getirdiği gelişmiş yoğun bakım şartları ile düşük doğum ağırlıklı bebeklerin daha fazla hayatta kalması olduğu düşünülmektedir.

Türkiye’de PR prevlansını araştırmak için Türk Neonatoloji Derneğinin tarafından 69 merkezde 6115 prematüre ile yapılan çalışmada (retinopathy of prematurity in Turkey, TR-ROP) hastaların doğum haftalarına göre genel toplamda % 27’sinde herhangi evrede PR, % 6,7 şiddetli PR bulunmuştur. ≤ 28 hafta doğan bebeklerde bu oran herhangi bir evre için % 62,9, şiddetli PR için % 21,6 oranlarına kadar çıkmıştır (22). Aynı çalışmada doğum ağırlığına göre bakıldığında ise ≤ 1500 gr doğan bebeklerde herhangi bir evre PR % 42, ileri evre PR % 11 sıklığında bulunmuştur (22).

Günümüzde içinde ülkemizin de bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde doğum haftası >32 ve doğum kilosu >1500 olan bebeklerde de ciddi PR görülebilmekte, PR    nc  pandemisi olarak söz edilmektedir (23). Bu durumun yoğun bakım ünitelerindeki artışa rağmen ekipman ve uzman desteğinin yetersizliği, tarama ve erken tedavi programlarında eksiklik gibi sebeplere bağlı olduğu düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde kontrol altına alınan risk faktörlerinin bu ülkelerde hala etkili olduğunu göstermektedir. Tüm bunlar sonucunda gelişmekte olan ülkelerde tarama kriterlerinin gelişmiş ülkelere kıyasla farklılık göstermesi gerekmektedir (23).

2.2. Patogenezi

2.2.1. Normal Retinal Vaskülarizasyon

Embriyonik gelişim sürecinde, fetal yarığın optik sap boyunca ilerleyerek hiyaloid arterin çevresinde kapanması, santral retinal arterin oluşumunda kritik bir aşamayı temsil eder. Bu süreç sonucunda, optik sap içerisinde bulunan damar yapıları, santral retinal arterin temel bileşenlerini oluşturur ve retina damar sisteminin erken organizasyonunda önemli bir rol oynar. Gelişim sürecinin dördüncü ayında, primitif retinal damarların, hiyaloid arterin optik disk yakınındaki bölgesinden köken olarak gelişmekte olan sinir lifi tabakasına g   ettiği bildirilmektedir. Embriyonel gelişimin altıncı ayı civarında ise, sinir lifi tabakasındaki bu damarlar aracılığıyla dış retinal kapillerlerin tomurcuklandığı ve derin kapiller ağı oluşurmaya başladığı

gösterilmiştir (24). Retina damarları, arka kutuptan perifere doğru gelişir; bu sırada arteriyoller, venüller ve kapiller ağlar oluşur.

Retinal damarlar gestasyonel 36. Haftada nazal ora serrataya, 40. Haftada ise temporal ora serrataya ulaşmış olurlar. Prematür infantlarda periferik retina avaskülerdir (25). İntrauterin hayatın 2. ve 3. Trimesterlarında başlar, vaskülogenezis ve anjiogenezis olarak iki ana süreçten geçerek 36-40. Haftalarda tamamlanır (26). Vaskülogenez ve anjiogenez süreçleri birbiri içine geçmiş şekilde devamlılık gösterir.

2.2.1.1. Vaskülogenez

Vaskülogenez; yeni damarların endotel öncüsü hücrelerin göç edip organize olmasıyla sıfırdan olduğu bir süreçtir.

Fetal retinada damarlanmanın erken evreleri, vaskülogenez mekanizmasıyla başlamaktadır. Nissl boya ile yapılan preparat çalışmalarında, 14–15. gebelik haftalarından itibaren optik diskten çıkan çok sayıda iğsi morfolojili hücrenin retina yüzeyinde olduğu gösterilmiştir. Bu iğsi hücreler toplanarak vasküler kordonlar oluşturmaktadır (27).

İğsi hücrelerin retinal yüzeyde oluşturduğu bu organizasyon, 21. gebelik haftasına kadar sürmekte, bu haftadan sonra retinada iğsi hücrelerin izlenmediği bildirilmektedir. Bu evreden itibaren, retinal damar ağı anjiyogenez süreciyle devam etmektedir (27).

Doku hipoksisi etkisinden bağımsız olarak gelişen vaskülogenez, VEGF, TNF- α ve interlökinler gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin lokal ekspresyonu ile düzenlenmektedir.

2.2.1.2. Anjiyogenez

Retinal damarlaşmanın ileri evresini oluşturan anjiyogenez, insan fetal gelişiminin yaklaşık 18. haftasından itibaren başlayarak 40. haftaya kadar olan dönemi kapsar. Bu faz, daha önce vaskülogenez yoluyla şekillenmiş damar öncüllerinden gelişen endotel hücrelerinin proliferasyon göstermesi yeni damar tomurcuklarının türemesi ile karakterizedir.

Retinal gelişimin ilerlemesi ile birlikte, özellikle vaskülarizasyonun henüz ulaşmadığı periferik alanlarda fotoreseptör tabakasının aktif hale gelmesi ve nöral dokunun olgunlaşması, oksijen ihtiyacının artmasına neden olur. Bu hipoksik mikroçevreye yanıt olarak, immatür retina hücrelerinden anjiyogenik düzenleyiciler

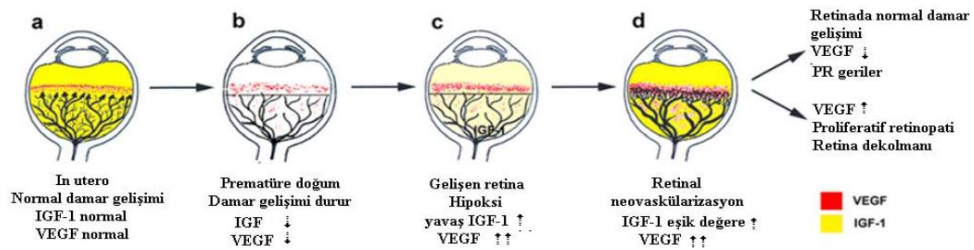
salınır. Bu moleküller arasında başta Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) olmak üzere, Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), angiopoietinler ve Tie-2 reseptörleri yer alır (28).

Fetal retina damar sisteminin sağlıklı gelişimi, başta VEGF ve IGF-1 olmak üzere, birçok büyüme faktörünün kontrollü etkileşimine bağlıdır.

Gebeliğin 3. trimesterinde, maternal/plasental kaynaklı IGF-1 düzeylerinin yükselmesi, fetusta retina kaynaklı VEGF aktivasyonunu desteklemekte ve retinal vaskülarizasyonun fizyolojik seyrinde ilerlemesini sağlamaktadır.

VEGF, endotel hücre proliferasyonu için temel rolü alırken; IGF-1, bu süreci modüle eden düzenleyici bir faktördür. VEGF ve IGF-1'in birlikte bulunması bu sürecin sağlıklı şekilde ilerlemesi açısından gereklidir. Fizyolojik intrauterin ortam, düşük oksijenli bir mikroçevre sunar; burada kan oksijen satürasyonu ortalama % 70, parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) ise yaklaşık 30 mmHg seviyesindedir. Bu koşullar, VEGF üretimi için uygun bir fizyolojik hipoksi oluşturur. Buna karşın, prematüre doğan bebekler doğumla birlikte oda havası koşullarında daha yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalırlar (PaO₂: 60–100 mmHg, Satürasyon: % 100). Bu geçiş, relatif hiperoksi durumu yaratır ve VEGF sentezini baskılayarak retinal damar gelişimini sekteye uğratabilir (29).

Bu dengenin bozulması, özellikle prematüre doğumla birlikte retinal vaskülarizasyonun kesintiye uğramasına ve ilerleyen dönemde retinopati gelişimine zemin hazırlayabilir (29)(Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Prematür Retinopatisi Gelişim Mekanizması (29)

Faz I: Prematüre retinopatisinin birinci fazı, doğumdan itibaren yaklaşık 31. gebelik haftasına kadar olan dönemi kapsamaktadır. Bu süreçte prematüre bebekler, intrauterin ortamdaki fizyolojik hipoksiye kıyasla, dış ortamda göreceli bir hiperoksiye maruz kalırlar. Özellikle VEGF ile IGF-1 düzeylerinin azalması, endotel

hücre proliferasyonu ve vaskülarizasyon sürecinin baskılanmasına neden olmaktadır (15).

Bu faz hipoksik/iskemik retina dokusunda vasküler vazoobliterasyonu içerir. Mevcut hiperoksik ortam sebebiyle oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) endotel hasarı yapar.

ROS artışı, peroksidasyon ürünlerinin, özellikle tromboksan A2, trombosit aktive edici faktör ve lisofosfatidik asit gibi biyolojik aktif moleküllerin düzeylerinde yükselmeye ve prematüre bebeklerde, hemoksigenaz-1, Cu-Zn süperoksid dismutaz, katalaz, vitamin C ve E ile glutatyon peroksidaz gibi ajanlara sahip majör antioksidan aktivitesinde belirgin bir azalma ile ilişkilidir. Bunun bir sonucu olarak, retinal vasküler yapılarda hiperoksiye karşı oluşan temel yanıt vazokonstriksiyon şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Hiperoksik ortamda VEGF, eritropoetin, hipoksiyle indüklenen faktör (HIF) gibi vazoanijogenik faktörler baskılanmaktadır. Sonucu olarak damar endotelinde VEGF eksikliğinde apoptosis artmaktadır. Vazokonstriksiyon ve vazoobliterasyon ile dokuda hipoksi oluşmaktadır (30,31).

Faz II: Faz 1 sonunda retina hipoksik ortam hakimiyetindedir. Nutrisyon ve oksijen için metabolik eksikliği gidermek amacıyla 32-34. Gestasyonel haftalarda vazoproliferatif evre olarak tarif edilen Faz 2 gelişmektedir (32). Bu dönemde VEGF Eritropoetin, angiopotin, FBGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor) gibi anjiojenik faktörlerin salgılanması artmıştır (33).

Hipoksik koşullarda, HIF-1 α ve HIF-2 α düzeylerinde artış meydana gelir; bu artış, VEGF ve eritropoietin ekspresyonunun aktive edilmesini sağlar ve sonuç olarak retinal neovaskülarizasyon süreci desteklenir.

Bu moleküler yanıt, retina içinde anormal damar proliferasyonunu tetikler. Ancak bu yeni oluşan damarlar genellikle yapısal olarak bozuk, sızıntıya eğilimli ve düzensizdir. Ayrıca, oksidatif stresin etkisiyle endotel hücrelerinde hasar meydana gelir ve bu da damar ağının organize olmayan şekilde gelişmesine yol açar (15).

2.2.2. Patogeneze İlgili Faktörler

- Oksijen bağımlı faktörler

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF)

Eritropoietin (EPO)

- Oksijen bağımsız faktörler
İnsülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1)
Büyüme hormonu (GH)

2.2.2.1. Oksijen Bağımlı Faktörler

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF):

VEGF, heparin bağlayıcı büyüme faktörleri ailesine ait çeşitli proteinleri kapsayan bir terimdir. İnsanlarda ailenin beş üyesi bulunmaktadır: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve Plasental Büyüme Faktörü (PlGF), Bunlardan ilk keşfedilen, tanımlanması en iyi yapılan ve genellikle sadece “VEGF” olarak anılan VEGF-A’dır (34). VEGF izoformları arasındaki yapısal farklılıklar, bu moleküllerin reseptörlerle kurduğu etkileşimleri ve dolayısıyla biyolojik işlevlerini doğrudan etkilemektedir.

VEGF-A’nın reseptörün ekstrasellüler bölgesine bağlanması; hücre göçü, mitogenez veya hücre yaşam sinyalleme gibi biyolojik süreçleri yöneten genlerin aktivasyonunu başlatır (34). Bu molekülün temel görevi; fizyolojik ve patolojik koşullarda damar endotel hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve tübüler yapıların oluşumunu uyararak damar gelişimi ve genişlemesini düzenlemektir (34).

Doğumla birlikte retina ortamında ani bir oksijen artışı yaşandığı düşünülmektedir. Prematüre bebeklerde doğum sonrası ortaya çıkan göreceli hiperoksi, retina damar ağının geliştiği ön bölgelerdeki fizyolojik hipoksi gradyanını bozar; bu durum, VEGF ekspresyonunun azalmasına ve damarsal gelişimin baskılanmasına yol açmaktadır (35,36). VEGF düzeylerindeki azalma, vazoobliterasyona da yol açar. Avasküler retina alanı genişledikçe, bu bölge hipoksik hale gelir (37). Düşük oksijen düzeyine yanıt olarak, retinanın hipoksik bölgelerinde VEGF aşırı üretilir ve bu, retinanın daha arka kısımlarında bulunan mevcut damarlardan anormal neovaskülarizasyonu tetikler. VEGF’in prematüre retinopatisinin her iki fazında da etkili olduğu gösterilmiştir. Yani, VEGF yalnızca proliferatif fazda anormal damar oluşumuna neden olmakla kalmaz, aynı zamanda normal vaskülogenez için de gereklidir (38).

Eritropoietin (EPO):

Retina, fetal karaciğer ve erişkin böbrek dokularından salgılanan; kemik iliğinde eritrosit üretimini destekleyen, ayrıca nöronlar ve vasküler hücrelerde

apoptoz ve anjiyogenez süreçlerini düzenleyen bir büyüme faktörüdür. (39) Her ne kadar EPO'nun retinal neovaskülarizasyondaki spesifik işlevi tam olarak netleştirilememiş olsa da, literatürde VEGF'e benzer şekilde hücre çoğalması, göçü, damar benzeri yapıların oluşumu ve damarsal geçirgenliğin artışı gibi süreçleri desteklediği ifade edilmektedir (40).

Retinal neovaskülarizasyonun fare modeli kullanılarak yürütülen çalışmalarda, proliferatif evrede EPO'nun baskılanmasının, yeni damar oluşumunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (41).

Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, retinal hipoksi koşullarında VEGF'den bağımsız olarak EPO düzeylerinin arttığını ve prematüre retinopatisinde EPO'nun faz-1'deki fizyolojik damar gelişimi ile Faz-2'deki intravitreal neovaskülarizasyon sürecinde belirgin bir rol üstlendiğini ortaya koymuştur (39). 4. evre PR tanısı almış 27 prematüre bebekle yapılan bir çalışmada, vitreus içindeki EPO düzeylerinin, vasküler aktivitesi yüksek ve orta düzeyde olan olgularda, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır ($p= 0.05$). Ayrıca, EPO konsantrasyonları ile VEGF seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon belirlenmiş olup bu durumun EPO'nun PR'nin patogenezinde rol oynayabileceğine dair düşünceleri desteklediği görülmüştür (42).

2.2.2.2. Oksijenden Bağımsız Faktörler

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF):

IGF-1, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu ve hayatta kalmasında rol oynayan Akt ve MAPK sinyal yolları üzerinden etkinliğini gösteren, VEGF aktivitesi için kritik önemde düzenleyici faktördür (43). Prematüre doğumda materno-fetal iletişimin ani şekilde kesilmesi, plasenta kaynaklı IGF-1 üretiminin ve fetüsün metabolik dengeyi sağlayan düzenleyici faktörlerinin eksik kalmasına neden olup yenidoğanda serum IGF-1 düzeylerinde belirgin bir düşüşe yol açmaktadır (44).

IGF-1'in normal retinal vasküler gelişiminde temel faktör olduğunu, bu molekülün eksikliğinin ise damar büyümesinin durmasına ve böylece proliferatif PR gelişimine zemin hazırladığını öne sürmektedir (29).

Deneyisel hayvan çalışmalarında, IGF-1 geni eksik olan farelerde retinal vaskülarizasyonun, genetik olarak normal farelere göre belirgin olarak daha yavaş

ilerlediği, ve bu durumun PR gelişen prematüre bebeklerde gözlenen damar büyüme paternine benzerlik gösterdiği saptanmıştır (45).

Büyüme hormonu (GH):

Prematürelilik, PR için en önemli risk faktörü olduğundan büyüme ve gelişimle ilişkili faktörlerin bu süreçte kritik rol oynadığı anlaşılmaktadır. Büyüme hormonu (GH) ve onun mitojenik etkisini yöneten insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), bu süreç için önemli ajanlardır.

Hipoksik fazda IGF-1'in rolünü ortaya koyan ilk çalışmalardan birinde, transgenik olarak büyüme hormonu (GH) antagonistini eksprese eden ya da somatostatin uygulamasıyla GH salınımı farmakolojik olarak baskılanan fare modellerinde, retinal neovaskülarizasyonda belirgin bir azalma saptanmıştır (46).

2.2.2.3. Diğer Anjiojenik ve Antianjiojenik Moleküller

G-CSF (Granülosit koloni uyarıcı faktör), nötrofilik granülositlerin proliferasyonunu düzenleyen temel büyüme faktörüdür. (47) G-CSF'nin endotel hücre anjiyogenezini baskıladığı gösterilmiştir (48). Elde edilen bu veriler sonucunda kullanımının PR insidansı üzerine etkisi araştırılmış, bulunan sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, rG-CSF uygulanan hastalarda PR insidansında azalma gözlenmiştir (49).

2.2.2.4. Oksidatif ve Nitro-oksidatif Stres Bağımlı Faktörler

Prematüre retinopatisinin patogeneğinde önemli bir rolü de oksidatif stres alır. Sebebi O_2^- , H_2O_2 ve OH gibi reaktif oksijen türlerinin hiperoksik koşullarda aşırı miktarda üretilmesi ve kimyasal bağları parçalayarak hücre içinde protein, lipid ve DNA hasarına neden olmasıdır (50). Reaktif oksijen ürünleri (ROS), anjiyogenez doğrudan VEGF yoluyla veya dolaylı olarak NADPH oksidaz aktivasyonu aracılığıyla tetikleyebilir (51).

PR Faz-1'inde retinal damar kaybının, büyük ölçüde oksidatif stresin tetiklediği endotel hücresi apoptozu ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (52). Son araştırmalar, ROS oluşumunda görev alan NADPH oksidaz enzim ailesinin sadece fagositlerde olmayıp, aynı zamanda retinal dokuda da aktif olduğunu ve hücre göçü, çoğalma, hayatta kalma ve ölüm gibi temel hücresel süreçleri düzenlediğini göstermiştir (53,54). Oksidatif stresin şiddeti ve maruz kalınma süresi, NADPH

oksidaz enzim ailesinin farklı sinyal yolları üzerinden aktive olmasına yol açabilir; bu da hücresel düzeyde ya anjiyojenik yanıtları ya da apoptozu tetikleyebilir (54).

2.2.2.5. İmmün ve inflammatör mediatörler:

Retinada bulunan başlıca çoklu doymamış yağ asitleri, dokosahekzaenoik asit (DHA; C22:6 ω -3) ve arşidonik asittir (C20:4 ω -6); her ikisi de öncelikle nöral ve vasküler hücre zarlarının fosfolipitlerinde yer alır (55).

Omega-3'ün retinada koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir, bunu kısmen TNF-alfa baskılanması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (56).

Evre 4 PR tanısı konan bebeklerin vitreus örneklerinde yapılan analizlerde, 27 farklı sitokinden bazıları olan IL-6, IL-7, IL-10, IL-15, Eotaksin, temel fibroblast büyüme faktörü (FGF), G-CSF, IP-10, RANTES ve VEGF'in seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (57).

2.3. Risk Faktörleri

2.3.1. Oksijen

Oksijen erken doğan bebeklerde hayati öneme sahip olması sebebiyle en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir. 1950 yıllarında gerçekleştirilen araştırmada prematürelde sınırsız oksijen desteğinin PR insidansını arttırdığı (58) sonucuna varılmış olup 1960 yıllarında inspire edilen oksijen fraksiyonunun (FiO₂) % 50'nin altında tutulması önerilmiştir. Bu yaklaşımın sonucu körlükten kurtarılan her bir olgu başına yaklaşık 16 ek prematüre ölümüyle ilişkilendirilmiştir (59).

2000 yılında sonuçları yayımlanan ve 1994–1999 yılları arasında gerçekleştirilen "Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP)" çalışmasında, bir ya da her iki gözünde eşik öncesi evrede PR bulunan bebekler incelenmiştir. Bu çalışmada bebekler, oksijen satürasyon düzeylerine göre iki gruba ayrılmıştır: bir grupta oksijen satürasyonu % 96–% 99 (SaO₂), diğer grupta ise geleneksel düzey olan % 89–% 94 (SaO₂) aralığında tutulmuştur. Çalışmanın amacı, düşük oksijen satürasyonu ile PR'nin eşik evreye ilerleme riskinin azaltılıp azaltılamayacağını belirlemektir. Ancak sonuçlar, her iki grup arasında PR'nin ilerleme oranları bakımından anlamlı bir fark bulunmadığını ortaya koymuştur (60).

PR'nin gelişmesini önleyen, pulmoner komplikasyonları azaltan, hayatta kalma oranını yükselten ve bilişsel gelişimi arttıran en uygun oksijen seviyeleri hala

bulunamamıştır. Günümüzde giderek artan sayıda çalışma, hedef satürasyon değerinin % 90'ın altına düşmemesi gerektiği yönünde fikir birliği oluştuğunu göstermektedir (61).

2.3.2. Gestasyon Yaşı ve Doğum Ağırlığı

Prematüre retinopatisinin majör risk faktörlerinden biri düşük doğum haftası ve doğum haftasına göre düşük doğum ağırlığıdır (62). Preterm bir bebeğin doğum ağırlığı, gestasyonel yaşına göre uygun persantil aralığında yer alıyorsa (>50. persentil), bu durum tek başına PR gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmez. Ancak, gestasyonel yaşa göre gelişme geriliği ya da düşük doğum ağırlığı saptanan bebeklerde PR gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır (63,64).

2.3.3. Genetik ve Irk

Etnisite, PR üzerinde anlamlı etkiye sahip faktör olarak ilk kez 1952 yılında tanımlanmıştır; Zacharias, ABD'de prematüre bebeklerden oluşan kohortlardan incelediği çalışmasında, siyahi bebeklerin beyaz bebeklere kıyasla retinopati geliştirme olasılığının daha düşük olduğunu gözlemlemiştir (65). CRYO-ROP isimli geniş kapsamlı çalışmada siyahi bebeklerin tüm PR evrelerinde siyahi olmayan prematürlere göre daha az duyarlı olduğu bulunmuş (20). Alaskalı prematürlerde beyaz ırk, asyalı ve siyah ırka göre daha fazla eşik PR görülmektedir (65). Mevcut bilgiler doğrultusunda, bilinen ve bilinmeyen çevresel faktörler dışlandığında, retinopati gelişiminde genetik bileşenin yaklaşık % 70 oranında etkili olduğu öne sürülmektedir (66). Bir ikiz çalışmasında, tek ve çift yumurta ikizlerinde PR prevalansı incelenmiş ve çevresel etkenler kontrol altına alındığında, PR gelişiminde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (66).

VEGF genine ait haplotip ile prematüre retinopatisi arasındaki korelasyonun, literatürde tanımlanmış başlıca risk faktörleri olan cinsiyet, postnatal oksijen desteği ve gestasyonel yaş gibi değişkenlerden bağımsız bir etkene dayandığı düşünülmektedir (67).

2.3.4. Cinsiyet

Bu alanda yapılmış ilk sistematik derleme ve meta-analiz çalışması olarak bilinen bir çalışma, cinsiyet ile tedavi gerektiren PR arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır. Son 22 yılda yayımlanmış 316 çalışma incelenmiş ve toplam 31.026 tedavi edilen hasta verisine ulaşılmıştır. Çalışmanın sonucunda varılan ana

düşünceler erkek bebeklerin kızlara oranla daha fazla PR tedavisi aldığı, erkek bebeklerin PR tarama kriterlerini karşılama oranının daha fazla olduğu, taranan grupta erkek ve kız prematürelerin tedavi alma oranlarının ise benzer olduğu bulunmuştur (68).

Peelen ve arkadaşlarının yaptığı ulusal kohort çalışmasında erkek cinsiyetin prematürite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (69). Özellikle 32. gebelik haftasından önce (70), zarların açık ya da kapalı olduğu durumlarda gerçekleşen spontan erken doğumun erkek fetüslerde daha sık görüldüğü (71) ve bu durumun anlamlı düzeyde artmış prematürite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (68).

2.3.5. Hiperglisemi, İnsülin ve Nutrisyon

Yoğun bakımlarda nutrisyon desteği genellikle postnatal büyümeyi optimize etmeye yönelik yapılırsa da, elde edilen veriler hiperglisemi, insülin kullanımı ve yetersiz büyüme hızının PR gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (72). Neonatal dönemde gözlenen hipergliseminin prematüre retinopatisi riskini artırabileceği gösterilmiştir (73). Nutrisyona ek IGF-1 desteğinin PR insidansını azaltmada yararlı olabileceği öne sürülmektedir (74). Araştırmalar, parenteral nutrisyon solüsyonlarının ışığa maruz kaldığında fotodegradasyona ve oksidasyona uğrayarak serbest radikaller ve diğer bileşikler oluşturduğunu (75) bu durumun kronik akciğer hastalığı ve PR gibi morbiditelerin gelişimiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (76).

2.3.6. Hipokarbi-Hiperkarbi

Konjenital kalp hastalığı gibi sebeplerle doğup hiçbir zaman hiperoksiye maruz kalmamış prematürelerde PR gelişmesi (77); yükselmiş karbondioksit seviyelerinin de risk faktörü olduğunu düşündürmüştür (78). Solunan karbondioksit düzeylerindeki artışın normal retinal vaskülogenez sürecini yavaşlattığı (79) ve OIR modeline eklenen CO₂'nin neovaskülarizasyonun hem insidansını hem de şiddetini artırdığını ortaya koyulmuş (78). Shohat ve ark. hem hipokarbinin hem de hiperkarbinin PR riskini artırdığını göstermiştir. Ayrıca ardışık olarak gelişen hiperkarbi ve hipokarbi atakları ile birlikte, özellikle hipokarbinin prematüre retinopatisinin şiddetiyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (80).

2.3.7. Steroid Kullanımı

Steroidin PR üzerine etkisi kullanıldığı döneme göre değişiklik göstermektedir. Klinik veriler antenatal kullanımın PR gelişimini önleyici etkisi olduğunu gösterirken (81) postnatal akciğer hastalıkları tedavisisüresince kullanılan streoidin PR insidansını arttırabileceği bildirilmiştir (82).

2.3.8. Prostaglandin Sentez İnhibitörleri Kullanımı

Duktus arteriozusun kapanması için kullanılan indometazinin 500-1000kg aralığında doğan prematürelde PR gelişiminde anlamlı bir etkisi görülmemiştir (83). Deneyisel çalışmalarda OIR modelinde retinanın normal vaskülarizasyon sürecini bozmadan hasar fazı sırasında olumlu etki ettiği saptanmıştır (84). Bir diğer çalışmada ise doğumu takip eden ilk 3 gün içinde uygulanan profilaktik ibuprofenin PR insidansını azaltmadığı saptanmıştır. (85).

2.3.9. Sürfaktan Kullanımı

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşaması için hayati öneme sahip olan sürfaktan kullanımı sonra sağkalım oranlarında anlamlı şekilde artış görülmüş olup bu tedavinin PR sıklığını arttırmadığı düşünülmektedir (86).

2.3.10. E Vitamini Kullanımı

E vitamini kullanımının araştırmaları farklı sonuçlar ortaya koymakla birlikte güncel çalışmada E vitamini takviyesi, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsis gelişme riskini artırırken, değerlendirilen olgular arasında şiddetli retinopati ve körlük görülme sıklığını azaltmıştır. Mevcut kanıtlar, yüksek doz intravenöz E vitamini uygulamasını ya da serum tokoferol düzeylerinin 3,5 mg/dl üzerine çıkarılmasını amaçlayan yaklaşımların rutin klinik kullanımını desteklememektedir (87).

2.3.11. Kan Transfüzyonu

Kan transfüzyonu ile PR arasındaki ilişki tam olarak kanıtlanamamıştır (88). Kan değişimi ve transfüzyonlarda kullanılan erişkin hemoglobin içeren kan ürünleri, dokulara daha fazla oksijen taşınmasına neden olmakta; bu da retinal damar yapısında hasara yol açarak PR gelişimini kolaylaştırmaktadır (89,90).

2.3.12. Sepsis

Yenidoğan döneminde özellikle fungal enfeksiyonlar başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar, PR gelişimi açısından önemli risk faktörleri arasında yer

almaktadır (91,92). Geç başlangıçlı neonatal bakteriyemi ise şiddetli PR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Anneye ait koryoamniyonit gibi plasental kaynaklı enfeksiyonların, hiperoksi ile birlikte etki göstererek sistemik inflamatuvar yanıtı artırdığı ve bu yolla PR gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (93-96).

2.3.13. Preeklampsi

Preeklampsi ile ilgili de farklı çalışmalar farklı sonuçlar sunmuştur. Bunlardan toksemi esnasında fetus olgunlaşmasının hızlanması sebebiyle PR insidansında azalma olduğunu bildiren çalışmaların (97,98) yanında toksemi sebebiyle daha erken ve düşük doğum ağırlığında oldukları için PR insidansında artışa sebep olduğunu öne süren çalışmalar da vardır (99).

2.3.14. İntraventriküler Kanama

Retinanın nöronal doku olması ve dolaşım sisteminin santral sinir sistemi bazı bölümleri ile aynı olması sebebiyle PR ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (100).

2.3.15. Yardımcı Üreme Tekniği

Yardımcı üreme teknikleriyle doğan prematürelde prematüre retinopatisinin eşik hastalık düzeyine ilerlemesinin arttığını ortaya koyan çalışma in vitro fertilizasyon yönteminin diğer yardımcı üreme yöntemlerine kıyasla daha yüksek PR gelişme riski taşıdığını bildirmiştir (101).

2.3.16. Diğer Risk Faktörleri

Prematürelerin doğum sonrası oksijen tedavisine gereksinim duyacakları respiratuvar distres sendromu (RDS) ve bronkopulmoner displazi (BPD) sıklıkla karşılaştığımız klinik tablolardır. Sürfaktan eksikliğine bağlı akciğerlerin yapısal olgunlaşmamış olması sonucunda mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulan RDS 'de PR riski artmaktadır (102). Doğumdan sonra 28 gün veya daha uzun süreli oksijen desteği gereksinimi duyulan BPD yine aynı sebeple PR riskini arttırmaktadır (103).

7.300'den fazla prematüreden oluşan çok merkezli bir kohortta, cerrahi nekrotizan enterokolit (NEK) ile PR arasında ilişki bulunmuş. Doğum ağırlığı, gestasyon yaşı ve diğer önemli eşlik eden hastalıklardan bağımsız, cerrahi NEK geçiren bebeklerin hem PR hem de şiddetli PR için artmış riske sahip olduğu saptanmıştır (104).

CRYO-ROP çalışmasında çoğul gebeliklerin PR açısından risk faktörü olduğu bulunmuştur (105).

2.4. Klinik

2.4.1. Sınıflandırma

PR için standart bir dil oluşturmak amacıyla geliştirilen The International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP), küresel ölçekte kabul gören bir uzlaşma belgesidir. Bu sınıflama sistemi ilk olarak 1984 yılında yayımlanmış, 1987 yılında kapsamı genişletilmiş ve 2005 yılında yeniden değerlendirilerek güncellenmiştir. 2005 yılında agresif posterior ROP, preplus hastalık tanımı ve zon I'in sınırlarının netleştirilmesine katkı sağlanmıştır (106). 2021 yılında ICROP-3 çalışması yayınlanmıştır (107). Hastalığın sınıflandırılması bu çalışmaya göre sunulmaktadır;

ICROP grubu, PR için dört tanımlayıcı kavram ortaya koymuştur:

- Hastalığın yerleşim yeri (zon)
- Hastalığın yayılımı (kadran)
- Hastalık şiddeti (evre)
- Artı hastalık varlığı

1. Lokalizasyon

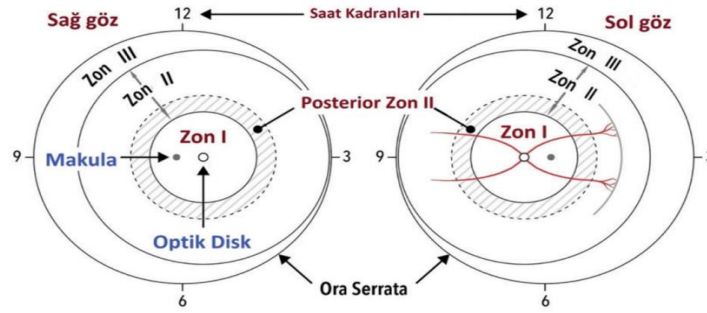
Retinada tanımlanan üç konsantrik zon, optik disk merkez alınarak ora serrata'ya kadar uzanım gösterir. Gözdeki zonun belirlenmesinde esas alınan kriter, en geride (posterior) yer alan retinal vaskülarizasyonun veya PR lezyonunun konumudur (106).

Zon I: Optik disk merkezinden fovea merkezine kadar olan mesafenin iki katı yarıçaplı bir daire ile tanımlanır. Sınırları 28 D'lik lens ile optik sinirin nazal kenarı görüntünün bir ucuna getirilip temporalde görüntünün bittiği yeri kapsayacak şekilde yaklaşık olarak belirlenebilir.

Zon II: Optik sinir merkezli olup, zon I'in dış sınırından başlayıp nazal ora serrata'ya kadar uzanan halka şeklindeki retinal alandır.

Zon III: Zon II'nin ötesinde yer alan, temporal periferik retinanın geri kalan hilal şeklindeki kısmıdır.

2021 yılında yayımlanan ICROP-3 çalışması posterior zon II alanını zon I'in sınırından itibaren iki optik disk çapı mesafedeki alan olarak tanımlamıştır. Bu alanda görülen patolojilerin zon II'nin diğer alanlarında görülenden daha ciddi olabileceği vurgulanmıştır.



Şekil 2.2. Hastalığın Yerleşim Durumu (11) (107)

PR'nin zon III'te kabul edilebilmesi için, hekimin nazal retinadaki damarların ora serrata'ya kadar ulaştığını ve nazal tarafta en içte yer alan 2 saat diliminde herhangi bir PR bulgusunun olmadığını doğrulaması gerekir (107).

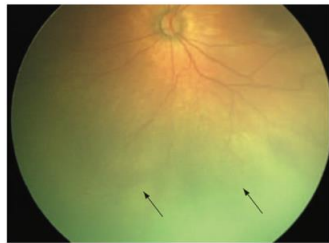
Notch (girinti) terimini, PR lezyonunun yatay düzlem boyunca 1–2 saatlik bir kesitte, hastalığın geri kalan kısmından daha geride (posterior) bir zon içine uzanmasını tanımlamak amacıyla kullanmıştır. Böyle bir durum saptandığında, retinal vaskülarizasyonun en gerideki konumu esas alınmalı ve bu, “notch nedeniyle” ifadesiyle birlikte belirtilmelidir (107).

2. Hastalığın yayılımı

Hastalığın mevcut bulunduğu alanı 12 saat kadranı temel alınarak ifade edilir. Her biri 30 derecelik dilimlerden oluşan sektörlere ayrılır. Bu sayede, hastalığın kaç saat dilimini kapsadığı belirlenebilir. Aynı gözde farklı sektörlerde farklı evrelerde PR bulguları gözlemlenebilir (11).

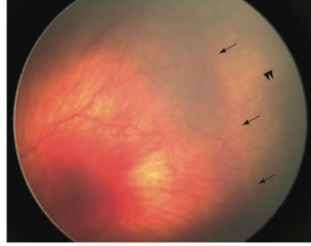
3. Hastalık Şiddeti

Evre 0: Patolojik değişiklik olmaksızın, olgunlaşmamış retinal damar yapısı (Şekil 2.3.)



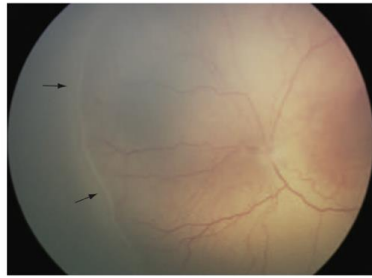
Şekil 2.3. Evre 0 PR'ye Ait Fundus Fotoğrafı (15)

Evre 1: Vaskülarize ve avasküler retina arasında çizgi şeklinde yer alan düz, ince ve beyaz bir demarkasyon hattıdır. (Şekil 2.4.); bu hatta kadar retinal damarların anormal dallanması veya genişlemesi görülebilir.



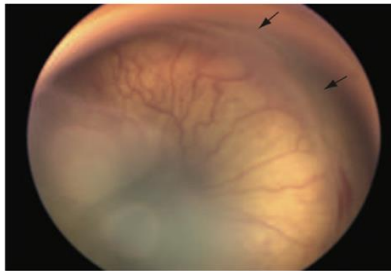
Şekil 2.4. Evre 1 PR'ye Ait Fundus Fotoğrafı (15)

Evre 2: Demarkasyon çizgisi yüksekliği, genişliği ve hacmi olan bir yapıya dönüşür (ridge/kabarıklık/sırt). Bu sırtın posteriorunda, retinanın yüzeyinde yer alan ve genellikle "patlamış mısır (popcorn)" olarak adlandırılan küçük, izole neovasküler doku çıkıntıları gözlenebilir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Evre 2 PR'ye Ait Fundus Fotoğrafı (15)

Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon vitreus içine doğru yayılım gösterir (Şekil 2.6). Ayrıca agresif PR'de görülen düz neovaskülarizasyonlar da ICROP-3 sınıflandırmasında evre 3'e dahil edilmiştir.

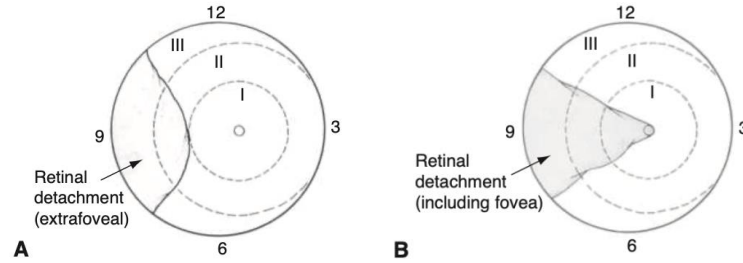


Şekil 2.6. Evre 3 PR'ye Ait Fundus Fotoğrafı (15)

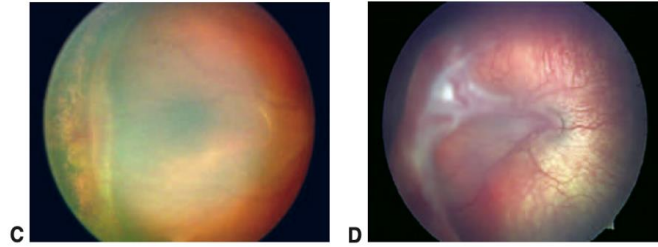
Evre 4: Kısmi (parsiyel) retina dekolmanı (Şekil 2.7.-2.8.)

4A: Foveayı içermeyen retina dekolmanı (ekstrafoveal)

4B: Foveayı kapsayan retina dekolmanı



Şekil 2.7. Şematik Olarak Evre 4A (A) ve Evre 4B (B) Gösterilmiştir. (15)



Şekil 2.8. Evre 4 PR'ye Ait Fundus Fotoğraflarında Evre 4A (C) ve Evre 4B (D) (15)

Retinada koroidal vaskülarizasyonun ve retina pigment epitelinin ayrıntısının seçilmesinde kayıp ve bitişik retina ile kıyaslandığında buzlu cam görünümüne benzer bulanıklık retina dekolmanını düşündüren klinik bulgulardır. Makulanın yer değiştirmesi ve arka kutup damarlarında meydana gelen düzleşme periferik traksiyona ait bulgulardır. Evre 4 PR traksiyonel veya eksüdatif olabilir (107).

Evre 5: Total retina dekolmanıdır.

Muayene esnasında hangi tür olduğunu açıklamak amacıyla 3 alt sınıflandırma ile ileri evreleme yapılmıştır. Buna göre;

Evre 5A: Optik disk oftalmoskopi ile görülebilir; bu durum açık huni konfigürasyonunu düşündürür.

Evre 5B: Retrolental fibrovasküler doku ya da kapalı huni şeklinde dekolman nedeniyle optik disk görülemez.

Evre 5C: Evre 5B bulgularına ek olarak ön segment anomalileri (lensin anteriora yer değiştirmesi, belirgin ön kamara sığlaşması, iridokapsüler yapışıklıklar,

lens kapsülü ile kornea endoteli arasında görülen yapışıklık, santral korneal opasifikasyon veya bunların kombinasyonları) mevcuttur.

4. Artı(plus) ve Artı öncesi(preplus) hastalık

İleri evre PR, ilk olarak 1982 yılında posterior retinal damarların dilatasyonu ve kıvrım artışı ile tanımlanan ‘plus(artı) hastalığı’ ile ilişkilendirilmiştir (108). ICROP 2005 yılında yapılan güncellemesinde artı hastalık demek için yeterli olmayan ama normal damar yapısından daha geniş ve kıvrımlı olan durumu tanımlamak için preplus terimi geliştirilmiştir (106). 1984 yılındaki ICROP tanımında iriste vasküler dolgunluk, yetersiz pupiller dilatasyon, vitreus bulanıklığı ve periferik retinal damarların genişlemesi artı hastalığa dahil edilen bulgulardı (109) ancak günümüzde ileri evre belirtisi olarak görülmekte olup artı hastalığı tanısı için gerekli görülmemektedir (107).

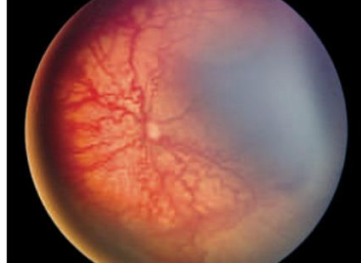
Optik sinir başı çevresinde yer alan damarlarda, en az iki kadranda belirgin genişleme ve kıvrımlılık artışı saptanması, plus hastalığı olarak kabul edilir (11).

Agresif Prematüre Retinopatisi (A-ROP)

Hızlı ilerleyen şiddetli bir PR formudur. 1940’lı yıllarda Rush hastalığı olarak geçen bu form 2005 yılında agresif posterior ROP (APROP) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yüksek oksijene sekonder olarak ‘oksijenle indüklenmiş ROP’ tablolarının anteriorda da yerleşebileceği göz önüne alınarak 2021’de agresif ROP(A-ROP) olarak tekrar tanımlanmıştır (107).

A-ROP’un belirgin özelliği, PR’nin tipik evrelerinden geçmeden patolojik neovaskülarizasyonun hızlı gelişimi ve ileri plus hastalığı olmasıdır. Zon I veya posterior zon II’de yer alan hastalık durumlarında, avasküler alanın sınırları belirgin bir çizgiyle ayrılmayabilir ve bu nedenle hastalığın evresini belirlemek güç olabilir. Vasküler ve avasküler retina arasındaki sınır bölgesinde, sıklıkla düz neovaskülarizasyon izlenmektedir. Tipik beyaz fibrozisle gözüken ridge(sırt) burda izlenmez. Artı hastalık optik sinir etrafında 4 kadranda ve periferik alandaki hastalıkla orantısız olacak düzeyde belirgindir (11). Erken evre A-ROP’ta, retina, vaskülarize bölgenin sınırının gerisinde kapiller düzeyde anormallikler gösterebilir; damar hasarı bulunan bölgeleri çevreleyen arteriyovenöz şant oluşumları gözlemlenebilir (107).

Klinik tablo standart evre 1'den evre 3'e sıralamasını izlemeden evre 4-5'e ilerleyebilir. Bu yüzden A-ROP tanısı konulduğunda evreleri açısından sınıflamaya tabii tutulmaya gerek kalmaksızın derhal tıbbi girişimde bulunulmalıdır (11).



Şekil 2.9. Zon 1'de A-ROP'a Ait Fundus Fotoğrafı (15)

Eşik hastalık (Threshold):

- Ektraretinal neovaskülarizasyon (evre 3); ard arda 5 saat dilimini veya farklı yerlerde toplamda 8 saat dilimini kapsamalı
- Zon1 veya Zon2'de olması
- Artı hastalık varlığı

Bu 3 özelliğin birlikte bulunması gereklidir.

Eşik öncesi hastalık (Prethreshold):

Tüm Zon 1 ve Zon 2 değişiklikler bu gruba girer ancak;

- Zon 2 evre 1
- Zon 2 evre 2 (plus hastalık yok) dışlanır.

Eşik öncesi hastalık, Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki alt gruba ayrılır:

Tip 1 PR

- Zon I, herhangi bir evrede PR, plus hastalık ile birlikte
- Zon I, evre 3 PR, plus hastalık olmadan
- Zon II, evre 2 veya 3 PR, plus hastalık ile birlikte

Tip 2 PR

- Zon I, evre 1 veya 2 PR, plus hastalık olmadan
- Zon II, evre 3 PR, plus hastalık olmadan

2.4.2. Gerileme

Prematüre retinopatisinde, akut fazın gerileme paternleri, hastalığın kendiliğinden görülen gerilemesi ile tedavi sonrası gerilemesi arasında farklılık gösterir. Gerilemenin ilk belirtileri genellikle vaskülerdir; anti-VEGF tedavisinden

sonra ki ortalama 1-3 gün içerisinde gerileme görülür (110), yaklaşık 7-14 gün süren lazer fotogülasyon sonrası gerileme ve kendiliğinden gerilemeye göre daha hızlıdır (111-113).

Artı hastalıkta vasküler dolgunluk ve kıvrım artışı komponentleri farklı gerileyebilir; anti-VEGF enjeksiyonundan sonra önce dilatasyonda azalma gözlenebilirken kıvrım artışı daha geç düzelebilir veya hiç düzelmeyebilir (107). Regresyon tam veya kısmi olabilir. Parsiyel gerileme durumlarında, persistan avasküler retina olarak isimlendirilen periferde damarlanması tamamlanmamış retina alanları ve periferik damar anostomozları gibi vasküler anomaliler sıkça gözlenir (11). PR genellikle geçici bir hastalık olup 1500 gr ve üzeri gibi yüksek doğum ağırlığı ve yaklaşık 32 hafta ve üzeri gibi daha ileri gebelik haftasında doğanlarda kendiliğinden geriler (15). Gerilemenin diğer klinik bulguları arasında, tunica vasculosa lentis'in gerilemesi pupillaların daha iyi dilate olması ve intraretinal hemorajilerin kaybolması yer alır (107).

2.4.3. Reaktivasyon

Reaktivasyon, anti-VEGF tedavisinden sonra spontan gerilemeye göre daha sık görülür ve tam lazer fotokoagülasyondan sonra nadiren, hatta neredeyse hiç meydana gelmez. Bulgular, kendiliğinden sınırlanan yeni bir demarkasyon hattından, plus hastalığı ile birlikte reaktif olmuş evre 3 PR'ye kadar değişebilir. Reaktivasyonun bulguları belgenenirken, yeni PR bulgularının, zon ve evre belirtilerek, "reaktif" ifadesiyle birlikte kaydedilmelidir (107). PR'nin evre 4 ve 5'e ilerleyen reaktivasyonu, genellikle vitreus yoğunlaşması, bulanıklık, fibrotik kontraksiyon, retina yırtıkları ya da bunların bir kombinasyonu ile ilişkilidir (106-115).

2.4.4. Uzun Dönem Sekeli

Geç dönemde gelişen traksiyonel, regmatojen veya nadiren eksüdatif retina dekolmanları görmeyi tehdit edici olabilir. Avasküler retina alanları retinal incelleme ve delik oluşumuna yatkındır ve ileriki yaşamda retina dekolmanlarıyla ilişkili olabilir (116). makulayı da içeren diğer patolojik bulgularla birlikte görmeyi ve görme alanını tehdit edici sekeller bırakabilir (107).

2.5. Tanı ve Takip

2.5.1. Muayene

Muayeneden 1 saat önce 5 dakika arayla 2-3 kez birer damla % 2,5'lik fenilefrin ve % 0,5'lik tropikamid ile pupillerin genişletilmesi sağlanır. Aynı zamanda ileri PR olan vakalarda kötü pupiller dilatasyonun bir bulgu olduğu unutulmamalıdır (11).

Midriatik damlaların göz dışında nazal mukozadan nazolakrimal kanaldan ve deriden emilebileceği ve ritm bozukluğu, apne, hipertansiyon ve paralitik ileus gibi yan etkilerin görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (117,11). Meydana gelecek ağrı için topikal anestezi proparakain hidroklorid (% 0,5) her iki göze muayeneye başlamadan 3-5 saniye önce 1 damla damlatılır. Kapak spekulumu takılarak binoküler indirekt oftalmoskop ile 20 ve 28 dioptrilik lens kullanılarak ve skleral indentasyon ile PR muayenesi yapılır (11). Nazal retinadan başlanıp ora serrataya kadar vaskülarizasyona bakılır sonrasında temporal retinaya geçilir, 360 derece vaskülarizasyonun sonlandığı noktalar görüldükten sonra izlenen en yüksek evre hastalık evresi olarak belgelenir.

2.5.2. Tarama

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2018 yılı önerileri doğum ağırlığı ≤ 1500 gram ve/ veya doğum haftası ≤ 30 hafta doğan tüm bebekler ile doğum haftası 30 haftadan büyük, doğum ağırlığı 1500–2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek alan bebeklerin taranması gerektiği şeklindedir (6).

Ülkemizde yapılan TR-ROP çalışmasında bu kriterlerden daha matür ve daha kilolu bebeklerde de ciddi PR vakaları görülmüş (118) olup bunların sonucunda tarama kriterleri olarak gebelik yaşı 34 haftadan küçük ve doğum ağırlığı 1700gr ve daha az olan tüm bebeklerin taranması önerilir. Bununla birlikte doğum haftası ≥ 34 veya doğum ağırlığı >1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış bebekler ve bebeği takip eden klinisyeni tarafından PR gelişimi açısından riskli görülen preterm bebeklerin taranması uygundur (11).

İlk oftalmolojik muayene gestasyonel yaşı 27 haftadan küçük olan bebeklerde postmenstrüel 30-31. haftalarda, ≥ 27 haftada doğanlarda ise postnatal 4. haftada

yapılmalıdır. GY 25 hafta altında bebeklerde 31.hafta beklenmeden ilk muayene postnatal 6 hafta tamamlandığında yapılabilir (6).

Son yıllarda taramalara yönelik WINROP (Weight, Insulin-like growth factor-I, Neonatal, ROP) gibi doğum ağırlığı, postnatal kilo alım hızı, IGF-1 düzeyleri ve bağlayıcı proteinler gibi farklı faktörleri kullanarak klinik PR ortaya çıkmadan yüksek riskli bebekleri bulmayı amaçlayan algoritmalar geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bu algoritmalar bazı bebeklerin PR geliştirme olasılığının düşük olduğunu da gösterebilir; bu da klasik tarama kriterlerini karşılasalar bile bazı bebekler için göz muayenesine ihtiyaç duymayabileceklerini de öngörebilir. Bu nedenle, söz konusu algoritmalar standart tarama protokollerine tamamlayıcı olarak görülmekte ve dünya genelinde artan sıklıkla kullanılmaktadır (15).

2.5.3. İzlem

2018 yılında yayınlanan prematüre bebeklerde retinopati için tarama muayenesi isimli yayına (6) göre:

1 hafta veya daha kısa sürede takip edilmesi gereken durumlar:

- Zon I’de sadece immatür vaskülarizasyon (evre 0)
- Zon I’de evre 1 veya evre 2 PR
- Posterior zon II’ye kadar uzanan (zon I ve zon II sınırına yakın) immatür retina (evre 0)
- Şüpheli A-ROP
- Evre 3 PR (zon I’deyse tedavi gerekir, izlem değil)

1–2 hafta içinde takip edilmesi gereken durumlar:

- Posterior zon II’de immatür vaskülarizasyon (evre 0)
- Zon II’de evre 2 PR
- Zon I’de açıkça gerileme gösteren PR

2 hafta içinde takip edilmesi gereken durumlar:

- Zon II’de evre 1 PR
- Zon II’de immatür vaskülarizasyon (evre 0)
- Zon II’de açıkça gerileme gösteren PR

2–3 hafta içinde takip edilmesi gereken durumlar:

- Zon III’de evre 1 veya evre 2 PR
- Zon III’de gerileme gösteren PR

Tarama muayeneleri aşağıdaki kriterlerden herhangi biri karşılandığında sonlandırılır:

- Tam retinal vaskülarizasyonun sağlanmış olması
- Öncesinde Zon 1 ve Zon 2 PR öyküsü olmaksızın Zon 3'e kadar retinal vaskülarizasyonun tamamlanmış olması
- Postmenstrüel 45 haftaya ulaşmış ve Tip 1 veya daha şiddetli PR'nin bulunmaması
- Anti-VEGF ilaç tedavisi ile PR'si gerilemiş hastalarda postmenstrüel en az 65 haftaya ulaşılmış olması
- Reaktivasyona yol açabilecek anormal vasküler dokunun bulunmadığına emin olunan PR'nin gerilemesi

2.6. Tedavi

1988 yılında yapılan CRYO-ROP çalışmasında görülmüştür ki avasküler retinanın ablasyonu ile PR bulunan gözlerde olumsuz sonuçlar yarı yarıya azaltılmıştır. Bunun sonucunda 1980'li yılların sonlarında indirekt oftalmoskopa entegre edilmiş taşınabilir lazer ünitelerinin kullanımı periferik retinanın fotokoagülasyonunda umut verici alternatif olmuştur. Daha sonra avasküler retinanın erken ablasyonunun araştırılmasını içeren ET-ROP çalışmasında; yüksek riskli prethreshold PR bulunan bebeklerde erken tedavinin, olumsuz fonksiyonel ve yapısal sonuç oranlarını azalttığını belirlemiştir. Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyon kriterleri de bu çalışma grubu tarafından belirlenmiş olup yüksek risk taşıyan eşik öncesi PR bulgularından Tip 1 PR da dikkate alınmıştır (119). Buna göre tedavi gerektiren durumlar;

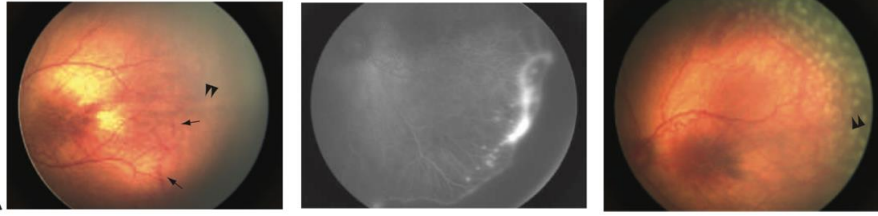
- Zon 1'de artı hastalık ile birlikte herhangi bir Evre PR
- Zon 1'de artı hastalık olmadan Evre 3 PR
- Zon 2'de artı hastalık ile birlikte Evre 2 veya Evre 3 PR

A-ROP olgularında mümkün olan en kısa zamanda, agresif olmayanlarda ise 48-72 saat içinde tedaviye başlanması gerekmektedir.

2.6.1. Lazer Fotokoagülasyon

Standart tedavi yöntemidir. Avasküler retinada üretilen anjiogenik faktörlerin ablasyon yoluyla üretimi durdurulup retinada anormal vasküler yapıların oluşması

önlenir. Diot veya argon lazer fotokoagülasyon ile yapılır. İşlem genel anestezi altında neredeyse birleşik şekilde, yanıkların 0.5 ila 1 yanık genişliği kadar aralıklı olarak sırttan başlanıp anteriora, ora serrataya kadar 360° boyunca uygulanması şeklinde yapılır ki böylece tüm avasküler retina tedavi edilir (120).



Şekil 2.10. Periferik Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi Uygulanmış Zon 2 Evre 3 PR. (15)

Lazer tedavisine rağmen Evre 4'e ilerleyen, retina dekolmanları görülebilir. Bu durumun görülme sıklığı viterus hemorajisi olan ve vitre içinde fibröz yapıların olduğu durumlarda daha fazladır (121).

2.6.2. Anti-VEGF Ajanlar

Vasküler endotelyal faktörlerini bloke ederek etkisini gösteren bu ajanlar bevacizumab, ranibizumab ve aflibercepttir. Çok merkezli "Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity" (BEAT-ROP) çalışmasında Bevacizumab ve lazer fotokoagülasyonun karşılaştırılmış; Zone I veya posterior zone II'de plus hastalığı ile birlikte görülen evre 3 PR hastalarında intravitreal bevacizumab monoterapisi ile Zon1 PR'Lİ gözlerde nüks neovaskülarizasyon lazer tedavisine göre daha az gözlenmiş olup Zon 2 PR'Lİ gözlerde her iki tedavide sonuçlar benzer bulunmuştur (122). Yapılma zamanına göre; postmenstrüel 36-40. haftalarda doğal anti-VEGF etkisi olan TGF-beta artışı görülür ve bu zamanda yapılan anti-VEGF sonrasında rakipsiz kalmasıyla evre 3 veya evre 4'e ilerlemiş vakalarda fibrotik komponentin kontraksiyonuna bağlı evre 5'e ilerlemeye sebep olabilir. Bu durum 'crunch fenomeni' olarak isimlendirilir (123).

Anti-VEGF'lerle ilgili tüm bu bilinmeyenlere rağmen öncelikle tercih edilen durumlar şu şekilde sıralanabilir:

- Zon I veya posterior zon II'de PR
- A-ROP varlığı
- Posterior hastalık (makulanın lazerden korunması için)

- Lazer tedavisi için retinanın görülmesini zorlaştıracak durumların varlığı: yetersiz pupil dilatasyonu, kornea veya lens opasitesi, vitreusun hemorajik veya bulanık olması

- Genel durumu genel anesteziyi lazer tedavisini kaldıramayacak olan bebekler (11)

2.6.3. Cerrahi Girişim

Lazer ve intravitreal uygulamalar retina dekolmanına gidişi her zaman durduramayabilir veya ilk tanı anında subtotal/total retina dekolmanı (evre 4 – evre 5) izlenebilir. Bu durumlarda acilen vitreoretinal cerrahi girişimler yapmak gereklidir. Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası % 72 sinde ışığın algılanması, yaklaşık % 15 inde 20/300 ve üzeri olacak şekilde görme keskinliği sağlandığı bildirilmiştir (124-126).

Evre 4 PR'si olan gözlerde, retina dekolmanına neden olan vitreoretinal traksiyonu gidermek amacıyla cerrahi müdahaleler gereklidir (15). Evre 5 PR'de çoğu zaman cerrahi önerilmez fakat çok yeni ve bilateral olan vakalarda ışık hissinin yön bulma ve diurnal ritm için olan önemi sebebiyle şans verilebilir. Aynı zamanda göz küresinin fitizis bulbi, korneal opasite gibi deforme olmasının engellenmesi hedeflenir (124-126).

2.7. Prognoz

Farklı klinik tablolar farklı prognoz gösterir; Zon 1, artı hastalık, hızlı seyir ve retina dekolmanı kötü prognoz belirtisidir. Zon 2 ve yavaş seyir tam iyileşme veya retinal skarla sonuçlanabilir. Zon 3 başlangıçlı olan prematüre retinopatisi ise en iyi prognozu gösterir ve tam iyileşme görülür (127). Gerileme gözlenen vakaların % 55'inde 6-10 yıllık süreç içinde oftalmolojik problemler geliştiği görülmüştür (128). İleri PR ve retinada skar dokusu olmayan bebeklerde miyopi, şaşılık, nistagmus ve ambliyopi term bebeklere kıyasla daha fazla bulunmuştur (127). İleri PR gelişen ve/veya tedavi gören bebeklerde retina dekolmanı, glokom, katarakt, makuler patolojiler, optik atrofi, kırma kusurları ve fitizis bulbi gibi morbiditeler gelişebilir (129).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gaziantep Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 19.02.2025 tarih ve 155/2025 nolu kararı ile Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde retrospektif olarak gerçekleştirildi.

3.1. Hasta Seçimi ve Muayene

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Prematüre Retinopatisi Polikliniğinde ve Çocuk Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2019-2024 yılları arasında tarama ve takibi yapılan bebekler ile yapıldı. Tüm veriler retrospektif olarak incelendi. Taranan 842 bebekten gestasyonel yaşı 32 haftadan daha küçük olan, postmenstrüel 36. haftaya kadar tüm verileri eksiksiz belgelenmiş olan ve yoğun bakımda yatan bebekler çalışmaya dahil edildi.

İlk muayeneleri Amerikan oftalmoloji akademisinin de içinde bulunduğu derneklerce yapılan prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi için tarama programı ve bu program temel alınarak Türk neonatoloji ve Türk oftalmoloji derneğinin hazırladığı Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 güncellemesinin önerdiği zamanlama ile yapılmıştır. Buna göre muayene gestasyonel yaşı 27 haftadan küçük olan bebeklerde postmenstrüel 30-31. haftalarda, ≥ 27 haftada doğanlarda ise postnatal 4. haftada yapıldı.

Öncelikle aile bireyleri yapılacak muayene hakkında detaylı şekilde bilgilendirilmeldi ve onam alındı. Muayeneler bebeğin durumuna göre yoğun bakım ünitesinde yatak başında veya PR polikliniğinde yapıldı. Muayene öncesinde aile bilgilendirildi. Muayeneden 1 saat önce midriazis işlemi için 5 dakika ara ile 2-3 kez birer damla % 2,5'lük fenilefrin ve % 0,5'lik tropikamid damlatılarak, pupiller dilatasyon sağlandı. Muayeneden yaklaşık 5-10 saniye önce her iki göze Proparakain hidroklorid (% 0,5) anestezi amacıyla 1'er damla uygulandı. Steril kapak spekulumu takıldı.

Ön segmentten başlanarak; pupil dilatasyon durumu, iris neovaskülarizasyonu, korneal ve lens saydamlığı bulgularının varlığına bakıldı. Binoküler indirekt oftalmoskop kullanılarak 20D ve 28D mercek ile skleral indentasyon yapılarak tüm retina 360 derece muayene edildi. Muayene ile saptanan

tüm bulgular belgelendi. Tarama programı kapsamında ülkemizde Amerikan oftalmolji derneğinin önerdiği programa ek olarak ülkemizde yapılan çalışmalarda daha ileri doğum haftası ve doğum kilosunda görülen ileri PR vakalar sebebiyle; tarama kriterleri olarak gebelik yaşı 34 haftadan küçük ve doğum ağırlığı 1700gr ve daha az olan tüm bebeklerin tarandı. Bununla birlikte doğum haftası ≥ 34 veya doğum ağırlığı >1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış bebekler ve bebeği takip eden klinisyeni tarafından PR gelişimi açısından riskli görülen preterm bebekler de tarama programına dahil edildi. Tüm muayeneler aynı göz uzmanı tarafından gerçekleştirildi.

Prematüre retinopatisi sınıflaması 2021 yılında yayınlanan ‘The International Classification of Retinopathy of Prematurity’, ICROP-3 ‘e göre yapıldı. Tedavi Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) kriterlerine göre yapıldı.

Tip 1 prematüre retinopatisi tespit edilen hastalara öncelikle anti-VEGF yapıldı takiplerinde gerileme görülmeyen hastalara lazer tedavisi planlandı. Anti-VEGF tedavisi ameliyathanede lokal anestezi altında 30G enjektör ile limbustan 1mm uzaklıkta intravitreal (Bevacizumab: 0,675mg/0,025 mL) uygulandı. Hastalar ertesi gün ve 1 hafta sonra kontrol edildi. Sonrasında prematüre retinopatisi takiplerine devam edildi.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil olan bebeklerin günlük kilo ölçümleri dosyalarından bulundu. Online olarak WINROP (weight, insulin like growth factor [IGF-1], neonatal retinopathy of prematurity [ROP]) veri tabanına girildi. Doğumdan sonraki her haftada bir kez olacak şekilde kilo ölçümleri, doğum haftası ve doğum ağırlığı gibi verilerle birlikte, postmenstrüel 36. haftaya kadar olan dönemi kapsayacak şekilde dosyalardan geriye dönük olarak alınmış ve algoritmaya girilmiştir.

WINROP algoritmasına çevrimiçi erişilebilir (<https://winrop.com>). Çalışmada her bir hasta için hastanın doğum tarihi, doğum kilosu, doğum haftası ve günü sisteme girildi; her hasta için benzersiz bir kimlik tanımlayıcısı (winrop ID) verildi. Haftalık kiloları sisteme 36. haftaya veya alarm verene kadar haftalık olarak girildi. Sistemin 31. haftada alarm verdiği görsel Şekil 3.1’de gösterilmiştir. Son olarak hastanın PR muayenesi sisteme girildi.



Şekil 3.1. WINROP Online Veritabanında Postmenstrual 31. Haftada Kırmızı Alarm Veren Bir Hastanın Ekran Görüntüsü

Hastaların sisteme girilen haftalık kilo verileri sistem algoritması tarafından değerlendirilip prematüre retinopatisi için risk oluşturup oluşturmayacağı belirlenir. Verilen sistemin belirlediği güven aralığında değilse görmeyi tehdit eden PR gelişimi açısından yüksek riskli sayarak kırmızı alarm verir. Alarm haftalık olarak hesaplanmakta olup hangi haftadan itibaren geçerli olarak yüksek riskli kategorisinde değerlendirildiğini yazar. Haftalık kilo değişimi sistem verilerine göre güvenli aralıkta olan bebekler ise görmeyi tehdit eden PR açısından düşük risk olarak algılanıp alarm vermemektedir. WINROP algoritması klinisyen ve prematüre için stres yaratan muayene sayısının azaltılması ve yüksek risk grubunda yer alan bebeklerin yakalanmasını sağlamak amacıyla geliştirilmiş bir online veritabanıdır.

Hastaların cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik durumu, respiratuvar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, sepsis ve patent duktus arteriosus gibi prematüre retinopatisinde risk faktörü olabilecek ek hastalıklara sahip olma durumu kayıt altına alındı.

Prematüre retinopatisi insidansını değerlendirmek amacıyla veriler doğum kilosu ve doğum haftasına göre gruplandırıldı. Doğum haftasına göre 27 hafta ve altı, 28-30 hafta ve 31 hafta ve üzeri olmak üzere 3 gruba, doğum kilosuna göre ise 1000 gram ve altı, 1001-1250 gram, 1251-1500 gram, 1501 gram ve üstü olarak 4 gruba ayrıldı.

3.3. Dışlanma Kriterleri

PR dışındaki retina hastalıkları olan bebekler, hidrosefali gibi fizyolojik olmayan kilo alımına sahip bebekler ve kilo ölçümleri ile retinopati taraması tam yapılmamış bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada; 183 hastaya ait veriler, IBM SPSS Statistics 23 paket programında analiz edilmiştir.

İlk olarak hastalara ait tüm bilgilerin tanımlayıcı bulguları incelenmiş ve yorumlanmıştır. Daha sonra karşılaştırmalarda kullanılacak yöntemlerin parametrik veya nonparametrik olmasına karar verebilmek için sürekli değişkenlere Normallik Testleri yapılmıştır.

Analiz sürecinde kategorik değişkenler arasında Ki Kare Testleri, iki kategoriden oluşan değişkenler ile normal dağılım gösteren değişken arasında parametrik bir yöntem olan Bağımsız Örneklem T Testi Testi kullanılmış ve bazı tablolar grafikleştirilmiştir.

Ayrıca belirlenen değişkenler arasında Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri yapılmış ve anlamlı ilişkiler görülen değişkenler arasında Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri yapılmıştır.

Son olarak belirlenen değişkenler arasında Ki Kare Testi yapılarak bu değişkenler arasında duyarlılık, özgüllük ve öngörü değerleri hesaplanmıştır.

Tüm analizlerde anlamlılık (p) değeri 0,05 olarak kabul edilmiş ve p değerinin 0,05'den küçük olduğu analiz bulgularında istatistiki bir anlamlılık olduğu, aksi durumda istatistiki olarak anlamlılık olmadığı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya 183 bebek toplamda 366 göz dahil edilmiştir. Hastalara ait kategorik değişkenlerin tanımlayıcı bulguları Tablo 4.1’de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Kategorik Bilgilerin Tanımlayıcı Bulguları

Değişkenler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
Cinsiyet	Kadın	98	53,6
	Erkek	85	46,4
	Toplam	183	100,0
Çoğul Gebelik Durumu	Tek	129	70,5
	Çift	54	29,5
	Toplam	183	100,0
Doğum Şekli	Normal	48	26,2
	Sezaryen	135	73,8
	Toplam	183	100,0
Alarm Durumu	Var	61	33,3
	Yok	122	66,7
	Toplam	183	100,0
Doğum Haftası	27 hafta ve altı	26	14,2
	28-30 hafta	80	43,7
	31 hafta ve üstü	77	42,1
	Toplam	183	100,0
Doğum Kilosu	1000 gr. ve altı	24	13,1
	1001-1250 gr.	42	23,0
	1251-1500 gr.	42	23,0
	1501 gr. ve üstü	75	41,0
	Toplam	183	100,0
PR Evre	Evre 0	92	50,3
	Evre 1	42	23,0
	Evre 2	39	21,3
	Evre 3	10	5,5
	Toplam	183	100,0
Prematüre Retinopatisi	Var	91	49,7
	Yok	92	50,3
	Toplam	183	100,0
PR Tedavi	Var	24	13,1
	Yok	159	86,9
	Toplam	183	100,0

Tablo 4.1'e göre; hastaların 98 (% 53,6) tanesinin kadın, 85 (% 46,4) tanesinin erkek olduğu, 129 (% 70,5) tanesinin tekil gebelik, 54 (% 29,5) tanesinin çoğul gebelik olduğu, 48 (% 26,2) tanesinin normal doğum olmasına karşılık 135 (% 73,8) tanesinin sezaryen doğum olduğu görülmüştür.

Hastaların 61 (% 33,3) tanesinde alarm olmasına karşın 122 (% 66,7) tanesinde alarm olmadığı, doğum haftası sürelerinin 26 (% 14,2) hastada 27 hafta ve altında, 80 (% 43,7) hastada 28-30 hafta arasında, 77 (% 42,1) hastada 31 hafta üstünde olduğu, doğum kilolarının 24 (% 13,1) hastada 1000 gr.ve altında, 42 (% 23,0)'şer hastada 1001-1250 gr. arasında ve 1251-1500 gr. arasında, 7 (% 41,0) hastada 1501 gr.ve üstü ağırlıklarda olduğu görülmüştür.

Hastaların PR evrelerinin, 92 (% 50,3) tanesinde Evre 0, 42 (% 23,0) tanesinde Evre 1, 39 (% 21,3) tanesinde Evre 2, 10 (% 5,5) tanesinde Evre 3 olduğu, Prematüre Retinopatisinin 91 (% 49,7) hastada olmasına karşın 92 (% 50,3) hastada olmadığı ve PR tedavi olma durumu ise 24 (% 13,1) hastada olmasına karşın 159 (% 86,9) hastada olmadığı görülmüştür. Evre 4 ve Evre 5 retinopatiye rastlanmamıştır.

Hastaların çoklu olarak görülebilen ek hastalıklara ilişkin tanımlayıcı bulgular Tablo 4.2'de olduğu gibidir.

Tablo 4.2. Ek Hastalıkların Tanımlayıcı Bulguları

Değişkenler	Sayı (n)	Genele Göre Var Olma Oranı (%)	Hastalarda Var Olma Oranı (%)
RDS	134	38,4%	77,0%
PDA	61	17,5%	35,1%
Sepsis	97	27,8%	55,7%
NEK	33	9,5%	19,0%
Toplam	349	100,0%	200,6%

Çoklu olarak görülebilen değişkenlerin tanımlayıcı bulguları, genelde görülme durumuna göre ve hastalarda görülme durumuna göre belirtilmiştir. Bu bağlamda aynı hastada birden fazla ek hastalık görülebildiği için hastalarda var olma oranlarının toplamı % 100'den fazla olmaktadır. Tablo 4.2'ye göre; en fazla görülen ek hastalığın RDS olduğu, en az görülen ek hastalığın ise NEK olduğu görülmüştür.

Hastalara ait sürekli değişken olarak tanımlanmış olan Doğum Haftası ve Doğum Kilosu değişkenlerinin tanımlayıcı bulgular Tablo 4.3'te olduğu gibidir.

Tablo 4.3. Sürekli Değişkenlerin Tanımlayıcı Bulguları

Değişkenler	n	min	max	$\bar{x}$	ss
Doğum Haftası	183	24	31	29,52	1,677
Doğum Kilosu	183	700	2270	1411,56	364,482

n: Sayı, min: Minimum, max: Maksimum, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma

Tablo 4.3'e göre; hastaların doğum haftalarının 24 ile 31 hafta arasında değiştiği, ortalama 29,52 hafta olduğu, standart sapma değerinin 1,677 olduğu, doğum kilolarının ise 700 gr. ile 2270 gr. arasında değiştiği, ortalama 1411,56 gr. olduğu ve standart sapma değerinin 364,482 olduğu görülmüştür.

4.2. Normallik Bulguları

Sürekli değişken olarak tanımlanmış olan Doğum Haftası ve Doğum Kilosu değişkenlerinin dağılımlarının görülebilmesi için Normallik Testleri yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.4'te belirtilmiştir.

Tablo 4.4. Normallik Testi Bulguları

Değişkenler	Kolmogorov-Smirnov	Shapiro Wilk	Çarpıklık (Skewness)	Basıklık (Kurtosis)
	p	p		
Doğum Haftası	0,000	0,000	-1,008	0,303
Doğum Kilosu	0,075	0,031	0,278	-0,373

p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Yapılan normallik analizleri kapsamında; Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk Testlerine göre bazı değişkenlerin normal dağılmasına karşın bazılarının normal dağılmadığı görülmüştür. Ancak verilerin normal dağılıp dağılmadıklarına karar verilirken, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerlerine de bakılmalıdır. Bu bağlamda literatürde kabul görmüş bir yaklaşım olan Tabachnik ve Fidell (2013)'e göre; çarpıklık ve basıklık değerlerinin -1,50 ile +1,50 arasında olması durumunda verilerin dağılımın normal kabul edilebileceği belirtilmektedir. (130) Buna göre; her iki değişkenin de normal dağıldığı görülmüştür.

4.3. Doğum Haftasına Göre Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

Doğum haftasına göre alarm ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırmalarında, her iki değişken de kategorik olduğu için Ki Kare Testi yöntemi kullanılmıştır.

4.3.1. 27 Hafta ve Altında Doğum Haftası Olan Hastalarda Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

27 Hafta ve altında doğum haftası olan hastaların alarm ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.5'te belirtilmiştir.

Tablo 4.5. 27 Hafta ve Altında Doğum Haftası Olan Hastalarda Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

		Alarm Durumu		p
		Yok	Var	
PR Tedavi	Yok	n	9	0,390
		%	81,8%	
	Var	n	2	
		%	18,2%	
	Toplam	n	11	
		%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.5'e göre; 27 Hafta ve altında doğum haftası olan hastaların Alarm Durumunun, PR Tedavi durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Yani 27 Hafta ve altında doğum haftası olan hastaların, alarm durumunun PR tedavi durumuna göre anlamlı şekilde değişmediği görülmüştür.

4.3.2. 28-30 Hafta Arasında Doğum Haftası Olan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

28-30 hafta arasında doğum haftası olan hastaların alarm ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.6’da belirtilmiştir.

Tablo 4.6. 28-30 Hafta Arasında Doğum Haftası Olan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

		Alarm Durumu		p
		Yok	Var	
PR Tedavi	Yok	n	37	0,062
		%	90,2%	
	Var	n	4	
		%	9,8%	
	Toplam	n	41	
		%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.6’ya göre; 28-30 hafta arasında doğum haftası olan hastaların Alarm Durumunun, PR Tedavi durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Yani 28-30 hafta arasında doğum haftası olan hastaların, alarm durumunun PR tedavi durumuna göre anlamlı şekilde değişmediği görüşmüştür. Ancak p değerinin 0,05’çok yakın olduğu göz önünde bulundurularak verilerin yorumlanabileceği değerlendirilmiştir.

4.3.3. 31 Hafta ve Üstü Doğum Haftası Olan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

31 hafta ve üstü doğum haftası olan hastaların alarm ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.7’de belirtilmiştir.

Tablo 4.7. 31 Hafta ve Üstü Doğum Haftası Olan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

		Alarm Durumu		p
		Yok	Var	
PR Tedavi	Yok	n	68	0,136
		%	97,1%	
	Var	n	2	
		%	2,9%	
	Toplam	n	70	
		%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.7’ye göre; 31 hafta ve üstü doğum haftası olan hastaların Alarm Durumunun, PR Tedavi durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Yani 31 hafta ve üstü doğum haftası olan hastaların, alarm durumunun PR tedavi durumuna göre anlamlı şekilde değişmediği görülmüştür.

4.4. Tüm Hastaların PR Tedavi İle Alarm, Doğum Haftası ve Doğum Kilosu Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

Bu karşılaştırmalarda kullanılan değişkenlerini tümü kategorik olduğu için Ki Kare Testi yöntemi kullanılmıştır.

4.4.1. Tüm Hastalarda PR Tedavi ile Alarm Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları

Tüm hastaların alarm ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.8’de belirtilmiştir.

Tablo 4.8. Tüm Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

		Alarm Durumu		p
		Yok	Var	
PR Tedavi	Yok	n	114	0,000*
		%	93,4%	
	Var	n	8	
		%	6,6%	
	Toplam	n	122	
		%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri, *:p<0.05

Tablo 4.8’e göre; tüm hastaların Alarm Durumunun, PR Tedavi durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; alarm olmayan hastaların büyük çoğunluğunda PR tedavinin de olmadığı, alarm olan hastalarda ise PR tedavinin de olduğu görülmüştür.

4.4.2. Tüm Hastalarda PR Tedavi ile Doğum Haftası Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları

Tüm hastaların doğum haftası ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.9’da belirtilmiştir.

Tablo 4.9. Tüm Hastalarda PR Tedavi ile Doğum Haftası Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları

		PR Tedavi Durumu		p
		Yok	Var	
Doğum Haftası	27 hafta ve altı	n	19	0,003*
		%	11,9%	
	28-30 hafta	n	66	
		%	41,5%	
	31 hafta ve üstü	n	74	
		%	46,5%	
	Toplam	n	159	
		%	100,0%	
		n	24	
		%	100,0%	

*:p<0.05, n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,

Tablo 4.9’a göre; tüm hastaların Doğum Haftalarının, PR Tedavi durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür (p<0,05). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; en az PR tedavi oranının 31 hafta üstü doğum haftası olan hastalarda olduğu, en fazla ise 28-30 hafta doğum haftası olanlarda olduğu görülmüştür.

4.4.3. Tüm Hastalarda PR Tedavi ile Doğum Kilosu Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları

Tüm hastaların doğum kilosu ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.10'da belirtilmiştir.

Tablo 4.10. Tüm Hastalarda PR Tedavi ile Doğum Kilosu Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları

		PR Tedavi Durumu		p
		Yok	Var	
Doğum Kilosu	1000 gr. ve altı	n	15	0,000*
		%	9,4%	
	1001-1250 gr.	n	37	
		%	23,3%	
	1251-1500 gr.	n	34	
		%	21,4%	
	1501 gr. ve üstü	n	73	
		%	45,9%	
	Toplam	n	159	
		%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri, *:p<0.05

Tablo 4.10'a göre; tüm hastaların Doğum Kilolarının, PR Tedavi durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; en az PR tedavi oranının 1501 gr. ve üzeri doğum haftası kilosu hastalarda olduğu, en fazla ise 1000 gr. ve altı doğum kilosu olanlarda olduğu görülmüştür.

4.5. Doğum Kilosuna Göre Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

Doğum kilosuna göre alarm ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırmalarında, her iki değişken de kategorik olduğu için Ki Kare Testi yöntemi kullanılmıştır.

4.5.1. 1000 gr. ve Altındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

1000 gr. ve altındaki kilolarda doğan hastaların alarm ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.11’de belirtilmiştir.

Tablo 4.11. 1000 gr. ve Altındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

		Alarm Durumu		p
		Yok	Var	
PR Tedavi	Yok	n	15	-
		%	62,5%	
	Var	n	9	
		%	37,5%	
	Toplam	n	24	
		%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.11’e göre; 1000 gr. ve altındaki kilolarda doğan hastaların hiçbirinde alarm olmaması sebebiyle PR Tedavi durumuna göre istatistiki olarak anlamlı bir farklılaşma hesaplanamamıştır.

4.5.2. 1001-1250 gr. Arasındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

1001-1250 gr. arasındaki kilolarda doğan hastaların alarm ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.12’de belirtilmiştir.

Tablo 4.12. 1001-1250 gr. Arasındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

		Alarm Durumu		p
		Yok	Var	
PR Tedavi	Yok	n	11	0,641
		%	84,6%	
	Var	n	2	
		%	15,4%	
	Toplam	n	13	
		%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.12’ye göre; 1001-1250 gr. arasındaki kilolarda doğan hastaların Alarm Durumunun, PR Tedavi durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Yani 1001-1250 gr. arasındaki kilolarda doğan hastaların, alarm durumunun PR tedavi durumuna göre anlamlı şekilde değişmediği görülmüştür.

4.5.3. 1251-1500 gr. Arasındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

1251-1500 gr. arasındaki kilolarda doğan hastaların alarm ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.13'te belirtilmiştir.

Tablo 4.13. 1251-1500 gr. Arasındaki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

		Alarm Durumu		p
		Yok	Var	
PR Tedavi	Yok	n	30	0,013*
		%	88,2%	
	Var	n	4	
		%	11,8%	
	Toplam	n	34	
		%	100,0%	

*:p<0.05;n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,

Tablo 4.13'e göre; 1251-1500 gr. arasındaki kilolarda doğan Alarm Durumunun, PR Tedavi durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; alarm olmayan hastaların büyük çoğunluğunda PR tedavinin de olmadığı, alarm olan hastalarda ise PR tedavinin var olma ile olmama durumlarının eşit olduğu görülmüştür.

4.5.4. 1501 gr. ve Üstündeki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

1501 gr. ve üstündeki kilolarda doğan hastaların alarm ve PR tedavi değişkenlerinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.14’te belirtilmiştir.

Tablo 4.14. 1501 gr. ve Üstündeki Kilolarda Doğan Hastaların Alarm ve PR Tedavi Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

		Alarm Durumu		p
		Yok	Var	
PR Tedavi	Yok	n	73	-
		%	97,3%	
	Var	n	2	-
		%	2,7%	
	Toplam	n	75	-
		%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.14’e göre; 1501 gr. ve üstündeki kilolarda doğan hastaların hiçbirinde alarm olmaması sebebiyle PR Tedavi durumuna göre istatistiki olarak anlamlı bir farklılaşma hesaplanamamıştır.

4.6. Hastaların Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Hastalarının Prematüre Retinopatisi ile kategorik değişkenler arasında Ki Kare Testi yöntemi, sürekli değişkenlerle arasında ise Bağımsız Örneklem T Testi kullanılmıştır.

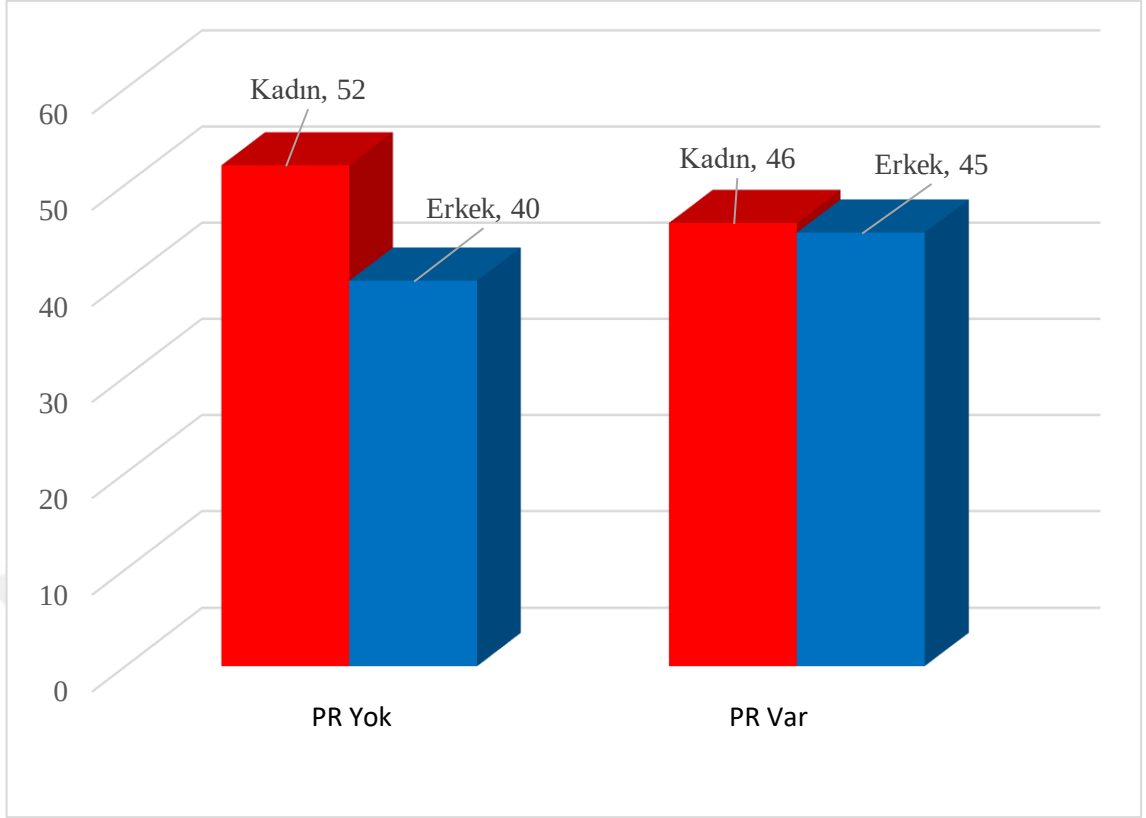
4.6.1. Cinsiyet ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Cinsiyet ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.15'te belirtilmiştir.

Tablo 4.15. Cinsiyet ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

		Prematüre Retinopatisi		p
		Yok	Var	
Cinsiyet	Kadın	n	52	0,418
		%	56,5%	
	Erkek	n	40	
		%	43,5%	
	Toplam	n	92	
		%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri



Şekil 4.1. Cinsiyet ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Tablo 4.15'e göre; Prematüre Retinopatisinin, cinsiyete göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Yani hastaların prematüre retinopati durumlarının cinsiyete göre değişmediği görülmüştür.

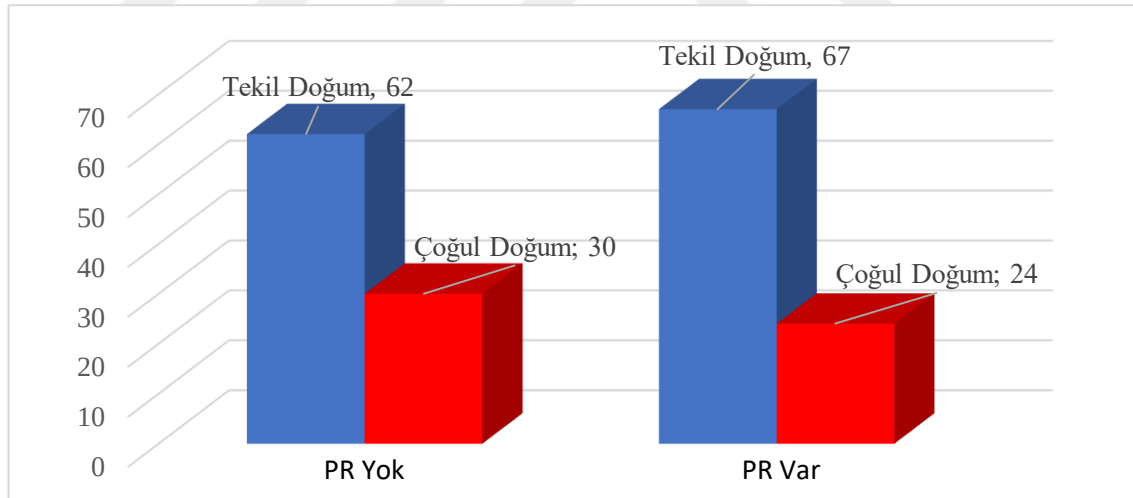
4.6.2. Çoğul Gebelik Durumu ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Çoğul gebelik durumu ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.16'da belirtilmiştir.

Tablo 4.16. Çoğul Gebelik Durumu ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

		Prematüre Retinopatisi		p
		Yok	Var	
Çoğul Gebelik Durumu	Tekil	n	62	67
		%	67,4%	73,6%
	Çoğul	n	30	24
		%	32,6%	26,4%
	Toplam	n	92	91
		%	100,0%	100,0%

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

**Şekil 4.2.** Çoğul Gebelik Durumu ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Tablo 4.16'ya göre; Prematüre Retinopatisinin, çoğul gebelik durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Yani hastaların prematüre durumlarının gebeliğin tekil veya çoğul olma durumuna göre değişmediği görülmüştür.

4.6.3. Doğum Şekli ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma

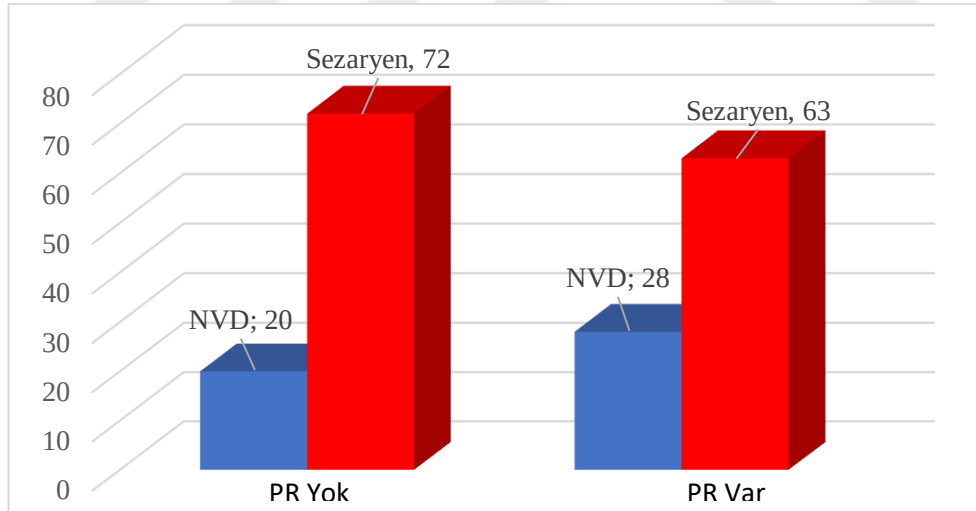
Bulguları

Doğum şekli ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.17’de belirtilmiştir.

Tablo 4.17. Doğum Şekli ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

			Prematüre Retinopatisi		p
			Yok	Var	
Doğum Şekli	NVD	n	20	28	0,165
		%	21,7%	30,8%	
	C/S	n	72	63	
		%	78,3%	69,2%	
	Toplam	n	92	91	
		%	100,0%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri



Şekil 4.3. Doğum Şekli ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Tablo 4.17’ye göre; Prematüre Retinopatisinin, doğum şekline göre; normal vajinal doğum(NVD) ve sezaryen(C/S) istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Yani hastaların prematüre durumlarının doğum şekline göre değişmediği görülmüştür.

4.6.4. Ek Hastalıklar ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma

Bulguları

RDS ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.18’de belirtilmiştir.

Tablo 4.18. RDS ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

		Prematüre Retinopatisi		p
		Yok	Var	
RDS	Yok	n	32	0,014*
		%	34,8%	
	Var	n	60	
		%	65,2%	
	Toplam	n	92	
		%	100,0%	

*:p<0.05, n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,

Tablo 4.18’e göre; Prematüre Retinopatisinin, RDS olma durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür (p<0,05). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; RDS olmayan hastaların genellikle prematüre retinopatisi de olmamasına karşın, RDS olan hastaların ise genellikle prematüre retinopatisi olduğu görülmüştür.

PDA ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.19’da belirtilmiştir.

Tablo 4.19. PDA ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

		Prematüre Retinopatisi		p
		Yok	Var	
PDA	Yok	n	67	0,076
		%	72,8%	
	Var	n	25	
		%	27,2%	
	Toplam	n	92	
		%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.19’a göre; Prematüre Retinopatisinin, PDA olma durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p < 0,05$).

Sepsis ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.20’de belirtilmiştir.

Tablo 4.20. Sepsis ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

		Prematüre Retinopatisi		p
		Yok	Var	
Sepsis	Yok	n	50	36
		%	54,3%	39,6%
	Var	n	42	55
		%	45,7%	60,4%
	Toplam	n	92	91
		%	100,0%	100,0%

*:p<0.05, n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,

Tablo 4.20’ye göre; Prematüre Retinopatisinin, sepsis olma durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür (p<0,05). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; sepsis olmayan hastaların genellikle prematüre retinopatisi de olmamasına karşın, sepsis olan hastaların ise genellikle prematüre retinopatisi olduğu görülmüştür.

NEK ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.21’de belirtilmiştir.

Tablo 4.21. NEK ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

		Prematüre Retinopatisi		p
		Yok	Var	
	n	74	76	
	Yok			
	%	80,4%	83,5%	
NEK	n	18	15	0,588
	Var			
	%	19,6%	16,5%	
Toplam	n	92	91	
	%	100,0%	100,0%	

n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.21’e göre; Prematüre Retinopatisinin, NEK olma durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür ($p < 0,05$).

4.6.5. Alarm ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Alarm ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.22’de belirtilmiştir.

Tablo 4.22. Alarm ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

		Prematüre Retinopatisi		p
		Yok	Var	
Alarm	Yok	n	77	0,000*
		%	83,7%	
	Var	n	15	
		%	16,3%	
	Toplam	n	92	
		%	100,0%	
Alarm	Yok	n	45	0,000*
		%	49,5%	
	Var	n	46	
		%	50,5%	
	Toplam	n	91	
		%	100,0%	

*:p<0.05, n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.22’e göre; Prematüre Retinopatisinin, Alarm durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür (p<0,05). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; alarm olmayan bebeklerde genellikle prematüre retinopatisi de olmamasına karşın, alarm olan bebeklerde ise genellikle prematüre retinopatisi olduğu görülmüştür.

4.6.6. Doğum Haftası ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma

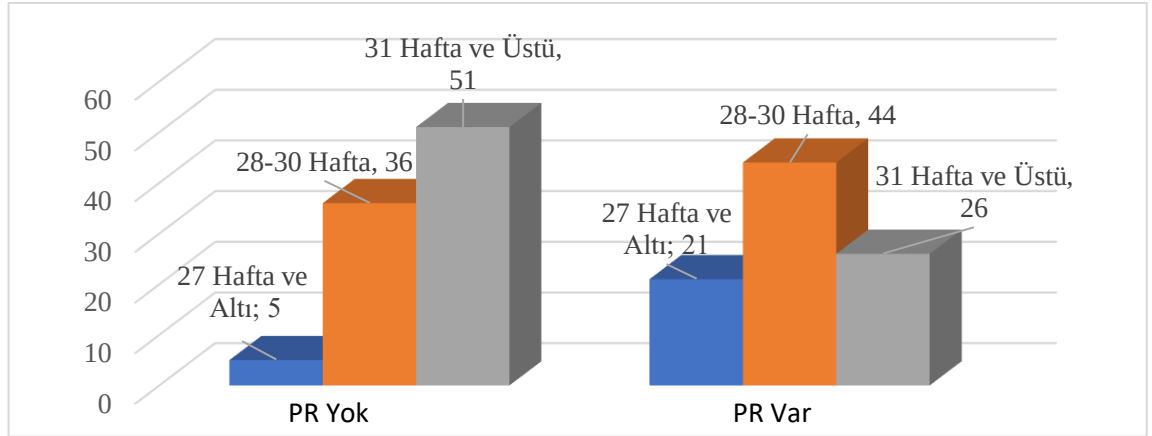
Bulguları

Kategorik doğum haftası değişkeni ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.23'te belirtilmiştir.

Tablo 4.23. Doğum Haftası (Kategorik) ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

		Prematüre Retinopatisi			p
		Yok	Var	Toplam	
Doğum Haftası	27 hafta ve altı	n	5	21	26
		%	19,2%	80,8%	100%
	28-30 hafta	n	36	44	80
		%	45%	55%	100%
	31 hafta ve üstü	n	51	26	77
		%	66,2%	33,8%	100%
	Toplam	n	92	91	183
		%	50,3%	49,7%	100,0%

*:p<0.05, n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,



Şekil 4.4. Doğum Haftası ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Tablo 4.23'e göre; Prematüre Retinopatisinin, kategorik Doğum Haftası değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p < 0,05$). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; prematüre retinopatisi olmayan bebeklerin en fazla olduğu doğum haftası 31 hafta ve üstü olduğu, prematüre retinopatisi olan bebeklerin ise genellikle doğum haftası 28-30 hafta olduğu görülmüştür.

Sürekli doğum haftası değişkeni ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.24'te belirtilmiştir.

Tablo 4.24. Doğum Haftası (Sürekli) ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Değişken	Prematüre Retinopatisi	n	$\bar{x}$	ss	p
Doğum Haftası	Yok	92	30,13	1,260	0,000*
	Var	91	28,91	1,824	

*: $p < 0,05$, n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri,

Tablo 4.24'e göre; Prematüre Retinopatisinin, sürekli Doğum Haftası değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p < 0,05$). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; prematüre retinopatisi olmayan hastaların doğum haftalarının prematüre retinopatisi olanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür.

4.6.7 Doğum Kilosu ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma

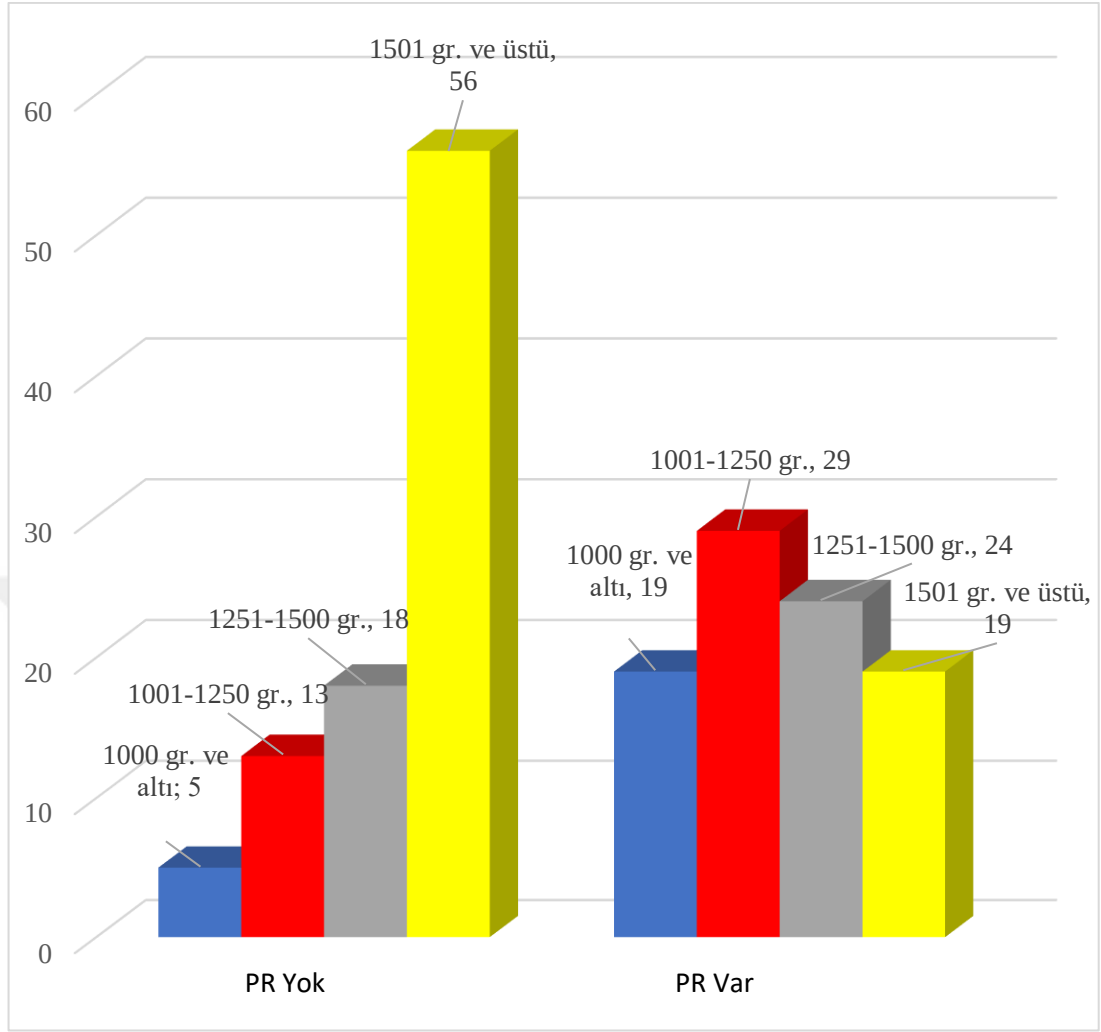
Bulguları

Kategorik doğum kilosu ile Prematüre Retinopatisinin karşılaştırma bulguları Tablo 4.25'te belirtilmiştir.

Tablo 4.25. Doğum Kilosu (Kategorik) ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

		Prematüre Retinopatisi		p
		Yok	Var	
Doğum Kilosu		n		Toplam
1000 gr. ve altı	n	5	19	24
	%	20,8%	79,8%	100%
1001-1250 gr.	n	13	29	42
	%	31%	69%	100%
1251-1500 gr.	n	18	24	42
	%	42,9%	57,1%	100%
1501 gr. ve üstü	n	56	19	75
	%	74,7%	25,3%	100%
Toplam	n	92	91	183
	%	50,3%	49,7%	100%

*:p<0.05, n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,



Şekil 4.5. Doğum Kilosu ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Tablo 4.25'e göre; Prematüre Retinopatisinin, kategorik Doğum Kilosu değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p < 0,05$). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; prematüre retinopatisi olmayan hastaların en fazla olduğu doğum kilosunun 1501 gr. ve üstü olduğu, prematüre retinopatisi olan hastaların ise en çok karşılaşılan doğum kilosunun 1001-1250 gr. arasında olan hastalar olduğu görülmüştür.

Tablo 4.26. Doğum Kilosu (Sürekli) ile Prematüre Retinopatisinin Karşılaştırma Bulguları

Değişken	Prematüre Retinopatisi	n	$\bar{x}$	ss	p
Doğum Kilosu	Yok	92	1565,15	338,799	0,000*
	Var	91	1256,27	322,630	

*:p<0.05, n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,

Tablo 4.26'ya göre; Prematüre Retinopatisinin, sürekli Doğum Kilosu değişkenine göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür (p<0,05). Farklılaşmanın sebebine bakıldığında; prematüre retinopatisi olmayan hastaların doğum kilolarının prematüre retinopatisi olanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür.

4.7. Tüm Değişkenlerin ile PR Evre Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları

Tüm değişkenlerin ile PR Evre değişkeninin karşılaştırma bulguları Tablo 4.27.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.27. Tüm Değişkenlerin ile PR Evre Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları

		PR Evre					p
			Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Cinsiyet	Kadın	n	52	25	19	2	0,121
		%	56,5%	59,5%	48,7%	20,0%	
	Erkek	n	40	17	20	8	
		%	43,5%	40,5%	51,3%	80,0%	
	Toplam	n	92	42	39	10	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Çoğul Gebelik Durumu	Tek	n	62	34	25	8	0,280
		%	67,4%	81,0%	64,1%	80,0%	
	Çift	n	30	8	14	2	
		%	32,6%	19,0%	35,9%	20,0%	
	Toplam	n	92	42	39	10	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Doğum Şekli	Normal	n	20	11	17	0	0,014*
		%	21,7%	26,2%	43,6%	0,0%	
	Sezaryen	n	72	31	22	10	
		%	78,3%	73,8%	56,4%	100,0%	
	Toplam	n	92	42	39	10	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
RDS	Yok	n	32	13	4	0	0,006*
		%	34,8%	31,0%	10,3%	0,0%	
	Var	n	60	29	35	10	
		%	65,2%	69,0%	89,7%	100,0%	
	Toplam	n	92	42	39	10	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
PDA	Yok	n	67	27	20	8	0,085
		%	72,8%	64,3%	51,3%	80,0%	
	Var	n	25	15	19	2	
		%	27,2%	35,7%	48,7%	20,0%	
	Toplam	n	92	42	39	10	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Sepsis	Yok	n	50	19	13	4	0,160
		%	54,3%	45,2%	33,3%	40,0%	
	Var	n	42	23	26	6	
		%	45,7%	54,8%	66,7%	60,0%	
	Toplam	n	92	42	39	10	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tablo 4.27.(Devamı) Tüm Değişkenlerin ile PR Evre Değişkeninin Karşılaştırma Bulguları

NEK	Yok	n	74	32	34	10	0,260
		%	80,4%	76,2%	87,2%	100,0%	
	Var	n	18	10	5	0	
		%	19,6%	23,8%	12,8%	0,0%	
	Toplam	n	92	42	39	10	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Alarm Durumu	Yok	n	77	24	19	2	0,000*
		%	83,7%	57,1%	48,7%	20,0%	
	Var	n	15	18	20	8	
		%	16,3%	42,9%	51,3%	80,0%	
	Toplam	n	92	42	39	10	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Doğum Haftası	27 hafta ve altı	n	5	9	10	2	0,000*
		%	5,4%	21,4%	25,6%	20,0%	
	28-30 hafta	n	36	16	21	7	
		%	39,1%	38,1%	53,8%	70,0%	
	31 hafta ve üstü	n	51	17	8	1	
		%	55,4%	40,5%	20,5%	10,0%	
Doğum Kilosu	Toplam	n	92	42	39	10	0,000*
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	1000 gr. ve altı	n	5	5	8	6	
		%	5,4%	11,9%	20,5%	60,0%	
	1001-1250 gr.	n	13	14	15	0	
		%	14,1%	33,3%	38,5%	0,0%	
PR Tedavi	1251-1500 gr.	n	18	12	8	4	0,000*
		%	19,6%	28,6%	20,5%	40,0%	
	1501 gr. ve üstü	n	56	11	8	0	
		%	60,9%	26,2%	20,5%	0,0%	
	Toplam	n	92	42	39	10	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
PR Tedavi	Yok	n	92	41	25	1	0,000*
		%	100,0%	97,6%	64,1%	10,0%	
	Var	n	0	1	14	9	
		%	0,0%	2,4%	35,9%	90,0%	
	Toplam	n	92	42	39	10	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

*:p<0.05, n: Sayı, % : Oran, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,

Tablo 4.27'ye göre; PR Evrelerinin, sadece Doğum Şekli, RDS, Alarm Durumu, Doğum Haftası, Doğum Kilosu ve PR Tedavi Durumuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür (p<0,05).

4.8. Prematüre Retinopatisinin Lojistik Regresyon Bulguları

İlk olarak hastaların Prematüre Retinopatisi bağımlı değişen, fark testlerinde anlamlı farklılık bulunan değişkenler ise tek tek bağımsız değişken olarak belirlenerek Tek değişkenli Lojistik Regresyon analizi yapılmıştır.

4.8.1. Prematüre Retinopatisinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Bulguları

Prematüre Retinopatisi bağımlı değişen, fark testlerinde anlamlı farklılık bulunan değişkenler tek tek bağımsız değişken olarak belirlenerek yapılan Tek değişkenli Lojistik Regresyon bulguları Tablo 4.28.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.28. Prematüre Retinopatisinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Bulguları

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	R ²	B	Exp (B)	p
Prematüre Retinopatisi	RDS	0,044	0,842	2,322	0,015*
	Sepsis	0,029	0,598	1,819	0,046*
	Doğum Haftası	0,178	-0,606	0,603	0,000*
	Doğum Kilosu	0,239	-0,003	0,997	0,000*

*:p<0.05, R²:Açıklayıcılık katsayısı, B:Etki yönü, Exp (B): Göreceli olasılık oranı, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri,

Tablo 4.28.'e göre; Prematüre Retinopatisi değişkenini, RDS, Sepsis, Doğum Haftası ve Doğum Kilosu değişkenlerinin ayrı ayrı istatistiki olarak açıkladığı görülmüştür ($p<0,05$). Bu bağlamda ilişkinin açıklayıcılığını ifade eden R^2 değerlerine, etkilerin yönünü ifade eden B değerlerine ve göreceli olasılık oranlarını ifade eden Exp (B) değerlerine bakıldığında;

RDS durumunun; açıklayıcılığının 0,044 (% 4,4) gibi çok düşük bir değer olduğu, B katsayısının 0,842 olması sebebiyle etkinin yönünün pozitif olduğu ve göreceli olasılık oranının ise 2,322 olduğu, bu durumda hastaların RDS varlığının prematüre retinopatisi olma ihtimalini 2,322 kat artırdığı görülmüştür.

Sepsis durumunun; açıklayıcılığının 0,029 (% 2,9) gibi çok düşük bir değer olduğu, B katsayısının 0,598 olması sebebiyle etkinin yönünün pozitif olduğu ve göreceli olasılık oranının ise 1,819 olduğu, bu durumda hastaların sepsis varlığının prematüre retinopatisi olma ihtimalini 1,819 kat artırdığı görülmüştür.

Doğum haftası süresinin; açıklayıcılığının 0,178 (% 17,8) gibi düşük bir değer olduğu, B katsayısının -0,606 olması sebebiyle etkinin yönünün negatif olduğu ve göreceli olasılık oranının ise 0,603 olduğu, bu durumda bebeklerin doğum haftası süresinin artmasının prematüre retinopatisi olma ihtimalini 0,603 kat azalttığı bulunmuştur.

Doğum kilosunun; açıklayıcılığının 0,239 (% 23,9) gibi düşük bir değer olduğu, B katsayısının -0,003 olması sebebiyle etkinin yönünün negatif olduğu ve göreceli olasılık oranının ise 0,997 olduğu, bu durumda bebeklerin doğum kilosunun artmasının prematüre retinopatisi olma ihtimalini 0,997 kat azalttığı görülmüştür.

4.10. Tip 1 PR ile Alarm Değişkenlerinin Karşılaştırması

Hastaların Tip PR olma durumu ile Alarm durumu arasındaki ilişkiye Ki Kare Testi ile bakılmış ve sonrasında duyarlılık, özgüllük ve öngörü değerleri hesaplanmıştır. Bu bağlamda elde edilen bulgular Tablo 4.29'de olduğu gibidir.

Tablo 4.29. Tip 1 PR ile Alarm Değişkenlerinin Karşılaştırması

		Tip 1 PR			PPV	NPV	p
		Yok	Var	Toplam			
Alarm	Yok	114 (FN)	8 (TN)	122		% 93,4 (114/122)	0,000*
	Var	45 (FP)	16 (TP)	61	% 26,2 (16/61)		
	Toplam	159	24	183			
Duyarlılık (Sensitivity)			% 66,7 (16/24)				
Özgüllük (Specificity)		% 71,7 (114/159)					

*:p<0.05

TP: True Positive (Doğru Pozitif), Gerçekte Tip 1 PR olan hastanın alarm vermesi.

FP: False Positive (Yanlış Pozitif), Gerçekte Tip 1 PR olmayan hastanın alarm vermesi.

FN: False Negative (Yanlış Negatif), Gerçekte Tip 1 PR olmayan hastanın alarm vermemesi.

TN: True Negative (Doğru Negatif), Gerçekte Tip 1 PR olan hastanın alarm vermemesi.

Duyarlılık (Sensitivity): Alarmin Tip 1 PR olan hastaları doğru tanıma oranı

Özgüllük (Specificity): Alarmin Tip 1 PR olmayan hastaları doğru tanıma oranı

PPV: Positive Predictive Value (Pozitif Öngörü Değeri), Alarm olan hastaları Tip 1 PR olma olasılığı

NPV: Negative Predictive Value (Negatif Öngörü Değeri) Alarm olmayan hastaların Tip PR olmama olasılığı

p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.29'a göre Tip 1 PR ile Alarm değişkenleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılaşma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu bağlamda, hastaların çoğunluğunda alarm olmadığı ve bunların çoğunluğunda da Tip 1 PR olmadığı görülmüştür. Ayrıca alarmin, Tip 1 PR olan hastaları doğru tanıma oranının (duyarlılık) % 66,7 olduğu, alarmin Tip PR olmayan hastaları doğru tanıma oranının (özgüllük) % 71,7 olduğu, alarm olan hastaların Tip 1 PR olma olasılığının (PPV) % 26,2 olduğu ve alarm olmayan hastaların Tip 1 PR olmama olasılığının ise (NPV) % 93,4 olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Çocuklarda körlüğün azaltılması, Dünya Sağlık Örgütü'nün Vision 2020 programının başlıca hedeflerinden biridir (131). Prematüre retinopatisi çocukluk çağı körlüğünün önce gelen nedenlerinden olup dünya genelinde 184.700'den fazla bebeği etkilediği düşünülmektedir (132). Retinal vasküler değişim yaklaşık 40. Haftada tamamlanmakta olup geçen sürede prematüre bebeklerin PR açısından etkin şekilde taranması gerekmektedir. PR vakalarının % 10'unundan daha azı görmeyi tehdit eden ve tedavi gerektiren evrelere ilerler (133).

Neonataloji alanında görülen ilerleme ve yenidoğan yoğun bakım şartlarındaki değişiklikler sebebiyle doğum haftası ve doğum ağırlığı daha düşük bebeklerin sağ kalımında artış izlenmektedir. Bunun sonucu olarak taranması ve düzenli takip edilmesi gereken bebek sayısındaki artış yeni tarama yöntemleri arayışına yöneltmiştir. Ayrıca, PR taramasını yapabilecek pediatrik oftalmolog veya retina uzmanı sayısında giderek artan bir yetersizlik söz konusudur (134).

PR taramasının yüksek iş gücü ve emek gerektirmesi, tedavi gerektiren olgu oranlarının oldukça düşük olması ve izlem süreçlerindeki aksamaların ciddi PR vakalarının atlanmasına yol açabilmesi, ileri evre PR riski taşıyan bebeklerin erken belirlenmesini sağlayacak daha maliyet etkin tarama yaklaşımlarının geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (133,8). PR tedavisi için zaman aralığı kısa olmakla birlikte, zamanında uygulanan bu tedavinin bireyler, aileler, toplumlar ve ulusal ekonomiler üzerinde yararları çok fazladır (135,136)

Prematüre retinopatisi için geliştirilen tarama programı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine ve kendi verilerine göre farklılık göstermekte olup Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2018 yılı önerileri doğum ağırlığı ≤ 1500 gram ve/ veya doğum haftası ≤ 30 hafta doğan tüm bebekler ile doğum haftası 30 haftadan büyük, doğum ağırlığı 1500–2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek alan bebeklerin taranması gerektiği şeklindedir (6).

Ülkemizde yapılan TR-ROP çalışmasına göre (22) verilerde farklılıklar olup tarama kriterleri olarak gebelik yaşı 34 haftadan küçük ve doğum ağırlığı 1700gr ve daha az olan tüm bebeklerin taranması önerilir. Bununla birlikte doğum haftası ≥ 34

veya doğum ağırlığı >1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış bebekler ve bebeği takip eden klinisyeni tarafından PR gelişimi açısından riskli görülen preterm bebeklerin taranması uygun olarak görülmüştür (11).

Kliniğimiz tarafından 2019-2024 yılları arasında muayene olan 842 bebekten doğum haftası 32 haftadan düşük olan, tüm kayıtları eksiksiz tutulmuş olan, hidrosefali gibi fizyolojik kilo alımını etkileyecek ek hastalığı olmayan ve PR dışında retina hastalığı olmayan 183 bebekle yaptığımız çalışmada herhangi bir evrede prematüre retinopatisi olan bebek sayısı 91 olarak bulunmuş olup PR insidansı % 49,7 çıkmıştır.

1991 yılında Palmer ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli ve 4099 bebeğin bakıldığı CRYO-ROP çalışmasında 1251gr altı bebeklerde PR sıklığı % 65,8 olarak bildirilmiştir (20). Çalışmamızda 1250gr ve altında toplamda 66 bebek olup bunların 48 tanesinde herhangi bir evrede prematüre retinopatisi saptanmış olup PR sıklığı bu 1250gr ve altı bebeklerde % 72,7 olarak bulunmuştur. 26 merkezin katıldığı ETROP çalışmasında ise 1251gr altı 6998 yenidoğanda PR sıklığı % 68 olarak bulunmuştur (21).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise PR sıklığı merkezlere ve yıllara göre farklılıklar göstermektedir. Detaylı bakıldığında bu farklılıkların çalışmanın türüne, yapılan merkezin büyüklüğüne ve dahil edilen bebeklerin özelliklerine göre bu şekilde sonuç verdiği düşünülmektedir. Ülkemizde 69 merkez ve 6115 prematüre ile yapılan TR-ROP çalışmasında PR sıklığı herhangi bir evre % 27 olarak bulunmuştur (22). Zengin ve arkadaşları 558 bebekten 278'inde (% 49,8) PR geliştiğini bulmuşlardır (137). Çalışmamıza benzer sonuç çıkmıştır. Kavuncuoğlu ve arkadaşları 1379 bebekle yaptıkları çalışmada PR gelişimi oranını % 23 olarak bildirmişlerdir (138). Mutlu ve arkadaşları gebelik yaşı 34 haftanın altında olan 318 bebeğin % 37,1'inde PR geliştiğini bildirmiştir (139). Akman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 haftadan küçük gebelik yaşına sahip bebeklerde PR sıklığı % 50,9 olarak bulunmuştur (140).

Sonuçlara bakıldığında çalışmamızda bulduğumuz PR insidansının ülkemizde yapılan bazı çalışmalarla benzer sonuçlar çıktığı fakat 1250 gr ve altında çıkan sonucun fazla olduğu görülmektedir. Bunun sebebi çalışmayı yürüttüğümüz merkezin 3. Basamak üniversite hastanesi olması; pediatrik yoğun bakım ve

oftalmoloji kliniği olarak ileri tedavi gerektiren düşük doğum ağırlığı ve haftaya sahip veya ek hastalıkları nedeniyle ileri tedavi gereği duyan bebeklerin sevk edildiği merkez olması olarak açıklanabilir.

Çalışmamızda prematüre retinopatisi saptanan 91 bebekten 42'sinde (% 46.15) Evre 1, 39'unda (% 42.86) Evre 2, 10'unda (% 10.99) Evre 3 PR mevcuttu. Hiçbir bebekte Evre 4 ve Evre 5 izlenmedi. Palmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sırasıyla % 25,2 Evre 1, % 21,7 Evre 2 ve % 18,3 Evre 3 şeklinde bulunmuştur (20). Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda ise PR gelişen 138 bebekten 43'ünde (% 31,2) Evre 1, 54'ünde (% 39,1) Evre 2, 37'sinde (% 26,8) Evre 3 ve 4 tespit edilmiştir. Bu çalışmada da hiçbir hastada Evre 5 izlenmemiştir (141). Özbek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulunan oranlar ise Evre 1 % 58,4, Evre 2 % 12,4, Evre 3 % 27,7 ve Evre 5 % 1,5 olarak bulunmuştur (142). Özcan ve arkadaşlarının çalışmasında ise oranlar Evre 1 % 46,1, Evre 2 % 24,8, Evre 3 % 22,7 iken Evre 4 % 4,3 ve Evre 5 % 2,1 olarak bildirilmiştir (143). Literatürde bulunan çalışmalar incelendiğinde her evre için geniş aralıklar bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki bulgular ülkemizde yapılan çalışmalara benzer niteliktedir. Çalışmamızda evre 4 ve evre 5 izlenmemiş olması araştırılan zaman diliminde tarama programının bebeklere ulaşma seviyesi ve yapılan tedaviler sonucunda ileri evrelere gidişin durdurulmuş olması ile açıklanabilir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda prematüre retinopatisi gelişiminde üzerinde durulan en önemli risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve doğum kilosudur. Çalışmamızda bebekleri doğum kilolarına göre 4 gruba ayırdık; 1000 gr ve altında 24 (% 13) bebek, 1001-1250 gr arasında 42 (% 23) bebek, 1251-1500 gr arasında 42 (% 23) bebek, 1501 gr ve üstü 75 (% 41) bebek mevcuttu. Bunlardan herhangi bir evrede PR saptanan 1000 gr ve altında 19 (% 79,8) bebek, 1001-1250 gr arasında 29 (% 69) bebek, 1251-1500 gr arasında 24 (% 57,1) bebek, 1501 gr ve üstü 19 (% 25,3) toplamda 91 bebek tespit edildi. CRYO-ROP çalışmasında 750 gr altında % 90, 750-999 gr arasında % 78, 1000-1250 gr arasında % 47, 1500gr ve üzeri bebeklerde ise % 10 olarak bulunmuştur (20). Ülkemizde yapılan çok merkezli TR-ROP çalışmasında 1000 gr altı % 68, 1001-1250 gr arası % 40, 1251-1500 gr arası % 20,8, 1501-2000 gr arası % 10,3, 2000 gr üstü % 3,8 olarak bulunmuştur (22). Ülkemizdeki benzer diğer çalışmalarda ise Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1000 gr altında 64

(% 91,4), 1001- 1250 gr arasında 38 (% 62,3), 1251-1500 gr arasında 27 (% 50,9) ve 1500 gr üzerinde 9 (% 23,1) bebekte PR tespit edilmiştir (141). Zengin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 750gr ve altındaki bebeklerin % 88,9'unda, 1750-2000 gr arası bebeklerin % 28,6'sında PR gelişimi tespit edilmiştir (137). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise 1000 gr ve altında % 61,8, 1001-1250 gr arasında % 46, 1251-1500 gr arasında % 42,31 ve 1500gr üzerinde % 14,28 olduğu gösterilmiştir (144). Çalışmamızda doğum ağırlığına göre gelişen PR oranlarının benzer çalışmalarla uyumlu olduğu ve doğum ağırlığı düştükçe PR insidansının arttığı görülmüştür ($p<0,05$).

Doğum haftası diğer önde gelen risk faktörlerinden biridir. Çalışmamızda doğum haftasını 3 farklı gruba ayırdık; 27 hafta ve altında 26 (% 14,2) bebek, 28-30 hafta arasında 80 (% 43,7) bebek, 31 hafta ve üstünde 77 (% 42,1) bebek mevcuttu. Bu hafta dilimlerinde herhangi bir evrede prematüre retinopati sıklığı ise; 27 hafta ve altında 21 (% 80,8) bebekte, 28-30 hafta arasında 44 (% 55) bebekte, 31 hafta ve üstünde 26 (% 33,8) bebekte tespit edildi. CRYO-ROP çalışmasında 27 hafta ve altında doğan bebeklerde % 90, 28-31 hafta arasında % 55,3 saptanmıştır (20). Ülkemizde 69 merkezle yapılan çok merkezli TR-ROP çalışmasında 28 haftadan düşük doğum haftason herhangi bir evrede PR % 62,9, 29-32 haftalar arasında % 19,4, 33-35 hafta arasında % 6,1, 35 hafta üstünde % 4,1 olarak bulunmuştur (22). Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 28 hafta ve altında prematüre retinopatisi görülme % 69, 28 haftanın üzerinde ise % 46,9 olarak bulunmuştur (141). Zengin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 28 hafta ve altında % 72,9, 28-31 hafta arasında % 58,6, 32 hafta ve üzerinde doğan bebeklerde ise oranın % 24,2 olduğunu bildirmişlerdir (137). Fortes-Filho ve arkadaşları 28. Gebelik haftasından daha düşük haftalardaki doğumlarda PR insidansını % 43, 28-32 gebelik haftasında % 23,3, 32 ve üzeri gebelik haftasında ise % 11,8 olarak bulmuşlardır (145). Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda bulunan veriler benzer olup doğum haftası düştükçe prematüre retinopati insidansında artış görülmektedir ($p<0,05$).

Prematüre retinopatisi risk faktörleri birçok ülkede farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. Bunlar maternal perinatal ve postnatal olarak araştırılmıştır. Bu risk faktörlerinin PR üzerine etkisini araştırırken en büyük engel genellikle birkaçı veya daha fazlasının birlikte görülmesidir. Bunlardan doğum kilosu ve doğum ağırlığı

çalışmayı yapan kliniklerce ayrıca araştırılmıştır ve her ikisi düştükçe insidansın arttığı görülmüştür. Bunun ortak sebebi ise muhtemel immatüredir. Prematüre bebeklerde immatürite arttıkça beraberinde ek hastalık görülme ve tedavide oksijen kullanma gibi risk faktörlerinin bir arada olma durumu artış gösterir. Bununla ilgili yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada 38 risk faktörü araştırılmış ve bunlardan 10 tanesi bağımsız olarak PR ile ilişkili bulunmuştur. Bunlardan düşük doğum ağırlığı ile doğum haftası, 7 günden uzun süren ventilasyon, yüksek hacimli kan transfüzyonu ve sürfaktan tedavisi PR insidansında artışla, nekrotizan enterokolit, maternal preeklampsi, antenatal betametazon tedavisi, vitamin E ve fototerapi PR insidansında azalma ile ilişkili bulunmuştur (97).

Çalışmamızda doğum kilosu ve haftası dışında risk faktörlerinden cinsiyet, çoğul gebelik durumu, doğum şekli ve ek hastalıklardan respiratuvar distress sendromu, patent duktus arteriosus, nekrotizan enterokolit, sepsis değerlendirildi. Yoğun bakımda yatan prematüre bebeklerde bu risk faktörlerinin birlikte olma durumu da söz konusu olduğu için değerlendirmede lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Prematüre retinopatisi ile risk faktörleri karşılaştırıldığında doğum haftası, doğum kilosu, RDS ve sepsis istatistiki olarak anlamlı bulunmuş olup ($p<0,05$), cinsiyet, çoğul gebelik durumu, doğum şekli, PDA ve NEK istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaşmadığı görülmüştür. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ise RDS, sepsis, doğum kilosu ve doğum haftası değişkenlerinin ayrı ayrı istatistiki olarak açıkladığı görülmüştür ($p<0,05$). Ülkemizde yapılan TR-ROP çalışmasında düşük doğum kilosu ve haftası ile oksijen tedavi süresi bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yapılan tek değişkenli analizlerde; RDS, sepsis, NEK, PDA gibi çeşitli risk faktörleri bebeklerde şiddetli PR ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir.

Neonatal sepsisin PR gelişimindeki rolü birçok çalışmada bildirilmiştir. Bir çalışmada geç başlangıçlı sepsis, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde şiddetli PR için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Sepsisin, sitokinler ve endotoksinler ile retinal anjiyogenezi doğrudan etkileyebildiği düşünülmektedir. Ayrıca süreç sıklıkla hipotansiyonla birlikte görülmekte bu da doku perfüzyonunun bozulmasına sonuç olarak da retinal iskiemiye neden olabilmektedir (22).

Holmström ve arkadaşları 316 bebekle yaptıkları çalışmada risk faktörlerini lojistik regresyon analiziyle değerlendirmiş; gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve bronkopulmoner displazinin PR gelişimi için risk faktörleri olduğunu saptamıştır (146). Küçükevcilioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 640 bebeği değerlendirdiklerinde düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, sepsis, oksijen tedavisi ve RDS bulunmasını risk faktörü olarak saptamışlardır (147). Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yapılan çok değişkenli regresyon analizinde doğum haftası, doğum ağırlığı ve intraventriküler kanamanın PR gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (141).

PR tedavisi alan bebeklerde ise çalışmamızda tek değişkenli lojistik regresyon analizinde RDS, sepsis, doğum haftası ve doğum kilosu değişkenlerinin ayrı ayrı istatistiki olarak açıkladığı görülmüş olup bunların bağımsız değişken olarak belirlenerek yapıldığı çok değişkenli regresyon analizinde ise RDS değişkeninin istatistiki olarak açıkladığı görülmüştür ($p<0,05$). Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi grubunda bağımsız risk faktörü olarak düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, intraventriküler kanama ve çoğul gebelik anlamlı şekilde bulunmuştur (141). Çalışmamıza ve benzer çalışmalara bakıldığında düşük doğum haftası ve düşük doğum ağırlığının genelde ortak risk faktörü olarak bulunduğu bunun yanında RDS ve sepsis de anlamlı olarak risk faktörü olarak öne çıktığı görülmüştür ($p<0,05$).

Dünyada yenidoğan yoğun bakımların geliştirilmesi ile prematüre bebek insidansında artış söz konusudur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklı sonuçlar ortaya çıksa da prematüre retinopatisi sonucu oluşabilecek körlükleri önlemede en önemli basamak tarama ve tanı koymadır. Tarama programları ülkelerin gelişmişlik düzeyine ve yoğun bakım şartlarına göre değişkenlik göstermektedir. Gerek muayene esnasında bebekte hayati riske sebep olabilecek yan etkiler gerekse iş yükü ve maliyeti bakımından muayeneler stres kaynağıdır. İdeal bir tarama programı PR geliştirmeyecek bebekleri gereksiz muayeneye maruz bırakmayan aynı zamanda risk altındaki bebekleri kaçırmayan, sağlık sistemine aşırı iş yükü olmasını önleyen ve tedavi belirlemede etkinliği tartışmasız olan bir programdır (148). Bu konuda yapılan çalışmalar sonucu çeşitli veri tabanı modelleri geliştirilmiştir. Bunların çoğu tedavi gerektiren PR ve IGF-1 arasındaki ilişkiye dayalı olarak

geliştirilmiştir. Postnatal kilo alımı ile düşük IGF-1 seviyeleri arasındaki ilişki ile PR ve postnatal kilo alımı arasındaki ilişkiyi kullanarak tedavi gerektiren PR riskini bulmak mantığı ile yapılan online veri tabanı modelleridir. Bu modellerin, şiddetli PR'yi tahmininde kabul edilebilir oranlarda duyarlılığını korurken, muayene sayısını % 25–75 oranında azaltabildiği bulunmuştur (149).

Çalışmamızda WINROP modelinin duyarlılık ve özgünlüğünü kliniğimiz tarafından yoğun bakımda takip edilen prematüre bebekler üzerinde değerlendirdik. WINROP; ağırlık, insülin benzeri büyüme faktörü-1, yenidoğan prematüre retinopatisi kelimelerinin baş harfleri ile oluşturulmuş risk değerlendirme modelidir. Bu online veri tabanı İsveç'te geliştirilmiştir. İlk yıllarda haftalık doğum kilosuna ek olarak IGF-1 gibi faktörlerin düzeyleri de ölçülüyordu fakat günümüzde modifiye edilerek sadece haftalık kiloları online veri tabanına girilerek risk değerlendirilmesi yapılıyor. Orijinal doğrulama çalışmasında İsveç'te yenidoğan ünitesinde 50 prematüre ile yapılan değerlendirmede şiddetli PR tespit etmede duyarlılığı % 100, özgüllüğü ise % 54 olarak bulunmuştur. Duyarlılık; gerçekten risk altında olan bebek için sistemin alarm vermesi olasılığı; özgüllük ise, risk altında olmayan bebek için sistemin alarm vermemesi olasılığı olarak tanımlanmıştır (12).

WINROP online veri tabanı tedavi gerektiren PR gelişimi açısından yüksek riskli gördüğü bebeklerde kırmızı alarm vermektedir. Çalışmamızda sistem 61 bebekte kırmızı alarm vermiş olup bunlardan 46 (% 75.41) bebekte herhangi bir evrede PR saptanmıştır. Kırmızı alarm veren 61 bebek içinden 16 (% 26,2) bebek Tip 1 PR tanısı ile tedavi görmüştür. Böylece pozitif prediktif değer % 26,2 olarak bulunmuştur. Prematüre retinopatisi için yüksek risk alarmı vermeyen 122 bebekten 8 (% 6.56) bebek Tip 1 PR tanısı olarak tedavi görmüştür. WINROP veritabanı bu 8 bebeği kaçırmıştır (Tablo 4.29).

Çalışmamızda Tip 1 PR saptanan 24 bebekten 16 (% 66,7) bebek kırmızı alarm vermiş, Tip 1 PR saptanmayan 159 bebekten 114 (% 71,7) tanesinde alarm izlenmemiştir. Sonuç olarak bizim çalışmamızda duyarlılık % 66,7, özgüllük ise %71,7 olarak bulunmuştur. Dünyanın farklı gelişmişlik düzeyindeki ülkelerinde yakın zamanda yapılan çalışmalarla kıyaslandığında; Brezilya'da 288 prematüre bebekle yapılan WINROP çalışmasında duyarlılık % 78,9, özgüllük % 51,3, pozitif prediktif değer % 10,3 ve negatif prediktif değer % 97,2 olarak göstermiştir (150).

İsveç çalışmasındaki değere göre özgüllüğün düşük olmasını daha ileri doğum haftasına sahip bebeklerde PR görülmesi ve yüksek sayıda yanlış pozitif vakanın çıkmasına bağlanmıştır. Wu ve arkadaşları tarafından Amerika ve Kanada popülasyonu üzerinde 1706 bebekle yapılan çalışmada duyarlılık % 98,6 ve negatif prediktif değer % 99,7 olarak bulundu (151). Çin’de 432 bebekle yapılan çalışmada tip 1 PR’yi saptamada genel duyarlılık % 56,0 olup, Tip 1 PR gelişen ve tedavi alan 22 bebek algoritma tarafından atlanmıştır; bu bebeklerin çoğunun doğum ağırlığı 1000 gramdan fazla olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada doğum ağırlığı <1000 g veya gebelik yaşı <28 hafta olan bebeklerde duyarlılık sırasıyla % 93,8 (15/16) ve % 93,3 (14/15) olarak bulunmuştur (152). Doğum kilosu ve haftasının düşüklüğünün algoritma üzerindeki etkisini göstermektedir. Lundgren ve arkadaşlarının yaptığı ulusal temelli çalışmada duyarlılık % 95,7 bulunmuştur bunun yanında % 23,9 olan özgüllüğün olası nedeni ise mevcut çalışmanın aşırı prematüre bebeklerden oluşan bir kohortu içermesi ve bu bebeklerin postnatal kilo alımının en düşük seviyede olması nedeniyle WINROP sisteminde daha sık alarm vermesi şeklinde düşünülmüştür (153).

Athikarisamy ve arkadaşlarının yaptığı 36 çalışmanın dahil olduğu meta analizde Tip 1 veya ciddi PR’yi öngörmede duyarlılığı % 89, özgüllüğü ise % 57 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada diğer dikkat çeken unsur ise yüksek gelirli ile düşük ve orta gelirli ülkelerdeki sonuçlardır. Çalışmaya göre yüksek gelirli ülkelerde yapılan 24 çalışmaya göre duyarlılık % 91, özgüllük % 60 bulunurken; düşük ve orta gelirli ülkelerde yapılan 12 çalışmanın analizinde duyarlılık % 85, özgüllük % 51 olarak bulunmuştur (154). Gelir düzeyi ve bunun sonucunda yoğun bakım şartlarında meydana gelen değişikliklerin algoritma üzerindeki etkisini göstermektedir.

Fares ve arkadaşlarının 2024 yılında Mısırlı yenidoğanlar üzerinde yaptığı çalışmada ise duyarlılık % 51,6, özgüllük ise % 86,2 bulunmuştur. Sonucun daha ileri doğum haftalı ve yüksek doğum ağırlıklı bebeklerin katılım oranının yüksek olması olarak yorumlamışlardır (155).

Çalışmamızda WINROP veri tabanı tarafından yeşil alarm verilip TİP 1 prematüre retinopati tanısı ile tedavi ettiğimiz 8 bebek mevcuttur (Tablo 5.1). Bu bebekler incelendiğinde iki bebeğin doğum haftasının 30 haftadan büyük olduğu, iki bebeğin 1500 kilo üzerinde doğduğu görülmüştür. Bir bebek dışında hepsinde RDS

olduğu ve tüm bebeklerin en az bir tane ek hastalığa sahip olduğu görülmüştür. 6 bebek 28 haftadan büyük doğum haftasına sahipti. Tüm bu veriler ışığında ülkemizin gelişmekte olan ülkeler kategorisinde olduğu ve saptanan durumun bu ülkeler ile benzer olduğu görülmüştür. Bebeklerin ileri doğum haftası ve doğum kilosuna sahip olması ve mevcut ek hastalıklarına bağlı karmaşık klinik seyir göstermesi WINROP algoritmasının bu bebekleri kaçırmış olmasının sebebi olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı ve doğum haftası olan bebeklerin ek hastalıkları ve yoğun bakımdaki genel durumları sebebiyle haftalık kilo alım verilerinin eksikliği bunun sonucunda bu bebeklerden çalışmaya dahil edilemeyen bebek sayısının fazlalığı, merkezimizin ileri merkez olması sebebiyle ek hastalığı olan prematüre bebeklerin sıklığı bunun sonucunda PR gelişiminde risk faktörü artışı, WINROP algoritması için haftalık kilo alımlarında sepsis gibi ek hastalıklarda nutrisyon desteği, hipovolemi gibi durumların farklı kilo değerlerine sebebiyeti ve yoğun bakım tedavi protokollerinde oksijen tedavisinde hedef değerin yüksekliği faktörlerinin varlığı WINROP algoritması duyarlılığındaki düşüşe sebep olduğunu düşündürmüştür.

Tablo 5.1 Alarm İzlenmeyen Tip 1 PR Tanısı ile Anti-VEGF Tedavisi Alan Hastalar

	Doğum haftası	Doğum kilosu	Evre	Doğum Şekli	Cinsiyet	Çoğul Gebelik Durumu	PDA	Sepsis	RDS	NEK
1. Hasta	31	1405	3	C/S	E	Tekil	+	-	+	-
2. Hasta	28	1400	2	NSD	K	Tekil	-	+	+	-
3. Hasta	30	1510	2	C/S	K	İkiz	+	+	-	-
4. Hasta	30	1300	3	C/S	E	İkiz	-	-	+	-
5. Hasta	27	1040	2	NSD	K	Tekil	-	-	+	+
6. Hasta	29	1400	2	C/S	E	Tekil	+	-	+	-
7. Hasta	27	1100	2	C/S	K	Tekil	-	+	+	-
8. Hasta	31	1940	2	NSD	E	Tekil	+	-	+	-

Çalışmamızda 24 prematüre bebek Tip 1 PR tanısı ile tedavi görmüştür. Lazer fotokoagülasyon birinci tercih İken öncelikli anti-VEGF'lerin tercih edildiği; Zon I veya posterior zon II'de PR, A-ROP varlığı, posterior hastalık durumunda makulanın lazerden korunması gerekliliği, retinanın görülmesini zorlaştıracak durumların varlığı ve genel durumu genel anestezi ile lazer tedavisini kaldıramayacak olması (11) gibi durumlar sebebiyle tüm bebeklerde anti-VEGF ajanlar intravitreal olarak uygulanmıştır.

Lazer fotokoagülasyon PR tedavisinde altın standart olmakla birlikte, anti-VEGF ajanların uygulanma kolaylığı, genel anestezi ihtiyacının olmaması, hızlı cevap alınması, korneanın/lensin opak, vitreusun bulanık ve pupillanın kötü dilate olduğu lazer fotokoagülasyonu zorlaştıran durumlarda kullanılabilmesi, görme alanında daralma yapmaması avantajlarıdır (156). Çalışmalarda bulunan olası riskler serum VEGF düzeylerinde geçici düşme, beyin, böbrek ve akciğer hasarı olma ihtimalidir (157). Anti-VEGF tedavisi sonrası ertesi gün sonuçlarının görülür olması dikkat çekicidir. İlerlemenin durması ve gerileme gözlenir. Avasküler retinanın vaskularizasyonu ise zaman alan süreçtir, hiç tamamlanmayabilir. Lazer tedavisi sonrası tedaviye cevap olmaması durumu ortalama 2-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Bevacizumab tedavisi sonrası bildirilen geç rekürrensler nedeniyle takiplerin daha uzun süreli yapılması gerektiği bildirilmiştir (158). 2-3 yaşına kadar takip devam etmelidir. Büyüdükçe muayene daha zorlaşacağı için vaskularizasyon anterior Zon2'ye ulaşınca veya postmenstrüal 60. haftada fundus flouroseign anjiografi çekilerek belirlenen avasküler alanlara lazer yapmak ve böylece uzayan takiplerden kurtulmak başka seçenek olabilir (159).

6. SONUÇ

Prematüre retinopatisi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çocukluk çağı körlüklerinin en önemli nedenlerinden birisidir. Neonatal bakımda göstermiş olduğumuz gelişmeler her yıl giderek artan prematüre sayısı ile ilişkilidir.

Ülke verilerimize göre geliştirdiğimiz tarama programımız hiçbir prematüre bebeğin tanısının atlanmaması yönünedir. Bu bağlamda gelişmekte olan ülkelere kıyasla daha fazla bebeğin tarama programına dahil edilmesi söz konusu olup oftalmolojik açıdan daha fazla merkez ve daha fazla uzman ihtiyacı doğurmaktadır. Stresli muayene sayısını azaltmak ve iş yükü açısından zamanı daha verimli kullanmak amacıyla geliştirilen online veri tabanlı tarama programları oluşturulmuştur.

183 bebek ve 366 göz ile yaptığımız çalışmamızda kliniğimizce takip edilen prematüre bebeklerde WINROP online veri tabanını kullanarak prematüre retinopatisi risk faktörlerini değerlendirdik.

Tip 1 prematüre retinopati gelişimi ve sistemin alarm verme durumu istatistiki olarak bakıldığında; Tip 1 PR ile Alarm değişkenleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılaşma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Alarmin, Tip 1 PR olan hastaları doğru tanıma oranının (duyarlılık) % 66,7 olduğu, alarmin Tip PR olmayan hastaları doğru tanıma oranının (özellik) % 71,7 olduğu, alarm olan hastaların Tip 1 PR olma olasılığının (PPV) % 26,2 olduğu ve alarm olmayan hastaların Tip 1 PR olmama olasılığının ise (NPV) % 93,4 olduğu görülmüştür. WINROP online veri tabanı tedavi gereken prematüre retinopatisi olan 8 bebeği kaçırmıştır.

Tespit edilemeyen vakaların sebeplerini irdelediğimizde veritabanının sadece kilo alımı üzerinden risk değerlendirmesi yapması fakat bebeklerde ek hastalıklar sebebiyle kilo alımlarının fizyolojik kilo alımı olmayabileceği değerlendirilmiştir, sistemin bu gibi durumları da içeren risk değerlendirmesi seçeneği olmalıdır.

Gelişmekte olan ülkeler kapsamında sahip olduğumuz şartlarda yapılan değerlendirme, gelişmiş ülkelere göre yapılan risk değerlendirme programının tam doğrulukla çalışmasına engel olarak gösterilebilir. WINROP tarama programı

Ülkemiz ve kliniğimiz için tek başına yeterli değildir, indirekt oftalmolojik muayeneye altın standart tarama yöntemi olarak kullanılmaya devam edilmelidir.

Farklı ülkelerden farklı yenidoğan popülasyonu ile yapılan çalışmaların sonuçları bize göstermektedir ki popülasyonların yapısal özellikleri, çalışmanın yapıldığı ülkenin gelişmişlik düzeyi, yenidoğan bakım standartları, çalışmalara dahil edilen bebeklerin özellikleri, dahil edilme kriterleri ve bebeklerdeki ek risk faktörlerinin varlığı etmenleri WINROP algoritması kullanılarak yapılan risk değerlendirmesi sonuçlarının farklılığının nedenidir.

Bu tür algoritmalar, ciddi PR gelişme riski düşük olan bebeklerde gereksiz oftalmolojik muayenelerin sayısını azaltma olanağı sunmaktadır. İleride gerçekleştirilecek çalışmalar, tanısai etkinliği artırmak amacıyla bu algoritmalara klinik risk faktörlerini entegre etmeyi hedeflemelidir. Sonuç olarak gelişmekte olan ülkelerde yoğun bakım şartları ve mevcut ek hastalıklar sebebiyle sadece haftalık kilo alımı ölçümünün yeterli olmayacağı görülmektedir. Muayene sayısında azalma ve işgücü verimi açısından oldukça yararlı olan bu algoritmalar yapılacak modifikasyonlar ve farklı ülkeleri de kapsayan çok merkezli çalışmalar ile ileride tarama programı olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Gilbert C, Rahi J, Quinn G. Visual impairment and blindness in children. In: Johnson G, Minassian D, Weale R, editors. *Epidemiology of eye disease*. 2nd ed. London: Edward Arnold Ltd.; 2003;260–286.
2. Terry T. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: preliminary report. *Am J Ophthalmol*. 1942;25:203–204.
3. Messenger L. Retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol*. 1943;26:2.
4. Haines L, Fielder AR, Scrivener R, Wilkinson AR. Retinopathy of prematurity in the UK I: the organisation of services for screening and treatment. *Eye (Lond)*. 2002;16(1):33–38.
5. Slidsborg C, Olesen HB, Jensen PK, et al. Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten-year period (1996–2005): is the incidence increasing? *Pediatrics*. 2008;121(1):97–105.
6. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2019;143(3):e20183810.
7. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77–82.
8. Hellström A, Hård AL, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. 2009;123(4):e638–e644.
9. Karna P, Muttineni J, Angell L, et al. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):18.
10. Chen Y, Li XX, Yin H, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in six neonatal intensive care units in Beijing, China. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(3):326–330.

11. Türk Neonatoloji Derneği, Türk Oftalmoloji Derneği. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi: 2021 Güncellemesi. In: Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, editors. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2021.
12. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(5):622–627.
13. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of the WINROP algorithm for predicting retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(5):622–627.
14. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151–2161.
15. American Academy of Ophthalmology. Retinopathy of prematurity. In: Retina and vitreous. 2024–2025 Basic and Clinical Science Course. Section 12. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2024;193–213.
16. Silverman WA. Retrolental fibroplasia: a modern parable. New York: Grune & Stratton; 1980.
17. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust*. 1951;2(2):48–50.
18. Hatfield EM. Blindness in infants and young children. *Sight-Saving Rev*. 1972;42(2):69–89.
19. Flynn JT. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1983;81:549–641.
20. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1628–40.
21. Good WV. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233–248.
22. Baş AY, Demirel N, Koç E, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(12):1711–1716.

23. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):77–82.
24. Remington LA, Goodwin D. Clinical anatomy and physiology of the visual system. 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2021.
25. Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol.* 1977;84:636–640.
26. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1948;68:137–180.
27. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1217–1228.
28. Phelps DL, Rosenbaum AL. Effects of marginal hypoxemia on recovery from oxygen-induced retinopathy in the kitten model. *Pediatrics.* 1984;73:1–6.
29. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis.* 2007;10(2):133–140.
30. Guzy RD, Schumacker PT. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol.* 2006;91:807–819.
31. Beauchamp MH, Sennlaub F, Speranza G, et al. Redox dependent effects of nitric oxide on microvascular integrity in oxygen-induced retinopathy. *Free Radic Biol Med.* 2004;37:1885–1894.
32. Langford K, Nicolaides K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod.* 1998;13:1389–1393.
33. Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature.* 2005;438:960–966.
34. Mataftsi A, Dimitrakos SA, Adams GGW. Mediators involved in retinopathy and emerging therapeutic targets. *Early Hum Dev.* 2011;87:683–690.

35. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division: evidence that physiologic hypoxia is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:1201–1214.
36. Stone J, Itin A, Alon T, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci*. 1995;15:4738–4747.
37. Weiter JJ, Zuckerman R, Schepens CL. A model for the pathogenesis of retrolental fibroplasia based on the metabolic control of blood vessel development. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1981;13:1013–1017.
38. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(10):1219–1228.
39. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP—the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5177–5182.
40. Haribalaganesh R, Sheikpranbabu S, Banumathi E, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits erythropoietin-induced retinal endothelial cell angiogenesis by suppression of PI3K/Akt pathway. *Exp Eye Res*. 2010;90(3):308–316.
41. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(8):782–792.
42. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, et al. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1599–1603.
43. Smith LE, Hård AL, Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol*. 2013;40:201–214.
44. Fowden AL. The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta*. 2003;24:803–812.
45. Hellström A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(10):5804–5808.

46. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science*. 1997;276:1706–1709.
47. Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood*. 1991;78(11):2791–2808.
48. Tura O, Crawford J, Barclay GR, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) depresses angiogenesis in vivo and in vitro: implications for sourcing cells for vascular regeneration therapy. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):98–106.
49. Bhola R, Purkiss T, Hunter S, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2009;13(5):450–453.
50. Hartnett ME. The effects of oxygen stresses on the development of features of severe retinopathy of prematurity: knowledge from the 50/10 OIR model. *Doc Ophthalmol*. 2010;120(1):25–39.
51. Saito Y, Uppal A, Byfield G, et al. Activated NAD(P)H oxidase from supplemental oxygen induces neovascularization independent of VEGF in retinopathy of prematurity model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1591–1598.
52. Saito Y, Geisen P, Uppal A, et al. Inhibition of NAD(P)H oxidase reduces apoptosis and avascular retina in an animal model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis*. 2007;13:840–853.
53. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007;87(1):245–313.
54. Bhatt L, Groeger G, McDermott K, et al. Rod and cone photoreceptor cells produce ROS in response to stress in a live retinal explant system. *Mol Vis*. 2010;16:283–293.
55. Fliesler SJ, Anderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res*. 1983;22:79–131.
56. Connor KM, SanGiovanni JP, Löfqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007;13(7):868–873.

57. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, et al. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2165–2169.
58. Duc G, Sinclair JC. Oxygen administration. In: Sinclair JC, Bracken MB, editors. *Effective care of the newborn infant*. New York: Oxford University Press; 1992;178–194.
59. Bolton DP, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet*. 1974;303(7863):445–448.
60. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295–310.
61. Askie LM. Optimal oxygen saturations in preterm infants: a moving target. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):188–192.
62. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005;115:990–996.
63. Austeng D, Blennow M, Ewald U, et al. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr*. 2010;99:978–992.
64. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, et al. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(3):F1.
65. Holmström G, van Wijngaarden P, Coster DJ, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1704–1708.
66. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;118:1858–1863.
67. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91:26–28.
68. Hoyek S, Peacker BL, Acaba-Berrocá LA, et al. The male to female ratio in treatment-warranted retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(11):1110–1120.

69. Peelen MJCS, Kazemier BM, Ravelli ACJ, et al. Impact of fetal gender on the risk of preterm birth: a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(9):1034–1041.
70. Zeitlin J, Ancel PY, Larroque B, et al; EPIPAGE Study. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1322–1325.
71. Melamed N, Yogev Y, Glezerman M. Fetal gender and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(4):338–344.
72. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2011;31:251–257.
73. Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, et al. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol.* 2006;26(12):737–741.
74. Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, et al. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2011;69:448–453.
75. Chessex P, Laborie S, Nasef N, et al. Shielding parenteral nutrition from light improves survival rate in premature infants. *J Parenter Enteral Nutr.* 2015.
76. Embleton ND, van den Akker CHP, Johnson MJ. Parenteral nutrition for preterm infants: benefits and risks in 2025. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2025;30:101635.
77. Johns KJ, Johns JA, Feman SS, et al. Retinopathy of prematurity in infants with congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1991;145:200–203.
78. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, et al. The effect of raised inspired carbon dioxide on oxygen-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res.* 1997;16:725–732.
79. Holmes JM, Leske DA, Zhang S. The effect of raised inspired carbon dioxide on normal retinal vascular development in the neonatal rat. *Curr Eye Res.* 1997;16:78–81.
80. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics.* 1983;72:159–163.

81. Console V, Gagliardi L, De Giorgi A, et al. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 1997;68:75–79.
82. Parupia MFH, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2001;21:242–247.
83. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344:1966–1972.
84. Sharma J, Barr SM, Geng Y, et al. Ibuprofen improves oxygen-induced retinopathy in a mouse model. *Curr Eye Res*. 2003;27:309–314.
85. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1945–1949.
86. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, et al. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:933–935.
87. Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003665.
88. Halimic JA, Zvizdic D, Halilovic EA, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in premature born children. *Med Arch*. 2015;69:409–413.
89. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, et al. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001;21:21–26.
90. Wallace DK, Kleegerman DJ, Chaudhury S. Blood transfusion: a risk factor for retinopathy of prematurity? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000;37:76–81.
91. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):654–657.
92. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, et al. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 2006;26:23–30.

93. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:26–29.
94. Chen M, Citil A, McCabe F, et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology.* 2011;99:125–132.
95. Mitra S, Aune D, Speer CP, et al. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2014;105:189–199.
96. Dammann O. Inflammation and retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2010;99:975–977.
97. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000;214:131–135.
98. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. *Pediatrics.* 1985;76:339–344.
99. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2005;34:169–178.
100. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2002;39:157–165.
101. Watts P, Adams GGW. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2000;14(3A):330–333. doi:10.1038/eye.2000.82.
102. Senthil MP, Salow MA, Bujang MA, et al. Risk factors and prediction models for retinopathy of prematurity. *Malays J Med Sci.* 2015;22(5):57–63.
103. Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM, et al; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Racial variation in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:604–608.
104. Fundora JB, Binenbaum G, Tomlinson L, et al. Association of surgical necrotizing enterocolitis and its timing with retinopathy of prematurity. *Am J Perinatol.* 2023;40(11):1225–1231.

105. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Snellen visual acuity and structural outcome at 5½ years after randomization. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):799–804.
106. ICROP Committee. International classification of retinopathy of prematurity revisited (2005). *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991–999.
107. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology.* 2021. Epub ahead of print.
108. Quinn GE, Schaffer DB, Johnson L. A revised classification of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1982;94(6):744–749.
109. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(8):1130–1134.
110. Stahl A, Krohne TU, Eter N, et al. Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(3):278–286.
111. Coats DK, Miller AM, Hussein MAW, et al. Involution of retinopathy of prematurity after laser treatment: factors associated with development of retinal detachment. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):214–222.
112. Ling CS, Fleck BW, Wright E, et al. Diode laser treatment for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(7):637–641.
113. Kwon JY, Ghodasra DH, Karp KA. Retinal vessel changes after laser treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2012;16(4):350–353.
114. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991–999.
115. Kondo H, Arita N, Osato M, et al. Late recurrence of retinal detachment following successful vitreous surgery for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(4):661–666.e1.

116. Al-Taie R, Simkin SK, Douçet E, et al. Persistent avascular retina in infants with a history of type 2 retinopathy of prematurity: to treat or not to treat? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;56(4):222–228.
117. UK Retinopathy of Prematurity Guideline. Royal College of Paediatrics and Child Health and Royal College of Ophthalmologists; 2022.
118. Bas AY, Demirel N, Koc E, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:1711–1716.
119. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684–1694.
120. Simpson JL, Melia MB, Yang MB, et al. Current role of cryotherapy in retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2012;119(4):873–877.
121. Coats DK, Miller AM, McCreery KMB, et al. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology*. 2004;111:1894–1898.
122. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al.; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364:603–615.
123. Trese MT. Anti-angiogenesis therapy for early and late retinopathy of prematurity. In: *Angiogenesis Meeting*; 2007 Feb 23–24; Bascom Palmer, Florida, USA. 2007;97.
124. Repka MX, Tung B, Good WV, et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Arch Ophthalmol*. 2011;129:1175–1179.
125. Ozsaygılı C, Ozdek S, Ozmen MC, et al. Parameters affecting postoperative success of surgery for stage 4A/4B ROP. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:1624–1632.

126. Ozsaygili C, Ozdek S, Ozmen MC, et al. Preoperative anatomical features associated with improved surgical outcomes for stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina*. 2021;41:718–725.
127. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1993;100:230–237.
128. Cats BP, Tan KEWP. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long-term (6–10 years) ophthalmological morbidity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1989;26:271–275.
129. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, et al.; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study Group. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology*. 2009;116:332–339.
130. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics*. 5th ed. Boston: Pearson Education, Inc.; 2007.
131. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ*. 2001;79(3):227–232.
132. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74(suppl 1):35–49.
133. Wu C, Vanderveen DK, Hellström A, et al. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):443–447.
134. Brown JM, Campbell JP, Beers A, et al.; Imaging and Informatics in Retinopathy of Prematurity (i-ROP) Research Consortium. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(7):803–810.
135. Rothschild MI, Russ R, Brennan KA, et al. The Economic Model of Retinopathy of Prematurity (EcROP) screening and treatment: Mexico and the United States. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:110–121.

136. Dave HB, Gordillo L, Yang Z, et al. The societal burden of blindness secondary to retinopathy of prematurity in Lima, Peru. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(4):750–755.
137. Zengin N, Özer EA, Zengin M. et al. Prematüre retinopatisi sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2014;57:87–96.
138. Kavuncuoğlu S, Akar S, Yeşinel S, et al. Riskli prematürelerde 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. In: 13. Ulusal Neonatoloji 8. Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi; 2005; Kayseri. Kongre Kitabı.2005;321.
139. Mutlu FM, Altınsoy HI, Mumcuoğlu T, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45:291–298.
140. Akman I, Demirel U, Yenice O, et al. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(5):931–937.
141. Koçak N, Aritürk N. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Retina-Vitreus*. 2016;24(2).
142. Özbek E, Genel F, Atlıhan F, et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*. 2011;1:7–12.
143. Özcan E, Yenice Ö, Kazakoğlu H, et al. Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Retina-Vit*. 2006;14:127–132.
144. Turgut Öztürk B, Kerimoğlu H, Büyükbaş Z, et al. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri, tarama ve tedavi sonuçları. *Turk J Ophthalmol*. 2009;39(6):448–454.
145. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, et al. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(6):893–900.
146. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity—a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(2):204–207.

147. Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SU, et al. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2013;55(5):467–474.
148. Kadir NA, Ahmad SS, Ghani SA, et al. Validation of the WINROP screening algorithm among preterm infants in East Malaysia. *Asian J Ophthalmol.* 2019;16:250–259.
149. Berrocal AM, Fan KC, Al-Khersan H, et al. Retinopathy of prematurity: advances in the screening and treatment of retinopathy of prematurity using a single center approach. *Am J Ophthalmol.* 2021;233:189–201.
150. Morais AFL, Hopker LM, Moraes NSB, et al. Retinopathy of prematurity: accuracy of ROPScore and WINROP algorithms in a Brazilian population. *Arq Bras Oftalmol.* 2025;88(3):S0004-27492025000300311.
151. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, et al. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(8):992–999.
152. Bai YC, Wu R, Chen SZ, et al. Efficacy of the WINROP algorithm for retinopathy of prematurity screening in Southern China. *Int J Ophthalmol.* 2021;14(1):127–132.
153. Lundgren P, Stoltz Sjöström E, Domellöf M, et al. WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants. *PLoS One.* 2013;8(9):e73256.
154. Athikarisamy S, Desai S, Patole S, et al. The use of postnatal weight gain algorithms to predict severe or type 1 retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2135879.
155. Fares A, Abdelmonaim S, Sayed D, et al. Validation of WINROP algorithm as screening tool of retinopathy of prematurity among Egyptian preterm neonates. *Eye (Lond).* 2024;38(8):1562–1566.
156. Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364:677–678.

157. Wu WC, Lien R, Liao PJ, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:391–397.
158. Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z, et al. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(4):F327–F333.
159. Garcia Gonzalez JM, Snyder L, Blair M, et al. Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2018;38:764–772.

