



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YENİDOĞAN YOĞUN
BAKIM ÜNİTESİ'NDE PREMATÜRİTE RETİNOPATİ TANISI ALAN
HASTALARIN RİSK FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet ERTAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Oğuz TUNCER

VAN-2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince benden her türlü desteğini esirgemeyen ve çalışmama yön veren ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle eğitimimde emeği geçen tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oğuz TUNCER’e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim esnasında birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum, deneyimlerini ve bilgi birikimini bizimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER ve Doç. Dr. Kamuran KARAMAN, Doç. Dr. Serap KARAMAN Uzm. Dr. Bülent SÖNMEZ’e içten saygılarımı sunarım.

Asistanlık süreci boyunca benden desteğini esirgemeyen, her türlü zorlukta yanımda olan başta sevgili eşim olmak üzere bugünlere gelmemde sonsuz destek ve emekleri olan eşime, anneme, babama ve bütün dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet ERTAŞ

VAN-2022

ÖZET

- **ERTAŞ M. Van yüzüncü yıl üniversitesi tıp fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Prematür Retinopati Tanısı Alan Hastaların Risk Faktörlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2022.** Bu çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve ROP tanısı alan prematüre bebeklerdeki risk faktörlerinin, ROP gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin cinsiyeti, antenatal risk faktörleri [çoğul gebelik, EMR öyküsü, preeklampsi, koryoamniyonit, gestasyonel diyabet (GDM), ilaç kullanımı, antenatal steroid uygulaması ve dozu] kaydedildi. Bebeklerin perinatal özellikleri (gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli, resusitasyon ihtiyacı) değerlendirildi. Bebeklerin retinopati muayenesinin yapıldığı günü kapsayan 1 haftalık dönem içinde bakılan ROP varlığı, ROP ciddiyeti ve tedavi gereksinimi değerlendirildi. Muayene sonucu tespit edilen ROP bulguları, ICROP'a göre değerlendirilerek hasta kartlarına kaydedildi. Çalışmamıza 48 (%51,1)'i erkek ve 46 (%48,9)'sı kız olmak üzere 94 ROP tanılı bebek alındı. 21 (%22,3) annede çoğul gebelik mevcuttu. Bebeklerin 68 (%72,3)'i 1000 gramın altında, 20 (%21,3)'i 1000-1250 gram aralığında ve 6 (%6,4)'ü ise 1250 gramdan fazla doğum ağırlığına sahipti. Doğumlardan 11 (%11,7)'inde EMR mevcut iken 22 (%23,4) annede NVSYD ile doğum öyküsü, 72 (%76,6) annede ise CS ile doğum öyküsü mevcuttu. 46 (%48,9) bebekte PDA, 6 (%6,4) bebekte NEK ve 5 bebekte MAS mevcuttu. Gebeliklerden 58 (%61,7)'inde koriyoamniyonit saptandı. 93 (%98,9) bebekte en az bir kez apne atağı olduğu saptandı. 84 (%89,4) bebeğin RDS tanısı aldığı saptandı. 77 (%81,9) bebeğin MV ile solunum desteği aldığı saptandı. Bebeklerin doğum sonrasında yenidoğan yoğun bakım takiplerinde 63.1 ± 40.3 gün süre ile oksijen tedavisi aldığı saptandı. Ortalama anne yaşı 29.3 ± 6.3 yıl olarak saptandı. Bebeklerin doğum sırasında bakılan APGAR ortalama değeri 1. dk. 4 ± 1.3 ve 5. dk. APGAR değeri 4.9 ± 1.8 saptandı. Bebeklerden 37 (%39,4)'sinin Evre 1, 28 (%29,8)'inin Evre 2, 26 (%27,7)'sinin Evre 3 ve 3 (%3,2)'ünün ise Evre 4 ROP tanılı olduğu saptandı. Bebeklerin ROP zon dağılımları değerlendirildi. Bebeklerden 4 (%4,3)'ünde Zon 1, bebeklerden 77 (%81,9)'sinde Zon 2 ve bebeklerden 13 (%13,8)'ünde Zon 3 dağılımı olduğu saptandı. Bebeklerin IVF ile gebelik ve normal gebelik arasında ROP gelişiminde fark saptanmadı. Sezaryen veya normal spontan vajinal yol ile doğumun ROP gelişiminde risk faktörü olarak aralarında anlamlı fark izlenmedi. Koriyoamniyonit ve EMR'nin ROP gelişiminde risk faktörü olmadığı saptandı. Bununla birlikte RDS, MV ihtiyacı, BPD, anemi nedeni ile ES transfüzyonu, trombositopeni, hiperglisemi, hiponatermi ve NEK'in ROP gelişiminde risk faktörü olduğu saptandı ($p < 0.05$). 28 haftadan büyük bebeklerin daha düşük düzeyde ROP evrelerine sahip olduğu saptandı. Bununla birlikte ROP zonları açısından gruplar arası farklılık saptanmadı. Bebeklerin ROP nedeni yapılan tedavi dağılımlarına bakıldığında ise 7 (%7,4) bebeğe PLUS, 10 (%10,6) bebeğe Pre-PLUS, 2 (%2,1) bebeğe Anti-VEGF ve 20 (%21,3) bebeğe ise Laser tedavisi yapıldığı saptandı. Bebeklerden hiçbirine APROP tedavisi yapılmadığı saptandı. Sonuç olarak, ROP'nin izlenmesi ve tedavisi konusunda eğitim almış neonatologlar ve oftalmologlar, prematür bebeklerde mümkün olan en iyi sonuçları sağlamak için bir ekip olarak çalışmaya devam etmelidir. Çalışmamız, ROP riskini etkilediği bilinen düşük doğum ağırlığı ve prematürite gibi geleneksel hale gelmiş risk faktörlerin ROP'un şiddeti ve yaygınlığında da önemli risk faktörleri olmaya devam ettiğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: ROP, yenidoğan, prematüre, retinopati, oksijen

SUMMARY

ERTAŞ M. Retrospective Evaluation of Risk Factors of Patients Diagnosed with Retinopathy of Prematurity in the Neonatal Intensive Care Unit of Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine. Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Master Thesis, Van, 2022. In this study, we aimed to evaluate the effects of risk factors on the development of ROP in premature babies who were followed up in the neonatal intensive care unit and diagnosed with ROP. The gender of the babies included in our study, antenatal risk factors [multiple pregnancy, PROM history, preeclampsia, chorioamnionitis, gestational diabetes (GDM), drug use, antenatal steroid administration and dose] were recorded. Perinatal characteristics of the babies (gestation week, birth weight, mode of delivery, need for resuscitation) were evaluated. The presence of ROP, the severity of ROP, and the need for treatment were evaluated during the 1-week period covering the day of the retinopathy examination of the infants. The ROP findings detected as a result of the examination were evaluated according to the ICROP and recorded in the patient cards. A total of 94 infants with ROP, 48 (51.1%) boys and 46 (48.9%) girls, were included in our study. There were multiple pregnancies in 21 (22.3%) mothers. 68 (72.3%) of the babies had a birth weight below 1000 grams, 20 (21.3%) had a birth weight between 1000-1250 grams and 6 (6.4%) had a birth weight of more than 1250 grams. While 11 (11.7%) of the deliveries had PROM, 22 (23.4%) mothers had a history of delivery with NVSYD, and 72 (26.6%) mothers had a history of delivery with CS. 46 (48.9%) infants had PDA, 6 (6.4%) infants had NEC, and 5 infants had MAS. Chorioamnionitis was detected in 58 (61.7%) of the pregnancies. It was found that 93 (98.9%) infants had at least one apnea attack. It was determined that 84 (89.4%) infants were diagnosed with RDS. It was determined that 77 (81.9%) infants received respiratory support with MV. It was determined that the babies received oxygen therapy for 63.1 ± 40.3 days in the neonatal intensive care follow-ups after birth. The mean maternal age was found to be 29.3 ± 6.3 years. The mean APGAR value of the babies at the time of delivery was 1 min. 4 ± 1.3 and 5 min. APGAR value was determined as 4.9 ± 1.8 . ROP is Stage 1 for 37 (39.4%) babies, Stage 2 for 28 (29.8%) babies, Stage 3 for 26 (27.7%) and Stage 4 for 3 (3.2%) babies. was diagnosed. The ROP zone distributions of the infants were evaluated. It was determined that 4 (4.3%) of the infants had Zone 1 distribution, 77 (81.9%) of the infants had Zone 2 distribution, and 13 (13.8%) of the infants had Zone 3 distribution. There was no difference in the development of ROP between IVF pregnancy and normal pregnancy. No significant difference was observed between cesarean section or normal spontaneous vaginal delivery as risk factors for the development of ROP. It was determined that chorioamnionitis and PROM were not risk factors for the development of ROP. However, RDS, MV requirement, BPD, ES transfusion due to anemia, thrombocytopenia, hyperglycemia, hyponatremia and NEC were found to be risk factors for the development of ROP ($p < 0.05$). Babies older than 28 weeks were found to have lower ROP stages. However, there was no difference between the groups in terms of ROP zones. Considering the distribution of treatments for ROP in infants, 7 (7.4%) infants were treated with PLUS, 10 (10.6%) infants with Pre-PLUS, 2 (2.1%) infants with Anti-VEGF and 20 (21.3%) infants. It was determined that laser treatment was applied. It was determined that none of the babies were treated with APROP. Consequently, neonatologists and ophthalmologists trained in the monitoring and treatment of ROP should continue to work as a team to ensure the best possible outcomes in premature infants. Our study demonstrates that traditional risk factors such as low birth weight and prematurity, which are known to affect the risk of ROP, are associated with ROP. It has been shown that the severity and prevalence of .

Keywords: ROP, newborn, premature, retinopathy, oxygene

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
1. GENEL BİLGİLER.....	11
1.1. Prematürite.....	11
1.1.1. Prematürite Tanım ve Epidemiyoloji.....	11
1.1.2. Prematürite İnsidansı.....	11
1.1.3. Prematüriteye Özgü Durumlar.....	12
1.2. Prematür retinopatisi.....	18
1.2.1. ROP Tanımı	19
1.2.2. ROP Etiyoloji.....	19
1.2.3. ROP Epidemiyoloji.....	19
1.2.4. ROP Patogenezi	21
1.2.5. ROP Öykü ve fizik muayene.....	21
1.2.6. ROP Risk Faktörleri.....	22
1.3. ROP değerlendirme	23
1.4. ROP Tarama ve Tanı	24
1.5. Ayırıcı Tanı	25
1.6. ROP Sınıflandırma ve evreleme.....	25
1.6.1. ROP Tanımları	27
1.6.2. ROP Tedavi.....	30
1.6.3. ROP için ablatif tedavi.....	31
1.6.4. Anjiyogenez İnhibisyon Tedavisi	32
1.6.5. Ek Oksijen Tedavisi.....	33
1.6.6. Ciddi ROP için cerrahi tedaviler.....	34
1.7. ROP Prognoz	34
1.8. ROP ilişkili komplikasyonlar	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
2.1. Araştırmanın Yöntemi.....	36
2.2. Çalışma dizaynı	36
2.3. Etik Kurul.....	36
2.4. Çalışmaya alınma kriterleri	36
2.5. Çalışmadan dışlama kriterleri	37
2.6. ROP Muayenesi.....	37
2.7. ROP Tedavi Endikasyonu.....	38
2.8. ROP Uygun Tedavi Seçimi	39

2.9.	<i>İstatistiksel Analiz</i>	39
3.	BULGULAR	40
4.	TARTIŞMA	56
5.	SONUÇ	70
6.	KAYNAKÇA	71



SİMGE VE KISALTMALAR

AAO : Amerikan Oftalmoloji Akademisi

AAP : Amerikan Pediatri Akademisi

AAPOS : Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği

ABD : Amerika Birleşik Devleti

AOP : Prematüre apnesi

APROP : Agresif posterior ROP

BOS : Beyin omurilik sıvısı

BPD : Bronkopulmoner displazi

DDA : Düşük doğum ağırlığı

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EMR : Erken membran rüptürü

EOS : Erken başlangıçlı sepsis

FEVR : Ailesel eksüdatif vitreoretinopati

GA : Güven Aralığı

GMH : Germinal matriks hemorajisi

HİE : Hipoksik İskemik Ensefalopati

ICROP : International Classification of Retinopathy of Prematurity

İVF : İn vitro fertilizasyon

İVK : İntraventriküler kanama

MAS : Mekonyum aspirasyon sendromu

MV : Mekanik ventilasyon

NEK : Nekrotizan enterokolit

PaO₂ : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PDA : Patent duktus arteriyozus

RDS : Solunum sıkıntısı sendromu

ROP : Prematüre retinopatisi

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

YYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1. Prematüre retinopatisi izlem algoritması	27
Şekil 2. ROP taramasında kullanılacak zon bölgelerinin tanımlanması	29
Şekil 3. Prematüre retinopatisi tedavi algoritması	31



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ROP gelişimi için risk faktörleri	23
Tablo 2. ROP evrelerinin sınıflandırılması.	25
Tablo 3. ROP evrelerine göre yaklaşım	29
Tablo 1. Demografik Bulgular (1).....	40
Tablo 2. ROP Muayene bulguları.....	42
Tablo 3. Doğum ağırlığına göre karşılaştırma (1).....	43
Tablo 4. Doğum ağırlığına göre karşılaştırma (2).....	44
Tablo 5. Doğum ağırlığına göre ROP evre ve zon dağılımı.....	47
Tablo 6. ROP evrelerine göre değerlendirme (1).....	48
Tablo 7. ROP evrelerine göre değerlendirme (2).....	49
Tablo 8. Doğum haftalarına göre karşılaştırma (1)	52
Tablo 9. Doğum haftalarına göre karşılaştırma (2)	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre bebekleri etkileyen anormal retinal vasküler ve kapiller proliferasyon hastalığıdır (1). Oksijen tedavisi, gelişmekte olan retinadaki damarların patolojik olarak büyümesiyle sonuçlanır ve bu da retinada kalıcı hasara, retina dekolmanına ve maküler kıvrımlara neden olabilir (2–4). 28 hafta ve daha küçük doğan yenidoğanlarda, DDA (Düşük doğum ağırlığı: 1500 g veya daha az), maternal hipertansiyon, koryoamniyonit ve indüklenmiş doğum ROP riski artmaktadır. Bu nedenle, dünyanın bazı bölgelerinde ROP tarama programlarının uygulanması ve yenidoğan vizyonunun korunması için bu risk faktörlerinin dikkati ve kontrolü ayrı bir önem taşımaktadır. ROP'un önlenmesi, bebek doğmadan önce başlayan ve çocukluk çağı boyunca devam eden multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir.

Çocukluk çağı körlüğünün önde gelen nedeni olan ROP gelişiminde çok sayıda faktör hastalık insidansını ve şiddetini artırmasına rağmen, ROP tarama kılavuzları gebelik yaşı ve doğum ağırlığının önemine dikkati çekmektedir(1). Hastalığın kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), gibi tedavi seçenekleri hastalar için görsel sonuçları iyileştirmekle birlikte; tarama yoluyla erken teşhis kritik öneme sahiptir (1).

Bu çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve ROP tanısı alan prematüre bebeklerdeki risk faktörlerinin, ROP gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Prematürite

1.1.1. Prematürite Tanım ve Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) preterm (erken) doğumu; 37. gebelik haftasından önce veya bir kadının son adet tarihinden (SAT) itibaren 259 günden daha kısa sürede gerçekleşen doğum olarak tanımlamaktadır (5). Düşük riskli gebelikleri olan sağlıklı kadınlarda bile bazı doğumların erken olması beklenebilir. Örneğin, DSÖ liderliğindeki çok merkezli bir çalışmada; düşük riskli gebelikleri olan ve iyi durumdaki 1.387 gebe kadında seri ultrasonlarla fetal büyüme değerlendirilmiştir ve erken doğum oranları Almanya'da %3,6'dan Mısır'da %14,7'ye kadar değişen oranlarda saptanmıştır (6).

Erken doğumla ilgili ilk küresel ve bölgesel tahminler 2010 yılında Beck ve ark. (2005 yılı için) tarafından yayınlanmıştır. Beck ve ark. 92 ülkenin verileri eşliğinde 2005 yılı için erken doğumun küresel prevalansını %9,6 (%95 GA %9,1-%10,1) olarak tahmin etmiştir (7). Bunun ardından 2012 yılında küresel, bölgesel ve ulusal düzeydeki tahminler (2010 yılı için) Blencowe ve ark. tarafından 99 ülkenin verileri ile birlikte erken doğum prevalansı %11,1 (%9,1-%13,4) olarak saptanmıştır (7,8). Çalışmalardaki tahmin yöntemleri farklılık gösterse de, küresel yaygınlık tahminleri benzerlik göstermektedir. Yapılan iki büyük çaplı prevalans tahminlerinin en önemli ortak noktası ise dünyadaki erken doğumların çoğunluğunu düşük ve orta gelirli ülkelerin oluşturmasıdır. Sonuç olarak erken doğumların %60'ı Sahra altı Afrika veya Güney Asya ülkelerinde meydana gelmektedir (8).

1.1.2. Prematürite İnsidansı

Erken doğum dünya çapında bir salgındır ve yenidoğan ölümlerinin önde gelen nedenidir. Erken doğumun azaltılması ulusal bir halk sağlığı önceliğidir. Erken doğum oranı 2019'da %10,2'den 2020'de %10,1'e gerilemiştir. Bununla birlikte, erken doğum oranlarındaki ırk ve etnik farklılıklar devam etmektedir. ABD insidans verileri değerlendirildiğinde ise 2020'de Hispanik olmayan siyah kadınlar arasındaki erken

doğum oranı (%14,4), Hispanik olmayan beyaz kadınlar (%9,1) veya Hispanik kadınlar (%9,8) arasındaki erken doğum oranından yaklaşık %50 daha yüksek saptanmıştır. Düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde 272,912 doğumun değerlendirildiği bir çalışmada ise erken doğum oranı %12.6 saptanmıştır (Hindistan'da %8.6 ve Pakistan'da %21.8'e kadar ulaşan oranlarda) (9). Çeşitli sosyodemografik, obstetrik ve neonatal risk faktörleri erken doğumla ilişkilidir. Risk faktörlerini azaltacak değişiklikler ve zamanında müdahaleler, erken doğumların ve buna bağlı ölümlerin azaltılmasına yardımcı olmaktadır (10).

1.1.3. Prematüriteye Özgü Durumlar

Prematüre bebekler, özellikle çok erken doğanlar, genellikle karmaşık tıbbi problemlere sahiptir. Tipik olarak, prematüriteye özgü birçok komplikasyon gelişebilmektedir. Prematüre bebeklerde sıklıkla gelişebilecek komplikasyonlar aşağıda sıralanmıştır.

1.1.3.1. Apne

Prematüre apnesi (AOP), muhtemelen yenidoğanın solunum kontrolünün “fizyolojik” yeterli şekilde olgunlaşmamış olmasına sekonder olarak prematüre bebekleri etkileyen yaygın bir sorundur. Prematüre apnesinin (AOP) en yaygın olarak kullanılan tanımı; 37 haftadan küçük doğan bebeklerde solunumun 15-20 saniyeden uzun süre duraklamasını ve oksijen desatürasyonu (≥ 4 sn boyunca $SpO_2 \leq \%80$ olması) ile bradikardinin (≥ 4 sn boyunca kalp hızının $< 2/3$ 'ü olması) eşlik etmesi olarak tanımlanır (11).

AOP insidansı, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. 34 ile 35. gebelik haftalarında doğan yenidoğanların %7'sinde, 32 ile 33. haftalarda doğanların %15'inde, 30 ile 31. haftalarda doğanların %54'ünde ve < 29 hafta veya < 1.000 g arasında doğan bebeklerin neredeyse tamamında AOP görülür (12,13). AOP genellikle üç alt tipe ayrılır: santral, obstrüktif veya mikst (14). Santral apne, tüm apne vakalarının yaklaşık %10 ila %25'ini oluşturur, obstrüktif apne %10-%25'ini ve %50-%75'ini mikst

tip oluşturur. Bebeklerde bu tipler aynı anda görülmekle birlikte alt tiplerden biri baskın olma eğilimindedir.

1.1.3.2. Asfiksi

Doğumda solunumun sağlanamaması olarak tanımlanan doğum asfiksisi, her yıl dünya çapında tahmini 600.000 yenidoğan ölümüne neden olur ve erken yenidoğan ölümlerinin başlıca nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Revizyonu'na (ICD-10) göre şiddetli doğum asfiksisi; 5. dakikadaki Apgar skorunun 0-3 olduğu durumdur. Hafif ve orta dereceli doğum asfiksisi ise 5. dakikadaki Apgar skorunun 4-7 olmasıdır (15). Bu duruma antepartum, intrapartum/postpartum olaylar veya bunların bir kombinasyonu neden olabilir. Çok sayıda koşul, bir bebeği asfiksi doğumuna yatkın hale getirebilir, ancak altta yatan etiyoloji, serebral kan akışının azalmasıdır (16). Bunlar arasında maternal olaylar (hemoraji, amniyotik sıvı embolisi veya hipertansiyon), plasental olaylar (plasental ayrılma, yetmezlik), uterin olaylar (rüptür), kord olayları (sıkı ense veya kord prolapsusu/avülsiyon), intrapartum enfeksiyon, çok uzun veya zorlu doğum. Doğum asfiksisi, doğum sırasındaki bakımın yetersizliği nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir (17).

Doğum asfiksisinin etkisi, Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE), çoklu organ disfonksiyonu ve ölüm dahil olmak üzere hafif ile şiddetli arasında değişir ve asfiksisinin şiddeti ile takip eden komplikasyonlar arasında bir doz-yanıt gradyanı vardır. HİE, çocuk geliştikçe giderek daha belirgin hale gelen ciddi nörogelişimsel ve motor gecikmenin en önemli nedenlerinden biridir (18).

1.1.3.3. Bronkopulmoner displazi

Bronkopulmoner displazi (BPD), yeni doğanları etkileyebilen ciddi bir akciğer rahatsızlığıdır. Prematüre bebeklerde, özellikle oksijen tedavisi gerektiren bebeklerde yaygındır. 10 haftadan daha erken doğan bebekler BPD'ye daha duyarlıdır çünkü sıklıkla nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı, ventilatörler, farklı bronkodilatörler ve steroidler gibi farklı solunum desteği türleri ile uzun bir tedavi süresi gerektirirler (19).

BPD insidansı, doğumdaki gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Düşük doğum ağırlığı (DDA) ile doğan bebekleri içeren araştırmalar, daha yüksek BPD insidansı bildirmiştir (20). Doğum ağırlığı (DA) 501-750 g olan bebeklerde %52, 751-1000 g olan bebeklerde %34 ve 1001-1200 g olan bebeklerde %15 BPD insidansı bildirilmiştir. 1201-1500 g ağırlığındaki bebeklerde ise insidans %7'ye kadar geriler (21).

1.1.3.4. Hipoglisemi

Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, aralarında hipogliseminin yaygın olduğu çeşitli metabolik değişikliklere karşı savunmasızdır. Bu yatkınlık, glikoz 6 fosfatazın düşük aktivitesinden, yetersiz glikojen depolarından ve glikoz metabolizmasındaki bazal artıştan kaynaklanmaktadır. Yenidoğanlarda genel hipoglisemi sıklığı %9,18 iken doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olanlarda bu oran %45-50'ye çıkabilirken, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaklaşık %70'inde semptomatik hipoglisemi görülebilir. Yenidoğan hipoglisemisi geniş çapta incelenmiştir ancak henüz net tanımı konusunda bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, birçok yazar hipoglisemiyi, <47 mg/dL (<2.6 mmol/L) değerlerinin altındaki glukoz seviyeleri olarak tanımlar. Hipoglisemi artmış morbidite ile ilişkili olduğu için erken dönemde saptamak önemlidir. Yenidoğan hipoglisemisi; postpartum nöbetleri, motor fonksiyonlarda bozulmayı ve görme bozukluklarını provoke edebilir. Uzun vadede, en ciddi bulgu ise merkezi sinir sisteminde çeşitli lezyonlara neden olan nörolojik hasardır.

1.1.3.5. Enfeksiyonlar ve yenidoğan sepsisi

Sepsis konakta enfeksiyonla ortaya çıkan sistemik enflamatuvar yanıt sendromudur. Neonatal bakteriyel sepsis ise hayatın ilk bir ayında ortaya çıkan, bakteriyemi ile birlikte görülen sistemik bulguların yer aldığı tabloyu ifade eder. Bakteriyemi sıklıkla menenjitte de yol açtığı ve sepsis ile menenjitin etyolojisi ve patogenezi benzer olduğu için, klinik uygulamada genellikle her ikisi birlikte değerlendirilir. Yenidoğan sepsisi, 28 günden küçük yenidoğan bebeklerde kan dolaşımına dahil olan enfeksiyonu ifade eder. Özellikle orta ve düşük gelirli ülkelerde bebekler arasında önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.

Doğum sonrası başvuru yaşına göre erken başlangıçlı sepsis (EOS) veya geç başlangıçlı sepsis (LOS) olarak farklı uzmanlar tarafından kesme değeri olarak 72 saat veya 7 gün kullanılarak ikiye ayrılır. Yenidoğan sepsisi terimi, hemodinamik değişiklikler ve diğer klinik belirtilerle ilişkili olan ve önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanan bakteriyel, viral veya fungal kaynaklı sistemik bir inflamatuvar yanıtı tanımlamak için kullanılır. Antimikrobiyal tedavideki gelişmelere, yenidoğan yaşam desteğindeki ilerlemelere ve perinatal risk faktörlerinin tanınmasına rağmen mortalite oranı hala yüksek seyretmektedir (22).

1.1.3.6. İntraventriküler hemoraji

İntraventriküler kanama (İVK), erken doğumun önemli bir komplikasyonudur ve büyük kanamalar gelecekte önemli sakatlıklara yol açabilir. Son birkaç dekatta prematüre bebeklerin hayatta kalma oranları önemli ölçüde artmıştır. Bununla birlikte, özellikle çok küçük ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler için morbidite hala önemli bir sorundur. Mortalite ve morbidite insidansını etkilediği bilinen İVK oluşumu için risk faktörleri; ileri gebelik yaşı, prematürite ve düşük doğum ağırlığı olarak tanımlanmıştır. Bu durum yenidoğanlarda gösterilen fizyolojik olarak bozulmuş hemostazın yanı sıra prematüre germinal matriksin artan hassasiyetinden kaynaklanmaktadır.

İVH doğumda nadiren bulunur. En sık yaşamın ilk birkaç gününde ortaya çıkar. Bebek erken doğmuş olsa bile, ilk aydan sonra durum nadirdir. İVH dört evrede tanımlanır. Evre 1 ve 2, daha az miktarda kanama içerir. Çoğu zaman kanama sonucunda kalıcı sekel görülmez. Evre 1 ayrıca germinal matris hemorajisi (GMH) olarak da adlandırılır. Evre 3 ve 4 ise daha şiddetli kanamayı içerir. Kanamalar doğrudan beyin dokusuna baskı yapar. Evre 4 ise intraparakimal kanama olarak da adlandırılır. Oluşan kanama sonucu kan pıhtıları, beyin omurilik sıvısının (BOS) akışını bloke edebilir. Bu durum beyinde sıvı artışına (hidrosefali) yol açabilir.

1.1.3.7. Sarılık

Term ve terme yakın bebeklerin %60'ında, prematüre bebeklerin ise %80'inde hayatın ilk haftasında sarılık görülür. Tedavi gerektiren düzeyde sarılık ise bebeklerin

%5-6'sında görülmektedir. Ancak bu bebeklerin küçük bir bölümünde hiperbilirubinemi yüksek düzeylerde olmakta ve bunun sonucunda da nörotoksik etkiler ortaya çıkabilmektedir (23). Bu nedenle tüm yenidoğan sarılık olgularına aynı önem ve ciddiyetle yaklaşılmalıdır. İndirekt hiperbilirubinemi; normal doğumun, anne sütü ile beslenmenin yaygınlaştırılması ve annenin kadın doğum-bebek izlem ünitesinden erken taburcu olması nedeni ile sık görülmekte ve izlemi zorlaşmaktadır. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı hiperbilirubinemi ile çok sıkı bir ilişki içindedir (24). Prematüre bebekte sarılık oranı Vitrinel ve ark. (134) tarafından %19, Guaran ve ark. (25) tarafından ise %36 olarak bulunmuştur.

1.1.3.8. Nekrotizan enterokolit (NEK)

Prematüre bebeklerde erken dönemde kardiyak, solunum, gastrointestinal ve bağışıklık sistemlerinin gelişmemiş olması, ciddi bir bağırsak hastalığı olan nekrotizan enterokolit (NEK) riskini artırır. NEK, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %5-12'sini etkiler, vakaların %20-40'ında cerrahiye yol açar ve vakaların %25-50'sinde mortalite ile seyreder. NEK'e katkıda bulunabilecek birçok faktör vardır, ancak kesin nedeni henüz tam olarak anlaşılmamıştır.

Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler, YYBÜ'de bakılan tüm bebeklerin %15'i kadar artmış bir NEK prevalansına sahiptir. Yenidoğan yoğun bakımdaki gelişmelere ve erken dönem yenidoğan sağkalımındaki önemli kazanımlara rağmen, NEK, erken doğumun en önemli komplikasyonlarından biri olmaya devam etmektedir.

1.1.3.9. Patent duktus arterioz

Fetal duktus arteriozus (DA), sistemik oksijenasyonu desteklemek için kalp debisini akciğerlerden plasentaya doğru yönlendirir. Doğumdan sonra dolaşım adaptasyonu, yaşamın ilk günlerinde DA'nın kapanmasına bağlıdır. Prematüre bebeklerde, olgunlaşmamış yapılar ve konstriktif mekanizmalara verilen yetersiz yanıt nedeniyle DA kapanması sıklıkla gerçekleşmez. Kalıcı olarak patent duktus arteriozus (PDA), soldan sağa şant ve duktal çalma derecesine bağlı olarak klinik sonuçlar doğurabilir. Prematürite durumunda pulmoner kan akışındaki artış, pulmoner ödem,

solunumun bozulması ve gastrointestinal, renal ve serebral kan akışının azalmasına neden olabilir (26). PDA insidansı (yani, doğum sonrası ilk 3 günden sonra açık bir DA) Gebelik yaşı ≤ 28 hafta olan preterm bebeklerde %50'dir (27).

1.1.3.10. Pnömotoraks

Erken doğmuş bebeklerde pnömotoraks (Pnx), İVH ve ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Antenatal kortikosteroidler ve postnatal sürfaktan pnömotoraks oranını azaltmış olsa da, modern çağda %4 ila %14 arasında bildirilen oranlarla önemli bir komplikasyon olmaya devam etmektedir (28). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %3-9'unda meydana geldiği bildirilen Pnx ciddi bir komplikasyondur ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (29). Mevcut bilimsel literatürden, bir Pnx'in ne zaman hızla ilerleyeceği bilinmemektedir ve pozitif hava yolu basıncı altındaki bebeklerde kardiyorespiratuar stabiliteyi tehlikeye atabilir veya kendiliğinden düzelebilir (30). Pnömotoraks, yaşamın ilk gününde artmış mortalite ve akciğer hastalığının şiddeti ile ilişkilidir. Yaşamlarının ilk 12 saatinde solunan oksijen fraksiyonu (PaO_2) düzeyi ile en yüksek pnömotoraks riski taşıyan bebekleri belirlemek mümkün olabilir.

1.1.3.11. Pulmoner hipertansiyon

Prematüre bebeklerde, artmış PH insidansı, alveolarizasyonun azalması ve pulmoner kapiller yüzey alanının azalması ve ardından PH ile birlikte değişen akciğer gelişimi dahil olmak üzere muhtemelen multifaktöriyeldir (31,32). PH, tipik olarak ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg'yi aşan arter basıncı olarak tanımlanır (33). Kardiyak kateterizasyon, PH tanısı için altın standart olmaya devam etmektedir, ancak bu hassas popülasyondaki bu invaziv çalışmanın yüksek riskli yapısı nedeniyle, mevcut teşhisler ağırlıklı olarak transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile non-invaziv değerlendirmeye dayanmaktadır.

1.1.3.12. Respiratuvar distress sendromu

Solunum sıkıntısı sendromu (RDS), yenidoğanları etkileyen yaygın bir solunum bozukluğudur. RDS en sık erken doğan bebeklerde görülür ve 28 haftalık hamilelikten önce doğan hemen hemen tüm yenidoğanları etkiler. Daha az sıklıkla, RDS term dönem yenidoğanları etkileyebilir. RDS, prematüre yenidoğanlarda daha yaygındır çünkü akciğerleri yeterli sürfaktan üretemez. Sürfaktan, yenidoğanların doğduktan sonra havayı soluyabilmeleri için akciğerleri tamamen genişleten köpüklü bir maddedir. Yeterli yüzey aktif madde olmadan akciğerler kollabe olur ve yenidoğan nefes almak için çok çalışmak zorunda kalır. Vücudun organlarını desteklemek için yeterli oksijeni soluyamıyor olabilir. RDS gelişen bebeklerin çoğu, doğumda veya takip eden ilk birkaç saat içinde solunum sorunları ve oksijen eksikliği belirtileri gösterir. Oksijen eksikliği, derhal tedavi edilmezse bebeğin beynine ve diğer organlarına zarar verebilir. RDS zamanla değişerek bronkopulmoner displazi veya BPD'ye ilerleyebilir. Bu tablo bebekleri ve özellikle de prematüre bebekleri etkileyebilecek başka bir solunum bozukluğudur. RDS genellikle doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde gelişir. Prematüre yenidoğanların 36. gebelik haftasına ulaştıklarında hala solunum problemleri varsa, BPD teşhisi konabilir. RDS için kullanılan bazı hayat kurtarıcı tedaviler BPD'yi önlemeye katkıda bulunabilir. Daha iyi tedaviler ve tıbbi gelişmeler sayesinde, RDS'li çoğu yenidoğan hayatta kalır. Ancak bu bebeklerin eve gittikten sonra ekstra tıbbi bakıma ihtiyacı olabilir. Bazı bebeklerin RDS veya tedavilerinden kaynaklanan komplikasyonları vardır. Ciddi komplikasyonlar astım ve BPD gibi kronik solunum problemleri, görme bozukluğu, hareket, öğrenme veya davranış sorunları gelişebilir.

1.2. Prematür retinopatisi

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre bebekleri etkileyen, dünya çapında çocukluk çağı körlüğünün önde gelen nedeni olan proliferatif bir vitreoretinopatidir. Yenidoğan bakımındaki gelişmeler sayesinde erken doğumlar sonrasında sağkalım oranları arttıkça ROP riski altındaki bebeklerin sayısı dünya çapında (özellikle Hindistan ve Çin dahil olmak üzere orta gelirli ülkelerde) artmaktadır.

1.2.1. ROP Tanımı

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre bebekleri etkileyen anormal retinal vasküler ve kapiller proliferasyon hastalığıdır. Hastalığın kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi tedavi seçenekleriyle hastalar için görsel sonuçları iyileştirmiştir. Ancak, tarama yoluyla erken tanı kritik öneme sahiptir. Bu proaktif yaklaşım ile ROP'un önlenmesi için perinatal dönemde ihtiyaç duyulan multidisipliner yaklaşım esas alınır ve bebeğin izlemi çocukluk çağına kadar devam edilmesi amaçlanır.

1.2.2. ROP Etiyoloji

İntrauterin dönemde, retina fizyolojik hipoksi durumundadır. Normal vasküler gelişimin iki evresi, 14. haftadan 21. haftaya kadar olan vaskülojenez ve 22. haftada başlayan ve termden sonra retina tamamen vaskülarize olana kadar devam eden anjiyogenez olarak karakterize edilir (34). Retinanın nazal ve temporal kısımları gebeliğin sonlarında, sırasıyla 32 ve 40. haftalarda oluştuğundan, erken doğmuş bebekler bu kısımların tam olmayan vaskülarizasyonu ile doğarlar. Yüksek vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri retinal anjiyogenezi kolaylaştırır (1,35). Daha önce damar gelişimini yönlendiren fizyolojik hipoksi, birçok prematüre bebek atmosferik oksijene ek olarak takviyeye maruz kaldığından, bir hiperoksi durumu ile değişir.

1.2.3. ROP Epidemiyoloji

ROP için birçok önemli epidemiyolojik risk faktörü, ROP Erken Tedavisi (ETROP) çalışmasında belirlenmiştir. Bu randomize, prospektif çok merkezli çalışmada periferik retinanın erken dönem ve konvansiyonel ablasyonun güvenliği karşılaştırılmıştır (2). Bu çalışmanın temel sonuçları değerlendirildiğinde ise; 1251 g'ın altındaki bebeklerde herhangi bir evredeki ROP insidansı %68 saptandı. 2010 yılında, dünya çapında 184.700 bebek ve 14,9 milyon prematüre bebekte herhangi bir evrede ROP gelişmiştir (3). Yaklaşık 20.000 bebekte ROP ilişkili körlük veya ciddi şekilde görme bozukluğu gelişti. 12.300 bebekte ise hafif-orta derecede görme bozukluğu

gelişti. ROP için bilinen en güçlü iki risk faktörü gebelik yaşı (GA) ve doğum ağırlığıdır (BW). Doğum ağırlığı ≤ 1251 g olan 4000'den fazla bebek üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise vücut ağırlığındaki her 100g'lik artış için ROP gelişme riskinin %27 azaldığı ve gebelik yaşındaki her bir haftalık artışında ROP gelişme riskinin %19 azaldığı saptandı (36).

ROP, dünya çapında çocuklarda önlenabilir körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (37). Hastalık sıklıkla her iki gözü de etkiler ve dünyadaki çocuklarda kalıcı körlüğe neden olur (38). Dünya çapında ROP nedeni ile her yıl yaklaşık 50.000 körlük vakası meydana gelmekte olup, günümüzde ROP ilişkili göz kusurları Orta Doğu'da önde gelen körlük nedenlerinden birini oluşturmaktadır (39). Avustralya (40), Kanada (41), Hırvatistan ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi gelişmiş ülkelerde ROP insidans oranları sırasıyla %15, %3,9, %14 ve %6,8'dir. Arjantin (42), Brezilya (43), İran (44) ve Hindistan (45) gibi gelişmekte olan ülkelerdeki insidans oranları sırasıyla %13,4, %3,4, %23,5 ve %10,2 olarak bildirilmiştir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ROP insidansı önemli ölçüde artmıştır. Gelişmiş ülkelerde bu salgını etkileyen faktörlerden biri de prematüre yenidoğanların hayatta kalma oranlarının artmasıdır. Öte yandan, gelişmekte olan ülkelerde yüksek doğum oranları, düşük doğum ağırlığı (DDA), erken doğumlar ve gebelik ve yenidoğan döneminde kadınların bakıma erişim güçlüğü ROP'u etkilemektedir (46). Bu nedenle hastalık gelişmiş ülkelerde ikinci ve gelişmekte olan ülkelerde ise üçüncü salgın olarak kabul edilmektedir (37,47).

ROP gelişimi için önemli bir risk faktörü ise oksijendir. Atmosferik oksijen ile kombinasyon halinde ek oksijen desteği kullanımı, fizyolojik hipoksinin tersine çevrilmesiyle sonuçlanır. Bu durum daha sonra retina iskemisine ve ardından ROP'de retina damarlarının aşırı büyümesine katkıda bulunur. Ek olarak, verilen oksijen konsantrasyonu ROP için bağımsız bir risk faktörüdür. Artan O_2 konsantrasyonları ROP riskini artırır (48). Transkütanöz $PO_2 \geq 80$ mmHg ile her 12 saatlik periyot için ROP riski iki katına çıkar (49). O_2 tedavisinin süresi şiddetli ROP için önemli bir risk faktörüdür (50). Olası risk faktörleri arasında gebelikte hipertansif bozukluklar, annede DM varlığı, ilaç kullanımı, ileri yaş, sigara kullanımı, tüp bebek veya yardımcı oluşan gebelik, üçüncü basamak hastane dışında doğum ve çoğul gebelik yer alır (51).

1.2.4. ROP Patogenez

ROP'ta görülen zon 1 ve zon 2 patolojilerinden sağlıklı vasküler gelişimin iki fazı olan vaskülogenez ve anjiyogenez sırasındaki olaylar sorumludur (34). Vaskülogenez sırasında, vasküler öncü hücreler, arka retinanın dört ana katmanını oluşturmak için optik sinirden çıkar. Anjiyogenez, vaskülogenez sırasında oluşan mevcut damar sisteminden kaynaklanan endotel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir (34). Retinadaki vasküler gelişim, retinanın belirli bölümlerinde term dönemin sonrasına kadar tamamlanmaz. Spesifik olarak, retinanın nazal ve temporal kısımların gelişimi sırasıyla 32. ve 40. haftaya kadar tamamlamaz.

Doğumdan sonra, atmosferik oksijene ve ek oksijene maruz kalma, rahim içi göreceli hipoksiden hiperoksiye hızlı bir geçişle sonuçlanır. VEGF aracılı vasküler büyümeyi düzenleyen hayati derecede önemli bir hormon olan İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu-1 (IGF-1)'in sentezi yeterli amino asit ve enerji kaynağına bağlıdır. Erken doğmuş bebeklerde doğumdan sonra göreceli bir beslenme eksikliği, serum IGF-1 düzeylerinin düşmesine neden olur. Hiperoksi ve düşük IGF-1 birlikte, gecikmiş retinal vaskülarizasyona neden olur. Vitreusa VEGF salınımında bir artış, IGF-1 seviyelerinde bir düşüş ve periferik avasküler retinal nöronlar hipoksik hasar yoluyla hasar görür. Vitrozdeki yüksek VEGF seviyeleri, retina dışında patolojik damarların büyümesine neden olur (52). Gelişmekte olan kılcal damarlar vazokonstriksiyona ve sonunda obliterasyona uğrar. Bu değişiklikler ROP'un 1. fazını oluşturur. ROP'un 2. Fazı ise baskın patolojik anjiyogenez ile normal anjiyogenezin azalmasından oluşur.

1.2.5. ROP Öykü ve fizik muayene

Prematüre veya düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebekler için ROP taraması çok önemlidir. Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO), Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği (AAPOS) kılavuzları; gestasyonel yaşı ≤ 30 hafta (GA) veya ≤ 1500 g doğum ağırlıklı bebeklerin ROP için taranması gerektiğini belirtmektedir. Klinik seyire bağlı olarak, daha büyük bebekler de taramadan fayda görebilir (53,54).

1.2.6. ROP Risk Faktörleri

Prematüre retinopatisi (ROP) ilk kez 1942'de bildirilmesinin ardından ROP'un önlenmesi ve tedavisi için önemli çalışmalar başlatılmıştır. 1950'lerden beri oksijen tedavisini kontrol etmek, ROP'ta birinci basamak yaklaşımı oluşturmuştur (55–57). Bu kontrol, oksidan stresin (özellikle BPD ve ROP) zararlı sistemik etkilerinden kaçınırken uygun oksijenasyonu sağlamak için solunan oksijen fraksiyonunu (FiO_2) titre etmek için kullanılan pulse oksimetre satürasyon hedeflerinin ayarlanmasıyla sağlanır. "Eşik Öncesi Prematüre Retinopatisi için Ek Terapötik Oksijen" (STOP-ROP) çalışması, "eşik öncesi ROP" olan bebekleri %89-94'e karşı %96-99'luk bir pulse oksimetresi hedefine randomize etmiştir. STOP-ROP, daha yüksek oksijen hedef grubunun ROP progresyonunda minimal iyileşme, ancak pulmoner advers olaylarda bir artış olduğunu bulmuştur (58). "Oksijen Doygunluğu Hedeflemenin Faydaları" (BOOST II) çalışmasında ise 28. gebelik haftasından önce doğan bebekler pulse oksimetresi hedefi olan %85-89'a karşı %91-95'e randomize edilmiştir. Bu çalışmada iki grupta da büyüme veya nörogelişimsel sonuçlarda hiçbir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte düşük oksijen grubunda 36 haftada mortalite ve ek oksijen ihtiyacının arttığını ve çalışmanın bu kolunun erken sonlandırılmasına neden olduğu kaydedilmiştir (59). Hedef oksijen satürasyonunun ROP'ta önemli bir rol oynadığı açıktır ve diğer çalışmalarda oksijen satürasyon hedeflerinin ROP'un iki fazını öngörmede etkili olduğu gösterilmiştir (58,60). ROP gelişimi için bilinen risk faktörleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. ROP gelişimi için risk faktörleri

• Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması
• Oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu
• Hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuvar problemler
• Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni
• Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz
• Bir haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi
• Bronkopulmoner displazi
• Sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları
• İntrakraniyal kanama
• Kan transfüzyon sayısı, kan değişimi
• Hiperglisemi/insülin kullanımı
• Prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı
• Çoğul gebelik
• 1. ve 5. dk APGAR skorunun düşük olması

1.3. ROP değerlendirme

Tarama, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde veya özel yenidoğan bakım ünitesinde doğum sonrası 4 hafta veya düzeltilmiş GA 30 ila 31 hafta arasında başlamalıdır, ancak ayaktan da yapılabilir (1,35). ≤ 30 . haftada doğan ve DA ≤ 1500 g olan tüm bebeklere dilate fundus muayenesi yapılmalıdır (1). Değerlendirme öncesi göz bebeklerinin dilatasyonu %2,5 fenilefrin hipoklorür ve %1 siklopentolat veya tropikamid ile 15 dakikalık bir süre içinde iki damlatma ile sağlanır (35). Sistemik absorpsiyonu önlemek için özen gösterilmelidir. İleri ROP'da yeterli dilatasyon olmayabilir (53). Bebeklerde muayene sırasında apne ve bradikardi görülebileceğinden mutlaka dikkatli olunmalıdır (1).

Her ROP vakasını yakalarken gereksiz taramaların sayısını sınırlamak amacıyla Postnatal Büyüme ve Prematüre Retinopatisi Tarama Kriterleri (G-ROP) geliştirilmiştir. 3981 bebekle yapılan bir doğrulama çalışmasında, bu kılavuzlar %100 duyarlıydı ve taranan bebekleri %30 azalttı (61). Bu tarama aracı, kilo alıp almamaya karar vermede bir değişken olarak kilo alımını içermesi bakımından geleneksel kılavuzlardan farklıdır.

Sınıflandırma, hastalığın zonu ve evresi açısından tanımlanmaktadır (62). Zon, vaskülarizasyonun ön kenarının yerini belirtir. Retina üç bölgeye ayrılmıştır: Zon I, optik sinirin merkezi ile fovea arasındaki mesafenin iki katı olan bir çapa sahip optik disk üzerinde merkezlenmiş eşmerkezli bir alanı ifade eder. Ora serrata ve Zon III, önceki zonlara dahil olmayan temporal retinayı içerir (62). ROP'un ciddiyetini tanımlamak için 5 evre vardır. Her adım, vasküler ve avasküler retinanın sınırında spesifik bir retinal ve vasküler modele karşılık gelir.

Evre 1, avasküler retinayı önde vaskülarize retinadan arkada ayıran ince fakat net bir sınır veya yapıdır. Sınır çizgisi tipik olarak düz ve beyazdır ve buna giden damarların anormal dallanması vardır (62). Evre 2, retina düzleminin üzerine uzanan sınır çizgisi bölgesinde bir çıkıntının varlığı ile karakterize edilir (62). Sırtın arkasında neovasküler dokudan oluşan "*popcorn* - patlamış mısır" kümeleri görülebilir. Evre 3, sırttan vitreusa uzanan ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon veya neovaskülarizasyonun büyümesini içerir.

Kısmi retina dekolmanı geliştiğinde Evre 4 olarak tanımlanır verilir. Bu dekolman ekstrafoveal ise evre 4A veya foveal ise evre 4B olarak tanımlanır. En şiddetli sınıflandırma olan Evre 5 ise traksiyonel total retina dekolmanıdır. Bu dekolman genellikle huni şeklinde veya içbükeydir. Artı hastalık, herhangi bir aşamada mevcut olabilecek bir sınıflandırmadır. Artmış venöz dilatasyon ve arka kutup retinal damarlarının arteriolar kıvrımlılığı olarak tanımlanır. Artı hastalık vasküler şant ve şiddetli ROP'u gösterir (62,63).

1.4. ROP Tarama ve Tanı

Mevcut kanıtlar eşliğinde aşağıdaki şekilde tanımlanan bebeklerin ROP açısından taranması önerilmektedir:

- 34 hafta veya daha kısa gebelik süresi (doğum ağırlığına bakılmaksızın);
- 1700 g veya daha az doğum ağırlığına sahip bebekler

Yenidoğan klinik seyrinin ciddiyeti ve karmaşıklığı nedeniyle bebeğin yüksek risk altında olduğu düşünülüyor ise doğum ağırlıkları 1251 g ile 2000 g arasında olan bebeklerin de taranması uygundur. Ayrıca belli risk faktörlerine sahip bebeklerde de ROP gelişimi için dikkatli olunması önerilmektedir. Tanımlanmış risk faktörleri arasında şiddetli ve stabil olmayan solunum yolu hastalığı, inotrop gerektiren hipotansiyon ve uzun süreli solunum veya oksijen tedavisi yer almaktadır (64,65).

1.5. Ayırıcı Tanı

Düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerde doğuştan retinal anormalliklerin varlığı nadirdir, ancak önemli riskler oluşturabilir. Ailesel eksüdatif vitreoretinopati (FEVR), geç evre prematüre retinopatisini (ROP) taklit eden idiyopatik bir retinal vasküler anormalliktir. FEVR, eksüdasyona, makula boyunca traksiyona ve retina dekolmanına yol açan anormal retinal vasküler gelişimden kaynaklanır. Vitreus kanaması doğum travması, birincil ve ikincil koagülasyon bozuklukları ve Terson sendromundan kaynaklanabilir. ROP ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar şunlardır:

- Konjenital Katarakt
- Ailesel eksüdatif vitreoretinopati
- Konjenital Kızamıkçık (Rubella)
- Retinoblastom
- Kalıcı hiperplastik primer vitreus (PHPV)
- Inkontinans pigmenti

1.6. ROP Sınıflandırma ve evreleme

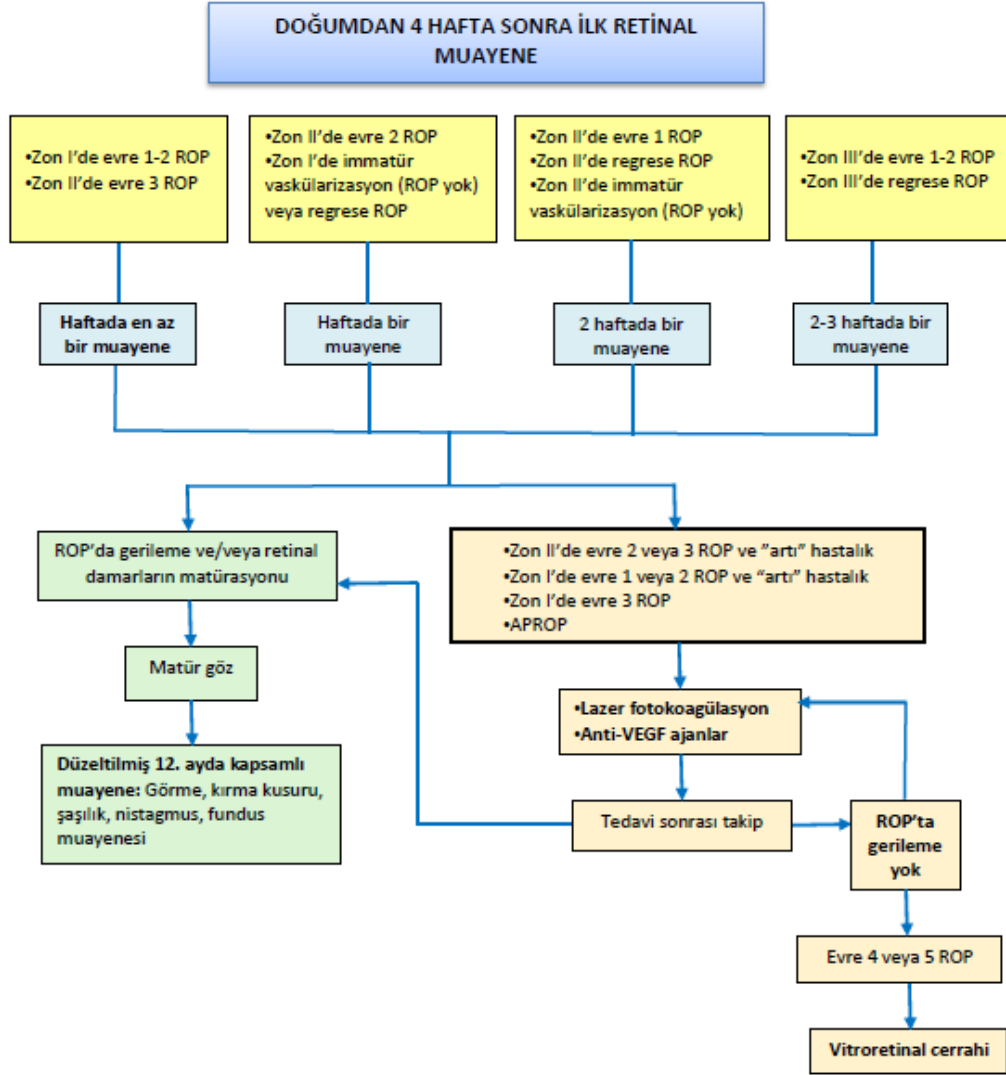
Hastalığın sınıflandırılması ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre aşağıda yapılmaktadır (66).

Tablo 2. ROP evrelerinin sınıflandırılması.

Bölge	Zon I	Merkezinde optik sinir bulunan ve optik sinirden makulaya olan mesafenin iki katı yarıçaplı daire
-------	-------	---

	Zon II	Bölge 1'in kenarından nazal olarak ora serrata'ya ve geçici olarak ekvator'a kadar eşmerkezli daire
	Zon III	2. bölgeden ora serratanın temporal yanına doğru uzanan yan hilal
Ciddiyet	Evre 1	Vasküler retinayı avasküler retinadan ayıran ince beyaz sınır çizgisinin varlığı
	Evre 2	Evre 1'in demarkasyon hattına, çizgi sırt haline gelecek şekilde derinlik ve genişlik eklenmesi
	Evre 3	Sırttan vitreusa uzanan anormal damarlar ve fibröz doku ile ekstra retinal fibrovasküler proliferasyon varlığı
	Evre 4	Makula (4A) ve makula (4B) içermeyen parsiyel retina dekolmanı
	Evre 5	Tam retina dekolmanı
Artı hastalık		Gözün arka kutbunda en az iki retina damarında dilatasyon ve kıvrım bulunması. Ayrıca ileri vakalarda pupiller sertlik ve vitreus bulanıklığı ile ilişkilidir. Artı şiddetten daha az dilatasyon ve kıvrıklık preplus olarak adlandırılır. Hem artı hem de artı öncesi hastalıklar aktif hastalığı ifade eder.
Yaygınlık		Her saat aralıklarının 30 derece olarak tanımlandığı ROP yaygınlığı (toplam 12 saatin 30 derecelik saatlere bölünmesi şeklinde)

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ İZLEM ALGORİTMASI



Şekil 1. Prematüre retinopatisi izlem algoritması (Türkiye Prematüre Retinopatisi 2016 Rehberi'nden alıntılanarak kullanılmıştır)

1.6.1. ROP Tanımları

Yerleşim durumu (Zon): Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye ayrılmaktadır.

Evre (vasküler proliferasyon derecesi) : Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak 5 evreye ayrılmaktadır.

Yayılım derecesi: Retinal yüzey saat kadranına benzer şekilde 30° 'lik sektörlere bölünür. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Sektörler arasında hastalığın evreleri değişiklik gösterebilir.

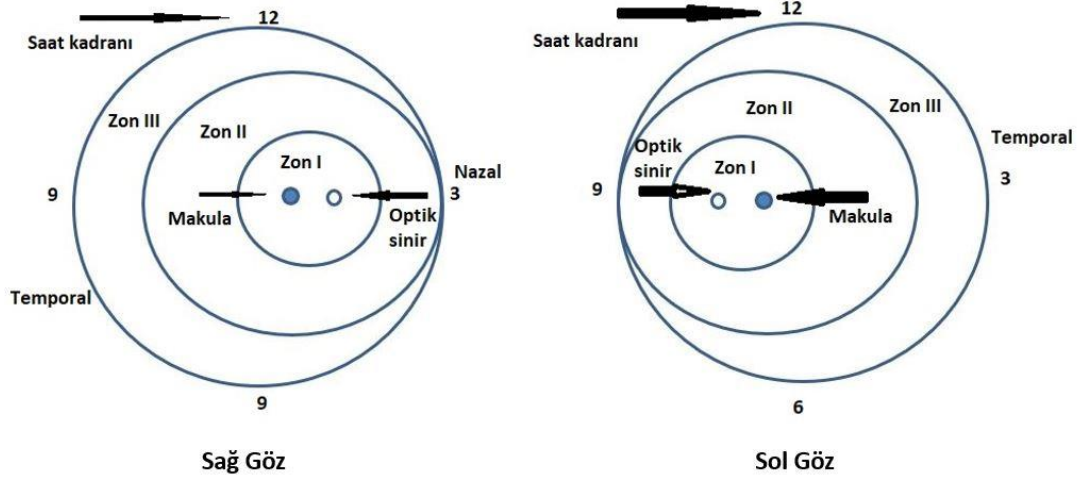
“Plus” veya “artı” hastalık: Retinanın arka kutbunda arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon olması olarak tanımlanmaktadır. “Artı” hastalık varlığı ROP’un ağırlığının bir göstergesidir ve vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonlarında azalma ile birlikte olabilir.

Preplus hastalık: “Artı” hastalığı tanımlamak için yetersiz düzeyde dilate ve kıvrılmış damar yapısı

Eşik hastalık (threshold): Zon I veya zon II’de evre 3 ve “artı” hastalık varlığında, 5 ardışık saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranında tutulum olarak tanımlanır.

Ciddi ROP: Evre 3 ve üzeri veya “artı” hastalığın olduğu durumlar

Agresif posterior ROP (APROP): Hızlı ilerleyen şiddetli bir ROP formudur. Tedavi edilmediğinde hızla evre 5’e ilerlemektedir. Bu gözlerde, “artı” hastalığı 4 kadranda ve periferik alandaki hastalık ile orantısız düzeyde belirgindir, zon I veya posterior zon II hastalık olmakla birlikte sınırları tam ayırt edilemeyebilmektedir. Evresini tespit etmek zor olabilmektedir.



Şekil 2. ROP taramasında kullanılacak zon bölgelerinin tanımlanması

Tablo 3. ROP evrelerine göre yaklaşım

					Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	Evre 5
			Matür retina	İmmatür retina, ROP yok	+	-	+	-	+	-		
Sağ Göz	Zon	I										
		II										
		III										
Sol Göz		I										
		II										
		III										

	Tip 1 ROP: Laser ablasyon ihtiyacı mevcut
	Tip 2 ROP: 1-2 hafta sonra tekrar tara
	Cerrahi girişim gerekli
	2 hafta sonra takip et
	İleri ROP taramasına gerek yok
+	Artı hastalık

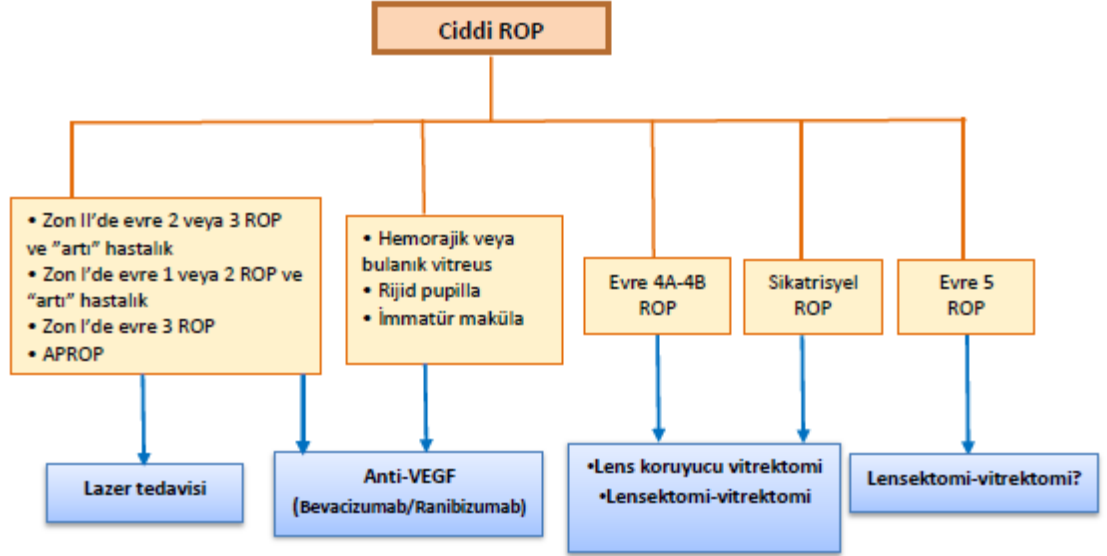
1.6.2. ROP Tedavi

ROP Tip 1 olarak sınıflandırıldığı durumda Prematüre Retinopatisinin Erken Tedavisi Grubu (ETROP) önerilerine uygun şekilde ilk 48-72 saat içinde planlanmalıdır (67). Daha ciddi vakalar daha erken tedavi edilmelidir. ROP tedavisinin altında yatan basitleştirilmiş kavram, avasküler retinanın retina yüzeyi boyunca ve vitreus içine anormal kan damarlarının (neovaskülarizasyon) büyümesiyle sonuçlanan aşırı miktarda VEGF üretmesidir. ROP için ideal tedavi ise; aynı anda neovaskülarizasyonu baskılayacak, tam fizyolojik retinal vaskülarizasyonu güvenilir bir şekilde mümkün kılacak, yenidoğan retinasının sağlıklı nöral gelişimini destekleyecek ve hiçbir lokal veya sistemik yan etki göstermeyecek şekilde olmalıdır.

ROP'un erken tespiti çok önemli olmakla birlikte, her vaka tedavi gerektirmeyecektir. ET-ROP çalışmasındaki bulgulara dayanarak tedavi kararı ROP tipine bağlı değişmektedir. Tip I ROP, artı hastalığı olan herhangi bir evre zon I ROP, artı hastalığı olan veya olmayan zon I evre 3 veya artı hastalığı olan zon II evre 2 veya 3 tedavi edilmelidir. Tip II ROP için gözlem ise artı hastalık olmaksızın zon I evre 1 veya 2 veya artı hastalık olmaksızın zon II evre 3 dahil olmak üzere tavsiye edilir (2). ROP tedavisi genellikle cerrahi olmaktadır. ROP için hem güvenli hem de etkili kabul edilen ilk cerrahi tedavi, avasküler retinaya kriyoterapidir (CRYO-ROP Çalışması) (68).

Kriyoterapide avasküler retinanın sklera, koroid ve tüm kalınlığı göz yüzeyinden dondurulur (35). Bu tedavi eşik gözlerde retina dekolmanlarında %50'lik bir azalma sağlarken, zaman alıcı ve genel anestezinin yanı sıra konjonktivanın cerrahi olarak yer değiştirmesi gerektirdiği için zor bir cerrahi prosedür olarak kabul edilmektedir (35). Son zamanlarda avasküler retinaya uygulanan argon ve diyot lazer fotokoagülasyon tedavisi, olumsuz sonuçları daha da azaltmış ve ROP için standart tedavi haline gelmiştir (2).

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ TEDAVİ ALGORİTMASI



Şekil 3. Prematüre retinopatisi tedavi algoritması (Türkiye Prematüre Retinopatisi 2016 Rehberi'nden alıntılanarak kullanılmıştır)

1.6.3. ROP için ablatif tedavi

Kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyon, ROP için iki ana ablatif tedavi şeklidir. Tedavi, ROP'ta yüksek miktarda VEGF üreten ön avasküler retinaya yöneliktir. Dikkatle seçilmiş avasküler bölgelerin ablasyonunun, neovaskülarizasyonu yavaşlatan anjiyojenik faktör (VEGF) üretimini azalttığı düşünülmektedir.

Kriyoterapi, avasküler bölgelerin ablasyonunu sağlamak için bir prob ile topikal veya lokal anestezi altında transkonjonktival olarak uygulanabilir. CRYO-ROP çalışması, ROP tedavisinde kriyoterapinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. 10 yıllık takipte, CRYO-ROP, kontrol grubuna kıyasla tedavi grubunda hem fonksiyonel (görme keskinliği) hem de yapısal (fundus durumu) sonuçların iyileştiği bulunmuştur (69). Kriyoterapi ile tedavi edilen gözlerde, diğer göze kıyasla sadece %5'lik bir görme alanı azalması olmuştur (70). Genel olarak, CRYO-

ROP çalışmaları, kriyoterapi tedavisinin uzun vadeli etkinliğini ve güvenliğini desteklemektedir (68).

Daha yaygın olarak, ablasyon dolaylı oftalmoskopi kullanılarak lazer uygulaması ile gerçekleştirilir. İşlemin avantajları ise; perioperatif rahatlık, uygulama kolaylığı, daha az anestezi ihtiyacı ve daha iyi hasta uyumudur (71). Ancak riskler arasında kornea bulanıklığı, göz içi yanıkları, koroid kanaması ve katarakt yer alır. 1994 yılında “Laser ROP Study Grubu” tarafından yürütülen meta-analiz başta olmak üzere bir dizi çalışma, lazer tedavisinin kriyoterapi kadar etkili olduğunu öne sürmüştür (72). Lazerle tedavi edilen gözlerin, tedaviden sonraki 10 yıllık takipte, kriyoterapi ile tedavi edilen gözlere kıyasla daha iyi yapısal ve işlevsel (görme keskinliği) sonuçlarına sahip olduğu bulunmuştur (73). ET-ROP çalışması, olumsuz sonuçları azaltmak için yüksek riskli eşik öncesi ROP'un (tip 1 ROP) ablatif tedaviyle erken tedavisini önermiştir. Daha fazla ilerlemenin saptanması için tip 2 ROP'un yakın izlemi önerilmiştir. Genel olarak, bu çalışmalar yalnızca uygulanabilir bir kriyoterapi alternatifi olarak lazer fotokoagülasyonun kullanımını desteklemekle kalmaz, aynı zamanda eşik durumuna ilerlemeden önce ROP'nin lazer veya kriyoterapi ile erken tedavisini de teşvik eder.

1.6.4. Anjiyogenez İnhibisyon Tedavisi

Ablatif tedaviler (lazer fotokoagülasyon), diğerlerinin yanı sıra kalıcı periferik görme alanı kaybına, miyopi indüksiyonuna, göz içi yanıklarına, katarakt oluşumuna, vitreus kanamasına ve şaşılığa neden olabilir. Bu sorunlarla ilgili endişe sonucunda bevacizumab gibi tahribatsız anti-VEGF faktörlerinin bir tedavi alternatifi olarak kullanılabileceği görüşü öne çıkmıştır. BEAT-ROP çalışması, intravitreal bevacizumab monoterapisini zon I ve II ROP'da Evre 3+ için geleneksel lazer tedavisiyle karşılaştıran randomize, kontrollü bir çalışmadır (74). BEAT-ROP, bevacizumab tedavisinin zon II için değil, zon I için önemli ölçüde daha iyi fayda sağladığını ve lazerle indüklenen ablasyonun aksine periferik damarların büyümeye devam etmesine izin verdiğini göstermiştir (74). Bevacizumab enjeksiyonu da lazer tedavisine kıyasla yatak başında uygulanması daha kolay bir işlemdir.

Ancak BEAT-ROP, bevacizumabın mortalite ve toksisite ile ilgili güvenlik profilini istatistiksel olarak değerlendirememiştir (74). Bevacizumab tedavisinden sonra lazer tedavisine kıyasla daha geç bir başlangıçta ROP nüksü ve retina dekolmanları bildirilmiş olup, BEAT-ROP'un nüks ve komplikasyon verilerini tam olarak gösterememiş olabileceği endişesini artırmıştır (75). “Pediatrik Göz Hastalığı Araştırma Grubu” (PEDIG), tip I ROP tedavisi için çeşitli dozlarda bevacizumab etkilerini değerlendirmiştir. Bu doz azaltma çalışması, daha düşük bir bevacizumab dozunun etkinliği korurken nörogelişimsel hasar veya diğer organlar üzerindeki zararlı etki risklerini azaltabileceğini göstermiştir (76). 2018'deki bir Cochrane meta-analizi, tip I ROP tedavisi için intravitreal anti-VEGF kullanan altı klinik çalışmayı gözden geçirdiği birleştirilmiş veri setine toplam 383 bebeği dahil edilmiştir (76). Bu veriler, anti-VEGF monoterapisinin kırma kusurları riskini azalttığını ancak retina dekolmanı veya ROP'un tekrarlama riskini azaltmadığını göstermiştir. Ayrıca, bu monoterapi, zon II ROP'da nüks riskini potansiyel olarak artırır ve ayrıca ilaçların uzun vadeli sistemik yan etkileri bilinmemektedir (77).

1.6.5. Ek Oksijen Tedavisi

Eşik Öncesi Prematüre Retinopatisi için Tamamlayıcı Terapötik Oksijen (STOP-ROP), oksijen takviyesinin, eşik öncesi ROP'lu gözlerde neovaskülarizasyonun gerilemesine neden olmak için VEGF'yi downregüle edeceği hipotezini test etti. STOP-ROP, %96-99 O₂ satürasyon aralığını hedefleyen ek oksijenin eşik öncesi ROP'(u) şiddetlendirmedeğini ancak periferik ablatif tedavi gerektiren bebek sayısını önemli ölçüde azaltmadığını bulmuştur. Bununla birlikte bu çalışmada pnömoni veya kronik akciğer hastalığının alevlenmesi gibi majör respiratuvar durumlar bulunmaktaydı (78). Daha yakın tarihli bir çalışmada, bifazik O₂ hedefleri (örn., 34 haftanın altında %85-92 ve 34 hafta üzerinde > %95), mortaliteyi artırmadan ROP insidansında ve şiddetinde bir düşüş göstermiştir (58). Iowa Üniversitesi'nden bir araştırma ekibi, prematüre bebeklerde evre 2 ROP'un daha fazla ilerlemesini veya daha kötü olmasını engellediği gösterilen STOP-ROP çalışmasına dayanan bir O₂ tedavisi protokolü yayınladı (60). Bu çalışmada temel O₂ satürasyon hedefi %85-95'e ayarlandı ve eşik öncesi veya daha kötü ROP tanısı konduktan sonra >%97'ye yükseldi (60). ROP gelişimini O₂ toksisitesinden

korumak için sistemik tedavilerin (HIF-1 α stabilizasyonu) geliştirilmesi için devam eden araştırmalar da devam etmektedir (79).

1.6.6. Ciddi ROP için cerrahi tedaviler

İleri evre ROP ile ilişkili retina dekolmanları sıklıkla cerrahi müdahale gerektirir. İlerlemiş ROP vakalarında kullanılan cerrahi teknikler arasında skleral toka (ST), lensektomili veya lenssiz pars plana vitrektomi (PPV) veya ST ile PPV kombinasyonu; bununla birlikte, pediatrik popölasyonlarda bu prosedürlerin teknikleri ve zorlukları benzersizdir. ROP traksiyonel retina dekolmanlarına (en yaygın), yırtıklı retina dekolmanlarına ve nadiren eksüdatif dekolmanlara neden olabileceğinden, bir klinisyen öncelikle retina dekolmanının tipini belirlemelidir. Preoperatif proliferatif vitreoretinopati (PVR) varsa ST nadiren tek başına yapılır, ancak bir çalışma ileri evre ROP hastalarının >%75'inde PVR olduğunu göstermiştir (80). Bu nedenle, ST'li veya ST'siz ROP'ta PPV sıklıkla tercih edilen cerrahi prosedürdür. Birden fazla cerrahi gerektiren ileri evre ROP hastalarının yaklaşık %38.5'i ile bu kohortta nüks ve reoperasyonlar artmaktadır (80). Gusson ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, makulayı içeren ROP ile ilişkili retina dekolmanları için PPV uygulanan gözlerin %58'inde uzun süreli anatomik başarı göstermiştir (81). Prematüre retinopatisi subtotal veya total dekolmana (evre 4, evre 5) ilerlerse retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için vitreoretinal cerrahi girişimler yapılır. Bu tedavi yöntemlerinin hastaların %72'sinde “ışığın algılanmasını” ve yaklaşık %15'inde 20/300 veya üzeri görme keskinliğı sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, Evre 4B ve Evre 5'te olduğu gibi maküla tutulduğunda, anatomik başarı ile bile fonksiyonel sonuçlar genel olarak kötüdür.

1.7. ROP Prognoz

Gelişmeler tedavide sonuçları iyileştirdi; bununla birlikte, tedavi edilen birçok hasta görme keskinliğinde olumsuz sonuçlara sahiptir. Hastalığın seyri değışken olup; zon I başlangıçlı, hızlı seyirli hastalık, “artı” hastalık ve retina dekolmanı kötü prognoz belirtileridir. Zon II başlangıçlı ve yavaş seyirli hastalık genellikle tam iyileşme veya parsiyel retinal skar ile sonuçlanır. Bu süreç 1 yıl kadar sürebilir. Zon III başlangıçlı

olanlar en iyi prognozu gösterir ve tam iyileşme görülür. Zon II'den zon III'e gerileyen hastaların %99'unda prognozun çok iyi olduğu ve zon III'e sınırlı durumlarda parsiyel veya total retinal dekolmanın olmadığı bildirilmiştir. ETROP çalışmasının takibi, erken tedavi edilen yüksek riskli eşik öncesi gözlerde 2 yılda olumsuz yapısal sonuçların %9.1'e gerilediğini saptamıştır (82).

1.8. ROP ilişkili komplikasyonlar

Retina dekolmanı ROP' un en sık görülen komplikasyonu olup, kötü görsel sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (3). Makula kıvrımları diğer bir yaygın komplikasyondur (4). Görme keskinliğine yönelik tehditler çocukluk boyunca devam eder, en yaygın sekel miyopidir (1). Diğer geç komplikasyonlar arasında glokom, ambliyopi, katarakt ve şaşılık yer alır (1). Prematüre retinopatisine ikincil düşük görme, daha yüksek gelişim oranları, eğitim ve sosyal zorluklarla ilişkilidir. CRYO-ROP çalışmasının takibinde <1251 g ağırlığında ve 5 ve 8 yaşlarında ROP eşiğinde doğan bir çocuk kohortu değerlendirilmiştir. Işık algısı ile sınırlı veya ışık algısı olmayan görme olarak sınıflandırılan, olumsuz görsel statüye sahip bu gruptaki çocuklar, önemli ölçüde daha yüksek gelişimsel yetersizlik, epilepsi, özel eğitim ve sınıf seviyesinin altında akademik performans oranlarına sahipti (83).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Yöntemi

Retrospektif, kesitsel

2.2. Çalışma dizaynı

Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin cinsiyeti, antenatal risk faktörleri (çoğul gebelik, EMR öyküsü, preeklampsi, koryoamniyonit, antenatal kanama, gestasyonel diyabet (GDM), annenin sigara ve alkol kullanımı, ilaç kullanımı, antenatal steroid uygulaması ve dozu, doğumun olduğu gün annenin hematokrit değeri) kaydedildi. Bebeklerin perinatal özellikleri (gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli, resusitasyon ihtiyacı) değerlendirildi. Bebeklerin doğumu sonrasında bakılan 1. ve 5. dk. APGAR skorları kaydedildi. Bebeklerin mekanik ventilasyon ihtiyacı, oksijen maruziyet süresi, RDS gelişimi, BPD gelişimi, apne varlığı, kafein uygulaması, pnömotoraks, NEK, İVK, enfeksiyon, transfüzyon gerektiren anemi ve transfüzyon sayısı, pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon, beslenme türü ve fototerapi ihtiyacı ile ilgili veriler kaydedildi. Bebeklerin retinopati muayenesinin yapıldığı günü kapsayan 1 haftalık dönem içinde bakılan laboratuvar değerleri, ROP varlığı, retinopati ciddiyeti ve tedavi gereksinimi değerlendirildi.

2.3. Etik Kurul

Çalışmamız için Van YYÜ 20.09.2021 Tarih ve Sayı No: 08 karar ile etik kurul izninin alınmasının ardından çalışmaya başlanmıştır.

2.4. Çalışmaya alınma kriterleri

Araştırmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde Ocak 2015 – Ocak 2020 Aralık tarihleri arasında 32. gebelik haftasından önce doğan ve yatırılarak takip edilen prematüre bebekler dahil edildi. Çalışmaya:

- 32. Gebelik haftası ve öncesinde doğan,

- Postnatal 4. hafta ve/veya postkonsepsiyonel 31. haftada yaşıyor ve ROP muayenesi yapılmış olan,
- Kayıtları ve bilgileri tam olan bebekler çalışmaya dahil edildi.

2.5. Çalışmadan dışlama kriterleri

- Gebelik yaşı 32 haftadan büyük olan,
- Prematüre retinopatisi muayenesi yapılmamış olan,
- ROP dışında oküler hastalığı olan,
- Major anomalisi olan (doğumsal malformasyon, kromozomal hastalık),
- Kayıp ve eksik verileri olan,

2.6. ROP Muayenesi

Prematüre bebeğin ilk göz muayenesi, doğum sonrası 4. haftada veya son adet tarihinden sonraki 31. haftada, geç olan tarih esas alınarak yapıldı. Hastanede yatmakta olup genel durumu kötü olan, oksijen bağımlılığı bulunan bebeklerin muayenesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yapıldı. Muayeneden bir saat önce, 5 dakika ara ile 3 defa %0,5 tropikamid (Tropamide %0,5, Bilim, Turkey) ve %2,5 fenilefrin (Mydfirin %2,5, Alcon, USA)'den oluşan karışım damlası damlatılarak pupillalar genişletildi. Proparakain hidroklorür %0,5 (Alcaine; SA Alcon-Couvreur NV, Puurs, Belgium) ile topikal anestezi sonrası uygun boyutlarda kapak spekulumu takılarak önce ön segment muayenesi yapıldı. Daha sonra Arch Ophthalmolimed kayıt programı olan Heine marka binokülerindirekt oftalmoskop (HeineOptotechnik, Herrsching, Germany) ile 20 veya 28 D lens kullanılarak ve skleralindentasyon yapılarak fundus muayenesi yapıldı, fotoğrafları çekildi. Muayene sonucu tespit edilen PR bulguları, ICROP'a göre değerlendirilerek hasta kartlarına kaydedildi (24, 62).

A- Hastalığın yeri (Zon):

Zon 1: Göz arka kutbunun santral zonu. Yarıçapı optik sinir-maküla mesafesinin 2 katı olan dairesel alan

Zon 2: Yarıçapı optik sinir- nazal ora serrata mesafesi kadar olan dairesel alan

Zon 3: Temporal alanda hilal şeklinde bölge

B- Hastalık Evresi: Hastalık vasküler proliferasyon şiddeti dikkate alınarak aşağıdaki Evreye ayrılmaktadır;

Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı

Evre 2: Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı

Evre 3: Sırtta ekstra retinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

Evre 4a: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu yok)

Evre 4b: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu var)

Evre 5: Total retina dekolmanı

C- Yayılım: Saat aralığı olarak belirtilmiştir.

2.7. ROP Tedavi Endikasyonu

Bebeklerde saptanan ROP için klinik bulguların şiddetine göre tedavi seçimi ETROP kriterlerine göre yapılmıştır. Zon 1’de plus hastalıkla birlikte herhangi bir evre PR;zon 1’de plus hastalık olmadan evre 3 PR; ve zon 2’de plus hastalıkla birlikte evre 2 veya evre 3 PR olarak tanımlanan tip 1 PR için 72 saat içinde tedavi önerildi. Zon 1’de plus hastalığı olmadan evre 1 veya 2 veya zon 2 de plus hastalığı olmadan evre 3 PR olarak tarif edilen tip 2 PR de rutinden daha yakın takip önerildi. ETROP kriterlerine göre; Tip 1 PR tanısı konan hastalar tedaviye yönlendirildi. Tip 2 PR’si olan hastalar ise takibe alındı, takibe gelemeyecek hastalar tedaviye yönlendirildi.

2.8. ROP Uygun Tedavi Seçimi

Tedavi seçimi hastanın genel durumuna, hastalığın şiddetine ve yerleşim zonuna ve ailenin tercihinine göre belirlendi. Özellikle posterior zon tutulumlu (Zon 1 ve zon 2 posterior yerleşimli) tedavi gerektiren PR olan hastalarda hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak ve yenidoğan uzmanının onayı doğrultusunda intravitreal anti-VEGF ajanlar tedavi için önerildi. Posterior zon tutulumlu PR’de hem anti-VEGF ajanların hem de lazerin oküler etkinliği ve morbiditesi, komplikasyonları, sistemik yan etkileri, maliyetleri aileye anlatılıp, ailenin onay verdiği tedavi şekli hastaya uygulandı. Hastalığın tutulumu Zon-2 ortasında ve anteriorda veya Zon 3’te ise diod lazer fotokoagülasyon yapıldı. Anti-VEGF tedaviye onay verilmeyen ve genel durumu yenidoğan uzmanı tarafından uygun bulunmayan tedavi gerektiren PR olgularında da diod lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı.

2.9. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanılmıştır. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk testi ile çok değişkenli normal dağılıma uygunluğu için Mardia; (Dornik and Hansen omnibüs) testi ile ve varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılımları ve varyans homojenliklerine göre uygun parametrik ve nonparametrik analizler uygulanacaktır. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ SS. (standart sapma) ve medyan dağılım (Maximum-Minimum), kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterilmiştir. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenecek olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Tablo 4. Demografik Bulgular (1)

		Sayı	%
Cinsiyet	Kız	46	48.9%
	Erkek	48	51.1%
Doğum Ağırlığı	<1000 gram	68	72.3%
	1000-1250 gram	20	21.3%
	>1250 Gram	6	6.4%
PERİNATOLOJİK BULGULAR			
Koriyoamniyonit	Var	58	61.7%
EMR	Var	11	11.7%
Çoğul Gebelik	Var	21	22.3%
Doğumda Resüsitasyon	Var	58	61.7%
Apne	Var	93	98.9%
RDS	Var	84	89.4%
MV	Var	77	81.9%
BPD	Var	45	47.9%
Anemi nedeni ile transfüzyon	Var	76	80.9%
Antenatal Steroid Kullanımı	Var	13	14.0%
Hiperglisemi	Var	2	2.1%
İnotropDesteği	Var	34	36.2%
Sepsis	Var	78	83.0%
PDA	Var	46	48.9%
NEK	Var	6	6.4%
MAS	Var	5	5.3%
Anne Sütü alımı	Var	92	97.9%
TPN desteği	Var	90	95.7%
Fototerapi Öyküsü	Var	94	100.0%
OBSTETRİK BULGULAR			
Annede Anemi	Var	47	50.0%
Sigara kullanımı	Var	50	53.2%
Annede DM varlığı	Var	6	6.4%
Annede HT varlığı	Var	24	25.5%
Annede ilaç Kullanımı	Var	30	31.9%
İVF	Var	70	75.3%
Sezaryen Doğum	Var	72	76.6%
NVSYD	Var	22	23.4%

Çalışmamıza 48 (%51,1)'i erkek ve 46 (%48,9)'sı kız olmak üzere 94 ROP tanılı bebek dahil edildi. Bebeklerin 68 (%72,3)'i 1000 gramın altında, 20 (%21,3)'i 1000-1250 gram aralığında ve 6 (%6,4)'ü ise 1250 gramın üzerinde doğum ağırlığına sahipti.

Annelerin 47 (%50)'sinde gebelik sırasında anemisi mevcuttu. Annelerden 50 (%53,2)'sinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Annelerin 24 (%25,5)'ünde HT tanısı ve 6 (%6,4)'sında DM tanısı mevcuttu. Annelerden 30 (%31,9)'u gebelik sırasında ilaç kullanır iken 13 (%14) anne prepartum steroid kullanmıştı. Gebeliklerden 70 (%75,3)'inde IVF ile gebelik öyküsü saptanmıştı. Doğumlardan 11 (%11,7)'inde EMR mevcut iken 22 (%23,4) annede NVSYD ile doğum öyküsü, 21 (%22,3) annede ise CS ile doğum öyküsü mevcuttu (**Tablo 1**).

46 (%48,9) bebekte PDA, 6 (%6,4) bebekte NEK ve 5 bebekte MAS mevcuttu. Bebeklerden 92 (%97,9)'sine anne sütü verilir iken bebeklerden 90 (%95,7)'sinin eş zamanlı TPN ihtiyacı gelişti. Bebeklerin tümü (n=94) fototerapi almıştı. Gebeliklerden 58 (%61,7)'inde koriyoamniyonit saptandı. 21 (%22,3) annede çoğul gebelik mevcuttu. Doğum sonrası 58 (%61,7) bebeğe resüsitasyon uygulanmıştı. 93 (%98,9) bebekte en az bir kez apne atağı saptandı. 84 (%89,4) bebeğin RDS tanısı aldığı saptandı. 77 (%81,9) bebeğin MV ile solunum desteği aldığı saptandı. (**Tablo 1**).

45 (%47,9) bebekte BPD geliştiği saptandı. 34 (%36,2) bebekte pozitif inotrop ihtiyacı geliştiği saptandı. Bebeklerin tümünde (n=94) postpartum erken dönemde kafein kullanıldı. 44 (%46,8) bebekte trombositopeni saptanır iken 76 (%80,9) bebeğe anemi nedeni ile eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. 2 (%2,1) bebekte hiperglisemi saptanır iken 34 (%36,2) bebekte hiponatremi saptandı (**Tablo 1**).

Tablo 5. ROP Muayene bulguları

		Sayı	%
ROP MUAYENE BULGULARI			
ROP Evresi	Evre 1	37	39.4%
	Evre 2	28	29.8%
	Evre 3	26	27.7%
	Evre 4	3	3.2%
ROP Zonu	ZON 1	4	4.3%
	ZON 2	77	81.9%
	ZON 3	13	13.8%
ROP TEDAVİ			
APROP	Var	0	0.0%
PLUS	Var	7	7.4%
PREPLUS	Var	10	10.6%
Anti-VEGF	Var	2	2.1%
LASER	Var	20	21.3%
		Ort±SS.	Medyan (Min. - Maks.)
Oksijen verilen gün sayısı		63.1±40.3	55 (2-198)
Anne Yaşı		29.3±6.3	28 (18-45)
APGAR (Doğum 1. dk.)		4±1.3	4 (1-7)
APGAR (Doğum 5. dk.)		4.9±1.8	5 (1-8)

Bebeklerin ROP evreleri göz uzmanları tarafından değerlendirildi. Bebeklerden 37 (%39,4)'sinin Evre 1, 28 (%29,8)'inin Evre 2, 26 (%27,7)'sının Evre 3 ve 3 (%3,2)'ünün ise Evre 4 ROP tanılı olduğu saptandı. Bebeklerin ROP zon dağılımları değerlendirildiğinde ise; bebeklerden 4 (%4,3)'ünde Zon 1, bebeklerden 77 (%81,9)'sinde Zon 2 ve bebeklerden 13 (%13,8)'ünde Zon 3'te herhangi bir evrede ROP olduğu saptandı (**Tablo 2**).

Bebeklerin ROP nedenli yapılan tedavi dağılımlarına bakıldığında ise 7 (%7,4) bebeğe PLUS, 10 (%10,6) bebeğe Pre-PLUS, 2 (%2,1) bebeğe Anti-VEGF ve 20 (%21,3) bebeğe ise Laser tedavisi yapıldığı saptandı. Bebeklerden hiçbirine APROP tedavisi yapılmadığı saptandı (**Tablo 2**).

Bebeklerin doğum sonrasında yenidoğan yoğun bakım takiplerinde 63.1 ± 40.3 gün süre ile oksijen tedavisi aldığı saptandı. Ortalama anne yaşı 29.3 ± 6.3 yıl olarak saptandı. bebeklerin doğum sırasında bakılan APGAR ortalama değeri 1. dk. 4 ± 1.3 ve 5. dk. APGAR değeri 4.9 ± 1.8 olarak saptandı (**Tablo 2**).

Tablo 6. Doğum ağırlığına göre karşılaştırma (1)

		<1000 Gram (I) n (%)	1000-1250 Gram (II) n (%)	>1250 Gram (III) n (%)	p değeri	I-II	I-III	II-III
Cinsiyet	Kız	33 (48.5)	9 (45)	4 (66.6)	0.651	0.959	0.678	0.629
	Erkek	35 (51.4)	11 (55)	2 (33.3)				
Çoğul Gebelik	Yok	56 (82.3)	13 (65)	4 (66.6)	0.214	0.235	0.651	0.996
	Var	12 (17.6)	7 (35)	2 (33.3)				
Annede DM varlığı	Yok	48 (70.5)	20 (100)	6 (100)	0.653	0.790	0.842	0.661
	Var	20 (29.4)	0 (0)	0 (0)				
Annede HT varlığı	Yok	53 (77.9)	11 (55)	6 (100)	0.039	0.094	0.450	0.067
	Var	15 (22.1)	9 (45)	0 (0)				
Annede ilaç	Yok	48 (70.5)	10 (50)	6 (100)	0.049	0.187	0.293	0.055
	Var	20 (29.4)	10 (50)	0 (0)				
Annede Anemi	Yok	32 (47)	9 (45)	6 (100)	0.040	0.985	0.034	0.047
	Var	36 (52.9)	11 (55)	0 (0)				
Antenatal Steroid Kullanımı	Yok	61 (89.7)	14 (70)	5 (100)	0.054	0.065	0.792	0.190
	Var	7 (10.2)	6 (30)	0 (0)				

Sigara	Yok	30 (44.1)	10 (50)	4 (66.6)	0.549	0.891	0.547	0.758
	Var	38 (55.8)	10 (50)	2 (33.3)				
İVF	Yok	18 (26.4)	4 (20)	1 (20)	0.819	0.830	0.945	1.000
	Var	50 (73.5)	16 (80)	4 (80)				
Sezaryen Doğum	Yok	52 (76.4)	16 (80)	5 (83.3)	0.895	0.942	0.923	0.984
	Var	16 (23.5)	4 (20)	1 (16.6)				
NVSyd	Yok	52 (76.4)	15 (75)	5 (83.3)	0.916	0.990	0.926	0.909
	Var	16 (23.5)	5 (25)	1 (16.6)				
EMR	Yok	58 (85.2)	19 (95)	6 (100)	0.331	0.467	0.535	0.941
	Var	10 (14.7)	1 (5)	0 (0)				
Koryoamniyonit	Yok	21 (30.8)	11 (55)	4 (66.6)	0.050	0.122	0.190	0.860
	Var	47 (69.1)	9 (45)	2 (33.3)				

Tablo 7. Doğum ağırlığına göre karşılaştırma (2)

		<1000 Gram (I) n (%)	1000-1250 Gram (II) n (%)	>1250 Gram (III) n (%)	p değeri	I-II	I-III	II-III
Doğumda Resüsitasyon	Yok	21 (30.8)	11 (55)	4 (66.6)	0.050	0.122	0.190	0.860
	Var	47 (69.1)	9 (45)	2 (33.3)				
Apne	Yok	0 (0)	0 (0)	1 (16.6)	<0.001	1.000	<0.001	0.001
	Var	68 (100)	20 (100)	5 (83.3)				
RDS	Yok	5 (7.3)	3 (15)	2 (33.3)	0.112	0.590	0.119	0.406
	Var	63 (92.6)	17 (85)	4 (66.6)				
MV	Yok	3 (4.4)	9 (45)	5 (83.3)	<0.001	<0.001	<0.001	0.024

	Var	65 (95.5)	11 (55)	1 (16.6)				
BPD	Yok	31 (45.5)	13 (65)	5 (83.3)	0.090	0.276	0.178	0.706
	Var	37 (54.4)	7 (35)	1 (16.6)				
Anemi Nedeni ile Ert Tx	Yok	5 (7.3)	8 (40)	5 (83.3)	<0.001	0.001	<0.001	0.018
	Var	63 (92.6)	12 (60)	1 (16.6)				
Hiperglisemi	Yok	66 (97)	20 (100)	6 (100)	0.684	0.709	0.884	1.000
	Var	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)				
İnotrop Desteği	Yok	38 (55.8)	16 (80)	6 (100)	0.022	0.112	0.075	0.631
	Var	30 (44.1)	4 (20)	0 (0)				
PDA	Yok	33 (48.5)	9 (45)	6 (100)	0.044	0.957	0.041	0.047
	Var	35 (51.4)	11 (55)	0 (0)				
NEK	Yok	62 (91.1)	20 (100)	6 (100)	0.301	0.338	0.676	1.000
	Var	6 (8.8)	0 (0)	0 (0)				
Sepsis	Yok	8 (11.7)	6 (30)	2 (33.3)	0.090	0.137	0.365	0.980
	Var	60 (88.2)	14 (70)	4 (66.6)				
MAS	Yok	66 (97)	19 (95)	4 (66.6)	0.006	0.925	0.004	0.016
	Var	2 (2.9)	1 (5)	2 (33.3)				
AnneSütü	Yok	1 (1.4)	0 (0)	1 (16.6)	0.035	0.912	0.035	0.034
	Var	67 (98.5)	20 (100)	5 (83.3)				
TPN	Yok	0 (0)	2 (10)	2 (33.3)	<0.001	0.092	<0.001	0.022
	Var	68 (100)	18 (90)	4 (66.6)				
APROP	Yok	68 (100)	20 (100)	6 (100)	ad.	ad.	ad.	ad.
	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
PLUS	Yok	61 (89.7)	20 (100)	6 (100)	0.241	0.277	0.629	1.000
	Var	7 (10.2)	0 (0)	0 (0)				

PREPLUS	Yok	58 (85.2)	20 (100)	6 (100)	0.120	0.148	0.499	1.000
	Var	10 (14.7)	0 (0)	0 (0)				
ANTIVEGF	Yok	66 (97)	20 (100)	6 (100)	0.684	0.709	0.884	1.000
	Var	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)				
LASER	Yok	48 (70.5)	20 (100)	6 (100)	0.007	0.012	0.191	1.000
	Var	20 (29.4)	0 (0)	0 (0)				

Bebekler doğum ağırlıklarına göre üç gruba ayrıldı. Anne yaşlarının gruplar arası dağılımının benzer olduğu saptandı. Doğum ağırlığı <1000 gram olan bebeklerin diğer bebeklerden daha uzun süre oksijen tedavisi aldığı, daha düşük 1. Ve 5. Dk. APGAR skorlarına sahip olduğu saptandı. Bununla birlikte 1000-1250 gram arası bebekler ile >1250 gram arası bebekler arasında oksijen alım süresi ve APGAR skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.005$) (**Tablo 4**).

Doğum ağırlığına göre ayrılan bebekler arasında; bebeğin cinsiyeti, çoğul gebelik varlığı, annede DM, annede HT, annede ilaç (steroid dahil) kullanımı ve annenin sigara içme öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bebeklerin IVF ile gebelik normal gebelik arasında ROP gelişiminde anlamlı fark saptanmadı . Sezaryen veya normal spontan vajinal yol ile doğumun ROP gelişiminde risk faktörü olarak aralarında anlamlı fark izlenmedi. Koriyoamniyonit ve EMR ‘ nin ROP gelişiminde risk faktörü olmadığı saptandı. (**Tablo 4**).

Postpartum resüsitasyon, RDS ve BPD gelişimi açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. Postpartum dönemde anemi nedeni ile ES transfüzyonu, trombositopeni ve pozitif inotrop destek ihtiyacı <1000 gram bebeklerde daha sık saptandı.

Tablo 8. Doğum ağırlığına göre ROP evre ve zon dağılımı

		<1000 Gram (I) n (%)	1000-1250 Gram (II) n (%)	>1250 Gram (III) n (%)	p değeri	I-II	I-III	II-III
ROP Evresi	Evre 1	19 (27.9)	14 (70)	4 (66.6)	<0.001	<0.001	0.048	0.999
	Evre 2	21 (30.8)	5 (25)	2 (33.3)	<0.001	ad.	ad.	ad.
	Evre 3	25 (36.7)	1 (5)	0 (0)	ad.	ad.	ad.	ad.
	Evre 4	3 (4.4)	0 (0)	0 (0)	ad.	ad.	ad.	ad.
ROP Zonu	Zon 1	2 (2.9)	1 (5)	1 (16.6)	0.281	0.916	0.254	0.434
	Zon 2	60 (88.2)	14 (70)	3 (50)	0.019	0.140	0.048	0.488
	Zon 3	6 (8.8)	5 (25)	2 (33.3)	0.066	0.154	0.215	0.859
		Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	p değeri	I-II	I-III	II-III
Oksijen verilen gün sayısı		74 (45/91)	44 (28/55)	8.5 (3/30)	<0.001	0.003	0.001	0.336
Anne Yaşı		28 (24/35)	28.5 (22/35.5)	31 (28/33)	0.815	0.995	0.920	0.892
APGAR (Doğum 1. dk.)		3 (3/5)	4.5 (3.5/6)	5 (4/6)	0.002	0.008	0.071	0.967
APGAR (Doğum 5. dk.)		4 (3/6)	6 (4.5/7)	6.5 (6/7)	0.003	0.010	0.084	0.972

<1000 gram altı bebeklerde İVK sıklığı 1000-1250 gram arası ve >1250 gram bebeklerden daha sık saptanmakla birlikte 1000-1250 gram arası bebekler ile >1250 gram bebeklerde benzer oranda saptandı. Bebeklerin doğum ağırlığına göre ROP evreleri ve ROP Zonları değerlendirildi.

<1000 gram doğan bebeklerin 19 (%27,9)'unda evre 1, 21 (%30,8)'inde evre 2, 25 (%36,7)'inde evre 3 ve 3 (%4,4)'ünde evre 4 ROP geliştiği saptandı. 1000-1250 gram doğan bebeklerin 14 (%70)'ünde evre 1, 5 (%25)'inde evre 2, 1 (%5)'inde evre 3 ROP gelişir iken bu grupta evre 4 ROP gelişen bebek izlenmedi.

>1250 gram doğan bebeklerin 4 (%66)'ünde evre 1, 2 (%33,3)'sinde evre 2 ROP gelişir iken >1250 gram doğan bebeklerde evre 3 ve evre 4 ROP gelişimi saptanmadı. Bebeklerin doğum ağırlıklarına göre ROP zon dağılımları değerlendirildi. <1000 gram doğan bebeklerin 2 (%2,9)'sinde zon 1, 60 (%88,2)'inde zon 2 ve 6 (%8,8)'sında zon 3 ROP saptandı. 1000-1250 gram doğan bebeklerin 1 (%5)'inde zon 1, 14 (%70)'ünde zon 2 ve 5 (%25)'inde ise zon 3 ROP gelişimi saptandı. >1250 gram doğan bebeklerin 1 (%16,6)'inde zon 1, 3 (%50)'ünde zon 2 ve 2 (%33,3)'sinde zon 4 ROP gelişimi saptandı.

Bebeklerin ROP evrelerine göre dağılım yapıldığında ise cinsiyet, IVF ile gebelik, CS doğum, NVSYD, EMR, SGA, yenidoğan apnesi, PDA, İVK, MAS ve TPN ihtiyacı açısından ROP evreleri arasında farklılık saptanmadı. Bununla birlikte RDS, MV ihtiyacı, BPD, anemi nedeni ile ES transfüzyonu, trombositopeni, hiperglisemi, hiponatermi ve NEK' in ROP gelişiminde risk faktörü olduğu saptandı (p<0.05).

Tablo 9. ROP evrelerine göre değerlendirme (1)

	Evre 1 (I)	Evre 2 (II)	Evre 3 (III)	Evre 4 (IV)							
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	P	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
<1000 gram	19 (51.3)	21 (75)	25 (96.1)	3 (100)	<0.001	0.111	<0.001	0.213	0.246	0.754	ad.
1000-1250 gram	14 (37.8)	5 (17.8)	1 (3.8)	0 (0)	0.007	0.181	0.006	0.377	0.556	0.876	ad.
>1250 Gram	4 (10.8)	2 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0.369	0.933	0.319	0.883	0.710	0.964	ad.
<28 hafta	20 (54)	17 (60.7)	22 (84.6)	2 (66.6)	0.088	0.942	0.061	0.970	0.250	0.997	0.924
28-32 Hafta	16 (43.2)	11 (39.2)	4 (15.3)	1 (33.3)	0.125	0.987	0.101	0.985	0.248	0.997	0.923
>32 hafta	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.680	0.728	0.741	0.973	ad.	ad.	ad.

	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	P	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
Anne Yaşı	45 (30/60)	74 (32.5/92)	72.5 (50/88)	100 (82/101)	0.584	1.000	1.000	0.531	0.997	0.516	0.574
Oksijen verilen gün	29 (26/35)	28.5 (24.5/36)	27 (23/35)	24 (22/27)	0.009	0.109	0.018	0.177	0.891	0.700	0.871
APGAR (1. dk.)	4 (3/5)	4 (3/5)	3 (3/4)	3 (2/3)	0.007	0.653	0.015	0.100	0.272	0.272	0.750
APGAR (5. dk.)	6 (3/7)	5 (3/7)	4 (3/6)	3 (3/5)	0.041	0.843	0.046	0.374	0.315	0.592	0.963

Tablo 10. ROP evrelerine göre değerlendirme (2)

		Evre 1 (I)	Evre 2 (II)	Evre 3 (III)	Evre 4 (IV)	P	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)							
Cinsiyet	Kız	23 (62.1)	11 (39.2)	12 (46.1)	0 (0)	0.087	0.255	0.584	0.160	0.956	0.557	0.420
	Erkek	14 (37.8)	17 (60.7)	14 (53.8)	3 (100)							
	<28 hafta	20 (54)	17 (60.7)	22 (84.6)	2 (66.6)							
Gestasyon Haftası	28-32 Hafta	16 (43.2)	11 (39.2)	4 (15.3)	1 (33.3)	0.077	0.874	0.048	0.955	0.292	0.997	0.933
	>32 hafta	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)							
İVF	Yok	9 (25)	7 (25)	5 (19.2)	2 (66.6)	0.363	1.000	0.955	0.384	0.961	0.393	0.282
	Var	27 (75)	21 (75)	21 (80.7)	1 (33.3)							
Sezaryen doğum	Yok	29 (78.3)	21 (75)	22 (84.6)	1 (33.3)	0.242	0.988	0.936	0.278	0.831	0.357	0.188
	Var	8 (21.6)	7 (25)	4 (15.3)	2 (66.6)							

NVSYD	Yok	32 (86.4)	21 (75)	16 (61.5)	3 (100)	0.100	0.692	0.098	0.949	0.640	0.759	0.436
	Var	5 (13.5)	7 (25)	10 (38.4)	0 (0)							
EMR	Yok	34 (91.8)	25 (89.2)	21 (80.7)	3 (100)	0.521	0.989	0.540	0.976	0.770	0.948	0.766
	Var	3 (8.1)	3 (10.7)	5 (19.2)	0 (0)							
RDS	Yok	8 (21.6)	0 (0)	2 (7.6)	0 (0)	0.033	0.026	0.274	0.629	0.783	1.000	0.975
	Var	29 (78.3)	28 (100)	24 (92.3)	3 (100)							
MV	Yok	10 (27)	7 (25)	0 (0)	0 (0)	0.024	0.996	0.029	0.625	0.074	0.689	1.000
	Var	27 (72.9)	21 (75)	26 (100)	3 (100)							
BPD	Yok	23 (62.1)	19 (67.8)	6 (23)	1 (33.3)	0.003	0.963	0.009	0.740	0.004	0.627	0.984
	Var	14 (37.8)	9 (32.1)	20 (76.9)	2 (66.6)							
Anemi nedeni ile transfüzyon	Yok	11 (29.7)	7 (25)	0 (0)	0 (0)	0.016	0.960	0.015	0.563	0.081	0.700	1.000
	Var	26 (70.2)	21 (75)	26 (100)	3 (100)							
PDA	Yok	19 (51.3)	13 (46.4)	15 (57.6)	1 (33.3)	0.791	0.980	0.962	0.935	0.848	0.974	0.860
	Var	18 (48.6)	15 (53.5)	11 (42.3)	2 (66.6)							
NEK	Yok	37 (100)	27 (96.4)	21 (80.7)	3 (100)	0.015	0.930	0.010	1.000	0.077	0.995	0.542
	Var	0 (0)	1 (3.5)	5 (19.2)	0 (0)							
Sepsis	Yok	11 (29.7)	4 (14.2)	1 (3.8)	0 (0)	0.041	0.340	0.035	0.534	0.724	0.918	0.998
	Var	26 (70.2)	24 (85.7)	25 (96.1)	3 (100)							
MAS	Yok	35 (94.5)	26 (92.8)	25 (96.1)	3 (100)	0.930	0.990	0.993	0.979	0.952	0.956	0.993
	Var	2 (5.4)	2 (7.1)	1 (3.8)	0 (0)							
Anne Sütü	Yok	1 (2.7)	1 (3.5)	0 (0)	0 (0)	0.816	0.995	0.889	0.990	0.808	0.978	1.000
	Var	36 (97.2)	27 (96.4)	26 (100)	3 (100)							
TPN	Yok	3 (8.1)	1 (3.5)	0 (0)	0 (0)	0.456	0.810	0.408	0.910	0.917	0.992	1.000
	Var	34 (91.8)	27 (96.4)	26 (100)	3 (100)							
APROP	Yok	37 (100)	28 (100)	26 (100)	3 (100)	ad.	ad.	ad.	ad.	ad.	ad.	ad.

	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)							
PLUS	Yok	37 (100)	28 (100)	21 (80.7)	1 (33.3)	<0.001	1.000	0.008	<0.001	0.014	<0.001	0.005
	Var	0 (0)	0 (0)	5 (19.2)	2 (66.6)							
PREPLUS	Yok	36 (97.2)	26 (92.8)	20 (76.9)	2 (66.6)	0.033	0.935	0.046	0.330	0.215	0.480	0.944
	Var	1 (2.7)	2 (7.1)	6 (23)	1 (33.3)							
ANTIVEGF	Yok	37 (100)	28 (100)	26 (100)	1 (33.3)	<0.001	1.000	1.000	<0.001	1.000	<0.001	<0.001
	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (66.6)							
LASER	Yok	37 (100)	28 (100)	8 (30.7)	1 (33.3)	<0.001	1.000	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.999
	Var	0 (0)	0 (0)	18 (69.2)	2 (66.6)							

Bebeklerin ROP evreleri arasında; gestasyon haftası, IVF dağılımı, doğum şekillerinin dağılımı, EMR sıklığı, SGA ve yenidoğan apnesi öyküsü olması açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Evre 2 ROP saptanan bebeklerde evre 1 ROP gelişenlere göre daha sık RDS saptandı. Bununla birlikte evre 3 ROP gelişenlerde Evre 1 ROP gelişenlere göre daha sık MV öyküsü mevcuttu (**p<0.05**).

Evre 3 ROP saptanan bebeklerde evre 1 ROP grubuna göre daha sık anemi nedeni ile ES süspansiyon öyküsü mevcuttu. Evre 3 ROP saptanan bebeklerde Evre 1 ROP saptanan bebeklere göre daha NEK ve Sepsis sıklığı mevcuttu. RDS, MV, BPD, anemi açısından ROP evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (**p>0.05**).

Evre 3 ve 4 ROP saptanan bebeklerde Plus, PrePlus ve Laser tedavileri sıklıkla kullanılmaktaydı. Bununla birlikte VEGF tedavilerinin tümü evre 4 ROP grubuna uygulanmıştı.

Tablo 11. Doğum haftalarına göre karşılaştırma (1)

		>28 Hafta	<28 Hafta	
		Ort.±SS.	Ort.±SS.	p
Oksijen verilen gün		33.4±24.9	79.2±38	<0.001
Anne Yaşı		29.7±5.6	29±6.6	0.580
APGAR (1.dk.)		4.6±1.4	3.7±1.2	0.003
APGAR (5. dk.)		5.9±1.6	4.3±1.7	<0.001
		n (%)	n (%)	p
Cinsiyet	Kız	17 (51.5)	29 (47.5)	0.829
	Erkek	16 (48.4)	32 (52.4)	
Doğum Ağırlığı	<1000 gram	14 (42.4)	54 (88.5)	<0.001
	1000-1250 gram	13 (39.3)	7 (11.4)	
	>1250 gram	6 (18.1)	0 (0)	
Annede DM varlığı	Yok	31 (93.9)	57 (93.4)	0.999
	Var	2 (6)	4 (6.5)	
Annede HT	Yok	18 (54.5)	52 (85.2)	0.002
	Var	15 (45.4)	9 (14.7)	
Annede ilaç	Yok	20 (60.6)	44 (72.1)	0.354
	Var	13 (39.3)	17 (27.8)	
Sigara	Yok	20 (60.6)	24 (39.3)	0.055
	Var	13 (39.3)	37 (60.6)	
Annede Anemi	Yok	18 (54.5)	29 (47.5)	0.333
	Var	15 (45.4)	32 (52.4)	
Antenatal Steroid Kullanımı	Yok	26 (81.2)	54 (88.5)	0.359
	Var	6 (18.7)	7 (11.4)	

İVF	Yok	4 (12.5)	19 (31.1)	0.075
	Var	28 (87.5)	42 (68.8)	
CS	Yok	29 (87.8)	44 (72.1)	0.119
	Var	4 (12.1)	17 (27.8)	
NVSYD	Yok	28 (84.8)	44 (72.1)	0.207
	Var	5 (15.1)	17 (27.8)	
EMR	Yok	30 (90.9)	53 (86.8)	0.741
	Var	3 (9)	8 (13.1)	
Koriyoamniyonit	Yok	18 (54.5)	18 (29.5)	0.026
	Var	15 (45.4)	43 (70.4)	
Doğumda Resüsitasyon	Yok	18 (54.5)	18 (29.5)	0.026
	Var	15 (45.4)	43 (70.4)	
Çoğul Gebelik	Yok	22 (66.6)	51 (83.6)	0.073
	Var	11 (33.3)	10 (16.3)	

Bebekler 28 haftadan küçük ve 28 haftadan büyük olacak şekilde iki gruba ayrıldı. <28 hafta bebeklerin daha uzun süre oksijen tedavisi aldığı, daha düşük APGAR (1. Ve 5. dk) skorlarına sahip olduğu saptandı. Bununla birlikte <28 haftalık bebeklerin sıklıkla <1250 grdan daha az doğum ağırlığına sahip olduğu saptandı. >28 hafta bebeklerde maternal HT daha sık saptandı. <28 hafta bebeklerde daha sık EMR, SGA, MV, RDS, BPD ve anemi nedeni ile ES transfüzyonu öyküsü olduğu saptandı. 28 haftadan büyük bebeklerin daha düşük düzeyde ROP evrelerine sahip olduğu saptandı. Bununla birlikte ROP zonları açısından gruplar arası farklılık saptanmadı.

Tablo 12. Doğum haftalarına göre karşılaştırma (2)

		>28 Hafta	<28 Hafta	
		n (%)	n (%)	p
RDS	Yok	9 (27.2)	1 (1.6)	<0.001
	Var	24 (72.7)	60 (98.3)	
MV	Yok	16 (48.4)	1 (1.6)	<0.001
	Var	17 (51.5)	60 (98.3)	
BPD	Yok	25 (75.7)	24 (39.3)	0.001
	Var	8 (24.2)	37 (60.6)	
Anemi nedeni ile transfüzyon	Yok	14 (42.4)	4 (6.5)	<0.001
	Var	19 (57.5)	57 (93.4)	
Hiperglisemi	Yok	32 (96.9)	60 (98.3)	0.999
	Var	1 (3)	1 (1.6)	
İnotrop Desteği	Yok	25 (75.7)	35 (57.3)	0.115
	Var	8 (24.2)	26 (42.6)	
PDA	Yok	23 (69.6)	25 (40.9)	0.010
	Var	10 (30.3)	36 (59)	
NEK	Yok	32 (96.9)	56 (91.8)	0.420
	Var	1 (3)	5 (8.1)	
Sepsis	Yok	8 (24.2)	8 (13.1)	0.249
	Var	25 (75.7)	53 (86.8)	
MAS	Yok	31 (93.9)	58 (95)	0.999
	Var	2 (6)	3 (4.9)	
Anne Sütü	Yok	2 (6)	0 (0)	0.121
	Var	31 (93.9)	61 (100)	

TPN	Yok	3 (9)	1 (1.6)	0.123
	Var	30 (90.9)	60 (98.3)	
Fototerapi	Yok	0 (0)	0 (0)	ad.
	Var	33 (100)	61 (100)	
ROP Evresi				
ROP Zonu	Evre 1	17 (51.5)	20 (32.7)	0.026
	Evre 2	11 (33.3)	17 (27.8)	
	Evre 3	4 (12.1)	22 (36)	
	Evre 4	1 (3)	2 (3.2)	
	ZON 1	1 (3)	3 (4.9)	0.141
	ZON 2	25 (75.7)	52 (85.2)	
	ZON 3	7 (21.2)	6 (9.8)	
	TEDAVİ			
APROP	Yok	33 (100)	61 (100)	ad.
	Var	0 (0)	0 (0)	
PLUS	Yok	32 (96.9)	55 (90.1)	0.415
	Var	1 (3)	6 (9.8)	
PREPLUS	Yok	31 (93.9)	53 (86.8)	0.485
	Var	2 (6)	8 (13.1)	
Anti-VEGF	Yok	32 (96.9)	60 (98.3)	0.999
	Var	1 (3)	1 (1.6)	
LASER	Yok	30 (90.9)	44 (72.1)	0.038
	Var	3 (9)	17 (27.8)	

4. TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakımdaki gelişmeler ışığında çok kısa gestasyon haftasına sahip ve çok düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin yaşam şansı önemli ölçüde artmaktadır. Bu nedenle ROP gelişiminin insidansı dünya genelinde artmaktadır. Yenidoğan yoğun bakımlarında ROP farkındalığı önemli bir yere sahiptir. ROP'un önlenmesi, taranması, erken dönemde uygun tedavi seçimleri görme yetisinin kaybını engellemek için önemlidir. Çalışmamızda hastanemiz yenidoğan yoğun bakımında takip edilen prematür bebeklerde ROP gelişimini ve ciddiyetini etkileyen faktörler değerlendirildi.

Literatürde ROP gelişimi için tanımlanmış maternal risk faktörleri; çoğul gebelik, erken membran rüptürü (PROM), preeklampsi/eklampsi, plasenta previa/akreta, antenatal enfeksiyon ve antenatal steroid almama öyküsü içermektedir (64,84–86). Son yıllarda ileri anne yaşı özellikle yüksek gelir düzeyindeki ülkelerde yaygın hale gelmiştir (87). Kadınların yüksek öğrenim, mesleki ve akademik ilerleme, ileri yaşta evlilik tercihinin yanı sıra etkili doğum kontrolü ve yardımcı üreme teknolojisindeki (ART) ilerlemelerin tümü bu artışa katkıda bulunmuştur. İleri anne yaşı, abortus, intrauterin büyüme geriliği, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve kromozomal anormallikler dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Anne yaşı ve ROP arasındaki ilişki ise, artan anne yaşı ile insidansın arttığını, artan anne yaşı ile insidansın azaldığını ve büyük bir Kanada kohort çalışmasında ise anne yaşı ile hiçbir ilişki olmadığını gösteren çalışmaları içeren çelişkili sonuçlara sahiptir. Çalışmalar arasında anne yaşı aralığındaki farklı gruplandırma özellikleri bu çelişkili sonuçları kısmen açıklamaktadır.

Uchida ve ark. yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan prematüre (<33 hafta) bebeklerde ROP gelişme ve ilerleme insidansını retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bu çalışmada, anne yaşının ROP gelişme ve ilerleme insidansı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, çok değişkenli analizde bu ilişkinin, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı gibi bilinen risk faktörlerinin sabit tutulmasından sonra da devam ettiği gösterilmiştir (88). Bizim çalışmamızda ise ROP gelişen bebeklerin anne yaşları

29.3±6.3 yıl olarak saptandı. Hastanemizin bulunduğu bölgenin sosyoekonomik özellikleri nedeni ile ileri yaşta anne olan kadınların oranı oldukça düşük saptandı.

Çoğul gebelik, ROP riskini etkileyebilecek erken doğum, daha düşük vücut ağırlığı ve perinatal morbiditeler için artan risk ile ilişkilidir. CRYO-ROP çalışmasında, tekil bebeklerin ikizlere veya daha çoğul gebeliklere göre daha az ROP riskine sahip olduğu bulundu (89). Diğer çalışmalar da çoğul gebeliğin ROP ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptanmıştır (90–92). Yang ve ark. tarafından yapılan bir seride (93) ve Port ve ark. (94) tarafından yapılan bir kohort çalışmasında, çoğul doğum tedavi gerektiren ROP ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, birkaç çalışmada tekli doğumlarda ROP insidansının daha yüksek olduğunu veya tekil ve çoğul doğumlar arasında fark olmadığını bildirilmiştir (95,96). Bu tutarsızlık, doğum şekli, değişken maternal risk faktörleri, perinatal tedavi, doğal ve yardımcı gebelik ve bilinen risk faktörleri için ayarlama eksikliği nedeniyle olabilir.

Kesin mekanizma net olmamakla birlikte, in vitro fertilizasyon (İVF) dahil olmak üzere yardımcı üreme teknolojisi ile ROP arasındaki ilişki çelişkili sonuçlara sahiptir. Bazı çalışmalar yardımcı üreme tekniklerinin kullanımını ROP için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Ancak yardımcı üreme teknikleri aynı zamanda düşük vücut ağırlığı, erken GA ve çoğul doğum gibi faktörlerle de ilişkili olduğundan kesin çıkarımlar yapmak zordur. İki Birleşik Krallık çalışması, İVF'deki gelişmenin ciddi ROP gelişim riskini azaltmış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki gebeliklerden 70 (%75,3)'inde İVF öyküsü saptanmıştı. Çalışmamızda da bu bilgiye paralel şekilde gebelik şeklinin ROP ciddiyetini artırmadığı saptandı.

Doğum şekli ile ROP arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç çalışma, vajinal doğum ile ROP riskinin arttığını, sezaryen ile riskin arttığını ve hiçbir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da dahil olmak üzere çelişkili sonuçlara ulaşmıştır. Doğum şekli endikasyonlarında, preeklampsi ve koryoamniyonit gibi anneye ait faktörlerde bu uyumsuzluğu etkilemiş olabilecek farklılıklar vardır. Türkiye'de yapılan bir çalışma, maternal demir eksikliği anemisinin ROP gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (97).

Bununla birlikte maternal ve neonatal faktörler üzerine yapılan iki çalışma, maternal kan lökosit sayısının ROP ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterdi (98,99).

Dai ve ark. 254 ROP tanılı bebek ve annesi ile yaptığı çalışmada demir eksikliği olan annelerden doğan prematüre bebeklerde, demir düzeyleri normal olan annelerden doğan bebeklere göre ROP gelişiminde belirgin bir artış saptamışlardır. Bu çalışmada annelerin 187'sinde (%73.6) demir eksikliği saptanır iken; Hb, Hct, MCV, serum demir ve ferritin seviyelerinde belirgin azalma olan demir eksikliği anemisi olan annelerden doğan bebeklerin ROP gelişme olasılığı daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da annelerin 47 (%50)'sinde gebelik sırasında anemi mevcut olmakla birlikte bebeklerdeki ROP ciddiyeti açısından anemi varlığının doğrudan bir etkisini saptayamadık. Çalışmamızdaki hastaların sayısının azlığı ve ROP saptanmayan bebeklerin çalışmaya dahil edilmemesi nedeni ile fark saptanmamış olabilir.

Hamilelik sırasında tütün dumanına maruz kalma, ölü doğum, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı, plasenta dekolmanı, konjenital anomaliler, BPD ve ciddi İVK gibi olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (100–103). İn vitro çalışmalarda nikotin VEGF'yi upregüle ettiği bildirilmiştir. Maternal sigara içimi ve ROP ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Büyük ölçekli bir Alman çalışmasında, annenin sigara içmesinin büyüme kısıtlaması ve ROP gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (104). Bu çalışmaların çoğu, gelecekteki çalışmalarda dikkate alınması gereken önemli bir faktör olabilecek sigara içme süresini ve miktarını incelememiştir.

Sigara içmenin ROP gelişimini destekleyebileceği bilinen tek bir mekanizması yoktur. Annenin sigara içmesi, İon ve Bernal tarafından tarif edildiği şekilde; nikotin kaynaklı vazokonstriksiyona, karbon monoksit kaynaklı fetal hipoksiye, kadmiyum toksisitesine, bozulmuş steroid hormon üretimine, prostaglandin sentezinin bozulmasına ve oksitosine tepkilerin değişmesine neden olabilir (103,105).

Ek olarak, sigara içmek daha yüksek EMR sıklığı, servikal yetmezlik ve koryoamniyonit riski ile ilişkilidir. Tüm bu perinatal durumların da ROP gelişme riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Hayvan modelleri de gestasyonel nikotin maruziyetinin

gelişme evresindeki retinanın histopatolojik parametreleri üzerinde doza bağlı olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir (106).

Çalışmamızda ROP tanılı bebeklerin annelerinden 50 (%53,2)'sinde gebelik başlangıcında ve süresince sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Bu oran perinatoloji ve yenidoğan klinik pratiğinde oldukça yüksek düzeyde saptanmış olup gebelerin bu konuda bilinçlendirilmesi ve sigara bırakmanın öneminin vurgulanması gerektiği kaçınılmazdır.

Diyabetin ROP gelişimi üzerinde hem doğrudan (örn. hiperglisemi ile artan retinal VEGF) hem de dolaylı (örn. solunum sıkıntısı sendromu ile birliktelik) etkisi olabilir. Ancak maternal DM ve ROP arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar vardır (107). 1979'dan 1981'e kadar Amerika Birleşik Devletleri'de yapılan çalışmada diyabetik annelerin bebeklerinde daha yüksek ROP insidansı buldu (108). Yakın zamanda yapılan bir Türk çalışmasında ise, $DA \geq 1500$ g olan bebeklerde maternal DM'nin hem ROP hem de tip 1 ROP için bağımsız bir risk faktör olduğu tanımlanmıştır (109). Bununla birlikte, ROP için anne risk faktörlerine ilişkin popülasyon bazlı İsveç çalışmasında (1988–1990) ve prospektif olarak toplanmış bir İsrail ulusal veri tabanı çalışmasında (1995–2007) bu bulgular saptanmamıştır (110,111). Bu çalışmalar arasında çalışma periyodu, temel çalışma hipotezleri özellikleri ve diyabet yönetiminde büyük bir heterojenite vardır ve çoğu çalışmada glisemik kontrol derecesi dikkate alınmamıştır. Çalışmamızdaki annelerin 6 (%6,4)'sında DM tanısı mevcuttu. Bu oran Türk toplumunun genel ortalamasının altında olup gebelerin yaş ortalaması ile benzer popülasyona yakın saptanmıştır. Çalışmamızda gebelerin glisemik kontrolü ve kullandığı ilaçlar kaydedilmemiştir.

Gebelikte HT sıklıkla perinatal morbiditelerle ilişkilidir (112). Bununla birlikte aynı zamanda VEGF antagonisti olan sFlt-1 (çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1) ve plasental büyüme faktörü (PDGF) gibi daha yüksek seviyelerde anti-anjiyojenik faktörlerle de ilişkili olduğu bilinmektedir (113). Birkaç çalışma, preeklampsi-eklampsi dahil gestasyonel HT'yi tek değişkenli veya çok değişkenli analizle ROP için önemli bir risk faktörü olarak bulmuştur. Bununla birlikte diğer büyük ölçekli çalışmalar

preeklampsinin ROP ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. Yakın zamanda, toplam 45.082 bebekle 13 kohort çalışmasını içeren HT ve ROP üzerine bir meta-analizde net bir ilişki ortaya konulamamıştır (114). Değişken çalışma kalitesi ve doğum öncesi ilaçlar, ilişkili anne koşulları ve doğum sonrası oksijen tedavisi çelişkili sonuçları açıklayabilir. Çalışmamızdaki annelerin 24 (%25,5)'ünde HT tanısı mevcuttu. Bu oran beklenen düzeyin üstünde olup, HT tanılı gebelerin bebeklerindeki ROP evreleri ve ciddiyeti HT tanısı olmayan gebelerden farklı saptanmadı.

Herhangi bir evredeki ROP ile ilişkili en önemli infantil risk faktörleri arasında ise düşük doğum ağırlığı, prematürite ve kan transfüzyonu öyküsü bulunur. Tanımlanmış klasik ROP risk faktörleri olan prematürite ve düşük doğum ağırlığı dışında; oksijen replasmanı, kan transfüzyonu, sepsis, epileptik ataklar, RDS, hiperbilirubinemi, İVH, apne ve anemi bulunur (115–121). Shah ve ark. retinal vaskülarizasyonun olgunlaşmamışlığının retinal oksidatif hasara karşı artan bir duyarlılığa sahip olduğunu vurgulamıştır (64). Ayrıca, oksijen tedavisine fiziksel duyarlılık, uzun süreli ventilasyon, sepsis ve diğer perinatal olaylar nedeniyle düşük doğum ağırlığı ROP ile anlamlı olarak ilişkiliydi (64,84,116).

Seiberth, yüksek basınçlı oksijene ve dalgalanan oksijen seviyelerine yoğun şekilde maruz kalmanın asıl sorun olabileceğini ve standard oksijen replasmanının tek başına sorumlu olmayabileceğini açıklamışlardır. Bununla birlikte, çok değişkenli analizden sonra, oksijen replasmanı bu çalışmada artık güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmemiştir (119). Çeşitli çalışmalar, MV, sürekli pozitif hava yolu basıncı, oksijen maskesi veya nazal kanül gibi çeşitli şekillerde oksijen desteğinin ROP ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (64,85,116,117).

Seiberth ve Hakeem, fetal hemoglobini hızla yetişkin hemoglobinle değiştiren kan transfüzyonunun oksijen afinitesini azalttığı, oksidatif damar hasarını arttırdığı ve kan transfüzyonunun insülin büyüme faktörü düzeylerini artırarak retinal neovaskülarizasyonu teşvik ettiği dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar öne sürmüşlerdir (85,116,119). Yetişkin hemoglobinin paketlenmiş kırmızı hücrelerdeki oksijen afinitesinin daha düşük olması nedeniyle, transfüzyonlar retinaya oksijen

iletimini artırabilir. Tekrarlanan transfüzyonlar ayrıca serbest demir birikimine neden olabilir, bu da Fenton reaksiyonu ile değerlendirildiği üzere serbest hidroksil radikallerinin üretiminin artmasıyla sonuçlanarak retinada hasara neden olabilir (122).

Kan transfüzyonlarının ROP için bir risk faktörü olarak rolü çok sayıda rapor tarafından öne sürülmesine rağmen, bir transfüzyon kısıtlama politikasının ROP prevalansını azaltmadığı bildirilmiştir (123–125). Çalışma sonuçları, kılavuzlardaki eşik hemoglobin değerleri ile ilgili olarak kan transfüzyonunun sınırlandırılmasının ROP prevalansının azaltılmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda 76 (%80,9) bebeğe anemi nedeni ile eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. ROP ciddiyetinin anemi saptanan ve transfüzyon uygulanan bebeklerde açısından farklılık göstermediği saptandı.

Yayınlanmış veriler, preterm erken membran rüptürü ve ROP riski arasındaki ilişki konusunda çelişkilidir. Bir Türk tek merkezli çalışma, EMR'nin bağımsız olarak artan tip 1 ROP sıklığı ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, WINROP (Ağırlık, İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, Yenidoğan, ROP) alarm sistemi üzerine İsveç'te eşleştirilmiş bir vaka kontrol çalışması, EMR'nin ROP aşamasına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur. Bu çelişkili sonuçlar küçük örneklem büyüklüğü ve bu çalışmalarda ayarlanan farklı kafa karıştırıcı faktörler nedeni ile açıklanabilir. ABD'de yapılan iki çalışma, erken doğum gibi diğer erken doğum nedenleriyle karşılaştırıldığında, EMR gruplarında şiddetli ROP insidansının azaldığını göstererek, ROP'ta PPRM için perinatal tedavilerin (kortikosteroidler gibi) olası rollerini ve ROP'un “prenatal faz” olasılığını ortaya koymuştur.

Koryoamniyonit dahil intrauterin inflamasyon, BPD ve serebral palsy gibi çeşitli perinatal morbiditelerle ilişkilendirilmiştir ve birçok çalışma, koryoamniyonitin ROP ile ilişkisini düşündürmektedir. Hayvan çalışmaları ayrıca sistemik inflamasyonun yeni doğan hayvanlarda retinal anjiyogenezi bozduğunu göstermiştir. 2014 yılında 27 çalışmanın meta-analizi, tek değişkenli analizlerle koryoamniyonitin ROP ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yakın tarihli bir çalışma, agresif posterior ROP (APROP) ile koryoamniyonit arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür (126).

Çalışmamızdaki ROP'lu bebeklerden 11 (%11,7)'inde EMR ve 58 (%61,7)'inde koriyoamniyonit öyküsü mevcuttu. Çalışmamız sonuçlarında EMR veya koriyoamniyonitin ROP evre ve ciddiyeti ile ilişkisi gösterilemedi.

Çalışmalar, hamileliğin sonlarında beta blokerler ve antihistaminik kullanımı da dahil olmak üzere maternal ilaç kullanımı ile ROP arasında ilişkiler bulmuştur. Bununla birlikte, İsveç toplum temelli bir çalışma, anne ilaç kullanımı ile ROP arasında herhangi bir ilişki tespit edemedi. Çeşitli ilaçları içeren daha ileri çalışmalar garanti edilmektedir. Çalışmamızdaki annelerden 30 (%31,9)'u gebelik sırasında ilaç kullanır iken 13 (%14) anne prepartum steroid kullanmıştı. Gebelikte ilaç veya prepartum steroid kullanımının ROP ciddiyeti üzerine etkisi gösterilemedi. Daha büyük çaplı ROP içeren çalışmalarda gebelikteki ilaç ve steroid kullanımlarının ROP ciddiyeti ve komplikasyonları üzerine değerlendirme yapmak mümkün olacaktır. Birleşik Krallık'tan ülke çapında nüfusa dayalı bir çalışma, tedaviye ihtiyaç duyan bebeklerin %90.5'inde diyet lazer fotokoagülasyonun gerçekleştirildiğini bildirmiştir.

Türkiye'de anti-VEGF ajanların popülaritesi artmaktadır; bununla birlikte, bu ajanların uzun vadeli güvenliği ve etkinliği hala kesin olarak bilinmemektedir. Tip 1 ROP'de retina dekolmanına ilerleme riski yaklaşık %15'tir, ancak daha az şiddetli hastalıkta çok daha düşüktür (127). Tip 1 ROP'tan önceki vakalarda Anti-VEGF (Bevasizumab) kullanımının uygun bir risk-fayda oranını doğrulamak için kanıta dayalı veriler mevcut değildir.

Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ROP gelişimi için bilinen en güçlü iki risk faktörüdür. ROP için kriyoterapi (CRYO-ROP) çok merkezli çalışması, BW $\leq$ 1251g olan 4.099 bebeği izledi ve daha düşük BW ve daha genç GA'nın “eşik” ROP gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu buldu (128). CRYO-ROP kohortunda, her 100g'lık artış BW, ROP eşiğine ulaşma olasılığını %27 oranında ve GA'daki her hafta artış, eşik hastalığa ulaşma olasılığını %19 oranında azaltmıştır (128). Ayrıca Doğum ağırlığı daha düşük olan bebeklerde ROP sıklığı sırasıyla; 500-1,000 g arası bebeklerde %48.2, 1,001-1,500 g arası bebeklerde %18.7 ve 1,501-2,000 g arası bebeklerde ise %10

oranında bildirilmiştir (129). Bu sonuçlar, hem ROP vakası hem de tedavi riski açısından daha sonraki birçok çalışmada gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki bebekler doğum ağırlıklarına göre üç gruba ayrıldı. Anne yaşlarının gruplar arası dağılımının benzer olduğu saptandı. Doğum ağırlığı <1000 gram olan bebeklerin diğer bebeklerden daha uzun süre oksijen tedavisi aldığı, daha düşük 1. ve 5. Dk. APGAR skorlarına sahip olduğu saptandı. Bununla birlikte 1000-1250 gram arası bebekler ile >1250 gram arası bebekler arasında oksijen alım süresi ve APGAR skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda doğum ağırlığına göre ayrılan bebekler arasında; bebeğin cinsiyeti, çoğul gebelik varlığı, annede DM, annede HT, annede ilaç (steroid dahil) kullanımı ve annenin sigara içme öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

<1000 gram altı bebeklerde İVK sıklığı 1000-1250 gram arası ve >1250 gram bebeklerden daha sık saptanmakla birlikte 1000-1250 gram arası bebekler ile >1250 gram bebeklerde benzer oranda saptandı. Bebeklerin doğum sonrasında yenidoğan yoğun bakım takiplerinde 63.1 ± 40.3 gün süre ile oksijen tedavisi aldığı saptandı. Ortalama anne yaşı 29.3 ± 6.3 yıl olup, bebeklerin doğum sırasında bakılan APGAR değeri 1. dk.) 4 ± 1.3 ve 5. dk. APGAR değeri 4.9 ± 1.8 saptandı.

2208 erken doğmuş bebeği içeren beş çalışmanın [sadece randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ)] yakın zamanda yapılan bir meta-analizinde, Zhu ve ark. sadece anne sütüne karşı özel formül beslemenin herhangi bir aşama (OR 0.25, %95 CI 0.13-0.49) ve şiddetli ROP (OR 0.10, %95 CI 0.04-0.29) riskini azalttığını, buna karşın esas olarak anne sütüne karşı formülle beslemeyi azalttığını göstermiştir. şiddetli ROP riski (OR 0.16, %95 CI 0.06-0.43) (130). Ayrıca Miller ve arkadaşları, 8778 erken doğmuş bebeği kapsayan 40 çalışmanın (6 RCT ve 34 gözlemsel çalışma) meta-analizinde, daha yüksek ve daha düşük doz anne sütü alımının şiddetli ROP riskini azalttığını göstermiştir (Risk oranı 0.82, %95 CI 0.70–0.98) (131). Anne sütünün ROP gelişimini engelleyebileceği fizyolojik mekanizmalar, anne sütünün antioksidan (132) ve immunmodülatör (133) özellikleri olabilir. Doğum sonrası yetersiz kilo alımı ile artan ROP riski arasında bir ilişki saptanmıştır (134). Çalışmamızdaki bebeklerden 92 (%97,9)’sine anne sütü verilir

iken bebeklerden 90 (%95,7)'sinin eş zamanlı TPN ihtiyacı gelişti. Bebeklerin tümü (n=94) fototerapi almıştı.

93 (%98,9) bebekte yenidoğanın geçici apnesi saptandı. 84 (%89,4) bebekte RDS gelişir iken 77 (%81,9) bebekte MV ihtiyacı gelişti. 45 (%47,9) bebekte BPD geliştiği saptandı. 34 (%36,2) bebekte pozitif inotrop ihtiyacı geliştiği saptandı. 76 (%80,9) bebeğe anemi nedeni ile eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı.

Bu çalışmada, daha düşük vücut ağırlığı, daha kısa GA ve toplam oksijen gün sayısı, BW $\leq$ 1500 g olan bebeklerde şiddetli ROP için ve VA > 1500 g olan bebeklerde herhangi bir ROP için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, DDA'lı bebeklerde ROP prevalansının, pretermilere uygun olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bildirilirken, diğer çalışmalarda DDA'nın ROP için bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur.

DDA bebeklerde şiddetli ROP için artmış risk olarak kabul edilen faktörler arasında kronik uterin hipoksi, anormal büyüme faktörü seviyeleri, besin kısıtlaması ve antioksidan eksikliği bulunur (135).

Çalışmalarda DA $\leq$ 1500 g olan bebeklerde doğum sonrası kötü kilo alımı da şiddetli ROP için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. ÇDDA bebeklerde RDS, solunum desteği, sepsis, NEC, PDA, intrakraniyal kanama ve BPD dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri ciddi ROP ile anlamlı şekilde ilişkilidir. Bu perinatal morbiditeler doğum sonrası kilo alımını azaltabilir.

Çok sayıda çalışma, ROP gelişiminde neonatal sepsisin rolünü bildirmiştir (136,137). Bu çalışmada geç başlangıçlı sepsis, VLBW bebeklerde şiddetli ROP için bağımsız bir risk faktörüydü. Sepsis, retinal anjiyogenezi doğrudan etkileyen sitokinler ve endotoksinler aracılığıyla etki edebilir. Bu sürece sıklıkla doku perfüzyon bozukluğuna ve retina iskemisine neden olabilen hipotansiyon eşlik eder (138).

Zayıf yenidoğan sağlığının genel bir göstergesi olarak düşük Apgar skorlarının daha yüksek ROP oranları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. ROP'lu bebekler arasında daha düşük Apgar skorları bulmuştur; ancak çok değişkenli regresyon analizinde Apgar skorları ile ROP arasındaki ilişki çoğu çalışmada anlamlı değildi. Apgar skorunun sınırlamalarını tanımının önemli olduğuna dikkat edilmelidir: bireysel neonatal nörolojik sonucu öngörmez ve asfiksi tanısını koymak için Apgar skorunu tek başına kullanmak uygun değildir.

Bebeklerin ROP evrelerine göre dağılım yapıldığında ise cinsiyet, IVF ile gebelik, CS doğum, NVSYD, EMR, SGA, yenidoğan apnesi, PDA, MAS ve TPN ihtiyacı açısından ROP evreleri arasında farklılık saptanmadı.

Bebeklerin ROP evreleri arasında; gestasyon haftası, IVF dağılımı, doğum şekillerinin dağılımı, EMR sıklığı, SGA ve yenidoğan apnesi öyküsü olması açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Evre 2 ROP saptanan bebeklerde evre 1 ROP gelişenlere göre daha sık RDS saptandı. Bununla birlikte evre 3 ROP gelişenlerde Evre 1 ROP gelişenlere göre daha sık MV öyküsü mevcuttu.

Oksijen tedavisi günlerinin sayısı da herhangi bir ROP fazının gelişimi ile önemli ölçüde ilişkilidir (116). İngiltere'de yürütülen ve beş yenidoğan yoğun bakım ünitesinde oksijen desteğine yönelik politika ve hastalık insidansını inceleyen retrospektif bir çalışma, ek oksijen kullanan gebeliğin 28. haftasından önce doğan bebeklerin ROP geliştirdiğini göstermiştir (139).

Solunum sıkıntısı için eksojen sürfaktan uygulaması 1990'larda birkaç YYBÜ'de başladı, hızla yayıldı ve vücut oksijen düzeylerinde gözlemlenen bir iyileşme ile ilişkilendirildi. Kan oksijen seviyeleri ROP ile ilişkilendirilmiştir, çünkü bazı araştırmacılar bu yüksek seviyelerde oksijen uygulamasının vaskülarizasyonu engellediğini varsaymışlardır. Ancak oksijen, ROP gelişiminden sorumlu tek faktör değildir. Karbondioksit dalgalanmalarının da (hipoksi, hiperoksi ve hiperkapni) retina hasarının iyi tanımlanmış iki fazıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (140).

Yapılan çalışmalarda MV'nin ROP gelişimi ile ilişkisi hala belirsizdir ve bir çalışma, bu ilişki eksikliğinin, çalışma döneminde prematüre bebeklerde oksijen desteğinin sınırlı kullanımından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (117). Ayrıca, ROP gelişimi için gerçek MV sorunu olan yüksek basınç altında oksijen seviyelerine yoğun maruz kalmanın altını çizer. Öte yandan başka bir çalışmada (85) ROP oluşumu ile mekanik ventilasyon süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmaların %15,3'ünde bozulmuş pulmoner fonksiyon tartışılmıştır. Bu kategori, solunum sıkıntısı sendromunu (RDS) ve diğer kronik akciğer hastalıklarını içeriyordu (141,142). RDS'li yenidoğanlarda oksijen saturasyonunda farklılıklar mevcuttur ve bu instabilite ROP'a zemin hazırlayabilir (143). Üç çalışmada intraventriküler kanama bildirilmiştir (117,144). Bunlar, ROP'un bu komorbidite ile birlikte olabileceğini ortaya koydu. 639 yenidoğan ile yapılan çalışmaların %7,6'sında yer alan anemi kategorisi ile ilgili çalışmalardan birinde, %10,8'inde ROP geliştiği ve aneminin anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (121).

<28 hafta bebeklerde daha sık EMR, SGA, MV, RDS, BPD ve anemi nedeni ile ES transfüzyonu öyküsü olduğu saptandı. Postpartum resüsitasyon, RDS ve BPD gelişimi açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. Postpartum dönemde anemi nedeni ile ES transfüzyonu, trombositopeni ve pozitif inotrop destek ihtiyacı <1000 gram doğan bebeklerde daha sık saptandı.

Düşük gebelik yaşı, çalışmalarda en fazla temsil edilen ikinci kategoriydi (85,145). Bunlardan %65,3'ü 30 haftadan kısa GA'nın ROP için bir risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir. Gebelik yaşı ne kadar düşükse retinal olgunlaşma düzeyi kadar yüksek ve vasküler gelişim o kadar yetersiz olur (146). Buna uygun olarak, başka bir çalışmada, prematüre bebeklerde GA < 28 haftanın ROP vakalarının %100'ü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (147).

Yine bu faktörlerle ilgili olarak, seçilmiş çalışmaların %19,2'sinde sepsis saptanmıştır (85,117,144). Enfeksiyon varlığı, muhtemelen hiperoksi ile sinerji içinde hareket eden sistemik inflamasyona bağlı olarak şiddetli ROP ile ilişkilendirilmiştir.

Ancak, ROP insidansını ve risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan retrospektif bir çalışma (148), sepsis ile ROP oluşumu arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Patent duktus arteriozus (PDA) kategorisi ile ilgili olarak, çalışmaların %11.5'i (117,149,150) bu duruma ROP oluşumu için potansiyel bir risk faktörü olarak yaklaşmıştır. Bu faktör ve retinopati arasındaki ilişkiyi açıklayan az sayıda çalışma dikkate değerdir, ancak bu ilişkinin PDA klinik özelliklerinden kaynaklandığına inanılmaktadır: değişmiş retinal perfüzyon ve retinaya kan akışındaki anormallikler (149).

Apne, seçilmiş çalışmaların %11.5'inde tartışılmıştır (150,151). Diğer çalışmaların bunu ROP için bir risk faktörü olarak ele almamasına rağmen, seçilmiş çalışmalarda apnenin, özellikle solunum durması 20 saniyeden uzun olduğunda ROP gelişimi için önemli bir risk faktörü oluşturduğu görülmüştür (150). Doğum sonrası hipoksi, örneğin sadece %3,8'inde mevcuttu (152). Literatürdeki tartışması hala azdır. Apgar indeksi, doğum sonrası yenidoğanın ekstrauterin hayata uyumunu değerlendirmek için kullanılır. Buna dayanarak, seçilen çalışmaların %3.8'i (144) düşük Apgar skorunun ROP ile ilişkili bir risk faktörü olarak belirtmiştir.

Diğer çalışmalar (116,153), prematüre bebeklerin düşük Apgar skorları gösterme eğiliminde oldukları göz önüne alındığında, yaşamın ilk ve beşinci dakikaları arasındaki düşük Apgar skorlarının ROP ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu tespit etmiştir.

Günümüzde ROP insidansını azaltmak için en etkili strateji, kesinlikle kontrollü ve uygun oksijen kullanımı ile temsil edilmektedir. Bununla birlikte, hastalığın ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmak için birçok başka farmakolojik veya beslenme stratejileri denenmiştir. Önleme kesinlikle en iyi strateji olacağından, ROP gelişimini önlemeye yönelik müdahaleler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, her terapötik girişim, olası advers olayların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesiyle dengelenmelidir. ROP'de test edilen farklı tedavilerin geçmişi, çok sayıda hastayla iyi tasarlanmış, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmaların yanı sıra, farmakolojik yenilikleri kliniğe getirmeden önce uzun vadeli takip çalışmalarının önemini doğrulamaktadır.

ROP tanılı yenidoğanların spesifik tedavisi için onaylanmış herhangi bir ilaç yoktur ve hastalığın ileri formu için standart tedavi, lazer tedavisi veya kriyoterapi gibi cerrahi yaklaşımlara dayanır. Ancak cerrahi yaklaşımların kendine özgü yan etkileri mevcuttur. Genel anestezi ihtiyacı, erken doğmuş yenidoğanlarda önemli bir endişe oluşturur.

Cerrahi müdahaleleri etkileyen sınırlamalar ve ROP patogenezi hakkındaki artan bilgi, farmakolojik tedavilere yönelik araştırmaları teşvik etmiştir. Bu bağlamda, birkaç yıldır farklı amaçlar için onaylanmış ilaçlar, cerrahi yaklaşımlarla kombinasyon halinde veya bunlara alternatif olarak hedef dışı kullanılmaktadır. Şiddetli ROP tedavisinde yaygın olarak kullanılan anti-VEGF tedavileri bu amaçla kullanılmaktadır. Bu ilaç sınıfı, klasik cerrahi yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, neovasküler retinopatilerin tedavisinde önemli bir adımı temsil etmektedir. Bununla birlikte, ROP'lu bebeklerde anti-VEGF ilaçlarının kullanımına ilişkin sınırlamalar belirgindir. Örneğin, VEGF'nin bir nöro-protektif aktivitesi olduğu için anti-VEGF tedavilerin nörovasküler alanın dengesini değiştirerek retina hasarına yol açabileceğinden, nöronal hasarı tetikleyebilmektedirler. Ek olarak, anti-VEGF ilaçların kana geçişi, serum VEGF seviyelerini baskılayabilir ve böylece fizyolojik anjiyogenezi ve diğer hedef dokulardaki gelişimi olumsuz etkileyebilir edebilir.

Evre 3 ve 4 ROP saptanan bebeklerde Plus, PrePlus ve Laser tedavileri sıklıkla kullanılmaktaydı. Bununla birlikte anti-VEGF tedavilerinin tümü evre 4 ROP grubuna uygulanmıştı. Çalışmamızda ileri evre ROP'lu bebeklerde öncelikle kanıta dayalı şekilde lazer ve cerrahi tedaviler ön planda kullanılmakla birlikte ciddi retinopati tablosu olan evre 4 ROP'lu bebeklerde anti-VEGF tedavi deneyimi de mevcuttur.

Çalışmamızın kesitsel ve retrospektif özellikte bir tasarıma sahip olması nedeni ile bazı kaçınılmaz kısıtlılıkları bulunmaktadır. Ayrıca bebeklerin ROP tedavileri sonrasındaki göz muayeneleri ve görme sonuçları ile ilişkili takip verileri elde edilememiştir. Bununla birlikte tek merkezde düzenli ROP muayenesi sonucunda farklı evre ve zonlarda ROP saptanan prematür bebeklerin detaylı şekilde değerlendirilmesi ve

ROP ciddiyetini etkileyen faktörlerin ortaya konulması çalışmamızın güçlü yönünü oluşturmaktadır.



5. SONUÇ

Sonuç olarak, ROP'nin izlenmesi ve tedavisi konusunda eğitim almış neonatologlar ve oftalmologlar, prematür bebeklerde mümkün olan en iyi sonuçları sağlamak için bir ekip olarak çalışmaya devam etmelidir. Çalışmamızda RDS, MV ihtiyacı, BPD, anemi nedeni ile ES transfüzyonu, trombositopeni, hiperglisemi, hiponatremi ve NEK'in ROP gelişiminde risk faktörü olduğunu belirledik. Çalışmamız, ROP riskini etkilediği bilinen düşük doğum ağırlığı ve prematürite gibi geleneksel hale gelmiş risk faktörlerin ROP'un şiddeti ve yaygınlığında da önemli risk faktörleri olmaya devam ettiğini göstermiştir.



6. KAYNAKÇA

1. Broxterman EC, Hug DA. Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Screening Guidelines and Treatment Options. *Mo Med*. 113(3):187–90.
2. Hardy RJ, Good W V, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design. *Control Clin Trials*. 2004 Jun;25(3):311–25.
3. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013 Dec 20;74(S1):35–49.
4. Essex RW, Carden SM, Elder JE. Two-year results of laser treatment for retinopathy of prematurity at a single neonatal intensive care unit. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Aug;33(4):390–4.
5. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247–53.
6. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. Myers JE, editor. *PLOS Med*. 2017 Jan 24;14(1):e1002220.
7. Beck S, Wojdyla D, Say L, Pilar Bertran A, Meraldi M, Harris Requejo J, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010 Jan 1;88(1):31–8.
8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and

implications. *Lancet*. 2012 Jun;379(9832):2162–72.

9. Pusdekar Y V., Patel AB, Kurhe KG, Bhargav SR, Thorsten V, Garces A, et al. Rates and risk factors for preterm birth and low birthweight in the global network sites in six low- and low middle-income countries. *Reprod Health*. 2020 Dec 17;17(S3):187.
10. Gurung A, Wrammert J, Sunny AK, Gurung R, Rana N, Basaula YN, et al. Incidence, risk factors and consequences of preterm birth – findings from a multi-centric observational study for 14 months in Nepal. *Arch Public Heal*. 2020 Dec 17;78(1):64.
11. Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, Lopez E. Apnées du prématuré : données récentes. *Arch Pédiatrie*. 2010 Feb;17(2):186–90.
12. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM, Baird TM. Apnoea of prematurity. *Paediatr Respir Rev*. 2004 Jan;5:S377–82.
13. Robertson CMT, Watt M-J, Dinu IA. Outcomes for the Extremely Premature Infant: What Is New? and Where Are We Going? *Pediatr Neurol*. 2009 Mar;40(3):189–96.
14. Stokowski LA. Apnea of prematurity. *Adv Neonatal Care*. 2005 Jun;5(3):155–70.
15. Gillam-Krakauer M, Gowen Jr CW. Birth Asphyxia. *StatPearls*. 2022.
16. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. 2014;3(2):1–14.
17. Odd D, Heep A, Luyt K, Draycott T. Hypoxic-ischemic brain injury: Planned delivery before intrapartum events. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(4):347–53.
18. Ahearne CE. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(1):67.

19. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung*. 2018 Apr 27;196(2):129–38.
20. Qiu X, Lodha A, Shah P, Sankaran K, Seshia M, Yee W, et al. Neonatal Outcomes of Small for Gestational Age Preterm Infants in Canada. *Am J Perinatol*. 2012 Feb;29(02):87–94.
21. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 2005 Dec 1;116(6):1353–60.
22. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016 Dec 1;138(6):e20162013–e20162013.
23. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):297–316.
24. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician*. 2002 Feb;65(4):599–606.
25. Tan KL, Dong F. Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. *Acta Paediatr*. 2003;92(3):327–31.
26. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2010 May 1;125(5):1020–30.
27. Sung SI, Chang YS, Kim J, Choi JH, Ahn SY, Park WS. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestation. Simeoni U, editor. *PLoS One*. 2019 Feb 13;14(2):e0212256.
28. Perlman JM. Intraventricular Hemorrhage in Extremely Small Premature Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1986 Nov 1;140(11):1122.
29. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et

- al. Trends in Mortality and Morbidity for Very Low Birth Weight Infants, 1991–1999. *Pediatrics*. 2002 Jul 1;110(1):143–51.
30. Bhatia R, Davis PG, Doyle LW, Wong C, Morley CJ. Identification of Pneumothorax in Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2011 Jul;159(1):115-120.e1.
 31. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews*. 2015 Dec 1;16(12):e680–92.
 32. Silva DMG, Nardiello C, Pozarska A, Morty RE. Recent advances in the mechanisms of lung alveolarization and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2015 Dec 1;309(11):L1239–72.
 33. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2015 Nov 24;132(21):2037–99.
 34. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of Prematurity: Two Distinct Mechanisms That Underlie Zone 1 and Zone 2 Disease. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jul;142(1):46-59.e2.
 35. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr*. 2017 Dec 4;84(12):930–6.
 36. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic Factors in the Natural Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 1993 Feb;100(2):230–7.
 37. Bowe T. The current state of retinopathy of prematurity in India, Kenya, Mexico, Nigeria, Philippines, Romania, Thailand, and Venezuela. *Digit J Ophthalmol*. 2019;25(4):49.
 38. CROSSE VM, EVANS PJ. PREVENTION OF RETROLENTAL FIBROPLASIA. *Arch Ophthalmol*. 1952 Jul 1;48(1):83–7.
 39. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2006 May 25;26(S1):S46–50.

40. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012 Jan;40(1):93–9.
41. Shah PS, Sankaran K, Aziz K, Allen AC, Seshia M, Ohlsson A, et al. Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern? *J Perinatol*. 2012 Feb 19;32(2):132–8.
42. Tavošnanska J. Morbimortalidad de recién nacidos con menos de 1500 gramos asistidos en hospitales públicos de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2012 Oct 1;110(5):394–403.
43. Zin AA, Moreira MEL, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Retinopathy of Prematurity in 7 Neonatal Units in Rio de Janeiro: Screening Criteria and Workload Implications. *Pediatrics*. 2010 Aug 1;126(2):e410–7.
44. Azami M, Jaafari Z, Rahmati S, Farahani AD, Badfar G. Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2018 Dec 2;18(1):83.
45. Hungi B, Vinekar A, Datti N, Kariyappa P, Braganza S, Chinnaiiah S, et al. Retinopathy of Prematurity in a Rural Neonatal Intensive Care Unit in South India—A Prospective Study. *Indian J Pediatr*. 2012 Jul 23;79(7):911–5.
46. Wu C, Löfqvist C, Smith LEH, VanderVeen DK, Hellström A, WINROP Consortium for the. Importance of Early Postnatal Weight Gain for Normal Retinal Angiogenesis in Very Preterm Infants. *Arch Ophthalmol*. 2012 Aug 1;130(8).
47. Lundgren P, Wilde Å, Löfqvist C, Smith LEH, Hård A-L, Hellström A. Weight at first detection of retinopathy of prematurity predicts disease severity. *Br J Ophthalmol*. 2014 Nov;98(11):1565–9.
48. Pastro J, Toso BRG de O. Influence of oxygen in the development of retinopathy of prematurity. *Rev Bras Enferm*. 2019 Jun;72(3):592–9.

49. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W, Cassady J, et al. A Cohort Study of Transcutaneous Oxygen Tension and the Incidence and Severity of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med*. 1992 Apr 16;326(16):1050–4.
50. Zhu Z, Hua X, Yu Y, Zhu P, Hong K, Ke Y. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. Chalmers J, editor. *PLoS One*. 2020 Jun 8;15(6):e0234266.
51. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018 Sep;63(5):618–37.
52. Hård A-L, Smith LE, Hellström A. Nutrition, insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013 Jun;18(3):136–42.
53. Fierson WM, Chiang MF, Good W, Phelps D, Reynolds J, Robbins SL, et al. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018 Dec 1;142(6).
54. Dunbar JA, Hsu V, Christensen M, Black B, Williams P, Beauchamp G. Cost-utility analysis of screening and laser treatment of retinopathy of prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009 Apr;13(2):186–90.
55. Bedrossian RH, Carmichael P, Ritter J. Retinopathy of Prematurity (Retrolental Fibroplasia) and Oxygen*. *Am J Ophthalmol*. 1954 Jan;37(1):78–86.
56. Szewczyk TS. Retrolental Fibroplasia and Related Ocular Diseases*. *Am J Ophthalmol*. 1953 Oct;36(10):1336–61.
57. Locke JC. Retrolental fibroplasia definitive role of oxygen administration in its etiology. *AMA Arch Ophthalmol*. 1954 Jan;51(1):73–9.
58. Shukla A, Sonnie C, Worley S, Sharma A, Howard D, Moore J, et al. Comparison of Biphasic vs Static Oxygen Saturation Targets Among Infants With Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Apr 1;137(4):417.

59. Oxygen Saturation and Outcomes in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2094–104.
60. Colaizy TT, Longmuir S, Gertsch K, Abràmoff MD, Klein JM. Use of a Supplemental Oxygen Protocol to Suppress Progression of Retinopathy of Prematurity. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2017 Feb 3;58(2):887.
61. Binenbaum G, Tomlinson LA, de Alba Campomanes AG, Bell EF, Donohue P, Morrison D, et al. Validation of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Screening Criteria. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Jan 1;138(1):31.
62. Quinn GE. The ‘ideal’ management of retinopathy of prematurity. *Eye*. 2005 Oct 10;19(10):1044–9.
63. Agarwal K, Jalali S. Classification of retinopathy of prematurity: from then till now. *Community eye Heal*. 2018;31(101):S4–7.
64. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005 Mar;34(2):169–78.
65. Ahmed MA, Duncan M, Kent A. Incidence of Retinopathy of Prematurity requiring treatment in infants born greater than 30 weeks’ gestation and with a birthweight greater than 1250 g from 1998 to 2002: A regional study. *J Paediatr Child Health*. 2006 Jun;42(6):337–40.
66. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021 Oct;128(10):e51–68.
67. Good W V, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233–48; discussion 248–50.

68. Palmer EA. Results of U.S. randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). *Doc Ophthalmol.* 1990 Mar;74(3):245–51.
69. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2001 Aug 1;119(8):1110.
70. Effect of Retinal Ablative Therapy for Threshold Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2001 Aug 1;119(8):1120.
71. Hunter DG, Repka MX. Diode Laser Photocoagulation for Threshold Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* 1993 Feb;100(2):238–44.
72. Bressler SB. Laser Therapy for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1995 Feb 1;113(2):137.
73. Ng EY., Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. *Ophthalmology.* 2002 May;109(5):928–34.
74. MINTZ-HITTNER HA, KUFFEL RR. INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB (AVASTIN) FOR TREATMENT OF STAGE 3 RETINOPATHY OF PREMATURITY IN ZONE I OR POSTERIOR ZONE II. *Retina.* 2008 Jun;28(6):831–8.
75. Patel RD, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ. Significant Treatment Failure With Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2012 Jun 1;130(6).
76. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, Crouch ER, Hutchinson AK, Bhatt AR, et al. Assessment of Lower Doses of Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Jun 1;135(6):654.
77. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 8;2018(1).

78. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), A Randomized, Controlled Trial. I: Primary Outcomes. *Pediatrics*. 2000 Feb 1;105(2):295–310.
79. Hoppe G, Yoon S, Gopalan B, Savage AR, Brown R, Case K, et al. Comparative systems pharmacology of HIF stabilization in the prevention of retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 May 3;113(18):E2516-25.
80. Read SP, Aziz HA, Kuriyan A, Kothari N, Davis JL, Smiddy WE, et al. RETINAL DETACHMENT SURGERY IN A PEDIATRIC POPULATION. *Retina*. 2018 Jul;38(7):1393–402.
81. Gusson E, Bosello F, Allegrini F, Firolli L, Tomaello I, Marchini G, et al. Long-Term Anatomic and Visual Outcome Following Vitrectomy for Stage 4B and 5 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin*. 2019 Apr;50(4):208–14.
82. Final Visual Acuity Results in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol*. 2010 Jun 1;128(6):663.
83. Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ, Dobson V, Quinn GE, Summers CG, et al. Educational and Social Competencies at 8 Years in Children With Threshold Retinopathy of Prematurity in the CRYO-ROP Multicenter Study. *Pediatrics*. 2004 Apr 1;113(4):790–9.
84. Owen LA, Morrison MA, Hoffman RO, Yoder BA, DeAngelis MM. Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. Vavvas DG, editor. *PLoS One*. 2017 Feb;12(2):e0171467.
85. Hakeem AAA, Mohamed G, Othman M. Retinopathy of prematurity: A study of prevalence and risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(3):289.
86. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, dos Santos PGB, da Costa MC, Procianoy RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefe's Arch Clin*

- Exp Ophthalmol. 2010 Jun 17;248(6):893–900.
87. Chan BC-P, Lao TT-H. Effect of parity and advanced maternal age on obstetric outcome. *Int J Gynecol Obstet*. 2008 Sep;102(3):237–41.
 88. Uchida A, Miwa M, Shinoda H, Koto T, Nagai N, Mochimaru H, et al. Association of Maternal Age to Development and Progression of Retinopathy of Prematurity in Infants of Gestational Age under 33 Weeks. *J Ophthalmol*. 2014;2014:187929.
 89. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* [Internet]. 1993 Feb;100(2):230–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437832>
 90. Koerner F, Bossi E, Wetzel C, Flury B. Retinopathy of prematurity: the influence of gestational age and retinal maturity on the statistical behavior of risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1986;224(1):40–5.
 91. Li W-L, He L, Liu X-H, Wang Y-M, Liu J-Q. Analysis of risk factors for retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(6):631–3.
 92. Liu L, Tian T, Zheng C-X, Ileana V, Ioana A, Tatiana C, et al. Risk factors and laser therapy for retinopathy of prematurity in neonatal intensive care unit. *World J Pediatr*. 2009 Nov;5(4):304–7.
 93. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006 Jun;10(3):253–61.
 94. Port AD, Chan RVP, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Oct;252(10):1669–77.

95. Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, Weinberger D, Sirota L, Snir M. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):321–4.
96. Friling R, Rosen SD, Monos T, Karplus M, Yassur Y. Retinopathy of prematurity in multiple-gestation, very low birth weight infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 34(2):96–100.
97. Dai AI, Demiryürek S, Aksoy SN, Perk P, Saygili O, Güngör K. Maternal Iron Deficiency Anemia as a Risk Factor for the Development of Retinopathy of Prematurity. *Pediatr Neurol*. 2015 Aug;53(2):146–50.
98. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, Kim S nae, Choe G, Ahn J, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Jun;250(6):915–23.
99. Woo SJ, Park KH, Lee SY, Ahn SJ, Ahn J, Park KH, et al. The relationship between cord blood cytokine levels and perinatal factors and retinopathy of prematurity: a gestational age-matched case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 May 15;54(5):3434–9.
100. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update*. 2011 Sep;17(5):589–604.
101. Isayama T, Shah P, Ye X, Dunn M, Da Silva O, Alvaro R, et al. Adverse Impact of Maternal Cigarette Smoking on Preterm Infants: A Population-Based Cohort Study. *Am J Perinatol*. 2015 Mar;32(12):1105–11.
102. Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S. Smoking During Pregnancy Increases Risks of Various Obstetric Complications: A Case-Cohort Study of the Japan Perinatal Registry Network Database. *J Epidemiol*. 2011;21(1):61–6.
103. Ion R, Bernal AL. Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci*. 2015 Aug;22(8):918–

26.

104. Spiegler J, Jensen R, Segerer H, Ehlers S, Kühn T, Jenke A, et al. Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2013 Dec;217(6):215–9.
105. Wagijo M, Sheikh A, Duijts L, Been J V. Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications. *Paediatr Respir Rev.* 2017 Mar;22:3–10.
106. Evereklioglu C, Ozkiris A, Alasehirli B, Sari I, Guldur E, Cengiz B, et al. Effect of gestational nicotine treatment on newborn rat retina: a histopathological and morphometric analysis. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2003 Nov;23(6):527–33.
107. Schrufer TL, Antonetti DA, Sonenberg N, Kimball SR, Gardner TW, Jefferson LS. Ablation of 4E-BP1/2 prevents hyperglycemia-mediated induction of VEGF expression in the rodent retina and in Muller cells in culture. *Diabetes.* 2010 Sep;59(9):2107–16.
108. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, Nadas AS. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatrics.* 1985 Sep;76(3):339–44.
109. Tunay ZÖ, Özdemir Ö, Acar DE, Öztuna D, Uraş N. Maternal Diabetes as an Independent Risk Factor for Retinopathy of Prematurity in Infants With Birth Weight of 1500 g or More. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:201–6.
110. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics.* 2005 Jun;115(6):1685–91.
111. Holmström G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Aug;75(7):628–35.

112. Gagliardi L, Rusconi F, Da Frè M, Mello G, Carnielli V, Di Lallo D, et al. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res*. 2013 Jun;73(6):794–801.
113. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens pregnancy*. 2013 Nov;32(4):459–73.
114. Zhu T, Zhang L, Zhao F, Qu Y, Mu D. Association of maternal hypertensive disorders with retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. Simeoni U, editor. *PLoS One*. 2017 Apr 7;12(4):e0175374.
115. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Hansen Pupp I, Holmström G, Ley D, et al. Low Birth Weight Is a Risk Factor for Severe Retinopathy of Prematurity Depending on Gestational Age. Vavvas D, editor. *PLoS One*. 2014 Oct;9(10):e109460.
116. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, Rasmussen S, Bangsgaard R, Fledelius HC, et al. Neonatal Risk Factors for Treatment-Demanding Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2016 Apr;123(4):796–803.
117. Abdel Hadi AM, ShereenHamdy. Correlation between risk factors during the neonatal period and appearance of retinopathy of prematurity in preterm infants in neonatal intensive care units in Alexandria, Egypt. *Clin Ophthalmol*. 2013 May;831.
118. Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye*. 2017 Oct;31(10):1451–5.
119. Seiberth V, Linderkamp O. Risk Factors in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):131–5.
120. Enomoto H, Miki A, Matsumiya W, Honda S. Evaluation of Oxygen

Supplementation Status as a Risk Factor Associated with the Development of Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica*. 2015;234(3):135–8.

121. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, dos Santos PGB, da Costa MC, Procianoy RS. 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 Jun;248(6):893–900.
122. Wardle SP. Effect of blood transfusion on lipid peroxidation in preterm infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2002 Jan;86(1):46F – 48.
123. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. *Eur J Pediatr*. 1997 May;156(6):465–70.
124. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2001 May;62(1):57–63.
125. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos E V., Heddle N, Blajchman MA, et al. The premature infants in need of transfusion (pint) study: A randomized, controlled trial of a restrictive (LOW) versus liberal (HIGH) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006 Sep;149(3):301-307.e3.
126. Ahn YJ, Hong KE, Yum HR, Lee JH, Kim KS, Youn YA, et al. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye*. 2017 Jun;31(6):924–30.
127. Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2003 Dec;121(12):1684.
128. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993 Feb;100(2):230–7.

129. Flores-Santos R, Hernández-Cabrera MA, Hernández-Herrera RJ, Sepúlveda-Cañamar F. Screening for Retinopathy of Prematurity: Results of a 7-year Study of Underweight Newborns. *Arch Med Res*. 2007 May;38(4):440–3.
130. Zhou J, Shukla V V., John D, Chen C. Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015 Dec 1;136(6):e1576–86.
131. Miller J, Tonkin E, Damarell R, McPhee A, Suganuma M, Suganuma H, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2018 May 31;10(6):707.
132. Lieselotte Cloetens, J Panee BÅ. “The antioxidant capacity of milk - The application of different methods in vitro and in vivo.” In: *Cellular and Molecular Biology*. C.M.B. Association; 2013. p. 43–57.
133. Perrin MT, Fogleman A, Allen JC. The Nutritive and Immunoprotective Quality of Human Milk beyond 1 Year Postpartum. *J Hum Lact*. 2013 Aug 14;29(3):341–9.
134. Hellström A, Hård A-L, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e638–45.
135. Kavurt S, Özcan B, Aydemir O, Bas AY, Demirel N. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. *Indian Pediatr*. 2014 Oct;51(10):804–6.
136. Tolsma KW. Neonatal Bacteremia and Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2011 Dec;129(12):1555.
137. Stoll BJ. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA*. 2004 Nov;292(19):2357.
138. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of

- prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Feb;17(1):26–9.
139. Asano MK, Dray PB. Retinopathy of prematurity. *Disease-a-Month.* 2014 Jun;60(6):282–91.
 140. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-Saturation Targets and Outcomes in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2003 Sep;349(10):959–67.
 141. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R, Chandra P, Agarwal R, et al. Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity in Preterm Low Birth Weight Neonates. *Indian J Pediatr.* 2011 Jul 22;78(7):812–6.
 142. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk Factors in the Development of Mild and Severe Retinopathy of Prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006 Oct;10(5):449–53.
 143. Brown MS, Barón AE, France EK, Hamman RF. Association Between Higher Cumulative Doses of Recombinant Erythropoietin and Risk for Retinopathy of Prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006 Apr;10(2):143–9.
 144. Yang C-Y, Lien R, Yang P-H, Chu S-M, Hsu J-F, Fu R-H, et al. Analysis of Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity Among Very-low-birth-weight Infants in North Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2011 Dec;52(6):321–6.
 145. Chen Y, Xun D, Wang Y-C, Wang B, Geng S-H, Chen H, et al. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity in Two Neonatal Intensive Care Units in North and South China. *Chin Med J (Engl).* 2015 Apr 5;128(7):914–8.
 146. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013 Oct;382(9902):1445–57.
 147. Tomé VAV, Vieira JF, Oliveira LB de, Pinto R de MC, Abdallah VOS. Estudo da retinopatia da prematuridade em um hospital universitário. *Arq Bras Oftalmol.* 2011 Aug;74(4):279–82.

148. Yau GSK, Lee JWY, Tam VTY, Liu CCL, Chu BCY, Yuen CYF. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *Int Ophthalmol*. 2015 Jun 5;35(3):365–73.
149. Behrman RE, Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1982 Oct;101(4):587–93.
150. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R, Chandra P, Agarwal R, et al. Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity in Preterm Low Birth Weight Neonates. *Indian J Pediatr*. 2011 Jul;78(7):812–6.
151. Martínez-Cruz CF, Salgado-Valladares M, Poblano A, Trinidad-Pérez MC. Risk factors associated with retinopathy of prematurity and visual alterations in infants with extremely low birth weight. *Rev Invest Clin*. 64(2):136–43.
152. Liu L, Tian T, Zheng C-X, Ileana V, Ioana A, Tatiana C, et al. Risk factors and laser therapy for retinopathy of prematurity in neonatal intensive care unit. *World J Pediatr*. 2009 Nov 13;5(4):304–7.
153. Eftekhari Milani A, Niyousha MR, Kiavar A, Sakha H, Mahdavi Fard A, Abdollahi Z. Can 5-minute Apgar score be considered as an additional independent risk factor for screening of retinopathy of prematurity? *J Res Clin Med*. 2020 Mar 7;8(1):4–4.