

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEDAVİ ALMIŞ PREMATÜRE RETİNOPATİLİ HASTALARDA
NÖROGELİŞİMSEL BULGULAR

Uzmanlık Tezi
Dr. Ömer Berk BULANIK

TRABZON – 2024

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEDAVİ ALMIŞ PREMATÜRE RETİNOPATİLİ HASTALARDA
NÖROGELİŞİMSEL BULGULAR

Uzmanlık Tezi
Dr. Ömer Berk BULANIK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat GÜNAY

TRABZON – 2024

ÖNSÖZ

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi, deneyim, sabır ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Murat Günay'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nurettin Akyol, Prof. Dr. Halil İbrahim İmamoğlu, Prof. Dr. Hidayet Erdöl, Prof. Dr. Adem Türk, Prof. Dr. Mehmet Kola, Doç. Dr. Dilek Uzlu, Dr. Öğretim Üyesi Büşra Köse'ye,

Teorik ve cerrahi alanda yetişmemde emeği olan Uzm. Dr. Bedirhan Onuş, Uzm. Dr. Yasin Yaşar ve Uzm. Dr. Hatice Töp'e,

Bu tezin hazırlanmasında bana her zaman yardımcı olan Pediatrik Nöroloji Kliniğinden Doç. Dr. Elif Acar Arslan'a,

Asistanlık yolunu beraber yürüdüğümüz asistan doktor arkadaşlarıma; ameliyathane, klinik ve poliklinikte huzurla çalışmamızı sağlayan başta hemşireler olmak üzere tüm ekip arkadaşlarıma;

Her zaman her koşulda arkamda olduklarını bildiğim ve beni her zaman doğru olana yönlendirmeye çalışan ve yetiştiren, sahip olduğum her şeyde sayısız fedakarlıkları ve emekleri olan biricik ailem, annem Gülten Bulanık, babam Nihat Bulanık ve kardeşim Tunahan Bulanık'a;

Ve iyi ki burada asistan hekim olmuşum dememin en büyük sebebi, en iyi dostum, en güçlü yoldaşım, hayat arkadaşım, sadece eşim olarak değil aynı zamanda akademik ve mesleki olarak verdiği destek sayesinde bu yolları yürüdüğüm çok kıymetli eşim Dr. Fatma Tuğba Bulanık'a yürekten teşekkür ediyorum.

Dr. Ömer Berk Bulanık

Trabzon, 2024

ÖZET

Tedavi Almış Prematüre Retinopatili Hastalarda Nörogelişimsel Bulgular

Amaç: Prematüre retinopatisi (ROP) nedeni ile tedavi almış hastalarda, spontan regrese ROP öyküsü olan hastalarda ve ROP gelişimi gözlenmemiş prematüre kontrol grubu hastalarda Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT-II) ile nörogelişim durumunu analiz etmek; intravitreal bevacizumab (İVB) ve lazer fotokoagülasyon (LFK) prosedürlerinin nörogelişime olan etkilerini incelemek ve klinik bulgular ortaya çıkmadan önce nörogelişimsel değişiklik olup olmadığını belirleyebilmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji Birimi'nde 2011-2022 yılları arasında yatan hasta konsültasyonu ya da ayaktan başvuruya gelen ROP taraması yapılan ve çalışmamız esnasında 0-6 yaş aralığında olan prematüre hastalardan, beyin Manyetik Rezonans (MR) görüntülemeleri “normal” veya “prematürite ile uyumlu” olarak raporlanan ve herhangi bir patolojik bulgu belirtilmeyen, 5. dakika APGAR skoru en az 6 olan hastalar dahil edildi. Taramalar esnasında ROP tanısı almayan prematüre hastalar ise kontrol grubuna dahil edildi. Hastalar 3 gruba ayrıldı: ROP tanısıyla İVB veya LFK uygulanmış hastalar (Grup 1), spontan regrese ROP öyküsü olan hastalar (Grup 2) ve ROP gelişimi gözlenmeyen prematüre hastalar (Grup 3 = kontrol grubu). Dahil edilme kriterleri baz alınarak Grup 1’de 19 hasta, Grup 2’de 23 hasta ve Grup 3’te 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların cinsiyeti, post-menstrüel hafta (PMH) olarak doğum haftası (DH), doğum ağırlığı (DA), sferik eküvalan (SE) değerleri, ROP evre ve zonu, uygulanan tedavi (İVB/LFK) ve uygulama haftası, baş çevresi, boy ve kilo değerleri, derin tendon refleks cevapları, anne ve babanın eğitim durumu, tam kan sayımı ve biyokimya tetkikleri, yenidoğan dönemindeki trombositopeni öyküsü, yenidoğan yoğun bakım (YDYB) servisi yatış süresi, mekanik ventilasyon (MV) öyküsü ve süresi, sepsis, Patent Duktus Arteriyozus (PDA), Bronkopulmoner Displazi (BPD), Nekrotizan Enterokolit (NEK), İntrakraniyal Hemoraji (İKH) öyküsü ve 5. dakika APGAR değerleri kaydedildi. Uyum sağlayabilen hastalarda Snellen eşelinde en iyi düzeltilmiş görme

keskinliği (EİDGK) ve biyometrik ölçümler yapıldı. Nörogelişimin değeriendirilmesi DGTT-II ile yapıldı ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkisi istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında DGTT-II sonucu, alt testlerin sonuç ortalamasıyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, kaba motor (KM), ince motor (İM), il, kişisel sosyal (KS) alt test sonuçlarıyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, anne ve baba eğitim düzeyi, MV ihtiyacı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Grup 1’de YDYB yatış süresi ve MV süresi Grup 2 ve Grup 3’ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup 3’te 5. dakika APGAR skoru Grup 1 ve Grup 2’den anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup 1’de sepsis, BPD ve NEK oranları Grup 2 ve Grup 3’ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda ROP tanısıyla tedavi uygulanan, spontan regrese ROP öyküsü olan ve ROP gelişimi gözlenmeyen prematüre hasta gruplarının hiçbirisinde DGTT-II ve alt testlerin sonuçlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmadaki hasta popülasyonunun nörolojik açıdan daha hafif klinikli olan gruptan seçilmesi nedeniyle, ROP tanısı ve tedavisinin nörogelişim üzerine etkisinin minimal olduğu düşünülebilir. Bu alanda tutarlı sonuçlara ulaşmak için daha geniş bir grupta, çeşitli nörolojik etkilenimlere sahip hastalarla, çok merkezli daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Prematüre retinopatisi, intravitreal bevacizumab, lazer fotokoagülasyon, Denver gelişimsel tarama testi

ABSTRACT

Neurodevelopmental Findings in Patients Treated for Retinopathy of Prematurity

Purpose: To analyze neurodevelopmental status with Denver Developmental Screening Test II (DGTT-II) in patients who received treatment for retinopathy of prematurity (ROP), in patients with a history of spontaneously regressed ROP, and in premature control group patients without observed ROP development; To examine the effects of intravitreal bevacizumab (İVB) and laser photocoagulation (LFK) procedures on neurodevelopment and to determine whether there are neurodevelopmental changes before clinical findings appear.

Materials and Methods: The study included premature patients who were between 0-6 years of age at the time of our study, who were admitted to the Pediatric Ophthalmology Unit of Karadeniz Technical University Ophthalmology Department between 2011-2022 as an inpatient consultation or outpatient for ROP screening, and whose brain Magnetic Resonance (MR) imaging was reported as "normal" or "compatible with prematurity" without any pathological findings, and whose 5th minute APGAR score was at least 6 were included. Premature patients who were not diagnosed with ROP during the screening were included in the control group. The patients were divided into 3 groups: patients diagnosed with ROP who underwent İVB or LFK (Group 1), patients with a history of spontaneously regressed ROP (Group 2), and premature patients without the development of ROP (Group 3 = control group). Based on the inclusion criteria, 19 patients in Group 1, 23 patients in Group 2 and 24 patients in Group 3 were included in the study. For all patients included in the study, gender, birth week, birth weight, spherical equivalent values, ROP stage, ROP zone, treatment applied, week of treatment application, head circumference, height, weight, deep tendon reflex responses, educational status of the parents, complete blood count, biochemistry tests, history of thrombocytopenia in the neonatal period, duration of stay in intensive care, history and duration of mechanical ventilation, history of sepsis, Patent Ductus Arteriosus (PDA), Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), Necrotizing Enterocolitis (NEK), Intracranial Hemorrhage (İKH), and 5th minute APGAR values were recorded. Best-corrected visual acuity on the Snellen chart and biometric measurements were recorded in patients who were able

to comply. Neurodevelopment was evaluated with the DGTT-II and the relationship between the parameters was examined statistically.

Results: There were no significant differences between the groups in the DGTT-II result, the difference between the mean of the subtests and the age at the time of the test, the difference between each of the subtests (gross motor, fine motor, language, cultural social) and the age at the time of the test, the education level of the parents, and the need for mechanical ventilation ($p>0,05$). Intensive care time and mechanical ventilation time in Group 1 were significantly higher than Group 2 and Group 3 ($p<0,05$). The 5th minute APGAR score in Group 3 was significantly higher than Group 1 and Group 2 ($p<0,05$). The rates of sepsis, BPD and NEC in Group 1 were significantly higher than Group 2 and Group 3 ($p<0,05$).

Conclusion: In our study, no significant difference was found in the results of the DGTT-II and its subtests in any of the groups who were treated with a diagnosis of ROP, had a history of spontaneously regressed ROP, and did not develop ROP. Since the patient population in the study was selected from the neurologically milder group, it can be considered that the effect of ROP diagnosis and treatment on neurodevelopment is minimal. To reach consistent results in this field, more multicenter studies with a larger group of patients with various neurological effects are needed.

Key Words: Retinopathy of prematurity, Intravitreal bevacizumab, Laser photocoagulation, Denver developmental screening test

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Histoloji ve Anatomi	4
2.2. Retinal Vasküler Gelişim	6
2.3. Koroid	9
2.4. Vitreus	10
2.5. Prematüre Retinopatisi	10
2.5.1. Tarihçe	10
2.5.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	12
2.5.3. Patofizyoloji	14
2.5.4. Sınıflandırma	15
2.5.5. Tedavi	23
2.6. Nörogelişimsel Değerlendirme	25
2.6.1. Denver Gelişimsel Tarama Testi II	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	83
7. KAYNAKLAR	84

KISATMALAR DİZİNİ

ROP	Prematüre retinopatisi
LFK	Lazer Fotokoagülasyon
ETROP	Early Treatment for Retinopathy of Prematurity
BEAT-ROP	Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of ROP
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
İVB	İntravitreal Bevacizumab
RPE	Retina Pigment Epiteli
NSR	Nörosensöryel Retina
İLM	İç Limitan Membran
RSLT	Retina Sinir Lifi Tabakası
GHT	Gangliyon Hücre Tabakası
İPT	İç Pleksiform Tabaka
İNT	İç Nükleer Tabaka
DPT	Dış Pleksiform Tabaka
DNT	Dış Nükleer Tabaka
DLM	Dış Limitan Membran
FT	Fotoreseptör Tabaka
GİB	Göz İçi Basıncı
RLF	Retrolental Fibroplazi
DA	Doğum Ağırlığı
DH	Doğum Haftası
PMH	Post-menstrüel Hafta
RDS	Respiratuvar Distres Sendromu
PDA	Patent Duktus Arteriyozus
BPD	Bronkopulmoner Displazi
NEK	Nekrotizan Enterokolit
İKH	İntrakraniyal Hemoraji
ICROP	The International Classification of Retinopathy of Prematurity
D	Diyoptri
RE	Sağ Göz

LE	Sol Göz
CRYO-ROP	Cryotherapy For Retinopathy Of Prematurity
A-ROP	Agresif ROP
FDA	Food and Drug Administration
RAINBOW	Ranibizumab versus Laser Therapy for the Treatment of Very Low Birthweight Infants with Retinopathy Of Prematurity
EMA	European Medicines Agency
RD	Retina Dekolmanı
DGTT	Denver Gelişimsel Tarama Testi
GEÇDA	Gazi Erken Çocukluk Gelişimi Değerlendirme Aracı
EGE	Erken Gelişim Evreleri Envanteri
AGTE	Ankara Gelişim Tarama Envanteri
GİDR	Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi
DGTT-II	Denver Gelişimsel Tarama Testi II
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
APGAR	Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
YDYB	Yenidoğan Yoğun Bakım
MV	Mekanik Ventilasyon
SE	Sferik Ekvalan
Hb	Hemoglobin
Plt	Platelet
ALP	Alkalen Fosfataz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
Na	Sodyum
K	Potasyum
Fe	Demir
DBK	Demir Bağlama Kapasitesi
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
sT4	Serbest Tiroksin
25-OH-D	25 Hidroksi Vitamin D
EİDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
CCT	Santral Kornea Kalınlığı

ACD	Ön Kamara Derinliği
AL	Aksiyel Uzunluk
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
KS	Kişisel Sosyal
İM	İnce Motor
KM	Kaba Motor

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Retina Histolojisi.....	6
Şekil 2.	Primer pleksus ve derin pleksus gelişimi.....	9
Şekil 3.	Koroidin yapısı.....	10
Şekil 4.	Zon sınırlarını ve saat kadranı sektörlerini gösteren şema	16
Şekil 5.	Demarkasyon hattını gösteren fundus fotoğrafı.....	17
Şekil 6.	Ridge yapısını gösteren fundus fotoğrafları.....	18
Şekil 7.	Ekstraretinal proliferasyon gösteren fundus fotoğrafları.....	19
Şekil 8.	Kısmi RD gösteren fundus fotoğrafları	19
Şekil 9.	Total RD gösteren fundus fotoğrafları.....	20
Şekil 10.	Plus hastalığı gösteren fundus fotoğrafları	21
Şekil 11.	Pre-plus hastalığı gösteren fundus fotoğrafları	21
Şekil 12.	Tip 1 ROP bulguları görülen fundus fotoğrafları.....	22
Şekil 13.	A-ROP bulguları görülen fundus fotoğrafları.....	23

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Hastaların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo	31
Tablo 2.	Hastaların nörogelişimsel ve biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo	32
Tablo 3.	Hastaların neonatal özelliklerini gösteren tablo	33
Tablo 4.	Gruplar arası demografik, biyometrik ve oküler özellikleri gösteren tablo	34
Tablo 5.	Gruplar arası nörogelişimsel özellikleri gösteren tablo	36
Tablo 6.	Gruplar arası biyokimyasal özellikleri gösteren tablo	37
Tablo 7.	Gruplar arası neonatal özellikleri gösteren tablo	39
Tablo 8.	ROP gelişimi olan ve olmayan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo	41
Tablo 9.	ROP gelişimi olan ve olmayan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren tablo	43
Tablo 10.	ROP gelişimi olan ve olmayan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo	44
Tablo 11.	ROP gelişimi olan ve olmayan grupların neonatal özelliklerini gösteren tablo	46
Tablo 12.	ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo	48
Tablo 13.	ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren tablo	50
Tablo 14.	ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo	51
Tablo 15.	ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların neonatal özelliklerini gösteren tablo	52
Tablo 16.	DGTT-II'den geçen ve kalan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo	55
Tablo 17.	DGTT-II'den geçen ve kalan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren tablo	56
Tablo 18.	DGTT-II'den geçen ve kalan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo	59

Tablo 19. DGTT-II'den geçen ve kalan grupların neonatal özelliklerini gösteren tablo	59
Tablo 20. DH ≤ 32 hafta ve ≥ 33 hafta olan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo	60
Tablo 21. DH ≤ 32 hafta ve ≥ 33 hafta olan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren tablo	63
Tablo 22. DH ≤ 32 hafta ve ≥ 33 hafta olan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo	63
Tablo 23. DH ≤ 32 hafta ve ≥ 33 hafta olan grupların neonatal özelliklerini gösteren tablo	64
Tablo 24. Zon I-II ve Zon III grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo.....	67
Tablo 25. Zon I-II ve Zon III grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren tablo .	69
Tablo 26. Zon I-II ve Zon III grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo ...	70
Tablo 27. Zon I-II ve Zon III grupların neonatal özelliklerini gösteren tablo	71

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Gruplar arası demografik, biyometrik ve oküler özellikleri gösteren grafikler.....	35
Grafik 2. Gruplar arası biyokimyasal özellikleri gösteren grafikler	38
Grafik 3. Gruplar arası neonatal özellikleri gösteren grafikler	40
Grafik 4. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren grafikler	42
Grafik 5. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren grafik.....	43
Grafik 6. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren grafikler.....	45
Grafik 7. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların neonatal özelliklerini gösteren grafikler.....	47
Grafik 8. ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren grafikler.....	49
Grafik 9. ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren grafikler	52
Grafik 10. ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların neonatal özelliklerini gösteren grafikler.....	53
Grafik 11. DGTT-II'den geçen ve kalan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren grafikler.....	56
Grafik 12. DGTT-II'den geçen ve kalan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren grafikler	57
Grafik 13. DH ≤ 32 hafta ve ≥ 33 hafta olan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren grafikler	61
Grafik 14. DH ≤ 32 hafta ve ≥ 33 hafta olan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren grafik.....	64
Grafik 15. DH ≤ 32 hafta ve ≥ 33 hafta olan grupların neonatal özelliklerini gösteren grafikler.....	65
Grafik 16. Zon I-II ve Zon III olan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren grafikler	68

Grafik 17. Zon I-II ve Zon III olan grupların neonatal özelliklerini gösteren grafikler72



1. GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP), dünya çapında erken doğmuş bebeklerde potansiyel olarak önlenabilir körlüğün önemli bir nedenidir. Anormal retina vaskülarizasyonundan kaynaklanan, zamanında tespit edilip tedavi edilmediği takdirde retina dekolmanı (RD) ve uzun süreli ciddi görme bozukluğuna yol açabilen bir hastalıktır (1).

Miadında doğan bebeklerde (gebeliğin 37 ila 42. haftaları arasında), retinal vaskülarizasyon tamamen gelişmiştir ve retinanın periferine kadar (ora serrata) ulaşır. Prematüre (37. haftadan önce) doğan bebeklerde retina vaskülarizasyonu tam olarak oluşmamıştır ve henüz ora serrataya kadar ulaşmamıştır. İyi bir yenidoğan bakımı ile retina vaskülarizasyonu normal seyrinde ilerlemeye devam eder. Yenidoğan bakımı ideal değilse, özellikle de oksijen seviyeleri olması gerekenden yüksek veya değişken ise retinal vaskülarizasyonun ilerlemesi durur. Prematüre bebeklerin %5-10'unda ROP progresyonu gözlenir ve uygun zamanda tedavi uygulanmadığı takdirde geri dönüşümsüz körlüğe neden olabilecek total RD gelişebilir (2).

Prematüre retinopatisi tedavisi son yıllarda büyük gelişme göstermiştir. ROP için modern tedavi kılavuzları, standart tedavi olarak lazer fotokoagülasyonun (LFK) kullanıldığı ve olumsuz sonuçların görülme sıklığının azaldığını gösteren “Early Treatment for Retinopathy of Prematurity” (ETROP) çalışmasının sonuçlarına dayanarak oluşturulmuştur. Daha yakın zamanda yapılan “Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity” (BEAT-ROP) çalışması da Zon I ROP'ta LFK tedavisiyle karşılaştırıldığında bir anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ajanı olan bevacizumabın intravitreal uygulamasının üstün sonuçlarını ortaya koymuştur. Ancak prematüre bebeklerde İVB enjeksiyonlarının kullanımına ilişkin bazı endişeler de mevcuttur. Wu ve ark. organogenezde anahtar bir aracı olan serum VEGF'nin tek doz İVB enjeksiyonu sonrasında 2 ay boyunca baskılandığını bildirmişlerdir. Pediatrik popülasyonda anti-VEGF kullanımının ana dezavantajlarından biri, bu tedavinin uzun vadeli sistemik yan etkilerinin, özellikle de nörogelişim üzerindeki etkilerinin belirsizliğidir (3). Benzer şekilde Sato ve ark. (4) İVB tedavisi almış 11 vaka içeren çalışmalarında; bevacizumabın gözden sistemik dolaşıma kaçabildiğini ve serum VEGF düzeyini azaltabildiğini,

bevacizumabın serum konsantrasyonu ile serum VEGF düzeyi arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır.

Bu çalışmanın amacı; ROP tanısıyla tedavi almış hastalarda, spontan regrese ROP öyküsü olan hastalarda ve ROP gelişimi gözlenmeyen prematüre hastalarda ROP tanısı ve tedavisinin nörogelişimsel etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina

2.1.1. Embriyoloji

Gebeliğin üçüncü haftasında, gelişmekte olan prosensefalonda, nöroektoderm kökenli optik olukların (optic groove) ortaya çıkması, göz gelişiminin ilk bulgusudur. Çevredeki mezenkim tarafından indüklenen optik oluklar, içeri doğru kıvrılarak optik vezikülü (optic vesicle) oluşturur. Optik veziküller, çevredeki mezenkimden yüzey ektodermine doğru çıkıntı yapan içi boş divertiküllerdir. Bu çıkıntı hem gelecekteki optik siniri oluşturacak olan optik sapın (optic stalk) nihai oluşumuna katılır, hem de lens plakasının (lens placode) oluşumu için yüzey ektodermine gerekli değişiklikleri tetikler.

Gebeliğin 4. haftasında optik vezikül invajine olur ve optik çukuru (optic cup) oluşturur. Optik çukurun ve optik sapın ventral yüzeyi boyunca, retina fissürleri (retinal fissures) olarak adlandırılan, hyaloid arter ve venin geçtiği oluklar oluşur. Hyaloid vaskülarizasyon, gebeliğin altıncı haftası civarında optik çukurda, optik sinir içinde sıkışıp kalır. Hyaloid vaskülarizasyon gebeliğin 13. haftasından itibaren apoptoz ve regresyonla santral retinal arter ve ven haline gelir. Gelişmekte olan lense besleyen distal hyaloid vaskülarizasyon ise vitreus gövdesinde dejenere olur ve hyaloid kanal olarak bilinen bir kalıntı bırakır.

Gözün yapıları ve ekleri ağırlıklı olarak mezenkimden, özellikle de nöral krest hücrelerinden köken alır. Nöroektoderm; retina, retina pigment epiteli (RPE), posterior iris ve optik sinir gelişimine katkıda bulunur. Yüzey ektoderminden lens ve kornea epiteli meydana gelir. Mezoderminden ise gözün vasküler endoteli ve ekstraoküler kasları gelişir.

Optik vezikül invajinasyon yapıp optik çukuru oluşturduğunda retina ortaya çıkar. Ortaya çıkan yapıda bir iç, bir de dış katman vardır ve bu katmanlar daha sonra gerileyecek olan intraretinal bir boşlukla birbirinden ayrılmıştır. Dış tabaka pigment granülleri içerir ve RPE'yi oluşturur. İç tabaka, retinanın ışığa duyarlı rod ve koni hücrelerini içerecek olan nöral retinaya farklılaşır. Nöral retinadan gelen aksonlar daha sonra optik sapa doğru uzanır. Optik sap içerisinde aksonların çoğalmasıyla lümen dolar ve optik sinir oluşur (5).

Hyaloid vaskülarizasyonunun gerilemesi gebeliğin 13. haftasında, primer retinal pleksusun oluşumu ise gebeliğin 15. haftası civarında başlar. Primer retinal pleksus; optik sinir başında mevcut bir kılcal halkadan ortaya çıkar ve dört ana lobdan oluşarak tüm retinanın iç yüzeyi boyunca yayılır. Retina periferine nazalde 36. haftada, temporalde ise yaklaşık 40. haftada ulaşır.

Retinanın geri kalanından farklı olarak foveal bölge, gelişim boyunca vaskülarizasyondan tamamen yoksundur. Retinal vaskülarizasyon 38-40. haftada tamamlanır ve bu süre zarfında hyaloid vasküler sistem de tamamen geriler (6).

2.1.2. Histoloji ve Anatomi

Retina, iki histolojik bölümden oluşur.

- Retina pigment epiteli (RPE)
- Nörosensöryal retina (NSR)

Retina Pigment Epiteli

Nörosensöryal retina ile Bruch membranı arasında yer alan, yoğun vaskülarizasyona sahip koroid katmanına bitişik, tek bir hücre genişliğinde uzanan en dıştaki retina katmanıdır. RPE, retinal vasküler endotelle birlikte kan-retina bariyerine katkıda bulunur. Elektrolitler ve suyun taşınması, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanması gibi birçok fonksiyona sahiptir. RPE hücreleri rod ve konilerin dış bölümleri arasına da uzanır. Bu yakınlık, all-trans-retinalin 11-cis-retinal'e geri dönüştürülmesine ve fototransdüksiyon için tekrar kullanılmak üzere konilere ve rodlara geri gönderilmesine imkan sağlar. RPE hücreleri hem fotoreseptör hücrelerin hem de altta yatan kılcal endotelin desteklenmesi ve bakımında çok önemli bir role sahiptir (7).

Nörosensöryel Retina

Nörosensöryel retina içten dışa sırasıyla 9 katmandan oluşur;

1. İç Limitan Membran (İLM): Vitreusa karşı pürüzsüz bir sınır oluşturan retinanın en içteki tabakasıdır. Bu tabaka retinal laminasyonu destekleyen ve retinal homeostazı koruma işlevi gören Müller glial hücrelerinin ayaksı çıkıntılarından oluşur.

2. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT): Destek görevi gören astrositler ve Müller hücrelerinin uzantılarıyla karışmış ganglion hücre aksonlarından oluşan katmandır. İLM, RSLT hücreleri için bazal lamina görevi görür.

3. Gangliyon Hücre Tabakası (GHT): Ganglion hücre gövdelerinin ve glial hücrelerin bulunduğu katmanıdır. Makulada 6-7 kat, periferde tek kat olarak bulunan bu tabaka foveada bulunmaz.

4. İç Pleksiform Tabaka (İPT): Bipolar hücrelerin aksonlarının ganglion hücreleriyle sinaps yaptığı yerdir. Amakrin hücrelerinin dendritleri de bu bölgede sinaps yapar ve bipolar hücreler ile ganglion hücreleri arasındaki elektrik iletimini modüle eder.

5. İç Nükleer Tabaka (İNT): Bipolar hücrelerin, horizontal hücrelerin, müller hücrelerin ve amakrin hücrelerin gövdelerinden oluşan katmandır. Bipolar hücreler, fotoreseptör hücrelerden gelen çeşitli sinaptik girdileri ganglion hücrelerine ileten ve kodlayan kanallar olarak işlev görür. Horizontal hücreler, rod ve koni hücreleri üzerinde geri bildirim modülasyonu sağlar.

6. Dış Pleksiform Tabaka (DPT): Fotoreseptör hücrelerinden gelen projeksiyonların, İNT'de bulunan hücrelerin dendritleriyle sinaps yaptığı bölgedir.

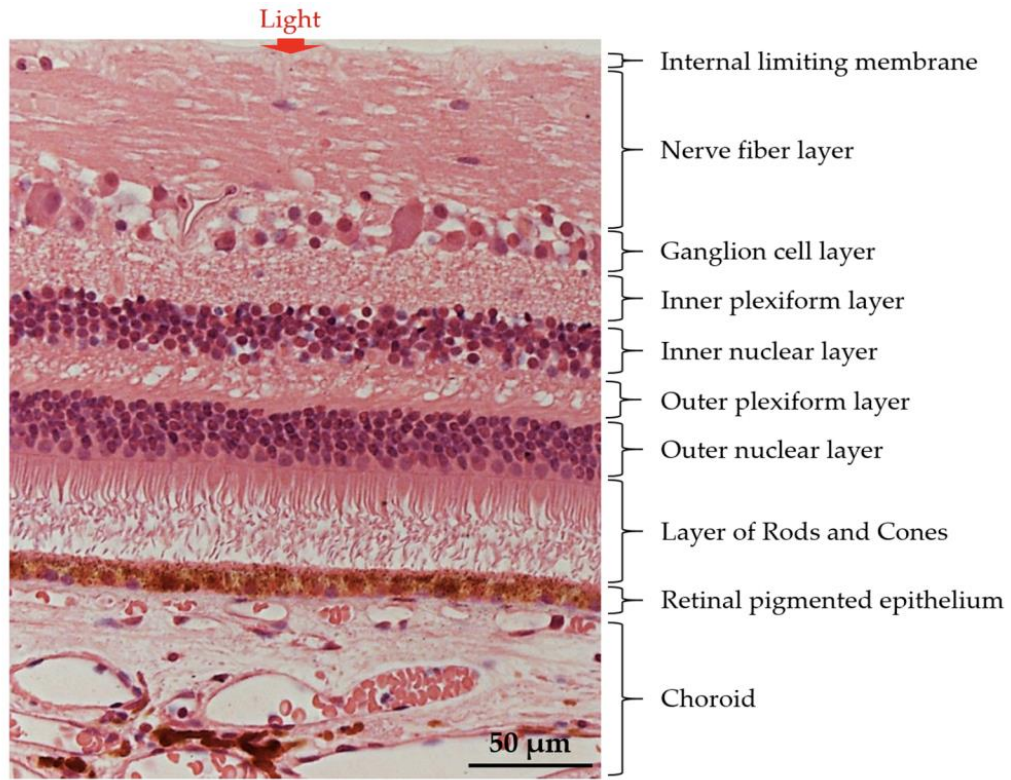
7. Dış Nükleer Tabaka (DNT): Hem rod hem de konilerin hücre gövdelerini içeren katmandır.

8. Dış Limitan Membran (DLM): Fotoreseptör hücreleri ile Müller hücreleri arasındaki gap junctionlardan oluşan bölgedir. Fotoreseptör hücrelerinin iç ve dış segmentlerini dış nükleer tabakadan ayırır. Gerçek bir membran değildir.

9. Fotoreseptör Tabaka (FT): Fotoreseptör hücrelerin iç ve dış segmentlerinden oluşan bölgedir. Dış fotoreseptör segmentleri, fototransdüksiyon için gerekli olan rodopsin gibi ışığa duyarlı pigmentleri içeren, membrana bağlı disklerden oluşur. İç segmentler ise fotoreseptör hücrelerinin yoğun metabolik taleplerini karşılamak için gereken yüksek miktarda mitokondriyi barındırır.

Rodlar loş ışıktaki daha hassastır (skotopik görüş) ve retinanın periferinde daha yoğun olarak bulunurlar. Koniler ise gün ışığında daha hassastır (fotopik görüş) ve retinanın merkezinde, foveada lokalizedirler. Retinada yaklaşık 6 milyon koni ve 100 milyondan fazla rod bulunur. Sırasıyla kısa, orta ve uzun dalga boylarını tespit etmek için adlandırılan tritan, deutran ve protan olmak üzere üç tür koni vardır. Renkli ışığı

algılama açısından, her bir koni hücresi türü sırasıyla mavi, yeşil ve kırmızı dalga boylarını tespit etme özelliğine sahiptir. Üç tip koninin algılayabildiği dalga boyu spektrumlarının birbirleriyle örtüşmesiyle, algılanabilen görünür ışık spektrumu oluşur. Rod hücreleri, fotonların emilmesini sağlayan, retinalden yapılmış, ışığa duyarlı bir pigment olan rodopsin içerir. Retinal, A vitamini aldehitidir ve A vitaminini fototransdüksiyon yolunu için önemli bir diyet bileşeni haline getirir (7). (Şekil-1)



Şekil 1. Retina Histolojisi (8)

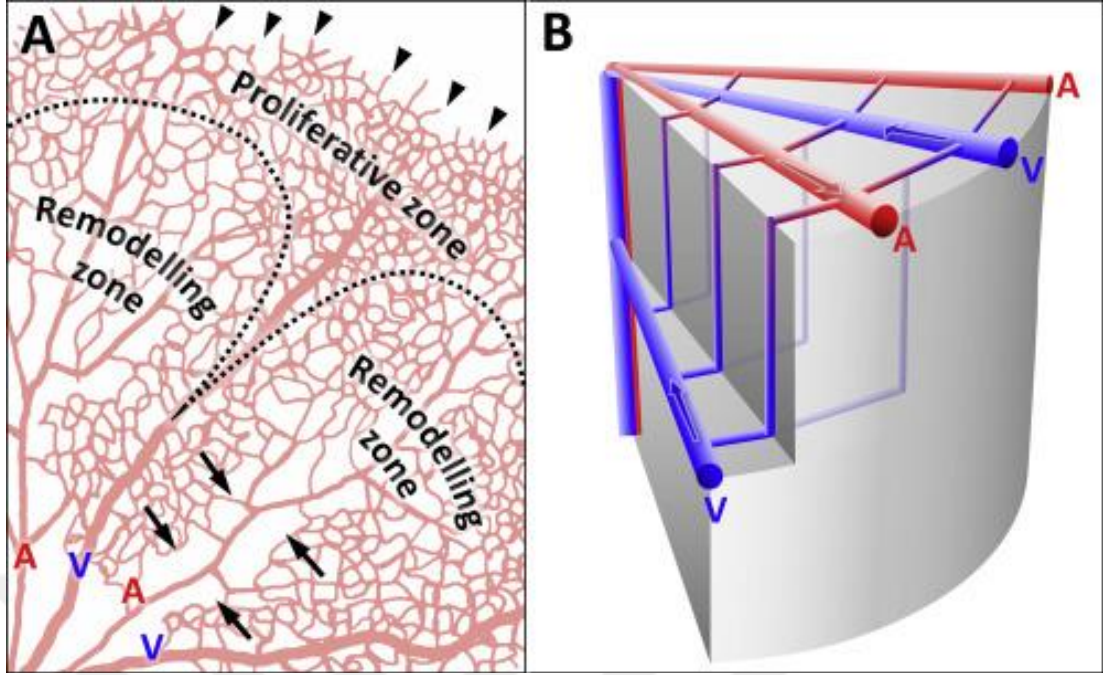
2.2. Retinal Vasküler Gelişim

Retinal vasküler gelişim, farklı hücre tipleri arasındaki son derece koordineli bir etkileşim ile gerçekleşir. Retinanın metabolik gereksinimleri ve oksijen tedariki gibi dış etkiler de retinal vasküler gelişimde etkilidir. Retinal vasküler sisteminin ana işlevi, nöral dokuya nüfuz eden kılcallardan oluşan laminar bir ağ aracılığıyla iç retinanın metabolik olarak devamını sağlamaktır. Buna karşılık, fotoreseptörleri de içeren dış retina avaskülerdir ve nöral retinadan yalnızca RPE ile ayrılan koroidal vaskülarizasyon tarafından beslenir (6).

İnsanlarda hyaloid vasküler sistemin oluşumu, gerilemesi ve retinal vaskülarizasyonun gelişiminin çoğu in utero meydana gelir. Hyaloid vasküler sistemi, yaklaşık 6. gebelik haftasında optik fissürün kapanması sırasında optik vezikül içine katlanan merkezi hyaloid arterden kaynaklanır. Optik diskin merkezinden vitreus yoluyla lensin posterioruna uzanır ve sonunda koroid vasküler sistemine boşalır (9). Vasküler yeniden yapılanma sonrası hyaloid vasküler sistemi 13. haftada gerilemeye başlarken, optik sinir başından retinaya yeni vasküler yapılar 15. haftada büyümeye başlar (10). Bu yeni vaskülarizasyon başlangıçta RSLT'de düz, primer bir pleksus oluşturur ve daha sonra 25-26. haftada retinaya doğru filizlenerek ikincil, daha derin bir pleksus oluşturur (11). Retinanın iç yüzeyi dört ana lobdan oluşur. Primer pleksus retina periferine nazal olarak 36. haftada ve temporal olarak yaklaşık 40. haftada ulaşır (12). Retina vasküler ağının var olan damarlardan çoğalan endotelial hücrelerin yeni vasküler filizleri oluşturduğu bir süreç olan anjiyogenez yoluyla oluştuğu düşünülmektedir (11). ILM ile RSLT arasında yayılan genişleyen retina astrosit ağını optik diskten çıkan vasküler yapılar takip ederek sisteminin primer pleksusunu oluşturur. Bu vasküler yapılar, VEGF-A eksprese eden astrositler tarafından oluşturulan bir şablonla sıkı bir şekilde etkileşimdedir. Primer pleksusun genişlemesinde anjiyogenez özellikle iyi gözlemlenebilir. Ön kenarda, kısa vasküler filizler avasküler retinaya doğru genişler ve daha sonra komşu filizlerle birleşerek perfüzyon bağlantıları oluşturur. Tekrarlayan bu bağlantı oluşumu süreci, sonrasında bir ağa dönüşen ilkel primer pleksusu oluşturur (6). Buna karşılık, bazı yazarlar tarafından retinadaki primer iç vasküler pleksusun, kordonlar halinde birleşen izole vasküler endotelial öncü hücrelerden de novo vasküler oluşum ve ardından bir lümen oluşması olarak tanımlanan bir süreç olan vaskülogenez yoluyla oluştuğu da öne sürülmüştür. Bu teori, ilerleyen primer vasküler ağın distalinde bulunan bağımsız öncü hücrelerin tanımlanmasına dayanmaktadır. Ancak bugüne kadar fare retinasında bu tür öncüller bulunamamıştır. ADPase/CD39 ve CXCR4 pozitif hücrelerin tanımlanmasına dayanarak insan retinasında bu vasküler öncü hücrelerin mevcut olduğu öne sürülmüştür. VEGF reseptör 2 (VEGFR2, aynı zamanda Krd veya Flk1 olarak da bilinir), yaygın olarak gelişen endotel hücrelerinin en erken belirteci olarak kabul edilir ve retinadaki endotel öncülünü tespit etmek için alternatif bir yol sağlayabilir. Ancak VEGFR2 pozitif endotelial öncü hücreler de

insan retinasında henüz gösterilememiştir. Faredeki primer pleksusun anjiyogenezin filizlenmesiyle oluştuğu fikri, gelişen vasküler ağın ön sınırındaki özelleşmiş “endotelyal uç hücrelerin” tanımlanmasıyla desteklenmektedir. VEGF'in retinal vasküler gelişimdeki merkezi rolüne rağmen, retina vasküler sisteminin karmaşık yapısını tek başına diferansiyel VEGF ekspresyonuna dayanarak açıklamak zordur ve retinada endotelyal uç hücre göçünü yönlendiren diğer faktörlerin mevcut olması muhtemeldir (11).

Retina vasküler sisteminin derin pleksusu da primer pleksustan filizlenerek gelişir. Farelerde ve sıçanlarda bu durum doğumdan yaklaşık bir hafta sonra, genişleyen primer pleksus retinanın periferine ulaştığında meydana gelir. Anjiyojenik filizler venlerden, venüllerden ve venlerin yakınındaki kılcallardan ortaya çıkar ve primer pleksusa dik olarak retinaya nüfuz etmeye başlar. Bu süreç retinanın merkezinde başlar ve çevreye doğru genişler. Primer pleksus oluşumunun aksine, derin pleksus retinal astrositlerden bağımsız olarak gelişir. Derin pleksus anjiyogenezi tetikleyen ve yönlendiren hücresel ve moleküler mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir (11). Derin pleksus büyümesi, primer pleksusla aynı şekilde dışa doğru genişleyerek merkezden periferiye doğru olur. Retinanın geri kalanından farklı olarak foveal bölge, gelişim boyunca vaskülarizasyondan tamamen yoksun kalır. Retinal vaskülarizasyon 38-40. haftada tamamlanır ve bu süre zarfında hyaloid sistem de tamamen geriler (13). (Şekil-2)

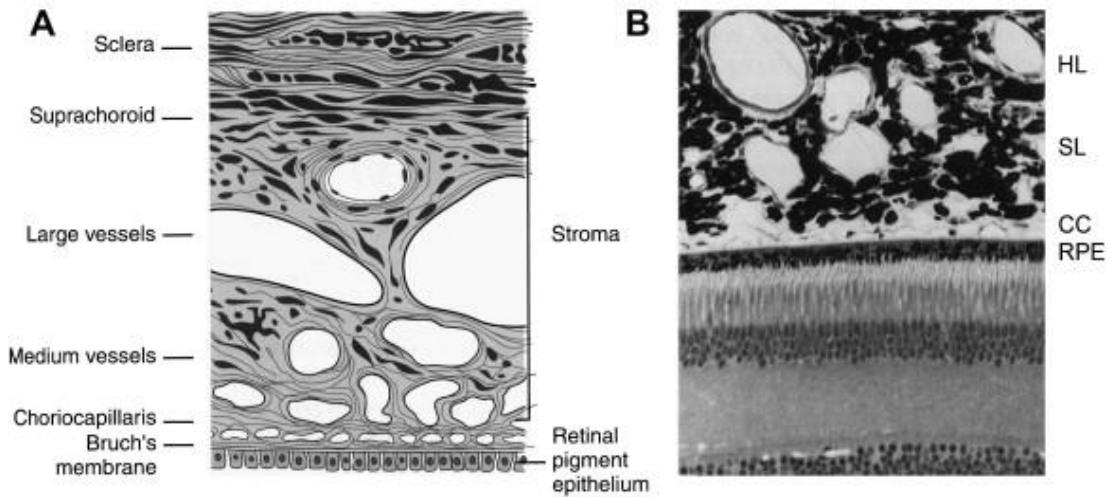


Şekil 2. Primer pleksus ve derin pleksus gelişimi (A) Gelişen primer pleksus radyal olarak simetrik ilerler ve ön kenarında proliferatif bir bölge ile bir yeniden şekillenme bölgesi olduğu düşünülmektedir. (B) Derin pleksus gelişimi, yüzeysel pleksusla aynı arteriyel beslemeyi paylaşan ikinci bir vasküler ağ olarak oluşur (6).

2.3. Koroid

Koroid, optik sinirin kenarlarından pars planaya kadar uzanan ve burada öne doğru devam ederek siliyer cismi oluşturan üvea tabaksının arka kısmıdır. En içteki katmanı Bruch membranı, en dıştaki katmanı ise koroid ile sklera arasındaki suprakoroidal boşluktur. En yaygın histolojik tanımlamada koroid, beş katman olarak tanımlanır: retinal (iç) taraftan başlayarak bunlar; Bruch membranı, koryopakillaris, Haller ve Sattler vasküler tabakaları ve suprakoroideadır (14).

Vücudun en vaskülarize dokularından olan ve ana işlevi, dış retinaya oksijen ve besin sağlamak olarak görülen koroidin olası diğer işlevleri de mevcuttur. Bu işlevler arasında ışık Emilimi, ısı dağıtımı yoluyla termoregülasyon ve kan akışının vazomotor kontrolü yoluyla göz içi basıncının (GİB) modülasyonu yer alır (14). (Şekil-3)



Şekil 3. Koroidin yapısı (14)

2.4. Vitreus

Vitreus esasen hücre dışı matristen oluşan, %99 su içeriğine sahip, oldukça hidrate bir yapıdır. Çevredeki hyalosit adı verilen birkaç hücre dışında normalde neredeyse hücrelidir. Vitreus yaşa bağlı sıvılaşma sürecine giren jel benzeri bir yapıdadır. Gelişim sırasında gözün büyümesini ve şeklini düzenlediğine dair kanıtlar vardır. Büyük makromoleküllerin difüzyonuna karşı bir bariyer görevi görür ve bu fonksiyonunun şeffaflığını sürdürmede rolü büyüktür. Retina ve lensteki yüksek oksijen hasarı oluşmasına karşı da koruyucudur.

Anatomik olarak vitreus, merkezi vitreus, kortikal vitreus ve vitreus tabanı olmak üzere farklı bölgelere bölünmüştür. Bu bölgeler, kollajen fibril konsantrasyonu ve yönelimindeki farklılıkların bir sonucu olarak farklı reolojik özelliklere sahiptir (15).

2.5. Prematüre Retinopatisi

2.5.1. Tarihçe

Prematüre retinopatisi, bebeklerde ve küçük çocuklarda körlük ve görme bozukluğunun önlenabilir önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır (16). ROP, ilk olarak 1942'de bu durumu erken doğumla ilişkilendiren Theodore Terry tarafından retrolental fibroplazi (RLF) olarak tanımlanmıştır. 1950'lere gelindiğinde RLF, teknolojik olarak gelişmiş dünyada çocuk körlüğünün en büyük nedeni haline gelmiştir (17). Yüksek oksijen seviyelerinin hastalığın gelişiminde önemli bir rol

oynadığı düşünülmekteydi, ancak o zamanlarda herhangi bir oksijen kontrolü ve tedavi mevcut değildi (18). ROP'un 1950'lerdeki bu ilk epidemisinin ana nedeninin yüksek oksijen takviyesi ve gelişimindeki ana faktörün hiperoksi olduğu anlaşıldı. Oksijen kullanımının azaltılmasının ardından ROP görülme sıklığı da azaldı (19–21). RLF'nin patogenezi ve klinik seyri daha iyi anlaşıldıkça, RLF teriminin yerini ROP terimi aldı (17). ROP'u “insan yapımı bir hastalık” olarak tanımlayabiliriz, çünkü ancak oksijen desteğinin kullanılması ve kuvözlerin prematüre bebeklerin hayatta kalmasını mümkün kılmaya başlamasıyla ortaya çıkmış bir hastalıktır (22).

Yüksek ve kontrolsüz oksijen tedavisinin ROP'a neden olduğunun farkedilmesiyle YDYB ünitelerinde kısıtlı oksijen tedavisine geçilmiş ancak bu yaklaşımın da sistemik morbidite ve mortalitelere sebep olduğu görülmüştür. Yakın oksijen monitörizasyon imkanları ve tedavi modalitelerinin gelişmesi sayesinde daha erken ve daha düşük DA ile doğan bebeklerin de yaşatılabilmesine bağlı olarak ikinci ROP epidemisi gelişmiştir. Uygun oksijen desteğine karşın bu epideminin ortaya çıkması, ROP etiyolojisinde oksijen dışındaki faktörlerin; özellikle erken doğumun ve düşük DA'nın önemli bir rolünün olabileceğini ortaya çıkarmıştır. 1970'lerdeki bu ikinci ROP epidemisinde baskın özellik, etkilenen bebeklerin aşırı prematüre olmasıydı (<28 PMH, <1000 g). Ancak rapor edilen ROP oranları, farklı YDYB üniteleri arasında bile büyük farklılıklar göstermekteydi. Bu, oksijen doygunluğu hedeflerine ulaşma ve izleme konusunda benimsenen yaklaşımların çeşitliliği gibi, o dönemde prematüre bebeklere sağlanabilen bakımın kalitesindeki farklılıklarla da açıklanmaktadır. Bu epidemi aynı zamanda uluslararası bir sınıflandırmanın oluşturulmasına (“The International Classification of Retinopathy of Prematurity” ICROP-1984) ve eşik hastalığı olan bebeklerde körlük riskini azaltan bir tedavi protokolü oluşturmaya yönelik bir dönüm noktası olan, randomize kontrollü bir çalışmaya (“Cryotherapy For Retinopathy Of Prematurity” CRYO-ROP-1986) da yol açmıştır (23).

Bu yüzyılın başlarındaysa özellikle gelişmekte olan ülkelerde çok erken ve çok düşük ağırlıklı doğan bebeklerin mortalite oranlarında azalmayı sağlayabilen ama morbidite oranlarında bu azalmayı sağlayamayan YDYB destek ve tedavileri nedeni ile ülkemizin de içinde bulunduğu üçüncü ROP epidemisi gelişmiştir. Bu dönemde erken doğuma bağlı bebek ölümleri azalsa da prematüriteye bağlı diğer

problemler artmıştır (18,24,25). ROP körlüğünün bu üçüncü epidemisinin birkaç açıklaması vardır. İlk olarak, erken doğum oranları orta gelirli ülkelerde, özellikle ergenlik çağındaki gebeliklerin yaygın olduğu Latin Amerika'da, sanayileşmiş ülkelere göre daha yüksek olma eğilimindedir. İkincisi, orta gelirli ülkelerde sağlık kuruluşlarında doğum yapan kadınların oranı yüksektir ve bu nedenle prematüre bebeklerin YDYB'ye kabul edilme olasılığı daha yüksektir. Üçüncüsü, daha geniş tarama kriterleri kullanıldığında bile, düşük ve orta gelirli ülkelerde prematüre bebeklerde şiddetli ROP oranları daha yüksektir. Bu da bebeklerin sanayileşmiş ülkelerde çoğunlukla kontrol altına alınmış şekilde risk faktörlerine maruz kaldıklarını düşündürmektedir. Örneğin, Latin Amerika'da yenidoğan bakımı çeşitli hizmet sağlayıcılar tarafından sağlanmaktadır; bazı birimler mükemmel olanaklara ve yüksek personel/hasta oranlarına sahiptir. Bununla birlikte, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki birçok yenidoğan ünitesi, oksijen desteği alan tüm bebeklerin sürekli izlenmesi için yeterli donanımına sahip değildir. Hemşire eksikliği, bir hemşirenin yüksek bağımlılığa sahip birden fazla bebekten aynı anda sorumlu olabileceği anlamına gelmektedir. Yenidoğan bakımı seviyelerindeki farklılıklar, bazı bebeklerin ilk epidemi şartlarına maruz kaldığı, bazılarının ise ikinci epidemi şartlarında olduğu anlamına gelir. Bu, ROP'un üçüncü epidemisinin bebekleri her iki epideminin de özelliklerine sahip olarak etkilemesinin nedenidir (19).

2.5.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Küresel tahminler, her yıl yaklaşık 15 milyon bebeğin preterm doğduğunu ve en az 32 milyon bebeğin de gebelik yaşına göre küçük (gebelik yaşına göre <10. persantil) olduğunu göstermektedir (22). Bu sayılardaki preterm doğumlar dünya çapındaki tüm canlı doğumların %11.1'ine denk gelmektedir ve bu oran çeşitli Avrupa ülkelerinde yaklaşık %5'ten bazı Afrika ülkelerinde %18'e kadar değişmektedir (26). Yalnızca 2010 yılında bile dünya çapında yaklaşık 170.000 prematüre bebekte ROP gelişti ve bu hastaların 54.000'i potansiyel olarak körlüğe neden olabilecek şiddetli hastalık için tedaviye ihtiyaç duydu. Ancak bu bebeklerin tahminen yalnızca %42'si bu tedaviyi alabildi (27). Yani ROP kaynaklı görme bozukluğu ve körlüğün dünya çapında yıllık gerekli tedaviyi alamayan en az 32.300 bebeği etkilediği tahmin edilmektedir (28).

Yenidoğan yataklı bakım tesislerinin hızla genişlemesi nedeniyle erken doğum oranları hala artmakta ve ölüm oranları azalmaktadır. ROP insidansı farklı ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu durum sosyoekonomik gelişmelerin yanı sıra sağlık tesislerinin kalitesi ve erişilebilirliği ile de bağlantılıdır (22). 2010 yılında sadece on ülke (Çin, Hindistan, Brezilya, Endonezya, İran, Rusya Federasyonu, ABD, Meksika, Tayland ve Türkiye) ROP'a bağlı tüm görme bozukluğu vakalarının neredeyse üçte ikisini oluşturmuştur (29).

Çoğu kılavuz, ROP taramasına ihtiyaç duyan bebekleri belirlemek için önemli risk faktörleri olan DA ve DH'yi kullanır. Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Oftalmoloji Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği tarafından hazırlanan güncel kılavuzlar, ≤ 30 haftalık DH veya ≤ 1500 gram DA'lı tüm bebeklerin ve ayrıca klinik gidişata göre seçilmiş daha büyük bebeklerin ROP açısından taranmasını şart koşmaktadır (30). Mevcut tarama protokolleri, yüksek hassasiyete sahip, klinik açıdan önemli hastalıkları belirlemede etkilidir. Ancak farklı yenidoğan bakım standartlarına sahip bölgelere aynı protokoller genelleştirilemez. Yayınlanan çeşitli seriler, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki ROP'lu bebeklerin, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ROP'lu bebeklere göre daha yüksek ortalama DA ve DH'ye sahip olduğunu göstermiştir (31). Ayrıca, mevcut tarama kılavuzları, son derece hassas olmasına rağmen, hiçbir zaman klinik olarak anlamlı hastalık gelişmeyen birçok bebeğin de taranmasıyla sonuçlanmaktadır. Raporlar, taranan bebeklerin %9-40'ının ROP geliştireceğini ve daha da küçük bir kısmının tedaviye ihtiyaç duyacağını ileri sürmektedir (32).

Prematüre retinopatisi gelişimi için bilinen en güçlü iki risk faktörü DH ve DA'dır. İlave oksijen tedavisi, oksijenin konsantrasyonu, süresi ve uzun süreli MV, şiddetli ve tedavi gerektiren ROP için en sık tanımlanan risk faktörleri arasındadır. Gelişen komorbid durumlardan Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), trombositopeni, BPD, PDA, NEK, İKH ve sepsis diğer risk faktörlerindendir. Anneye ait risk faktörleri ise Diyabetes Mellitus tanısı, gebelik esnasında gelişen hipertansiyon, ilaç kullanımı, ileri yaş ve sigara kullanımı olarak belirtilebilir (33).

2.5.3. Patofizyoloji

Retinal vaskülarizasyon optik diskin merkezinden başlar ve radyal olarak perifere, ora serattaya doğru ilerler. İnsanda retina vaskülarizasyonunun gelişimi gebeliğin dördüncü ayında başlar ve doğumdan hemen önce retina periferine ulaşır (34). Normalde in utero kan yalnızca %70 doygunlukta iken, doğum sonrası bebeklerde oda havasındaki doygunluk %100'e ulaşmaktadır (35).

Prematüre retinopatisi patogenezinin özelliği, başlangıçta azalmış retinal vasküler gelişimin olduğu ve daha sonra retinadan vitreusa doğru aşırı vasküler büyümenin olduğu bifazik bir modelde olmasıdır (36). ROP'un mevcut iki fazlı patofizyoloji modeli ilk olarak doğumdan sonraki üç haftaya kadar retinaları tam olarak vaskülarize olmayan yavru kedilerin incelenmesinden sonra öne sürülmüştür. Yavru kedilerin yüksek oksijene maruz bırakılmasıyla, başlangıç hiperoksik fazda retinal vasküler obliterasyonun gelişimi tanımlanmıştır. Bu fazın ardından avasküler kalan retinanın zayıf perfüzyon nedeniyle nispeten hipoksik hale geldiği ve olgunlaşan avasküler retina dokusunda artan oksijen talebinin olduğu hipoksik faz tanımlanmıştır (37). İddia edilen patogenetik mekanizma, hiperoksinin VEGF'i baskılaması ve hipoksinin VEGF salgısını uyarması ile gerçekleşen retinal VEGF seviyelerini değiştiren oksijen saturasyonu dalgalanmalarıdır. İlk faz, doğumdan sonra VEGF'in oksijen tarafından baskılanması nedeniyle retinal vasküler büyümenin gecikmesi ve mevcut vaskülarizasyonun kısmi gerilemesi ile başlar. Bu faz post-menstrüel yaklaşık 30-32 hafta arasında gerçekleşir (35). Ardından bebek olgunlaştıkça, vaskülarize olmayan retina metabolik olarak giderek daha aktif hale gelir ve vaskülarizasyonu tamamlanmamış alanlarda bir "fizyolojik hipoksi" dalgası oluşur (38). Hipoksi temelinde gelişen yüksek VEGF seviyeleri, patolojik vasküler büyümenin olduğu ikinci fazı post-menstrüel 32-34 hafta civarında başlatır (35). VEGF reseptörünün aşırı aktivasyonu, retinal endotelial bölünmeleri bozar ve büyümelerini organize bir şekilde ora serattaya doğru ilerletmek yerine, birbirleri üzerinde büyümelerine yol açar (39).

Yapılan çalışmalardaki yapısal gözlemlere dayanarak, ROP'un indüksiyonu ve baskılanmasına ilişkin mezenşimal hücrelerin dahil olduğu başka bir mekanizma daha önerilmiştir. Yüksek riskli prematüre bebeklerin retinaları göreceli hiperoksiye maruz kaldığında, artan oksijen, bitişik spindle hücreleri arasında gap junction oluşmasına neden olur. Bu gap junctionlar, oksijen toksisitesinin ilk morfolojik

kanıtıdır ve bunların oluşumu, spindle hücresi göçünün ve kanalizasyonunun durmasıyla sonuçlanır. Spindle hücrelerinin gap junction oluşumu yoluyla birbirlerine iyonik bağlanması, hücreleri potansiyel endotel hücre öncülerinden, anjiyojenik faktörlerin sentez ve salınımının yapıldığı bölgelere dönüştürür. Bu anjiyojenik faktörler, sonraki 8-12 hafta boyunca mevcut vasküler yapılarda patolojik neovaskülarizasyonu tetikler (40).

2.5.4. Sınıflandırma

Prematüre retinopatisinin Uluslararası Sınıflandırması (“The International Classification of Retinopathy of Prematurity” - ICROP), hastalığın tanımlanması ve sınıflandırılması için standart bir terminoloji oluşturmak amacıyla ortaya çıkmıştır. İlk olarak 1984'te yayımlanan bu sınıflandırma, 1987'de genişletilmiş ve 2005'te de revize edilmiştir. Hastalık sınıflandırmasının bazı kritik unsurlarının subjektif ve yoruma açık olmaları, oftalmik görüntülemedeki yenilikler, ablatif tedavilerle karşılaştırıldığında tedavi sonrasında farklı gerileme ve reaktivasyon özelliklerine sahip yeni farmakolojik tedaviler ve dünyanın bazı bölgelerindeki ROP modellerinin mevcut sınıflandırma sistemine tam olarak uymadığının farkedilmesi nedeniyle, 2021 yılında bu sınıflandırmanın günümüzde de kullanılan en güncel düzenlemesi yapılmıştır (41).

ICROP sınıflamasına göre hastalık 5 parametreyle tanımlanabilir;

- Hastalığın lokalizasyonunu tanımlamak için kullanılan “zon” kavramı
- Hastalığın şiddetini tanımlamak için kullanılan “evre” kavramı
- Hastalığın yaygınlığını tanımlamak için kullanılan ve saat kadranı olarak tarif edilen “yayılım” kavramı
- Hastalığa özgü anormallikleri ve şiddetini tanımlamak için kullanılan “pre-plus” ve “plus” hastalık kavramları

Zon

Retinopatinin ön-arka konumunu tanımlamak amacıyla, optik disk üzerinde ortalanmış 3 eşmerkezli retina tutulum bölgesi tanımlanmıştır. Bu santralizasyonun seçilmesinin nedeni, normal retinal vaskülarizasyonun optik diskin merkezinden başlayıp ora serrataya doğru düzenli bir şekilde ilerlemesidir (42). Ancak retinal

vaskülarizasyon ve ROP'un bu düzenli ilerleyişe rağmen optik diske temporalden ziyade nazal olarak daha yakın gözlenebileceği de kabul edilmektedir (43).

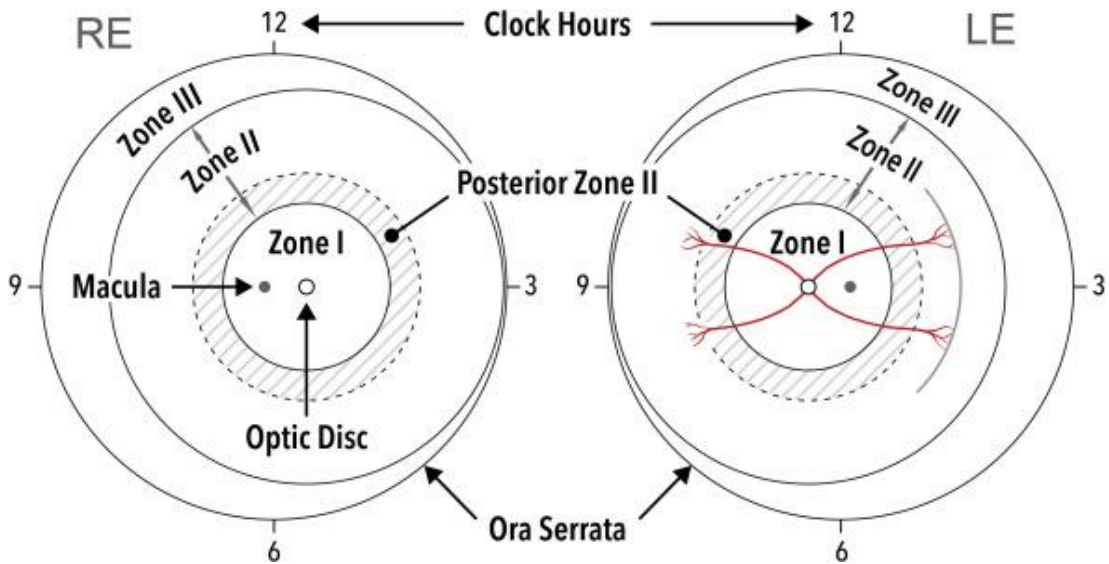
Zon I (en içteki bölge), yarıçapı optik diskin merkezinden makulanın merkezine kadar olan mesafenin iki katı kadar olan bir daireyi ifade eder.

Zon II olarak tanımlanan retina alanı, Zon I'in kenarından nazalde ora serrataya kadar olan ve temporal, süperior, inferiorda benzer genişliğe sahip olan halka şeklinde bir alanı ifade eder.

Zon III, Zon II'nin önündeki temporal retinada kalan hilal şeklindeki alanı ifade eder (42).

Zon I sınırından itibaren Zon II içerisine uzanan 2 disk çapındaki bölge yakın zamanda Zon II Posterior olarak tanımlandı. Bu tanımlama Zon II'nin daha periferinde yer alan ROP'tan potansiyel olarak daha endişe verici olan hastalığı belirtmek için yapıldı (41).

Klinisyen için pratik bir yaklaşım olarak, Zon I'in yaklaşık kapsamı, 28 diyoptri (D) mercekle kullanılarak da belirlenebilir. Optik diskin nazal kenarının, mercek ile görülen alanın kenarına yerleştirilmesiyle karşı tarafta Zon I'in sınırı görülmüş olur (44).



Şekil 4. Zon sınırlarını ve saat kadranı sektörlerini gösteren şema. Sağ göz (RE), sol göz (LE) (41).

Evre

Vasküler ve avasküler retinanın birleşim yerindeki anormal vasküler yanıtı tanımlamak için kullanılan 5 evre vardır. Aynı gözde birden fazla ROP evresi

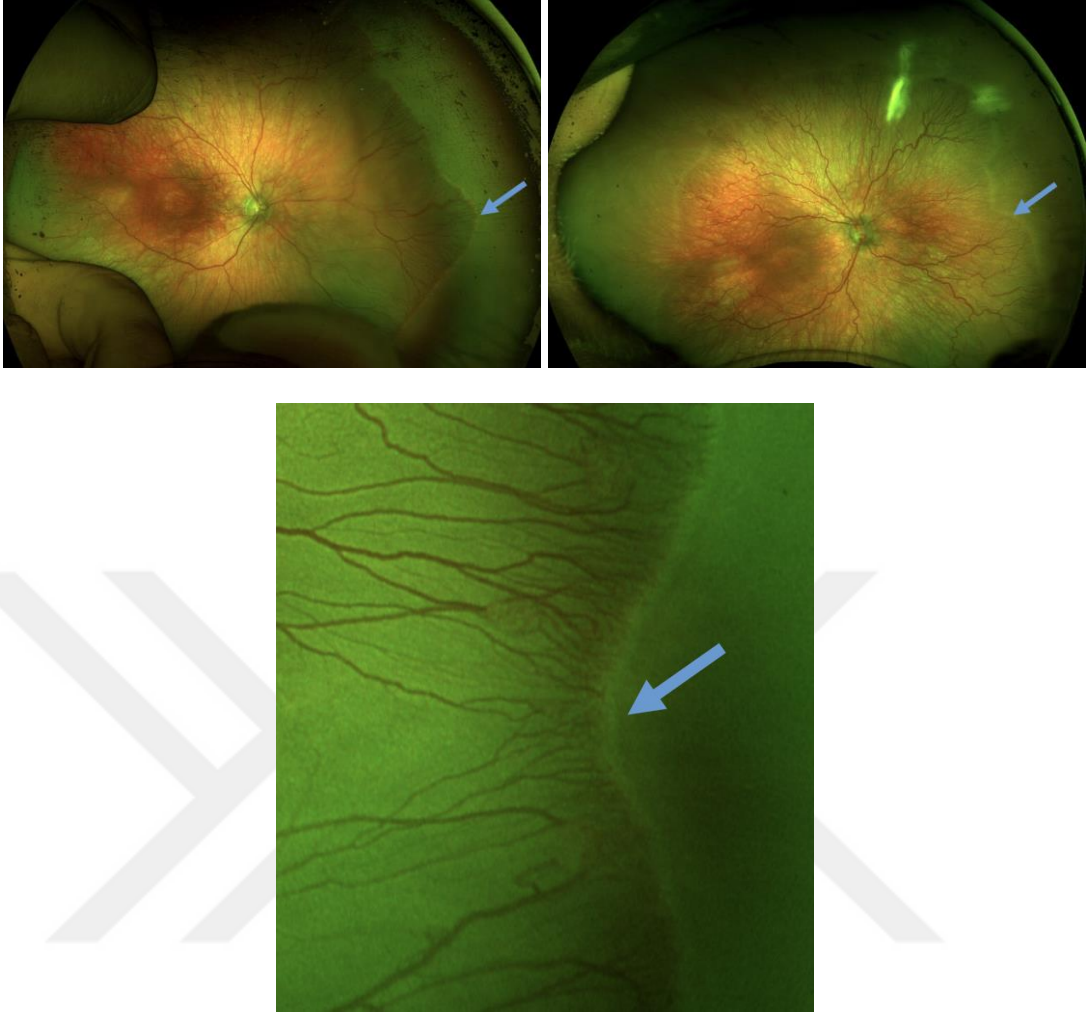
olabileceğinden, bir bütün olarak göz için evreleme mevcut olan en şiddetli evreye göre belirlenir (45).

Evre 1; önde avasküler retinayı, arkada vaskülarize retinadan ayıran ince fakat belirgin bir yapıdaki nispeten düz, beyaz ve retina ile aynı düzlemde yer alan demarkasyon hattı olarak isimlendirilen sınırın varlığını ifade eder (42).



Şekil 5. Demarkasyon hattını (mavi ok) gösteren fundus fotoğrafı (KTÜ Retina arşivinden)

Evre 2; demarkasyon hattı bölgesinde ortaya çıkan, yüksekliği ve genişliği ile retina düzleminin üzerinde kabarık görünümdeki sırt (ridge) yapısını ifade eder. Bu hattın arkasında “popcorn” olarak isimlendirilen intraretinal yeni vasküler kümeler görülebilir (42).



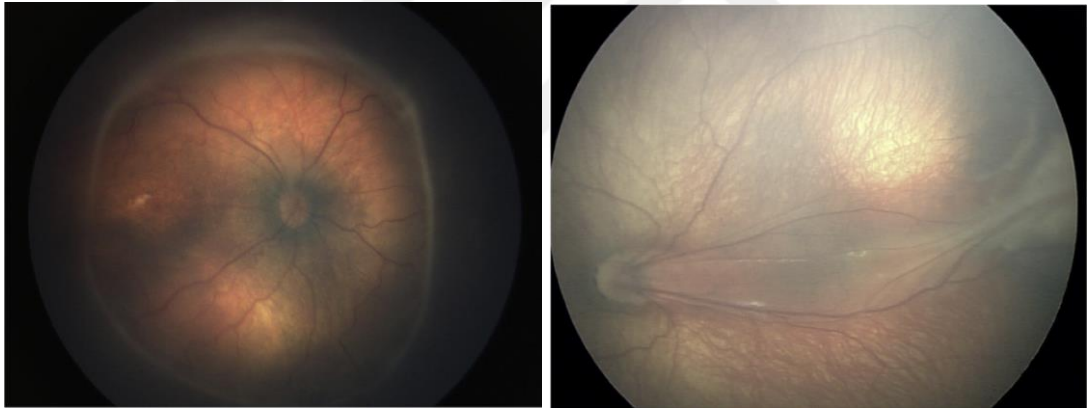
Şekil 6. Ridge yapısını (mavi oklar) gösteren fundus fotoğrafları (KTÜ Retina arşivinden)

Evre 3; fibrovasküler proliferasyon veya neovaskülarizasyon dokusunun, oluşmuş olan sırt yapısından vitreusa doğru ekstraretinal olarak uzandığı evreyi ifade eder (42). Yeni tanımlanan, görünüşte düz olarak görünen ancak ekstraretinal uzanımı olan düz neovaskülarizasyon, belirgin bir sırt veya sınır çizgisinin bulunmadığı Zon I veya Zon II Posterior hastalığı olan gözlerde meydana gelebilir ve bu yapılar da Evre 3 hastalık olarak kabul edilir (41).



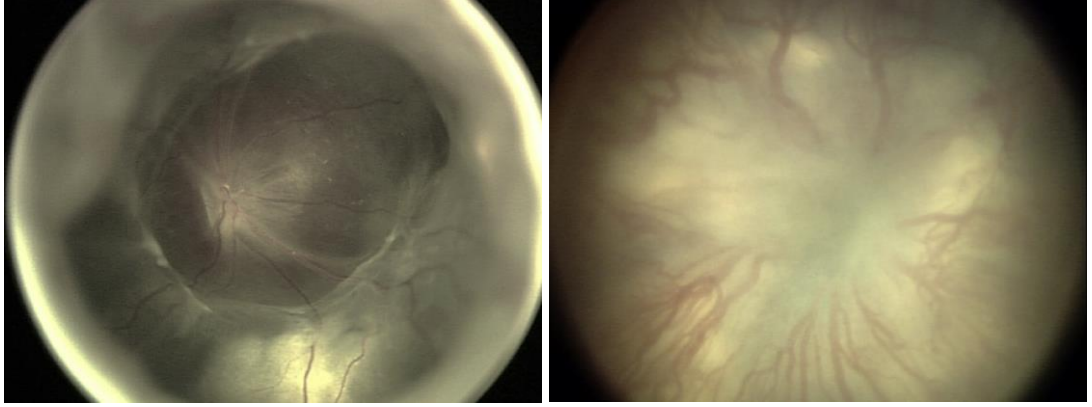
Şekil 7. Ekstraretinal proliferasyon (mavi oklar) gösteren fundus fotoğrafları (KTÜ Retina arşivinden)

Evre 4; foveanın korunduğu (Evre 4A) ve foveayı içeren (Evre 4B) kısmi RD'yi ifade eder. Bu dekolmanlar genellikle içbükeydir (42). Evre 4 ROP'un kısmi dekolmanı eksüdatif veya traksiyonel olabilir, tedavi edilmiş veya tedavi edilmemiş gözlerde ortaya çıkabilir, traksiyonel vektörlere veya eksüdasyonun varlığına bağlı olarak görünümü değişebilir (41).



Şekil 8. Kısmi RD gösteren fundus fotoğrafları. Foveanın korunduğu (Evre 4A) ve foveayı içeren (Evre 4B) kısmi RD (41)

Evre 5; genellikle traksiyone ve huni şekilli total RD olarak tanımlanmıştır (42). ICROP komitesi artık total dekolmanı 3 konfigürasyona ayırmayı önermektedir ve bunlar: optik diskin oftalmoskopi ile görülebildiği Evre 5A, retrolental fibrovasküler doku veya kapalı huni dekolmanına bağlı olarak optik diskin oftalmoskopi ile görülemediği Evre 5B ve Evre 5B bulgularına lensin öne doğru yer değiştirmesi, belirgin ön kamara sığlaşması, iridokapsüler adezyonlar, santral korneal opasifikasyon, kapsüloendotelyal adezyon veya bunların bir kombinasyonu gibi ön segment anormalliklerinin eşlik ettiği Evre 5C'dir (41).



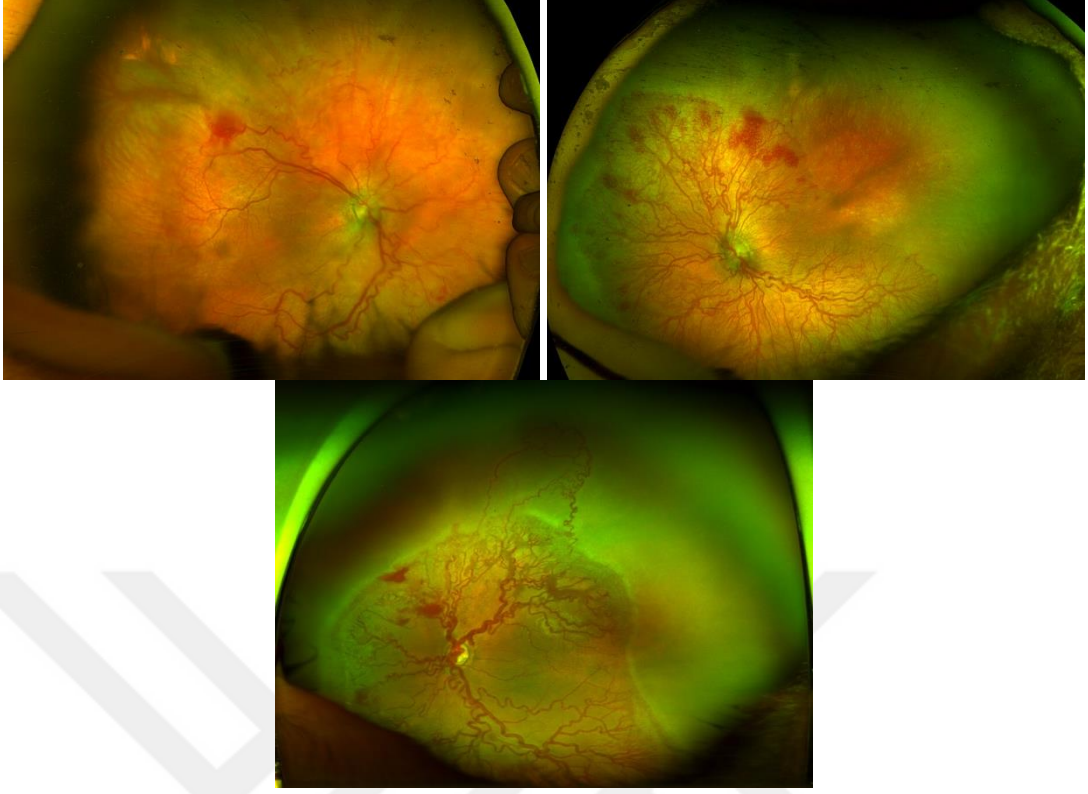
Şekil 9. Total RD gösteren fundus fotoğrafları. Optik diskin oftalmoskopi ile görülebildiği Evre 5A ve retrolental fibrovasküler doku veya kapalı huni dekolmanına bağlı olarak optik diskin görülemediği Evre 5B total RD (41)

Yayılım

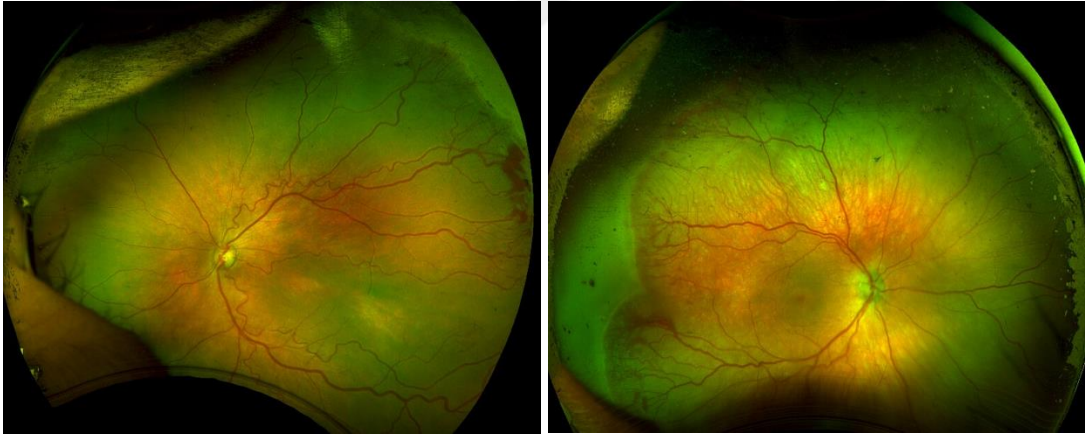
Hastalığın yayılımı, 1-12 arasında saat kadranı veya 30°'lik meridyenler olarak ifade edilebilir. Bu ifadedeki yayılım kesintili veya sürekli olarak belirtilebilir (45).

Plus / Pre-plus Hastalık

Plus hastalık ilk olarak; arka kutuptaki retinal vaskülarizasyonda dolgunlaşma ve kıvrımlanma artışıyla birlikte iristeki vaskülarizasyon, zayıf pupil dilatasyonu ve vitreus bulanıklığı olarak tanımlandı (42). Pre-plus hastalık, anormal ancak plus hastalık için yetersiz olan retinal vaskülarizasyonun dolgunlaşması ve kıvrımlılığını ifade eder (45). Plus ve pre-plus hastalık terimleri retinal vasküler değişikliklerin sürekli bir spektrumunu ifade etmektedir (41).



Şekil 10. Plus hastalığı gösteren fundus fotoğrafları (KTÜ Retina arşivinden)



Şekil 11. Pre-plus hastalığı gösteren fundus fotoğrafları (KTÜ Retina arşivinden)

Eşik ve Eşik-öncesi Hastalık

Eşik hastalığın kriterleri ilk olarak kriyoterapinin etkinliğini değerlendirmek için yapılan “Cryotherapy For Retinopathy Of Prematurity” (CRYO-ROP) çalışmasında tanımlanmıştır (46). Daha sonra eşik hastalık kriterleriyle daha erken dönemde uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği ETROP çalışmasında ise eşik öncesi hastalık kriterleri tanımlanmıştır (47). Eşik öncesi hastalık; yüksek riskli

(Tip-1) ve düşük riskli (Tip-2) eşik öncesi hastalık olarak iki alt grupta incelenmektedir.

Eşik (Treshold) Hastalık: Ardışık en az 5 saat kadranı veya ardışık olmayan en az 8 saat kadranı Evre 3 ROP'un Zon I veya II'de görüldüğü ve "plus" hastalığın da eşlik ettiği hastalık olarak tanımlanmaktadır (46).

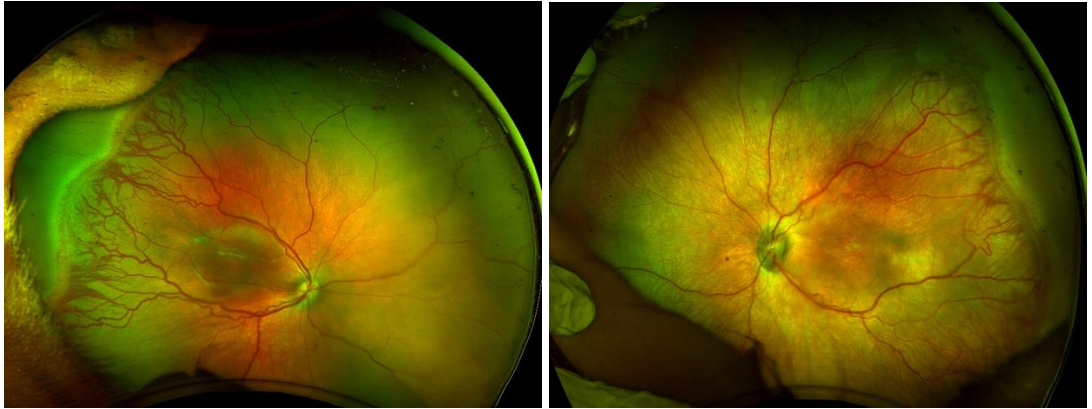
Eşik-öncesi (Pre-treshold) Hastalık: Kendi içinde “Yüksek Riskli Eşik Öncesi Hastalık” veya “Tip 1” ile “Düşük Riskli Eşik Öncesi Hastalık” veya “Tip 2” olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Tip 1 hastalık tespit edildiğinde 48 saat içinde tedavisi önerilmektedirken, Tip 2 hastalık tespit edildiğinde yakın takibi önerilmektedir. Günümüzde de tedavi için bu kriterler kullanılmaktadır (47).

Tip 1 Hastalık;

- Zon I'de Plus Hastalıkla birlikte herhangi bir Evre ROP veya
- Zon I'de Plus Hastalık olmadan Evre 3 ROP veya
- Zon II'de Plus Hastalık ile Evre 2 veya Evre 3 ROP

Tip 2 Hastalık;

- Zon I'de Plus Hastalık olmadan Evre 1 veya Evre 2 ROP veya
- Zon II'de Plus Hastalık olmadan Evre 3 ROP

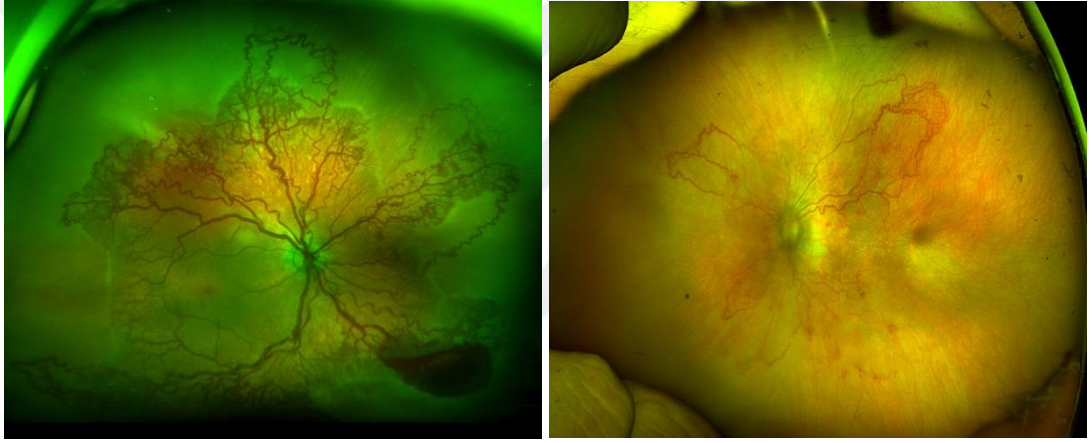


Şekil 12. Tip 1 ROP bulguları görülen fundus fotoğrafları (KTÜ Retina arşivinden)

Agresif Hastalık

Hastalığın ayırt edici özelliği, ROP'un tipik evreleri boyunca ilerleme gözlenmeden patolojik neovaskülarizasyonun (intraretinal flat neovaskülarizasyon) 360 derece hızlı bir şekilde gelişmesi ve şiddetli plus hastalığın görülmesidir.

Hastalık ilk tanımlandığında Zon I veya Zon II Posteriorunda yerleşen şiddetli, hızla ilerleyen bir ROP formu olarak tanımlanmıştır (45). Daha önce “rush” hastalık olarak da bilinen bu hastalık, başlangıçta tanımlandığı şekliyle tipik olarak en küçük prematüre bebekleri etkilemiştir. Bununla birlikte, ROP'un bu agresif formunun, özellikle dünyanın sınırlı kaynaklara sahip bölgelerinde, daha büyük prematüre bebeklerde ve posterior retinanın ötesinde de meydana geldiği giderek daha fazla kabul edilmektedir. Bu nedenle, bu fenotipin anahtar tanısal özelliklerinin; hastalığın yeri değil, hastalığın temposu ve vasküler anormalliklerin ortaya çıkışı olması nedeniyle ICROP komitesi agresif-posterior retinopati yerine yeni bir terim olan agresif prematüre retinopatisini (A-ROP) tanımlamıştır (41).



Şekil 13. Agresif ROP bulguları görülen fundus fotoğrafları (KTÜ Retina arşivinden)

2.5.5. Tedavi

Kriyoterapi: 1988 yılında, ardışık 5 saat kadranı veya 8 kümülatif saat kadranı genişlikte Evre 3 ve “plus” hastalık varlığında ROP için kriyoterapi (dış oküler yüzeyden, sklera, koroid ve retinanın tüm kalınlığını etkileyen dondurma işlemi) kullanımı önerildi (46).

Lazer Fotokoagülasyon: 1990'larda Evre 3 ve “plus” hastalık varlığında kriyoterapiden LFK tedavisine (bir lazerin genişlemiş pupil yoluyla iç retina yüzeyine uygulandığı) yavaş bir geçiş gerçekleşti. Her iki tedavi de retinada VEGF üreten hücreleri yok etmeyi amaçlamaktadır. Periferik retinanın ablasyonu iskemik retinanın ortadan kalkmasını sağlayarak vazoproliferatif maddelerin salınımını azaltır ve hastalık geriler. LFK tedavisi görsel ve anatomik sonuçlarının daha iyi olması nedeniyle günümüzde kriyoterapiye tercih edilmektedir. 2003 yılında, Evre 3 ve

“plus” olan ROP’u tedavi etmek için geleneksel LFK tedavisinin daha erken kullanılması önerildi ve iyi sonuçlar elde edildi (47). Zon I ROP için geleneksel LFK tedavisi vakaların yaklaşık %50'sinde başarılıdır. Ancak kaçınılmaz olarak periferik görme alanında kalıcı kayıp ve klinik olarak anlamlı miyopiye neden olmaktadır. Geleneksel LFK tedavisinin çoklu uygulamaları ROP’un gerilemesini sağlayamadığında da vitrektomi gerekmektedir (48).

İntravitreal Anti-VEGF: Başta İVB olmak üzere anti-VEGF ajanların kullanımı, akut ROP için kısmen yeni ortaya çıkan bir tedavi yöntemidir. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), metastatik kolon kanserinin tedavisi için 2004 yılında intravenöz bevacizumab tedavisini onayladı. İlaç, metastazı besleyen yeni vasküler yapıların boyutunu ve sayısını azaltarak etki göstermektedir. Bundan kısa bir süre sonra retinal proliferatif neovasküler patolojiler için İVB tedavisinin endikasyon dışı kullanımı başladı (49). Evre 3+, 4 ve 5 ROP vakaları randomize çalışmalarda (BEAT-ROP), hem monoterapi olarak İVB ile, hem de konvansiyonel LFK tedavisi, vitrektomi veya her ikisi ile kombinasyon halinde İVB ile tedavi edilmiştir (50). Daha sonrasında yapılan çalışmalardan “Ranibizumab versus Laser Therapy for the Treatment of Very Low Birthweight Infants with Retinopathy Of Prematurity” (RAINBOW) çalışması; bir diğer anti-VEGF ajan olan Ranibizumab’ın da aktif ROP tedavisinde LFK tedavisi kadar etkili ve güvenli olduğunu ve daha iyi kısa vadeli oküler sonuçları olduğunu saptamıştır. 4 Eylül 2019’da Ranibizumab, Avrupa İlaç Ajansı’ndan (EMA) AB’de ROP tedavisi için onay almıştır (51). Enjeksiyon sonrası bu ilaçların serum VEGF düzeylerini azalttığı gösterilmiş ve diğer gelişmekte olan vasküler yapılar üzerine olan etkileriyle ilgili kaygılar da belirtilmiştir (52).

Lens Koruyucu Pars Plana Vitrektomi: Çalışmalar traksiyonel Evre 4 ROP hastalarında lens koruyucu vitrektominin retinanın yatışmasını sağlamada etkili olduğunu göstermektedir. Makülanın etkilenmediği traksiyonel RD’de (Evre 4A) başarılı sonuçlar alınsa da başarılı cerrahiye rağmen Evre 4B ve Evre 5’te görsel sonuçlar iyi değildir (53).

2.6. Nörogelişimsel Değerlendirme

2006 yılında, prematüre bebeklerde inflamasyonla ilişkili beyin hasarı kavramının görme bozukluğunu da içerecek şekilde genişletilmesi önerildi (54).

ROP'un sadece retinal vasküler bir patoloji değil, hem retinal hem de serebral nörovasküler interfazı kapsayan nörovasküler bir hastalık olduğu düşünülmektedir (55). Bu tanımlamalar prematüre bebeklerde görme bozukluğu spektrumunu tek başına ROP'tan daha iyi açıklayan, kapsayıcı, inflamasyonun tetiklediği bir antite olarak düşünülmelidir. Retinada bir görüntü oluştuktan ve fotoreseptörler görüntüyü nöral sinyaller olarak kodladıktan sonra optik sinir ve optik radyasyon yoluyla iletilir. Bu sinyallerin çoğu primer görsel kortekste bağlantılar oluşturur ve bilgileri ekstrasatriat görsel alanlar aracılığıyla ileterek iki ayrı yolak (dorsal yolak ve ventral yolak) oluşturur. Ventral yolak nesnelerin 'ne (what?)' tanımlanması için şeklinin işlenmesi ve algılanmasıyla, dorsal yolak ise mekansal bilgi 'nerede (where?)' için nesnelerin uzayda konumlandırılması ve hareket hassasiyeti için önemlidir (56). Prematüre doğan çocuklar ve yetişkinler arasındaki hafif görme kusurları, anormal dorsal yolak fonksiyonuyla ilişkili olabilir. Bu görsel işlevler arasında hareket işleme, mekansal ilişkilerin anlaşılması ve görsel motor kontrolü yer alır. Bu dorsal yolak hassasiyetine ek olarak, prematüre bebekler enfeksiyon ve bunu takip eden nöroinflamasyon nedeniyle serebral beyaz ve gri madde hasarı açısından yüksek risk altındadır. Bu durum, retinadan görsel kortekse kadar görsel yolun herhangi bir bileşenini etkileyebilir (57). Prematüre bebekler, dorsal yolağa atfedilen genel görsel işlemede zorluklar sergilemektedirler (58). Parietal korteksle bağlantılı olan dorsal yolak, temporal korteksle bağlantılı olan ventral yolaktan daha uzun süreli bir gelişim seyrine sahiptir ve dolayısıyla bu sistemdeki kortikal alanların işlevi daha kolay etkilenmektedir. Dorsal yolak içindeki beyin bölgeleri, prematüre bebeklerde yaygın beyaz madde hasarına karşı özellikle hassastır (59). ROP'suz bazı prematüre bebeklerde dorsal yolak disfonksiyonuyla ilişkili beyaz madde anormallikleri saptanmıştır, bu da prematüre bebeklerde anormal görsel işleme için parietal lobun esas etkilenen kortikal bölge olduğuna işaret etmektedir (60).

Nöromotor gelişim basamakları kabaca dört alt başlıkta incelenebilmektedir:

1) İM 2) KM 3) Dil 4) KS gelişim. İM fonksiyonlar, kollarda ve bacaklardaki küçük kas gruplarını kullanabilme yetisini ifade eder. KM fonksiyonlar, gövdedeki geniş kas gruplarını kullanma yetisini ve bunun gelişimini tanımlar. Bunlar sırasıyla baş kontrolü, desteksiz oturma ve yürüme becerileridir. Buna paralel dil gelişimiyle ilgili, çocuk ilk başta etrafının farkına varır, sesli sessiz harfler çıkarır, sonrasında

sözcükleri çıkarır ve cümle kurmaya başlar. Böylece kişisel sosyal olarak insanlarla iletişim kurmaya başlar ve bireysel ihtiyaçlarını karşılayabilir hale gelir. Çocukların nöromotor gelişim basamakları takvim yaşı kullanılarak değerlendirilmelidir (61).

Ülkemizde kullanılan, Türk çocuklarına uygun standardizasyonu yapılmış, bazı gelişim testleri şunlardır: DGTT-II, Gazi Erken Çocukluk Gelişimi Değerlendirme Aracı (GEÇDA), Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE), Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR), ve Bayley Bebek ve Çocuk Gelişimi Değerlendirme Ölçeği. Ülkemizde en sık kullanılan tarama testi ise DGTT-II'dir (62).

2.6.1. Denver Gelişimsel Tarama Testi II

Denver Gelişimsel Tarama Testi II, 0-6 yaş arasındaki çocuklarda uygulanabilen bir testtir. Prematüre bebeklerde, düzeltilmiş yaş kullanılmaktadır (63). DGTT ilk kez 1967 yılında Frankenburg ve Dodds tarafından bulunmuş ve 50'den fazla ülkeye göre standardizasyonu yapılarak kullanılmıştır (64). DGTT'nin bizim toplumumuza uyarlaması ve standardizasyonu, 1982 yılında yapılmıştır (62). Maddelerin bazılarının uygulanma ve değerlendirilme esnasındaki güçlükleri ve daha fazla dil değerlendirme maddesine ihtiyaç duyulması gibi nedenlerle, Frankenburg ve Dodds 1990 yılında DGTT'yi tekrar gözden geçirerek DGTT-II'yi kurgulamıştır. 1996 ve 2008 yıllarında, Yalaz ve Anlar tarafından iki kez ülkemize standardizasyonu yapılmıştır (65). Uygulayıcının eğitim süresinin kısa olması, testin uygulanmasının kısa olması, gelişim uzmanı, hekim, psikolog, öğretmen gibi eğitim ve sağlıkla ilgili meslek grupları tarafından uygulanabilmesi sebebiyle diğer testlerden daha kolay ve pratik bir testtir.

Denver Gelişimsel Tarama Testi II belirli dört alanı değerlendirmek amacıyla belirlenmiş 134 madde içermektedir:

1. Kişisel sosyal; bireysel ihtiyaçlarını karşılama, başkalarıyla iletişim
2. İnce motor; küçük eşyaları kullanma, el-göz koordinasyonu, çözüm üretme
3. Dil; işitme, anlama, dil kullanımı,
4. Kaba motor; oturma, yürüme, zıplama.

Ebeveynlere sorularak cevaplanabilecek bazı maddeler vardır ve bu maddelerin soluna aileden alınan bilgiyi göstermesi için "A" konulmaktadır. Test

edilecek çocuğun yaşı gün, ay, yıl olarak kaydedilir. Test uygulandığında iki yaşı altında olan çocukların yaşları düzeltilerek hesaplanır.

Sonuçlar:

G (Geçti): Çocuk maddeyi başarıyla uygular veya aile çocuğun bunu yapabildiğini belirtir.

K (Kaldı): Çocuk maddeyi yapamaz veya aile çocuğun yapamadığını belirtir.

OD (Olanak Dışı): Herhangi bir sınırlama nedeniyle çocuğun belirtilen maddeyi uygulama ihtimalinin olmayışıdır.

R (Reddetti): Çocuk belirtilen maddeyi uygulamak istememiştir. “Lütfen yapar mısın?” şeklinde esneklik vermek yerine, direkt uygulaması istendiğinde bu reddetme azaltılabilir.

Hiçbir gelişimsel test, çocuğun potansiyelini yanılmaz bir şekilde gösteremez. Ama DGTT-II gibi fazla sayıda test edilerek hazırlanan, standardize edilen, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan testler, çocuğun kapasitesini en iyi yansıtabileceği düşünülerek tercih edilmektedir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji Birimi'nde 2011-2022 yılları arasında yatan hasta konsültasyonu ya da ayaktan başvuruyla gelen ROP taraması yapılan ve çalışmamız esnasında 0-6 yaş aralığında olan prematüre hastalardan, beyin MR görüntülemeleri “normal” veya “prematürite ile uyumlu” olarak raporlanan ve herhangi bir patolojik bulgu belirtilmeyen, 5. dakika APGAR skoru en az 6 olan hastalar dahil edildi. Taramalar esnasında ROP tanısı almayan prematüre hastalar ise kontrol grubuna dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- YDYB ünitesinde yatan hasta ya da ayaktan başvuruyla ROP taraması yapılan
- 0-6 yaş aralığında
- Beyin MR raporları “normal” veya “prematürite ile uyumlu” olan, herhangi bir patolojik bulgu belirtilmeyen
- 5. dakika APGAR skoru en az 6 olan

Hastalar 3 gruba ayrıldı. ROP tanısıyla tedavi (İVB veya LFK) uygulanmış hastalar (Grup 1), spontan regrese ROP öyküsü olan hastalar (Grup 2), ROP gelişimi gözlenmemiş prematüre hastalar (Grup 3).

Örneklem, kesitsel taramada saptanan olgulardan oluşturuldu. Örneklem; dosya kayıtlarının retrospektif taranması sonucu, ROP tanısıyla tedavi uygulanmış 115 hasta, spontan regrese ROP öyküsü olan 155 hasta, ROP gelişimi gözlenmemiş prematüre olan 210 hasta içeren uzaydan oluşturuldu. Dahil edilme kriterlerini sağlayan Grup 1’de 27 hasta, Grup 2’de 48 hasta, Grup 3’te 57 hasta bulundu. Aileleriyle iletişime geçilen hastalardan nörogelişimsel değerlendirme için muayeneye gelmeyi kabul eden Grup 1’de 19 hasta, Grup 2’de 23 hasta, Grup 3’te 24 hasta nihai olarak çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

- Geçmiş ROP tarama verilerine ulaşılamayan hastalar
- Geçmiş YDYB verilerine ulaşılamayan hastalar
- 6 yaşından büyük hastalar
- Beyin MR görüntülemelerinde herhangi bir patoloji saptanan hastalar

- 5. dakika APGAR skoru 6'dan düşük olan hastalar
- Ailesi tarafından çalışmaya katılımı istenmeyen hastalar

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların cinsiyeti, doğum tarihi, DH, DA, yapılan son muayene esnasındaki yaşı, sağ ve sol göz için sferik ve silindirik refraksiyon değerleri ile SE değerleri, anizometropi varlığı, şaşılık varlığı, ROP'un saptandığı en ileri evresi ve en düşük zonu, uygulanan tedavi (İVB/LFK) ve uygulama haftası (PMH), ilave tedavi ihtiyacı ve zamanı, baş çevresi, boy ve kilo değerleri, derin tendon refleksleri, anne ve babanın eğitim durumu, tam kan sayımı tetkikinde hemoglobin (Hb), platelet sayısı (Plt) ve biyokmiya tetkikleri (amonyak, laktat, alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), sodyum (Na), potasyum (K), demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (DBK), homosistein, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), B12, folat, ferritin, 25 hidroksi D vitamini (25-OH-D) yenidoğan dönemindeki trombositopeni öyküsü, YDYB yatış süresi, MV öyküsü ve süresi, sepsis, PDA, BPD, NEK, İKH öyküsü, 1. ve 5. dakika APGAR değerleri kaydedildi.

Uyum sağlayabilen hastaların Snellen eşelindeki EİDGK ve santral kornea kalınlığı (CCT), ön kamara derinliği (ACD), aksiyel uzunluk (AL) gibi biyometrik ölçümleri (AL-Scan Optical Biometer, Nidek Co, Ltd., Gamagori, Aichi, Japan) yapıldı. Görme keskinliği istatistiksel analiz için logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) değerine çevrilerek kaydedildi.

Nörogelişimin Değerlendirilmesi

Nörogelişimin değerlendirilmesi DGTT-II ile yapıldı. DGTT-II testi; KM İM, Dil ve KS olarak dört alt testten oluşmaktadır. Hastanın test esnasındaki yaşı ile her bir alt testteki performansı ve alt testlerin ortalama performansı ay olarak belirlendi. Her bir alt testin ve alt testler ortalamasının hastanın yaşına göre farkı kaydedildi.

Denver Gelişimsel Tarama Testi II, gerekli eğitimi almış bir Pediatrik Nöroloji uzman hekimi ve bir Fizyoterapi uzmanı tarafından uygulanmıştır. Bu test bir ay ile altı yaş arası çocukların gelişimini değerlendirmede kullanılan, kolayca uygulanabilen bir testtir. DGTT-II'nin Türkiye için standardizasyonu ve uyarlaması 1982'de Yalaz ve Epir tarafından yapılarak kullanıma sunulmuştur (62).

Denver Gelişimsel Tarama Testi II test formunda dört bölümde toplam 116 madde mevcuttur.

- Kişisel sosyal: Bireysel gereksinimlerini karşılayabilme, insanlarla anlaşabilme
- İnce motor: Küçük cisimleri kullanabilme, problem çözebilme, el-göz koordinasyonu.
- Dil: İşitme, anlama, dili kullanabilme.
- Kaba motor: Yürüme, zıplama, oturma.

Test formunda bulunan yaş ölçekleri ay ve yıl olarak 0-6 yaş arasını göstermektedir. Başlamadan anneye çocuğunun doğum tarihi sorularak yaş çizgisi işaretlenir. Anne ve çocuk birlikte değerlendirmeye alınır. Her bölümde yaş çizgisinin solunda kalan maddelerden üç tanesi ve yaş çizgisinin üstünden geçtiği maddelerin tamamı uygulanır. Test sırasında hastalar, yaşlarına göre yapmaları gereken komutları yerine getirmeleri halinde “geçer”, getiremedikleri takdirde “kalır” yorumu ile değerlendirilmektedir.

Çalışmanın yapılabilmesi için K.T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 10.03.2022 tarihinde 2022/16 protokol numarasıyla etik kurulu onayı alındı. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olacak şekilde yürütüldü.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların demografik, biyometrik, oküler, nörogelişimsel, biyokimyasal ve neonatal özelliklerine ait veriler tablo 1-3'te detaylı şekilde verilmiştir.

Çalışmaya 66 hasta dahil edildi. Hastalar 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar; ROP tanısıyla tedavi uygulanmış 19 hasta (Grup 1), spontan regrese ROP öyküsü olan 23 hasta (Grup 2) ve ROP gelişimi gözlenmemiş prematüre 24 hastadan (Grup 3) oluşuyordu. Gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler tablo 4-7'de detaylı şekilde verilmiştir.

Çalışmamızda 35'i erkek (%53) toplam 66 hasta incelendi. Hastaların ortalama DH $32,1 \pm 3,4$ PMH, ortalama DA ise $1762,0 \pm 631,7$ gramdı. Saptanan en posterior yerleşimli retinal vaskülarizasyon hastaların çoğunda Zon II'deydi (%56,1). Saptanan en ileri ROP evresi ise hastaların çoğunda Evre 0'dı (%43,9). Toplam 19 hastaya uygulanmış olan tedavilerin 10'u İVB (%52,6) olarak gerçekleştirilmişti. Ortalama tedavi haftası $37,2 \pm 3,0$ haftaydı. (Tablo-1)

Tablo 1. Hastaların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Cinsiyet	Kız			31 47,0%
	Erkek			35 53,0%
DH		24,0 - 37,0	33,0	32,1 ± 3,4
DH	≤32			25 37,9%
	≥33			41 62,1%
DA (gram)		600,0 - 3000,0	1940,0	1762,0 ± 631,7
SE (ortalama) (D)		-1,8 - 2,8	0,8	0,9 ± 0,8
CCT (ortalama) (µm)		488,5 - 562,5	510,8	516,8 ± 24,1
ACD (ortalama) (mm)		2,9 - 3,7	3,1	3,2 ± 0,2
AL (ortalama) (mm)		20,2 - 21,9	20,8	21,0 ± 0,5
Zon	1			6 9,1%
	2			37 56,1%
	3			23 34,8%
Evre	0			29 43,9%
	1			22 33,3%
	2			9 13,6%
	3			6 9,1%
İVB / LFK	İVB			10 52,6%
	LFK			9 47,4%
Tedavi Gereksinimi	(-)			47 71,2%

(+)	19	28,8%	
Tedavi Haftası (PMH)	32,0 - 43,0	38,0	37,2 ± 3,0

DH: Doğum Haftası, DA: Doğum Ağırlığı, SE: Sferik Ekvale, D: Diyoptri, CCT: Santral Kornea Kalınlığı, ACD: Anterior Kamara Derinliği, AL: Aksiyel Uzunluk, İVB: Intravitreal Bevacizumab, LFK: Lazer Fotokoagülasyon, PMH: Post-menstrüel Hafta

Çalışmamızda uygulanan DGTT-II'den hastaların 48'i (%72,7) geçer puan alırken, 18'i (%27,3) testten kaldı. Anne ve baba eğitim seviyesi lise ve üzerinde olanların oranı %65,2'ydi. (Tablo-2)

Tablo 2. Hastaların nörogelişimsel ve biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
DGTT-II	Geçti			48	72,7%
	Kaldı			18	27,3%
Alt Testler Ortalama Fark		-3,8 - 20,8	2,4	4,4 ± 5,3	
KS Fark		-12,0 - 18,0	3,0	4,4 ± 6,0	
İM Fark		-12,0 - 27,0	2,0	3,4 ± 6,9	
Dil Fark		-9,0 - 30,0	4,0	5,8 ± 7,3	
KM Fark		-5,0 - 37,0	3,0	4,0 ± 7,0	
Anne Eğitim	<Lise			23	34,8%
	≥Lise			43	65,2%
Baba Eğitim	<Lise			23	34,8%
	≥Lise			43	65,2%
Baş Çevresi (cm)		36,5 - 51,0	47,0	46,4 ± 2,9	
Boy (cm)		60,5 - 110,0	80,0	81,7 ± 12,1	
Kilo (kg)		6,0 - 19,0	11,0	11,0 ± 2,9	
Amonyak (μmol/L)		24,5 - 68,4	39,0	41,3 ± 10,5	
Laktat (mmol/L)		0,7 - 25,2	1,4	4,3 ± 5,7	
ALP (U/L)		110,0 - 537,0	211,0	231,6 ± 86,5	
LDH (U/L)		197,0 - 764,0	288,0	301,7 ± 75,9	
Na (nmol/L)		132,0 - 142,0	137,0	136,8 ± 1,9	
K (nmol/L)		3,5 - 5,6	4,5	4,5 ± 0,3	
Fe (μg/dL)		10,0 - 121,0	55,0	54,7 ± 26,4	
DBK (μg/dL)		139,0 - 437,0	304,5	302,5 ± 60,4	
Homosistein (μmol/L)		3,4 - 21,0	5,6	6,4 ± 2,8	
TSH (mIU/L)		0,4 - 9,2	2,3	2,7 ± 1,7	
sT4 (ng/dL)		0,7 - 1,8	1,0	1,0 ± 0,3	
B12 (ng/dL)		50,0 - 900,0	363,5	390,0 ± 171,7	
Folat (ng/dL)		3,4 - 27,6	15,6	16,5 ± 5,9	
Ferritin (ng/dL)		1,7 - 142,5	20,4	32,5 ± 34,1	
25-OH-D (μg/L)		11,6 - 57,5	26,2	28,1 ± 9,3	

WBC (x10 ³ /μL)	6,0 - 15,3	9,1	9,5 ± 2,3
Hb (g/dL)	8,8 - 16,6	11,8	11,8 ± 1,3
Plt (x10 ³ /μL)	162,0 - 547,0	330,0	347,2 ± 89,7

DGTT-II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, KS: Kişisel Sosyal, İM: İnce Motor, KM: Kaba Motor, ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, Fe: Demir, DBK: Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Serbest Tiroksin, 25-OH-D: 25 Hidroksi D Vitamini, WBC: Beyaz Küre Sayısı, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet Sayısı

Hastaların 60'ı (%90,9) MV'ye ihtiyaç duyarken, ortalama MV süresi ise 10,5 ± 13,9 gündü. Tüm hastalar 5. dakika APGAR skorları 6 ve üzerinde olacak şekilde seçildiler ve ortalama skor 7,0 ± 0,9'du. Hastaların 32'sinde (%48,5) sepsis geliştiği, 27'sinde (%40,9) PDA olduğu, 10'unda (%15,2) BPD ve NEK olduğu, 7'sinde (%10,6) İKH olduğu saptandı. (Tablo-3)

Tablo 3. Hastaların neonatal özelliklerini gösteren tablo

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
YDYB Süresi (gün)		2,0 - 105,0	23,0	35,8 ± 29,1
MV	(-)			6 9,1%
	(+)			60 90,9%
MV Süresi (gün)		1,0 - 59,0	5,0	10,5 ± 13,9
5.Dakika APGAR Skoru		6,0 - 9,0	7,0	7,0 ± 0,9
Yenidoğan	(-)			62 93,9%
Trombositopeni	(+)			4 6,1%
Sepsis	(-)			34 51,5%
	(+)			32 48,5%
PDA	(-)			39 59,1%
	(+)			27 40,9%
BPD	(-)			56 84,8%
	(+)			10 15,2%
NEK	(-)			56 84,8%
	(+)			10 15,2%
İKH	(-)			59 89,4%
	(+)			7 10,6%
ROP Gelişimi	(-)			24 36,4%
	(+)			42 63,6%
Grup	1			19,0 28,8%
	2			23,0 34,8%
	3			24,0 36,4%

YDYB: Yenidoğan Yoğun Bakım, MV: Mekanik Ventilasyon, PDA: Patent Duktus Arteriyozus, BPD: Bronko Pulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, İKH: İntrakraniyal Hemoraji, ROP: Prematüre Retinopatisi

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Grup 3'te DH ve DA Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup 2'de DH ve DA Grup 1'den anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup 1'de SE ortalaması Grup 3'ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup 2 ile Grup 1, Grup 3 arasında SE ortalaması anlamlı olarak farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Gruplar arasında miyopik refraksiyon kusuru anlamlı farklılık göstermemiştir. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında CCT, ACD ve AL ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Grup 3'te zon Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı olarak daha ileriye ($p<0,05$). Grup 1 ve Grup 2 arasında zon anlamlı olarak farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Grup 1 ve Grup 2 de evre, Grup 3'ten anlamlı olarak daha ileriye ($p<0,05$). Grup 2'de evre, Grup 1'den anlamlı olarak daha ileriye ($p<0,05$). (Tablo 4)

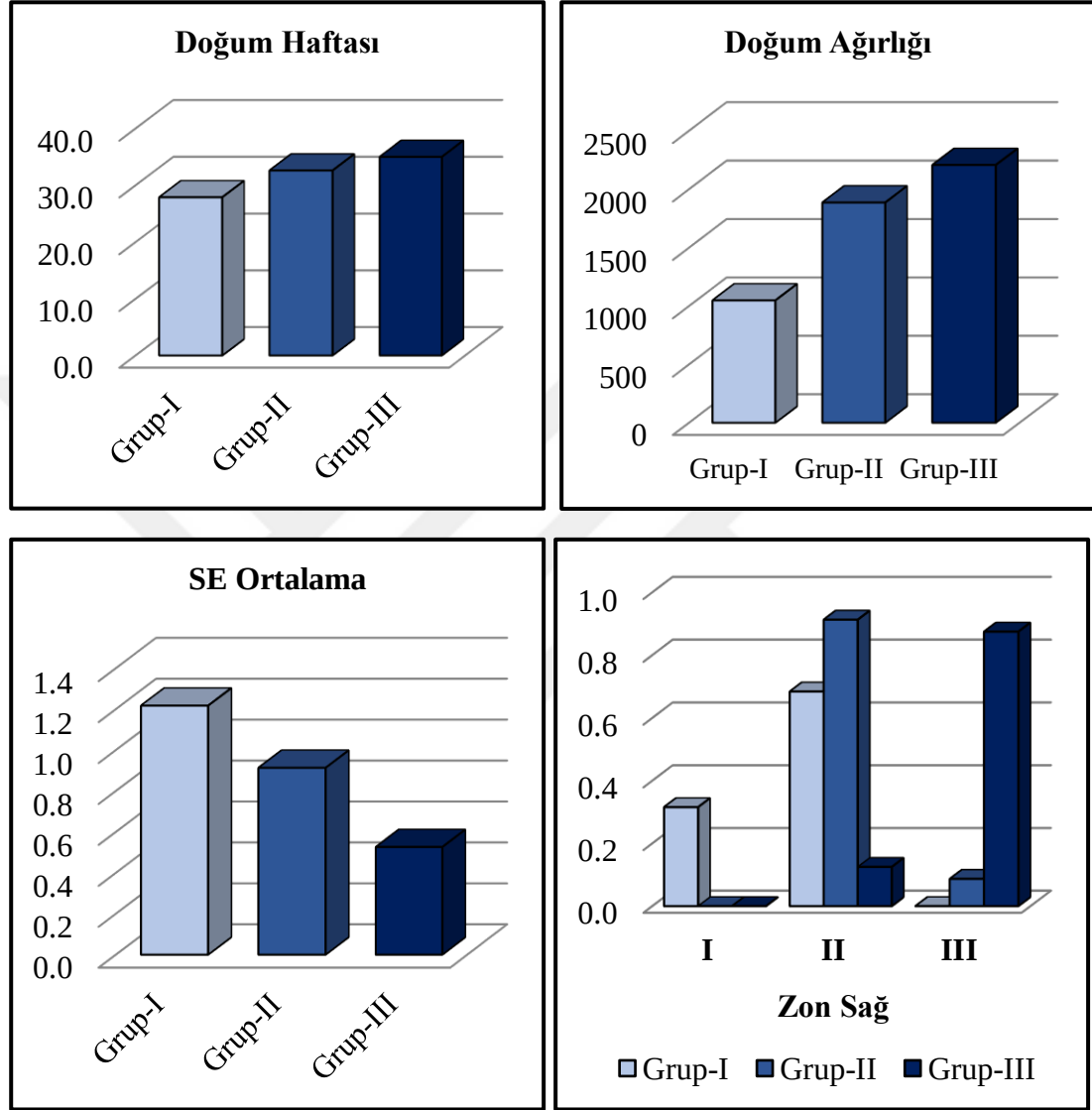
Tablo 4. Gruplar arası demografik, biyometrik ve oküler özellikleri gösteren tablo

			¹ Grup-1		² Grup-2		³ Grup-3		p
Cinsiyet	Kız	n-%	8	42,1%	12	52,2%	11	45,8%	0,801 ^{X²}
	Erkek	n-%	11	57,9%	11	47,8%	13	54,2%	
DH	Ort.±ss		27,9 ± 1,7		32,6 ± 2,2		35,0 ± 1,2		0,000 ^K
	Medyan		28,0		33,0 ¹		35,5 ¹²		
DH	≤32	n-%	19	100,0%	6	26,1%	0	0,0%	0,000 ^{X²}
	≥33	n-%	0	0,0%	17 ¹	73,9%	24 ¹²	100,0%	
DA (gram)	Ort.±ss		1048,7 ± 320,7		1886,5 ± 448,5		2207,5 ± 460,5		0,000 ^K
	Medyan		1000,0		1960,0 ¹		2265,0 ¹²		
SE (D) (ortalama)	Ort.±ss		1,2 ± 1,2		0,9 ± 0,6		0,5 ± 0,6		0,023 ^A
	Medyan		1,4		0,9		0,5 ¹		
CCT (µm) (ortalama)	Ort.±ss		516,8 ± 23,0		498,5 ± 5,7		535,8 ± 37,8		0,323 ^A
	Medyan		513,5		498,5		535,8		
ACD(mm) (ortalama)	Ort.±ss		3,2 ± 0,2		3,2 ± 0,3		3,4 ± 0,4		0,634 ^K
	Medyan		3,1		3,2		3,4		
AL (mm) (ortalama)	Ort.±ss		20,8 ± 0,4		21,5 ± 0,0		21,1 ± 1,1		0,255 ^A
	Medyan		20,8		21,5		21,1		
Zon	1	n-%	6	31,6%	0	0,0%	0	0,0%	0,000 ^{X²}
	2	n-%	13	68,4%	21	91,3%	3	12,5%	
	3	n-%	0	0,0%	2	8,7%	21 ¹²	87,5%	
Evre	0	n-%	5 ³	26,3%	0 ¹³	0,0%	24	100,0%	0,000 ^{X²}
	1	n-%	2	10,5%	20	87,0%	0	0,0%	
	2	n-%	6	31,6%	3	13,0%	0	0,0%	
	3	n-%	6	31.6%	0	0,0%	0	0,0%	

^A ANOVA / ^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

¹ Grup-I ile fark $p<0,05$, ² Grup-II ile fark $p<0,05$, ³ Grup-III ile fark $p<0,05$

DH: Doğum Haftası, DA: Doğum Ağırlığı, SE: Sferik Ekvale, D: Diyoptri, CCT: Santral Kornea Kalınlığı, ACD: Anterior Kamara Derinliği, AL: Aksiyel Uzunluk



Grafik 1. Gruplar arası demografik, biyometrik ve oküler özellikleri gösteren grafikler

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında DGT-II sonucu, alt testlerin ortalamasıyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KS Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, İM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, Dil Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, anne ve baba eğitim düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). (Tablo 5)

Tablo 5. Gruplar arası nörogelişimsel özellikleri gösteren tablo

			¹ Grup-1		² Grup-2		³ Grup-3		p
DGT-II	Geçti	n-%	14	73,7%	16	69,6%	18	75,0%	0,911 ^{X₂}
	Kaldı	n-%	5	26,3%	7	30,4%	6	25,0%	
Test Esnasındaki Yaş (Ay)	Ort.±ss		34,5 ± 18,9		17,6 ± 8,9		17,7 ± 12,9		0,009 ^K
	Medyan		41,0 ²³		17,0		15,0		
Alt Testler Ort.	Ort.±ss		40,6 ± 23,2		20,7 ± 11,0		22,0 ± 13,8		0,032 ^K
	Medyan		48,0 ²³		18,3		18,8		
Alt Testler Ort. Farkı	Ort.±ss		6,1 ± 7,5		3,1 ± 4,7		4,3 ± 3,3		0,233 ^K
	Medyan		2,8		1,8		4,3		
KS Gelişimi	Ort.±ss		38,7 ± 22,0		21,3 ± 11,2		22,9 ± 13,2		0,029 ^K
	Medyan		43,0 ²³		16,0		22,0		
KS Gelişim Farkı	Ort.±ss		4,3 ± 8,1		3,7 ± 5,4		5,2 ± 4,5		0,475 ^K
	Medyan		2,0		3,0		4,0		
İM Gelişimi	Ort.±ss		39,9 ± 23,8		20,3 ± 11,7		20,1 ± 14,5		0,031 ^K
	Medyan		45,0 ²³		18,0		16,0		
İM Gelişim Farkı	Ort.±ss		5,4 ± 8,8		2,7 ± 7,4		2,4 ± 4,1		0,692 ^K
	Medyan		2,0		2,0		3,0		
Dil Gelişimi	Ort.±ss		41,4 ± 24,4		21,5 ± 11,1		24,5 ± 15,0		0,053 ^K
	Medyan		42,0		20,0		21,5		
Dil Gelişim Farkı	Ort.±ss		6,9 ± 10,3		3,9 ± 4,5		6,8 ± 6,6		0,208 ^K
	Medyan		3,0		3,0		5,0		
KM Gelişimi	Ort.±ss		42,3 ± 25,5		19,8 ± 11,6		20,3 ± 13,7		0,010 ^K
	Medyan		48,0 ²³		17,0		17,5		
KM Gelişim Farkı	Ort.±ss		7,8 ± 10,9		2,2 ± 4,9		2,6 ± 2,6		0,095 ^K
	Medyan		3,0		1,0		3,0		
Anne Eğitim	<Lise	n-%	7	36,8%	8	34,8%	8	33,3%	0,972 ^{X₂}
	≥Lise	n-%	12	63,2%	15	65,2%	16	66,7%	
Baba Eğitim	<Lise	n-%	6	31,6%	9	39,1%	8	33,3%	0,861 ^{X₂}
	≥Lise	n-%	13	68,4%	14	60,9%	16	66,7%	

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X₂} Ki-kare test² Grup-2 ile fark p<0,05, ³ Grup-3 ile fark p<0,05

DGT-II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, KS: Kişisel Sosyal, İM: İnce Motor, KM: Kaba Motor

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında amonyak, ALP, LDH, Na, Fe, DBK, homosistein, TSH, sT4, B12, ferritin, 25-OH-D, WBC, Hb değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Grup 1’de laktat değeri Grup 3’ten anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Grup 2 ile Grup 1, Grup 3 arasında laktat değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Grup 3’te K değeri Grup 1 ve Grup 2’den anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Grup 1 ve Grup 2 arasında K değeri anlamlı farklılık

göstermemiştir ($p>0,05$). Grup 1 de folat değeri Grup 2 ve Grup 3'ten anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Grup 2 ve Grup 3 arasında folat değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). (Tablo 6)

Tablo 6. Gruplar arası biyokimyasal özellikleri gösteren tablo

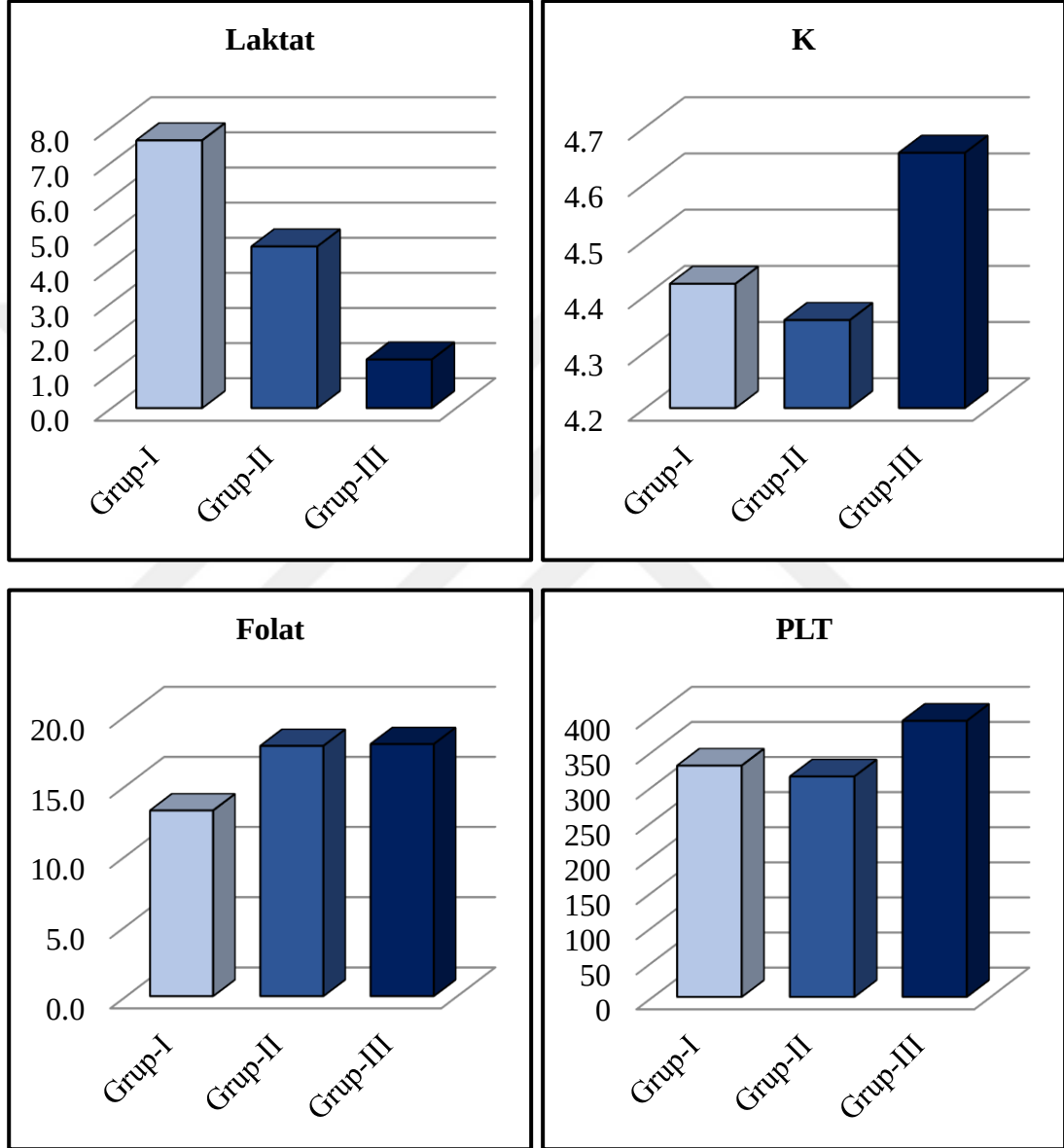
		¹ Grup-1	² Grup-2	³ Grup-3	p
Amonyak ($\mu\text{mol/L}$)	Ort. $\pm$ ss Medyan	38,5 $\pm$ 8,7 37,1	43,4 $\pm$ 11,2 42,2	41,5 $\pm$ 11,1 39,4	0,356 ^K
Laktat (mmol/L)	Ort. $\pm$ ss Medyan	7,6 $\pm$ 6,2 8,8 ³	4,6 $\pm$ 6,7 1,4	1,4 $\pm$ 0,5 1,2	0,025 ^K
ALP (U/L)	Ort. $\pm$ ss Medyan	215,7 $\pm$ 82,0 195,0	251,7 $\pm$ 101,7 221,0	224,9 $\pm$ 72,9 211,0	0,369 ^A
LDH (U/L)	Ort. $\pm$ ss Medyan	303,9 $\pm$ 121,6 281,0	311,7 $\pm$ 57,0 301,0	290,2 $\pm$ 36,9 286,5	0,202 ^K
Na (nmol/L)	Ort. $\pm$ ss Medyan	136,4 $\pm$ 2,0 137,0	137,1 $\pm$ 1,8 137,0	136,8 $\pm$ 1,9 137,0	0,535 ^A
K (nmol/L)	Ort. $\pm$ ss Medyan	4,4 $\pm$ 0,2 4,4	4,4 $\pm$ 0,3 4,4	4,7 $\pm$ 0,4 4,6 ¹²	0,005 ^A
Fe ($\mu\text{g/dL}$)	Ort. $\pm$ ss Medyan	58,5 $\pm$ 27,8 61,0	62,1 $\pm$ 28,2 64,0	44,4 $\pm$ 20,7 42,5	0,051 ^A
DBK ($\mu\text{g/dL}$)	Ort. $\pm$ ss Medyan	290,2 $\pm$ 56,6 289,0	302,0 $\pm$ 68,2 315,0	312,7 $\pm$ 55,8 314,0	0,484 ^A
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	Ort. $\pm$ ss Medyan	6,9 $\pm$ 3,7 6,1	6,3 $\pm$ 2,0 5,7	6,0 $\pm$ 2,7 5,3	0,171 ^K
TSH (mIU/L)	Ort. $\pm$ ss Medyan	2,9 $\pm$ 1,4 2,8	2,4 $\pm$ 1,2 2,3	2,9 $\pm$ 2,2 2,1	0,423 ^K
sT4 (ng/dL)	Ort. $\pm$ ss Medyan	1,0 $\pm$ 0,2 1,0	1,0 $\pm$ 0,2 0,9	1,1 $\pm$ 0,3 0,9	0,766 ^K
B12 (ng/dL)	Ort. $\pm$ ss Medyan	362,3 $\pm$ 185,9 278,0	448,9 $\pm$ 164,6 449,0	355,5 $\pm$ 158,0 340,0	0,110 ^K
Folat (ng/dL)	Ort. $\pm$ ss Medyan	13,2 $\pm$ 6,3 12,6 ²³	17,8 $\pm$ 5,8 17,9	18,0 $\pm$ 4,5 17,1	0,013 ^K
Ferritin (ng/dL)	Ort. $\pm$ ss Medyan	37,3 $\pm$ 39,9 19,7	34,8 $\pm$ 31,0 27,9	26,5 $\pm$ 32,7 17,1	0,058 ^K
25-OH-D ($\mu\text{g/dL}$)	Ort. $\pm$ ss Medyan	28,0 $\pm$ 11,7 24,8	28,9 $\pm$ 9,4 26,7	27,4 $\pm$ 7,0 25,9	0,619 ^K
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Ort. $\pm$ ss Medyan	8,9 $\pm$ 1,9 8,4	9,6 $\pm$ 2,2 9,6	9,9 $\pm$ 2,5 9,2	0,430 ^K
Hb (g/dL)	Ort. $\pm$ ss Medyan	11,5 $\pm$ 1,2 11,6	11,9 $\pm$ 0,9 12,1	12,0 $\pm$ 1,8 11,5	0,617 ^K
Plt	Ort. $\pm$ ss	329,4 $\pm$ 74,7	313,9 $\pm$ 81,7	393,2 $\pm$ 91,6	0,005 ^A

(x10 ³ /μL)	Medyan	335,0	302,0	396,0 ¹²
------------------------	--------	-------	-------	---------------------

^A ANOVA / ^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

¹ Grup-1 ile fark p<0,05, ² Grup-2 ile fark p<0,05, ³ Grup-3 ile fark p<0,05

ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, Fe: Demir, DBK: Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Serbest Tiroksin, 25-OH-D: 25 Hidroksi D Vitamini, WBC: Beyaz Küre Sayısı, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet Sayısı



Grafik 2. Gruplar arası biyokimyasal özellikleri gösteren grafikler

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında MV ihtiyacı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Grup 1’de YDYB süresi ve MV süresi Grup 2 ve Grup 3’ten anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Grup 2’de YDYB süresi ve MV süresi Grup 3’ten anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Grup 3’te 5. dakika APGAR

skoru Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup 1 ve Grup 2 arasında 5. dakika APGAR skoru anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında yenidoğan trombositopenisi, PDA ve İKH oranları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Grup 1'de sepsis, BPD ve NEK oranları Grup 2 ve Grup 3'ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Grup 2 ve Grup 3 arasında sepsis, BPD ve NEK oranları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). (Tablo 7)

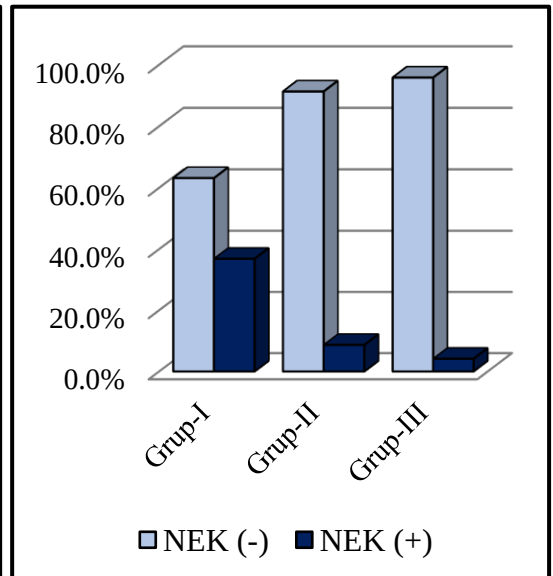
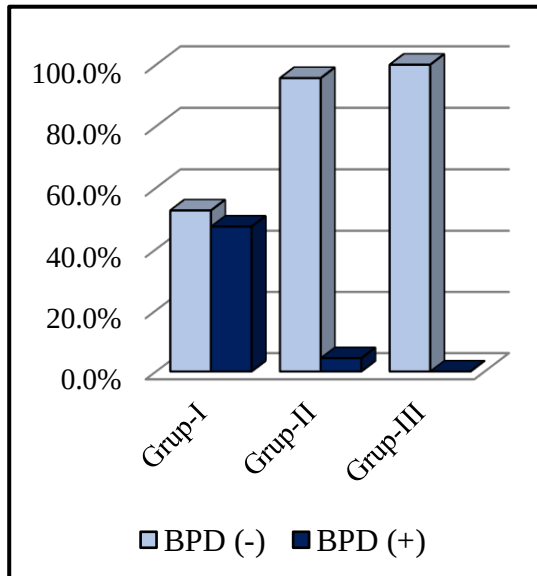
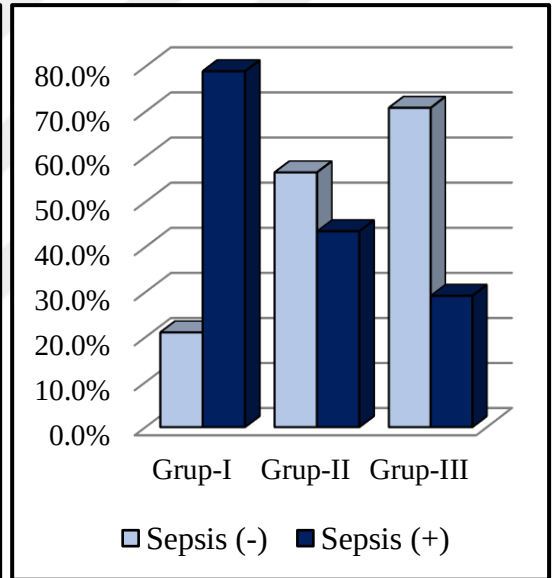
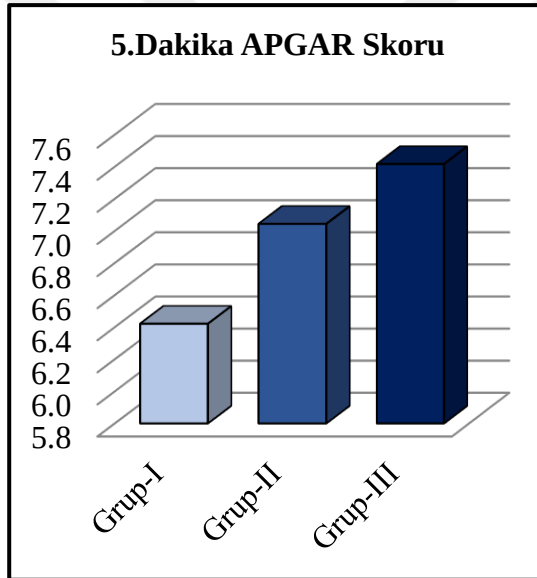
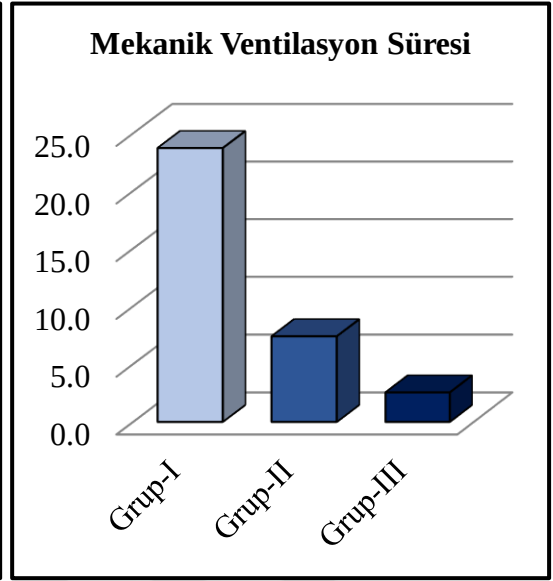
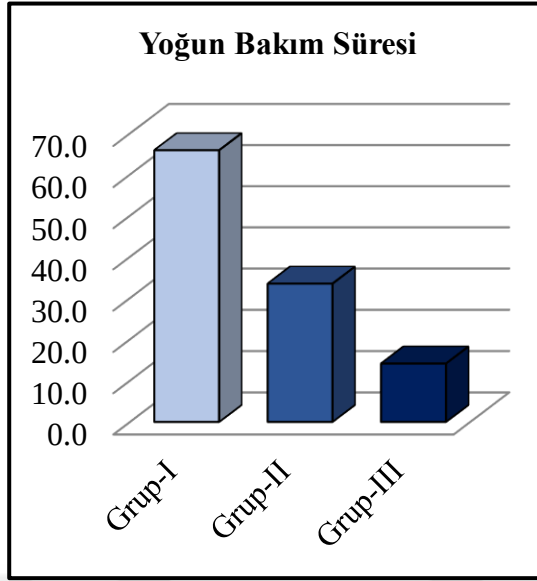
Tablo 7. Gruplar arası neonatal özellikleri gösteren tablo

			¹ Grup-1		² Grup-2		³ Grup-3		p
YDYB Süresi	Ort.±ss		65,9 ± 19,5		33,5 ± 27,0		14,1 ± 12,1		0,000 ^K
	Medyan		64,0 ²³		23,0 ³		11,0		
MV	(-) n-%		1	5,3%	3	13,0%	2	8,3%	p>0,0 ^{X₂}
	(+) n-%		18	94,7%	20	87,0%	22	91,7%	5
MV Süresi	Ort.±ss		23,7 ± 17,8		7,4 ± 7,9		2,5 ± 2,0		0,000 ^K
	Medyan		14,0 ²³		4,0 ³		2,0		
5.Dakika APGAR Skoru	Ort.±ss		6,4 ± 0,7		7,0 ± 1,0		7,4 ± 0,8		0,002 ^K
	Medyan		6,0		7,0		7,0 ¹²		
Yenidoğan Trombositopeni	(-) n-%		16	84,2%	22	95,7%	24	100%	p>0,0 ^{X₂}
	(+) n-%		3	15,8%	1	4,3%	0	0,0%	5
Sepsis	(-) n-%		4	21,1%	13	56,5%	17	70,8%	0,004 ^{X₂}
	(+) n-%		15 ²³	78,9%	10	43,5%	7	29,2%	
PDA	(-) n-%		8	42,1%	13	56,5%	18	75,0%	0,089 ^{X₂}
	(+) n-%		11	57,9%	10	43,5%	6	25,0%	
BPD	(-) n-%		10	52,6%	22	95,7%	24	100%	0,000 ^{X₂}
	(+) n-%		9 ²³	47,4%	1	4,3%	0	0,0%	
NEK	(-) n-%		12	63,2%	21	91,3%	23	95,8%	0,007 ^{X₂}
	(+) n-%		7 ²³	36,8%	2	8,7%	1	4,2%	
İKH	(-) n-%		16	84,2%	20	87,0%	23	95,8%	0,421 ^{X₂}
	(+) n-%		3	15,8%	3	13,0%	1	4,2%	

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

¹ Grup-1 ile fark $p<0,05$, ² Grup-2 ile fark $p<0,05$, ³ Grup-3 ile fark $p<0,05$

YDYB: Yenidoğan Yoğun Bakım, MV: Mekanik Ventilasyon, APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration PDA: Patent Duktus Arteriyozus, BPD: Bronko Pulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, İKH: İntrakraniyal Hemoraji



Grafik 3. Gruplar arası neonatal özellikleri gösteren grafikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 66 hasta ayrıca 2 gruba ayrıldı. Bu gruplar; ROP tanısı almış olan 42 hasta (Grup 1 ve Grup 2'nin toplamı) ve ROP tanısı almamış 24 prematüre hastadan (Grup 3) oluşuyordu. ROP tanısı alan ve almayan gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler tablo 8-11'de detaylı şekilde verilmiştir.

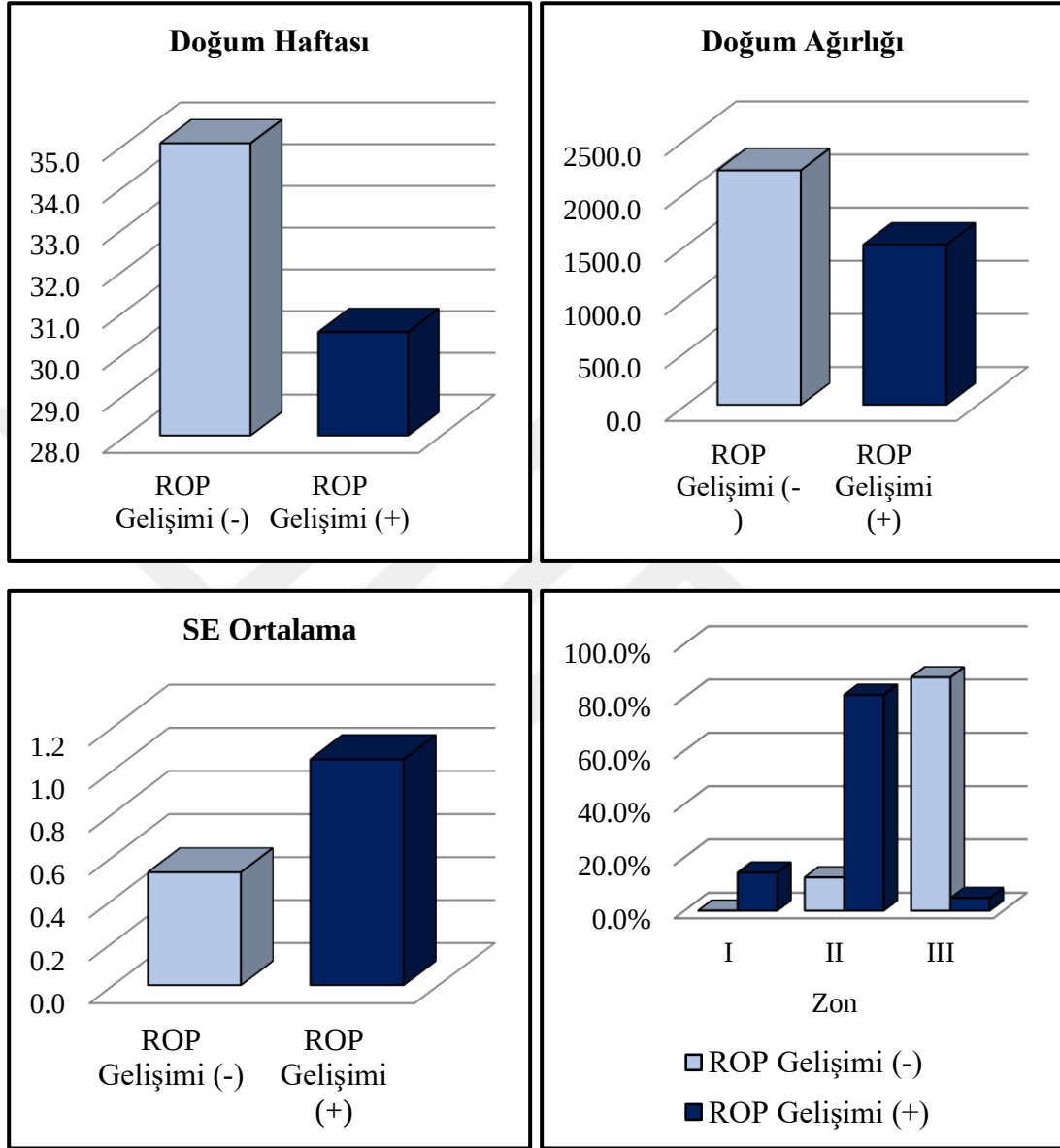
Prematüre retinopatisi gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). ROP gelişimi olan grupta DH, DA ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). ROP gelişimi olan grupta SE ortalaması ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). ROP gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında CCT, ACD, AL ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). ROP gelişimi olan grupta zon, ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha geriydi ($p<0,05$). (Tablo 8)

Tablo 8. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo

		ROP Gelişimi (-)		ROP Gelişimi (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Cinsiyet	Kız	11	45,8%	20	47,6%	0,889 ^{X²}
	Erkek	13	54,2%	22	52,4%	
DH		35,0 ± 1,2	35,5	30,5 ± 3,1	32,0	0,000 ^m
DH	≤32	0	0,0%	25	59,5%	0,000 ^{X²}
	≥33	24	100,0%	17	40,5%	
DA (gram)		2207,5 ± 460,5	2265,0	1507,5 ± 575,5	1480,0	0,000 ^m
SE (D) (ortalama)		0,5 ± 0,6	0,5	1,1 ± 0,9	1,0	0,013 ^t
CCT (µm)(ortalama)		535,8 ± 37,8	535,8	514,1 ± 22,3	507,5	0,248 ^t
ACD (mm) (ortalama)		3,4 ± 0,4	3,4	3,2 ± 0,2	3,1	0,340 ^m
AL (mm) (ortalama)		21,1 ± 1,1	21,1	20,9 ± 0,5	20,8	0,874 ^t
Zon	1	0	0,0%	6	14,3%	0,000 ^{X²}
	2	3	12,5%	34	81,0%	
	3	21	87,5%	2	4,8%	
Evre	0	24	100,0%	5	11,9%	0,000 ^{X²}
	1	0	0,0%	22	52,4%	
	2	0	0,0%	9	21,4%	
	3	0	0,0%	6	14,3%	
Tedavi Gereksinimi	(-)	24	100,0%	23	54,8%	0,000 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	19	45,2%	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test

ROP: Prematüre Retinopatisi, DH: Doğum Haftası, DA: Doğum Ağırlığı, SE: Sferik Ekvale, D: Diyoptri, CCT: Santral Kornea Kalınlığı, ACD: Anterior Kamara Derinliği, AL: Aksiyel Uzunluk



Grafik 4. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren grafikler

Prematüre retinopatisi gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında DGTT-II sonucu, alt testlerin ortalamasıyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KS Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, İM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, Dil Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş

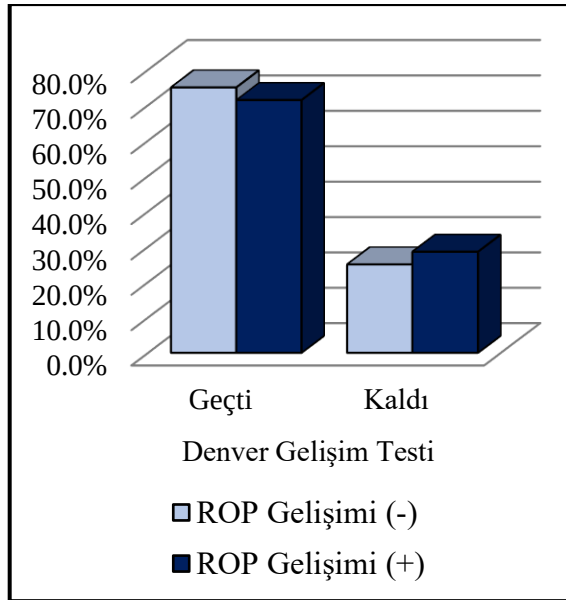
arasındaki fark, KM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, anne ve baba eğitim düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). (Tablo 9)

Tablo 9. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren tablo

		ROP Gelişimi (-)		ROP Gelişimi (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
DGTT-II	Geçti	18	75,0%	30	71,4%	0,754 ^{X²}
	Kaldı	6	25,0%	12	28,6%	
Alt Testler Ortalama Farkı		4,3 ± 3,3	4,3	4,5 ± 6,2	2,0	0,301 ^m
KS Gelişim Farkı		5,2 ± 4,5	4,0	4,0 ± 6,7	2,5	0,237 ^m
İM Gelişim Farkı		2,4 ± 4,1	3,0	3,9 ± 8,1	2,0	0,888 ^m
Dil Gelişim Farkı		6,8 ± 6,6	5,0	5,3 ± 7,7	3,0	0,110 ^m
KM Gelişim Farkı		2,6 ± 2,6	3,0	4,7 ± 8,6	2,0	0,941 ^m
Anne Eğitim	<Lise	8	33,3%	15	35,7%	0,845 ^{X²}
	≥Lise	16	66,7%	27	64,3%	
Baba Eğitim	<Lise	8	33,3%	15	35,7%	0,845 ^{X²}
	≥Lise	16	66,7%	27	64,3%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

ROP: Prematüre Retinopatisi, DGTT-II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, KS: Kişisel Sosyal, İM: İnce Motor, KM: Kaba Motor



Grafik 5. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren grafik

Prematüre retinopatisi gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında amonyak, ALP, LDH, Na, DBK, homosistein, TSH, sT4, B12, folat, 25-OH-D, WBC, Hb

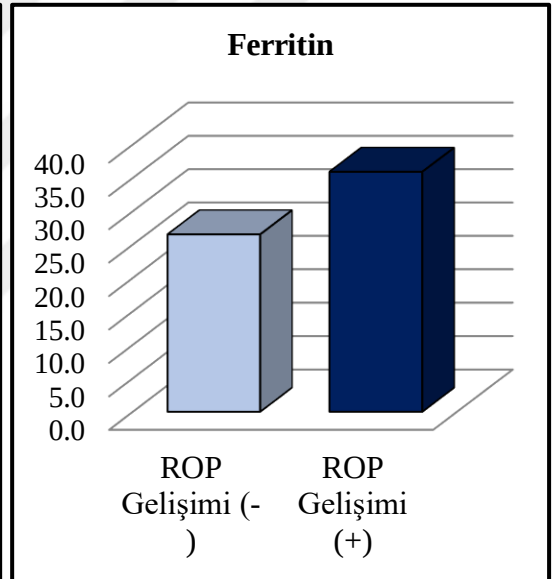
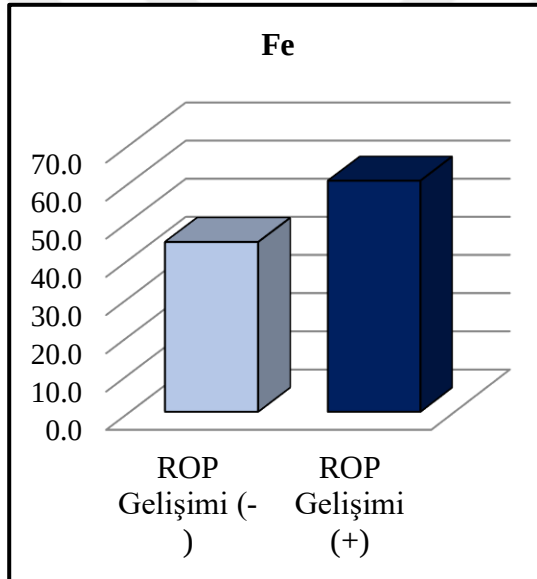
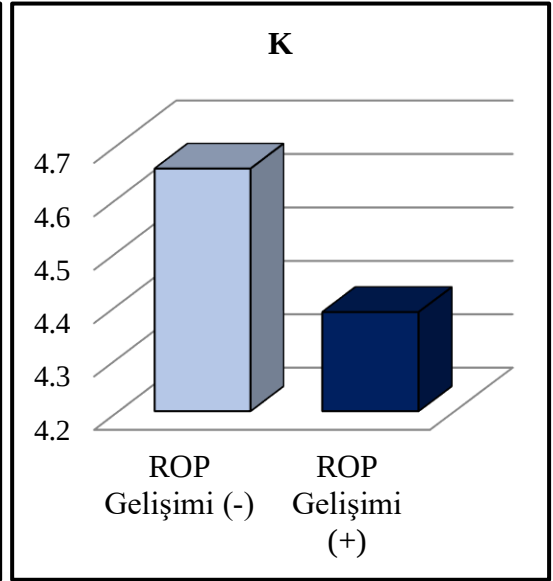
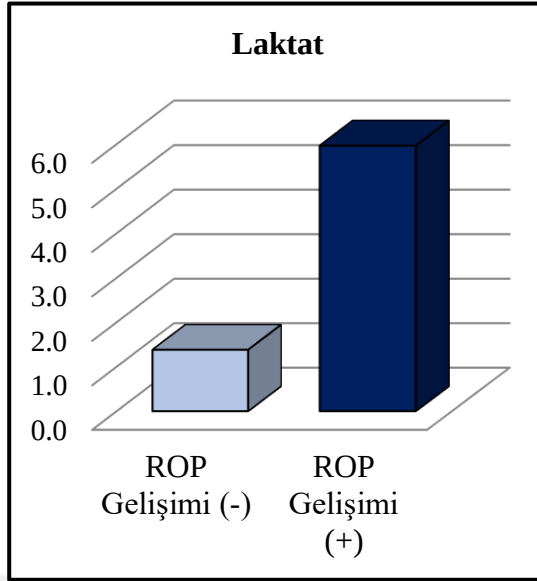
değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). ROP gelişimi olan grupta laktat, Fe, ferritin değerleri ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). ROP gelişimi olan grupta K, Plt değerleri ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). (Tablo 10)

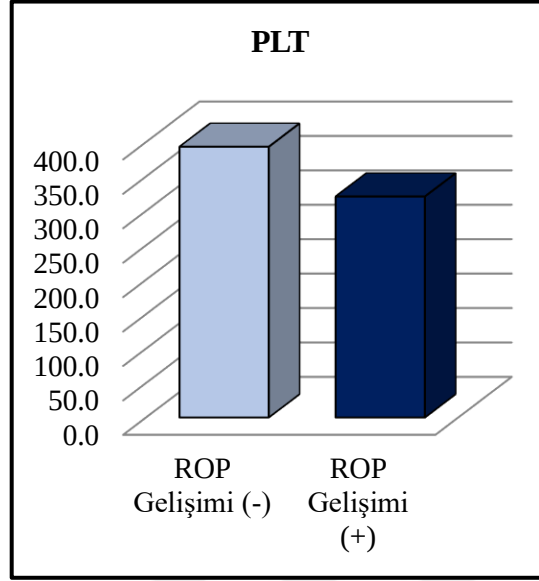
Tablo 10. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo

	ROP Gelişimi (-)		ROP Gelişimi (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Amonyak (μmol/L)	41,5 ± 11,1	39,4	41,1 ± 10,3	39,0	0,862 ^m
Laktat (mmol/L)	1,4 ± 0,5	1,2	6,0 ± 6,6	1,6	0,046 ^m
ALP (U/L)	224,9 ± 72,9	211,0	235,4 ± 94,0	211,0	0,920 ^m
LDH (U/L)	290,2 ± 36,9	286,5	308,2 ± 90,9	289,5	0,566 ^m
Na (nmol/L)	136,8 ± 1,9	137,0	136,8 ± 1,9	137,0	0,892 ^m
K (nmol/L)	4,7 ± 0,4	4,6	4,4 ± 0,3	4,4	0,003 ^m
Fe (μg/dL)	44,4 ± 20,7	42,5	60,5 ± 27,7	63,0	0,016 ^t
DBK (μg/dL)	312,7 ± 55,8	314,0	296,6 ± 62,8	301,0	0,302 ^t
Homosistein(μmol/L)	6,0 ± 2,7	5,3	6,6 ± 2,8	6,0	0,067 ^m
TSH (mIU/L)	2,9 ± 2,2	2,1	2,6 ± 1,3	2,5	0,655 ^m
sT4 (ng/dL)	1,1 ± 0,3	0,9	1,0 ± 0,2	1,0	0,800 ^m
B12 (ng/dL)	355,5 ± 158,0	340,0	409,7 ± 177,8	381,0	0,341 ^m
Folat (ng/dL)	18,0 ± 4,5	17,1	15,7 ± 6,4	14,5	0,161 ^m
Ferritin (ng/dL)	26,5 ± 32,7	17,1	35,9 ± 34,9	23,6	0,033 ^m
25-OH-D (μg/L)	27,4 ± 7,0	25,9	28,5 ± 10,4	26,4	0,785 ^m
WBC (x10 ³ /μL)	9,9 ± 2,5	9,2	9,3 ± 2,1	8,8	0,314 ^m
Hb (g/dL)	12,0 ± 1,8	11,5	11,7 ± 1,0	11,9	0,754 ^m
Plt (x10 ³ /μL)	393,2 ± 91,6	396,0	320,9 ± 78,1	307,0	0,001 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

ROP: Prematüre Retinopatisi, ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, Fe: Demir, DBK: Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Serbest Tiroksin, 25-OH-D: 25 Hidroksi D Vitamini, WBC: Beyaz Küre Sayısı, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet Sayısı





Grafik 6. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren grafikler

Prematüre retinopatisi gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında MV ihtiyacı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). ROP gelişimi olan grupta YDYB süresi ve MV süresi ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). ROP gelişimi olan grupta 5. dakika APGAR skoru ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). ROP gelişimi olan grupta sepsis, PDA, BPD oranları ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). ROP gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında NEK, İKH ve yenidoğan trombositopeni oranları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). (Tablo 11)

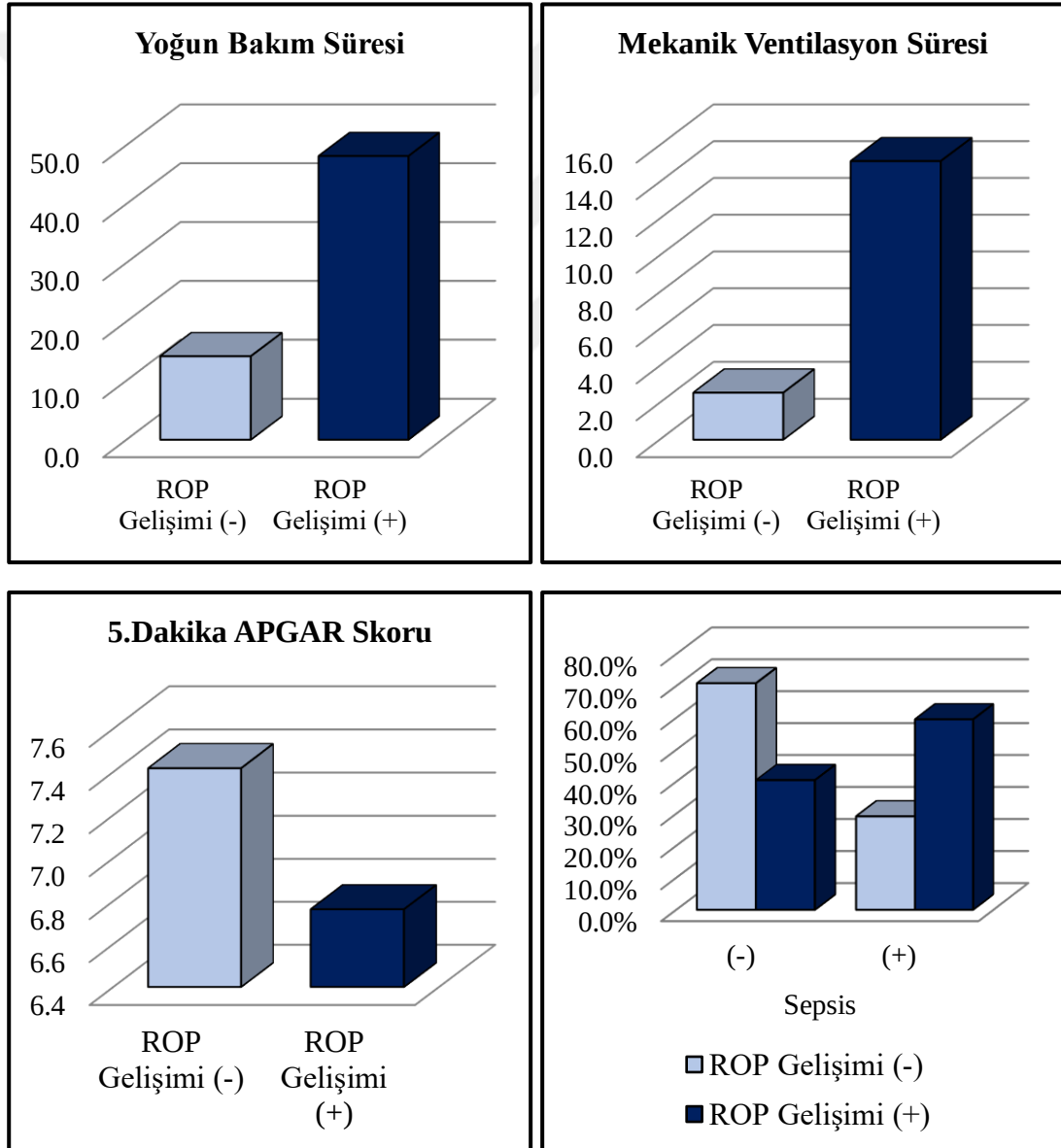
Tablo 11. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların neonatal özelliklerini gösteren tablo

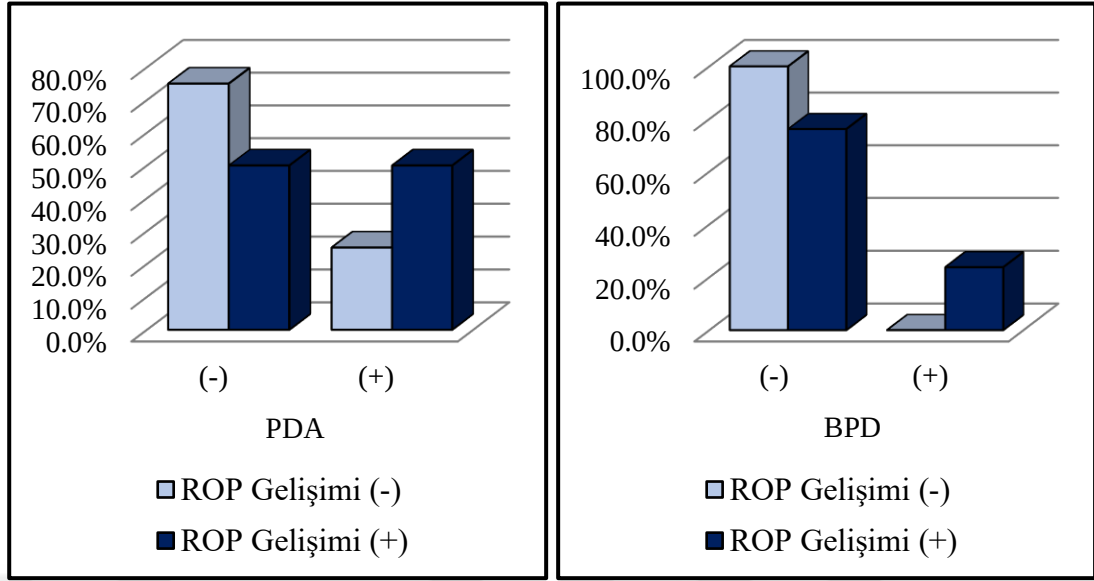
		ROP Gelişimi (-)		ROP Gelişimi (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
YDYB Süresi		14,1 ± 12,1	11,0	48,1 ± 28,7	48,0	0,000 ^m
MV	(-)	2	8,3%	4	9,5%	0,871 ^{x²}
	(+)	22	91,7%	38	90,5%	
MV Süresi		2,5 ± 2,0	2,0	15,1 ± 15,7	10,0	0,000 ^t
5.Dakika APGAR Skoru		7,4 ± 0,8	7,0	6,8 ± 0,9	6,0	0,005 ^m
Yenidoğan Trombositopeni	(-)	24	100,0%	38	90,5%	0,288 ^{x²}
	(+)	0	0,0%	4	9,5%	
Sepsis	(-)	17	70,8%	17	40,5%	0,018 ^{x²}
	(+)	7	29,2%	25	59,5%	

PDA	(-)	18	75,0%	21	50,0%	0,047 ^{X²}
	(+)	6	25,0%	21	50,0%	
BPD	(-)	24	100,0%	32	76,2%	0,009 ^{X²}
	(+)	0	0,0%	10	23,8%	
NEK	(-)	23	95,8%	33	78,6%	0,060 ^{X²}
	(+)	1	4,2%	9	21,4%	
İKH	(-)	23	95,8%	36	85,7%	0,199 ^{X²}
	(+)	1	4,2%	6	14,3%	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

ROP: Prematüre Retinopatisi, YDYB: Yenidoğan Yoğun Bakım, MV: Mekanik Ventilasyon, APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration PDA: Patent Duktus Arteriyozus, BPD: Bronko Pulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, İKH: İntrakraniyal Hemoraji





Grafik 7. ROP gelişimi olan ve olmayan grupların neonatal özelliklerini gösteren grafikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 66 hasta ayrıca 2 gruba ayrıldı. Bu gruplar; ROP nedeniyle tedavi gereksinimi olan 19 hasta (Grup 1) ve ROP nedeniyle tedavi gereksinimi olmayan 47 hastadan (Grup 2 ve Grup 3'ün toplamı) oluşuyordu. Tedavi alan ve almayan gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler tablo 12-15'te detaylı şekilde verilmiştir.

Tedavi gereksinimi olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Tedavi gereksinimi olan grupta DH, DA tedavi gereksinimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Tedavi gereksinimi olan ve olmayan gruplar arasında SE, CCT, ACD, AL ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Tedavi gereksinimi olan grupta zon, tedavi gereksinimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha gerideydi ($p<0,05$). (Tablo 12)

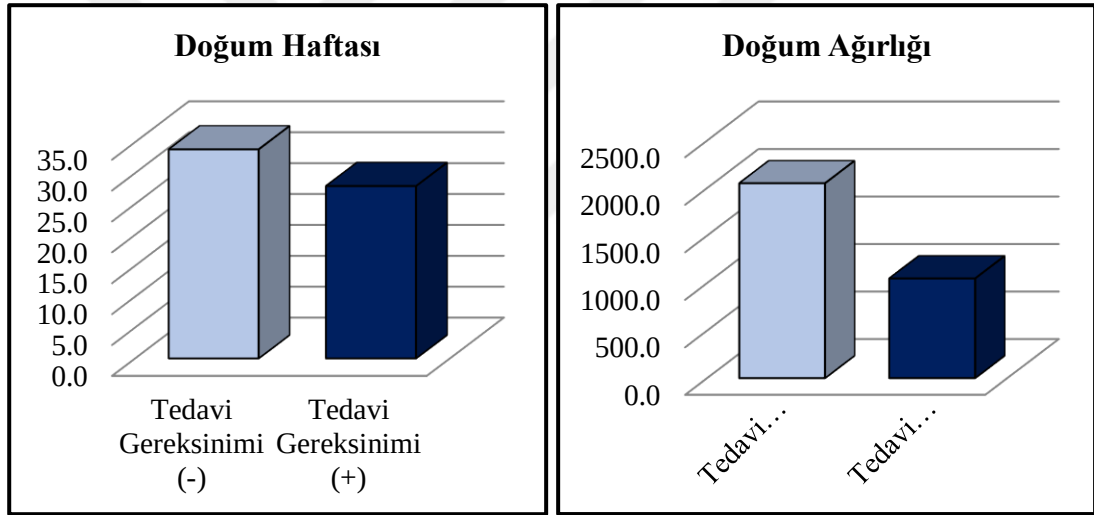
Tablo 12. ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo

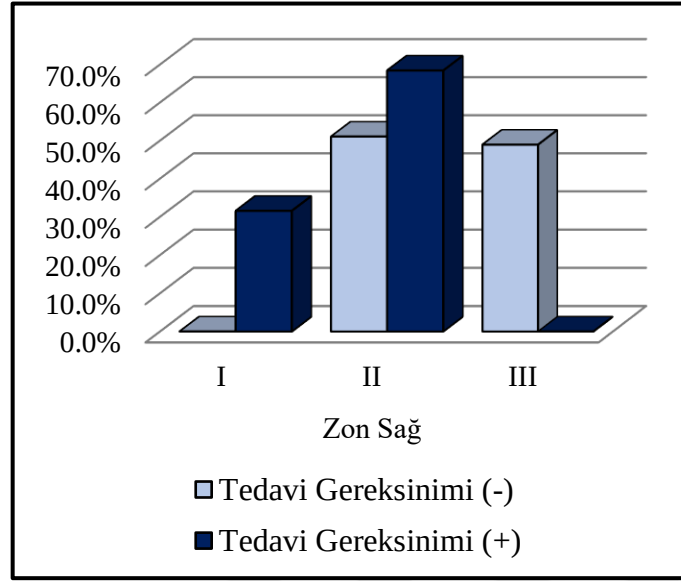
		Tedavi Gereksinimi (-)		Tedavi Gereksinimi (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Cinsiyet	Kız	23	48,9%	8	42,1%	0,615 ^{X²}
	Erkek	24	51,1%	11	57,9%	
DH		33,8 ± 2,1	34,0	27,9 ± 1,7	28,0	0,000 ^m
DH	≤32	6	12,8%	19	100,0%	0,000 ^{X²}
	≥33	41	87,2%	0	0,0%	
DA (gram)		2050,4 ± 478,0	2145,0	1048,7 ± 320,7	1000,0	0,000 ^m

SE (D) (ortalama)	0,7 ± 0,6	0,8	1,2 ± 1,2	1,4	0,089 ^t	
CCT (µm) (ortalama)	517,1 ± 30,8	505,8	516,8 ± 23,0	513,5	0,980 ^t	
ACD (mm) (ortalama)	3,3 ± 0,3	3,2	3,2 ± 0,2	3,1	0,544 ^m	
AL (mm) (ortalama)	21,3 ± 0,7	21,5	20,8 ± 0,4	20,8	0,140 ^t	
Zon	1	0	0,0%	6	31,6%	0,000 ^{X²}
	2	24	51,1%	13	68,4%	
	3	23	48,9%	0	0,0%	
Evre	0	24	51,1%	5	26,3%	0,067 ^{X²}
	1	20	42,6%	2	10,5%	
	2	3	6,4%	6	31,6%	
	3	0	0,0%	6	31,6%	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

DH: Doğum Haftası, DA: Doğum Ağırlığı, SE: Sferik Ekvalan, D: Diyoptri, CCT: Santral Kornea Kalınlığı, ACD: Anterior Kamara Derinliği, AL: Aksiyel Uzunluk





Grafik 8. ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren grafikler

Tedavi gereksinimi olan ve olmayan gruplar arasında DGTT-II sonucu, alt testlerin ortalamasıyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KS Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, İM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, Dil Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, anne ve baba eğitim düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). (Tablo 13)

Tablo 13. ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren tablo

		Tedavi Gereksinimi (-)		Tedavi Gereksinimi (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
DGTT-II	Geçti	34	72,3%	14	73,7%	0,912 ^{X²}
	Kaldı	13	27,7%	5	26,3%	
Test Esnasındaki Yaş (Ay)		17,7 ± 11,0	15,0	34,5 ± 18,9	41,0	0,002 ^m
Alt Testler Ortalama		21,4 ± 12,4	18,3	40,6 ± 23,2	48,0	0,009 ^m
Alt Testler Ortalama Farkı		3,7 ± 4,1	2,3	6,1 ± 7,5	2,8	0,487 ^m
KS Gelişimi		22,1 ± 12,2	16,0	38,7 ± 22,0	43,0	0,008 ^m
KS Gelişim Farkı		4,5 ± 5,0	4,0	4,3 ± 8,1	2,0	0,760 ^m
İM Gelişimi		20,2 ± 13,1	16,0	39,9 ± 23,8	45,0	0,009 ^m
İM Gelişim Farkı		2,6 ± 5,9	2,0	5,4 ± 8,8	2,0	0,500 ^m
Dil Gelişimi		23,0 ± 13,2	21,0	41,4 ± 24,4	42,0	0,017 ^m

Dil Gelişim Farkı		5,4 ± 5,8	4,0	6,9 ± 10,3	3,0	0,921 ^m
KM Gelişimi		20,1 ± 12,6	17,0	42,3 ± 25,5	48,0	0,002 ^m
KM Gelişim Farkı		2,4 ± 3,8	2,0	7,8 ± 10,9	3,0	0,053 ^m
Anne Eğitim	<Lise	16	34,0%	7	36,8%	0,829 ^{X²}
	≥Lise	31	66,0%	12	63,2%	
Baba Eğitim	<Lise	17	36,2%	6	31,6%	0,723 ^{X²}
	≥Lise	30	63,8%	13	68,4%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

DGTT-II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, KS: Kişisel Sosyal, İM: İnce Motor, KM: Kaba Motor

Tedavi gereksinimi olan ve olmayan gruplar arasında amonyak, ALP, LDH, Na, K, Fe, DBK, homosistein, TSH, sT4, B12, ferritin, 25-OH-D, WBC, Hb, Plt değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Tedavi gereksinimi olan grupta laktat değeri tedavi gereksinimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Tedavi gereksinimi grupta folat değeri tedavi gereksinimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05). (Tablo 14)

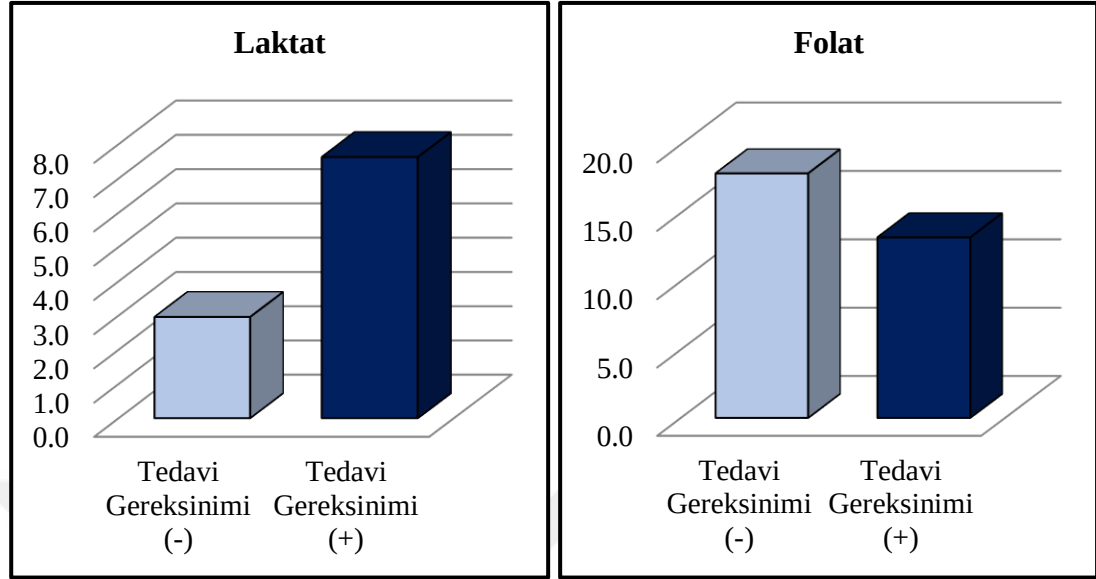
Tablo 14. ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo

	Tedavi Gereksinimi (-)		Tedavi Gereksinimi (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Amonyak (µmol/L)	42,4 ± 11,0	40,3	38,5 ± 8,7	37,1	0,243 ^m
Laktat (mmol/L)	3,0 ± 4,9	1,2	7,6 ± 6,2	8,8	0,010 ^m
ALP (U/L)	238,0 ± 88,2	211,0	215,7 ± 82,0	195,0	0,279 ^m
LDH (U/L)	300,7 ± 48,5	295,0	303,9 ± 121,6	281,0	0,226 ^m
Na (nmol/L)	137,0 ± 1,9	137,0	136,4 ± 2,0	137,0	0,306 ^m
K (nmol/L)	4,5 ± 0,4	4,5	4,4 ± 0,2	4,4	0,412 ^m
Fe (µg/dL)	53,1 ± 26,0	55,0	58,5 ± 27,8	61,0	0,453 ^t
DBK (µg/dL)	307,5 ± 61,8	315,0	290,2 ± 56,6	289,0	0,295 ^t
Homosistein(µmol/L)	6,2 ± 2,4	5,4	6,9 ± 3,7	6,1	0,212 ^m
TSH (mIU/L)	2,7 ± 1,8	2,3	2,9 ± 1,4	2,8	0,195 ^m
sT4 (ng/dL)	1,0 ± 0,3	0,9	1,0 ± 0,2	1,0	0,470 ^m
B12 (ng/dL)	401,2 ± 166,4	400,0	362,3 ± 185,9	278,0	0,237 ^m
Folat (ng/dL)	17,9 ± 5,1	17,6	13,2 ± 6,3	12,6	0,003 ^m
Ferritin (ng/dL)	30,6 ± 31,8	21,5	37,3 ± 39,9	19,7	0,938 ^m
25-OH-D (µg/L)	28,1 ± 8,2	26,4	28,0 ± 11,7	24,8	0,488 ^m
WBC (x10 ³ /µL)	9,7 ± 2,4	9,2	8,9 ± 1,9	8,4	0,193 ^t
Hb (g/dL)	11,9 ± 1,4	11,9	11,5 ± 1,2	11,6	0,505 ^m
Plt (x10 ³ /µL)	354,4 ± 94,8	326,0	329,4 ± 74,7	335,0	0,309 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, Fe: Demir, DBK:

Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Serbest Tiroksin, 25-OH-D: 25 Hidroksi D Vitamini, WBC: Beyaz Küre Sayısı, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet Sayısı



Grafik 9. ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren grafikler

Tedavi gereksinimi olan ve olmayan gruplar arasında MV ihtiyacı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Tedavi gereksinimi olan grupta YDYB süresi ve MV süresi tedavi gereksinimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Tedavi gereksinimi olan grupta 5. dakika APGAR skoru tedavi gereksinimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Tedavi gereksinimi olan grupta sepsis, BPD, NEK oranları tedavi gereksinimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Tedavi gereksinimi olan ve olmayan gruplar arasında PDA, İKH ve yenidoğan trombositopeni oranları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). (Tablo 15)

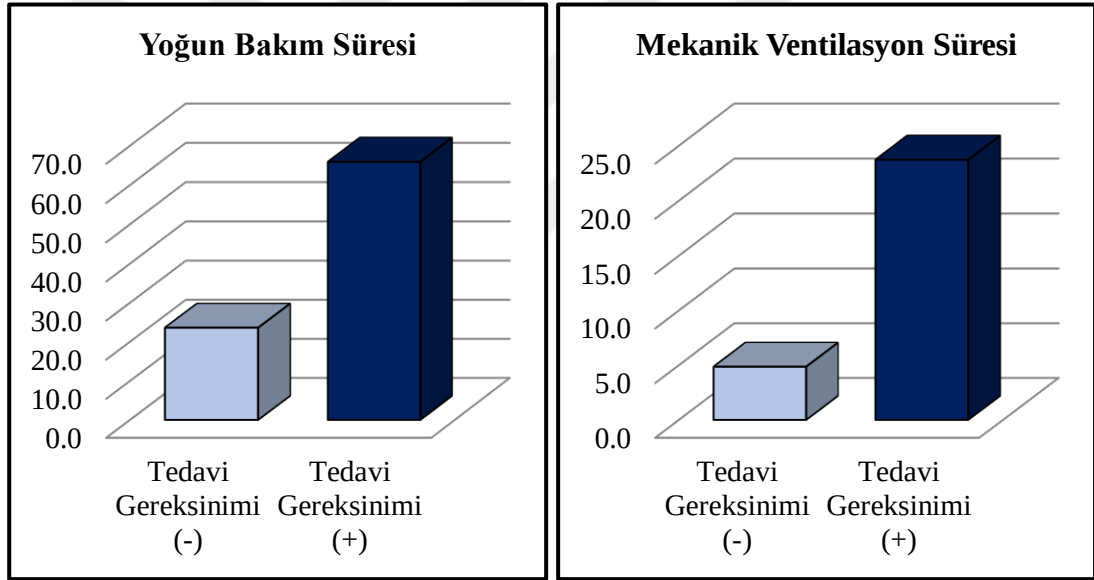
Tablo 15. ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların neonatal özelliklerini gösteren tablo

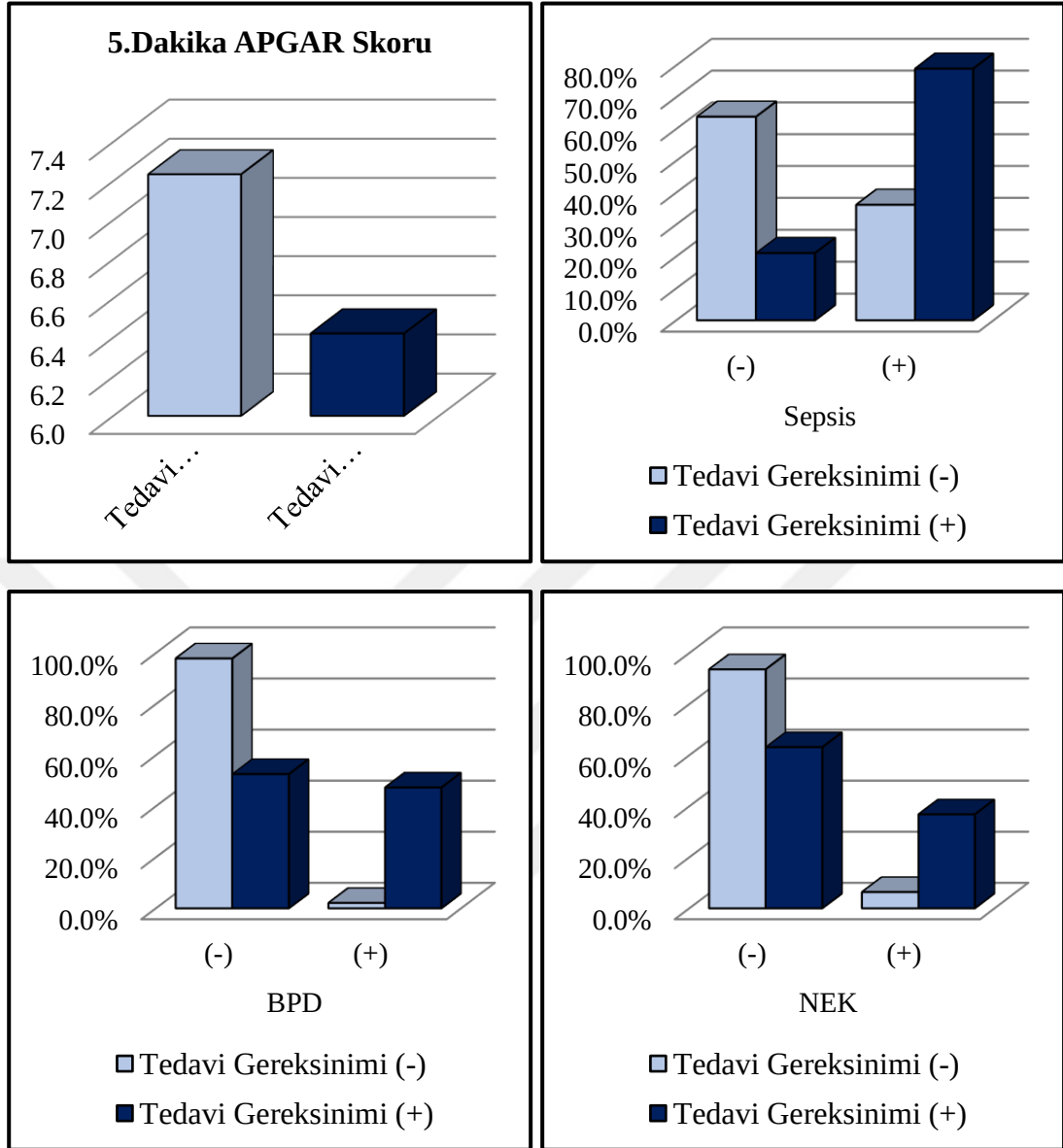
		Tedavi Gereksinimi (-)		Tedavi Gereksinimi (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
YDYB Süresi		23,6 ± 22,8	17,0	65,9 ± 19,5	64,0	0,000 ^m
MV	(-)	5	10,6%	1	5,3%	0,664 ^{X²}
	(+)	42	89,4%	18	94,7%	
MV Süresi		4,9 ± 6,1	2,0	23,7 ± 17,8	14,0	0,000 ^t
5.Dakika APGAR Skoru		7,2 ± 0,9	7,0	6,4 ± 0,7	6,0	0,001 ^m
Yenidoğan	(-)	46	97,9%	16	84,2%	0,069 ^{X²}

Trombositopeni	(+)	1	2,1%	3	15,8%	
Sepsis	(-)	30	63,8%	4	21,1%	0,002 ^{X²}
	(+)	17	36,2%	15	78,9%	
PDA	(-)	31	66,0%	8	42,1%	0,074 ^{X²}
	(+)	16	34,0%	11	57,9%	
BPD	(-)	46	97,9%	10	52,6%	0,000 ^{X²}
	(+)	1	2,1%	9	47,4%	
NEK	(-)	44	93,6%	12	63,2%	0,002 ^{X²}
	(+)	3	6,4%	7	36,8%	
İKH	(-)	43	91,5%	16	84,2%	0,385 ^{X²}
	(+)	4	8,5%	3	15,8%	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

YDYB: Yenidoğan Yoğun Bakım, MV: Mekanik Ventilasyon, APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration PDA: Patent Duktus Arteriyozus, BPD: Bronko Pulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, İKH: İntrakraniyal Hemoraji





Grafik 10. ROP tedavisi gereksinimi olan ve olmayan grupların neonatal özelliklerini gösteren grafikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 66 hastaya uygulanan DGTT-II sonuçlarına göre testi Geçti (G) ve Kaldı (K) olarak ayrıca 2 gruba ayrılarak diğer parametrelerle korelasyonu incelendi. Bu gruplar; testi geçen 48 hasta ve testten kalan 18 hastadan oluşuyordu. DGTT-II'den geçen ve kalan gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler tablo 16-19'da detaylı şekilde verilmiştir.

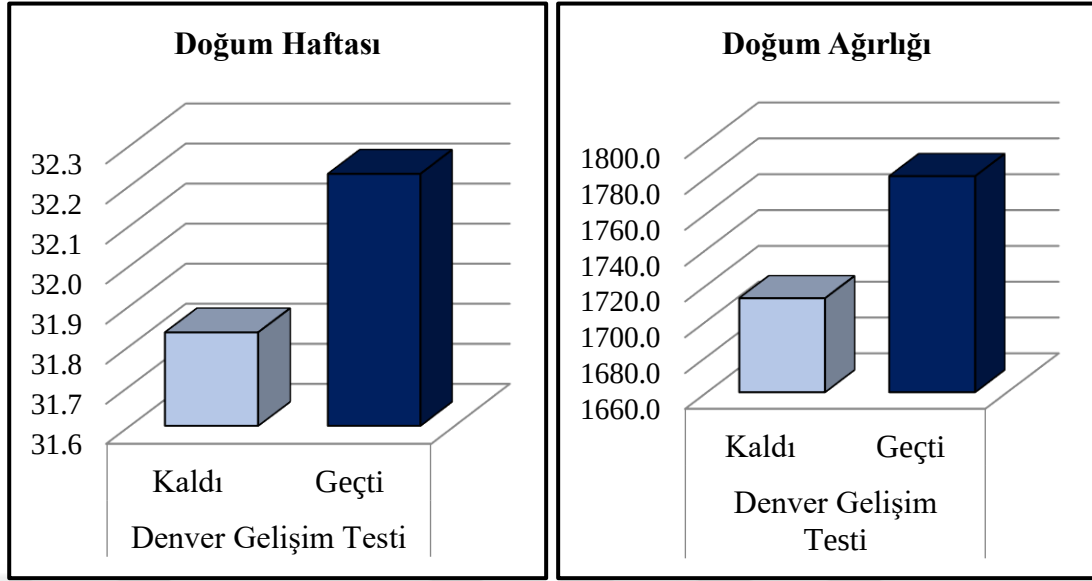
DGTT-II'den geçen ve kalan hastalar arasında cinsiyet dağılımı, DH, DA, SE, CCT, ACD, AL ortalamaları, zon, tedavi gereksinimi, tedavi türü ve tedavi haftası anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). (Tablo 16)

Tablo 16. DGTT-II'den geçen ve kalan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo

		DGTT-II				p
		Kaldı		Geçti		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Cinsiyet	Kız	10	55,6%	21	43,8%	0,392 ^{X²}
	Erkek	8	44,4%	27	56,3%	
DH		31,8 ± 3,5	33,0	32,2 ± 3,4	33,0	0,530 ^m
DH	≤32	8	44,4%	17	35,4%	0,501 ^{X²}
	≥33	10	55,6%	31	64,6%	
DA (gram)		1712,5 ± 554,2	1737,5	1780,6 ± 663,0	1980,0	0,640 ^m
SE (D) (ortalama)		1,1 ± 0,8	0,9	0,8 ± 0,8	0,8	0,209 ^t
CCT (µm)		503,3 ± 12,1	509,0	523,0 ± 26,0	528,5	0,058 ^t
(ortalama)						
ACD (mm)		3,0 ± 0,1	3,0	3,3 ± 0,2	3,3	0,054 ^m
(ortalama)						
AL (mm)		20,7 ± 0,5	20,5	21,1 ± 0,5	21,3	0,137 ^t
(ortalama)						
Zon Sağ	1	2	11,1%	4	8,3%	0,673 ^{X²}
	2	9	50,0%	28	58,3%	
	3	7	38,9%	16	33,3%	
	3	2	11,1%	4	8,3%	
Tedavi Gereksinimi	(-)	13	72,2%	34	70,8%	0,912 ^{X²}
	(+)	5	27,8%	14	29,2%	
İVB / LFK	İVB	3	60,0%	7	50,0%	0,702 ^{X²}
	LFK	2	40,0%	7	50,0%	
Tedavi Haftası (PMH)		36,2 ± 2,2	37,0	37,6 ± 3,3	38,0	0,397 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

DGTT-II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, DH: Doğum Haftası, DA: Doğum Ağırlığı, SE: Sferik Eküvalan, D: Diyoptri, CCT: Santral Kornea Kalınlığı, ACD: Anterior Kamara Derinliği, AL: Aksiyel Uzunluk, İVB: Intravitreal Bevacizumab, LFK: Lazer Fotokoagülasyon, PMH: Post-menstrüel Hafta



Grafik 11. DGTT-II'den geçen ve kalan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren grafikler

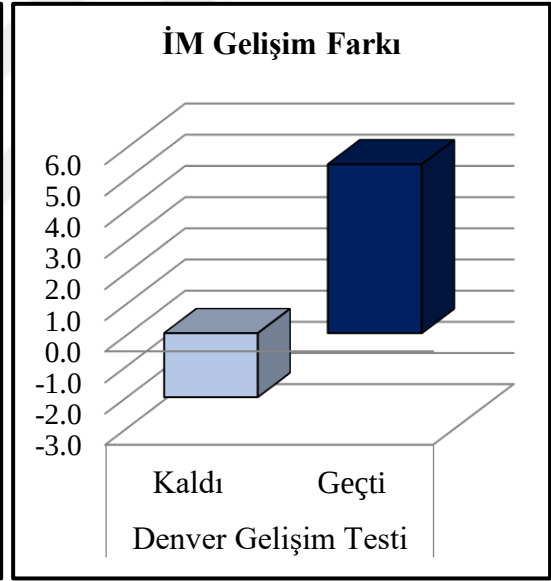
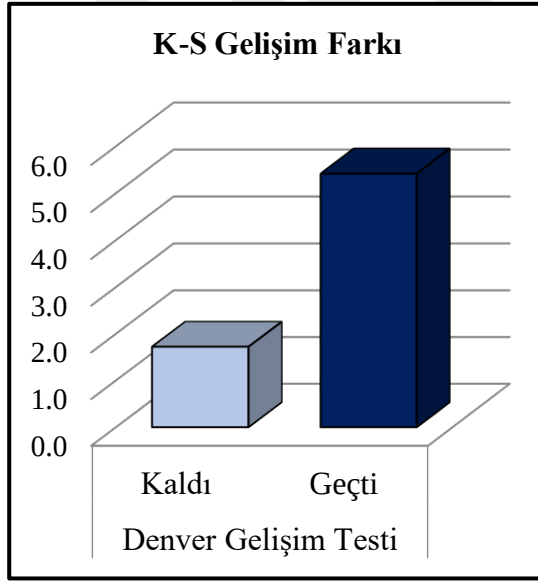
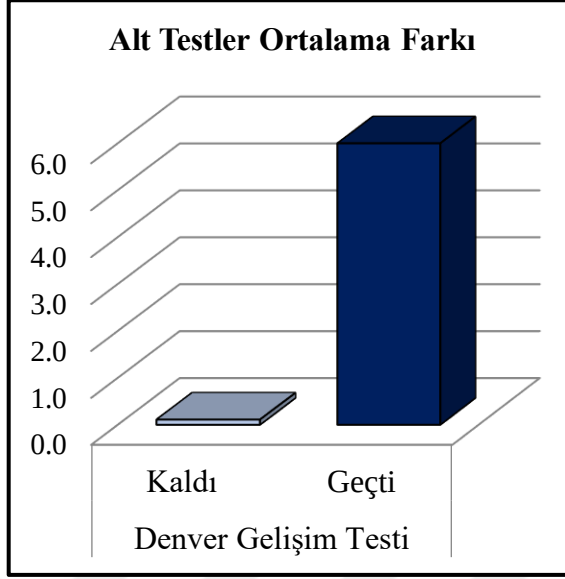
DGTT-II'den geçen hastalarda alt testlerin ortalamasıyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KS Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, İM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, Dil Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, anne ve baba eğitim düzeyi DGTT-II'den kalan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). (Tablo 17)

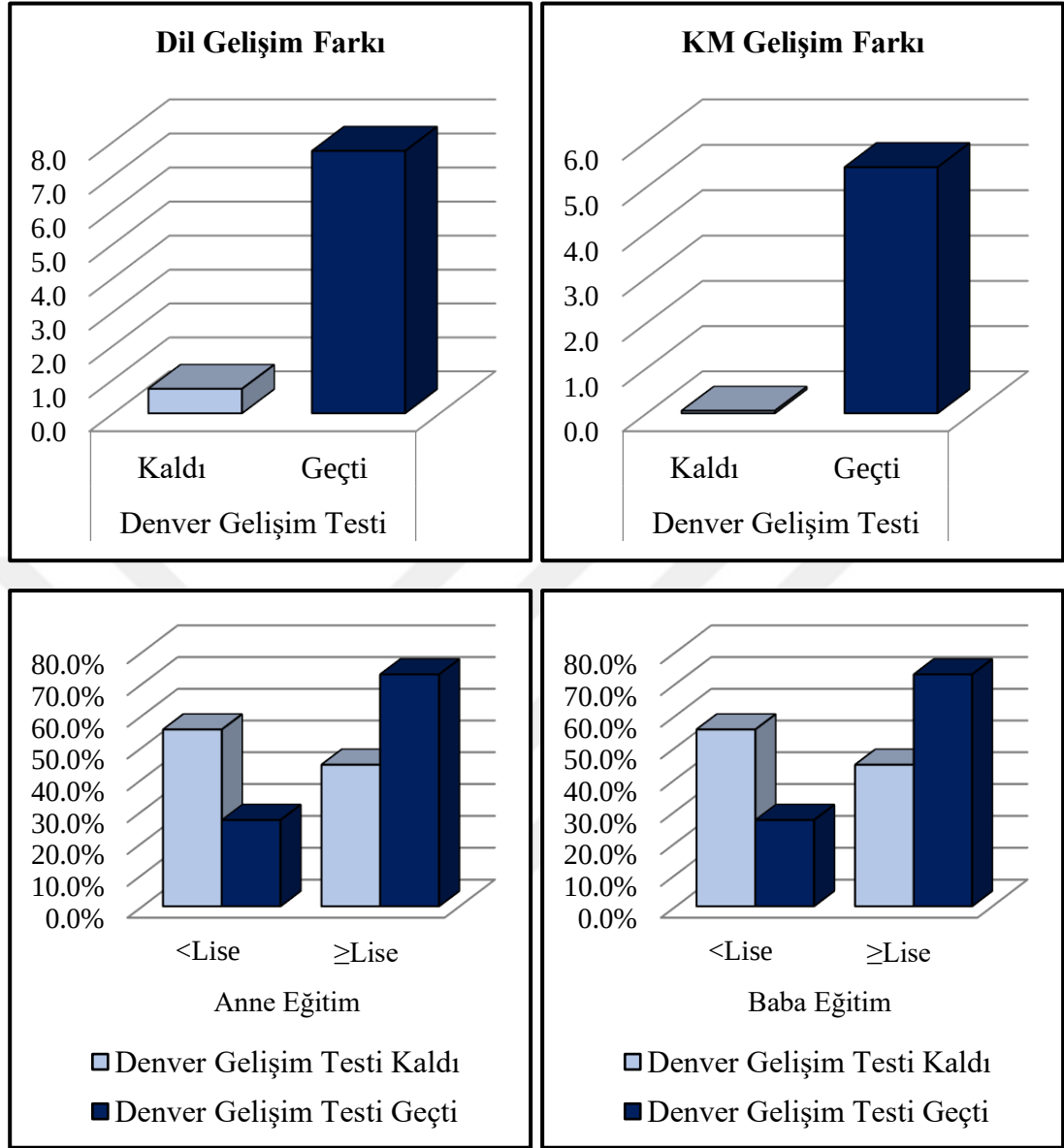
Tablo 17. DGTT-II'den geçen ve kalan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren tablo

		DGTT-II				p
		Kaldı		Geçti		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Alt Testler Ortalama Farklı		0,1 ± 1,7	-0,3	6,0 ± 5,4	5,1	0,000 ^m
KS Gelişim Farkı		1,7 ± 6,8	-0,5	5,4 ± 5,3	4,0	0,009 ^m
İM Gelişim Farkı		-2,1 ± 4,1	-0,5	5,4 ± 6,6	4,0	0,000 ^m
Dil Gelişim Farkı		0,7 ± 3,9	1,0	7,7 ± 7,4	5,0	0,000 ^m
KM Gelişim Farkı		0,1 ± 3,5	-1,0	5,4 ± 7,5	3,0	0,000 ^m
Anne Eğitim	<Lise	10	55,6%	13	27,1%	0,031 ^{X²}
	≥Lise	8	44,4%	35	72,9%	
Baba Eğitim	<Lise	10	55,6%	13	27,1%	0,031 ^{X²}
	≥Lise	8	44,4%	35	72,9%	

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test

DGTT-II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, KS: Kişisel Sosyal, İM: İnce Motor, KM: Kaba Motor





Grafik 12. DGTT-II'den geçen ve kalan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren grafikler

DGTT-II'den geçen ve kalan hastalar arasında amonyak, laktat, ALP, LDH, Na, Fe, DBK, homosistein, TSH, sT4, B12, folat, 25-OH-D, WBC, Hb, Plt değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). DGTT-II'den geçen hastalarda K değeri DGTT-II'den kalan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). DGTT-II'den geçen hastalarda ferritin değeri DGTT-II'den kalan hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). (Tablo 18)

Tablo 18. DGTT-II'den geçen ve kalan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo

	DGTT-II				p
	Kaldı		Geçti		
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Amonyak (μmol/L)	41,2 ± 10,0	41,2	41,3 ± 10,8	38,2	0,630 ^m
Laktat (mmol/L)	3,5 ± 4,3	1,5	4,6 ± 6,1	1,3	0,914 ^m
ALP (U/L)	204,2 ± 43,7	202,0	241,9 ± 96,2	216,5	0,210 ^m
LDH (U/L)	316,6 ± 118,4	290,0	296,1 ± 52,8	288,0	0,989 ^m
Na (nmol/L)	137,1 ± 2,1	137,5	136,7 ± 1,8	137,0	0,212 ^m
K (nmol/L)	4,3 ± 0,3	4,3	4,5 ± 0,3	4,5	0,003 ^m
Fe (μg/dL)	53,7 ± 26,1	50,0	55,0 ± 26,8	56,5	0,863 ^t
DBK (μg/dL)	290,8 ± 62,2	312,5	306,9 ± 59,8	302,5	0,339 ^t
Homosistein(μmol/L)	5,6 ± 1,6	5,4	6,7 ± 3,1	5,8	0,093 ^m
TSH (mIU/L)	2,5 ± 1,3	2,5	2,8 ± 1,9	2,3	0,604 ^m
sT4 (ng/dL)	1,0 ± 0,3	1,0	1,0 ± 0,3	0,9	0,943 ^m
B12 (ng/dL)	418,6 ± 169,0	397,0	379,3 ± 173,2	339,0	0,411 ^t
Folat (ng/dL)	16,1 ± 6,4	16,0	16,7 ± 5,7	15,1	0,908 ^m
Ferritin (ng/dL)	45,6 ± 40,2	25,9	27,6 ± 30,6	18,3	0,038 ^m
25-OH-D (μg/L)	27,5 ± 9,3	25,0	28,3 ± 9,3	26,4	0,897 ^m
WBC (x10 ³ /μL)	10,3 ± 1,9	10,5	9,2 ± 2,3	8,5	0,051 ^m
Hb (g/dL)	11,7 ± 1,2	12,2	11,8 ± 1,4	11,7	0,498 ^m
Plt (x10 ³ /μL)	341,6 ± 100,8	330,0	349,3 ± 86,2	329,5	0,758 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

DGTT-II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, Fe: Demir, DBK: Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Serbest Tiroksin, 25-OH-D: 25 Hidroksi D Vitamini, WBC: Beyaz Küre Sayısı, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet Sayısı

DGTT-II'den geçen ve kalan hastalar arasında YDYB süresi, MV ihtiyacı, MV süresi, 5. dakika APGAR skoru, yenidoğan trombositopeni oranları, sepsis, PDA, BPD, NEK, İKH oranları ve ROP gelişimi anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). (Tablo 19)

Tablo 19. DGTT-II'den geçen ve kalan grupların neonatal özelliklerini gösteren tablo

		DGTT-II					p
		Kaldı		Geçti			
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
YDYB Süresi		29,6 ± 24,2	20,0	38,1 ± 30,6	24,0	0,246	^m
MV	(-)	1	5,6%	5	10,4%	1,000	^{X²}
	(+)	17	94,4%	43	89,6%		
MV Süresi		8,2 ± 10,7	5,0	11,4 ± 15,0	6,0	0,735	^m
5.Dakika APGAR		6,9 ± 0,9	7,0	7,0 ± 1,0	7,0	0,843	^m

Skoru						
Yenidoğan	(-)	16	88,9%	46	95,8%	0,298 ^{X²}
Trombositopeni	(+)	2	11,1%	2	4,2%	
Sepsis	(-)	10	55,6%	24	50,0%	0,688 ^{X²}
	(+)	8	44,4%	24	50,0%	
PDA	(-)	9	50,0%	30	62,5%	0,358 ^{X²}
	(+)	9	50,0%	18	37,5%	
BPD	(-)	16	88,9%	40	83,3%	0,575 ^{X²}
	(+)	2	11,1%	8	16,7%	
NEK	(-)	16	88,9%	40	83,3%	0,575 ^{X²}
	(+)	2	11,1%	8	16,7%	
İKH	(-)	17	94,4%	42	87,5%	0,664 ^{X²}
	(+)	1	5,6%	6	12,5%	
ROP Gelişimi	(-)	6	33,3%	18	37,5%	0,754 ^{X²}
	(+)	12	66,7%	30	62,5%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

DGTT-II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, YDYB: Yenidoğan Yoğun Bakım, MV: Mekanik Ventilasyon, APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration PDA: Patent Duktus Arteriyozus, BPD: Bronko Pulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, İKH: İntrakraniyal Hemoraji, ROP: Prematüre Retinopatisi

Çalışmaya dahil edilen toplam 66 hastanın ortalama DH 32,1 ± 3,4 haftaydı. Hastalar DH 32 hafta ve altında olan 25 hasta ile DH 32 haftadan büyük olan 41 hasta olarak 2 gruba ayrılarak DH'nin diğer parametrelerle korelasyonu incelendi. DH'ye göre yapılan gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler tablo 20-23'te detaylı şekilde verilmiştir.

DH ≤32 hafta ve DH ≥33 hafta olan gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). DH ≥33 hafta olan grupta DA DH ≤32 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). DH ≥33 hafta olan grupta SE ortalaması DH ≤32 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05). DH ≤32 hafta ve DH ≥33 hafta olan gruplar arasında CCT, ACD, AL ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). DH ≥33 hafta olan grupta zon, DH ≤32 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha ileriye (p<0,05). DH ≥33 hafta olan grupta evre ve tedavi gereksinimi DH ≤32 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05). (Tablo 20)

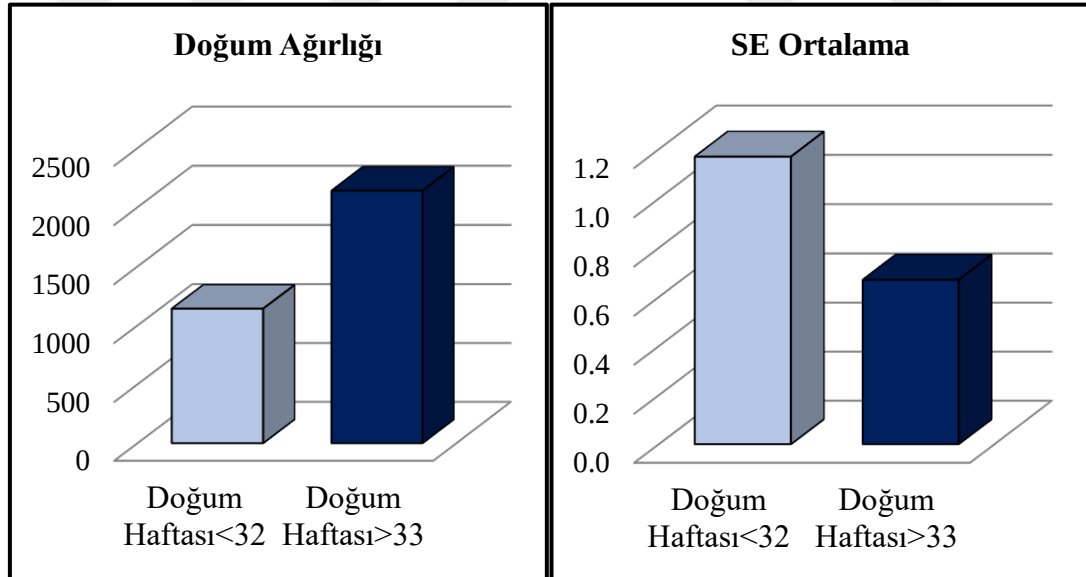
Tablo 20. DH ≤32 hafta ve ≥33 hafta olan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo

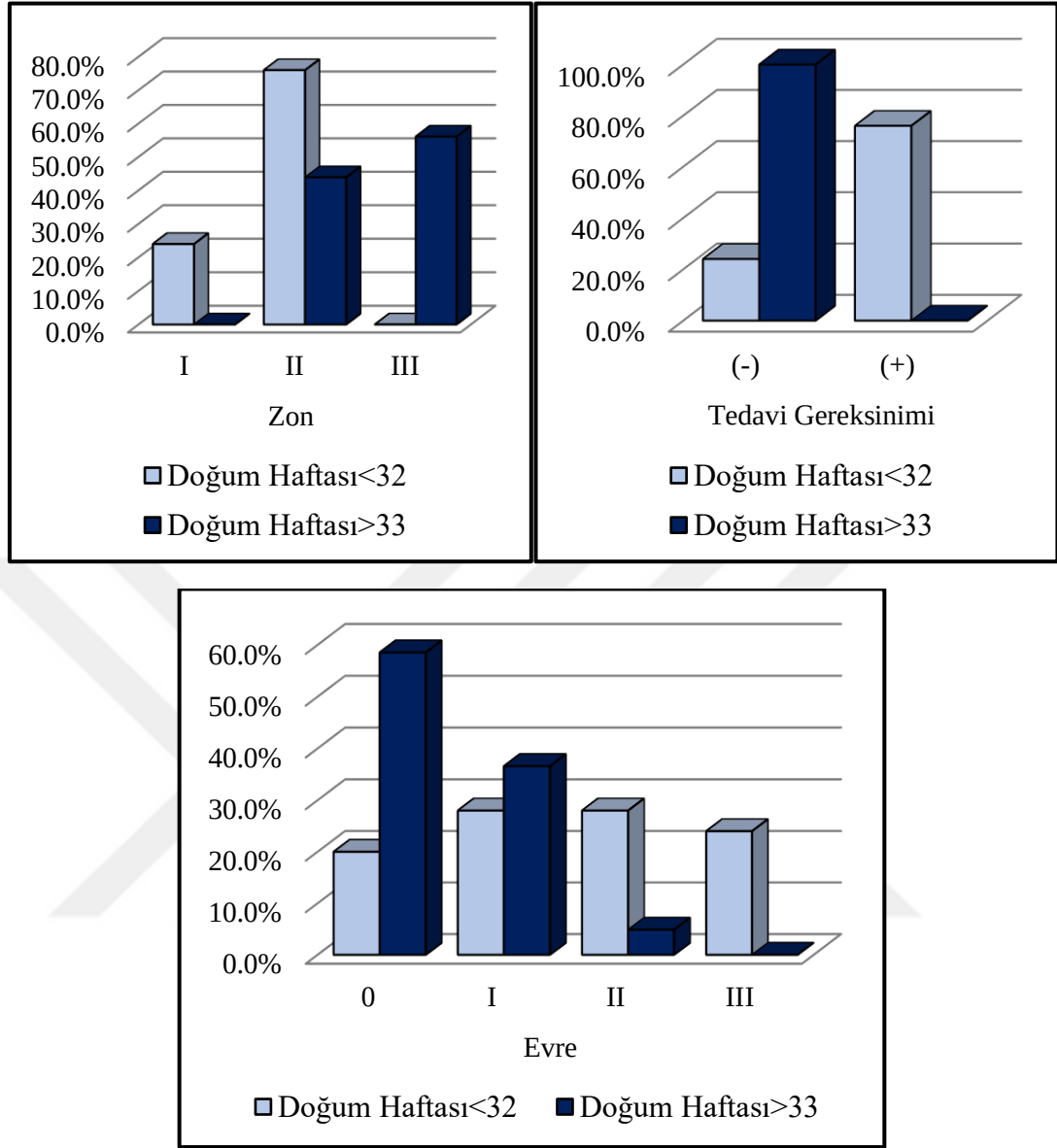
DH≤32 hafta	DH≥33 hafta	p
-------------	-------------	---

		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan	
Cinsiyet	Kız	10	40,0%		21	51,2%		0,376 ^{X²}
	Erkek	15	60,0%		20	48,8%		
DA (gram)		1142,0 ± 381,9		1040,0	2140,1 ± 417,4		2200,0	0,000 ^m
SE (D) (ortalama)		1,2 ± 1,0		1,3	0,7 ± 0,6		0,5	0,036 ^t
CCT (µm) (ortalama)		516,8 ± 23,0		513,5	517,1 ± 30,8		505,8	0,980 ^t
ACD (mm) (ortalama)		3,2 ± 0,2		3,1	3,3 ± 0,3		3,2	0,544 ^m
AL (mm) (ortalama)		20,8 ± 0,4		20,8	21,3 ± 0,7		21,5	0,140 ^t
Zon	1	6	24,0%		0	0,0%		0,000 ^{X²}
	2	19	76,0%		18	43,9%		
	3	0	0,0%		23	56,1%		
Evre	0	5	20,0%		24	58,5%		0,002 ^{X²}
	1	7	28,0%		15	36,6%		
	2	7	28,0%		2	4,9%		
	3	6	24,0%		0	0,0%		
Tedavi Gereksinimi	(-)	6	24,0%		41	100,0%		0,000 ^{X²}
	(+)	19	76,0%		0	0,0%		

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

DH: Doğum Haftası, DA: Doğum Ağırlığı, SE: Sferik Ekvalan, D: Diyoptri, CCT: Santral Kornea Kalınlığı, ACD: Anterior Kamara Derinliği, AL: Aksiyel Uzunluk





Grafik 13. DH ≤ 32 hafta ve ≥ 33 hafta olan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren grafikler

DH ≤ 32 hafta ve DH ≥ 33 hafta olan gruplar arasında DGT-II sonucu, KS Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, İM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, Dil Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, anne ve baba eğitim düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). (Tablo 21)

Tablo 21. DH ≤ 32 hafta ve ≥ 33 hafta olan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren tablo

DH ≤ 32 hafta	DH ≥ 33 hafta	p
--------------------	--------------------	---

		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan	
DGTT-II	Geçti	17	68,0%		31	75,6%		0,501 ^{X²}
	Kaldı	8	32,0%		10	24,4%		
Alt Testler Ortalama Farkı		4,7 ± 7,0		2,0	4,2 ± 4,1		3,3	0,424 ^m
KS Gelişim Farkı		3,4 ± 7,3		2,0	5,0 ± 4,9		4,0	0,292 ^m
İM Gelişim Farkı		4,0 ± 9,1		1,0	3,0 ± 5,2		3,0	0,587 ^m
Dil Gelişim Farkı		5,6 ± 9,2		2,0	6,0 ± 6,0		5,0	0,212 ^m
KM Gelişim Farkı		6,0 ± 10,2		3,0	2,8 ± 3,8		2,0	0,457 ^m
Anne Eğitim	<Lise	10	40,0%		13	31,7%		0,493 ^{X²}
	≥Lise	15	60,0%		28	68,3%		
Baba Eğitim	<Lise	7	28,0%		16	39,0%		0,362 ^{X²}
	≥Lise	18	72,0%		25	61,0%		

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

DH: Doğum Haftası, DGTT-II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, KS: Kişisel Sosyal, İM: İnce Motor, KM: Kaba Motor

DH ≤32 hafta ve DH ≥33 hafta olan gruplar arasında amonyak, laktat, ALP, LDH, Na, K, Fe, homosistein, TSH, sT4, B12, ferritin, 25-OH-D, WBC, Hb, Plt değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). DH ≥33 hafta olan grupta DBK, folat değerleri DH ≤32 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). (Tablo 22)

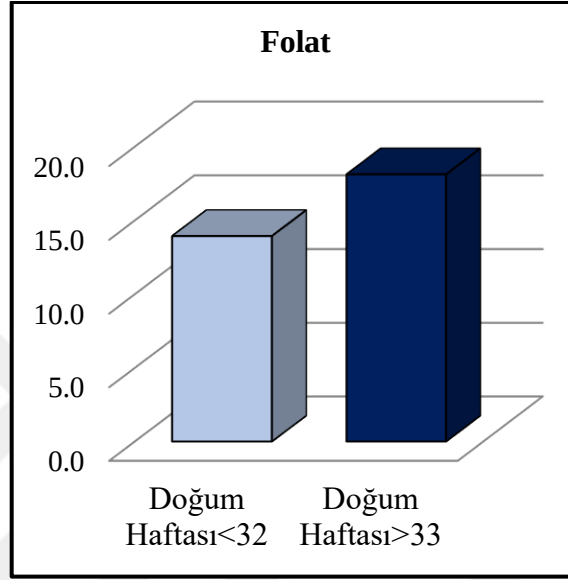
Tablo 22. DH ≤32 hafta ve ≥33 hafta olan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo

	DH≤32 hafta		DH≥33 hafta		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Amonyak (µmol/L)	38,3 ± 8,0	37,1	43,1 ± 11,5	40,3	0,051 ^t
Laktat (mmol/L)	6,6 ± 5,9	6,3	2,9 ± 5,1	1,2	0,062 ^m
ALP (U/L)	223,8 ± 98,5	187,0	236,4 ± 79,2	220,0	0,204 ^m
LDH (U/L)	299,8 ± 109,4	281,0	302,8 ± 46,8	295,0	0,165 ^m
Na (nmol/L)	136,6 ± 1,9	137,0	137,0 ± 1,9	137,0	0,407 ^m
K (nmol/L)	4,4 ± 0,3	4,4	4,5 ± 0,4	4,5	0,092 ^m
Fe (µg/dL)	61,5 ± 30,9	62,0	50,5 ± 22,7	54,0	0,102 ^t
DBK (µg/dL)	280,7 ± 65,0	289,0	315,8 ± 54,0	317,0	0,021 ^t
Homosistein(µmol/L)	6,9 ± 3,3	6,1	6,1 ± 2,4	5,4	0,053 ^m
TSH (mIU/L)	2,8 ± 1,4	2,5	2,7 ± 1,9	2,3	0,296 ^m
sT4 (ng/dL)	1,0 ± 0,2	1,0	1,0 ± 0,3	0,9	0,629 ^m
B12 (ng/dL)	369,9 ± 178,1	296,0	402,3 ± 168,7	400,0	0,290 ^m
Folat (ng/dL)	13,9 ± 6,4	13,0	18,1 ± 4,9	17,6	0,004 ^m
Ferritin (ng/dL)	38,7 ± 40,5	21,7	28,7 ± 29,5	20,0	0,459 ^m
25-OH-D (µg/L)	28,3 ± 10,6	24,9	27,9 ± 8,5	26,4	0,843 ^m

WBC (x10 ³ /μL)	8,9 ± 2,0	8,4	9,9 ± 2,3	9,2	0,083 ^t
Hb (g/dL)	11,6 ± 1,2	11,8	12,0 ± 1,4	11,8	0,236 ^t
Plt (x10 ³ /μL)	322,2 ± 72,3	303,0	362,4 ± 96,4	334,0	0,077 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

DH: Doğum Haftası, ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, Fe: Demir, DBK: Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Serbest Tiroksin, 25-OH-D: 25 Hidroksi D Vitamini, WBC: Beyaz Küre Sayısı, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet Sayısı



Grafik 14. DH ≤32 hafta ve ≥33 hafta olan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren grafik

DH ≤32 hafta ve DH ≥33 hafta olan gruplar arasında MV ihtiyacı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). DH ≥33 hafta olan grupta YDYB süresi ve MV süresi DH ≤32 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05). DH ≥33 hafta olan grupta 5. dakika APGAR skoru DH ≤32 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). DH ≤32 hafta ve DH ≥33 hafta olan gruplar arasında yenidoğan trombositopeni, PDA ve İKH oranları anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). DH ≥33 hafta olan grupta sepsis, BPD, NEK oranları ve ROP gelişimi DH ≤32 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05). (Tablo 23)

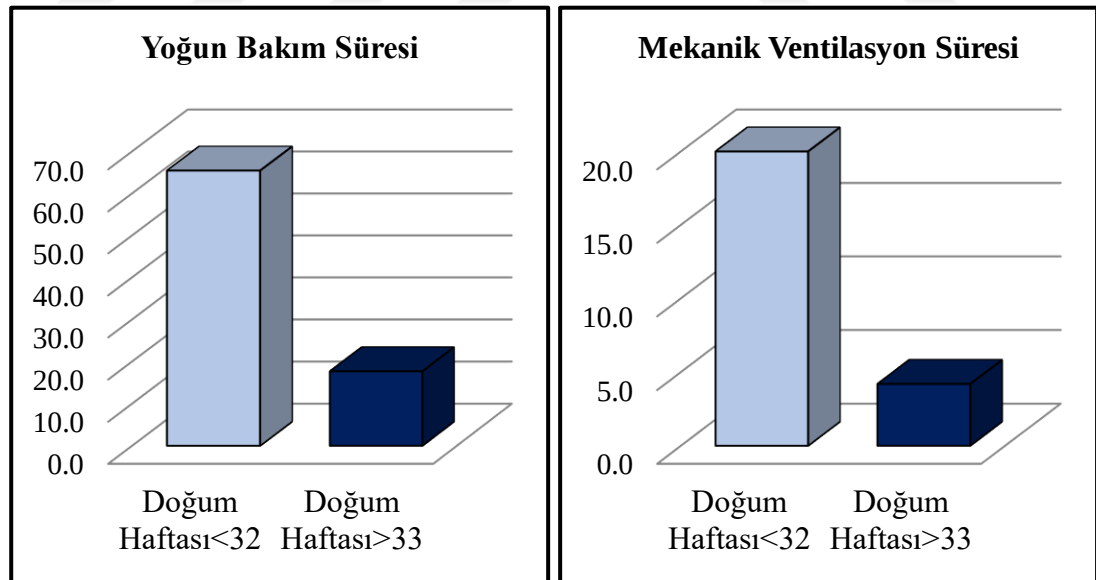
Tablo 23. DH ≤32 hafta ve ≥33 hafta olan grupların neonatal özelliklerini gösteren tablo

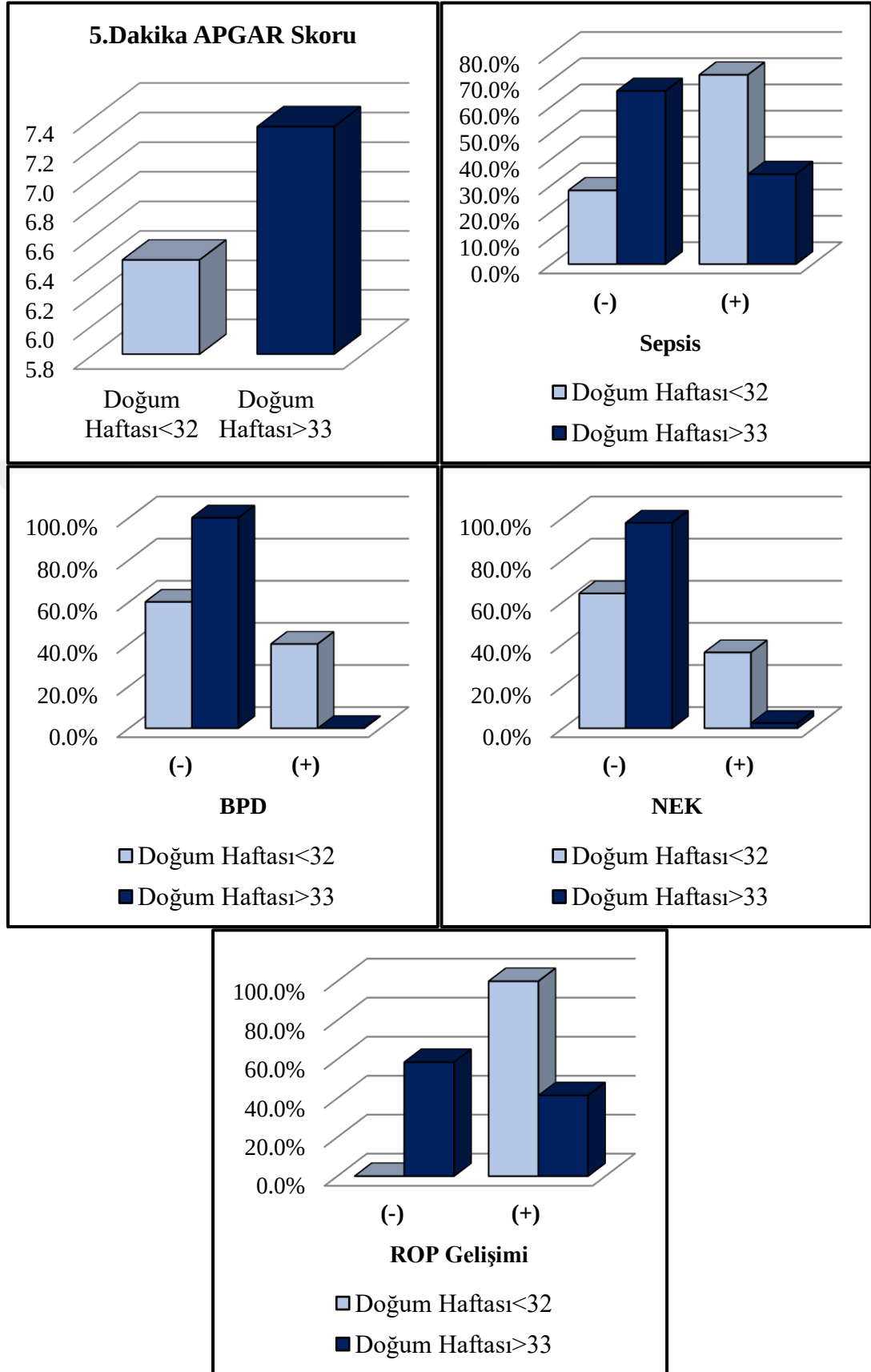
	DH≤32 hafta		DH≥33 hafta		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
YDYB Süresi	65,4 ± 23,6	64,0	17,7 ± 12,4	15,0	0,000 ^m
MV (-)	1	4,0%	5	12,2%	0,261 ^{x²}

	(+)	24	96,0%	36	87,8%	
MV Süresi		20,0 ± 17,4	11,0	4,2 ± 5,0	2,0	0,000 ^m
5.Dakika APGAR Skoru		6,4 ± 0,7	6,0	7,3 ± 0,9	7,0	0,000 ^m
Yenidoğan Trombositopeni	(-)	22	88,0%	40	97,6%	0,148 ^{X²}
	(+)	3	12,0%	1	2,4%	
Sepsis	(-)	7	28,0%	27	65,9%	0,003 ^{X²}
	(+)	18	72,0%	14	34,1%	
PDA	(-)	12	48,0%	27	65,9%	0,152 ^{X²}
	(+)	13	52,0%	14	34,1%	
BPD	(-)	15	60,0%	41	100,0%	0,000 ^{X²}
	(+)	10	40,0%	0	0,0%	
NEK	(-)	16	64,0%	40	97,6%	0,000 ^{X²}
	(+)	9	36,0%	1	2,4%	
İKH	(-)	20	80,0%	39	95,1%	0,053 ^{X²}
	(+)	5	20,0%	2	4,9%	
ROP Gelişimi	(-)	0	0,0%	24	58,5%	0,000 ^{X²}
	(+)	25	100,0%	17	41,5%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

DH: Doğum Haftası, YDYB: Yenidoğan Yoğun Bakım, MV: Mekanik Ventilasyon, APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration, PDA: Patent Duktus Arteriyozus, BPD: Bronko Pulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, İKH: İntrakraniyal Hemoraji, ROP: Prematüre Retinopatisi





Grafik 15. DH ≤ 32 hafta ve ≥ 33 hafta olan grupların neonatal özelliklerini gösteren grafikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 66 hasta ayrıca vaskülarizasyonun yerine göre 2 gruba ayrıldı ve diğer parametrelerle korelasyonunua bakıldı. Bu gruplar; vaskülarizasyonu Zon I ve II de saptanan 43 hasta ile vaskülarizasyonu Zon III'te saptanan 23 hastadan oluşuyordu. Zona göre yapılan gruplar arası karşılaştırmalara ait veriler tablo 24-27'de detaylı şekilde verilmiştir.

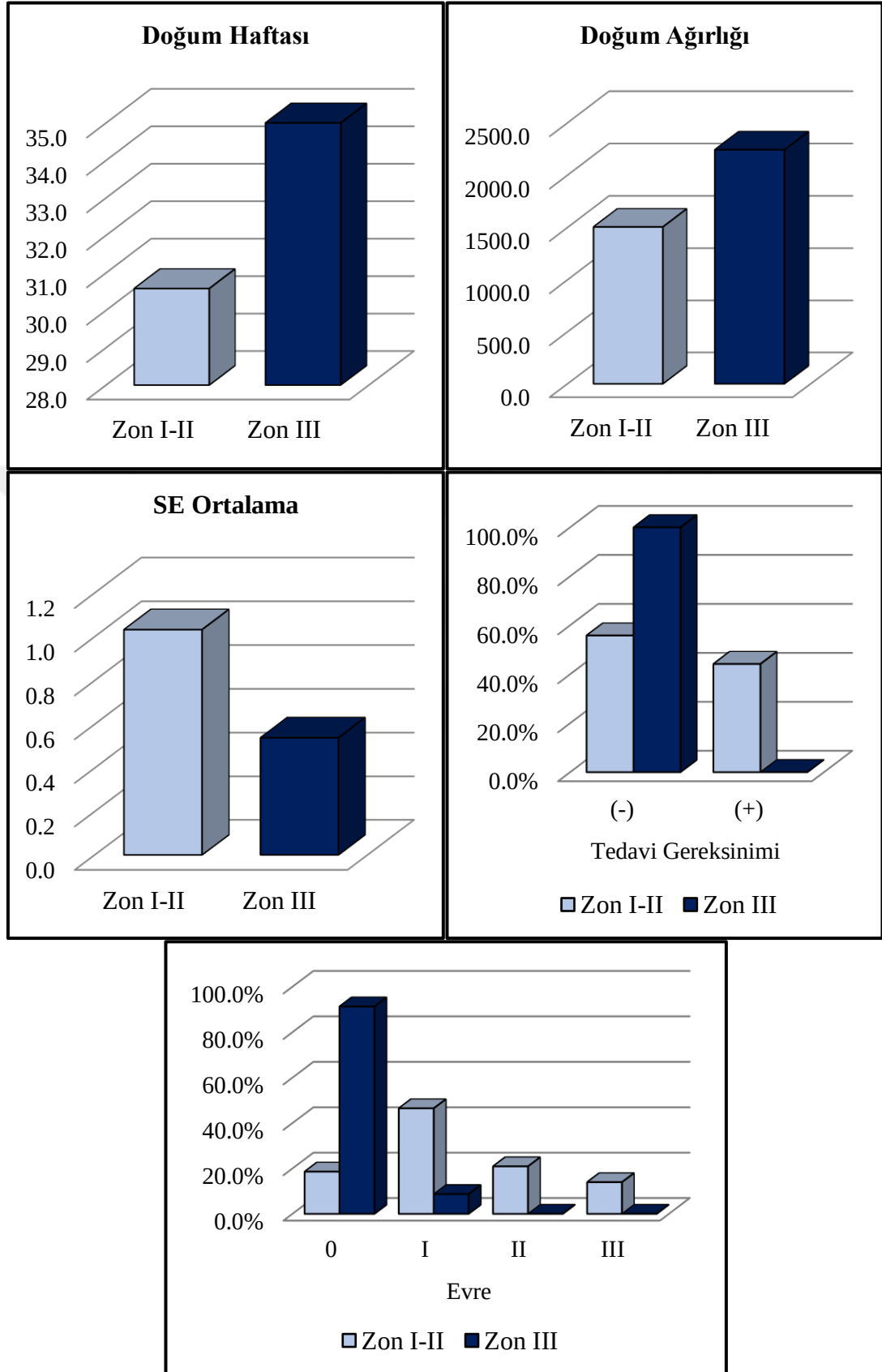
Zon I-II ve Zon III olan gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Zon III olan grupta DH, DA Zon I-II olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Zon III olan grupta SE ortalaması, evre ve tedavi gereksinimi Zon I-II olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Zon I-II ve Zon III olan gruplar arasında CCT, ACD, AL ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). (Tablo 24)

Tablo 24. Zon I-II ve Zon III olan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren tablo

		Zon I-II		Zon III		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Cinsiyet	Kız	19	44,2%	12	52,2%	0,536 ^{X²}
	Erkek	24	55,8%	11	47,8%	
DH		30,6 ± 3,1	32,0	35,0 ± 1,3	36,0	0,000 ^m
DH	≤32	25	58,1%	0	0,0%	0,000 ^{X²}
	≥33	18	41,9%	23	100,0%	
DA (gram)		1505,0 ± 557,3	1500,0	2242,6 ± 464,2	2300,0	0,000 ^m
SE (D) (ortalama)		1,0 ± 0,9	1,0	0,5 ± 0,6	0,5	0,021 ^t
CCT (µm) (ortalama)		514,1 ± 22,3	507,5	535,8 ± 37,8	535,8	0,248 ^t
ACD (mm) (ortalama)		3,2 ± 0,2	3,1	3,4 ± 0,4	3,4	0,340 ^m
AL (mm) (ortalama]		20,9 ± 0,5	20,8	21,1 ± 1,1	21,1	0,874 ^t
Evre	0	8	18,6%	21	91,3%	0,000 ^{X²}
	1	20	46,5%	2	8,7%	
	2	9	20,9%	0	0,0%	
	3	6	14,0%	0	0,0%	
Tedavi	(-)	24	55,8%	23	100,0%	0,000 ^{X²}
Gereksinimi	(+)	19	44,2%	0	0,0%	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

DH: Doğum Haftası, DA: Doğum Ağırlığı, SE: Sferik Ekvale, D: Diyoptri, CCT: Santral Kornea Kalınlığı, ACD: Anterior Kamara Derinliği, AL: Aksiyel Uzunluk,



Grafik 16. Zon I-II ve Zon III olan grupların demografik, biyometrik ve oküler özelliklerini gösteren grafikler

Zon I-II ve Zon III olan gruplar arasında DGTT-II sonucu, KS Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, İM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, Dil Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, anne ve baba eğitim düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). (Tablo 25)

Tablo 25. Zon I-II ve Zon III olan grupların nörogelişimsel özelliklerini gösteren tablo

		Zon I-II		Zon III		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
DGTT-II	Geçti	32	74,4%	16	69,6%	0,673 ^{X²}
	Kaldı	11	25,6%	7	30,4%	
Test Esnasındaki Yaş (Ay)		25,0 ± 16,3	19,0	17,7 ± 13,1	15,0	0,066 ^m
Alt Testler Ortalama		29,7 ± 19,7	23,3	21,6 ± 14,2	16,3	0,128 ^m
Alt Testler Ortalama Farkı		4,7 ± 6,1	2,0	3,9 ± 3,5	2,5	0,747 ^m
KS Gelişimi		29,3 ± 18,5	27,0	22,5 ± 13,6	15,0	0,077 ^m
KS Gelişim Farkı		4,2 ± 6,6	3,0	4,8 ± 4,7	4,0	0,632 ^m
İM Gelişimi		29,0 ± 20,3	22,0	20,1 ± 14,8	16,0	0,089 ^m
İM Gelişim Farkı		3,9 ± 8,0	2,0	2,4 ± 4,2	3,0	0,935 ^m
Dil Gelişimi		30,7 ± 20,3	23,0	24,0 ± 15,6	20,0	0,215 ^m
Dil Gelişim Farkı		5,6 ± 7,6	3,0	6,2 ± 6,8	4,0	0,474 ^m
KM Gelişimi		30,0 ± 21,7	23,0	19,8 ± 14,2	15,0	0,053 ^m
KM Gelişim Farkı		5,0 ± 8,3	3,0	2,0 ± 2,9	3,0	0,273 ^m
Anne Eğitim	<Lise	15	34,9%	8	34,8%	0,993 ^{X²}
	≥Lise	28	65,1%	15	65,2%	
Baba Eğitim	<Lise	15	34,9%	8	34,8%	0,993 ^{X²}
	≥Lise	28	65,1%	15	65,2%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

DGTT-II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, KS: Kişisel Sosyal, İM: İnce Motor, KM: Kaba Motor

Zon I-II ve Zon III olan gruplar arasında amonyak, laktat, ALP, LDH, Na, K, DBK, homosistein, TSH, sT4, B12, folat, ferritin, 25-OH-D, WBC, Hb değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Zon III olan grupta Fe değeri Zon I-II olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Zon III olan grupta Plt değeri Zon I-II olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). (Tablo 26)

Tablo 26. Zon I-II ve Zon III olan grupların biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo

	Zon I-II		Zon III		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Amonyak (μmol/L)	40,2 ± 9,3	39,0	43,3 ± 12,4	40,3	0,623 ^m
Laktat (mmol/L)	5,8 ± 6,5	1,6	1,4 ± 0,5	1,2	0,070 ^m
ALP (U/L)	234,3 ± 93,0	208,0	226,6 ± 74,3	211,0	0,957 ^m
LDH (U/L)	305,3 ± 89,5	288,0	294,8 ± 40,8	288,0	0,936 ^m
Na (nmol/L)	136,7 ± 1,9	137,0	137,0 ± 1,9	137,0	0,515 ^m
K (nmol/L)	4,4 ± 0,3	4,4	4,6 ± 0,3	4,5	0,119 ^m
Fe (μg/dL)	60,0 ± 27,1	61,0	44,7 ± 22,5	41,0	0,021 ^m
DBK (μg/dL)	298,0 ± 63,6	303,0	310,8 ± 54,3	310,0	0,419 ^t
Homosistein(μmol/L)	6,5 ± 2,8	5,8	6,1 ± 2,8	5,4	0,133 ^m
TSH (mIU/L)	3,0 ± 1,9	2,5	2,4 ± 1,3	2,0	0,141 ^m
sT4 (ng/dL)	1,0 ± 0,3	1,0	1,0 ± 0,3	0,9	0,233 ^m
B12 (ng/dL)	394,8 ± 181,5	359,0	381,1 ± 155,0	374,0	0,793 ^m
Folat (ng/dL)	15,5 ± 6,3	14,4	18,4 ± 4,6	17,6	0,056 ^m
Ferritin (ng/dL)	34,3 ± 33,0	23,3	29,1 ± 36,7	17,6	0,095 ^m
25-OH-D (μg/L)	28,3 ± 10,3	26,4	27,6 ± 7,0	26,0	0,957 ^m
WBC (x10 ³ /μL)	9,2 ± 2,1	8,6	10,1 ± 2,5	9,2	0,102 ^t
Hb (g/dL)	11,8 ± 1,3	11,9	11,9 ± 1,4	11,7	0,952 ^m
Plt (x10 ³ /μL)	323,0 ± 80,0	303,0	392,3 ± 90,9	396,0	0,002 ^t

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test

ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, Fe: Demir, DBK: Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Serbest Tiroksin, 25-OH-D: 25 Hidroksi D Vitamini, WBC: Beyaz Küre Sayısı, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet Sayısı

Zon I-II ve Zon III olan gruplar arasında MV ihtiyacı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Zon III olan grupta YDYB süresi ve MV süresi Zon I-II olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05). Zon III olan grupta 5. dakika APGAR skoru Zon I-II olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Zon I-II ve Zon III olan gruplar arasında yenidoğan trombositopeni, PDA, NEK, İKH oranları anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Zon III olan grupta sepsis, BPD oranları ve ROP gelişimi Zon I-II olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05). (Tablo 27)

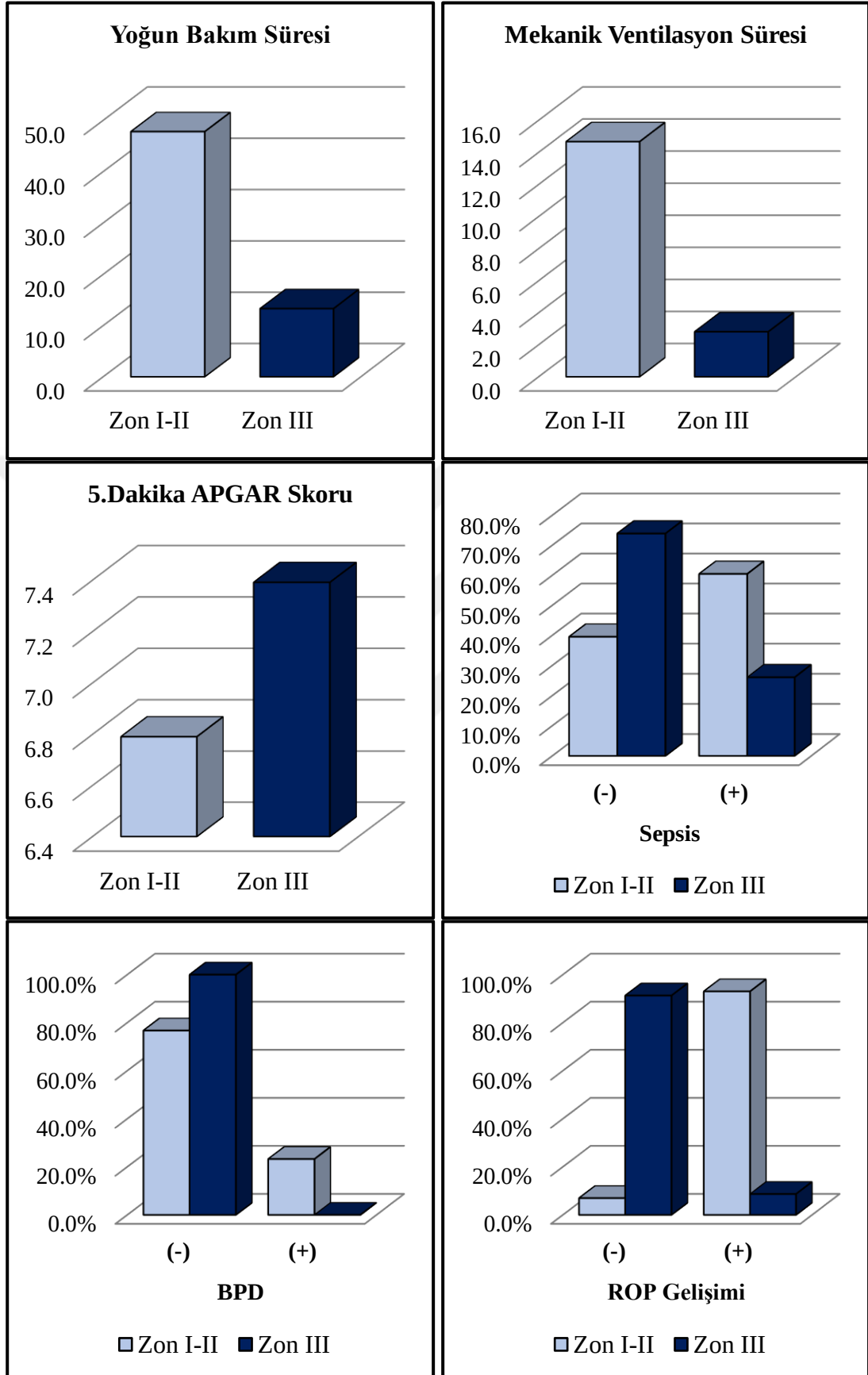
Tablo 27. Zon I-II ve Zon III olan grupların neonatal özelliklerini gösteren tablo

	Zon I-II		Zon III		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
YDYB Süresi	47,8 ± 29,3	50,0	13,3 ± 6,9	12,0	0,000 ^m
MV (-)	4	9,3%	2	8,7%	0,935 ^{x²}
MV (+)	39	90,7%	21	91,3%	

MV Süresi		14,7 ± 15,7	10,0	2,8 ± 2,9	2,0	0,000 ^m
5.Dakika APGAR Skoru		6,8 ± 0,9	6,0	7,4 ± 0,8	7,0	0,010 ^m
Yenidoğan Trombositopeni	(-)	39	90,7%	23	100,0%	0,289 ^{X²}
	(+)	4	9,3%	0	0,0%	
Sepsis	(-)	17	39,5%	17	73,9%	0,008 ^{X²}
	(+)	26	60,5%	6	26,1%	
PDA	(-)	22	51,2%	17	73,9%	0,073 ^{X²}
	(+)	21	48,8%	6	26,1%	
BPD	(-)	33	76,7%	23	100,0%	0,012 ^{X²}
	(+)	10	23,3%	0	0,0%	
NEK	(-)	34	79,1%	22	95,7%	0,073 ^{X²}
	(+)	9	20,9%	1	4,3%	
İKH	(-)	37	86,0%	22	95,7%	0,227 ^{X²}
	(+)	6	14,0%	1	4,3%	
ROP Gelişimi	(-)	3	7,0%	21	91,3%	0,000 ^{X²}
	(+)	40	93,0%	2	8,7%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

YDYB: Yenidoğan Yoğun Bakım, MV: Mekanik Ventilasyon, APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration PDA: Patent Duktus Arteriyozus, BPD: Bronko Pulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan Enterokolit, İKH: İntrakraniyal Hemoraji, ROP: Prematüre Retinopatisi



Grafik 17. Zon I-II ve Zon III olan grupların neonatal özelliklerini gösteren grafikler

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji Birimi'nde 2011-2022 yılları arasında yatan hasta konsültasyonu ya da ayaktan başvuruyla gelen ROP taraması yapılan ve çalışmamız esnasında 0-6 yaş aralığında olan prematüre hastalardan, beyin MR görüntülemeleri “normal” veya “prematürite ile uyumlu” olarak raporlanan ve herhangi bir patolojik bulgu belirtilmeyen, 5. dakika APGAR skoru en az 6 olan hastalar dahil edildi. Taramalar esnasında ROP tanısı almayan prematüre hastalar ise kontrol grubuna dahil edildi. Beyin MR görüntülemeleri “normal” veya “prematürite ile uyumlu” olarak raporlanan ve herhangi bir patolojik bulgu belirtilmeyen, 5. dakika APGAR skoru en az 6 olan hastaların seçilme nedeni; ileri düzey bir hipoksiye maruziyetin olmadığı ve nörolojik açıdan daha hafif klinikli olan hastaları çalışmaya dahil etmektir. Bu sayede çalışmanın amacı olan; ROP tanısının ve ROP nedeniyle uygulanan tedavilerin, hastanın nörogelişimi açısından etkilerini inceleyebilmek amaçlandı.

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların cinsiyeti, doğum tarihi, DH (post-menstrüel), DA, yapılan son muayene esnasındaki yaşı demografik veri olarak alındı. Sağ ve sol göz için sferik ve silindirik refraksiyon değerleri ile SE değerleri, anizotropi varlığı, şaşılık varlığı ise ROP tanısı ve tedavisinin oküler fonksiyonel gelişime etkilerini karşılaştırabilmek için not edildi. ROP evre ve zonu, uygulanan tedavi (İVB/LFK) ve uygulama haftası (post-menstrüel), ilave tedavi ihtiyacı ve zamanı ROP tedavisinin çeşidi ve zamanlamasının nörogelişime etkilerini göstermek için kaydedildi. Baş çevresi, boy ve kilo hastaların yaşlarına göre gelişimini değerlendirmek amacıyla kaydedildi.

Derin tendon refleksleri tüm hastalarımızda bilateral normal düzeydeydi. Bu durumu hastalarımızda birinci motor nöron etkileniminin olmamasına bağladık. ROP tanısı ve tedavisinin nörogelişime olan etkilerini görebilmek için seçilen hasta grubu nörolojik olarak daha hafif klinikli hastalardan oluşmaktaydı. Çalışma, daha ağır klinikli hastalarla tekrarlanarak, sonuçlar bu temelde karşılaştırılabilir.

Anne ve babanın eğitim durumu ve sosyo-ekonomik düzey ROP tanısı ve tedavisi ile nörogelişime bir etkisi olup olmadığını görmek amacıyla incelendi. Amonyak ve laktat seviyeleri, nörogelişim testindeki muhtemel bir negatif etkilenimi

göstermek için alındı. Fe, DBK, homosistein, B12, folat, ferritin, 25-OH-D vitamin seviyeleri ise nöron gelişimi ve nörogelişim açısından olası koruyucu etkilerinin olup olmadığını görmek için kaydedildi. Çalışmamızda; nörogelişimsel ve oküler etkilerini göstermek amacıyla A vitamini seviyesinin de çalışılması planlandı. Ancak tetkik alınamadı ve çalışmaya dahil edilemedi. Bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak belirtilebilir.

Yenidoğan dönemindeki trombositopeni öyküsü, YDYB süresi, MV öyküsü ve süresi, sepsis, PDA, BPD, NEK, İKH öyküsü, 1. ve 5. dakika APGAR değerleri hastaların hipoksiden etkilenimleri ve ROP risk faktörlerinin varlığı açısından karşılaştırılmaları amacıyla kaydedildi.

Uyum sağlayabilen hastalardan Snellen eşelindeki EİDGK ve CCT, ACD, AL gibi biyometrik ölçümler oküler fonksiyonel gelişimin ve etkilenimin değerlendirilmesi amacıyla analiz edildi.

Nörogelişimin değerlendirilmesi DGTT-II ile yapıldı. DGTT-II; KM, İM, Dil ve KS olmak üzere dört alt testten oluşmaktadır. Hastanın test esnasındaki yaşı ile her bir alt testteki performansı ve alt testlerin ortalama performansı ay olarak belirlendi. Her bir alt testin ve alt testler ortalamasının hastanın yaşına göre farkı kaydedildi. Bu sayede hastanın hem alt testlerde hem de tüm testler ortalamasında kendi yaşından beklenen sonuca göre daha ileride mi yoksa daha geride mi olduğu görüldü.

Çalışmamızda ROP gelişmemiş prematüre grupta (Grup 3) DH ve DA ROP gelişmiş gruptan (Grup 1 ve 2) anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi almamış ROP tanılı grupta (Grup 2) DH ve DA tedavi almış ROP tanılı gruptan (Grup 1) anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi gereksinimi olan grupta (Grup 1) DH ve DA tedavi gereksinimi olmayan gruptan (Grup 2 ve 3) anlamlı olarak daha düşüktü. Çalışmamızda DH $\geq$ 33 hafta olan grupta DA DH $\leq$ 32 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Zon III yerleşimli olan grupta DH ve DA Zon I-II yerleşimli olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızla uyumlu olarak Yau ve ark. (67) çoğul gebeliklerdeki Çinli bebekler arasında ROP görülme sıklığını ve risk faktörlerini belirledikleri çalışmalarında; daha düşük DH ve DA'yı ROP tanısı ve tedavi gerektiren ROP gelişimi için ortak bağımsız risk faktörleri olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda tedavi almış ROP tanılı grupta SE ortalaması ROP gelişmemiş prematüre gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ROP gelişimi olan grupta SE ortalaması ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. DH $\leq$ 32 hafta olan grupta SE ortalaması DH $\geq$ 33 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Zon I-II yerleşimli olan grupta SE ortalaması Zon III yerleşimli olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ROP olgularında refraksiyon kusurları hakkında nispeten az sayıda yayınlanmış makale bulunmaktadır. Bu yayınlardan çalışmamızdan farklı olarak Gerd ve ark. (68) epidemiyolojik çalışmalarında refraksiyon kusurlarının dağılımlarını; ROP geliştirmeyen, tedavi ihtiyacı olmayacak düzeyde ROP geliştiren ve ağır, tedavi gerektiren ROP tanısı olan gruplarda benzer olarak bulmuşlardır. Buna karşın çalışmamızla uyumlu olarak Chen ve ark. (69) prematürtenin refraksiyon kusurları için bir risk faktörü olduğunu, düşük DH ve düşük DA olan hastalarda daha fazla refraksiyon kusuru görüldüğünü belirtmektedir. Çalışmamızda tedavi gereksinimi olan ve olmayan gruplar arasında SE ortalaması anlamlı farklılık göstermemiştir. Literatürde de çalışmamızla uyumlu şekilde Günay ve ark. (70) tedavi edilen ve tedavi ihtiyacı olmayan hastalar arasında SE açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır.

Gruplar arasında (Grup 1-2-3), ROP gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında, tedavi gereksinimi olan ve olmayan gruplar arasında CCT, ACD ve AL ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak; 13 çalışmayı içeren meta-analizlerinde Kong ve ark. (71) ROP tanısının ve tedavi ihtiyacının biyometrik ölçümler açısından anlamlı bir farklılık oluşturmadığını bildirmişlerdir.

DH $\leq$ 32 hafta ve DH $\geq$ 33 hafta olan gruplar arasında CCT, ACD, AL ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir. Zon I-II yerleşimli ve Zon III yerleşimli olan gruplar arasında CCT, ACD, AL ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızdan farklı olarak Yang ve ark. (72) 633 prematüre hasta ile yaptıkları çalışmalarında tüm oküler biyometrik parametrelerin DA ve DH ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu farklılığın çalışmamızdaki hasta sayısının nispeten az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ROP gelişimi olan grupta zon, ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha geriydi. Tedavi gereksinimi olan grupta zon, tedavi gereksinimi

olmayan gruptan anlamlı olarak daha gerideydi. Zon III yerleşimli olan grupta evre Zon I-II yerleşimli olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. $DH \leq 32$ hafta olan grupta zon, $DH \geq 33$ hafta olan gruptan anlamlı olarak daha geriydi. $DH \geq 33$ hafta olan grupta evre ve tedavi gereksinimi $DH \leq 32$ hafta olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. Literatürde de ROP tarama önerileri (73) çalışmamızın bu sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir. 2008 yılında Birleşik Krallık kılavuz geliştirme grubu, 23 makaleyi inceledi ve taranmış olan 10.481 bebek arasından tedavi gerektiren, $DH \geq 30$ haftadan büyük ve $DA \geq 1250$ gramdan yüksek yalnızca bir bebek olduğunu buldu. Bu yayınlanmış kohort çalışmalarından elde edilen kanıtları kullanarak Birleşik Krallık kılavuzu, 30 6/7 haftaya kadar DH 'lı veya $DA \geq 1251$ g'ın altında olan bebeklerin taranmasını önermiştir.

Çalışmamızda herhangi bir grup karşılaştırmasında, ROP gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında, tedavi gereksinimi olan ve olmayan gruplar arasında, $DH \leq 32$ hafta ve $DH \geq 33$ hafta olan gruplar arasında, Zon I-II yerleşimli ve Zon III yerleşimli olan gruplar arasında amonyak, ALP, LDH, Na, homosistein, TSH, $sT4$, B12, 25-OH-D, WBC, Hb değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızdan hasta sayısı ve alınan kan örneklerinin zamanlaması açısından farklı bir çalışma tasarımı olan Sarıcı ve ark. (74) yaptıkları çalışmada; yüksek serum total homosistein düzeylerinin prematüre bebeklerde ROP gelişimi ile ilişkili olduğu bulmuşlardır.

Çalışmamızda ROP gelişimi olan grupta, ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak laktat, Fe, ferritin değerleri daha yüksek, K, Plt değerleri daha düşüktü. Tedavi gereksinimi olan grupta, tedavi gereksinimi olmayan gruptan anlamlı olarak laktat değeri daha yüksek, folat değeri daha düşüktü. $DH \geq 33$ hafta olan grupta DBK, folat değerleri $DH \leq 32$ hafta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Zon III yerleşimli olan grupta, Zon I-II yerleşimli olan gruptan anlamlı olarak Fe değeri daha düşük, Plt değeri daha yüksekti. Tüten ve ark. (75) laktat üzerine yaptıkları çalışmada; yüksek laktat düzeylerinin ROP ve BPD'nin öngörülmesinde erken parametreler olarak kullanılabileceğini ve ilk 24 saatteki laktat düzeylerinin hastalığın prognozunu belirlemede etkili olacağını düşünmüşlerdir. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise Çelik ve ark. (76) bazal neonatal serum folat düzeyleri ile ROP arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Çalışmamızda kan örnekleri nörogelişimsel testin yapıldığı zaman alınmış olduğu için bakılan laktat

ve folat düzeyleri ROP'un aktif olduğu dönemi göstermemektedir. Bu nedenle laktat ve folat ile oluşan korelasyonun kanıtlanması için aktif ROP varlığında kan örnekleri alınarak çalışmanın tekrarlanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki karşılaştırmalı istatistiksel analizlerde gruplar arasında MV ihtiyacı anlamlı farklılık göstermemiştir. Tedavi almış ROP tanılı grupta YDYB süresi ve MV süresi diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi almamış ROP tanılı grupta YDYB süresi ve MV süresi ROP gelişmemiş prematüre gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ROP gelişimi olan grupta YDYB süresi ve MV süresi ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi gereksinimi olan grupta YDYB süresi ve MV süresi tedavi gereksinimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. DH $\leq$ 32 hafta olan grupta YDYB süresi ve MV süresi DH $\geq$ 33 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Zon I-II yerleşimli olan grupta YDYB süresi ve MV süresi Zon III yerleşimli olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde de çalışmamızla uyumlu olarak Allegaert ve ark. (77) solunum belirteçlerinin tedavi gerektiren ROP gelişimi için güçlü risk faktörleri olduğunu ve solunum desteği süresinin de en güçlü risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Uğurlu ve ark (78) ROP açısından taranan 729 bebekle yaptıkları lojistik regresyon analizi sonucunda; YDYB süresinin ROP için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda ROP gelişmemiş prematüre grupta 5. dakika APGAR skoru diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi gereksinimi olmayan grupta 5. dakika APGAR skoru tedavi gereksinimi olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. DH $\geq$ 33 hafta olan grupta 5. dakika APGAR skoru DH $\leq$ 32 hafta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Zon III yerleşimli olan grupta 5. dakika APGAR skoru Zon I-II yerleşimli olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızla uyumlu olarak Marinov ve ark. (79) APGAR skorunun 5. dakikada 6 veya daha düşük olmasının; ROP'un tedavi gerektiren evrelere ilerlemesi açısından anlamlı ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Tedavi almış ROP tanılı grupta sepsis, BPD ve NEK oranları diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti. ROP gelişimi olan grupta sepsis, BPD, PDA oranları ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavi gereksinimi olan grupta sepsis, BPD, NEK oranları tedavi gereksinimi olmayan

gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. $DH \leq 32$ hafta olan grupta sepsis, BPD ve NEK oranları $DH \geq 33$ hafta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Zon I-II yerleşimli olan grupta sepsis ve BPD oranları Zon III yerleşimli olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde BPD ile ilgili Podraza ve ark. (79) yaptıkları çalışmada; ROP'un en ağır evrelerinin BPD'li çocuklarda meydana geldiğini belirtmiştir. Holmström ve ark. (80) BPD'nin ROP'tan önce gelişmesi ve ROP için bir risk faktörü olması nedeniyle; ROP'un şiddetini arttırdığı ve aynı zamanda bu hastalığın gelişimi için öngörücü bir faktör olabileceği sonucuna varmıştır. Bu yazarlar her iki hastalığın aynı anda ortaya çıkma nedeninin oksijen ve steroid tedavisi ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızla uyumlu olarak Hindistan'da ROP tarama kriterleri üzerine yapılan çalışmada Goyal ve ark. (81) septiseminin ROP için önemli bir risk faktörü olduğunu ve tedavi gerektiren ROP'ta daha fazla görüldüğünü belirtmiştir. NEK'in cerrahi zamanlaması üzerine yapılan çalışmada Fundora ve ark. (82) ROP tanısı ve tedavi gerektiren ROP riskinin NEK olan vakalarda, özellikle de erken cerrahi gerektiren vakalarda daha yüksek olduğunu bulmuştur.

İVB uygulanmış hastalarda sepsis, BPD ve NEK oranları LFK uygulanmış hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti. LFK uygulanmış hastalarda ise PDA oranı İVB uygulanmış hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti. Kunzmann ve ark. (83) İVB enjeksiyonu sonrası NEK gelişen hastanın vaka sunumunda; enjeksiyon sonrası serum VEGF konsantrasyonlarının büyük ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir. İVB uygulaması ile iskemik bağırsak hasarı gelişimi arasında bir ilişkinin mümkün görüldüğünü ancak tek bir hastaya dayanarak bu nedensel ilişkiyi kurmanın spekülasyon olacağını da belirtmişlerdir. Quiroz-Mercado ve ark. (84) hem primer hem de kurtarma tedavisi için İVB ile tedavi edilen ROP'lu 18 gözle yaptıkları ve 5 yıllık takip süresine sahip seride; bugüne kadar ciddi bir yan etki görülmediğini bildirdiler. Çalışmamızdaki İVB grubunda daha yüksek bulunan sepsis, BPD ve NEK oranlarının, bu patolojilerin ne zaman geliştiğine bakılmadığı için İVB ile ilişkili olup olmadığıyla ilgili kesin yorum yapamamaktayız. Ovali ve ark. (85) BPD'li ROP olgularında İVB tedavisi sonrası oksijen ihtiyacında azalma olduğunu saptamışlardır. Ayrıca ROP ve BPD arasında anormal vaskülojenезle ilişkili patojenik bir korelasyon olduğunu ve İVB'nin sistemik yan etkilerinin tahmin edildiği gibi olumsuz olmayabileceğini de bildirmişlerdir.

Çalışmamızda DGTT-II'den geçen ve kalan hastalar arasında cinsiyet dağılımı, DH, DA, SE, CCT, ACD, AL ortalamaları, zon, tedavi gereksinimi, tedavi türü, tedavi haftası, amonyak, laktat, ALP, LDH, Na, Fe, DBK, homosistein, TSH, sT4, B12, folat, 25-OH-D, WBC, Hb, Plt değerleri, YDYB süresi, MV ihtiyacı, MV süresi, 5. dakika APGAR skoru, yenidoğan trombositopeni oranları, sepsis, PDA, BPD, NEK, İKH oranları ve ROP gelişimi anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda DGTT-II'den geçen hastalarda testten kalan hastalara göre anlamlı olarak K değeri daha yüksek, ferritin değeri daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda herhangi bir grup karşılaştırmasında, ROP gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında, tedavi gereksinimi olan ve olmayan gruplar arasında, DH ≤ 32 hafta ve DH ≥ 33 hafta olan gruplar arasında, Zon I-II yerleşimli ve Zon III yerleşimli olan gruplar arasında DGTT-II sonucu, alt testlerin ortalamasıyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KS Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, İM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, Dil Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, KM Gelişim sonucuyla test esnasındaki yaş arasındaki fark, anne ve baba eğitim düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir. Çevik ve ark. (86) nörogelişim üzerine DGTT-II ile yaptıkları çalışmada; İVB ile tedavi edilen 19 bebeğin 17'sinde normal nörolojik gelişim gözlemiş, kalan 2 bebekte ise sadece KM gecikme tespit etmiştir. Quiroz-Mercado ve ark. (84) hem primer hem de kurtarma tedavisi için İVB ile tedavi edilen ROP'lu 18 gözle yaptıkları ve 5 yıllık takip süresine sahip seride; DGTT-II ile bir hasta dışında tüm hastaların yaşlarına uygun gelişim gösterdiğini bulmuşlardır. Martinez-Garcia ve ark. (87) Bayley Skalasıyla yaptıkları nörogelişim çalışmasında ROP nedeniyle İVB tedavisi uygulanan hastaların çoğunlukla normal nörogelişimsel puanlar aldıklarını bildirmiştir. Yine Bayley Skalasının kullanıldığı Diggikar ve ark.'nın (88) çalışmasında; ROP tanısı ve İVB tedavisinin olumsuz nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğunu belirtilmiştir. Ancak yazarlar sonuçların kanıt kesinliğinin çok düşük olduğunu da belirtmişlerdir. Tsai ve ark. (3) ROP hastalarında İVB tedavisi sonrasında nörogelişimsel gerilik riskinin artmadığını, Bayley Skalası skorlarının İVB ve kontrol gruplarında motor performanstaki küçük bir fark dışında benzer olduğunu belirtmişlerdir. Daha yüksek kalitede kanıt sağlamak için randomize araştırmalar yapılmasını önermişlerdir. Chiang ve ark. (89) toplam 2090 hastayla

Bayley Skalası kullanarak yaptıkları çalışmada ROP için İVB tedavisinin prematüre bebeklerde olumsuz nörogelişim ile ilişkili olmadığını, LFK tedavisinde kullanılan genel anestezi veya sedasyonun da nörogelişimsel sonuçlar üzerinde anlamlı etkisinin olup olmadığını belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Baiad ve ark. (90) çalışmalarının 11 karşılaştırmalı çalışmadan 1.231 hastanın dahil edildiği, nörogelişimsel sonuçlara ilişkin en büyük meta-analiz olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmalarında; ROP tedavisinde İVB monoterapisi LFK ile karşılaştırıldığında, İVB ile ağır nörogelişimsel gerilik ve serebral palsi için marjinal bir artış olduğunu ancak orta şiddette nörogelişimsel gerilik ve işitme bozukluğu riskinde çok az fark olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda prematüritenin sonuçlara etkisini azaltmak amacıyla hasta seçimimizi nörolojik açıdan daha hafif klinikli olan grupla sınırladık. Buna rağmen anlamlı fark oluşturmada bazı vakalarımızda gözlenen nörogelişimsel gecikmenin, anti-VEGF ilaçların sistemik etkisinden ziyade prematüritenin kendisine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Wallace ve ark. (91) çok merkezli, faz 1 doz azaltma çalışma grubunda; bir göze en yüksek 0,25 mg, en düşük 0,002 mg İVB uygulandığını ve İVB dozu ile 2 yıllık Bayley Skalası skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Fang ve ark. (92) toplam 6 literatür verisini dahil ettikleri meta-analizlerinde Bayley Skalası skorlarının; şiddetli ROP grubunda şiddetli olmayan ROP grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu ve ROP tanılı grupta da ROP tanılı olmayan gruba göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgularıyla ROP'un özellikle şiddetli olgularında motor, dil ve bilişsel özellikleri geciktirebileceğini belirtmişlerdir. Karmouta ve ark. (93) 706 vakayı dahil ettikleri, çok merkezli çalışmalarında; LFK veya İVB tedavisi alan ROP tanılı grubun, tedavi gerektirmeyen ROP tanılı grupla karşılaştırıldığında daha düşük Bayley Skalası skorlarının olduğunu bulmuşlardır. Ancak çok değişkenli modelde, uygulanan tedavi türünün (İVB/LFK) hiçbir Bayley Skalası alanında daha kötü nörogelişimsel sonuçla ilişkili olmadığını da belirtmişlerdir. Bu çalışma sonucunda İVB tedavisinin nörogelişimsel güvenliği de ifade edilmektedir.

Rubio-Codina ve ark. (94) yaşları 6-42 ay olan 1.311 çocukla yaptıkları çalışmada, Bayley Skalası en yüksek etkinliğe sahip test olarak bulunmuştur. DGTT-

II ise en uygulanabilir ve etkin kısa test olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda DGTT-II'nin seçilme nedenleri; güvenilir ve geçerliliği bilinen bir tarama testi oluşu, testin 5–10 dakika gibi kısa bir sürede uygulanabilmesi, öğrenilme ve uygulanmasının kolaylığı, ülkemizde alanında en sık uygulanan test olması ve daha önce Türk toplumuna uyarlanmış ve standardize edilmiş bir test olmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birincisi; prematüritenin etkisini minimize etmek amacıyla ileri düzey hipoksiye maruziyeti olmayan ve nörolojik açıdan daha hafif klinikli olan hastaları çalışmaya dahil etmektir. Çalışma, daha ağır klinik bulguları olan hastalar ile tekrarlanarak, sonuçlar bu temelde karşılaştırılabilir. İkinci kısıtlılık; A vitamini düzeyinin çalışmaya dahil edilememesi idi. Çalışma nörogelişim üzerine etkilerini göstermek amacıyla A vitamini düzeyi de dahil edilerek tekrarlanabilir. Çalışmamızda nörogelişimin değerlendirilmesi; güvenilir ve geçerliliği bilinen, kısa bir sürede uygulanabilen, öğrenilme ve uygulanması kolay olan, ülkemizde alanında en sık uygulanan ve daha önce Türk toplumuna uyarlanmış ve standardize edilmiş olan DGTT-II ile yapıldı. Ancak çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı; DGTT-II yerine 419 madde ile daha kapsamlı bir değerlendirme sağlayan Bayley Skalasının kullanılmamış olmasıdır. Bayley Skalası seçilmemesinin nedenleri; uygulamasının 1 saat kadar uzun bir süre gerektirmesi, pahalı bir tetkik olması, uygulayıcı eğitiminin yaygın olmaması, sadece 1-42 ay yaş aralığına uygulanabilmesiydi. Uygun yaş aralığı olan hastalarda çalışma Bayley Skalası ile tekrarlanarak sonuçlar karşılaştırılabilir. Bir diğer kısıtlılık; sadece uyum sağlayabilen hastalardan Snellen eşelinde EİDGK ve CCT, ACD, AL gibi biyometrik ölçümler alınabilmesiydi. Hastaların tetkik edilecekleri sabit bir yaş belirlenip tüm tetkiklerin uygulanması sağlanarak daha detaylı bilgi edinilebilirdi. Aynı şekilde çalışmamızda kan örnekleri nörogelişimsel testin yapıldığı zaman alınmış olduğu için, bakılan düzeyler ROP'un aktif olduğu dönemi göstermemektedir. Bu nedenle kan örneklerinin de aktif ROP hastalığı esnasında alınarak çalışmanın tekrarlanabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki sepsis, BPD, PDA, NEK , İKH gibi patolojilerin tedavi öncesinde mi yoksa sonrasında mı geliştiğine bakılmadığı için tedaviyle olan ilişkisiyle ilgili kesin yorum yapamamaktayız. Bu patolojilerin daha detaylı incelendiği bir çalışma dizaynında daha güvenilir sonuçlar elde edileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak ROP tanısı ve tedavisinin nörogelişim üzerindeki etkilerini analiz etmeyi amaçladığımız çalışmamızda; ROP gelişmiş grupta APGAR skorunun daha düşük olduğunu, tedavi gereksinimi olması halinde skorun daha da düşük olduğunu, ROP tedavisi gereken grupta sepsis, BPD, NEK tanılarının daha yüksek olduğunu, hem ROP tanısının hem de tedavi ihtiyacının YDYB süresi ve MV süresini anlamlı olarak arttırdığını, ancak ROP tanısı ve tedavisinin DGTT-II ve alt testlerin sonuçlarında anlamlı bir farklılık oluşturmadığını bulduk.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızın amacı İVB ya da LFK tedavisi almış ROP tanılı hastalarda nörogelişimsel sonuçların (hastaların dil, motor ve bilişsel performansı) DGTT-II testi aracılığıyla ROP tanısıyla tedavi almış grupta, spontan regrese ROP öyküsü olan grupta ve ROP gelişimi gözlenmemiş prematüre hastalarda karşılaştırmalı olarak değerlendirilerek ROP tanısı ve tedavisinin nörogelişim üzerindeki etkilerini analiz etmek amaçlanmış olup aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

1. ROP gelişimi olan grupta SE ortalamasının ROP gelişimi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.
2. Gruplar arasında CCT, ACD ve AL ortalamalarında anlamlı farklılık olmadığı bulundu.
3. $DH \geq 33$ hafta olan grupta evre ve tedavi gereksiniminin $DH \leq 32$ hafta olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.
4. Herhangi bir grup karşılaştırmasında amonyak, homosistein, sT4, B12, 25-OH-D, WBC, Hb değerlerinde anlamlı fark bulunamadı.
5. Tedavi gereksinimi olan grupta, tedavi gereksinimi olmayan gruptan anlamlı olarak laktat değeri daha yüksek, folat değeri daha düşük bulundu.
6. YDYB süresi ve MV süresinin anlamlı olarak sırasıyla tedavi almış ROP tanılı grupta en yüksek, ardından tedavi almamış ROP tanılı grupta ve en düşük ROP gelişmemiş prematüre grupta olduğu bulundu.
7. ROP gelişmemiş prematüre grupta 5. dakika APGAR skoru diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
8. Tedavi gereksinimi olmayan grupta 5. dakika APGAR skoru tedavi gereksinimi olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
9. Tedavi almış ROP tanılı grupta sepsis, BPD ve NEK oranlarının diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.
10. Çalışmamızda herhangi bir grup karşılaştırmasında, DGTT-II ve alt testlerin sonuçlarında anlamlı farklılık görülmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Sabri K, Ells AL, Lee EY, Dutta S, Vinekar A. Retinopathy of Prematurity: A Global Perspective and Recent Developments. Vol. 150, Pediatrics. NLM (Medline); 2022.
2. Molinari A, Weaver D, Jalali S. UNDERSTANDING ROP. Vol. 30, COMMUNITY EYE HEALTH JOURNAL | VOLUME. 2017.
3. Tsai CY, Yeh PT, Tsao PN, Chung YCE, Chang YS, Lai TT. Neurodevelopmental Outcomes after Bevacizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. Ophthalmology [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Aug 9];128(6):877–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212122/>
4. Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C, et al. Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2024 Jan 6];153(2):327–333.e1. Available from: <http://www.ajo.com/article/S0002939411005824/fulltext>
5. Bales TR, Lopez MJ, Clark J. Embryology, Eye. StatPearls [Internet]. 2023 Mar 27 [cited 2023 Oct 19]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538480/>
6. Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease. Vol. 63, Progress in Retinal and Eye Research. Elsevier Ltd; 2018. p. 1–19.
7. Nguyen KH, Patel BC, Tadi P. Anatomy, Head and Neck: Eye Retina. StatPearls [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2023 Oct 19]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542332/>
8. Ding SLS, Kumar S, Mok PL. Cellular reparative mechanisms of mesenchymal stem cells for retinal diseases. Int J Mol Sci. 2017 Aug 1;18(8).
9. Saint-Geniez M, D'Amore PA. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. Int J Dev Biol [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2023 Oct 26];48(8–9):1045–58. Available from: <https://ijdb.ehu.eus/article/041895ms>
10. Zhu M, Madigan MC, Van Driel D, Maslim J, Billson FA, Provis JM, et al. The Human Hyaloid System: Cell Death and Vascular Regression. Exp Eye Res. 2000 Jun 1;70(6):767–76.
11. Fruttiger M. Development of the retinal vasculature. Angiogenesis [Internet]. 2007 Jun 24 [cited 2023 Oct 26];10(2):77–88. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10456-007-9065-1>
12. Gariano RF. Cellular mechanisms in retinal vascular development. Prog Retin Eye Res. 2003 May 1;22(3):295–306.
13. Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease. Nature 2005 438:7070 [Internet]. 2005 Dec 14 [cited 2023 Oct 26];438(7070):960–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature04482>
14. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res. 2010 Mar 1;29(2):144–68.

15. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye* 2008 22:10 [Internet]. 2008 Feb 29 [cited 2023 Oct 26];22(10):1214–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/eye200821>
16. Bezman LB, Tiutiuca C, Totolici G, Carneciu N, Bujoreanu FC, Ciortea DA, et al. Latest Trends in Retinopathy of Prematurity: Research on Risk Factors, Diagnostic Methods and Therapies. *Int J Gen Med* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 26];16:937. Available from: [/pmc/articles/PMC10024537/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10024537/)
17. Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT, Smith BT. Retinopathy of Prematurity: The Life of a Lifetime Disease. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan 1;141(1):167–74.
18. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O’Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *The Lancet*. 1997 Jul 5;350(9070):12–4.
19. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008 Feb 1;84(2):77–82.
20. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases—Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* [Internet]. 1942 [cited 2023 Oct 26];40:262. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1315050/>
21. Bedrossian RH, Carmichael P, Ritter J. Retinopathy of Prematurity (Retrolental Fibroplasia) and Oxygen: Part I. Clinical Study: Part II. Further Observations on the Disease. *Am J Ophthalmol*. 1954 Jan 1;37(1):78–86.
22. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Dec 6];84(12):930–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-017-2404-3>
23. The changing scenario of retinopathy of prematurity in middle and low income countries: Unique solutions for unique problems. 2019 [cited 2024 Jan 12]; Available from: <http://www.ijo.in>
24. Kocur I, Kuchynka P, Rodný S, Baráková D, Schwartz EC. Causes of severe visual impairment and blindness in children attending schools for the visually handicapped in the Czech Republic. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Oct 26];85(10):1149. Available from: [/pmc/articles/PMC1723742/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC1723742/)
25. Muñoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2002 [cited 2023 Oct 26];86(5):498. Available from: [/pmc/articles/PMC1771132/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC1771132/)
26. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *The Lancet* [Internet]. 2012 Jun 9 [cited 2023 Dec 6];379(9832):2162–72. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673612608204/fulltext>
27. Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Dec 6];102(9):853–7. Available from: <https://adc.bmj.com/content/102/9/853>

28. Gilbert C, Malik ANJ, Nahar N, Das SK, Visser L, Sitati S, et al. Epidemiology of ROP update – Africa is the new frontier. *Semin Perinatol*. 2019 Oct 1;43(6):317–22.
29. Lee ACC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Dec 6];1(1):e26. Available from: /pmc/articles/PMC4221634/
30. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* [Internet]. 2013 [cited 2023 Dec 6];131(1):189–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23277315/>
31. Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K, Aydinoglu-Candan O, Sahinoglu-Keskek N, Demirel A, et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Dec 6];97(1):15–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23125061/>
32. Mathew MRK, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies? *Eye (Lond)* [Internet]. 2002 [cited 2023 Dec 6];16(5):538–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12194065/>
33. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Dec 6];63(5):618. Available from: /pmc/articles/PMC6089661/
34. Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1977 [cited 2023 Dec 9];84(5):636–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/563174/>
35. Chen J, Smith LEH. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 Dec 9];10(2):133–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17332988/>
36. Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Dec 9];65(5):625–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dmcn.15468>
37. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1954 [cited 2024 Jan 11];38(7):397–432. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13172417/>
38. Chan-Ling T, Gock B, ve JSA oftalmoloji, 1995 undefined. Oksijenin vazoforatif hücre bölünmesi üzerindeki etkisi. “Fizyolojik hipoksinin” normal retinal vaskülojenez için uyarıcı olduğuna dair kanıt. *iovs.arvojournals.org*T Chan-Ling , B Gock, J StoneAraştırmacı oftalmoloji ve görsel bilim, 1995 • *iovs.arvojournals.org* [Internet]. [cited 2023 Dec 9]; Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2161299>
39. Elizabeth Hartnett M. Discovering Mechanisms in the Changing and Diverse Pathology of Retinopathy of Prematurity: The Weisenfeld Award Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Dec 9];60(5):1286–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30933256/>

40. Kretzer FL, Mehta RS, Johnson AT, Hunter DG, Brown ES, Hittner HM. Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells. *Nature* 1984 309:5971 [Internet]. 1984 [cited 2024 Jan 11];309(5971):793–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/309793a0>
41. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan R V., Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021 Oct 1;128(10):e51–68.
42. Prematurity TC for the C of R of. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:1130–4.
43. Gallagher K, Moseley MJ, Tandon A, Watson MP, Cocker KD, Fielder AR. Nasotemporal asymmetry of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2003 Nov [cited 2023 Dec 10];121(11):1563–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14609912/>
44. Vander JF, Handa J, McNamara JA, Trese M, Spencer R, Repka MX, et al. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial. *Ophthalmology* [Internet]. 1997 [cited 2023 Dec 10];104(11):1731–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9373099/>
45. Quinn GE. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2023 Dec 10];123(7):991–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009843/>
46. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1988 [cited 2023 Dec 10];106(4):471–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2895630/>
47. Good W V., Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2023 Dec 10];121(12):1684–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14662586/>
48. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Feb 2 [cited 2023 Dec 6];364(7):603. Available from: </pmc/articles/PMC3119530/>
49. Smith LEH. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2008 [cited 2023 Dec 10];49(12):5177–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708611/>
50. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 Dec 10];245(11):1727–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690897/>
51. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Oct 26 [cited 2023 Dec

- 10];394(10208):1551–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522845/>
52. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease. *Eye (Lond)* [Internet]. 2003 [cited 2023 Dec 10];17(2):183–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12640404/>
 53. Hubbard GB, Cherwick DH, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2004 Dec 1;111(12):2274–2277.e1.
 54. Dammann O, Leviton A. Inflammation, brain damage and visual dysfunction in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2006 Oct [cited 2024 Jan 11];11(5):363–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16581321/>
 55. Morken TS, Dammann O, Skranes J, Austeng D. Retinopathy of prematurity, visual and neurodevelopmental outcome, and imaging of the central nervous system. *Semin Perinatol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jan 11];43(6):381–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174874/>
 56. Mishkin M, Ungerleider LG, Macko KA. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends Neurosci* [Internet]. 1983 Jan 1 [cited 2024 Jan 12];6(C):414–7. Available from: <http://www.cell.com/article/016622368390190X/fulltext>
 57. Ingvaldsen SH, Morken TS, Austeng D, Dammann O. Visuopathy of prematurity: is retinopathy just the tip of the iceberg? *Pediatr Res* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Jan 11];91(5):1043. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35122817/>
 58. Leung MPS, Thompson B, Black J, Dai S, Alsweiler JM. The effects of preterm birth on visual development. *Clin Exp Optom* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jan 11];101(1):4–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868651/>
 59. Pel JJM, Dudink J, Vonk M, Plaisier A, Reiss IKM, van der Steen J. Early identification of cerebral visual impairments in infants born extremely preterm. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Jan 11];58(10):1030–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061277/>
 60. Santos A, Duret M, Mancini J, Gire C, Deruelle C. Preterm birth affects dorsal-stream functioning even after age 6. *Brain Cogn* [Internet]. 2009 Apr [cited 2024 Jan 11];69(3):490–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19081169/>
 61. Kliegman RM, St. Geme III JW, Stanton BF, Schor NF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Behrman RE, editor. Elsevier; 2016.
 62. Yalaz K, Epir S. *Denver Gelişimsel Tarama Testi El Kitabı - Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu*. Ankara: Meteksan Matbaası; 1982.
 63. Yalaz K. *Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi*. Ankara: Pelikan Yayınevi; 2015.
 64. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*. 1992;89(1):91–7.

65. Anlar B, Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testi - Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu. Ankara: Meteksan Matbaası; 1995. 1–43 p.
66. Medeni Z, Karasalihoğlu S, Bozdereli H, Yardım T, Saltık A. Antenatal ve Yenidoğan Dönemi Patolojileri Olan Süt Çocuklarının İzlenmesinde ' "Denver Gelişimsel Tarama Testi"'nin Yeri. *Balkan Med J*. 1988;2.
67. Yau GSK, Lee JWY, Tam VTY, Yip S, Cheng E, Liu CCL, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in multiple gestations: a Chinese population study. *Medicine* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Dec 30];94(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950699/>
68. Holmström GE, Larsson EK. Development of Spherical Equivalent Refraction in Prematurely Born Children During the First 10 Years of Life: A Population-Based Study. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2024 Jan 2];123(10):1404–11. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/417295>
69. Chen TC, Tsai TH, Shih YF, Yeh PT, Yang CH, Hu FC, et al. Long-term evaluation of refractive status and optical components in eyes of children born prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Jan 2];51(12):6140–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20688740/>
70. Gunay M, Sekeroglu MA, Bardak H, Celik G, Esenulku CM, Hekimoglu E, et al. Evaluation of Refractive Errors and Ocular Biometric Outcomes after Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *Strabismus* [Internet]. 2016 Apr 2 [cited 2024 Jan 2];24(2):84–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09273972.2016.1159232>
71. Kong Q, Ming WK, Mi XS. Original research: Refractive outcomes after intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Feb 10 [cited 2024 Jan 2];11(2):42384. Available from: </pmc/articles/PMC7878142/>
72. Yang J, Wang Q, Li C, Wu Q, Ma P, Xin W. The Development of Ocular Biometric Parameters in Premature Infants without Retinopathy of Prematurity. *Curr Eye Res* [Internet]. 2021 May 4 [cited 2024 Jan 2];46(5):746–50. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02713683.2020.1830116>
73. Jefferies AL, Hilliard RI, Peliowski-Davidovich A, Sorokan ST, Whyte HEA, Whyte RK. Retinopathy of prematurity: Recommendations for screening. *Paediatr Child Health* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jan 2];15(10):667. Available from: </pmc/articles/PMC3006218/>
74. Sarici AM, Yetik H, Akar S, Arvas S. The Association between Serum Homocysteine Levels and Retinopathy of Prematurity. <http://dx.doi.org/10.1177/030006051204000532> [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2024 Jan 3];40(5):1912–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/030006051204000532>
75. Tuten A, Dincer E, Topcuoglu S, Sancak S, Akar S, Hakyemez Toptan H, et al. Serum lactate levels and perfusion index: are these prognostic factors on mortality and morbidity in very low-birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017 May 3 [cited 2024 Jan 3];30(9):1092–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27364570/>

76. Çelik FÇ, Aygün C, Gülten S, Bedir A, Çetinoğlu E, Küçüködük Ş, et al. Assessment of different folic acid supplementation doses for low-birth-weight infants. 2016 [cited 2024 Jan 3]; Available from: www.turkpediatricsivi.com
77. Allegaert K, De Coen K, Devlieger H. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2004 Feb [cited 2024 Jan 3];88(2):239–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14736783/>
78. Ugurlu A. Frequency of retinopathy of prematurity (ROP) in infants screened for ROP: two years follow-up results of a single center in Turkey. *Biomedicine (Taipei)* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 3];11(3):38. Available from: [/pmc/articles/PMC8823495/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34823495/)
79. Marinov VG, Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Krasteva MB. The 5-minute Apgar Score as a Prognostic Factor for Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. *Folia Med (Plovdiv)* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jan 3];59(1):78–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28384113/>
80. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 1998 [cited 2024 Jan 3];76(2):204–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9591954/>
81. Goyal A, Giridhar A, Gopalakrishnan M, Thachil T. Neonatal Intensive Care Unit-based screening program for retinopathy of prematurity and its treatment in an Indian population. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Jan 3];67(6):828. Available from: [/pmc/articles/PMC6552612/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252612/)
82. Fundora JB, Binenbaum G, Tomlinson L, Yu Y, Ying GS, Maheshwari A, et al. Association of Surgical Necrotizing Enterocolitis and Its Timing with Retinopathy of Prematurity. *Am J Perinatol* [Internet]. 2023 Oct 26 [cited 2024 Jan 3];40(11):1178–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34344041/>
83. Kunzmann S, Ngyuen T, Stahl A, Walz JM, Nentwich MM, Speer CP, et al. Necrotizing enterocolitis after intravitreal bevacizumab in an infant with Incontinentia Pigmenti – a case report. *BMC Pediatr* [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2024 Jan 11];19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6792241/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31792241/)
84. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RVP. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* [Internet]. 2008 Mar [cited 2024 Jan 11];28(3 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18317339/>
85. Ovali F, Yetik H, Tuten A, Topcuoglu S, Gunay M. Effects of intravitreal anti-VEGF therapy on the clinical course of Bronchopulmonary Dysplasia. *Iran J Pediatr*. 2016 Dec 1;26(6).
86. Cevik SG, Cevik MT, Perente I. Ocular and Systemic Results of Intravitreal Bevacizumab Injection in Retinopathy of Prematurity Treatment. *Beyoglu Eye Journal* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 3];5(2):73. Available from: [/pmc/articles/PMC8784485/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3284485/)
87. Martínez-García SM, Hernández-Da Mota SE, Rubio-Rangel A, Rojas-Flores I, Vieyra-López ME, Martínez-Castellanos MA, et al. [Neurodevelopment in patients with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab.

- Case series]. *Cir Cir* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 3];85(6):478–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110900/>
88. Diggikar S, Gurumoorthy P, Trif P, Mudura D, Nagesh NK, Galis R, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 11];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37009271/>
 89. Chiang MC, Chen YT, Kang EYC, Chen KJ, Wang NK, Liu L, et al. Neurodevelopmental Outcomes for Retinopathy of Prematurity: A Taiwan Premature Infant Follow-up Network Database Study. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jan 11];247:170–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36343698/>
 90. Baiad AA, Kherani IZ, Popovic MM, Katsnelson G, Muni RH, Mireskandari K, et al. A Meta-Analysis of Neurodevelopmental Outcomes following Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Neonatology* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jan 11];120(5):577–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37487481/>
 91. Wallace DK, Hercinovic A, Freedman SF, Crouch ER, Bhatt AR, Hartnett ME, et al. Ocular and developmental outcomes of a dosing study of bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jan 14];27(1):10.e1-10.e8. Available from: <http://www.jaapos.org/article/S1091853123000113/fulltext>
 92. Fang L, Wang C, Yang Y, Feng J, Chen F. A meta-analysis of adverse effects of retinopathy of prematurity on neurodevelopment in preterm infants. *Medicine* [Internet]. 2023 Dec 12 [cited 2024 Jan 14];102(50):E36557. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37487481/>
 93. Karmouta R, Strawbridge JC, Langston S, Altendahl M, Khitri M, Chu A, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Infants Screened for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2023 Dec 21 [cited 2024 Jan 14];141(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37883103/>
 94. Rubio-Codina M, Grantham-McGregor S. Predictive validity in middle childhood of short tests of early childhood development used in large scale studies compared to the Bayley-III, the Family Care Indicators, height-for-age, and stunting: A longitudinal study in Bogota, Colombia. *PLoS One* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Jan 11];15(4):e0231317. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0231317>

