



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA PREMATÜRE RETİNOPATİSİ
SIKLIĞI VE ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Veysel KARAKULAK
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Selda ARSLAN

HATAY-2017

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA PREMATÜRE RETİNOPATİSİ
SIKLIĞI VE ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Veysel KARAKULAK
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Selda ARSLAN**

HATAY-2017

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA PREMATÜRE RETİNOPATİSİ
SIKLIĞI VE ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Veysel KARAKULAK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....

Prof. Dr. Yusuf Önlü

Tıp Fakültesi Dekanı

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

.....

Prof. Dr. Yusuf Önlü

Anabilim Dalı Başkanı

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

.....

Yrd. Doç. Dr. Selda Arslan

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Yrd. Doç. Dr. Selda Arslan.....
2. Prof. Dr Nejat Narlı
3. Doç. Dr. Bülent Akçora.....

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
RESİM LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan İle İlgili Tanımlamalar.....	3
2.2. Prematürenin Genel Sorunları.....	5
2.2.1. Prematüre Apnesi.....	6
2.2.2. Respiratuar Distres Sendromu (RDS).....	6
2.2.3. Bronkopulmoner Displazi (BPD)	7
2.2.4. Patent Duktus Arteriozus (PDA)	10
2.2.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK).....	12
2.3. Prematüre Retinopatisi (PR).....	14
2.3.1. Prematüre Retinopatisinin Patogenezi	14
2.3.2. Fotoreseptör gelişimi	16
2.4. Prematüre Retinopatisinin Epidemiyolojisi	16
2.5. Prematüre Retinopatisinin Gelişiminde Risk Faktörleri.....	17
2.5.1 Doğum Ağırlığı ve Gebelik Haftası.....	18
2.5.2. Oksijen Desteği ve Süresi	19
2.5.3. Transfüzyon	20
2.5.4. Sürfaktan Tedavisi	20
2.5.5. Sistemik Mantar Enfeksiyonu.....	20
2.5.6. Intraventriküler ve Periventriküler Kanama (IVH)	20
2.5.7. Antenatal Steroid Uygulaması	21
2.5.8. Işık Etkisi	21

2.5.9. Patent Duktus Arteriozus ve İndometazin	22
2.5.10. Diğer Faktörler.....	22
2.6. Prematüre Retinopatisinin Sınıflandırılması	24
2.7. Prematüre Retinopatisinin Tanı ve Taraması	31
2.8. Prematüre Retinopatisinin Tedavisi	32
2.9. Prematüre Retinopatisinin Seyri	34
2.10. Prematüre Retinopatisinin Görme Keskinliğine Etkisi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	37
4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri:	37
4.2. Prenatal Döneme Ait Bulgular	39
4.3. Natal ve Postnatal Döneme Ait Bulgular	39
4.4. Prematüre Retinopati Tarama Sonuçlarına Ait Bulgular	44
4.5. Prematüre Retinopatisi Açısından Demografik Bulguların Karşılaştırılması .	46
4.6. Prematüre Retinopatisi Açısından Prenatal Bulguların Karşılaştırılması.....	46
4.7. Prematüre Retinopatisi Açısından Natal ve Postnatal Döneme Ait Bulguların Karşılaştırılması	47
4.8. Prematüre Retinopatisi Saptanan Grubun İzlemine ait Bulgular	55
4.9. Tedavi Gerektiren Prematüre Retinopatisi Saptanan Vakaların Özellikleri....	57
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKLAR	713
9.ÖZGEÇMİŞ.....	90

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yeni Ballard Skorlaması - Nöromuskuler Olgunluk.....	4
Tablo 2: Yeni Ballard Skorlaması - Fiziksel olgunluk.....	5
Tablo 3 : Toplam puana göre gebelik haftasının belirlenmesi.....	5
Tablo 4 : Bronkopulmoner Displazi (BPD) tanı kriterleri.....	9
Tablo 5: NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri).....	13
Tablo 6: Gebelik haftası ve ilk PR muayene zamanı.....	32
Tablo 7: Vakaların cinsiyete göre dağılımı.....	37
Tablo 8: Vakaların gebelik haftasına göre dağılımı.....	38
Tablo 9: Vakaların gebelik haftasına göre sınıflandırılması.....	38
Tablo 10: Vakaların doğum ağırlığına göre dağılımı.....	38
Tablo 11: Vakaların doğum ağırlığına göre sınıflandırılması.....	39
Tablo 12: Vakaların anneye ait risk faktörlerinin dağılımı.....	39
Tablo 13: Vakaların anneye ait alışkanlıkların dağılımı.....	39
Tablo 14: Vakaların doğum şekline göre dağılımı.....	40
Tablo 15: Vakaların çoğul gebelik açısından değerlendirilmesi.....	40
Tablo 16: Vakaların çoğul gebelik açısından dağılımı.....	40
Tablo 17: Vakaların APGAR skorları dağılımı.....	41
Tablo 18 : Vakaların RDS gelişimi açısından değerlendirilmesi.....	41
Tablo 19: Vakaların sürfaktan tedavisi açısından değerlendirilmesi.....	41
Tablo 20 : Vakaların PDA gelişimi açısından değerlendirilmesi.....	42
Tablo 21 : Vakaların gebelik haftasına göre PDA gelişim dağılımı.....	43
Tablo 22: Vakaların kan transfüzyonu açısından değerlendirilmesi.....	43
Tablo 23: Vakaların izlem sırasında ortaya çıkan ek bulgu ve hastalıklarının dağılımı.....	44
Tablo 24: PR(+) ve PR(-) olan vakaların dağılımı.....	44
Tablo 25: PR(+) vakaların evrelere göre dağılımı.....	45
Tablo 26: Vakaların gebelik haftası PR ilişkisi açısından değerlendirilmesi.....	45
Tablo 27: Vakaların doğum ağırlığı PR ilişkisi açısından değerlendirilmesi.....	46
Tablo 28: Vakaların cinsiyet ve PR gelişimi açısından değerlendirilmesi.....	46
Tablo 29: Vakaların annelerinde EMR öyküsü ve PR ilişkisi.....	47
Tablo 30: Vakaların annelerinde Preeklampsi öyküsü ve PR ilişkisi.....	47

Tablo 31: Vakaların doğum şekli ve PR gelişimi açısından değerlendirilmesi.....	47
Tablo 32: Vakaların çoğul gebelik ve PR gelişimi açısından değerlendirilmesi...	48
Tablo 33: Vakaların genel verilerinin PR ile arasındaki ilişkisi.....	49
Tablo 34: Vakaların genel verilerinin PR evreleri ile ilişkisi.....	50
Tablo 35: Vakaların RDS gelişimi ve PR ilişkisi.....	50
Tablo 36: Sürfaktan uygulaması ve PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi...	51
Tablo 37: Vakaların PDA gelişimi ve PR ilişkisi.....	51
Tablo 38: Transfüzyon desteği ve PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	52
Tablo 39: Transfüzyon desteği sıklığı ve PR ilişkinin değerlendirilmesi.....	52
Tablo 40: Fototerapi ve PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	53
Tablo 41: Vakaların IVK gelişimi ve PR ilişkisi.....	53
Tablo 42: Vakaların Sepsis gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi.....	54
Tablo 43: Vakaların BPD gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi.....	55
Tablo 44: Tedavi gerektiren PR vakalarının özellikleri.....	57

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Retinanın zonları.....	23
Şekil 2 : PR'nin yayılımını ve lokalizasyonunu tarifleyen saat kadranı.....	24
Şekil 3 : Gebelik haftası ve PDA ilişkisi.....	42
Şekil 4: PR (+) vakaların evrelere göre dağılımı.....	44
Şekil 5: PR (+) Vakaların Seyri.....	56



RESİM LİSTESİ

Resim 1A : Evre PR.....	24
Resim 1B : Normal Fundus Görüntüsü.....	24
Resim 2 : Evre 2 PR, sırt (ridge) oluşumu.....	25
Resim 3 : Evre-2 PR' de vasküler ve avasküler retina arasında sırt (ridge) oluşumu.....	25
Resim 4: Evre 3 PR (hafif şiddette).....	26
Resim 5: Orta şiddette evre 3 PR	26
Resim 6: Şiddetli evre 3 PR.....	27
Resim 7: Evre 4A PR.....	27
Resim 8: Evre 4B PR	28
Resim 9: Evre 5 PR.....	28
Resim 10: Plus hastalık.....	29
Resim 11: Artı Öncesi (Pre-plus) hastalık.....	29
Resim 12: APROP' a ait bir fotoğraf.....	30

KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
AAO	: Amerikan Oftalmoloji Akademisi
AAPOS	: Amerikan Pediatrik Oftalmoloji Akademisi
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	:Appropriate for Gestasyonel Age
BOOST II	:Benefits of Oxygen Saturation Targeting Trial
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
CRYO-ROP	: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity
ÇDDA	:Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA	: Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
EMR	: Erken Membran Ruptürü
ETROP	: Early Treatment of Retinopathy of Prematurity
IVH	: İntraventricüler Hemoraji
GH	: Gebelik Haftası
PDA	: Patent Duktus Arteriosus
PPV	: Positive Pressure Ventilation
PR	: Prematüre Retinopatisi
SGA	:Small for Gestasyonel Age
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
ICROP	: International Classification of Retinopathy of Prematurity
IUGR	: Intrauterin Growth Retardation
IVK	: İntraventricüler Kanama
LGA	:Large for Gestasyonel Age
MV	: Mekanik Ventilasyon
NCPAP	:Nazal Continuous Positive Airway Pressure
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
TPN	: Total Parenteral Nütrisyon
VSD	:Ventricüler Septal Defekt

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her konuda destek olup yol gösteren, keyifle hazırladığım ve hazırlama sürecimde çok şey öğrendiğim tezimde beni destekleyen ve hep yanımda olan değerli danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Selda ARSLAN' a,

Bilimsel ve mesleki deneyimlerinden faydalandığım, klinik bilgi ve tecrübesiyle her zaman örnek aldığım hocam Doç. Dr. Fatmagül BAŞARLAN' a,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.'daki tüm doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Tez hazırlanma sürecinde bana destek olan ve sorularımı sabırla yanıtlayan Halk Sağlığı A.B.D.' dan Dr. Mehmet Erdem ve Dr. Arif Yeniçeri'ye,

Destekleri için arkadaşlarım Dr. Ali Karakaş ve Duygu Şakiroğlu Yüksel'e

Uzmanlık eğitimim boyunca rotasyon yaptığım, birlikte çalıştığım bölümlerdeki tüm doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgi ve desteğini hep hissettiğim canım annem'e, çok yakın bir gelecekte hayatımı birleştirmeyi planladığım sevgili Ayşen'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Veysel KARAKULAK

Hatay, 2017

ÖZET

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA PREMATÜRE RETİNOPATİSİ SIKLIĞI VE ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Bilimsel ve teknolojik gelişmelerle birlikte prematüre bebeklerin yaşam şansları artmaktadır. Bununla birlikte, prematüre bebeklerin en önemli görme sorunu olan prematüre retinopatisinin sıklığı da artmaktadır. Bu çalışmada prematüre retinopatisi sıklığımızı ve etki eden risk faktörlerinin belirlenmesini amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmamızda, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ekim 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında yatarak tedavi gören gebelik haftası <37 hafta olan, 148 hasta dosyası retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Sonuçlar değerlendirildiğinde, vakaların 63 (%42,6)' ünün kız, 85 (%57,4)'inin erkek olduğu tespit edildi. Toplam 23 (%15,5) vakada prematüre retinopatisi geliştiği tespit edildi. Bunların 12 (%8,1)' sinde Evre 1, 8 (%5,4)' inde Evre 2 ve 3 (%2)' ünde Evre 3 prematüre retinopatisi geliştiği saptandı. Doğum ağırlığının ve gebelik haftasının düşüklüğü, annede erken membran rüptürü öyküsünün olması, 1. ve 5. dakika APGAR skoru düşüklüğü, hastanede yatış süresi, toplam O₂ desteği süresi, CPAP' a bağlanma süresi, invaziv mekanik ventilatöre bağlanma süresi, sepsis, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriosus, transfüzyon desteği, sürfaktan uygulaması ile prematüre retinopatisi arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Cinsiyet, çoğul gebelik, doğum şekli, fototerapi uygulaması ve nekrotizan enterokolit ve ile prematüre retinopatisi arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Takiplerinde prematüre retinopatisi gelişen 23 vakadan; 18 (%78)' inde spontan regresyon olduğu, 5 (%22)' inde ise anti-VEGF ve/veya lazer fotokoagülasyonla tedavi edildiği tespit izlendi.

SONUÇ: Körlüğe kadar gidebilen görme bozuklukları ile sonuçlanan prematüre retinopatisi multifaktoriyel bir hastalıktır. Yenidoğan yoğun bakımlarda kullanılan tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte prematüre retinopatisi risk faktörlerinin de güncellenmesi ve yeni önerilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Böylece önlemlerin alınması ve etkin tarama programı ile prematüre retinopatisi sıklığının azalması sağlanacaktır.

AnahtarKelimeler: Prematürite, prematüre retinopatisi, risk faktörleri



ABSTRACT

AIM: Survival rate of premature newborns increases, thanks to scientific and technological developments. However, this brings along an increase in the incidence of premature retinopathy, which is the most severe visual impairment in premature newborns. In this study, we aim to investigate the incidence of premature retinopathy and to determine the contributing risk factors among premature newborns in our Newborn Intensive Care Unit.

METHODS: : In this study, 148 files of patients, who were treated Newborn Intensive Care Unit of the department of Pediatrics in Medical School of Mustafa Kemal University between October 2014 and June 2016, are evaluated retrospectively. Gestation periods of the patients are less than 37 weeks. Retina examinations of the patients were done by the department of Ophthalmology in Medical School of Mustafa Kemal University.

RESULTS: 63 (42.6%) of the cases were female and 85 (57.4%) were male. In retina examinations, premature retinopathy was detected in 23 (15.5%) of the cases in total. Among the cases which were diagnosed with premature retinopathy, 12 of the cases (8.1%) were in Stage 1, 8 (5.4%) were in Stage 2, and 3 of the cases (2%) were in Stage 3. Substantial correlations are found between premature retinopathy and low birth weight, short gestation period, premature membrane rupture, low APGAR score at 1st and 5th minute, duration of hospitalization, total duration of O₂ supplementation, duration of connection to CPAP, duration of connection to invasive mechanical ventilator, sepsis, bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, transfusion support and surfactant application. No substantial correlations are found between premature retinopathy and gender, multiple pregnancies, method of childbirth, application of phototherapy, necrotizing enterocolitis. Out of 23 cases which developed premature retinopathy, 18 (78%) were diagnosed with spontaneous regression and 5 (22%) were treated receive anti-VEGF therapy and/or laser photocoagulation.

CONCLUSION: Premature retinopathy, which results in visual impairments that can lead to blindness, is a multi-factorial disease. With the developments of

treatment methods in Newborn Intensive Care Units, an update is needed for risk factors of premature retinopathy and for related suggestions. We think that by determining the contributing factors, taking precautions and providing an effective screening program, the incidence of premature retinopathy can be decreased.

Key Words: Prematurity, premature retinopathy, risk factors



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre retinopatisi (PR), prematüre bebeklerde vaskülarizasyonunu tamamlamamış olan retinada, retinal kan damarlarının anormal gelişimi ile karakterize bir gelişimsel damar bozukluğudur (1). İlk kez 1942 yılında Terry tarafından prematüre bebeklerde lensin arkasında fibroblastik bir kitle olarak fark edilmiş ve retrolental fibroplazi olarak adlandırılmıştır (2). Daha sonra yapılan çalışmalarda, PR'nin neovaskülarizasyon ve buna sekonder komplikasyonlarla kendini gösteren retinanın vazoproliferasyon bozukluğu olduğu anlaşılmıştır (3).

Günümüzde bilimsel gelişmelere paralel olarak prematür bebeklerin yaşam şansının artmasıyla PR ve buna bağlı görme bozukluklarının oranı da artmaktadır (4). Retinada vaskülarizasyon 16. gebelik haftasında (GH) başlar, önceden oluşan damarlardan yeni damar oluşmasıyla nazal ora serrataya 36. GH'da, temporal ora serrataya 40. GH'da ulaşır. Sonuçta preterm yenidoğanlar retinanın vaskülarizasyonu tamamlanmadan doğarken, term bebeklerde doğumda vaskülarizasyon tamamlanmıştır. PR görme kaybı ve körlüğe neden olabilirse de taramalarla erken tanı konup tedavi edilebilir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin (AAO) 2013 önerilerinde; DA: ≤ 1500 gr olan ve/veya GH<30 hafta tüm bebeklerle, DA: 1500-2000 arasında olup ya da GH ≥ 30 hafta olup klinik durumları yenidoğan uzmanını değerlendirmesine göre PR riski olabileceği düşünülen tüm bebeklerin taranması önerilmektedir (5). İlk PR taramasının yapılma zamanı 27 GH'dan küçük bebeklerde postkonsepsiyonel 31. haftada, 27 haftadan büyük prematürelere 4. haftada önerilmektedir (6).

Prematüre retinopatisi gelişimini tamamlamamış retinal damarlardan kaynaklanan fibrovasküler proliferasyon sonucu retina dekolmanı ve körlüğe kadar ilerleyebilir. Günümüzde PR erken tanı ve tedavisi için tarama programları uygulansa da hala gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı körlüklerinin önde gelen nedenleri arasındadır (7). Görme bozukluğu olan çocukların yaşam kaliteleri bozulurken, aileleri için de sosyal ve ekonomik açıdan zorluk oluşturmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre 2020 yılında prematüre retinopatisi, yüksek ve orta gelirli ülkelerde önlenebilir körlüğün en önemli nedeni olacaktır. Bu nedenle DSÖ önlenebilir ve tedavi edilebilir körlüğün başlıca nedenleri arasında yer alan PR'ü bir halk sağlığı sorunu olarak vizyon 2020 programında öncelikli programlar içine almıştır (8, 9). Körlüğe gidiş ve retina dekolmanı erken tanı ve tedavi ile büyük ölçüde önlenilse de PR sürecine maruz kalan bireylerde görme keskinliği, renk algılaması, karanlığa uyumda sorun olmakta, uzun dönem ambliyopi açısından takip gerekmektedir (4, 10).

Yapılan çalışmalar PR gelişiminin düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel yaş ile doğru orantılı olduğunu göstermektedir. Bunlar dışında PR gelişimi riskini artıran 50 den fazla faktör tanımlanmıştır. En önemli risk faktörleri; bir haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi, oksijen desteğinin süresi ve konsantrasyonu, hemodinamik olarak anlamlı kardiyorespiratuar problemler, kan transfüzyonu sayısı, düşük kalori alımı, asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz, hiperglisemi ve insülin tedavisi, sepsis, sistemik fungal enfeksiyon, bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), prematüre anemisi için erken eritropoetin tedavisi ve çoğul gebeliktir (11-16).

Bu çalışmada; Ekim 2014 - Haziran 2016 tarihleri arasında, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde izlenen prematüre bebeklerde prematürite retinopatisi (PR) sıklığı ve etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan İle İlgili Tanımlamalar

Gebelik haftasına göre: Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır ve 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. 38. Gebelik haftasından (GH) bir gün almış ve 42. haftayı tamamlamış (260-294 günlük gebelik) bebekler term olarak adlandırılır. Preterm doğumlar özel bakım gereksinimleri açısından 3 katagoriye ayrılmıştır: Genel olarak preterm (<37 gebelik haftası), orta preterm (32-35 gebelik haftası arası), ve çok preterm (<32 gebelik haftası). Geç preterm doğum ise Amerikan Pediatri Akademisi'nin tanımına göre son adet tarihinden itibaren 34 ve 36 hafta 6 gün GH (239-259 gün) olarak tanımlanmıştır (17).

Doğum ağırlığına göre: Yenidoğanlar doğum ağırlığına göre; gebelik haftası ne olursa olsun 2500 gramın altında olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak üç gruba ayrılır (17).

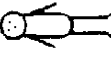


































Intrauterin büyüme eğrilerine göre ise;

1. SGA (Small for Gestational Age): Gebelik yaşına göre doğum ağırlığının, o toplumun referans büyüme eğrilerine göre 10.persentilin altında olması.
2. AGA (Appropriate for Gestational Age): Gebelik yaşına göre doğum ağırlığının, o toplumun referans büyüme eğrilerine göre uygun ağırlıkta (10-90p) olması.
3. LGA (Large for Gestational Age): Gebelik yaşına göre doğum ağırlığının, o toplumun referans büyüme eğrilerine göre 90.persentilin üzerinde olması (17).

Gebelik haftasının belirlenmesi: Prenatal dönemde izlem yeterli değilse ve annenin son adet tarihi tam olarak bilinmiyorsa doğru bir şekilde gebelik yaşının belirlenmesi için bebeğin doğduktan sonra fiziksel gelişme ve nörolojik kriterlerini içeren kompleks skorlama sistemleri kullanılır. Bu skorlama sistemlerinden en bilinenleri Saint-Anne Dargassies (18), Amiel-Tison (19), Dubowitz ve Ballard skorlamalarıdır. Yenidoğanda gebelik yaşının belirlenmesi için fiziksel kriterler doğumdan hemen sonra değerlendirilebilmesine rağmen, nörolojik kriterlerin

değerlendirilebilmesi için bebeğin uyanık ve sakin olması gerekir. Ballard ve arkadaşları 1991 yılında kendi skorlama sistemlerini genişletmiş ve güncelleştirmişlerdir. Yeni Ballard Skorlama Sistemi olarak adlandırılan bu yöntemin doğruluğu ve uygulanabilirliği kabul edilmiştir (20, 21). Yeni Ballard Skorlaması - Nöromuskuler Olgunluk Tablo 1’de, Yeni Ballard Skorlaması Fiziksel Olgunluk Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 1. Yeni Ballard Skorlaması- Nöromuskuler Olgunluk

	-1	0	1	2	3	4	5
POSTÜR							
KARE-PENCE RE (El bileği)	 90	 >90	 60	 45	 30	 0	
KOL GERİ GELME		 180	 140-180	 110-140	 90-110	 <90	
POPLİTEAL AÇI	 180	 160	 140	 120	 180	 90	 <90
EŞARP BELİRTİSİ							
TOPUK-KULAK							

Tablo 2. Yeni Ballard skorlaması- Fiziksel olgunluk

	-1	0	1	2	3	4	5
Cilt	Yapışkan Zedelenebilir Şeffaf	Jelatinöz kırmızı yarı şeffaf	açık pembe görülebilir venler	yüzeysel soyulma ve/veya raş, birkaç ven	kırıkkıkık, soluk alanlar, nadir venler	parşömen, derin çizgiler damar yok	derin çizgiler cilt kırıkkıkıkı
Lanugo	Yok	seyrek	yoğun	ince, zayıf	çıplak alanlar	çok az lanugolu alan	
Plantar Yüz	Parmak-topuk 4-5 cm: -1 <4 cm: -2	>5 cm çizgi yok	belirgin kırmızı çizgiler	yalnızca ön transvers yarık	2/3 ön kısmında çizgiler	tüm tabanda belirgin çizgiler	
Göğüs	Seçilemez	zor seçilebilir	düz areola, meme başı yok	noktalı areola, 1-2 mm meme başı	belirgin areol, 3-4 mm meme başı	tam areola, 5-10 mm meme başı	
Göz-Kulak	Gözkapaklar kapalı Gevşek: -1 sıkı: -2	gözkapaklar açık pinna düz dibi kıvrık	pinna kıvrık ve yumuşak, yavaş geri dönme var	pinna iyi kıvr yumuşak, hızlı geri dönme var	forme ve sert pinna, hemen geri dönme var	kalm kartilaj, kulak sert	
Genital (E)	Skrotum düz	skrotum boş hafif ruga	testisler kanalda, nadir ruga	testisler iniyor, birkaç ruga	testisler immiş, iyi ruga	testisler sarkıyor, derin ruga	
Genital (K)	klitoris belirgin, labialar düz	klitoris belirgin, labio minor küçük	klitoris belirgin, genişleyen labia minor	labia major ve minorlar eşit büyüklükte	Labia majorlar büyük	Labia major klitoris ve minorları örter	

Yeni Ballard Skorlaması postnatal dönemde 26 hafta ve daha küçük doğmuş bebeklere doğum sonrası ilk 12 saatte, 26 haftanın üzerinde doğmuş olan bebeklere ise 96. saate kadar uygulanabilmektedir. Elde edilen skorun karşısına gelen rakam o bebeğin gebelik haftasını verir (Tablo 3) .

Tablo 3. Toplam puana göre gebelik haftasının belirlenmesi

Skor	-10	-5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Hafta	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

2. 2. Prematürenin Genel Sorunları

Yılda ülkemizde ortalama 1 milyon 300 bin doğum olmaktadır. Bunların yaklaşık 100-150 bin arası prematüre olarak doğmaktadır. Bunlardan ileri derecede prematüre olan ve yaşayan bebeklerin %6-7'si büyük, %8'i küçük çaplı morbidite

yaşamaktadır. Preterm yenidoğanların kendine has problemleri vardır. Bunlardan en sık karşılaşılanlar; RDS, bronkopulmoner displazi, apne, nörolojik sorunlar, büyüme gelişme geriliği, işitme bozukluğu, prematüre retinopatisi ve diğer görme bozuklukları, PDA, endokrinolojik ve gastro-intestinal sorunlarıdır.

2.2.1. Prematüre Apnesi

Apne, 15-20 saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı <100/dk) ve / veya hipoksemi ile birlikte olan solunumun durmasıdır. Hipoksemi arteriyel PaO₂ basıncının 50 mm Hg altına veya O₂ saturasyonunun %85'in altına düşmesidir (17). Gebelik haftası arttıkça apne görülme sıklığı azalır. Prematüre apnesi ÇDDA'lı yenidoğan bebeklerde %84 oranında görülür. Yenidoğan 37. gebelik haftasına ulaşana dek görülebilen bir sorundur (22). Pretermelerde santral, obstrüktif ve miks tipte olmak üzere üç çeşit apne görülür (23).

- **Santral apne:** Solunum çabası yoktur ve santral sinir sisteminin immatürasyonuna bağlı oluşur.
- **Obstrüktif apne:** Solunum çabası vardır fakat obstrüksiyondan dolayı soluk alıp verilemez.
- **Miks tip apne:** Önce obstrüktif apne şeklinde başlayıp sonra santral apneye döner.

2.2.2. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Perinatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen halen prematürelilik ile ilişkili akut ve kronik morbiditeler ile mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (24). RDS, akciğerlerde endojen surfaktanın eksikliğine bağlı olarak doğumda ortaya çıkan pulmoner matürasyon problemidir.

Tip II alveoler hücreler tarafından üretilen sürfaktanın ana maddesi lipidlerdir; bunların da en önemlileri dipalmitoyl fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilgliserol ve kolesteroldür. Sürfaktan proteinleri ise SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak adlandırılan apoproteinlerdir. Sürfaktan; alveol yüzey gerilimini azaltır, akciğer kompliyansını artırır ve solunum işini azaltır (25).

RDS için risk faktörleri; prematürelilik, ailede RDS öyküsünün olması, erkek cinsiyet, diyabetik anne bebeği olmak ve çoğul gebeliktir (26). Gebelik haftası ve doğum ağırlığı arttıkça RDS görülme sıklığı azalır. Ülkemizde Çiçek ve ark'nın yaptığı çalışmada 26-28. GH'ndaki prematürelere RDS sıklığı %50 olarak tespit edilirken, 36. gebelik haftası ve üzerinde olan yenidoğanlarda %1'e kadar gerilediği tespit edilmiştir (23).

RDS tanısı; takipne, inlemeli solunum, interkostal ve subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu, siyanoz gibi klinik bulgulara ek olarak, kan gazı ve akciğer grafisi ile konur. Akciğer grafisinde tipik olarak yaygın retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları vardır. Daha ileri olgularda yaygın atelettazi ve hiç havalanmayan akciğerin oluşturduğu buzlu cam görüntüsü görülür. Radyolojik olarak ayırıcı tanıda mutlaka pnömoni (özellikle grup B streptokok pnömonisi) akla gelmelidir. Kan gazlarında hipoksemi ve respiratur asidoz görülür (23).

Doğumdan önce alınan önlemler de RDS tedavisi kadar önemlidir. 34. Gebelik haftası tamamlamadan önce doğum tehdidi olan tüm gebelere antenatal steroid tedavisi alınmalıdır. Ayrıca doğum sonrası proflaktik eksojen sürfaktan uygulanması RDS sıklığını azaltır (27,28). RDS'de sürfaktan ve ventilatör tedavilerinin yanı sıra genel destek tedavisinin uygulanması gerekmektedir. Hipotermide metabolik hız ve oksijen gereksinimi artacağından prematüre yenidoğanın termoregülasyonu sağlanmalı, kan gazı parametrelerinin normal sınırlarda tutulması için solunum destek tedavisi verilmeli, yeterli kalori ve protein verilmesi planlanmalı, doku perfüzyonu değerlendirilerek gerekiyorsa dolaşım desteği sağlanmalı ve pnömonin ayırtililmesi güç olan durumlarda antibiyotik başlanıp kültür sonuçlarına göre kesilmesi düşünölmelidir (27).

RDS'nin en önemli komplikasyonları; hava kaçağı sendromları, IVK, PDA, BPD, pulmoner hemoraji, sepsis ve ölümdür (23).

2.2.3. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Günümüzde BPD terimi; yenidoğan bebeklerin kronik akciğer hastalığını tanımlarken kullanılmaktadır. BPD term bebeklerde de nadiren görölmekle birlikte, prematürelelikle ilişkili en önemli, morbidite ve mortalitesi yüksek kronik akciğer

hastalığıdır. Yenidoğan alanındaki tüm gelişmelere rağmen BPD prematüre doğumunun en sık görülen uzun dönem komplikasyonlarından birisidir. Bilimsel ve teknolojik gelişmelere paralel olarak giderek daha küçük bebeklerin yaşamaya başlaması BPD sıklığının da artmasına yol açmıştır (29) . BPD sıklığı, 1000-1500 gr arasındaki pretermelerde %10 iken 1000 gr altında olanlarda %40 olarak bildirilmiştir (22).

BPD multifaktöriyel bir hastalıktır. Perinatal-neonatal dönemde gerçekleşen akciğer hasarı sonucu ortaya çıkar. İlk olarak 1960'ların sonlarında tanımlanmıştır. Günümüzde başta minimal ya da hiç solunumsal sorun yaşamamasalar da kronik oksijen bağımlılığı geliştiren “yeni BPD” li bebekler rapor edilmeye başlanmıştır. Önceleri prematüre bebeklerde Respiratuar Distress sendromu (RDS) nedeni ile yüksek basınç ve oksijen stratejileri ile ventile edilmelerini takiben BPD geliştiği gözlenmekte iken, neonatolojideki teknolojik gelişmeler, antenatal steroid tedavi uygulamaları ile surfaktanın kullanıma girmesi ve modern ve daha az travma edici ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD'nin ortaya çıkış şekli değişmiştir. Etkilenen bebeklerin; daha küçük (24-28)' GH'da doğduğu, başlangıçta RDS'lerinin olmadığı, ventilasyon desteği ihtiyacının yok ya da çok az olduğu ancak genellikle birkaç gün süren bu geçici bir iyilik (balayı) dönemi sonrasında bu bebeklerde bakteriyel-viral enfeksiyonlar veya PDA'ya bağlı akciğer ödeminin klinik bulgularının eklenmesi ile akciğer hasarı dolayısıyla yardımcı solunum desteği ihtiyacının giderek arttığı ve daha sonra akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında artma olduğu saptanmıştır. Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO₂) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen bu tablo “yeni BPD” olarak isimlendirilmiştir. Radyolojik bulgular daha hafiftir, yaygın puslu bir görünüm vardır (30, 31).

BPD sıklığını birçok risk faktörü etkilemektedir. Bunlardan en önemli olanı prematürite dolayısıyla da akciğer immatüritesidir. Klasik BPD'de ön planda yüksek oksijen konsantrasyonuna ve mekanik ventilasyona bağılıyken, yeni tanımlanan BPD olguları daha çok düşük doğum ağırlığına, sepsise ve PDA'ya bağlıdır. Uzun süre oksijene maruz kalma alveolar septasyonu, vaskülarizasyonu azaltmakta terminal havayolunun büyüklüğünü arttırmakta, fibrozisi arttırmakta ve akciğer gelişimine

engel olmaktadır (32). Pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi de genellikle artmıştır. Uzayan ventilasyon gereksinimi kısır döngüyle, klinik tablonun daha da ağırlaşmasına neden olmaktadır. Takipne, subkostal çekilmeler, apne ve bradikardi bulgular arasındadır. Özellikle ağır BPD olan hastalarda sağ kalp yetmezliği bulguları da eşlik etmektedir (22).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 2001 yılında düzenlenen çalışmada tanı kriterleri geliştirilmiştir. Buna göre, BPD; en az 28 gün, %21' den yüksek konsantrasyonda oksijen gereksinimi olmasına ek olarak, 32 haftanın altındaki prematürelde postkonsepsiyonel 36. Haftada oksijen bağımlılığının devam etmesi, 32 haftanın üzerindeki prematürelde postnatal 56. günde oksijen bağımlılığının devam etmesi olarak tanımlanmıştır (33). BPD, oksijen ve/veya solunum desteği düzeyine göre hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Bronkopulmoner displazi (BPD) tanı kriterleri

BPD derecesi	Gebelik Yaşı < 32 GH	Gebelik Yaşı ≥ 32 GH
Değerlendirme zamanı: En az 28 gün % 21' den fazla oksijen desteğine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken
Hafif BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) oda havası solunumu yeterlidir	Postnatal 56. güne kadar veya taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) oda havası ile solunum yeterlidir.
Orta BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) % 30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen desteği gereklidir.	Postnatal 56. günde veya taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) %30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen desteği gereklidir
Ağır BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) % 30 ve üzeri konsantrasyonda ve/veya PPV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) %30 konsantrasyondan daha yüksek düzeylerde ve/veya PPV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi, **NCPAP:** Nazal CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), **PPV:** Positive pressure ventilation

2.2.4. Patent Duktus Arteriozus (PDA)

İntrauterin yaşamda ana pulmoner arter ve inen aorta arasındaki bağlantıyı sağlayan duktus arteriozus; fetal dolaşımın bir komponentidir. İntrauterin dönemde fetusun yaşaması için duktus arteriozusun açık kalmasını sağlayacak vazodilatatörler salgılanır. Prostaglandin E2 en önemli vazodilatatördür (34). İntrauterin dönemde relatif hipoksiye bağlı PaO2 basıncının düşüklüğü ile vazodilatör etkili PGE2 ve NO gibi mediatörler bu dönemde duktus arteriozusun açık kalmasını sağlayan esas faktörlerdir. Fetal hayatta akciğerler devre dışı olduğundan plasenta tarafından gelen oksijenlenmiş kan sağ ventrikülden duktus arteriozus ile inen aortaya geçer. Doğum sonrası ilk saatlerde umbilikal kordun klemplenerek devre dışı bırakılması ve akciğerlerin havalanması ile birlikte, duktus arteriozusun fonksiyonel kapanması ardından da anatomik kapanması gerçekleşir. Fonksiyonel kapanma 4. Güne kadar gerçekleşirken, anatomik kapanmanın gerçekleşmesi birkaç ay sürer. Fakat kapanma çeşitli nedenlerle gerçekleşmez ise patent duktus arteriosus olarak adlandırılır.

Prematürelde, doğum ağırlığı ile PDA arasında ters orantılı bir ilişki vardır. Bir çalışmada DDA'lı yenidoğanlarda duktus açıklığı oranı %30 iken, ADDA'lı yenidoğanlarda bu oran %80 olarak bildirilmiştir (35).

Prematürelde soldan sağa şanta neden olan hemodinamik olarak anlamlı PDA, yenidoğan döneminin önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. PDA, ÇDDA'lı yenidoğanlarda en sık görülen kardiyovasküler sorundur. Prematüre bebeklerde duktusun açık kalması; duktal medial kas dokularının immatüritesine bağlı olarak oksijenle duyarlılığının az oluşu, endojen PGE2 üretim ve vazodilatasyon etkisinin fazla olması gibi birçok faktöre bağlıdır. Fototerapi, sıvı yüklenmesi, teofilin tedavisinin PDA sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir (36). DA 751-1000 gr arası olanlarda %38 oranında, 500-750 gr olanlarda %49 oranında hemodinamik olarak anlamlı kabul edilen PDA olduğu bildirilmiştir (37).

Doğum eyleminin tamamlanmasıyla birlikte alveoller havalandığında pulmoner direnç düşer buna bağlı olarak pulmoner arter basıncı düşer. Böylece pulmoner arter basıncı aortadan düşük hale gelir. Duktus açıklığında soldan sağa sistolo-diyastolik akım oluşur.

PDA'da klinik bulgular şantın genişliği ile ilgilidir:

- Prekordiyal atımın belirgin olması
- Canlı, sıçrayıcı nabız
- Nabız basıncının artması
- Solunum sıkıntısı ve oksijen ihtiyacında artma
- Oskültasyonunda sistolodiyastolik vasıfta devamlı üfürüm
- Kalp yetmezliği bulguları (taşikardi, takipne, siyanoz)
- Büyüme gelişme geriliği
- Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu
- RDS' si düzelen yenidoğanda açıklanamayan apne
- Teledede kardiyomegali
- Vaskülaritede artış ve pulmoner ödem

Klinik bulgular şantın miktarına, dolayısıyla duktus çapına ve pulmoner arter basıncına bağlıdır. Küçük PDA' lar semptom vermeyebilir. Duktus çapı eko ile ölçülebilir. Ana pulmoner arterde oluşan devamlı turbulan akım dopplerle görüntülenebilir (38). Asemptomatik DDA'lı prematürelere PDA tedavisi önerilmemektedir. Hemodinamik olarak anlamlı kabul edilen; en az 2 tane klinik bulgunun olduğu, PDA çapının $>1,4$ mm/kg, sol atrium/aort kökü çapının $>1,4$ olması veya inen aortaya diastolde retrograd akım olan vakalara kapatma tedavisi önerilir. Bu bebekler tedavi edilmediğinde BPD, NEK, IVK ve neonatal mortalite riski artmaktadır (23).

Prematürelere PDA tedavisinde yapılacak ilk şey sıvı kısıtlamasıdır. Prematüre PDA tedavisinde verilen sıvı miktarının azaltılması, diüretik tedavisi ve destek tedavisi verilmesi çoğu zaman sorunu çözer. Yoğun ışık duktus arteriyozusunun açık kalmasını kolaylaştırır. Bu yüzden gereksiz fototerapiden kaçınılması gerekir. Furosemid böbreklerden prostoglandin E₂ salınımını artırır ve duktus arteriyozusunun açıklığı kolaylaştırır. Klortiyazidlerin ise böyle bir etkisi yoktur, diüretik tedavisi için klortiyazidin seçilmesi uygun olacaktır. Bu önlemlerle duktus kapanması sağlanamazsa 3. günden sonra 1.v. ibuprofen veya indometazin 12-24 saat arayla 3 doz verilebilir (39,40). Ibuprofen ve indometazin tedavisi için hastada

trombositopeni ($<50.000/mm^3$), aktif kanama, koagülopati, duktusa bağımlı kalp hastalığı, oligüri ($<1 \text{ ml/kg/saat}$) ve NEK olmamalıdır (41).

2.2.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

NEK, genellikle prematüre bebeklerin enteral beslenmesinin başlanmasından sonra bağırsaklarda gelişen iskemik ve inflamatuvar nekrozdur (42). Mortalitesi yüksek seyreder. İntestinal sistemin kısmi veya tam iskemisinin olduğu bir hastalıktır. En sık terminal ileum tutulur (43). NEK görülme sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Sıklıkla prematüre bebeklerin sorunu olmakla birlikte, NEK %10 oranında term bebeklerde görülmektedir (44). ÇDDA ve/veya 32. GH' nın altındaki yenidoğanlar riskli grubu oluşturur.

Patogenezi net olmamakla birlikte hastalığın etyolojisinde; prematürite, hipoksik iskemik hasara bağlı mezenter iskemisi, umbilikal kateterizasyon, asidoz, hipoksi, hipotermi, hipotansiyon gibi intestinal hasar yapan faktörlere maruziyet ile hipertonic formula mama ve enteral beslenmenin erken ve hızlı başlanması yer alır (45, 46).

NEK' de klinik olarak batın distansiyonu, beslenme intoleransı, gastrik rezidü, safralı kusma, gaitada gizli kanama ve kanlı gaita tespit edilir. NEK' in erken döneminde bulgular neonatal sepsisi taklit edebilir. Başlangıç letarji ve termoregülasyonun bozulması şeklinde olabilir, sonrasında apne, bradikardi gibi kardiyopulmoner sisteme ait bulgular ortaya çıkabilir (47).

Radyolojik olarak direkt grafide; bağırsak anslarında genişleme ve ileus gelişmiş ise hava sıvı seviyesi görülebilir. Pnömotozis intestinalis (bağırsak duvarları arasında gaz görünümü) görülmesi patagonomik bir belirtidir. Patojen bakterilerin ürettiği hidrojen gazı subseroza ve muskularis tabakası arasındadır.

NEK'in en önemli komplikasyonu olan intestinal nekrozis ve perforasyon, ayakta çekilen direkt batın grafisinde diafragma altında serbest havanın görülmesi ile karakterizedir (48).

Labaratuvar tetkiklerinde;

- Metabolik asidoz,
- Hipo-hiperglisemi,
- Lökopeni ya da lökositoz,

- Trombositopeni,
- Elektrolit bozuklukları,
- Gaitada gizli kan pozitifliği,
- C reaktif protein yüksekliği,
- Kan kültürü veya peritoneal sıvı kültüründe üreme olması (%10-30 hastada) görülebilir(49).

Tablo 5' de NEK'in klinik evrenmesi görülmektedir.

Tablo 5. NEK' in klinik evrenmesi (Modifiye Bell kriterleri)

	Sistemik bulgular	İntestinal bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji.	Rezidü, hafif distansiyon, kusma, gaitada gizli kan pozitifliği	Normal veya hafif barsaklarda dilatasyon.	Gastrik dekompresyon, Antibiyotik (3 gün)
Evre IB (NEK şüphesi)	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji.	Rezidü, hafif distansiyon, kusma, Gaitada belirgin kırmızı kan	Normal veya hafif barsaklarda dilatasyon.	Gastrik dekompresyon, Antibiyotik (3 gün)
Evre IIA Kesin (Hafif Derecede) NEK	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji.	Rezidü, hafif distansiyon, gaitada gizli kan pozitifliği Barsak sesleri almamaz, abdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis.	Gastrik dekompresyon, antibiyotik (7-10 gün)
Evre IIB Kesin (Orta Derecede) NEK	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji, metabolik asidoz, hafif trombositopeni	Belirgin rezidü, Bağırsak sesleri alınmaz abdominal hassasiyet, abdominal sellülit, sağ-alt kadranda kitle	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis portal vende gaz, asit +/-	Gastrik dekompresyon, antibiyotik (14 gün) asidoz için bikarbonat
Evre IIIA İleri (Ağır Derecede) NEK Bağırsak sağlam	IIB deki bulgulara ek, hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz, DiK, nütropeni.	Bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal sellülit, sağ-alt kadranda kitle, peritonit	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis portal vende gaz, asit	Gastrik dekompresyon, antibiyotik (14 gün) asidoz için bikarbonat, sıvı desteği, inotropik ajanlar
Evre IIIB İleri (Ağır Derecede) NEK Bağırsak perforde	IIB deki bulgulara ek, hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz, DiK, nütropeni.	Bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal sellülit, sağ-alt kadranda kitle, peritonit	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis, portal vende gaz, belirgin asit, pnömoperitoneum	Gastrik dekompresyon, antibiyotik (14 gün) asidoz için bikarbonat, sıvı desteği, inotropik ajanlar cerrahi tedavi

NEK' de görülebilecek başlıca komplikasyonlar; apse, fistül, terminal ileumun tutulmasına bağlı malabsorpsiyon, perforasyon ve cerrahi müdahaleye sekonder

gelişen striktür ve kısa bağırsak sendromudur (43). NEK' de cerrahi endikasyonlar; abdominal kitle, karın duvarında eritem, portal vende gaz ve perforasyondur (48).

2.3. Prematüre Retinopatisi (PR)

Prematüre Retinopatisi, prematüre yenidoğanlarda vaskülarizasyonunu tamamlamamış retinada, damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi net olarak bilinmeyen gelişimsel damar bozukluğudur (50). GH ve DA azaldıkça prematüre retinopatisi sıklığı artmaktadır. Yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak daha düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artmasıyla birlikte körlüğe kadar ilerleyebilen PR'nin daha sık olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. PR günümüzde gelişmekte olan ülkelerde önlenebilir körlüğün en önemli nedenidir (51). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre 2020 yılında PR yüksek ve orta gelirli ülkelerde önlenebilir körlüğün en önemli nedeni olacaktır (9).

İlk kez 1942 yılında Terry tarafından prematüre bebeklerde lensin arkasında fibroblastik bir kitle fark edilmiş ve retrolental fibroplazi olarak adlandırılmıştır (2). İlerleyen yıllarda bunun neovaskülarizasyon ve buna sekonder komplikasyonlarla kendini gösteren retinanın vazoproliferasyon bozukluğu olduğu anlaşılmıştır (52). Prematüre retinopatisinin gelişiminde pek çok etiyolojik faktör düşünülmüşse de en iyi bilinen risk faktörleri DA ve GH'nin düşük olmasıdır. Özellikle 1000 gramın altında ve 28. gestasyonel haftadan erken doğan bebeklerde retinopati sıklığının belirgin olarak arttığı bilinmektedir (53, 54).

2.3.1. Prematüre Retinopatisinin Patogenezi

2.3.1.1. Normal retinal vasküler gelişim:

Retinal vasküler gelişimin doğal seyri PR'nin patogenezinin anlaşılmasında önemlidir. Yaklaşık 16. GH'dan önce retinada damarlanma yoktur. Bu dönemde gelişen lens ve ön segmenti hyaloid arter besler. Retina angiogenesis öncesi astrositlerle doludur, angiogenesis optik diskteki hyaloid arterden başlar (55). Angiogenesis önceden oluşan damarlardan yeni damar oluşumuyla ortalama 16-17. gebelik haftasında başlar. Retinal kan damarları optik diskten çıkar ve perifere doğru

gelişir. Damarlanma nasal oro serrataya 36. gebelik haftasında temporal oro serrataya 40. gebelik haftasında ulaşır. Bu nedenle prematüre yenidoğanlarda doğumda retina tam vaskülarize olmayıp GH'na göre genişliği değişen periferik avasküler alan mevcuttur. Vaskülarizasyonun tamamlanması postmenstrüel 48-52. haftaya kadar uzayabilir.

2.3.1.2. Prematüre retinopatisinde retinal vasküler gelişim:

PR' un patogenezi iki aşamalıdır. Ashton ve ark (1954) yaptığı çalışmalarda doğumun gerçekleşmesiyle birlikte oda havasında solunumun başlamasıyla birlikte maruz kalınan oksijenin vazo-obliterasyon ve vasoproliferasyona neden olduğunu gösterdiler (56). Bu çalışmalar PR' nin iki fazlı hipotezine öncülük etmiştir.

Faz 1 ya da vazo-obliterasyon fazı: Prematüre doğumda intrauterin ortamdan extrauterin ortama geçişle birlikte PaO₂' nin 30-35 mm Hg' den 55-80 mm Hg' ye yükselmesi ve plasental ve maternal büyüme faktörlerinin düzeyi düşmeye başlar. Bu faz sırasında RDS' nin tedavisi için gerekli olan oksijen desteğine maruz kalmak, erken doğum ve yetersiz beslenmeden dolayı zaten riske giren retinal büyüme faktörleri ayrıca baskılar. Bu durum retinal damarların gelişiminin gerilemesine ve durmasına ya da vazo-obliterasyona neden olur (57).

Faz 2 ya da vasoproliferasyon fazı: Yaklaşık olarak 32-34. Gebelik haftasında başlar. Bebek olgunlaştıkça, avasküler retina metabolik olarak aktif hale gelir ve neovaskularizasyon başlar. PR' nin bu 2. fazı hipoksi tarafından yönlendirilen ve vitreus içine anormal vasküler aşırı çoğalmaya yol açan VEGF ve IGF-1' in upregülasyonuna takiben vasküler-avasküler retina sınırında neovaskularizasyona neden olur. Yeni oluşan damarlar retina içinde kümelenme yapabilir ve hızla kalınlaşan ridge (sırt) dokusu oluşabilir. Retinal hemoraji, retinal damarlarda kıvrılma, genişleme ve retina dekolmanına neden olabilir (58). IGF-1 normal retinal vasküler gelişimi VEGF' den hem bağımsız olarak hem de VEGF artırarak etkiler. PR' da IGF-1 in olası rolü birçok preterm bebekte çalışılmıştır. Bu çalışmalarda IGF-1 in azalan serum konsantrasyonu ile PR' nin gelişmesinin ilişkisi gösterilmiştir (59-61).

Ashton ve ark' nın (1954) yaptığı çalışmalara ek olarak; kronik akciğer hastalığı olan prematüre bebekler oksijen saturasyonlarında sayısız değişikliğe ve

apne ataklarına maruz kalabildikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (62, 63). PaO2 basıncında büyük dalgalanma görünen infantlar PR gelişmesi için daha büyük risk altındadır (64). Bu infantlarda destek oksijen tedavisi veya faz 1 sırasında aralıklı hipoksi oluşabilir, bu durum faz 2 sırasında sonuçları daha da kötüleştirir. Gerçekten, prematür apnesini modelleyen ratlarda hiperoksi sırasında oluşan kısa hipoksi epizodlarının retinopati sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (65, 66). Dalgalanma gösteren oksijen modeli aynı zamanda vitreöz sıvısının ve retinal VEGF'in yüksek düzeyleriyle uyumlu olarak intravitreal neovaskülarizasyonun insidansının artmasına neden olduğu gösterilmiştir (67, 68).

2.3.2. Fotoreseptör gelişimi

PR şiddeti ile rod fotoreseptör hasarı arasında ilişki olmakla birlikte neden sonuç ilişkisi net değildir (69). Retinal hassasiyet ve retinal duyarlılığın 30-32 gebelik haftaları arasında elektoretinografi ile değerlendirildiği gözleme dayalı çalışmada PR gelişen ve PR gelişmeyen prematüre bebekler karşılaştırıldığında, PR gelişen vakalardaki rod fotoreseptör gelişiminin değişime uğradığı, tedavi gerektiren ileri evre PR gelişiminin rod fotoreseptör hücrelerinin duyarlılığını azalttığı tespit edilmiştir (69, 70).

2.4. Prematüre Retinopatisinin Epidemiyolojisi

Prematüre retinopatisi dünyada çok sayıda preterm bebeği etkilemektedir. Gelişmiş ülkelerde PR ağırlıklı olarak 28. haftanın altında doğan prematürelerin sorunuyken, gelişmekte olan ülkelerde 34. haftaya kadar ağır PR geliştiği bildirilmektedir. Hem sıklığı hem evresi GH ve DA azaldıkça artar.

Tek merkezli, 1989-1997 tarihleri arasında 37 GH'nın altında doğan 951 preterm bebekle yapılan bir çalışmada bebeklerin %21'nde herhangi bir evrede PR, %5'nde ileri evre (evre 3 ve üzeri) PR geliştiği tespit edilmiştir (71). Aynı çalışmada 32 GH'nın üzerinde doğan hiçbir bebekte PR gelişmediği, 28 GH'nın üzerinde doğan hiçbir bebekte ise cerrahi müdahale gereken PR gelişmediği tespit edilmiştir (71).

Avustralya ve Yeni Zellanda merkezli yapılan bir çalışmada GH azaldıkça ileri evre PR sıklığının arttığı gösterilmiştir, <32 GH olan prematürelere ileri evre PR sıklığı toplamda %10 iken; 27-32 GH arasında olanlarda %3, 24-27 GH arasında olanlarda %34 olarak tespit edilmiştir (72).

A.B.D.' de 2000-2002 yılları arasında DA <1251 gr olan prematürelere yapılan çok merkezli bir çalışmada toplam PR sıklığı %68, ileri evre PR sıklığı %36 olarak bulunmuştur (73). Aynı çalışmada ≥ 32 GH olanlarda PR sıklığı %8, 27-31 GH' da olanlarda %19, <27 GH' da olanlarda %43 olarak tespit edilmiştir (74).

Yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde ≥ 32 GH haftasında doğan bebeklerde PR riskinin olmadığı, >28 GH' da doğan bebeklerde ise tedavi gerektiren ileri evre PR vakasının olmadığı PR'nin gelişmiş ülkeler için daha prematüre bebeklerin sorunu olduğu gösterilmiştir (73). Kaynakların kısıtlılığı olduğu gelişmemiş ülkelerde tedavi gerektiren ileri evre PR vakalarının sıklığı daha fazla olabilirken, PR gelişebilen bebeklerin GH'sı da daha yüksek olabilir. Yapılan bir çalışmada tedavi gerektiren ciddi PR vakalarının ortalama DA'lığı gelişmiş ülkelerde 750 gr iken, gelişmekte olan ülkelerde ortalama DA'lığı 900 gr olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde tedavi gerektiren ciddi PR vakalarının GH'sı 25 hafta iken, gelişmekte olan ülkelerde GH'sı 26-33,5 hafta olarak tespit edilmiştir (1).

Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %8,2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada GH' sı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde PR sıklığı %13,3, tedavi gerektiren ileri evre PR binde 4 olarak tespit edilmiştir. GH' sı 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, DA >1500 gr olan 41 bebekte ve DA>2000 gr olan 3 bebekte ileri evre PR bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları; ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve GH daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre PR geliştiğini göstermiştir (53).

2.5. Prematüre Retinopatisinin Gelişiminde Risk Faktörleri

Prematüre retinopatisinin gelişiminde pek çok etiyolojik faktör rol oynamaktadır. En önemli risk faktörü DA ve GH'nın düşük olmasıdır. Özellikle 1000 gramın altında ve 28. GH'sından erken doğan bebeklerde retinopati sıklığının belirgin olarak arttığı bilinmektedir. Bunların dışında PR gelişimi riskini artıran

birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bilinen en önemli risk faktörleri; 1 haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi, surfaktan tedavisi, oksijen desteğinin süresi ve konsantrasyonu, hemodinamik olarak anlamlı kardiyorespiratuar problemler, transfüzyonu sayısı, düşük kalori alımı, ağır hastalıklara mazuriyet, hiperglisemi ve insülin tedavisidir. Bu faktörlerin PR artışı ile ilişkisi tek tek gösterilmiştir (13-16, 53, 54, 58, 75). Diğer muhtemel risk faktörleri arasında, sepsis, sistemik fungal enfeksiyon, kan gazı ölçümlerinde dalgalanmalar, bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), prematüre anemisi için erken eritropoetin tedavisi sayılabilir (76-78).

Anne sütü ile beslenmenin PR gelişiminde koruyucu etkisi gösterilmiştir (78, 79). Ayrıca trizomi 21 olan bebekler diğerlerine göre daha düşük PR riskine sahiptir (80).

2.5.1. Doğum Ağırlığı ve Gebelik Haftası

Doğum ağırlığı ve Gebelik haftası azaldıkça PR gelişme riski artmaktadır. CRYO-PR (Cryotherapy for retinopathy of prematurity) grubunun yaptığı çok merkezli çalışma sonucunda eşik hastalık (threshold) gelişmesi için bağımsız risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşının küçük olması, çoğul gebelik ve beyaz ırk olarak saptanmıştır (81, 82). CRYO-PR çalışma grubu verilerine göre; DA 1000-1250 gr arasında olan bebeklerin %47'sinde, DA 750 gr'dan küçük olan bebeklerin %90'ında çeşitli derecelerde PR saptandığı bildirilmiştir (82). Benzer sonuçlar gebelik haftası için de geçerlidir; 28. GH'sından erken doğan bebeklerin %83'ünde, <31 hafta olanlarda ise %30 PR saptandığı bildirilmiştir (82). Başka bir çalışmada 28. gebelik haftasından erken doğan bebeklerin % 44 ünde, < 32 gebelik haftasında olanlarda %21, 35-36. gebelik haftasında olanlarda ise % 6 olarak tespit edilmiştir (83).

2.5.2. Oksijen Desteği ve Süresi

PR gelişimi için temel risk faktörlerinden birisi oksijen tedavisi ve süresidir. Retina vaskularizasyonu tamamlanmamış prematüre bebeğin doğumu ile birlikte yüksek oksijene maruz kalması retina vaskularizasyonunun gelişimini bozar. Küvez içi serbest oksijen, hood ile oksijen, CPAP ve invaziv mekanik ventilasyon (MV) yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uygulanan farklı oksijen tedavi yöntemleridir.

Arteriel oksijen basıncının yüksekliğide PR riskini artmasına katkıda bulunur. Ancak preterm bebeklerde hedef oksijen saturasyonunu belirlerken göz önünde tutulması gereken tek etken PR gelişim riski değildir. PR patogeneziyle ilgili 28. gebelik haftasından küçük olan prematürelerin, ek oksijen ihtiyaçları devam ettiği sürece, doğumdan 36-40. gebelik haftasına kadar oksijen saturasyonlarının hangi aralıkta tutulması gerektiğine yönelik kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır (84, 85). Çok merkezli SUPPORT grubunun çalışmasında düşük oksijen saturasyonları hedeflenen grubun ciddi PR oranı azalmakla birlikte mortalitesinin arttığı gösterilmiştir (86). BOOST II (Benefits of Oxygen saturation Targeting Trial) grubunun 2013 yılında tamamlanan çalışmasında düşük (%88-92) ve yüksek (%85-95) oksijen saturasyonu alan gruplar arasında majör nörolojik hastalık insidansı ve mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (87). STOP-PR grubu tarafından eşik öncesi (pre-threshold) PR tanısı alan 649 pretermle yapılan çalışmada, eşik öncesi PR olanlara ek oksijen desteği eşik hastalığa ilerlemenin artıp artmadığı ve tedavi gerekliliği izlenmiştir. Oksijen saturasyonu düşük (%89-94) ve yüksek (%96-99) olan iki grup oluşturulmuştur. Toplamda eşik hastalığa ilerleme ve tedavi gerekliliği anlamlı olarak değişmemiştir. Fakat yüksek oksijen alan grupta daha fazla akciğer problemi olduğu gözlenmiştir (84).

Yenidoğanın sürekli oksijen saturasyonunun monitorizasyonun sağlanması böylelikle hedef oksijenin kısıtlanarak %90-95 düzeylerinde tutulması, hiperoksiden ve oksijen saturasyonunun dalgalanmasından kaçınma PR gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerdir.

2.5.3. Transfüzyon

Kan değişimi ve transfüzyonu sırasında kullanılan kanların daha çok Hb A yapısında hemoglobin içermesi ve Hb A'nın Hb F'e göre oksijene afinitesinin daha düşük olması nedeniyle dokulara daha yüksek oranda oksijen gitmekte ve göreceli olarak hiperoksi oluşturarak retinal damarlarda vaskülarizasyonu bozarak PR gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (88). Kan bankalarındaki eritrositler kısa ömürlüdür ve kullanım sonrası yıkıldıklarında içerdikleri demir depolanır. Bu demir birikimine yol açarak PR gelişimini kolaylaştırabilir. Serbest demirden korunma transferrin ile sağlanır, fakat prematürelde bu proteinin düzeyi de çok düşüktür. Yapılan bir çalışmada 1000 gr altındaki prematüre bebeklerde fazla eritrosit transfüzyonunun serum demiri ve transferrin saturasyonunda artışa neden olarak GH ve oksijen tedavisinden bağımsız olarak PR riskini arttırdığı gösterilmiştir (89).

2.5.4. Sürfaktan Tedavisi

Sürfaktan tedavisi ile 1000 gramın altında olan pretermelerin mortalitesi belirgin oranda azalmıştır. Repka ve ark'nın yaptığı çalışmada sürfaktan tedavisinin PR sıklığını arttırmadığı gösterilmiştir (90). Diğer yandan çok küçük prematür bebeklerin yaşam şansının artmasının PR sıklığını arttırdığı, fakat uygun tarama ve tedavi protokolleri sayesinde görme kaybının çok azaldığı ileri sürülmektedir (91). Sıklık oranı değişmese de mortalitenin azalması ile PR'den etkilenen toplam hasta sayısında artış olmaktadır.

2.5.5. Sistemik Mantar Enfeksiyonu

Sistemik mantar enfeksiyonu PR'nin gidişatını kötüleştirebilir. Yapılan bir çalışmada kandidemisi olan hasta bebeklerin tedavi gerektiren ileri evre PR gelişme ve cerrahi müdahale gerektirme açısından kandidemisi olmayan bebeklere göre daha riskli oldukları gösterilmiştir. Aynı zamanda kandidemi lazer fotokoagülasyonun kötü sonuçları ile de ilişkili bulunmuştur (92).

2.5.6. Intraventriküler ve Periventriküler Kanama (IVH)

İleri evre intraventriküler hemoraji (İVH) ve periventriküler lökomalazi ile PR arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişkinin retinanın merkezi sinir

sisteminin bazı bölgeleri ile benzer vasküler sistemine sahip olması ve nöral doku yapısında olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Preterm bebeklerde dolaşım regülasyonundaki bozukluklar hem merkezi sinir sisteminin hem de retina dokusunun zedelenmesine neden olmaktadır (93). Watts ve ark. yaptıkları çalışmada prematüre bebeklerde İVK insidansını %30 ile %43 arasında tespit etmişlerdir ve İVK varlığını PR için bir risk faktörü olarak tespit etmişlerdir (94). Papile ve ark. 1500 gr altı preterm bebeklerle yaptıkları çalışmada IVH evre 3, 4 ve periventriküler lökomalazi ile PR'un şiddeti arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (95). Benzer bir bulgu Hungerford ve ark. tarafından yapılan çalışmada da tespit edilmiştir (96).

2.5.7. Antenatal Steroid Uygulaması

Antenatal steroid kullanımının hem PR sıklığını hem de PR şiddetini belirgin olarak azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Antenatal steroidin retinal damarların matürasyonunu hızlandırarak etki yaptığı ileri sürülmüştür (97,98). Buna karşın meta analiz çalışmanın sonuçlarında erken kortikosteroid uygulaması ile PR şiddetinde bir farklılık olmadığı, geç kortikosteroid uygulamasının ise PR şiddetini arttırdığı gösterilmiştir (99).

2.5.8. Işık Etkisi

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki ortam ışığının PR gelişimi üzerine etkisi tartışmalıdır. Pheleps ve ark. 1000 gr altı yenidoğanlarla yaptıkları çalışmada fazla ortam ışığının PR gelişimini kolaylaştırdığını ileri sürmüşlerdir (100). Başka bir çalışmada Reynold ve ark. ortam ışığının PR gelişimi üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (101). Çok merkezli olarak yürütülen LIGHT-PR çalışmasında ışığın PR üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (102).

2.5.9. Patent Duktus Arteriozus ve İndometazin

PDA için profilaktik indometazin verilmesinin PR gelişimini etkilemediği gösterilmiştir (103). Gonzalez ve ark. yaptıkları bir çalışmada PDA' nın PR gelişimine etkisi olmadığı gösterilmiştir (104).

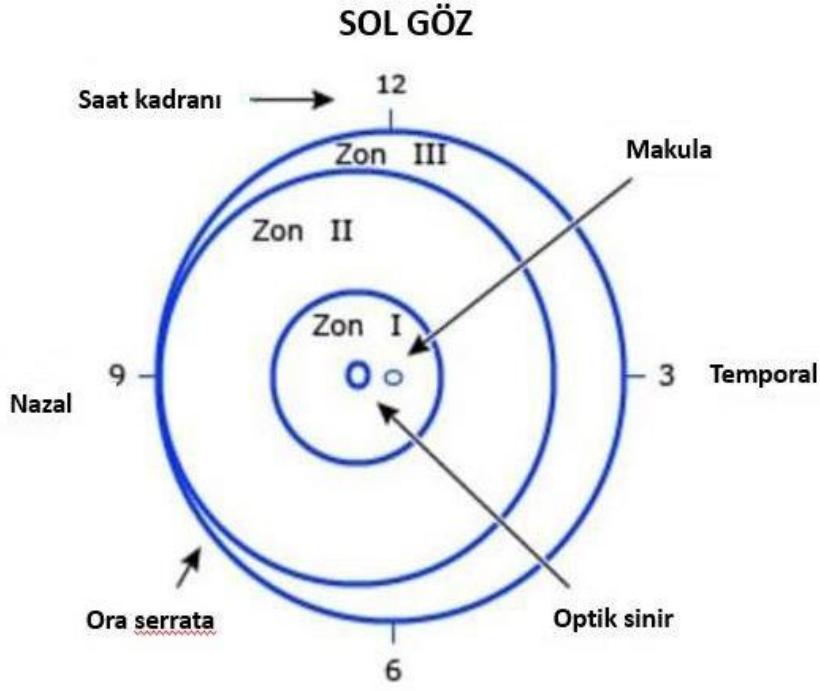
2.5.10. Diğer Faktörler

Yapılan bir çalışmada erkek cinsiyet PR için risk faktörü olarak tespit edilmiştir (76). İUGR ile PR arasında ilişki olup olmadığı konusunda farklı sonuçlar olan çalışmalar mevcut olup altta yatan nedene bağlı olarak ilişki olabileceği öne sürülmüştür (71,105). Resüsitasyon ihtiyacı olan ve düşük APGAR skorlu doğan pretermelerde PR riski artmaktadır (106). Yapılan bir çalışmada BPD ve NEK'in PR için anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiş, aynı çalışmada annenin gebelikte ilaç kullanımı, annede hipertansiyon olması, annede diyabet olması, annenin gebelikte sigara kullanması ve çoğul gebeliğin PR gelişimini kolaylaştıran faktörler olarak tespit edilmiştir (76).

2.6. Prematüre Retinopatisinin Sınıflandırılması

PR sınıflandırılması; Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırılması, ICPR'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yapılmaktadır (51). PR'nin sınıflandırılmasında ortak bir dil kullanmayı amaçlayarak ilki 1984 yılında yayımlanmış ve en son 2005 yılında revize edilmiştir. Hastalığın lokalizasyonu, yayılımı, evresi, damarsal bulgular ve artı hastalık olup olmaması sınıflandırmanın ana unsurlarıdır.

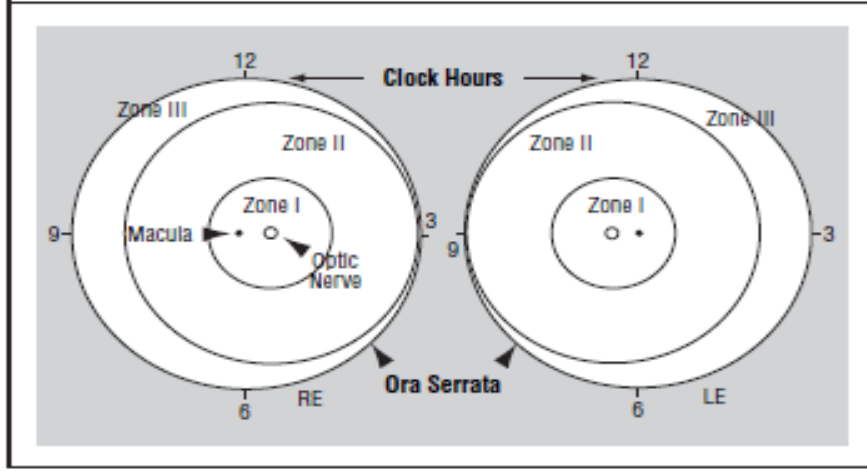
Hastalığın Lokasyonu (Zon): Hastalığın yerleşim lokalizasyonunu belirtmek için retina, optik sinirin merkez olduğu 3 farklı bölgeye ayrılmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Retinanın zonları (ICROP 1984)

- Zon1: Göz arka kutbununun santral zonudur. Yarıçapı optik sinir makula arasındaki mesafenin iki katı olan dairesel alan
- Zon 2: Yarıçapı optik sinir nazal ora serrata arasındaki mesafe kadar olan dairesel alan
- Zon 3: Temporal alandaki hilal şeklinde bölge

Hastalığın Yayılımı: Retina yüzeyi, saat kadranı gibi 30 derecelik bölmelere ayrılır (107). Gözlemcinin her bir göze bakarken hastalığın yayılımı hakkında tam bir yer söylemesini sağlar. Örneğin; saat 3 pozisyonunda sağ gözde nazal tarafta, sol gözde temporal tarafta veya saat 9 pozisyonunda sağ gözde temporal tarafta ve sağ gözde nasal tarafta gibi tam bir yayılım söylenmesini sağlar (Şekil 2). Bölümler arasındaki sınırlar saat kadranındaki pozisyonlar gibidir, yani saat 12 pozisyonunda demek yayılımın saat kadranındaki 12 ile 1 arasındaki aralıkta olduğunu ifade eder.

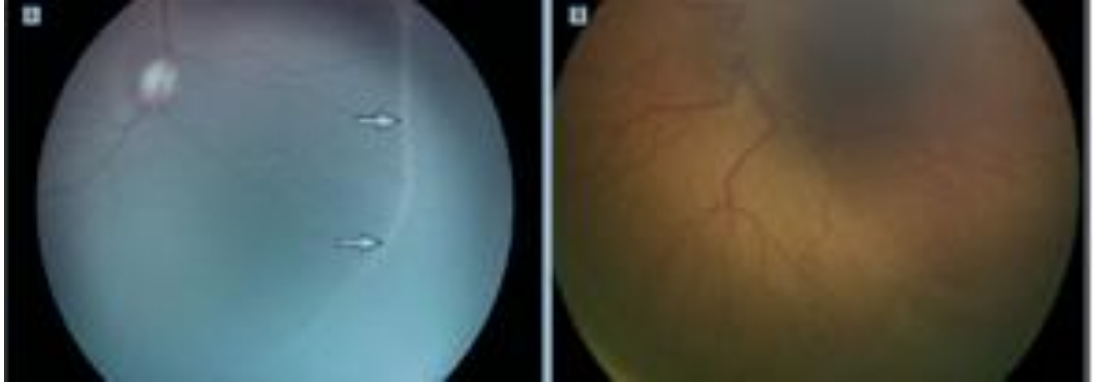


Şekil 2: PR'nin yayılımını ve lokalizasyonunu tarifleyen saat kadranı (1984 yılı Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırılmasından uyarlanmıştır).

Hastalığın Evrelendirilmesi (Vasküler Proliferasyon Derecesi):

Hastalık retinadan vitreusa doğru olan vasküler proliferasyon derecesine göre evrelere (stage) ayrılmaktadır.

Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı (Resim 1).



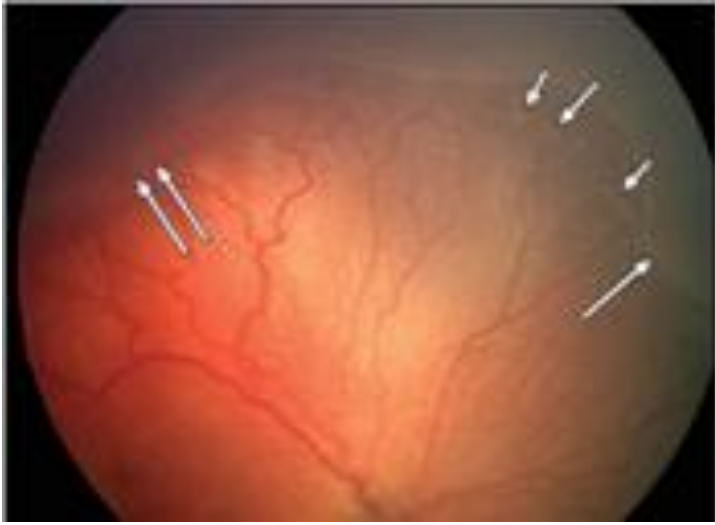
Resim 1. A: Evre 1 PR' ta vasküler ve avasküler retina arasındaki demarkasyon hattına ait görünüm (Oklar) B: Normal fundus görüntüsü

Evre 2: Sırt (ridge), yüzeyden kabarık yapının olduğu evredir. Evre 1'de oluşan demarkasyon hattından başlar, yükseklik ve genişlik kazanır, retina yüzeyinde uzanır. Kenarı pembe veya beyaz olabilir, damarlar kenara girmek için retina yüzeyinden ayrılabilir (Resim 2). Neovaskülarizasyonla oluşan küçük yeni damar

yumakları kalkık kenar gerisinde yerleşebilir ve buna patlamış mısır (popcorn) lezyonları görünümü denir fakat bunlar kenara yapışık değildirler. (Resim 3)



Resim 2. Evre 2 PR, sırt (ridge) oluşumu.



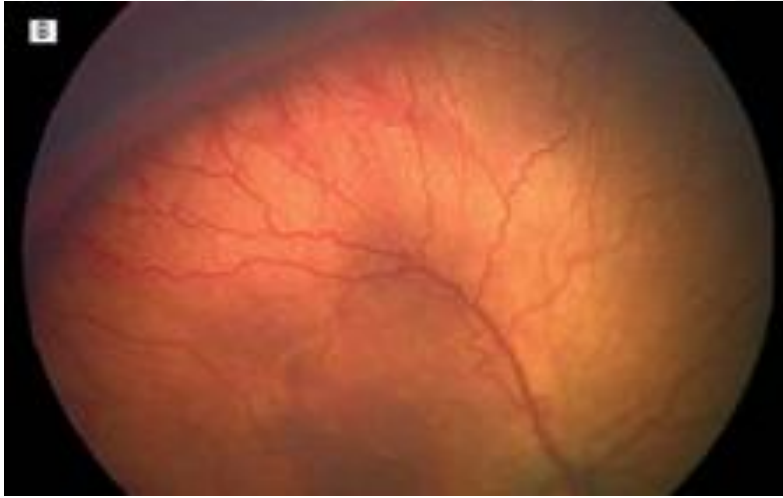
Resim 3. Evre-2 PR' de vasküler ve avasküler retina arasında sırt (ridge) oluşumu (Tekli uzun ok), küçük yeni damar yumaklarının retina yüzeyinde oluşturduğu patlamış mısır (popcorn) görüntüsü (Küçük oklar)

Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonun başladığı ya da sırttan vitreus içine uzanan neovaskülarizasyonun olduğu evredir. Evre 2 de oluşan sırt (ridge) yüzeyinde proliferasyon arttıkça kenar yüzeyinde pürüklü bir görünüm yaratır (Resim 4). Retina yüzeyinden kalkık retinal damarların varlığı tek başına retina dekolmanı oluşturmaz, fakat vitreus traksiyonu varlığını gösterir. Evre 3'ün

şiddeti; vitreusa uzanan ekstraretinal fibrovasküler dokuya göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3' e ayrılır. (Resim 4, 5, 6.)



Resim 4. Evre 3 PR (hafif şiddette); sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonun başladığı ya da sırttan vitreus içine uzanan neovaskülerizasyonun olduğu evredir.



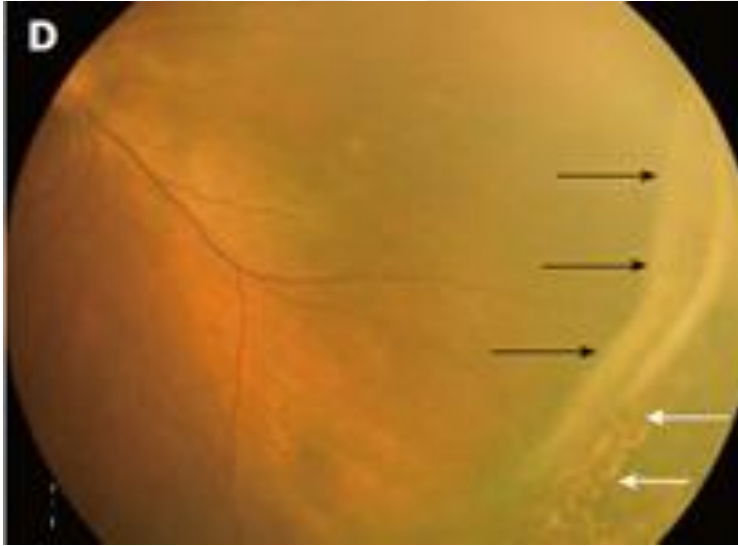
Resim 5. Orta şiddette evre 3 PR: Sırtın (Ridge) arkasında parmak şeklinde uzanan fibrovasküler proliferasyon. Arka polde oluşan bu neovaskülerizasyon artmış kıvrılma ve genişleme gösterir.



Resim 6. Şiddetli evre 3 PR: Vitreus içine doğru baskın olarak fibroblastik proliferasyon oluşmuştur.

Evre 4 (Parsiyel Retina Dekolmanı): Bu evre ekstrafoveal (Evre 4A) ve foveal (Evre 4B) parsiyel retina dekolmanı olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Evre 4A: Parsiyel retina dekolmanı (makula tutulumu yok) (Resim 7) foveayı tutmadığı için prognoz Evre 4B ve Evre 5 göre daha iyidir.



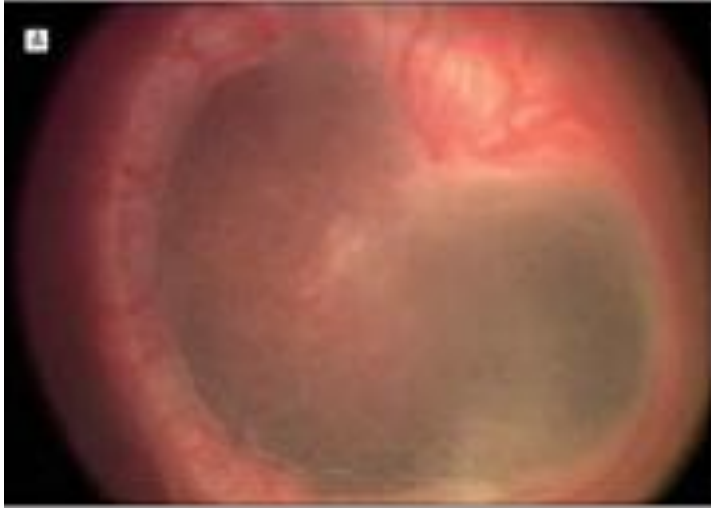
Resim 7. Evre 4A PR: Sol göze ait foveayı içermeyen parsiyel retina dekolmanı (siyah oklar), Lazer tedavisi sonrası oluşan skarlar (beyaz oklar)

Evre 4B: Parsiyel retina dekolmanı (makula tutulumu var) foveayı tutan dekolman gelişmiştir, fovea tutulumu olduğu için prognoz kötüdür. (Resim 8)



Resim 8. Evre 4B PR: Sağ göze ait foveayı da içine alan parsiyel retina dekolmanına ait fundus resmi (Siyah oklar). Optik disk beyaz okun ucunda gösteriliyor.

Evre 5 (Total retina dekolmanı): Genellikle traksiyonel retina dekolmanı olur, dekolman eksudatif de olabilir (Resim 9).



Resim 9. Evre 5 PR: Total retina dekolmanını

Artı (Plus) Hastalık: Retinanın arka kutbundaki venlerde dilatasyon olması ve arteriollerde kıvrımlanmanın artması olarak tanımlanmaktadır (Resim 10) Artı hastalığın varlığı PR'un ağırlığının bir göstergesidir ve vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonlarında azalma ile birlikte olabilir.



Resim 10.Plus hastalık

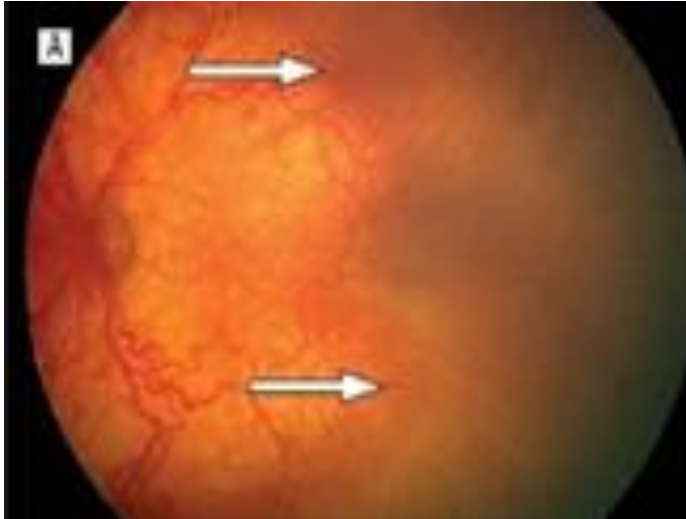
Artı Öncesi (Pre-plus) hastalık: Posteriorretina damarlarındanormalden daha fazla kıvrımlanma ve dilatasyonun olması fakat artı hastalık demek için yetersiz düzeyde dilate ve kıvrılmış damar yapısını tanımlamaktadır. (Resim 11)



Resim 11. Artı Öncesi (Pre-plus) hastalık

Agresif Posterior PR (APPR): Sık görülmeyen, hızlı ilerleyen şiddetli bir PR formudur. Tedavi edilmediğinde sıklıkla evre 5 PR'a ilerlemektedir. Bu hızlı ilerleyen retinopati önceden 'Rush hastalığı' olarak adlandırılmaktaydı (108). APPR'un özelliği; posterior yerleşim göstermesi, artı hastalığının olması ve kabarıklığın (ridge) olmamasıdır (Resim 12). APPR sıklıkla Zon I'de oluşur fakat posterior zon II'de de oluşabilir. APPR' un gelişiminin erken dönemlerinde periferik alandaki hastalık ile orantısız düzeyde tüm 4 kadranda arka pol damarlarda plus hastalıkla uyumlu olarak genişleme ve kıvrılma artışı görülür. Tüm arka kutup damarlarında periferik retinopatiyle orantısız bir genişleme ve kıvrım artışı görülür. Bu önemli genişleme ve kıvrım artışından dolayı arteriol ve venül ayırımı zorlaşmaktadır. Vasküler ve avasküler retina birleşim yerinde kanamalar olabilir.

APPR' un önemli başka bir özelliği ise klasik olarak izlenen evre 1'den 3'e ilerleme yolunu takip etmemesidir (109). Vasküler ve avasküler retina birleşim yerinde düz neovaskülarizasyon olabilmekte ve yüzeyden kabarık (ridge) olmadığı için az deneyimli gözlemciler tarafından tanı atlanabilmektedir. APPR tanısı konulduğunda vasküler proliferasyon evreleri açısından bir sınıflamaya tabi tutulmadan mümkün olan en kısa zamanda tedaviye başlanmalıdır.



Resim 12. APROP' a ait bir fotoğraf; posterior yerleşim, artı hastalık ve vasküler-avasküler retina arasında kabarıklığın olmadığı görülüyor (Oklar)

2.7. Prematüre Retinopatisinin Tanı ve Taraması

Değerlendirme ve muayene: Tam tarama değerlendirmesi yenidoğan PR konusunda uzman bir oftalmolojist tarafından gerçekleştirilen kapsamlı bir göz muayenesini kapsar (5) . Vitreus ve retinanın görülebilmesi için 10-15 dakika ara ile 3 kez birer damla %2,5' luk fenilefrin ve %0,5'lik tropikamid damlatılarak pupilla genişletilir. Hem göz muayenesi hem de kullanılan damlaların içerikleri bebekte bradikardi, kardiyak aritmi gibi sistemik sorunlara yol açabilir (110).

Tarama kriterleri ve tarama programları: Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin (AAO) 2013 önerilerinde; DA: ≤ 1500 gr olan veya GH<30 hafta tüm bebeklerle, DA: 1500-2000 arasında olup ya da GH ≥ 30 hafta olup klinik durumları yenidoğan uzmanını değerlendirmesine göre PR riski olabileceği düşünülen tüm bebeklerin taranması öneriliyor (5).

Türk nonatoloji derneği, Türkiye koşullarında ve ulusal çalışmalar ışığında GH seçiminin AAP ve AAO nun 2006 yılı önerilerinde olduğu gibi ≤ 32 hafta doğan tüm bebeklerin taranması önermektedir(111).

DA ≤ 1250 gr, GH<31 hafta olan bebeklerde yapılmış iki büyük randomize çalışmanın sonucunda, 31 hafta PMA ya da 4 hafta postnatal yaştan önce kötü sonuçlanan PR görülmemiştir(101, 112). Ancak zamanlama hatası olasılığını hesaba katılarak tarama 30. gebelik haftasında başlatılması önerilir.

Hastaların tarama programı, ilk tarama zamanı gebelik haftasına göre 22-26 hafta doğan bebekler için PMA 30-31 hafta, ≥ 27 hafa doğan bebeklere ise 4. Hafta kronolojik yaşta başlatılmalıdır (Tablo 6) (113).

Tablo: 6. Gebelik haftası ve ilk PR muayene zamanı

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

* GY 25 hafta altında bebeklerde PM 31 hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.
** GY 32 hafta üzerinde olan bebeklerde ilk muayene PN 4 hafta tamamlandığında yapılır.¹⁵

Telemedicine tarama: Bu sistem dijital retinal görüntüler oluşturmak için geniş açılı okular dijital kamera ile retinal fundus fotoğraflarının çekilmesini kapsar. Görüntüler yorumlanmak üzere başka bir merkeze gönderilir. Bu yöntem göz uzmanı olmayan uzak yerlerde tarama programının aksatılmaması amacı ile kullanılabilir(114, 115).

Dijital retinal fotoğraflama klinik olarak önemli PR'un tesbitinde yüksek doğruluğa sahiptir. Dijital retinal fotoğraflama kullanılarak yapılan bir çalışmada DA: <1251 gr olan 1257 prematüre bebeğe hem göz uzmanı hem de geni açılı dijital kamera kullanan personel tarafından düzenli PR taraması yapılmış ve sonuçta sevk gerektirecek PR un saptanmasında %90 duyarlılık, %87 özgüllük tespit edildiği bildirilmiştir (116).

2.8. Prematüre Retinopatisinin Tedavisi

Önceki yıllarda çok merkezli olarak yapılan CRYO-PR grubunun çalışmasında tanımlanan eşik hastalık gözlendiğinde tedavi uygulanmaktaydı (112).

CRYO-PR çalışma grubunun tanımladığı eşik hastalık (thresold) :

Zon 1 veya zon 2'de ardışık 5 saat kadranı veya ardışık olmayan toplam 8 saat kadranında Evre 3 PR ve artı (plus) hastalığın olmasıdır. Geçmişte eşik hastalık tedavi uygulanması gereken aşama olarak değerlendirilmiştir.

ETPR (Early Treatment of Retinopathy of Prematurity) çalışmasına göre eşik öncesi hastalık durumunda tedavi uygulamak daha olumlu retina bulguları ile sonuçlanmaktadır (117). Günümüzde PR'nin güncel tedavi ve takibi çok merkezli ETPR çalışma grubu tarafından belirlenen eşik öncesi hastalık kriterlerine göre yapılmaktadır (118).

ETPR çalışma grubunun tanımladığı eşik öncesi hastalık (pre-threshold) :

İki alt gruba ayrılır (118). Eşik öncesi hastalığın kriterleri arasında hastalığın kaç saat kadranını tuttuğu göz önüne alınmaz. Bunlar;

a) Tip 1 eşik öncesi hastalık (Yüksek risk taşıyan, Olumsuz sonuç > %15)

Bu gruptaki hastaların lazer fotokoagülasyon endikasyonu vardır. Lazer fotokoagülasyonla ablasyon tedavisi uygulanır. Bunlar;

- Zon I' de artı (plus) hastalıkla birlikte herhangi bir evre PR
- Zon I' de artı (plus) hastalık olmadan evre 3 PR
- Zon II' de artı (plus) hastalıkla birlikte evre 2 veya 3 PR

b. Tip 2 eşik öncesi hastalık (Düşük risk taşıyan, Olumsuz sonuç < % 15)

Bu gruptaki hastalar için ise bekle gör politikası uygulanır. En az iki hafta süresince Tip 1'e ilerleyip ilerlemediği 2-4 günde bir hasta muayeneye çağırılarak kontrol edilir. Bunlar;

- Zone 1' de artı (plus) hastalık yok, evre 1 veya evre 2 PR
- Zone 2' de artı (plus) hastalık yok, evre 3 PR

Tedavi APPROlgularında mümkün olan en kısa zamanda, agresif olmayan durumlarda genellikle tedavi edilebilir hastalığın tespitinden sonra 72 saat içinde yapılmalıdır. Erken tedavinin final görme keskinliğini arttırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (117).

Tedavi yöntemleri;

- Lazer Fotokoagülasyon
- Anti-VEGF Ajanlar
- Cerrahi Tedavi (Vitrektomi, Sklera çökertmesi)

Lazer Fotokoagülasyon: Durdurucu tedavidir, periferik avasküler retina alanı ablasyonu yapılır. Bu tedaviye rağmen retina dekolmanı gelişerek hastalık evre 4' e ilerleyebilir.

Anti-VEGF Ajanlar: Lazer Fotokogülasyona alternatif olarak uygulanmaktadır. Bu amaçla; bevacizumab, aflibercept ve ranibizumab kullanılan anti-VEGF ajanlardır. Evre 4' e ilerlemiş vakalarda retina dekolmanını arttırıp total retina dekolmanına neden olabileceğinden uygulama zamanına dikkat edilmesi gerekmektedir. Lazer ve anti-VEGF tedavisine rağmen subtotal ya da total retina dekolmanı gelişirse hastaya cerrahi tedaviler uygulanır.

Cerrahi tedavi: Hastalık evre 4 ve evre 5 e ilerlerse retinal ayrılmayı önlemek için hastaya vitreoretinal cerrahi yapılır.

2.9. Prematüre Retinopatisinin Seyri

PR un gelişimi postnatalyaştan çok GH'sı ile ilişkilidir. PR tipik olarak yaklaşık 34. GH' sında başlar, ancak 30-32 haftada da görülebilir. Geniş kapsamlı bir çalışmada evre 1,2 ve 3 PR nin ortaya çıktığı GH' sı sırasıyla 34,3 hafta, 35,4 hafta ve 36,6 hafta olarak tespit edilmiştir (119). PR 40-45. GH' sına kadar düzensiz şekilde ilerler fakat çoğu vaka spontan regresyona uğrar. PR'nin doğal seyrini araştıran bir çalışmada ≤ 1250 g doğum ağırlıklı bebeklerin üçte ikisi herhangi bir evrede PR geliştiği bunlardan sadece %6 sı tedavi gereksinimi olan PR'ne ilerlediği, diğerlerinin spontan regresyona uğradığı tespit edilmiştir (119). PR'nin regresyonu GH'na ve lokalizasyonuna bağlıdır. Repka ve ark'nın 766 prematüre bebekle yaptıkları çalışmada PR gelişen vakaların spontan regresyonunun ortalama 38,6 GH'sında başladığı, spontan regresyonun oranının zon 1'e oranla zon 3'e geçildikçe arttığının ve zon 3 ile sınırlı vakalarda parsiyel ya da total retina dekolmanı hiç görülmediği tespit edilmiştir (120).

2.10. Prematüre Retinopasinin Görme Keskinliğine Etkisi

Tedavi gereken ileri evre PR vakalarında anatomik sonuçlar iyiye fonksiyonel sonuçlar kötü olabilmektedir. Doğum ağırlığı ≤ 1250 gr, düzeltilmiş yaşları 5,5 olan çocuklarla yapılmış çok merkezli bir çalışmada tedavi gerektiren ileri evre PR vakalarının %5,1' inde görme keskinliği 20/200 ya da daha düşük olduğu, görme keskinliğinin azaldığı vakaların neredeyse hepsinin cerrahi tedavi gerektiren ileri evre PR vakaları olduğu tespit edilmiştir (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören, 148 bebeği kapsayan retrospektif bir çalışmadır.

Vaka Seçimi: Ekim 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören, gebelik haftası ≤ 32 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan tüm prematüre bebekler ile 32-36 hafta arasında olup riskli olan prematüre bebekler çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubundaki bütün bebeklerin retina muayeneleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yapılmış ve sonuçlar ayrıntılı şekilde raporlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetleri, gebelik haftaları, çoğul gebelik durumu, doğum şekli, anne yaşı, anneye ait risk faktörleri (annenin sigara ve alkol alışkanlığı, preeklampsi, EMR öyküsü; 18 saat ve üzerinde öyküsü olanlar EMR var kabul edildi), 1. ve 5. Dakika APGAR skorları, doğum tartısı, yatış süresi, doğumda sürfaktan ihtiyacı ve RDS gelişimi, toplam oksijen alma süresi, invaziv mekanik ventilasyon (MV) alma süresi, CPAP alma süresi, eritrosit transfüzyonu ihtiyacı, fototerapi ihtiyacı, sepsis gelişimi, BPD gelişimi, IVK gelişimi, NEK gelişimi, PDA gelişimi, Pulmoner hemoraji olup olmadığına bakıldı. Bu özelliklerin PR gelişimi ile ilişkisi değerlendirildi.

Olgular PR gelişimi ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi için gebelik haftalarına göre ≤ 28 hafta, 29-32 hafta ve 33 hafta ve üstü olarak 3 gruba, doğum ağırlıklarına göre de ≤ 1000 gr, 1001-1499 gr, ≥ 1500 gr olarak 3 gruba ayrıldı.

Toplam oksijen alma süresi; invaziv mekanik ventilasyon (MV) alma süresi, CPAP alma süresi, hood ile oksijen alma süresi ve küvöz içi oksijen alma süresinin toplamı alınarak belirlendi.

Çalışmada Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 istatistik programı kullanılarak verilerin analizi yapıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenlerde gözlenme sayısı ve yüzde şeklinde sunuldu. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi ve normal dağılıma uygun olmadıkları tespit edildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler ortalama şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve sıklık biçiminde sunuldu. Ortalamalar standart sapmalarıyla birlikte sunuldu. Sürekli değişken grupları Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi ile, nominal değişkenlerise Ki-Kare Testi veya Yates testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak değerlendirildi.

Çalışmanın Etik Kurulu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığınca 13.01.2017 tarih, 51 numaralı karar ile değerlendirilerek onaylandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza ait veriler Ekim 2014 - Haziran 2016 tarihleri arasında ünitemizde takip edilen 148 prematüre vakadan alındı.

4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri:

Çalışmaya alınan vakaların 63 (%42,6)'ünün kız, 85 (57,4)'inin erkek olduğu tespit edildi (Tablo 7). (Kız-Erkek oranı: 0,74).

Tablo 7. Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kız	63	42,6
Erkek	85	57,4
Toplam	148	100,0

Vakalar gebelik haftasına göre; 28 hafta ve altında, 29-32 hafta arasında ve 33 hafta ve üzerinde doğanlar olmak üzere gruplandırıldı. Vakalardan 28 hafta ve altında olanların sayısı 21(%14,2), 29-32 hafta arasında olanların sayısı 53 (%35,8) ve 33 hafta ve üzerinde olanların sayısı 74 (% 50) olarak tespit edildi (Tablo 8)

Tablo 8. Vakaların gebelik haftasına göre dağılımı

Gebelik Haftası	Sayı	Yüzde
28 hafta ve altı	21	14,2
29-32 hafta	53	35,8
33 hafta ve üstü	74	50,0
Toplam	148	100

Vakalar gebelik haftasına göre; 32 hafta ve altında olanlar ve 33 hafta ve üzerinde olanlar olarak gruplandırıldığında; 32 hafta ve altında olanların sayısı 74 (%50), 33 hafta ve üzerinde olanların sayısı 74 (%50) olarak tespit edildi (Tablo 9)

Tablo 9. Vakaların gebelik haftasına göre sınıflandırılması

Gebelik Haftası	Sayı	Yüzde
32 hafta ve altı	74	50,0
33 hafta ve üstü	74	50,0
Toplam	148	100

Vakalar doğum ağırlığına göre; 1000 gr ve altında, 1001-1499 gr arasında ve 1500 gr ve üzerinde doğanlar olmak üzere gruplandırıldı. 1000 gr ve altında 16 (%10,8), 1001-1499 gr arası 26 (%17,6) ve 1500 gr ve üzerinde 106 (%71,6) vaka olduğu tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Vakaların doğum ağırlığına göre dağılımı

Doğum Ağırlığı	Sayı	Yüzde
1000 gram ve altı	16	10,8
1001-1499 gram	26	17,6
1500 gram ve üstü	106	71,6
Toplam	148	100

Vakalar doğum ağırlığına göre; 1499 gr ve altında olanlar ile 1500 gr ve üzerinde doğanlar olmak üzere gruplandırıldı. 1499 gr ve altında 42 (%28,4) vaka, 1500 gr ve üzerinde 106 (%71,6) vaka olduğu tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Vakaların doğum ağırlığına göre sınıflandırılması

Doğum Ağırlığı	Sayı	Yüzde
1499 gram ve altı	42	28,4
1500 gram ve üstü	106	71,6
Toplam	148	100

4.2. Prenatal Döneme Ait Bulgular

Vakaların anneye ait risk faktörlerine bakıldığında, 19 (%12,9) vakanın annesinde EMR öyküsünün olduğu, 15 (%10,1) vakanın annesinde preeklampsi+hipertansiyon olduğu tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Vakaların anneye ait risk faktörlerinin dağılımı

Annede Hastalık	Sayı	Yüzde
EMR	19	12,9
Hipertansiyon+Preeklampsi	15	10,1

Vakaların annelerinde sigara ve alkol alışkanlığı değerlendirildiğinde; 13 (%8,9) vakanın annesinin sigara kullanma alışkanlığı olduğu hiçbir vakanın annesinde alkol kullanma alışkanlığı olmadığı tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Vakaların anneye ait alışkanlıkların dağılımı

Anne sigara	Sayı	Yüzde
Kullanmıyor	135	91,1
Kullanıyor	13	8,9
Anne alkol		
Kullanmıyor	148	100
Kullanıyor	0	0

4.3. Natal ve Postnatal Döneme Ait Bulgular

Vakalar doğum şekilleri açısından değerlendirildiğinde 24 (%16,2) vakanın normal spontan vaginal yolla (NSVY) doğduğu, 124 (%83,8) vakanın sezaryan (C/S) ile doğduğu tespit edildi (Tablo 14).

Tablo 14. Vakaların doğum şekline göre dağılımı

Doğum Şekli	Sayı	Yüzde
NSVY	24	16,2
Sezaryen	124	83,8

Vakalar çoğul gebelik durumuna göre değerlendirildiğinde 122 (%82,4) vakanın tek doğduğu, 26 (%17,6) vakanın çoğul gebelik sonucu doğduğu tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Vakaların çoğul gebelik açısından değerlendirilmesi

Çoğul gebelik	Sayı	Yüzde
Yok	122	82,4
Var	26	17,6
Toplam	148	100

Çoğul gebelikle doğan 26 vaka ikiz ya da üçüz eşi olarak doğma durumuna göre değerlendirildiğinde; 20 (%13,5) vakanın ikiz eşi, 6 (%4,1) vakanın üçüz eşi olarak doğduğu tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Vakaların çoğul gebelik açısından dağılımı

Çoğul gebelik sayısı	Sayı	Yüzde
İkiz	20	13,5
Üçüz	6	4,1
Toplam	26	17,6

Vakaların 1.dakika APGAR skoru ortalamaları $5,86 \pm 1,32$ (2-8) iken, 5.dakika APGAR skoru ortalamaları $7,51 \pm 1,13$ (2-9) olarak tespit edildi.

Vakaların 20' sinin (%13,5) 1. dakika APGAR skorları 5'in altında olduğu, 128' inin (86,5) 5 ve üzerinde olduğu tespit edildi.

Vakaların 2' sinin (%1,4) 5. dakika APGAR skorları 5'in altında olduğu, 146' sının (98,6) 5 ve üzerinde olduğu tespit edildi (Tablo 17).

Tablo 17. Vakaların APGAR skorları dağılımı

1. dk APGAR	Sayı	Yüzde
<5	20	13,5
≥ 5	128	86,5
5. dk APGAR		
<5	2	1,4
≥ 5	146	98,6

Vakalar RDS gelişimi açısından değerlendirildiğinde 92 (%62,2) vakada RDS gelişmediği, 56 (%37,8) vakada RDS geliştiği tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 18. Vakaların RDS gelişimi açısından değerlendirilmesi

RDS gelişimi	Sayı	Yüzde
Yok	92	62,2
Var	56	37,8
Toplam	148	100,0

Vakalar sürfaktan tedavisi açısından değerlendirildiğinde 40 (%27) vakada sürfaktan kullanıldığı, 108 (%73) vakada kullanılmadığı tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19. Vakaların sürfaktan tedavisi açısından değerlendirilmesi

Sürfaktan tedavisi	Sayı	Yüzde
Yok	108	73,0
Var	40	27,0
Total	148	100,0

Vakalar PDA gelişimi açısından değerlendirildiğinde; hemodinamik olarak anlamlı olan ve PDA kapatma tedavisi yapılan vakalar PDA var olarak, Duktus arteriosusu spontan kapananlar ve hemodinamik olarak anlamlı olmayan PDA' lar PDA yok olarak değerlendirildi. 133 (%89,9) vakada PDA gelişmediği, 15 (%10,1) vakada PDA geliştiği tespit edildi (Tablo 20).

Tablo 20. Vakaların PDA gelişimi açısından değerlendirilmesi

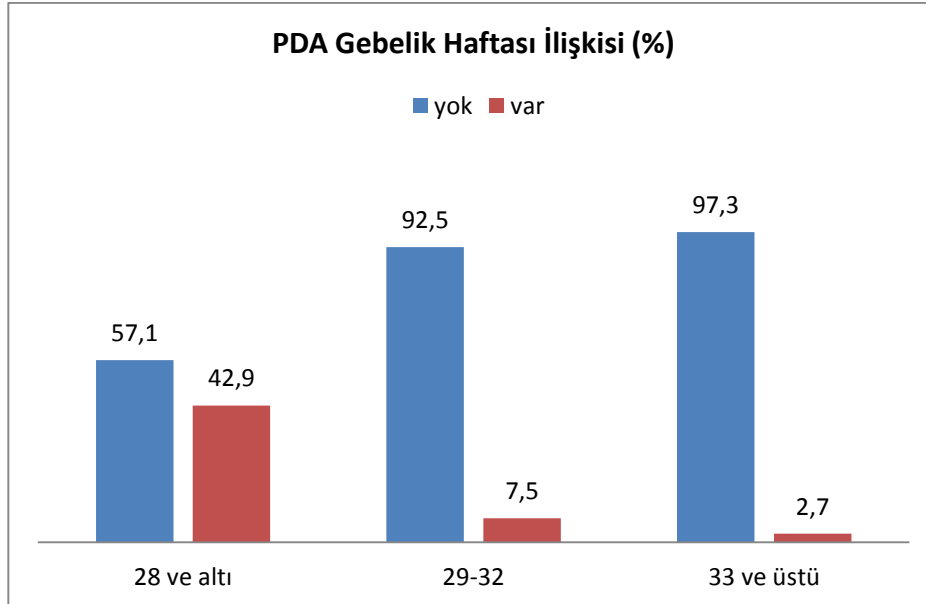
PDA gelişimi	Sayı	Yüzde
Yok	133	89,9
Var	15	10,1
Toplam	148	100,0

Vakaların gebelik haftasına göre PDA sıklığını belirlemek için vakalar; 28 gebelik haftası ve altı, 29-32 gebelik haftası arasında, 33 gebelik haftası ve üzerinde

doğanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 28 gebelik haftası ve altı doğan 21 vakadan 9 (%42,9)' unda, 29-32 gebelik haftası arasında doğan 53 vakadan 4 (%7,5)' ünde, 33 gebelik haftası ve üzerinde doğan 74 vakadan 2 (%2,7)' sinde PDA geliştiği tespit edildi (şekil 3) (Tablo 21).

Tablo 21. Vakaların gebelik haftasına göre PDA gelişimin dağılımı

Gebelik Haftası	PDA Durumu	Sayı	Yüzde
28 ve altı	Yok	12	57,1
	Var	9	42,9
	Toplam	21	100,0
29-32	Yok	49	92,5
	Var	4	7,5
	Toplam	53	100,0
33 ve üstü	Yok	72	97,3
	Var	2	2,7
	Toplam	74	100,0



şekil 3. Gebelik haftası ve PDA ilişkisi

Vakalara uygulanan eritrosit transfüzyonu açısından değerlendirildiğinde; 36 (%24,3) vakaya eritrosit transfüzyonu yapıldığı, 26 tanesine (%17,5) 1 veya 2 kez, 10 tanesine (%6,7) 3 veya daha fazla eritrosit transfüze edildiği tespit edildi. 112 (%75,7) vakaya transfüzyon yapılmadığı saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. Vakaların kan transfüzyonu açısından değerlendirilmesi

		Sayı	Yüzde
Transfüzyon yapılmayan		112	75,7
Transfüzyon yapılan	1-2 kez	26	17,5
	3 ve üzeri	10	6,7
Toplam		148	100,0

Vakaların izlemlerinde ortaya çıkan ek bulgu ve hastalıklar incelendiğinde; 95 (%64,2) vakaya sarılık nedeniyle fototerapi uygulandığı, 1 (%0,7) vakaya sarılık nedeniyle tam kan değişimi yapıldığı, 9 (%3,4) vakada IVK(Evre 2 ve üzeri IVK gelişen vakalar IVK var olarak değerlendirildi) geliştiği, 1 (%0,7) vakada NEK geliştiği, 34 (%23) vakada sepsis (kanıtlanmış sepsisi olan ve kültürde üreme olmayıp klinik olarak sepsis tanısı konan tüm vakalar) geliştiği, 11 vakada (%7,4) BPD geliştiği ve hiçbir vakada pulmoner hemoraji gelişmediği tespit edildi (Tablo 23).

Tablo 23. Vakaların izlem sırasında ortaya çıkan ek bulgu ve hastalıklarının dağılımı

	Yok		Var	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Fototerapi	53	35,8	95	64,2
Tam Kan Değişimi	147	99,3	1	0,7
IVK	139	94,0	9	6,0
NEK	147	99,3	1	0,7
Pulmoner Hemoraji	148	100,0	0	0
Sepsis	114	77	34	23
BPD	137	92,6	11	7,4

4.4. Prematüre Retinopati Tarama Sonuçlarına Ait Bulgular

Yapılan retina muayenelerinde Evre 1,2 ve 3 PR gelişen vakalar PR (+) olarak değerlendirildi. 23 (%15,5) vakada retinal vaskülarizasyonun gelişimi esnasında PR geliştiği, 125 (%84,5) vakada PR gelişmediği tespit edildi (Şekil 4) (Tablo 24).

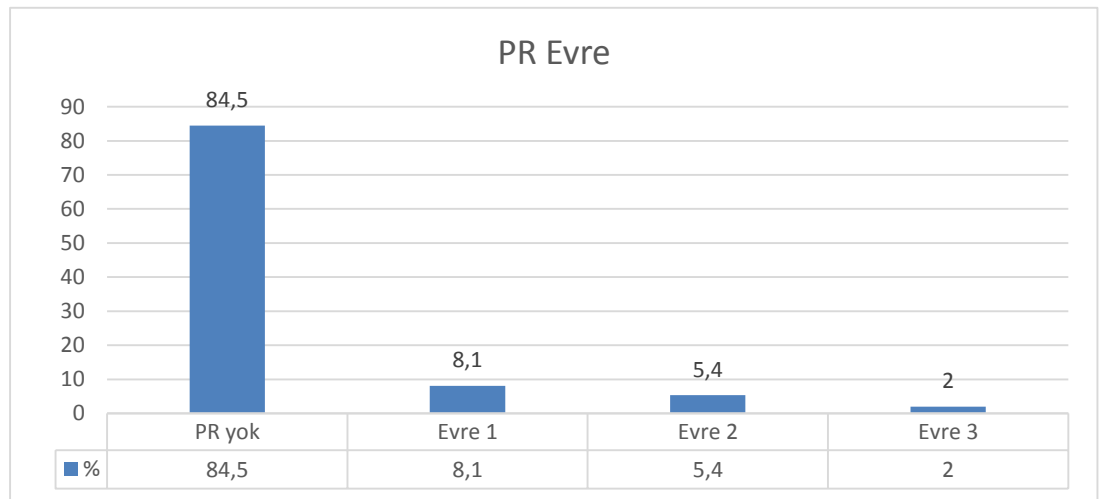
Tablo 24. PR (+) ve PR (-) olan vakaların dağılımı

Prematürite Retinopatisi	Sayı	Yüzde
PR (+)	23	15,5
PR (-)	125	84,5
Toplam	148	100,0

PR (+) vakalar incelendiğinde; 12 (%8,1)' sinde Evre 1, 8 (%5,4)' inde Evre 2 ve Evre 3' te 3 (%2)' ünde Evre 3 PR geliştiği tespit edildi (Tablo 25). Hiçbir vakada evre 4 ve evre 5 PR gelişmediği tespit edildi.

Tablo 25. PR vakalarının evrelere göre dağılımı

Retinopati Evresi	Sayı	Yüzde
PR Yok	125	84,5
Evre 1	12	8,1
Evre 2	8	5,4
Evre 3	3	2,0



Şekil 4. PR (+) vakaların evrelere göre dağılımı

Gebelik haftası 28 hafta ve altında olan vakalarda PR %65,2, 29-32 hafta arası vakalarda %8 ve 33-37 hafta arası vakalarda %0 oranında izlendi. PR gelişen 23 vakanın tamamının 32 hafta ve altında olduğu, 33 hafta ve üzerinde PR gelişen hiç vaka olmadığı tespit edildi. Gebelik haftası ve PR gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; PR gelişen bebeklerin gebelik haftalarının, PR gelişmeyen bebeklerden anlamlı düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,001$) (Tablo 26).

Tablo 26: Vakaların gebelik haftası PR ilişkisi açısından değerlendirilmesi

			Retinopati		P*
			Yok	Var	
Gebelik Haftası	28 ve altı	Sıklık	6	15	0,001
		Sütun Oranı	%4,8	%65,2	
	29-32	Sıklık	45	8	
		Sütun Oranı	%36,0	%34,8	
	33-37	Sıklık	74	0	
		Sütun Oranı	%59,2	%0,0	

*Ki-Kare Testi

Doğum ağırlığı 1000 g altı vakalarda %56,5, 1001- 1500 g arası vakalarda %39,1, 1251-1500 g arası vakalarda %29,3 ve 1.500 g üzeri vakalarda %4,3 oranında PR saptandı. PR gelişen 23 vakadan 22 (%95,7) 'sinin 1499 gr ve altında olduğu, 1500 gr ve üstünde sadece 1 (%4,3) vaka olduğu tespit edildi. Doğum ağırlığı ve PR gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; PR gelişen bebeklerin doğum ağırlıklarının, PR gelişmeyen bebeklerden anlamlı düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,001$) (Tablo 27).

Tablo 27. Vakaların doğum ağırlığı PR ilişkisi açısından değerlendirilmesi

			Retinopati		P*
			Yok	Var	
Doğum Ağırlığı	1000gr ve altı	Sıklık	3	13	<0,001
		Sütun Oranı	%2,4	%56,5	
	1001-1499 gr	Sıklık	17	9	
		Sütun Oranı	%13,6	%39,1	
	1500 ve üstü	Sıklık	105	1	
		Sütun Oranı	%84,0	%4,3	

*Ki-Kare Testi

4.5. Prematüre Retinopatisi Açısından Demografik Bulguların Karşılaştırılması

PR gelişen vakaların %52,2' si kız iken, %47,8' nin erkek olduğu tespit edildi. Vakaların cinsiyetleri ile PR gelişme sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p: >0,433) (Tablo 28).

Tablo 28. Vakaların cinsiyet ve PR gelişimi açısından değerlendirilmesi

			Retinopati		P*
			Yok	Var	
Cinsiyet	Kız	Sıklık	51	12	0,433
		Sütun Oranı	%40,8	%52,2	
	Erkek	Sıklık	74	11	
		Sütun Oranı	%59,2	%47,8	

*Ki-Kare Testi

4.6. Prematüre Retinopatisi Açısından Prenatal Bulguların Karşılaştırılması

Annesinde EMR öyküsü olan vakaların %36,8' inde PR gelişirken, EMR öyküsü olmayanların %12,4' ünde PR geliştiği tespit edildi. EMR öyküsü olan annelerin bebeklerinde PR gelişme sıklığı, EMR öyküsü olmayanlardan anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p:0,016) (Tablo 29).

Tablo 29. Vakaların annelerinde EMR öyküsü ve PR ilişkisi

		Retinopati			P*
		Yok	Var	Toplam	
EMR yok	Sıklık	113	16	129	0,016
	Sütun Oranı	%87,6	%12,4	%100,0	
EMR var	Sıklık	12	7	19	
	Sütun Oranı	%63,2	%36,8	%100,0	
Toplam	Sıklık	125	23	148	
	Sütun Oranı	%84,5	%15,5	%100,0	

*Yates Testi

Annesinde preeklampsi öyküsü olan vakaların %20' sinde PR gelişirken, preeklampsi öyküsü olmayanların %15' inde PR geliştiği tespit edildi. Preeklampsi öyküsü olan annelerin bebeklerinde PR gelişme sıklığı ile preeklampsi öyküsü olmayan annelerin bebekleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p:0,899) (Tablo 30).

Tablo 30. Vakaların annelerinde preeklampsi öyküsü ve PR ilişkisi

		Retinopati			P*
		Yok	Var	Toplam	
Preeklampsi Var	Sıklık	12	3	15	0,899
	Sütun Oranı	%80,0	%20,0	%100,0	
Preeklampsi Yok	Sıklık	113	20	133	
	Sütun Oranı	%85,0	%15,0	%100,0	
Toplam	Sıklık	125	23	148	
	Sütun Oranı	%84,5	%15,5	%100,0	

*Yates Testi

4.7. Prematüre Retinopatisi Açısından Natal ve Postnatal Döneme Ait Bulguların Karşılaştırılması

Normal doğumla doğan vakaların %12,5'unda PR gelişirken, sezaryenle doğan vakaların %16' sında PR geliştiği tespit edildi. Doğum şekilleri ile PR gelişme sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p:0,653) (Tablo 31)

Tablo 31. Vakaların doğum şekli ve PR gelişimi açısından değerlendirilmesi

			Retinopati		P*
			Yok	Var	
Doğum Şekli	Normal Doğum	Sıklık	21	3	0,653
		Sütun Oranı	%87,5	%12,5	
	Sezaryen	Sıklık	104	20	
		Sütun Oranı	%84	%16	

*Yates Testi

Çoğul gebelik olmayan vakaların %14,9' unda PR gelişirken, çoğul gebelik olan vakaların %18,5' unda PR geliştiği tespit edildi. Vakaların çoğul gebelik durumu ile PR gelişme sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p:0,637) (Tablo 32).

Tablo 32. Vakaların çoğul gebelik ve PR gelişimi açısından değerlendirilmesi

			Retinopati		P*
			Yok	Var	
Çoğul Gebelik	Yok	Sıklık	103	18	0,637
		Sütun Oranı	%85,1	%14,9	
	Var	Sıklık	22	5	
		Sütun Oranı	%81,5	%18,5	

*Yates Testi

PR (+) ve PR (-) olan vakaların invaziv mekanik ventilatöre (MV) bağlanma süreleri karşılaştırıldığında; PR (+) vakaların bağlanma süresi anlamlı uzun olarak tespit edildi (p:0,013). İki grup CPAP' a bağlanma süreleri açısından karşılaştırıldığında; PR(+) olanların bağlanma süresi anlamlı uzun olarak tespit edildi (p: < 0,001). İki grup toplam O2 desteği alma süreleri açısından karşılaştırıldığında; PR(+) olanların toplam O2 alma süresi anlamlı uzun olarak tespit edildi (p: < 0,001). İki grup hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırıldığında; PR(+) olanların yatış süresi anlamlı uzun olarak tespit edildi (p: < 0,001). İki grubun 1. Dakika APGAR skor ortalamaları karşılaştırıldığında; PR(+) olanların ortalaması anlamlı düşük olarak tespit edildi (p:0,002). İki grubun 5. Dakika APGAR skor ortalamaları karşılaştırıldığında; PR(+) olanların ortalaması anlamlı düşük olarak tespit edildi (p:0,016).İki grup gebelik haftaları açısından karşılaştırıldığında; PR(+) olanların gebelik haftaları anlamlı düşük olarak tespit edildi (p: < 0,001). İki grup doğum ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında; PR(+) olanların doğum ağırlıkları anlamlı düşük olarak tespit edildi (p: < 0,001) (Tablo 33).

Tablo 33. Vakaların genel verilerinin PR ile arasındaki ilişkisi

	Retinopati Yok	Retinopati Var	P*
	Ort±Sd	Ort±Sd	
Mekanik Ventilasyon Süre (gün)	4,82±6,79	12,31±10,99	0,013
CPAP Süre (gün)	3,87±3,96	11,60±9,39	<0,001
Toplam O2 Alım Süresi (gün)	3,09±5,57	24,13±16,57	<0,001
Yatış Süresi (gün)	17,59±13,93	53,91±19,90	<0,001
Apgar 1. Dakika	5,99±1,34	5,86±0,98	0,002
Apgar 5. Dakika	7,60±1,12	7,51±1,06	0,016
Gebelik Hafta(hafta)	33,34±2,42	27,65±2,32	<0,001
Doğum Ağırlığı (gram)	2098,28±583,69	988,26±285,52	<0,001

*Mann Whitney U Testi

Vakalar PR evrelerine göre değerlendirildiğinde, PR evresi ile invaziv mekanik ventilasyon alım süresi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p: 0,05). CPAP alım süresi, O2 destek süresi, hastanede yatma süresinin uzamasıyla ileri evre PR görülmesi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (<0,001). Gebelik haftası ve doğum ağırlığının azalmasıyla ileri evre PR görülmesi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (<0,001) (Tablo 34).

Tablo 34. Vakaların genel verilerinin PR evreleri ile ilişkisi

	PR yok	Evre 1	Evre 2	Evre 3	P*
	Ort	Ort	Ort	Ort	
Mekanik Ventilasyon Süre(Gün)	4,82	9,87	4,12	14	0,05
CPAP Süre(Gün)	3,86	9,08	2	20,66	<0,001
Toplam O2 Alım Süresi(Gün)	3,09	18,66	28,37	35,66	<0,001
Yatış Süresi (Gün)	17,5	48,58	60,87	61,66	<0,001
Gebelik Haftası (Hafta)	33,34	28,25	27,25	26,33	<0,001
Doğum Ağırlığı (gr)	2098,28	1081,66	882,5	896,66	<0,001

*Kruskal Wallis testi

RDS gelişmeyen vakalarda %4,3 oranında PR gelişirken, RDS gelişen vakalarda %33,9 oranında PR geliştiği tespit edildi. RDS gelişimi ve PR gelişme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında; RDS gelişen vakalarda RDS gelişmeyen vakalara göre PR gelişim sıklığının anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi (p: <0,001) (Tablo 35).

Tablo 35. Vakaların RDS gelişimi ve PR ilişkisi

		Retinopati			P*
		Yok	Var	Toplam	
RDS yok	Sıklık	88	4	92	<0,001
	Sütun Oranı	%95,7	%4,3		
RDS var	Sıklık	37	19	56	
	Sütun Oranı	%66,1	%33,9		
Toplam	Sıklık	125	23	148	
	Sütun Oranı	%84,5	%15,5	%100	

*Ki-Kare Testi

Sümfaktan uygulanmayan vakalarda %4,6 oranında PR gelişirken, sümfaktan uygulanan vakalarda %45 oranında PR geliştiği tespit edildi. Sümfaktan uygulanan ve uygulanmayan vakalar PR gelişme sıklığı açısından değerlendirildiğinde, sümfaktan uygulanan vakalarda PR gelişme sıklığının anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi (p: <0,001) (Tablo 36).

Tablo 36. Sümfaktan uygulaması ve PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

			Retinopati		P*
			Yok	Var	
Sümfaktan Uygulaması	Yok	Sıklık	103	5	<0,001
		Sütun Oranı	%95,4	%4,6	
	Var	Sıklık	22	18	
		Sütun Oranı	%55	%45	

*Yates Testi

Vakaların PDA ve PR gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında PDA olmayanlarda %12,0 oranında PR gelişirken PDA olanlarda %46,7 oranında PR geliştiği görüldü. PDA ve PR arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p:0,03) (Tablo 37).

Tablo 37. Vakaların PDA gelişimi ve PR ilişkisi

		Retinopati			P*
		Yok	Var	Toplam	
PDA yok	Sıklık	117	16	124	0,03
	Sütun Oranı	%88,0	%12,0	%100,0	
PDA var	Sıklık	8	7	24	
	Sütun Oranı	%53,3	%46,7	%100,0	
Toplam	Sıklık	125	23	148	
	Sütun Oranı	%84,5	%15,5	%100,0	

*Yates Testi

Transfüzyon desteğine ihtiyacı olmayan vakalarda %2,7 oranında PR gelişirken, transfüzyon desteği yapılan vakalarda %55 oranında PR geliştiği tespit edildi. Transfüzyon desteği verilen vakalarda PR gelişme sıklığının anlamlı derecede arttığı tespit edildi (p: <0,001) (Tablo38).

Tablo 38. Transfüzyon desteği ve PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

			Retinopati		P*
			Yok	Var	
Transfüzyon Durumu	Yok	Sıklık	109	3	<0,001
		Sütun Oranı	%97,3	%2,7	
	Var	Sıklık	16	20	
		Sütun Oranı	%44,5	%55,5	

*Yates Testi

Transfüzyon desteği açısından hastalar transfüzyon destek sıklığının PR üzerine etkisini değerlendirmek için; transfüzyon desteği verilmeyen, 1 veya 2 kez transfüzyon desteği verilen ve 3 ve üzeri transfüzyon desteği verilenler olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hiç transfüzyon desteğine ihtiyacı olmayan grupta %2,7 oranında, 1 veya 2 kez transfüzyon edilen grupta %50 oranında, 3 ve üzeri transfüzyon desteğine ihtiyacı olan grupta %70 oranında herhangi bir evrede PR geliştiği ve transfüzyon destek sıklığı ile PR arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi (Tablo 39).

Tablo 39. Transfüzyon desteği sıklığı ve PR ilişkisinin değerlendirilmesi

			Retinopati		Total	P*
			Yok	Var		
Transfüzyon Miktarı	Transfüzyon yapılmayan	Sıklık	109	3	112	<0,001
		Sütun Oranı	%97,3	%2,7	%100	
	1 veya 2 kez transfüzyon yapılan	Sıklık	13	13	26	
		Sütun Oranı	%50	%50	%100	
	3 ve üzeri transfüzyon yapılan	Sıklık	3	7	10	
		Sütun Oranı	%30	%70	%100	
Total			125	23	148	
			%84,5	%15,5	%100	

*Yates Testi

Sarılık nedeniyle fototerapi gereksinimi olmayan vakalarda %17 oranında PR gelişirken ve fototerapi alan vakalarda %14,9 oranında PR geliştiği tespit edildi. Sarılık nedeniyle fototerapi gereksinimi olan ve fototerapi gereksinimi olmayan vakalar PR gelişme sıklığı açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,922) (Tablo 40).

Tablo 40. Fototerapi ve PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

			Retinopati		P*
			Yok	Var	
Fototerapi	Yok	Sıklık	44	9	0,922
		Sütun Oranı	% 83	% 17	
	Var	Sıklık	80	14	
		Sütun Oranı	% 85,1	% 14,9	

*Yates Testi

IVK gelişen vakalarda % 88,9 oranında PR gelişirken, IVK gelişmeyen vakalarda % 10,8 oranında PR geliştiği tespit edildi. IVK gelişen vakalarda PR sıklığının arttığı tespit edilmekle birlikte, IVK gelişimi olup PR gelişmeyen sadece 1 vaka olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 41).

Tablo 41. Vakaların IVK gelişimi ve PR ilişkisi

		Retinopati			P*
		Yok	Var	Toplam	
IVK yok	Sıklık	124	15	139	
	Sütun Oranı	% 89,2	% 10,8	% 100,0	
IVK var	Sıklık	1	8	9	
	Sütun Oranı	11,1%	88,9%	100,0%	
Toplam	Sıklık	125	23	148	
	Sütun Oranı	% 84,5	% 15,5	% 100,0	

*Yates Testi

Kanıtlanmış sepsisi olan ve kültürde üreme olmayıp klinik olarak sepsis tanısı konan tüm vakalar sepsis grubunda değerlendirildi. Sepsis gelişen vakalarda % 47,1 oranında PR gelişirken, Sepsis gelişmeyen vakalarda % 6,1 oranında PR geliştiği tespit edildi. Sepsis gelişimi ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p:<0,001) (Tablo 42).

Tablo 42. Vakaların sepsis gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi

		Retinopati			P*
		Yok	Var	Toplam	
Sepsis yok	Sıklık	107	7	114	<0,001
	Sütun Oranı	%93,9	%6,1	%100,0	
Sepsis var	Sıklık	18	16	34	
	Sütun Oranı	%52,9	%47,1	%100,0	
Toplam	Sıklık	125	23	148	
	Sütun Oranı	%84,5	%15,5	%100,0	

*Yates Testi

BPD gelişen vakalarda % 81, 8 oranında PR gelişirken, BPD gelişmeyen vakalarda % 10,2 oranında PR geliştiği tespit edildi. BPD gelişimi ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p: <0,001) (Tablo 43).

Tablo 43: Vakaların BPD gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi

		Retinopati			P*
		Yok	Var	Toplam	
BPD yok	Sıklık	123	14	137	<0,001
	Sütun Oranı	% 89,8	% 10,2	% 100,0	
BPD var	Sıklık	2	9	11	
	Sütun Oranı	% 18,2	% 81,8	% 100,0	
Toplam	Sıklık	125	23	148	
	Sütun Oranı	% 84,5	% 15,5	% 100,0	

*Yates Testi

4.8. Prematüre Retinopatisi Saptanan Grubun İzlemine ait Bulgular

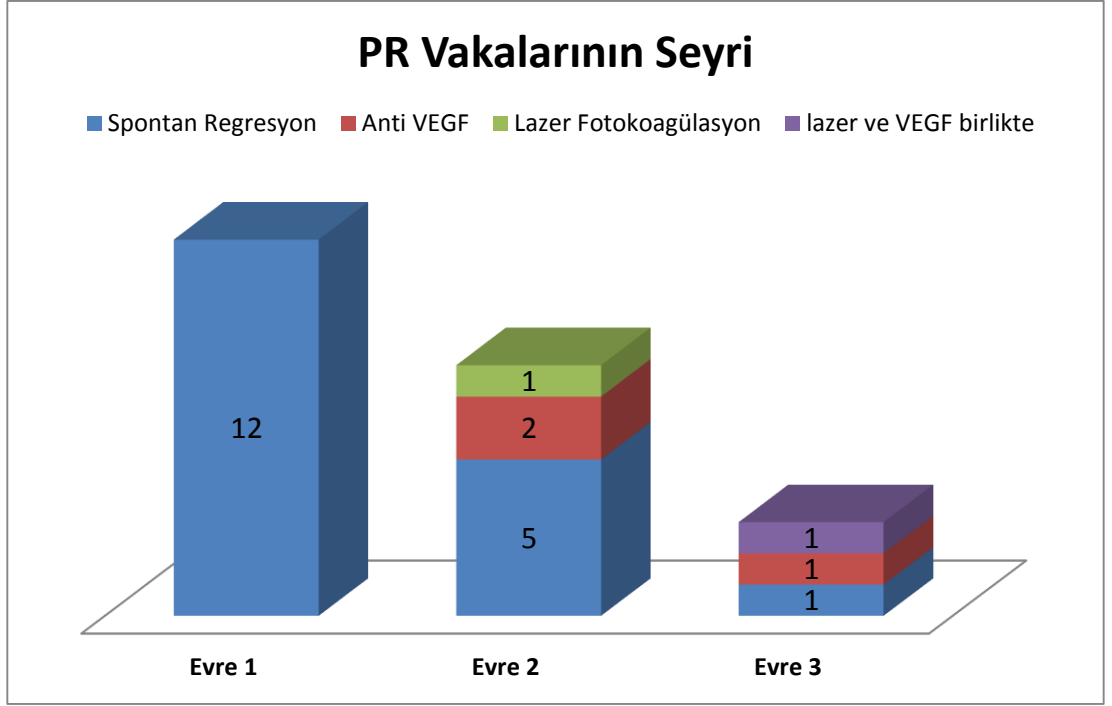
Toplamda 23 vakada PR geliştiği; bunlardan, 12' sinde (% 52,2) evre 1 PR, 8' inde (%34,8) evre 2 PR, 3' ünde (%13) evre 3 PR geliştiği, hiçbir vakada evre 4 ve evre 5 PR gelişmediği tespit edildi.

Evre 1 PR gelişen 12 vakanın tamamında tedaviye gerek kalmadan spontan regresyon oluştuğu tespit edildi.

Evre 2 PR gelişen 8 vakanın 5 tanesinde spontan regresyon oluştuğu, 2 vakaya anti-VEGF uygulanması ve 1 vakaya lazer fotokoagülasyon uygulanması sonrasında regresyon oluştuğu tespit edildi.

Evre 3 PR gelişen 3 vakadan 1 tanesinde spontan regresyon oluştuğu, 1 tanesine anti-VEGF uygulandığı sonrasında regresyon oluştuğu, 1 vakaya ise hem anti-VEGF hem de lazer fotokoagülasyon uygulandığı ve sonrasında regresyon oluştuğu tespit edildi. (Şekil 5).

Evre-4 ve evre 5 PR gelişen hiç vaka olmadığından cerrahi tedavi gereksinimi olan vaka yoktu.



Şekil 5. PR (+) Vakaların Seyri

4.9. Tedavi Gerektiren Prematüre Retinopatisi Saptanan Vakaların Özellikleri

Toplamda 5 vakada tedavi ihtiyacı olduğu tespit edildi. Vakalar incelendiğinde tümünün GH: <28 hafta ve DA: <1000 gr olduğu saptanmıştır. Ayrıca vakaların hepsinde PR için birden çok ek risk faktörü taşıdıkları tespit edilmiştir (Tablo 44).

Tablo 44: Tedavi gerektiren PR vakalarının özellikleri

İSİM	GH	DA(gr)	EK RİSK FAKTÖRÜ
BEBEK B.	26	810	APGAR 6-8, Toplam yatış süresi 74 gün, Toplam O2 süresi 32 gün, MV: 16 gün, CPAP: 13 gün, Annede EMR(+),Sepsis (+), PDA (+), Transfüzyon desteği (3 ve üzeri), RDS (+), Sürfaktan tedavisi (+), BPD (+)
BEBEK D.	23	520	APGAR 3-5-7 Toplam yatış süresi 93 gün, Toplam O2 süresi 38 gün, MV: 20 gün, CPAP:12 gün, Sepsis (+),PDA (+), Transfüzyon desteği (3 ve üzeri), RDS (+), Sürfaktan tedavisi (+), BPD (+)
BEBEK M.	27	960	APGAR 4-6-7, Toplam yatış süresi 99 gün, Toplam O2 süresi 48 gün, MV: 15 gün, CPAP:30 gün, Sepsis (+), Transfüzyon desteği (3 ve üzeri), RDS(+), Sürfaktan tedavisi (+), BPD (+)
BEBEK Ş.	26	760	APGAR 5-7, Toplam yatış süresi 146 gün, Toplam O2 süresi 130 gün, MV: 37 gün, CPAP: 30 gün,

Annede EMR (+), Sepsis (+), PDA (+),
Transfüzyon desteği (2 kez),
RDS (+), Sürfaktan tedavisi (+), BPD (+)

BEBEK S.	27	980	APGAR: 5-7, Toplam yatış süresi 75 gün, Toplam O2 süresi 36 gün, MV :12 gün, CPAP: 22 gün, Annede EMR (+), Sepsis (+), Transfüzyon desteği (2 kez), RDS Sürfaktan tedavisi (+), BPD (+)
----------	----	-----	--

5. TARTIŞMA

PR, tamamlanmamış vaskülarizasyonu olan prematüre bebeklerin retinalarında ortaya çıkan anormal retinal vaskülarizasyonuna bağlı oluşan önemli bir sorundur. Bilimsel ve teknolojik gelişmelere bağlı olarak daha immatür yenidoğanların yaşatılması ile birlikte PR ve neden olduğu görme problemlerinin sıklığı artmaktadır (5, 122).

Çalışmamızda riskli yenidoğanların izlendiği 3. basamak yenidoğan yoğun bakım ünitemizde Ekim 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında yatan prematüre bebeklerin dosyalarını geriye dönük olarak tarayarak PR sıklığımızı ve etki eden risk faktörlerini güncel olarak tespit etmeyi amaçladık.

Çalışma grubumuzda hastanemiz yenidoğan yoğun bakımında yatmış ve gebelik haftası <37 GH olan ve PR taraması yapılmış toplam 148 prematüre yenidoğan vardı. Bu bebeklerin gebelik haftasına göre 74 (%50)'sinin ≤ 32 GH, 74 (%50)'sinin 33-36 GH arasında olduğu, doğum ağırlığına göre 42 (%28,3)'nün ≤ 1500 gr ve 106 (%71,6)'sının > 1500 gr olduğu saptanmıştır.

Yenidoğan PR taramalarında uygulanan protokoller yıllara ve ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde PR ağırlıklı olarak 28 haftanın altında doğan pretermelerin sorunuyken, gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar ağır PR geliştiği bildirilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin (AAO) 2013 önerileri; DA: ≤ 1500 gr olan veya GH<30 hafta tüm bebeklerle, DA: 1500-2000 arasında olup ya da GH ≥ 30 hafta olup klinik durumlarında PR riski olabileceği düşünülen tüm bebeklerin taranması şeklindedir (5). Ülkemizde ise ülke koşulları ve ulusal çalışmalar ışığında AAP ve AAO nun 2006 yılı önerilerinde olduğu gibi ≤ 32 hafta doğan tüm bebeklerin ve < 37 hafta olup risk faktörü taşıyan tüm bebeklerin taranması önerilmektedir (111). Ünitemizde de gebelik haftası ≤ 32 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan tüm bebeklerin ve 32-36 hafta arasında olup ek risk faktörleri taşıyan tüm prematüre bebeklerin PR taraması yapılmaktadır.

PR insidansı açısından 2005 yılı ve öncesi yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, Prendivelle ve ark'ının 1500 gr ve altındaki prematürelere yaptıkları çalışmada PR sıklığı %30 olarak tespit edilmiştir (123). Palmer ve ark. 1991 de yaptığı ABD'de 1.250 gr ve altındaki 4.099 prematürenin tarandığı çalışmada PR sıklığı % 65,8 olarak bildirilmiştir (119). Yine ABD' de 2000-2002 yılları arasında DA <1251 gr olan pretermlemlerle yapılan çok merkezli bir çalışmada ileri evre PR sıklığı %36, toplam PR sıklığı %68 olarak bulunmuştur (74). Ülkemizde 2005 yılı ve öncesi yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde Gültan ve ark 1996'da gebelik yaşı <36 hafta olan 205 bebek ile yaptıkları çalışmada PR sıklığını %10 saptamışlardır (124). Acunaş ve ark. (125) gebelik yaşı <36 hafta olan 81 olguluk çalışmalarında PR sıklığını %14,8, Kavuncuoğlu ve ark. (126) DA <1500 gr ve gebelik yaşı <32 hafta olan 1379 olgu ile yaptıkları çalışmada %23, Ziylan ve ark. (127) GH <36 hafta olan 380 olguluk çalışmalarında PR sıklığını %35,3 olarak bildirmişlerdir. Öner ve ark 'nın 2005 yılında yaptığı çalışmada PR sıklığı %20,9 olarak tespit edilmiştir (128). Ülkemizde 2005 yılı öncesi PR sıklığının yurtdışında yapılmış çalışmalara oranla daha düşük olmasının sebebinin; ülkemizde immatür bebeklerin o dönemde daha az yaşatılmasına ve PR tarama ve tanısındaki eksikliklere bağlı olduğu düşünülebilir.

Yurtdışında 2005 yılı sonrası yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde; Fortes Filho ve ark. 2007 de Brezilya' da DA<1500 gr GH <32 hafta prematürelere yaptıkları çalışmada PR sıklığını %25,5 ve ileri evre PR sıklığını %5,8 saptamışlardır (129). Kanada'da yapılan 2003-2010 yılları arasında doğan <1500 gr prematürelere değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ileri evre PR oranı %12,7 saptanmıştır (130). Çin popülasyonunda yapılan GH ≤32 hafta ve ≤1500gr prematürelere değerlendirildiği çalışmada PR oranı %18,5 ileri evre PR oranı ise %3,7 olarak saptanmıştır (131). İran'da Ghaseminejad ve ark. yaptığı ≤ 36 GH prematürelere değerlendirdikleri çalışmada PR sıklığı %29, ≤32 hafta bebeklerde PR sıklığını %39,7 saptamış, olguların%25 inde tedavi gerektiren ileri evre PR görülmüştür (132). Ülkemizde 2005 yılı ve sonrası çalışmalar gözden geçirildiğinde Özcan ve ark. GH <37 hafta olan 465 olgu ile yaptıkları çalışmada PR sıklığını %30,3 saptamış ve bu olguların %8'inde tedavi gerektiren ileri evre PR izlenmiştir (133). Sarıkabadayı ve

ark. GH <34 hafta olan 700 olguluk çalışmalarında PR sıklığını %32,7 olarak bildirmişlerdir (12). Özbek ve ark. GH <36 hafta olan 179 olguluk çalışmalarında PR sıklığını %36,3 saptamışlardır (134). Babayiğit ve ark. DA <1500 gr olan 246 bebeği değerlendirdikleri çalışmada PR sıklığını (%22,4) saptamışlardır (134). Kavurt ve ark. ≤ 32 GH ve ≤ 1500 gr 495 prematüre bebeği değerlendirdikleri çalışmada PR sıklığını %28,2 ileri evre PR sıklığını %5,8 saptamışlardır (135). Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada preterm bebeklerde PR sıklığı %30, tedavi gerektiren ileri evre PR sıklığı %5 olarak bulunmuştur (53).

Bizim çalışmamızda herhangi bir evre PR görülme oranı; <37 GH da %15,5 iken ≤ 32 hafta olanlarda %31,0 olarak saptanmıştır. Tedavi gerektiren ileri evre PR oranımız ise <37 hafta olanlarda %3,3, ≤ 32 hafta prematürelere %6,7 olarak saptanmıştır. Bu sonuçların son yıllarda ülkemizde bildirilen diğer çalışmaların sonuçları ile benzer olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda gebelik haftası ve doğum ağırlığının düşük olması PR için en önemli risk faktörü olarak belirtilmektedir. Gelişmiş ülkelerde PR ağırlıklı olarak 28 haftanın altında doğan pretermelerin sorunuken, gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar ağır PR geliştiği bildirilmektedir. Hem sıklığı hem evresi GH ve DA azaldıkça artar.

Literatür gözden geçirildiğinde; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-PR) grubunun çalışmasının sonuçlarında, 1000-1250 gram arasında olan bebeklerin %47'sinde, 750 gramdan küçük olan bebeklerin %90'unda çeşitli derecelerde PR saptanmıştır. Evre III PR, 1000-1250 gram arasında olanların %8'inde, <750 gram olanların ise %37'sinde saptanmıştır. Benzer durum gestasyonel yaş için de geçerlidir, 28 haftadan erken doğan bebeklerin %83'ünde, 31 haftadan küçük olan bebeklerin %30'unda PR saptanmıştır (136). Yapılan çok merkezli ETPR çalışmasında 1.250 gr ve altı 6.998 prematüre bebeğin taranması sonucunda PR sıklığı %68 olarak tespit edilmiştir, doğum ağırlıkları ve gebelik haftasına göre PR sıklığı CRYO-PR grubuyla benzer bulunmuştur (74). Prendivelle ve ark'ının 1500 gr ve altındaki prematürelere yaptıkları çalışmada PR sıklığı %30 olarak tespit edilmiştir (123). 1989-1997 tarihleri arasında yapılan retrospektif bir çalışmada, 37 GH'nın altında doğan 951 preterm bebeğin %21,3'ünde herhangi bir evrede PR, bunların da %4,6'sinde tedavi gerektiren ileri evre PR geliştiği tespit edilmiştir. Aynı

çalışmada 32 GH' nın üzerinde doğan hiçbir bebekte PR gelişmediği, 28 GH' sının üzerinde doğan hiçbir bebekte ise cerrahi müdahale gereken PR gelişmediği tespit edilmiştir. Doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde >1500 gr bebeklerde ileri evre PR gelişmediği, >1000 gr bebeklerde ise cerrahi müdahale gerektiren PR gelişmediği saptanmıştır (71). Avustralya ve Yeni Zellanda'da 2005 yılında <32 GH veya <1500 gr olan 2105 prematüre bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada GH azaldıkça ileri evre PR sıklığının arttığı gösterilmiştir. gebelik haftası <32 GH olan prematürelere ileri evre PR sıklığı toplamda %9,6 iken; 27-32 GH arasında olanlarda %3, 24-27 GH arasında olanlarda %34 olarak tespit edilmiştir (72). Aynı çalışmada aynı zamanda DA<%3 olan bebeklerde DA%25-75 arası olan bebeklere göre 4 kat fazla ileri evre PR geliştiği saptanmıştır (72). İran'da Ghaseminejad ve ark. yaptığı gebelik haftası ≤ 36 GH prematürelere değerlendirdikleri çalışmada PR sıklığı %29 olduğu ve PR vakaların %91,7 sini GH ≤32 hafta prematüre bebeklerin oluşturduğu saptanmıştır. PR sıklığını %39,7 saptamış, olguların %25 inde ileri evre PR olup tedavi ihtiyacı olmuştur (132).

Ülkemizde son 10 yılda yapılan çalışmalar incelendiğinde Öner ve ark 'nın yaptığı çalışmada PR sıklığı %20,9 saptanmış. Doğum ağırlığı 1.500 gr ve üzeri olan prematürelere PR sıklığı %5,8 iken, 1.000 gr ve altı prematürelere %89,2 olarak tespit edilmiştir. Gebelik haftası içinde benzer sonuçlar bulunmuştur. 32 hafta ve üzerinde olanlarda PR sıklığı %7,1 iken, 28 hafta ve altında olan prematürlerde PR sıklığı %63,6 olarak tespit edilmiştir (128). Özbek ve ark' nın yaptığı çalışmada PR sıklığı %36,3 olarak tespit edilmiştir. 1.500 gr ve üzeri prematürelere PR sıklığı %21 iken, 1.000 gr ve altı prematürelere %86,6 olarak tespit edilmiştir. Gebelik haftası içinde benzer sonuçlar bulunmuştur. 32 hafta ve üzerinde olanlarda PR sıklığı %23,6 iken, 28 hafta ve altında olan prematürlerde PR sıklığı %75,8 olarak tespit edilmiştir(134). Sarıkabadayı ve ark. (12). GH <34 hafta olan 700 olguluk çalışmalarında PR sıklığını %32,7 ileri evre PR sıklığı %3,1olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada GH≥31 hafta olan hiçbir vakada tedavi ihtiyacı olmamıştır. Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada prematüre bebeklerde PR sıklığı %30, tedavi gerektiren ileri evre PR sıklığı %5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada DA ≤1500 gr bebeklerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %8,2, ≤1000 gr olanlarde %55,9 ve ileri evre PR sıklığı %18,7

saptanmıştır. Gebelik haftası açısından değerlendirildiğinde ise ≤ 32 hafta bebeklerde PR sıklığı %35,6 ileri evre PR sıklığı %6,5 ve ≤ 28 hafta olanlarda %52,8 ve ileri evre PR sıklığı %15,1 olarak saptanmıştır. Gebelik haftası 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, DA >1500 gram olan 41 bebekte ve DA>2000 g olan 3 bebekte ileri evre PR bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde PR sıklığı %13,3, ileri evre PR binde 4 olarak saptanmıştır (53).

Çalışmamızda herhangi bir evre PR görülme oranı; <37 GH da %15,5 tedavi gerektiren ileri evre PR oranımız ise <37 hafta olanlarda %3,3 saptandı. Sonuçlar gebelik yaşı göre değerlendirildiğinde ≤ 32 hafta olanlarda PR oranı %31,0 tedavi gerektiren ileri evre PR oranı ise %6,7 olarak saptanmıştır. GH ≤ 28 hafta olanlarda PR oranı %65,2 saptanmıştır. Doğum ağırlığına göre DA ≤ 1500 gr bebeklerde PR sıklığı %47,6 , ≤ 1000 gr olanlarda ise PR sıklığı %81,2 saptanmıştır.

Çalışmamızda PR sıklığı gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde %65,2'si 28 hafta ve altında, %34,8'i 29-32 hafta arasında ve geliştiği görülürken, 33 hafta ve üzerinde olan vakaların hiç birisinde PR gelişmediği tespit edildi. PR sıklığı doğum ağırlığı arasındaki ilişkiye göre; PR gelişen vakaların %56,5'i 1000 gr ve altında, %39,1'i 1001-1499 gr arasında, %4,3'ü >1500 gr olduğu tespit edildi. Çalışmamızda >32 hafta üzerine PR vakası gelişmediği. >28 hafta üzerinde tedavi gereksinimi olan ileri evre ROP vakası gelişmediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, ülkemizde yeni yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Seiberth, V ve ark. tarafından yapılan çalışmada erkek cinsiyet PR için bir risk faktörü olarak tespit edilmiş ve bunun erkek bebeklerde RDS ve mortalite sıklığının daha fazla olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (76). Buna karşın birçok çalışmada ise cinsiyet PR için risk faktörü olarak saptanmamıştır (131, 135, 137). Bizim sonuçlarımızda da PR gelişen 23 vakanın 12'sinin (%52,2) kız, 11'inin (%47,8) erkek olduğu saptanmıştır. Cinsiyet ve PR arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Özcan ve ark. çalışmalarında EMR'li anne bebeklerinde PR sıklığının arttığını tespit etmişlerdir (133). Yapılan birkaç çalışmada ise EMR ve PR arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir (4, 123, 125, 135, 138). Bizim çalışmamızda da EMR ve PR arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Literatürde preeklampsinin PR gelişimine etkisi ile ilgili birbiriyle çelişen çalışmalar vardır. Bazı çalışmalarda preeklampsinin PR riskini azalttığını tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak preeklampsinin fetal maturiteyi hızlandırdığını ve bu nedenle PR riskini azalttığı öne sürülmüştür (131, 139). Hadi ve ark yaptıkları çalışmada ise preeklampsinin PR riskini arttırdığı gösterilmiştir (140). Bazı çalışmalarda da preeklampsi ve PR arasında ilişki saptanmamıştır (123, 137). Çalışmamızda PR gelişen 23 vakadan 3 tanesinin annesinde preeklampsi öyküsünün vardı. Bizim sonuçlarımızda preeklampsi ve PR arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Kavurt ve ark. (135) çalışmalarında doğum şekli ile PR ilişkisinin değerlendirmiş ve anlamlı ilişki bulamamışlardır. Yau ve ark. (131) çalışmalarında vaginal doğumlarda sezaryan doğumlara göre PR riskinin artırdığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise doğum şekli ve PR arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Literatürde çoğul doğum ve PR ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Çoğul doğumun PR sıklığını arttırdığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (141), anlamlı ilişkinin kurulamadığı çalışmalar da mevcuttur saptanmıştır (131, 133, 137, 142). Çalışmamızda çoğul doğum ve doğum şekli ile PR arasında anlamlı ilişki tespit saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda APGAR skor ortalamasının düşüklüğü ve PR sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilen çalışmalar mevcuttur (12, 106, 143). Buna karşın APGAR skor ortalamasının düşüklüğü ve PR arasında ilişki tespit edilmeyen çalışmalar da vardır (125, 131). Biz çalışmamızda PR gelişen vakaların 1. ve 5. Dakika APGAR skor ortalamalarını PR gelişmeyen vakaların ortalamalarıyla kıyasladığımızda, PR gelişen vakalarda 1. ve 5. dak APGAR skor ortalamalarının anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettik.

Oksijen desteğinin mikrarının ve süresinin PR sıklığını arttırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çok merkezli yürütülen SUPPORT grubunun çalışmasında düşük oksijen saturasyonları hedeflenen grupta ciddi PR oranı azalmakla birlikte mortaliteyi ve norogelişimsel etkilenmeyi arttırdığı tespit edilmiştir (86). Prendivelle ve ark. (123) 1500 gr ve altındaki prematürelere yaptıkları çalışmada getasyon haftası ile birlikte asidozun ve hiperoksinin PR

sıklığının artması üzerinde bağımsız etkisi olduğunu saptamışlardır. Hem oksijen tedavisinin miktarı hem de süresi ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Yau, G.S. ve ark GH ≤ 32 hafta ve ≤ 1500 gr prematürelerelelerin değerlendirildiği çalışmada oksijen desteği ve ortalama oksijen konsantrasyonunun FiO₂(%) PR gelişimi riskini anlamlı ölçüde artırdığını göstermişlerdir (131). Ülkemizden yapılan Özcan ve ark (133) ve Özbek ve ark (134) yaptıkları çalışmalarında oksijen desteğinin ve destek süresinin PR için bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da oksijen desteği alma süresi ile PR gelişmesi arasındaki ilişkiye baktığımızda; literatürle uyumlu olarak, oksijen desteği alma süresi uzadıkça PR gelişme sıklığı ve ileri evre PR görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı görülmektedir.

İnvaziv mekanik ventilasyona bağlanma süresinin uzaması ile PR gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir (123, 131). Shah ve ark. 1500 gr altındaki prematürelerele yaptıkları çalışmada mekanik ventilatör destek süresinin uzamasının PR sıklığını artırdığını tespit etmişlerdir (144). Sarıkabadayı ve ark. 2000 gr altındaki prematürelerele yaptıkları çalışmada mekanik ventilatör destek süresinin uzamasının PR sıklığını artırdığını tespit etmişlerdir (12). Özcan ve ark' ının yaptıkları çalışmada mekanik ventilatör destek süresinin uzamasının PR sıklığını artırdığını tespit etmişlerdir (133).

Noninvaziv mekanik ventilasyonun değerlendirildiği çalışmalarda ventilasyon süresinin uzaması ile PR riskinin arttığı gösterilmiştir (135). Lin ve ark çalışmalarında CPAP' a bağlanma süresinin uzamasının PR sıklığını artırdığını tespit etmişlerdir (145).

Bizim çalışmada, invaziv mekanik ventilatör destek süresi ve CPAP süresi uzadıkça PR sıklığının arttığını, ayrıca ventilasyon süresi uzakça ileri evre PR görülme sıklığının arttığını tespit ettik. Bu duruma mekanik ventilatör ve CPAP ile oda havasından daha fazla oksijen verilmesinin neden olduğunu düşünüyoruz.

Yapılan birçok çalışmada RDS 'nin PR sıklığını artırdığı gösterilmiştir. Lin ve ark. (145) 1500 gr altındaki prematürelerele yaptıkları çalışmalarında RDS ve PR sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Yau ve ark. (131) 1000 gr altındaki prematürelerele yaptıkları çalışmalarında RDS ve PR sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Özbek ve ark çalışmalarında RDS ve PR sıklığı arasında anlamlı

ilişki tespit etmişlerdir (134). Kavurt ve ark çalışmalarında RDS' nin PR sıklığını artırdığını tespit etmişlerdir (135).

Fakat RDS tedavisinde kullanılan sürfaktanın ise PR gelişimine olan etkisi net değildir. Repka ve ark (90) çalışmalarında sürfaktanın PR sıklığını azalttığını tespit etmişlerdir. Soll ve ark (146) çalışmalarında sürfaktan tedavisi ve PR arasında ilişki tespit edememişlerdir. Bazı çalışmalar da ise sürfaktanın PR sıklığını artırdığını tespit edilmiştir (131, 147). Biz çalışmamızda RDS ve sürfaktan tedavisi ile PR arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Bunun nedeni RDS gelişen vakalara verilen sürfaktan tedavisi ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı düşük vakaların yaşama oranlarının artmış olması olabilir. Yine bu vakaların daha uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kalmaları ve uzun süre oksijen desteği almalarında PR sıklığını arttırıyor olabilir.

Yapılan birçok çalışmada sepsis varlığının PR sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Brown ve ark çalışmalarında sepsis varlığının PR sıklığını arttırdığını tespit etmişlerdir (135, 137, 148). Bizim çalışmamızda çalışmada sepsis ve PR arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Bunun nedeni sepsise giren prematürelerin genel durumlarının bozuk olması, uzun süre yoğun bakımda tedavi gereksinimleri ve oksijen desteğine ihtiyaç duymalarından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda PDA varlığının PR sıklığı ilişkisi açısından birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Gonzalez ve ark (104) çalışmalarında PDA varlığının PR sıklığını etkilemediğini tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Ilıkkan ve ark (149) çalışmalarında PDA varlığının PR sıklığını etkilemediğini tespit etmişlerdir. Birkaç çalışma da ise PDA varlığı ile PR sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (131, 135, 137, 144). Bu çalışmada hemodinamik olarak anlamlı PDA varlığı ile PR sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit ettik.

Yapılan çalışmalarda kan transfüzyon uygulaması ile PR sıklığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelerle yapılan bir çalışmada kan transfüzyon uygulaması ile PR sıklığı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar transfüzyon uygulaması sırasında kullanılan yetişkin donör kanları nedeniyle dokulara daha yüksek oranda oksijen gitmekte ve göreceli olarak hiperoksi oluşması sonucu retinal damarlarda vaskülarizasyonu bozarak PR gelişimini kolaylaştırdığını düşünmektedirler (88). Inder ve ark (89) çalışmalarında

prematürelde kan transfüzyon uygulamasının serum demiri ve transferrin saturasyonunda artışa neden olarak gebelik haftası ve oksijen tedavisinden bağımsız olarak PR sıklığını arttırdığı tespit etmişlerdir. Özbek ve ark çalışmalarında kan transfüzyon uygulaması ile PR sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (133, 134, 137). Bu çalışmada da kan transfüzyon uygulaması ve PR arasında anlamlı ilişki tespit ettik.

Vasileiois ve ark çalışmalarında BPD ve PR sıklığı arasında anlamlı derecede ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (150). Benzer şekilde Holmström ve ark çalışmalarında BPD ve PR sıklığı arasında anlamlı derecede ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (141). Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere yapılan bir çalışmada BPD gelişiminin PR sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir (137, 145). Bu çalışmada da BPD ve PR arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Bu duruma BPD gelişen hastaların uzun süre oksijen desteği almış olmaları neden olabilir.

IVK ve NEK'in PR ile ilişkisi yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Lin ve ark (145) NEK ve PR arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Christiansen ve ark (93) IVK ve PR arasında anlamlı ilişki tespit etmişler, IVK sonucu dolaşım regülasyonunun bozularak bu durumun avasküler retinada hasara yol açtığını düşündüklerini belirtmişlerdir. Watts ve ark (94) çalışmalarında IVK ve PR arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Özbek ve ark. IVK ve PR arasında anlamlı ilişki tespit edememişlerdir (134). Biz çalışmamızın sonuçlarında 9 vakada IVK geliştiğini tespit ettik. Bu 9 vakadan 8 tanesinde PR gelişmiş olduğunu gördük. IVK gelişip PR gelişmeyen sadece 1 vaka olduğundan istatistiksel değerlendirme yapmadık. Benzer şekilde sadece 1 tane NEK gelişen vakamız olduğundan NEK ve PR ilişkisini istatistiksel olarak değerlendiremedik.

Bazı araştırmacılar hastanede yatma sürelerinin uzadıkça PR sıklığının arttığını tespit etmişlerdir (143, 145, 150). Çalışmamızda PR gelişen vakaların hastanede yatma süreleri PR gelişmeyenlere kıyasladığımızda, PR gelişen vakalarda hastanede yatma süresinin anlamlı derecede uzun olduğunu tespit ettik. Bu durumun genel durumu daha bozuk, daha immatür dolayısıyla PR için yüksek riskli vakaların hastanede daha uzun süre yatmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatürde bilirubin yüksekliği ve fototerapi ile PR ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Bilirubinin yenidoğanlarda antioksidan

etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (151). Fototerapi suda çözünmeyen indirekt bilirubini suda çözünen izomerlerine dönüştürerek idrarla atılımını sağlar. Böylelikle serum bilirubin seviyesi düşer (152). Fototerapi bilirubin seviyesini düşürerek bilirubinin antioksidan etkinliğinin azalmasına neden oluyor olabilir. Fototerapi ve PR arasında anlamlı ilişkinin tespit edildiği çalışmalar olduğu gibi (142, 153). Anlamlı ilişki tespit edilmeyen çalışmalar da vardır (154, 155). Çalışmada fototerapi ve PR arasında anlamlı ilişki tespit etmedik. Bizim çalışmamızda toplam 23 vakada PR geliştiğini, bunlardan 12'sinde (% 52,2) evre 1 PR, 8'inde (%34,8) evre 2 PR, 3'ünde (%13) evre 3 PR geliştiğini tespit ettik. Hiçbir vakada evre 4 ve evre 5 PR gelişmediğini tespit ettik. Evre 1 PR gelişen 12 vakanın tamamında tedaviye gerek kalmadan spontan regresyon oluştuğunu tespit ettik. Evre 2 PR gelişen 8 vakanın 5 tanesinde spontan regresyon oluştuğu, 2 vakaya anti-VEGF uygulanması ve 1 vakaya lazer fotokoagülasyon uygulanması sonrasında regresyon oluştuğunu tespit ettik. Evre 3 PR gelişen 3 vakadan ise 1 tanesinde spontan regresyon oluştuğu, 1 tanesine anti-VEGF uygulandığı sonrasında regresyon oluştuğu, 1 vakaya ise hem anti-VEGF hem de lazer fotokoagülasyon uygulandığı ve sonrasında regresyon oluştuğunu tespit ettik. Evre-4 ve evre 5 PR gelişen hiç vaka olmadığından cerrahi tedavi gereksinimi olan vaka olmadı. Çalışmamızda >32 hafta üzerine PR vakası gelişmediği. >28 hafta üzerinde tedavi gereksinimi olan ileri evre ROP vakası gelişmediği tespit edilmiştir.

Bu çalışmada; 2010'lu yıllarda 3. Seviye yenidoğan yoğun bakımda izlenmiş prematüre yenidoğanların PR tarama ve tedavi sonuçları değerlendirilmiş, PR sıklığımız belirlenmiş ve risk faktörleri ile ilişkisi gözden geçirilmiştir. Çalışmamızda; PR gelişimi ile düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik haftası, oksijen desteğinin süresi, hastanede yatma süresi, invaziv mekanik ventilasyon destek süresi, CPAP alım süresi, 1. ve 5. Dakika APGAR skor ortalamalarının düşüklüğü, annede EMR öyküsünün olması, sepsis, RDS gelişimi, sürfaktan tedavisi, BPD gelişimi ve transfüzyon desteği arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, PR riski yüksek olan özellikle ≤ 32 GH ve ÇDDA'lı bebeklerin izlemlerinde ek risk faktörlerine maruz bırakılmamaları için daha dikkatli takip edilmesi ve tarama ve takip muayenelerinin takip çizelgesine uygun şekilde zamanında yapılması çok önemlidir. PR ve PR'a bağlı gelişebilecek

komplkasyonların 6nlenebilmesi için premat6re yenidoğanlar zamanında ve d6zenli aralıklarla taranmalıdır. ocuk ve g6z hekimleri s6rekli iletişim halinde olmalı, ebeveynler hastalık hakkında bilinçlendirilmeli, risk fakt6rleri için 6nlemler alınmalı, etkin ve d6zenli olarak tarama, takip ve tedavinin uygulanması sağlanmalıdır. B6ylelikle PR ve PR'ne bağlı gelişebilecek komplkasyonların azalacağı kanaatindeyiz.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ekim 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında yatarak tedavi gören gebelik haftası 37 haftadan küçük olan, retina muayeneleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yapılan 148 hasta dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetleri, gebelik haftaları, tekil ya da çoğul gebelik durumu, doğum şekli, anne yaşı, anneye ait risk faktörleri (annenin sigara ve alkol alışkanlığı, preeklampsi, EMR öyküsü; 18 saat ve üzerinde öyküsü olanlar EMR var kabul edildi), 1. ve 5. Dakika APGAR skorları, doğum tartısı, yatış süresi, doğumda sürfaktan ihtiyacı ve RDS gelişimi, toplam oksijen alma süresi, invaziv mekanik ventilasyon (MV) alma süresi, CPAP alma süresi, eritrosit transfüzyonu ihtiyacı, fototerapi ihtiyacı, sepsis gelişimi, BPD gelişimi, IVK gelişimi, NEK gelişimi, PDA gelişimi olup olmadığına bakıldı. Bu özelliklerin PR gelişimi ile ilişkisi değerlendirildi.

1. Yapılan retina muayenelerinde Evre 1,2 ve 3 PR gelişen vakalar PR (+) olarak değerlendirildi. 23 (%15,5) vakada retinal vaskülarizasyonun gelişimi esnasında PR geliştiği, 125 (%84,5) vakada PR gelişmediği tespit edildi. PR gelişmeyen 123 vaka; PR (-) olarak kontrol grubu kabul edildi.
2. PR(+) olan 23 vaka incelendiğinde; 12 (%8,1)' sinde Evre 1, 8 (%5,4)' inde Evre 2 ve 3 (%2)' ünde Evre 3 PR geliştiği, hiçbir vakada evre 4 ve evre 5 PR gelişmediği tespit edildi.
3. İki grup; gebelik haftası ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırıldığında; PR (+) vakalarda gebelik haftası ve doğum ağırlığının anlamlı düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).
4. PR (+) ve PR (-) vakalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$)

5. Anneye ait risk faktörlerinden EMR ve preeklampsinin PR sıklığı üzerine etkisi değerlendirildiğinde; Annesinde EMR olan vakalarda PR sıklığının anlamlı arttığı tespit edildi (p:0,016). İki grup arasında preeklampsi öyküsü açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05).
6. PR (+) ve PR (-) vakaların natal özellikleri karşılaştırıldığında; İki grup arasında doğum şekli açısından anlamlı fark saptanmadı. İki grubun 1. Dakika APGAR skor ortalamaları karşılaştırıldığında; PR (+) olanların ortalamasının anlamlı düşük olduğu tespit edildi (p:0,002). İki grubun 5. Dakika APGAR skor ortalamaları karşılaştırıldığında; PR(+) olanların ortalamasının anlamlı düşük olduğu tespit edildi (p:0,016).
7. PR (+) ve PR (-) olan vakalar hastanede yatış süreleri, toplam O2 desteği alma süreleri, CPAP'a bağlanma süreleri açısından karşılaştırıldığında PR(+) olan grupta sürelerin anlamlı uzun olduğu tespit edildi (p< 0,001). Benzer şekilde İnvaziv mekanik ventilatöre (MV) bağlanma süreleri karşılaştırıldığında; PR (+) vakaların bağlanma süresi anlamlı uzun olduğu tespit edildi (p:0,013).
8. RDS gelişimi, sepsis gelişimi, BPD gelişimi, hemodinamik anlamlı PDA, transfüzyon desteği, sürfaktan uygulaması ile PR sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edildi.
9. NEK gelişen sadece 1 vaka olduğundan, IVK gelişen vakalarda PR sıklığı artmakla birlikte IVK olup PR gelişmeyen sadece 1 vaka olduğundan dolayı, NEK ve IVK'nın PR sıklığına olan etkisi istatistiksel olarak değerlendirilemedi.
10. Fototerapi uygulaması ile PR sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0,05).
11. Hastanede yatma süresi, toplam O2 destek süresi, CPAP alım süresinin uzamasıyla ileri evre PR görülmesi sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p< 0,001). Benzer şekilde gebelik haftası ve doğum ağırlığının azalmasıyla ileri evre PR görülmesi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p< 0,001).
12. Prematüre retinopatisi gelişen vakalara bakıldığında >32 GH üzerinde PR vakası gelişmediği, >28 hafta üzerinde tedavi gerektiren ileri evre ROP vakası gelişmediği tespit edilmiştir.
13. PR (+) olan 23 vakadan; 18 (%78)' inde spontan regresyon olduğu, 5 (%22)' inde anti-VEGF ve/veya lazer fotokoagülasyonla tedavi edildiği tespit edildi.

14. Prematüre retinopatisi multifaktoriyel bir hastalıktır ve körlüğe kadar ilerleyebilir. Risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve bunlara yönelik önlemlerin alınması gerekmektedir. Aynı zamanda tarama, takip ve tedavinin etkin ve düzenli yapılması ile PR ve PR'ne bağlı gelişebilecek komplikasyonların sıklığının azalması sağlanacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Gilbert, C., et al., Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*, 2005. **115**(5): p. e518-e525.
2. Terry, T.L., Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. *American Journal of Ophthalmology*, 1942. **25**(2): p. 203-204.
3. Uslu, S. and A. Bülbul, Neonatoloji bakış açısı ile prematüre retinopatisi.
4. Chen, J., et al., Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Current opinion in pediatrics*, 2011. **23**(2): p. 173.
5. Fierson, W., American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2013. **131**(1): p. 189-195.
6. Fierson, W.M., et al., Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2013. **131**(1): p. 189-195.
7. Kong, L., et al., An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2012. **16**(6): p. 501-507.
8. Gilbert, C. and A. Foster, Childhood blindness in the context of VISION 2020: the right to sight. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001. **79**(3): p. 227-232.
9. Wheatley, C., et al., Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2002. **87**(2): p. F78-F82.

10. Cats, B.P. and K.E. Tan, Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long-term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 1989. **26**(6): p. 271-275.
11. Fortes Filho, J.B., et al., The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2010. **248**(6): p. 893-900.
12. Sarikabadayi, Y.U., et al., Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. *Ophthalmic epidemiology*, 2011. **18**(6): p. 269-274.
13. Mohsen, L., et al., A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology*, 2014. **34**(6): p. 453-457.
14. Ying, G.-S., et al., Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA ophthalmology*, 2015. **133**(3): p. 304-311.
15. Sjöström, E.S., et al., Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2016. **101**(2): p. F108-F113.
16. Hellström, A., et al., Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*, 2009. **123**(4): p. e638-e645.
17. Olcay, N. and E. Türkan, Preterm Doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriliği, *Pediyatri 1. Cilt, 4.baskı*. 2010, Nobel Tıp Kitabevleri. p. 367-380.
18. Dargassies, S.S.-A., Neurological development in the full-term and premature neonate. 1977: Excerpta Medica.

19. Amiel-Tison, C., Neurological evaluation of the maturity of newborn infants. *Archives of Disease in Childhood*, 1968. **43**(227): p. 89-93.
20. Olcay, N. and E. Türkan, Yenidoğanın Değerlendirilmesi, *Pediyatri Cilt 1*. 2010, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul. p. 349-360.
21. Ballard, J., et al., New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *The Journal of pediatrics*, 1991. **119**(3): p. 417-423.
22. Eichenwald, E.C. and A.R. Stark, Management and outcomes of very low birth weight. *New England Journal of Medicine*, 2008. **358**(16): p. 1700-1711.
23. Çiçek, N., et al., Prematüre bebeklerin izlem sonuçları. *Türk Pediyatri Arsivi*, 2005. **40**: p. 33-38.
24. Donn, S.M. and S.K. Sinha. *Newer techniques of mechanical ventilation: an overview*. in *Seminars in neonatology*. 2002. Elsevier.
25. Sweet, D.G., et al., European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology*, 2013. **103**(4): p. 353-368.
26. Rodriguez, R., R. Martin, and A. Fanaroff, Respiratory distress syndrome and its management. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 7th ed. St. Louis, MO: Mosby, 2002: p. 1001-1011.
27. Çoban, A. and Z. İnce, Yenidoğanda Solunum Sorunları, *Pediyatri Cilt 1*, N. Olcay, Editor. 2010, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul. p. 423-433.
28. Welty, S., T.N. Hansen, and A. Corbet. *Respiratory distress in the preterm infant*. in *Elsevier Inc*. 2005.
29. Koç, E., Yeni Bronkopulmoner Displazi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediyatri*, 2004. **2**: p. 396-402.

30. Gonzalez, A., et al., Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *The Journal of pediatrics*, 1996. **128**(4): p. 470-478.
31. Bancalari, E., N. Claire, and I.R. Sosenko. *Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition*. in *Seminars in neonatology*. 2003. Elsevier.
32. Lemons, J.A., et al., Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*, 2001. **107**(1): p. e1-e1.
33. Jobe, A.H. and E. Bancalari, Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001. **163**(7): p. 1723-1729.
34. Hammerman, C., et al., Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*, 2011. **128**(6): p. e1618-e1621.
35. Fanaroff, A.A.M., et al., *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 2002, U.S.A.: Mosby.
36. Berkan, G., Patent Duktus Arteriozus, *Yurdakök Pediatri*, Y. Murat, Editor. 2004, Güneş Tıp Kitabevi p. 512-516.
37. Kobaly, K., et al., Outcomes of extremely low birth weight (< 1 kg) and extremely low gestational age (< 28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics*, 2008. **121**(1): p. 73-81.
38. Snider, A., G.A.R. Snider, and G.A. Serwer, *Echocardiography in pediatric heart disease*. 2. ed. 1997, St. Louise.
39. Wyllie, J. *Treatment of patent ductus arteriosus*. in *Seminars in Neonatology*. 2003. Elsevier.

40. Thomas, R.L., et al., A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *European journal of pediatrics*, 2005. **164**(3): p. 135-140.
41. Fanos, V., et al., Efficacy and renal tolerability of ibuprofen vs. indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2005. **19**(2): p. 187-193.
42. Özkan, H. and M. Çetinkaya, Nekrotizan Enterokolitli Prematüre Bebeklerin Değerlendirilmesi. *Journal of Current Pediatrics*, 2010. **8**: p. 56-62.
43. Claud, E.C., Neonatal necrotizing enterocolitis-inflammation and intestinal immaturity. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 2009. **8**(3): p. 248-259.
44. Lee, J.S. and R.A. Polin. *Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis*. in *Seminars in Neonatology*. 2003. Elsevier.
45. Ledbetter, D.J. and S.E. Juul, Necrotizing enterocolitis and hematopoietic cytokines. *Clinics in perinatology*, 2000. **27**(3): p. 697-716.
46. Schnabl, K.L., et al., Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2008. **14**(14): p. 2142.
47. Sharma, R. and M.L. Hudak, A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clinics in perinatology*, 2013. **40**(1): p. 27-51.
48. Çetinkaya, M., Nekrotizan enterokolit. *Güncel Pediatri*, 2004. **2**: p. 146-51.
49. Wang, Y., et al., Clinical observation of neonatal gastrointestinal perforation. *Zhonghua yi xue za zhi= Chinese medical journal; Free China ed*, 1994. **53**(4): p. 215-219.

50. Chow, L.C., K.W. Wright, and A. Sola, Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*, 2003. **111**(2): p. 339-345.
51. Gole, G.A., et al., The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *JAMA Ophthalmology*, 2005. **123**(7): p. 991-999.
52. Owens, W.C. and E.U. Owens, RETROLENTAL FIBROPLASIA IN PREMATURE INFANTS: II. STUDIES ON THE PROPHYLAXIS OF THE DISEASE: THE USE OF ALPHA TOCOPHERYL ACETATE. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 1950. **5**(5): p. 696-698.
53. Bas, A.Y., et al., Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *British Journal of Ophthalmology*, 2015: p. bjophthalmol-2014-306286.
54. Martin, R.J., A.A. Fanaroff, and M.C. Walsh, *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 2010: Elsevier Health Sciences.
55. Sears, N.C. and J.E. Sears, Oxygen and retinopathy of prematurity. *International ophthalmology clinics*, 2011. **51**(1): p. 17-31.
56. Ashton, N., B. Ward, and G. Serpell, Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retroleental fibroplasia. *The British journal of ophthalmology*, 1954. **38**(7): p. 397.
57. Raghuveer, T.S. and B.T. Bloom, A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology*, 2011. **100**(2): p. 116-129.
58. Löfqvist, C., et al., Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Archives of ophthalmology*, 2006. **124**(12): p. 1711-1718.
59. Mandal, K., J. Drury, and D. Clark, An unusual case of retinopathy of prematurity. *Journal of perinatology*, 2007. **27**(5): p. 315-316.

60. Villegas, B.E., et al., [Serum IGF-I levels in retinopathy of prematurity. New indications for ROP screening]. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 2005. **80**(4): p. 233-238.
61. Pérez- Muñuzuri, A., et al., Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica*, 2010. **99**(4): p. 519-525.
62. Di Fiore, J.M., et al., A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *The Journal of pediatrics*, 2010. **157**(1): p. 69-73.
63. Di Fiore, J.M., et al., The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatric research*, 2012. **72**(6): p. 606-612.
64. York, J.R., et al., Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology*, 2004. **24**(2): p. 82-87.
65. Beharry, K.D., et al., Hydrogen Peroxide Accumulation in the Choroid During Intermittent Hypoxia Increases Risk of Severe Oxygen-Induced Retinopathy in Neonatal Rats. *Intermittent Hypoxia Increases Choroidal H₂O₂*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2013. **54**(12): p. 7644-7657.
66. Patel, S.J., et al., Exogenous Superoxide Dismutase Mimetic Without Scavenging H₂O₂ Causes Photoreceptor Damage in a Rat Model for Oxygen-Induced Retinopathy. *Exogenous SOD Causes Photoreceptor Damage in OIR*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2015. **56**(3): p. 1665-1677.
67. Hartnett, M.E., The effects of oxygen stresses on the development of features of severe retinopathy of prematurity: knowledge from the 50/10 OIR model. *Documenta ophthalmologica*, 2010. **120**(1): p. 25-39.

68. McColm, J.R., P. Geisen, and M.E. Hartnett, VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Molecular vision*, 2004. **10**: p. 512.
69. Hamilton, R., et al., Maturation of rod function in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. *The Journal of pediatrics*, 2008. **153**(5): p. 605-611.
70. Good, W.V., Retinopathy of prematurity and the peripheral retina. *The Journal of pediatrics*, 2008. **153**(5): p. 591.
71. Hussain, N., J. Clive, and V. Bhandari, Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989–1997. *Pediatrics*, 1999. **104**(3): p. e26-e26.
72. Darlow, B., et al., Variation in rates of severe retinopathy of prematurity among neonatal intensive care units in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *British journal of ophthalmology*, 2005. **89**(12): p. 1592-1596.
73. Fielder, A., et al., Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2014: p. fetalneonatal-2014-306207.
74. Group, E.T.f.R.o.P.C., The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*, 2005. **116**(1): p. 15-23.
75. Bharwani, S. and R. Dhanireddy, Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *Journal of Perinatology*, 2008. **28**(1): p. 61-66.
76. Seiberth, V. and O. Linderkamp, Risk factors in retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica*, 2000. **214**(2): p. 131-135.

77. Hagadorn, J., et al., Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology*, 2007. **27**(8): p. 502-509.
78. Bharwani, S., et al., Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *Journal of Perinatology*, 2016. **36**(11): p. 913-920.
79. Zhou, J., et al., Human milk feeding as a protective factor for retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics*, 2015. **136**(6): p. e1576-e1586.
80. Movsas, T.Z., A.R. Spitzer, and I.H. Gewolb, Trisomy 21 and Risk of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*, 2015. **136**(2): p. e441-e447.
81. Schaffer, D.B., et al., Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 1993. **100**(2): p. 230-237.
82. Group, C.f.R.o.P.C., 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*, 2005. **123**(3): p. 311.
83. Chaudhari, S., et al., Retinopathy of prematurity in a tertiary care center--incidence, risk factors and outcome. *Indian pediatrics*, 2009. **46**(3): p. 219.
84. Group, S.-R.M.S., Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*, 2000. **105**(2): p. 295-310.
85. VanderVeen, D.K., T.A. Mansfield, and E.C. Eichenwald, Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2006. **10**(5): p. 445-448.
86. Finer, N., W. Carlo, and M. Walsh, SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research American Board of Pediatrics Neonatal-Perinatal Content Specifications• Plan the ventilatory therapy for

infants with respiratory failure of different etiologies. • Know the indications for and techniques of positive pressure ventilation (PPV). • Know the effects and risks of PPV. Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 2010. **362**(21): p. 1970-1979.

87. Stenson, B., et al., BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*, 2013. **368**(22): p. 2094-2104.
88. Englert, J.A., et al., The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 2001. **21**(1).
89. Inder, T., et al., High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *The Journal of pediatrics*, 1997. **131**(4): p. 541-544.
90. Repka, M.X., et al., Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*, 1993. **111**(5): p. 618-620.
91. Clemett, R. and B. Darlow, Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. *Current opinion in ophthalmology*, 1999. **10**(3): p. 155-163.
92. Noyola, D.E., et al., Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Ophthalmology*, 2002. **109**(1): p. 80-84.
93. Christiansen, S.P., K.J. Fray, and T. Spencer, Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 2002. **39**(3): p. 157-165.
94. Watts, P., et al., Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology*, 2000. **84**(6): p. 596-599.

95. Papile, L.-A., et al., Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics*, 1978. **92**(4): p. 529-534.
96. Hungerford, J., A. Stewart, and P. Hope, Ocular sequelae of preterm birth and their relation to ultrasound evidence of cerebral damage. *British journal of ophthalmology*, 1986. **70**(6): p. 463-468.
97. Higgins, R.D., et al., Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*, 1998. **116**(5): p. 601-605.
98. Console, V., et al., Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. *Acta bio-medica de L'Ateneo parmense: organo della Societa di medicina e scienze naturali di Parma*, 1996. **68**: p. 75-79.
99. Halliday, H., R. Ehrenkranz, and L. Doyle, Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *The Cochrane Library*, 2003.
100. Phelps, D. and J. Watts, Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *The Cochrane Library*, 2001.
101. Reynolds, J.D., et al., Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine*, 1998. **338**(22): p. 1572-1576.
102. Reynolds, J., et al., The design of the multicenter study of light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP). *JOURNAL OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY & STRABISMUS*, 1999. **36**(5): p. 257-263.
103. Askin, D.F. and W. Diehl-Jones, Retinopathy of prematurity. *Critical care nursing clinics of North America*, 2009. **21**(2): p. 213-233.

104. González, V.I., et al. [*Is patent ductus arteriosus a risk factor for retinopathy of prematurity?*]. in *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)*. 2011.
105. Bardin, C., M. Rossignol, and A. Papageorgiou. *RETINOPATHY OF PREMATURITY (ROP) AND INTRAUTERINE GROWTH-RETARDATION (IUGR) IN INFANTS LESS-THAN-OR-EQUAL-TO-1000 G.* in *PEDIATRIC RESEARCH*. 1995. WILLIAMS & WILKINS 351 WEST CAMDEN ST, BALTIMORE, MD 21201-2436.
106. Hammer, M.E., et al., Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *American journal of ophthalmology*, 1986. **102**(1): p. 1-6.
107. Flynn, J.T., An international classification of retinopathy of prematurity: clinical experience. *Ophthalmology*, 1985. **92**(8): p. 987-994.
108. Morizane, H., [Initial sign and clinical course of the most severe form of acute proliferative retrolental fibroplasia (type II)(author's transl)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1976. **80**(1): p. 54-61.
109. Katz, X., A. Kychenthal, and P. Dorta, Zone I retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2000. **4**(6): p. 373-376.
110. Lees, B.J. and L.A. Cabal, Increased blood pressure following pupillary dilation with 2.5% phenylephrine hydrochloride in preterm infants. *Pediatrics*, 1981. **68**(2): p. 231-234.
111. Koç, E., et al., Türkiye Prematüre Rehberi 2016, Türk Neonatoloji Derneği. p. 10.
112. Group, C.f.R.o.P.C., Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Archives of Ophthalmology*, 2001. **119**(8): p. 1110.
113. *Pediatrics*, A.A.o., Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2006. **117**(2): p. 572-576.

114. Fierson, W.M., A. Capone, and A.A.o.P.S.o. Ophthalmology, Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 2015. **135**(1): p. e238-e254.
115. Daniel, E., et al., Validated system for centralized grading of retinopathy of prematurity: telemedicine approaches to Evaluating Acute-Phase Retinopathy of Prematurity (e-ROP) Study. *JAMA ophthalmology*, 2015. **133**(6): p. 675-682.
116. Quinn, G.E., et al., Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity. *JAMA ophthalmology*, 2014. **132**(10): p. 1178-1184.
117. Group, E.T.f.R.o.P.C., Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Archives of ophthalmology*, 2010. **128**(6): p. 663.
118. Group, E.T.f.R.o.P.C., Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Archives of Ophthalmology*, 2003. **121**(12): p. 1684.
119. Palmer, E.A., et al., Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*, 1991. **98**(11): p. 1628-1640.
120. Repka, M.X., E.A. Palmer, and B. Tung, Involution of retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*, 2000. **118**(5): p. 645-649.
121. Committee, E. and C.f.R.o.P.C. Group, Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5 1/2 years in premature infants with birth weights less than 1251 g. *Archives of Ophthalmology*, 2002. **120**(5): p. 595.
122. Quiram, P.A. and A. Capone Jr, Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Current opinion in Ophthalmology*, 2007. **18**(3): p. 228-234.

123. Prendiville, A. and W. Schulenburg, Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. Archives of disease in childhood, 1988. **63**(5): p. 522-527.
124. GÜLTAN, E., et al., Prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. Journal of Retina-Vitreous, 1996. **4**(3): p. 619-624.
125. Acunaş, B., et al., Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1999. **42**: p. 493-500.
126. Kavuncuoğlu, S. and Y. Handemir, Prematüre retinopatisi olgularının değerlendirilmesi. 2012.
127. Ziyilan, Ş., et al., Prematür retinopatisi risk faktörleri: Oksijen, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı. Medikal Network Oftalmoloji 2000; 7: 263, 2000. **267**.
128. Öner, A., et al., PREMATÜRE RETİNOPATİSİ: 2 YILLIK TARAMA SONUÇLARIMIZ. Erciyes Tıp Dergisi, 2005. **27**: p. 104-9.
129. Fortes Filho, J.B., et al., Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil. Jornal de pediatria, 2007. **83**(3): p. 209-216.
130. Thomas, K., et al., Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. Journal of neonatal-perinatal medicine, 2015. **8**(3): p. 207-214.
131. Yau, G.S., et al., Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity from 2 neonatal intensive care units in a Hong Kong Chinese population. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 2016. **5**(3): p. 185-191.
132. Ghaseminejad, A. and P. Niknafs, Distribution of retinopathy of prematurity and its risk factors. Iranian journal of pediatrics, 2011. **21**(2): p. 209-214.
133. Özcan, E., et al., Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. Ret-Vit, 2006. **14**(2): p. 127-132.

134. Özbek, E., et al., Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi, 2011. **1**(1): p. 7-12.
135. Kavurt, S., et al., Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. Indian pediatrics, 2014. **51**(10): p. 804-806.
136. Group, C.f.R.o.P.C., Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Pediatrics, 1988. **81**(5): p. 697-706.
137. Babayiğit, A., et al., Prematüre Retinopatisi Gelişim Sıklığı ve Etki Eden Risk Faktörlerinin.
138. Chen, M.L., et al., Placenta microbiology and histology and the risk for severe retinopathy of prematurity. Investigative ophthalmology & visual science, 2011. **52**(10): p. 7052-7058.
139. Kopylov, U., L. Sirota, and N. Linder, [Retinopathy of prematurity--risk factors]. Harefuah, 2002. **141**(12): p. 1066-9, 1089.
140. Hadi, H.A. and C.L. Hobbs, Effect of chronic intrauterine stress on the disappearance of tunica vasculosa lentis of the fetal eye: a neonatal observation. American journal of perinatology, 1990. **7**(01): p. 23-25.
141. Holmström, G., U. Broberger, and P. Thomassen, Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity-a population-based study. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 1998. **76**(2): p. 204-207.
142. Sönmez, K., et al., Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki bebeklerde prematüre retinopatisi sıklığı, gelişiminde etkili risk faktörleri ve tedavi sonuçları. Ret-Vit, 2011. **19**: p. 225-230.
143. YALAZ, M., et al., Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 2003. **12**(1): p. 1-8.

144. Shah, V., et al., Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 2005. **34**(2): p. 169-78.
145. Lin, H.-J., et al., Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 2003. **66**(11): p. 662-668.
146. Soll, R., Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *The Cochrane Library*, 1998.
147. Termote, J., et al., New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity? *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 2000. **37**(3): p. 142-148.
148. Brown, B.A., et al., Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. *International ophthalmology*, 1998. **22**(5): p. 279-283.
149. Ilıkkın, D., et al., Prematüre bebeklerde retinopati taraması. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Verileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2000. **44**: p. 122-7.
150. Giapros, V., et al., Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity. *Early human development*, 2011. **87**(10): p. 653-657.
151. Belanger, S., J.-C. Lavoie, and P. Chessex, Influence of bilirubin on the antioxidant capacity of plasma in newborn infants. *Neonatology*, 1997. **71**(4): p. 233-238.
152. Stokowski, L.A., Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Advances in neonatal care*, 2006. **6**(6): p. 303-312.
153. Yeo, K.L., et al., Outcomes of extremely premature infants related to their peak serum bilirubin concentrations and exposure to phototherapy. *Pediatrics*, 1998. **102**(6): p. 1426-1431.

154. Satar, M., Narlı N, Soylu M, Özcan A. Prematüre retinopatisi ve risk faktörleri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1998. **23**: p. 29-34.
155. Milner, J.D., et al., Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. Journal of perinatology, 2003. **23**(3): p. 208-211.



9. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Veysel KARAKULAK 14.04.1983 tarihinde Hatay'ın Kırıkhan ilçesinde doğmuştur. İlkokulu Kaymakam Hasan Zenginalp İlkokulu'nda, ortaokulu Kırıkhan Anadolu Lisesi'nde ve liseyi Kahramanmaraş Fen Lisesi'nde okumuştur. 2001 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başlayıp 2008 yılında mezun olmuştur. Aynı yıl Van Muradiye Ünseli Aile Sağlığı Merkezi'nde pratisyen hekimliğe başlamıştır. 01.03.2013 tarihinde Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başlayıp hala burada araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

