

T.C. Sağlık Bakanlığı

Kamu Hastaneler Kurumu

İstanbul İli (Fatih) Kamu Hastaneler Birliği Suleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları

Eęitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği

Klinik Őefi: Doę.Dr.Nedim Samancı

**PREMATÜRE BEBEKLERDE
PREMATÜRE RETİNOPATİSİ VE
İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Fatih VAROL

Tez Danışmanları:

Uz.Dr.Serdar Cömert

Doę.Dr.Nedim Samancı

İstanbul 2013

ÖNSÖZ

Hastanemiz başhekimi Op.Dr.A.İbrahim Ulusoy'a,

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm, eğitimimde emeği geçen Hastanemiz eski başhekimi Op.Dr.Celal Yola'ya,

Asistanlığım süresince eğitimimde bana büyük katkıları olan, hoşgörü ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Nedim SAMANCI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlık döneminde her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan Neonatalog Dr. Serdar Cömert'e,

Asistanlığımın uzun bir döneminde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana pediatriyi ve neonatolojiyi sevdiren değerli hocam Doç. Dr Tutku Özdoğan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince sıcak ve dostça bir çalışma ortamı paylaştığım, her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm, eğitimimde emeği geçen Uzm.Dr.Zehra Taner Zincirli'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte olduğum değerli uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği hemşirelerine, klinik personeline,

Asistanlığım süresince bana büyük destek olan anneme, babama, tezimin hazırlığında yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Sinem Buldurucu'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
TABLolar, ŞEKİLLER DİZİNİ.....	4
KISALTMALAR DİZİNİ.....	5
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER	8
A. Prematüre Retinopatisinin Tarihçesi	8
B. Epidemiyoloji	9
C. Retinal Vasküler Gelişim	10
D. PR Risk faktörleri	11
E. Patofizyoloji	15
F. Klinik tanımlama ve sınıflandırma	18
G. Tanı ve tarama	24
H. Tedavi	27
İ. PR önleme stratejilerinde yenilikler	32
MATERYAL VE METOD.....	33
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	51
SONUÇLAR	59
ÖZET	61
İNGİLİZCE ÖZET	62
KAYNAKLAR.....	63

TABLolar DİZİNİ:

Tablo 1: Gestasyon yaşına göre ilk retinopati muayene zamanı

Tablo 2: Prematüre bebeklerde ROP görülme oranları ve tedavi oranları

Tablo 3: Natal faktörler ve yatış süresi ile ROP ilişkisi

Tablo 4: Cinsiyet,gestasyon yaşı,doğum tartısı,boy,baş çevresi ile ROP ilişkisi

Tablo 5: Tartı alımı ile ROP ilişkisi

Tablo 6:Enteral beslenme ile ROP ilişkisi

Tablo 7: Prenatal faktörler ile ROP ilişkisi

Tablo 8: Maternal risk faktörleri ile ROP ilişkisi

Tablo 9: Kateter,transfüzyon,fototerapi ile ROP ilişkisi

Tablo 10: Mekanik Ventilasyon ile ROP ilişkisi

Tablo 11: Postnatal risk faktörleri ile ROP ilişkisi

Tablo 12: Kan gazı ile ROP ilişkisi

Tablo 13: Asfiksi ve doğumsal müdahale ROP ilişkisi

Tablo 14: Sürfaktan,RDS,BPD,steroid kullanımı ROP ilişkisi

Tablo 15: Lojistik regresyon analizi

KISALTMALAR

CRYO-ROP: Cryotherapy Retinopathy of Prematurity

ET-ROP: Early Treatment of Retinopathy of Prematurity

ICROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity

IGF: Insulin Like Growth Factor

LFK: Lazer fotokoagülasyon

LIGHT-ROP: Light Reduction in Retinopathy of Prematurity

PR: Prematüre retinopatisi

STOP-ROP: Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

SGA: Gestasyon yaşına göre düşük tartı

DDA: Düşük doğum ağırlığı

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlığı

RDS: Respiratuar Distress Sendromu

PDA: Patent duktus arteriosus

TTN: Yenidoğanın geçici taşipnesi

PaO₂: Arteriyel oksijen basıncı

PCO₂: Arteriyel karbondioksit basıncı

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

PPH: Persistan pulmoner hipertansiyon

FiO₂: Fraksiyone inspire esilen oksijen konsantrasyonu

PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basıncı

SIMV: Senkronize intermittan zorunlu ventilasyon

NO: Nitrik oksit

BPD: Bronkopulmoner displazi

İVK: İntraventriküler kanama

NEK: Nekrotizan Enterokolit

ROP: Prematüre retinopatisi

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi



GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre retinopatisi (ROP) düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır(1). Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin en dramatik problemlerinden birisi olan PR potansiyel olarak kalıcı görme kaybı ve körlüğe neden olabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Prematüre retinopatisi, tüm dünyada çocukluk çağının önlenebilir görme kaybı ve körlük yapan nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Ancak önemli bir özelliği uygun ve zamanında gerçekleştirilen tarama ve tedavi programları ile önlenebilir ve tedavi edilebilir olmasıdır(2).

Prematüre retinopatisinin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. ABD’de her yıl 1250 gr altında ortalama 15 000 prematüre bebek doğmakta bunların ortalama 10 000’de retinopati gelişmektedir. Bu bebeklerin %7-10’u tedavi gerektirmekte ancak %2,5-4’ü tedaviye rağmen körlükle sonuçlanmaktadır(3). ROP sıklığı toplumların gelişmişlik durumu ve yenidoğan bakımındaki kalite düzeylerinden de etkilenmektedir. Son on yılda prematüre retinopatisi sıklığı gelişmiş ülkelerde azalma göstermiştir. Bu ülkelerde neredeyse sadece doğum ağırlığı 1000 gr’ın altında olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise hastalığın görülme sıklığının artmakta olduğu ve daha matür yenidoğanlarda da ciddi prematüre retinopatisi görülebildiğinin bildirilmesi PR’nin önleme, tanı ve tedavi yönetiminin önemini kesin biçimde göstermektedir(2).

Yapılan pek çok çalışmada prematüre retinopatisi oluşumuyla ilişkili çok sayıda risk faktörü ortaya konulmuştur. Bunlar arasında hipoksi, intraventriküler kanama, apne, sepsis, hiperkarbi, asidoz, bronkopulmoner displazi ve kan transfüzyonu sayılabilir. Ancak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı kanıtlanmış ve en önemli risk faktörleridir. 1500 gr’ın altındaki bebeklerde ROP %25-35 oranında görülürken, 1000 gr’ın altında sıklık %80’lere ulaşmaktadır. Oksijen tedavisi ROP gelişimde etkili olan bir diğer önemli risk faktörüdür. ROP şiddeti ile oksijen tedavisinin süresi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (4). Bir başka çalışmada doğum ağırlığı, maternal preeklampsi, pulmoner hemoraji, ventilasyon süresi ve devamlı pozitif basınçlı ventilasyon, eşik ROP gelişimi için esas risk faktörleri olarak bildirilmiştir(5). Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde, daha matür yenidoğanlarda tedavi gerektiren şiddetli ROP meydana gelebildiği de unutulmamalıdır. Bu da ROP

gelişiminde doğum ağırlığı ve gebelik yaşı haricinde, sosyoekonomik durum ve temel neonatal bakım olanakları gibi başka bazı faktörlerin de etkili olabileceğini göstermektedir.

Günümüzde, gelişmekte olan yenidoğan yoğun bakım üniteleri sayesinde çok küçük prematüre bebeklerin hayatta kalma şansları artmakta ve dolayısıyla bu hastalığın görülme sıklığında da artış tespit edilmektedir. Bu nedenle ROP gelişimi için risk faktörü veya faktörlerinin iyi bilinmesi, risk faktörlerini taşıyan tüm prematüre bebeklere, kalıcı görsel hasar oluşmasını önlemek için rutin tarama programı uygulanması, erken tanı ve tedavi ile körlük gelişiminin önlenmesi oldukça önemlidir.

Biz de çalışmamızda, kliniğimizde takip edilen prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi görülme sıklığı ile birlikte prematüre retinopatisi için risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin hastalık gelişimi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

A. Prematüre Retinopatisinin Tarihçesi

Hastalık ilk defa 1942 yılında, prematüre bebeklerde lens arkasındaki fibroblastik kitlenin varlığını fark eden ‘Terry’ tarafından ‘retrolental fibroplazi’ olarak tanımlanmıştır (7).

1950’li yıllarda ilk ROP epidemisi yaşanmış ve 1943-1953 yılları arasında A.B.D.’de prematüre retinopatisi sonucu yaklaşık 7000 bebekte körlük geliştiği saptanmıştır(7). O yıllarda prematüre bebekleri etkileyen bu epidemik körlüğün etyolojisinde ışığa maruz kalma, enfeksiyon, anoksi, anemi, elektrolit düzensizliği, demir eksikliği, hormon eksikliği, hiperkapni gibi faktörler suçlanmıştır. 1951-1956 yıllarında yapılan birçok çalışma hastalığın yenidoğanlara uygulanan kontrolsüz oksijenden kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır(8,9). Bunun üzerine 1950’lerin sonu, 1960’ların başlangıcında prematürelere uygulanan oksijen desteğinde kısıtlamaya gidilmiş, buna bağlı olarak da ROP sıklığı anlamlı olarak azalmıştır. Ancak zamanla, yetersiz oksijen kullanımına bağlı olarak neonatal mortalite ve morbiditenin arttığı görülmüştür(10,11). Cross önlenebilen her bir körlük vakasına karşılık olarak, yetersiz oksijenden kaynaklanan yaklaşık 16 bebek ölümü görüldüğünü ifade etmiştir(12). 1960’lı yıllarda yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımının tekrar serbestleşmeye başlaması, indirekt oftalmoskop kullanımının rutine girmesi ile retinopatinin daha hafif tiplerinin teşhis edilebilmesi ve neonatolojideki gelişmeler neticesinde çok küçük infantların hayatta kalma şansının artması sonucu retinopati insidansında tekrar yükselme görülmektedir(13). 1970’li yıllarda umbilikal artere yerleştirilen kateterle arter kanındaki gazlara bakılmaya başlanması prematürelere oksijen konsantrasyonunun ayarlanmasını sağlamıştır. 1980’li yıllarda

transkutan oksijen monitörizasyonu kan oksijen konsantrasyonu sürekli izlenebilmiştir. Fakat, gelişen yeniliklere bağlı olarak kullanılan oksijen dikkatli olarak monitörize edilse de 1970'li yıllarda ikinci epidemi dönemi yaşanmıştır. Tüm bu gözlemler hastalığın etyolojisinde arteryel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin olduğu fikrini desteklemiştir. Bu gelişmelerin ışığı altında prematüre retinopatisi gelişimi ile düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon yaşı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. 1980 ve 1990 yılları hastalık komplikasyonlarında anlamlı azalmanın görüldüğü, vitamin E desteği, kryoterapi, lazer fotokoagülasyon, yeterli oksijen desteği, bebek odasının ışığının azaltılması gibi koruyucu ve durdurucu tedavilerle ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı yıllardır. Yine bu yıllarda, retrolental fibroplazi olarak adlandırılan hastalık prematüre retinopatisi olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Hastalıkla ilgili tüm bu gelişmeler ve yeniliklere rağmen hala yeterli kan gazı analizi ve tıbbi desteğin bulunmadığı, retinopati taramasının düzenli yapılmadığı ülkelerde prematüre retinopatisinde artış görülmektedir(14).

B. Epidemiyoloji

Prematüre doğumlar tüm canlı doğumların yaklaşık olarak % 8.2'sini oluşturmaktadır(15). PR 33.gestasyonel haftadan önce doğan bebekleri veya daha geç doğmuş olup şiddetli hastalık (sepsis, nekrotizan enterokolit) geçiren veya uzun süre oksijen tedavisi alan bebekleri birincil olarak etkilemektedir. Aynı zamanda hastalık 1500 gramın altında doğmuş olan bebeklerin %27-40'ında görülmektedir(16,17,18). Son yıllarda çoğul gebelikler nedeni ile artan prematüre doğum sıklığı ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde yaşam sınırının 23. gestasyonel haftaya inmesi, özellikle son 15 yılda ROP insidansının, başlangıç zamanının ve progresyon oranının değişmesine yol açmıştır. Ne yazık ki ROP günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve hastalık çocuklarda görülen körlüklerin 3. en sık nedenini oluşturmaktadır(19).

1948-1954 yılları arasında A.B.D. ve daha az olmak üzere Doğu Avrupa'da ROP epidemik olarak görülmüştür.1950'li yıllarda yapılan birçok çalışma ile hastalığın kontrolsüz oksijen kullanımından kaynaklandığının anlaşılması üzerine, 1960'ların başında oksijen kısıtlamasına gidilmiş ve hastalığın görülme sıklığı azalmıştır. Yine 1960'larda,takip eden yıllar içinde oksijen kullanımının tekrar serbestleşmeye başlaması, indirekt oftalmoskopun kullanıma girmesi ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde küçük bebeklerin yaşatılabilmesi sonucu hastalığın görülme sıklığı artmıştır(20).

ROP ile ilgili 1950-1960 yılları arasında yapılan çalışmalarla 1970-1980 yılları arasında yapılan çalışmalar hasta seçimi açısından çeşitlilik göstermektedir. Yine bu dönemde standart bir sınıflandırma sisteminin olmayışı ve retinopatinin hafif formlarının tespit edilemeyişi -ki bu ancak 1970'lerde indirekt oftalmoskopun kullanımının rutine girmesi ile olmuştur- nedeni ile bu yıllarda yapılan çalışmaları ROP insidansı açısından karşılaştırmak ve bir sonuca varmak zordur. 1980'lerde yapılan birçok geniş çalışma ile ROP insidansı hakkında bilgi sahibi olunmuştur(20).

Campbell ve arkadaşları yenidoğan yoğun bakım ünitesinde inceledikleri 2484 bebekten 72 tanesinde (%2.9) akut ROP geliştiğini göstermişlerdir. ROP gelişen 72 bebeğin 60'ının (%83) 1500 gramın altında olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada 1000 gramın altındaki bebeklerde akut ROP insidansı (%28), 1001-1500 gram arasında olan bebeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla (%10.1) bulunmuştur. ROP'a sekonder olarak gelişen körlük insidansına baktığımızda ise Campbell ve ark. 2484 bebek ile yaptıkları çalışmada bu oran 1000 gramın altındaki bebeklerde %4.5, 1000-1500 gram arasındaki bebeklerde ise %1.2 olarak bulunmuştur(21).

Phelps 1979 yılında A.B.D.'de yaklaşık 546 bebekte ROP'a bağlı körlük görüldüğünü ifade etmiştir(22).Fielder ve arkadaşları 1700 gram veya altında doğan 572 bebekte yaptıkları çalışmada akut PR insidansını %50.9 olarak tespit etmişler ve hastalığın insidans ve şiddetinin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş azaldıkça arttığını ifade etmişlerdir (23).

Hastalıkla ilgili olarak yapılan önemli çalışmalardan birisi olan CRYO-ROP çalışmasında(1986-1987) 1251 gramın altında doğan bebeklerde PR sıklığı % 65.8 olarak bildirilmiştir. ET-ROP çalışmasında ise (2000-2002) 1251 gramın altında doğan bebekler için bu oran %68 olarak bildirilmiştir(20).

C. Retinal Vasküler Gelişim

Embriyonik retina fetal gelişimin 4.ayına kadar avaskülerdir. Bu dönemde gelişen lens ve ön segmenti hyaloid arter besler. Hyaloid arter başlangıçta hiçbir yan dal vermediği için gelişmekte olan retina koroid damarlarından difüzyonla beslenir. Fetusta retinal damarların gelişimi gestasyonun 16. haftasında başlar. Bu dönemde mezenkimal kökenli spindle hücreler çoğalarak peripapiller alandan sinir lifi tabakasına doğru göç eder. Bu hücreler nöroglial hücreler olup, görevleri retina damar yapısı gelişene kadar retinaya enerji sağlamaktır. Bu hücreler retinanın gelişimi tamamlandıktan sonra kaybolur. Spindle hücrelerin ardında primitif endotel hücreler olan artçıl hücreler bulunur. Bu hücreler mezenkimal kökenli

hücrelerin posterior kenarında gelişen primitif immatür kapiller ağdan oluşur ve zamanla lümen kazanıp retinal damarları oluşturur. Prematüre retinopatisinin patogenezinde rol oynayan neovaskülarizasyonun esas kaynağını bu hücreler oluşturur. Ancak bu hipotezi desteklemeyen, retina damarlarının primitif avasküler retinadaki anjioblastlardan kaynaklandığını savunan yazarlar da mevcuttur (20,24).

Bu şekilde 16. gestasyon haftasında oluşmaya başlayan damarlar periferde doğru ilerleyerek optik diskten ora serrataya doğru göç ederler(25). 36.gestasyon haftasında nazalde ora serrataya, temporalde ise ekvatora ulaşırlar. Damarlar temporal ora serrataya gestasyonun 40. haftasında ulaşırlar. Bu nedenle prematüre bebeklerde doğum anında retina tam vaskülarize olmayıp, bu bebeklerde doğumdaki gestasyon haftasına göre genişliği değişen periferik avasküler zon mevcuttur.

D. Prematüre Retinopatisi Risk Faktörleri

i. Doğum Ağırlığı ve Gebelik yaşı

ROP gelişme riski gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı küçüldükçe artmaktadır. CRYOROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında, eşik ROP gelişimi için bağımsız risk faktörleri; beyaz ırk, düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşının küçük olması, çoğul gebelik ve araştırma merkezi dışında doğmuş olmak olarak belirlenmiştir (26). Her ne kadar PR ile ilişkili, çok sayıda faktör ilişkilendirilmişse de, düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşı haricindeki faktörler üzerinde kesin görüş birliği yoktur. Son yıllarda bazı çalışmalarda PR sıklığında belirgin azalma bildirilmiştir. Risk faktörlerinin tabiatı da neonatal bakımdaki gelişmeler doğrultusunda değişiklikler göstermiştir(27,28). Ancak belki de önemi değişmeyen tek risk faktörü, doğum ağırlığıdır. Günümüzde ROP, çok düşük gebelik haftalarında (24-27 hafta) ve ileri derecede düşük doğum ağırlığı (<1000gr.) olan yenidoğanlarda daha sık ve şiddetli biçimde karşımıza çıkmaktadır (29). Doğum ağırlığı ve gebelik haftası ROP gelişimi ile yüksek oranda ilişkili gibi görünmektedir, ancak özellikle çok immatür olan yenidoğanlarda intrauterin büyüme geriliği nedeniyle gebelik yaşının değerlendirilmesi yanıltıcı olabilmektedir. Gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında gelişmekte olan ya da az gelişmiş ülkelerde, daha matür yenidoğanlarda tedavi gerektiren şiddetli ROP meydana gelebildiği de önemlidir. Bu da ROP gelişiminde, doğum ağırlığı ve gebelik yaşı haricinde, sosyoekonomik durum ve temel yenidoğan bakım olanakları gibi başka bazı faktörlerin de etkili olabileceğini göstermektedir.

ii. Oksijen, Hipoksi, Hiperoksi ve Karbondioksit düzeyi

ROP patogeneziyle ilgili olarak yaşamın erken döneminde oksijen uygulaması ve hiperoksinin kanıtlanmış risklerini gösteren çok sayıda kontrollü çalışma vardır (27,30,31,32,33,34,35). Geç dönemde (en az 2 haftadan sonra) ve daha liberal neonatal oksijen uygulamasının etkilerinin araştırıldığı çok merkezli, prospektif, randomize klinik bir çalışmada eşik öncesi ROP hastalığı olan yenidoğanlarda ilave oksijen tedavisinin riski ve etkinliğinin ortaya konması amaçlanmıştır (33). ROP gelişimi veya şiddetli (eşik) ROP a ilerleyiş oranı konvansiyonel oksijen tedavisi alan yenidoğanlarda (nabız oksimetricde hedeflenen %89-94 saturasyon) %48, ek oksijen tedavisi alan yenidoğanlarda (nabız oksimetricde hedeflenen %96-99 saturasyon) %41 oranında tespit edilmiş olup, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (34).

Oksijen tedavisinin uygulanma süresi de ROP gelişiminde uzun zamandır kabul görmüş bir risk faktörüdür. Daha kısa süreli ve daha düşük konsantrasyonda oksijen uygulaması yüksek riskli hasta gruplarında ROP sıklığında belirgin azalma sağlamış olup (27,31), bu hipotez hala geçerlidir. Eşik ROP gelişiminde günümüzde yaygın olarak kabul gören teori, arteriyel oksijen düzeyinde dalgalanmalar olmasıdır (32). Hiperoksi ve hipoksi arasında değişkenlik gösteren tekrarlayan oksijen oynamaları, artmış total ve patolojik VEGF düzeyleri ve retinal vaskülarizasyonda gecikme ile sonuçlanır(33). Doğumla birlikte moniterizasyona başlama, hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması, ROP gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerdir (27).

Prematüre retinopatisi gelişiminde hipokarbi veya hiperkarbinin rolü ile ilgili olarak birbiri ile çelişen sonuçlar bildirilmiştir.

iii. Büyüme faktörleri VEGF, IGF-1

ROP iki evreli bir hastalıktır; birinci evre hiperoksik damar obliterasyonu ve ikinci evre ise neovaskülarizasyon evresidir. VEGF fizyolojik anjiogenez için gerekli olan, mikrovasküler ve makrovasküler endotel hücreleri için güçlü bir mitojendir ve doku hipoksisi ile regüle edilir. VEGF düzeyleri retina hipoksik olduğunda yükselir, ancak oksijenizasyon arttığında azalır(33). IGF-1 diğer bir önemli büyüme faktörü olup, düzeyleri doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile çok yakın korelasyon gösterir. Normal damar gelişiminde anahtar rol oynar. Retinal neovaskülarizasyonu, VEGF aktivitesini oksijenizasyondan bağımsız olarak kontrol ederek düzenlemektedir. ROP tespit edilen prematüre bebekler, ROP saptanmayan

aynı yaştaki yenidoğanlarla karşılaştırıldığında daha düşük serum IGF-1 düzeylerinin bulunduğu bildirilmiştir(36). VEGF veya IGF-1'in doğum sonrası erken inhibisyonu normal damar gelişimini engelleyerek hastalık gelişimini uyarabilir; halbuki ikinci evrede oluşacak inhibisyon, neo-vaskülarizasyondan koruyucu olabilir . Bu bilgiyle uyumlu olarak, prematüre doğumdan sonra IGF-1 düzeylerindeki düşüklük retinal damar kaybı ve ROP gelişimine neden olabilir. IGF-1 düzeylerinin düzeltilerek intrauterin dönemde bulunan düzeylere yükseltilmesi ROP' tan korunmada yardımcı olabilir(37). Prematüre doğumdan sonra IGF-1 düzeylerinin düşüklüğünün devam etmesi, ROP ve diğer prematüre komplikasyonlarının gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (35).

iv. Irksal, etnik ve genetik faktörler

ROP gelişiminin genetik kontrolüne yönelik ilgi gittikçe artmaktadır(38,39). Retina damarlanmasının gelişimi genetik kontrol altındadır. Yang ve arkadaşları siyah olmayan ırk, erkek cinsiyet ve CRIB (Clinical Risk Index for Babies) skorlarının yüksek olmasının cerrahi müdahale gerektirecek düzeyde ROP varlığının göstergeleri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna karşın bu hipotezin tersini iddia eden yayınlar da vardır. Her ne kadar ROP'un farklı etnik gruplardaki etkileri çok ilgi çekmemiş olsa da, Vietnam ve Hindistan kaynaklı bazı çalışmalarda daha matür prematüre bebeklerde daha yüksek sıklık ve şiddette ROP vakaları bildirilmiştir; bu durum muhtemelen yenidoğan yoğun bakım üniteleri ve uzmanların standart bakım koşullarına sahip olmamalarından kaynaklanıyor olabilir. Norrie hastalığı ve ailevi eksüdatif vitreoretinopati genlerindeki mutasyonlar gibi diğer bazı genetik faktörler de şiddetli ROP ile ilişkili olabilir. Ancak, bu genlerdeki mutasyonların ROP ortaya çıkışı ve ilerlemesindeki patojenik rolü ile mekanizmalar hala tam olarak ortaya konulamamıştır(40).

v. Steroid tedavisi:

Antenatal steroidlerin klinik kullanımı ROP gelişiminden koruyucu gibi görünmektedir. Ancak akciğer hastalığına yönelik olarak postnatal steroid kullanımının ROP sıklığı üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmektedir(40).

vi. Prostaglandin sentetaz inhibitörleri:

Patent duktus arteriozusa yönelik olarak profilaktik indometazin kullanımının 500-1000 gr ağırlığındaki yenidoğanlarda ROP gelişimi üzerine olumsuz etkisi yoktur, ancak deneysel bir çalışmada, ibuprofenin hasar evresiyle eş zamanlı olarak uygulandığında normal retinal gelişimi etkilemeden oksijene bağlı oluşan ROP'u azalttığı gösterilmiştir. Bununla

birlikte, postnatal yaşamın ilk üç gününde profilaktik ibuprofen kullanımı, prematüre bebeklerde ROPsıklığında azalma sağlamamıştır(40).

vii. Sürfaktan tedavisi:

Sürfaktan tedavisi ile çok düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin yaşam oranında belirgin artışlar elde edilmiştir. Günümüzde doğum ağırlığı 750-1000 gr arasında olan bebeklerin %70'ten fazlası, 1000-1250 gr arasında olanların ise yaklaşık % 90'ı yaşamaktadır(41).Ancak sürfaktan tedavisinin ROP sıklığını arttırmadığı düşünülmektedir(42,43). Diğer yandan çok küçük prematür bebeklerin yaşam oranının artmasının ROP sıklığını arttırdığı, fakat uygun tarama ve tedavi protokolleri sayesinde görme kaybının çok azaldığı ileri sürülmektedir. Sıklık yüzdesi değişmemiş olsa da yaşam oranını arttırması nedeni ile ROP'tan etkilenen mutlak hasta sayısında artış olmaktadır(44).

viii. Serum bilirubin düzeyleri:

Daha önce bildirilen çelişkili klinik sonuçlara rağmen, iki adet iyi organize edilmiş prospektif çalışmada serum bilirubin düzeyleri ile ROP arasında bir ilişki gösterilememiştir(40).

ix. Erken dönemde ışıktan kaçınma :

Retinal ışık maruziyetini azaltmak için gözlük kullanımının araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada ve başka bir meta-analizde ışığa maruziyetin azaltılmasının ROP sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir(40).

x. Transfüzyon :

Kan değişimi ve transfüzyonu sırasında kullanılan kanların erişkin tipi hemoglobin içermeleri nedeniyle dokulara daha yüksek oranda oksijen gitmekte ve bu durum retinal damarlarda zedeleyici etki yaparak ROP gelişimini kolaylaştırmaktadır(45,46). Donör kanındaki eritrositler kısa ömürlüdür ve dolaşımdan çekildiklerinde içerdikleri demir depolanır. Bu demir birikimine yol açarak ROP gelişiminde rol oynar. Serbest demirden korunma transferin ile sağlanır, fakat prematürelere bu protein düzeyi de çok düşüktür. Ancak her ne kadar bir çalışmada ROP ile kan transfüzyonları arasında ilişki gösterilmişse, bu birliktelik başka prospektif ve randomize bir çalışmada doğrulanmamıştır(40).

xi. Işık etkisi:

Yoğun bakım ünitelerindeki ışığın ROP gelişimi üzerine etkileri tartışmalıdır. Işığa maruz kalmanın fototoksisite veya serbest oksijen radikalleri oluşturarak ROP'a yol açabileceği düşünülmektedir. Phelps ve arkadaşları(47) aşırı ışığa maruz kalmanın ROP gelişimini hızlandırdığını ileri sürerken, Reynolds ve arkadaşları (48) ise ortam ışığını azaltmanın ROP gelişimini azaltmadığını göstermişlerdir.

xii. Periventriküler –intraventriküler kanama(İVK):

İVK evre 3-4 ve periventriküler lökomalazi ile ROP arasında çok yakın bir ilişki vardır. Bu ilişkinin retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Kan akımı regülasyonundaki bozukluklar hem santral sinir sistemi, hem de retinal dokunun zedelenmesine neden olmaktadır (49,50).

xiii. Perinatal faktörler:

Gebelik toksemisinin ROP insidansına olan etkisi konusundaki çalışmalar çelişkilidir. Fetusun matürasyonunun toksemide hızlandığı, ROP'un daha az görüldüğü belirtilmekle birlikte(51), tokseminin ROP riskini artırdığını belirten görüşler de vardır(52). İntrauterin büyüme geriliği ile ROP arasındaki ilişkiye bakıldığında farklı sonuçlar olduğu, altta yatan nedene bağlı olarak ROP ile ilişkili olabileceği görülmüştür (52,53). Bazı çalışmalarda kandida sepsisinin ROP sıklığını arttırdığı gösterilmiş olsa da son çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Mittal ve arkadaşları (54) tarafından kandida sepsisinin ROP şiddetini ve lazer cerrahisi gereksinimini beş kat arttırdığı saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda ise kandida sepsisi ile ROP arasında anlamlı ilişki ortaya konamamıştır(52,55).

İnfertilite tedavisinde in-vitro fertilizasyon uygulanan annelerin bebeklerinde ROP sıklığı diğer tekniklerin uygulandığı annelerin bebeklerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle in-vitro fertilizasyon uygulanan anne bebeklerinde daha dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Mekanik ventilasyondaki gün sayısında artma ile ileri evrelerdeki ROP arasında anlamlı bir birliktelik saptanmıştır. Metabolik asidozu olan, resüsitasyona gerek gösteren ve Apgar skoru düşük olan bebeklerde de ROP riski artmaktadır (56).

Uzamış total parenteral nütrisyon (TPN), bronkopulmoner displazi (BPD) ve nekrotizan enterokolitin ROP için anlamlı bir risk faktörü olduğu görülmüştür (55,57).

Doğumdan önce annenin beta bloker kullanması, annede hipertansiyon, maternal diabet, üçüncü trimesterde kanama, annenin hamilelikte çok sigara içmesi, multipl doğumlar ROP gelişimini etkileyen diğer faktörlerdir (57,58).

E. Patofizyoloji

Prematüre retinopatisi faz 1 ve faz 2 olmak üzere iki fazdan oluşan bir hastalıktır. Bu iki faz birbirinin ayna görüntüsü olup, faz 1 hiperoksiye bağlı olarak retinal vaskülarizasyonun inhibisyonunu, faz 2 ise kan damarlarının anormal proliferasyonunu içermektedir. Her iki fazda da çeşitli mediatörler rol oynar. Faz 1'de mediatörlerin eksikliği, faz 2'de ise fazlalığı söz konusudur(59).

Faz 1 :

ROP'un ilk fazında prematüre bebeğin doğum sonrası maruz kaldığı hiperoksi nedeni ile intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyonda duraklama, damarlarda avazoobliterasyon ve kayıp görülür. Akciğerleri immatür olarak doğan prematüre infantlara yenidoğan ünitelerinde uygulanan oksijen destek tedavisi prematüre bebeğin karşılaştığı hiperoksinin nedenlerinden birisidir. Ayrıca anne karnında 22-24 mm Hg arteriyel oksijen basıncına sahip olan fetüsün doğar doğmaz 70-90 mmHg arteriyel oksijen basıncına maruz kalması ile de relatif bir hiperoksi oluşur. Bu hiperoksik ortamlar nedeni ile vasküler gelişimi yavaşlayan retina ise doğum sonrası gelişimini sürdürmeye devam eder, metabolik olarak aktif hale gelir; fakat vaskülarizasyonu bozulduğu için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik olur. Retinanın karşılaştığı hipoksi ise 2. fazı başlatır(59).

Faz 2:

Postmenstrual 32-34. haftalarda görülen bu faz, hipoksinin indüklediği retinal neovaskülarizasyon fazıdır. Faz 1'de prematüre bebeğin karşılaştığı hiperoksik ortamın sonucunda ortaya çıkan retinal hipoksi, birtakım mediatörlerin salınımına ve retinal neovaskülarizasyona yol açar. ROP'da görülen bu neovaskülarizasyon fazı diabetik retinopati gibi proliferatif retinopatilerde görülenlere benzemektedir. Neovaskülarizasyon ROP'da vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Oluşan yeni damarlar zayıf olup, sızıntı ve körlüğe yol açabilen traksiyonel retina dekolmanına yol açabilir. Eğer prematüre doğum sonrası vaskülarizasyon normal bir şekilde devam eder ve retinada hipoksi görülmezse neovaskülarizasyon ve sonrasında görülebilen retina dekolmanı engellenmiş olur. Tüm bunların başarılabilmesi ve anlaşılabilmesi için bu iki fazda rol alan mediatörleri anlamak

gerekmektedir. Prematüre retinopatisinde rol oynayan mediatörler oksijene bağımlı ve oksijene bağımlı olmayan olarak iki gruba ayrılabilir. VEGF oksijene bağımlı faktör iken, IGF-1 oksijenden bağımsız bir faktördür.(59)

Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) –Oksijen ve Faz 1 PR:

VEGF oksijene duyarlı bir sitokin olup başlangıçta vasküler permeabilite faktörü, daha sonra da vasküler proliferatif faktör olarak isimlendirilmiştir(60,61). Retinal neovaskülarizasyon için VEGF'in gerekliliği ilk kez proliferatif retinopatilerde fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonrasında ortaya çıkarılmıştır(62). Bu faktörün salınımı hiperoksiye bağılı olarak ROP'un ilk fazında baskılanırken, hastalığın 2. fazında retinal hipoksiye bağılı olarak sentezi artar ve retinal neovaskülarizasyon oluşur. Prematüre bebeğin maruz kaldığı hiperoksi, VEGF mRNA sentezinin inhibisyonuna ve VEGF salınımının azalmasına yol açarak normal vasküler gelişimi bloke eder ve immatür retinal kan damarlarında vazooobliterasyon ve kayıp görülür(62).

Insulin Like Growth Factor(IGF) ve PR:

Retinal kan damarlarının gelişiminde VEGF ve oksijenin oynadığı önemli role rağmen hastalığın patogenezinde başka kimyasal mediatörlerin de görev aldığı bilinmektedir. VEGF inhibisyonu ile ROP'un 2. fazı tamamen inhibe edilememektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda hiperoksi ilk fazı ROP'un nda görülen vazooobliterasyondan kesin olarak sorumlu tutulmaktadır, fakat destek oksijenin kontrollü kullanılmasına rağmen hastalık düşük gestasyonel yaşa sahip bebekler yaşatıldıkça sorun olmaya devam etmektedir. Bu durum da prematüriteyle ilgili faktörlerin de hastalıkta etkili olduğunu düşündürmektedir(63,64,65,66).

Insulin Like Growth Faktör 1 (IGF) ve Faz 1 PR:

IGF 1 ve 2 hamilelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişimi için oldukça önemlidir. İlk trimesterde embriyolojik sıvılarda bulunan bu hormonların düzeyi 3. trimesterde belirgin bir biçimde artış göstermektedir. Fetal kordosentezlerde gestasyonel yaş ve fetüsün boyutları arttıkça özellikle IGF-1 konsantrasyonunun (IGF 2 ile kıyaslandığında) arttığı gösterilmiştir(63,64,65,66). 3.trimesterin erken dönemlerinde gerçekleşen prematüre doğumlar sonrasında bebeklerin serumlarında maternal kaynaklı IGF -1 düzeylerinde azalma görülür. Prematüre bebekler termlerle kıyaslandığında yeterli miktarda IGF-1 sentezleyemezler ve bu nedenle prematüre bebeklerde doğum sonrası IGF-1 düzeylerindeki artış oldukça yavaş seyreder. Bu durum prematüre bebeklerdeki asidoz, hipotroksinemi, sepsis

ve beslenme problemleri ile açıklanabilir. Erken neonatal dönemde IGF-1'in yetersizliği vasküler gelişimde bozukluk (faz 1) ve takip eden retinal proliferasyonla karakterizedir(65,66).

Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) –Oksijen ve Faz 2 PR:

Birinci fazda görülen vazooobliterasyon ve takip eden hipoksi sonrasında, retinada 12 saat içinde VEGF mRNA sentezinde artış görülür. Artmış sentez neovaskularizasyon oluşumuna kadar devam eder. Bu reaksiyonlar ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakada astrosit ve müller hücrelerinde gerçekleşir.ROP olan bir bebekte artmış VEGF konsantrasyonları tespit edilmiştir(67). ROP için yapılan hayvan deneylerinde VEGF'in, anti-VEGF'lerle inhibisyonunun retinal neovaskularizasyonu engellediği gösterilmiştir(68,69).

Insulin Like Growth Factor 1 (IGF) ve Faz 2 PR:

IGF-1'in rolü ROP'nin proliferatif fazının oluşturulduğu farede gösterilmiştir. Faredeki retinal neovaskularizasyonda, IGF-1 reseptör antagonisti ile VEGF cevabı etkilenmeden gerileme görülmüştür (70).

F. Klinik tanımlama ve sınıflandırma

Özellikle son 3 dekada PR ile ilgili çok önemli gelişmeler ortaya konmuştur. Bu gelişmelerin ışığında, ilk tanımlandığı yıllarda sadece geç skatrisyel sekeli teşhis edilebilen hastalığın, akut fazları da teşhis edilebilir olmuştur. Bu nedenle geçmişte hastalığın sınıflandırmasında kullanılan Reese ve diğer sınıflandırma sistemleri, hastalığın artık günümüzde rahatlıkla teşhis edilebilen erken evrelerini sınıflandırmakta yetersiz kalmıştır(71). Hastalığın sınıflandırılması 1984 yılında kabul edilen ve 1987 yılında geliştirilen ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yapılmaya başlanmıştır(72,73). En son olarak 2005 yılı Temmuz ayında uluslar arası sınıflandırmanın düzeltilmiş şekli yayınlanmıştır. Bu son şekil orijinal ICROP sınıflandırmasını ve 6 ülkeden 15 oftalmolog tarafından oluşturulan değişiklikleri içermektedir(74).

Evre 4a-Retina periferinde görülen makulayı (ekstrafoveal) içine almayan, konkav traksiyonel tipte retina dekolmanıdır. Dekolman retinayı 360° içine alacak şekilde çepeçevre ya da 360° den daha az olacak şekilde segmenter olabilir.

Evre 4b- Dekolman posteriora doğru ilerleyerek foveayı da içine alırsa evre 4b olarak sınıflandırılır.

Evre 5(Total Retina Dekolmanı): Huni şeklinde total retina dekolmanının görüldüğü evredir. Huninin ön ve arka kısmının açık veya kapalı olmasına göre 4 alt gruba ayrılır. En sık açık açık tünel tipinde retina dekolmanı görülmekle birlikte sıklık sırasına göre kapalı kapalı, anterioru açık posterioru kapalı ve en az olarak da anterioru kapalı posterioru açık tünel tipinde retina dekolmanı görülür.

<u>Anterior</u>	<u>Posterior</u>
Açık	Açık
Kapalı	Kapalı
Açık	Kapalı
Kapalı	Açık

Evre 5'teki bu anatomik sınıflandırma vitreoretinal cerrahide önem kazanmaktadır.

3-Hastalığın yayılım derecesi ve genişliği ise 1-12 arası saat kadrantları veya 30° 'lik sektörlerle ifade edilir: Bu şekilde hastalığın kaç saat kadrantı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Yayılım devamlı veya kesintili olabilir.

Hastalığın tanımlanmasında kullanılan diğer terimler ise aşağıda ifade edilmektedir.

Preplus Hastalık: Posterior polde plus hastalık kriterlerine göre yetersiz fakat normalden daha fazla arteriyel tortuosite artışı ve venöz dilatasyon olması.

Plus Hastalık: Arka kutup damarlarında en az 2 kadranda arterlerde tortuosite artışı ve venlerde dilatasyon olması, vitreus hemorajisi ve bulanıklığı, iris damarlarında genişleme ve kıvrımlanma artışı, pupil reaksiyonlarında azalma plus hastalık olarak ifade edilir. Herhangi bir evrede plus hastalığı görülebilir. Evrenin yanına + veya – işareti koyularak varlığı veya yokluğu belirtilir. Plus hastalık mevcudiyetinde ROP progresyonu hızlı olur.

Agresif Posterior ROP: Rush hastalığının bir formu olup, posterior lokalizasyonda görülen hızlı, şiddetli ve nadir bir hastalıktır.

Aşağıdaki terimler CRYO-ROP ve ET-ROP çalışmasında tanımlanmış olup tedavi endikasyonu ve tedavinin sonuçları değerlendirilirken göz önünde bulundurulmaktadır.

Threshold (Eşik) Hastalık (Tedavi evresi): Zon 1 veya Zon 2'de plus hastalık varlığında ardışık 5 saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranı boyunca evre 3 hastalık görülmesi eşik hastalık olarak ifade edilmektedir. Eşik hastalık tespit edilen bebekler 72 saat içinde periferik ablatif tedaviye alınmalıdırlar.

Pre-threshold (eşik öncesi) hastalık:

Zon 1: Herhangi bir evre

Zon 2: Evre 2 ve plus hastalık birlikteliği veya threshold kriterlerinin hepsini kapsamayan evre 3

Pre-threshold Sınıflaması (ETROP çalışmasında tanımlanan): Tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 alt gruba ayrılır.

a-Tip 1 (yüksek riskli pre-threshold):

Zon1: Plus hastalığın bulunduğu herhangi bir evre veya plus hastalığın eşlik etmediği evre 3

Zon2: Plus hastalıkla birlikte olan evre 2 veya evre 3

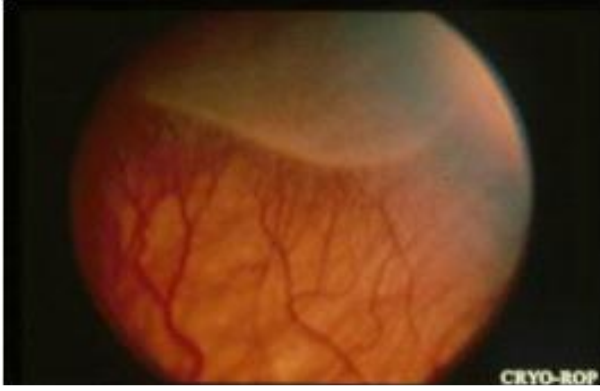
b-Tip 2 (düşük riskli hastalık):

Zon1: Plus hastalığın eşlik etmediği evre 1 veya evre 2

Zon 2: Plus hastalığın olmadığı evre 3



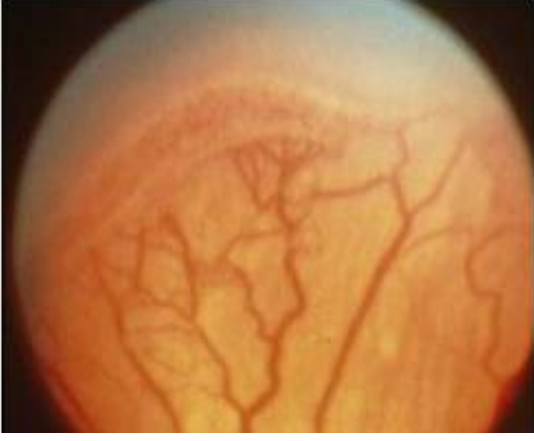
RESİM 1 Normal, immatür retina ile periferik avasküler retinada vaskülarite gelişimi



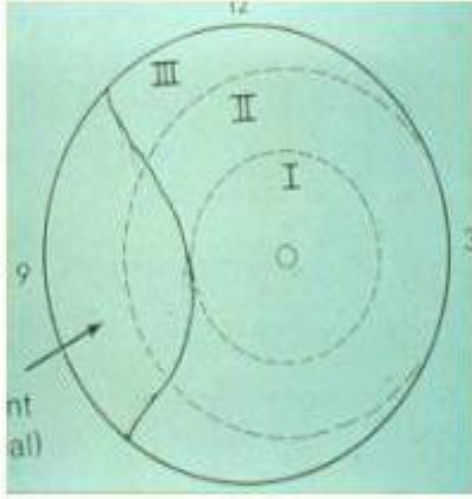
RESİM 2 Evre 1 ROP: Demarkasyon çizgisi vaskülarize ve avasküler retina arasında düz, ince, beyazımsı, temiz sınırlı demarkasyon.



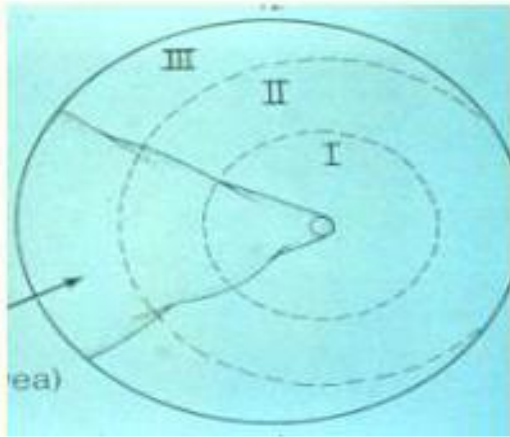
RESİM 3 Evre 2 ROP. Daha yüksek ve geniş demarkasyon hattı



RESİM 4 Evre 3 ROP : Neovaskularizasyon - ekstraretinal, fibrovasküler proliferatif doku



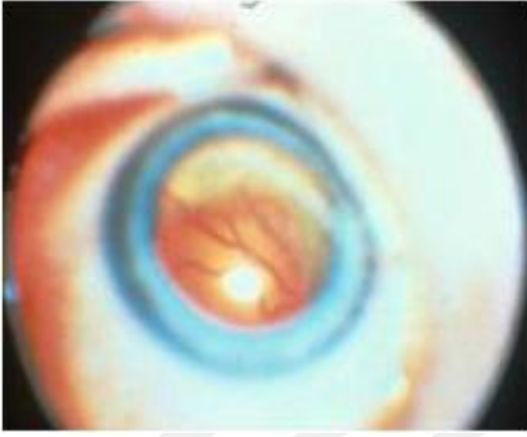
RESİM 5 Evre 4A: Ekstrafoveal, parsiyel retinal ayrışma.



RESİM 6 Evre 4B Foveaya ulaşmış parsiyel retinal ayrışma



RESİM 7 Evre 5 ROP. Total retinal ayrışma.



RESİM 8 Evre 5 ROP. Total retinal ayrışma veya "retrolental fibroplazi".

G.Tanı ve Tarama

ROP'un ilk tanımlandığı yıllarda progresyon gösteren olguların tedavi edilemez olduğu düşünülüyordu. Ancak zamanla, çeşitli tedavi uygulamalarıyla bu hastalığın kötüye gidişinin azaltıldığı ortaya koyulmuştur (75). Buna rağmen, yine de bu hastalarda kötü görme keskinliğinin gelişebildiği görülmüştür. Bu kötü görme keskinliğinin nedeninin herhangi bir bakım hatası olmaması ve kalıcı körlük ve olası oftalmolojik problemlerin önlenmesi için riskli bebeklerin saptanıp standart tarama programlarına alınması gerekliliği ortaya çıkmıştır. ROP taramasının esas amacı eşik hastalığa progresyon gösterme riski olan bebeklerin saptanmasıdır. Hastalığı tararken amaç her bebeği incelemek olmamalı, bunun yerine özellik arz eden bebeklerin incelenmesi olmalıdır. Bu durumda hangi bebeğin risk altında olduğunu bilmek önemlidir. Aksi takdirde tarama doktor için son derece yorucu ve etkisiz olur, bebek için ise gereksiz stres faktörü yaratılmış olur. Optimal tarama programında en az sayıda yenidoğan tarama programına alınarak risk altında bulunan tüm bebekler saptanmalıdır.

Bunun için ise kabul gören, taramanın gestasyonel yaşın ya da doğum ağırlığının sabitlenerek şematize edilmesidir. Tarama programında bir göz hekimi ile bir neonatolojistin bulunması önemlidir(75).

Retinopati gelişen olgularda retinopati gelişiminin önceden bilinmemesi ve progresyonun hızlı ilerleyebilmesi nedeni ile 2 hafta ara ile kontrol yapılmalıdır. Eşik öncesi retinopati gelişenlerde haftada bir gözlem gerekir. Bu sık takibe prethreshold retinopati altına gerileme olana dek devam edilir. Eğer eşik retinopati gelişecek olursa ablatif tedavi uygulanmalıdır. Eşik retinopati gelişmeyen olgularda retina tam olarak vaskülarize olana dek veya üst üste iki kontrolde hastalıkta belirgin regresyon görülene dek iki hafta ara ile muayeneye devam edilir. Ardışık üç kontrolde değişikliğin bulunmadığı tam vaskülarize olgularda, son inceleme 4-8 hafta sonra tekrarlanarak vasküler gelişimin stabilitesi tam olarak ortaya konulmalıdır(75).

Damarlar zon 3 bölgesine ulaştığı zaman körlük oranı çok düşüktür. Bu olgularda kriyoterapi uygulanması uygun değildir. Zon 3 durumunun doğrulanması için iki hafta sonra tekrar muayene yapılması gereklidir. Bundan sonra kontrol aralıkları 4-8 haftaya çıkartılabilir. Eğer zon 3 bölgesine ilerleme yoksa ve ROP bulguları eşlik etmiyorsa periferik retina stabilizasyon sağlanana dek 4-8 hafta ara ile incelemeye devam edilir(75).

Amerikan Pediatri Akademisi(AAP), Amerika Pediatrik Oftalmoloji ve Strabismus Cemiyeti(AAPOS) ve Amerika Oftalmoloji Akademisi (AAO) 1997 yılında bir araya gelerek prematüre retinopatili bebeklerde takip şeklini belirleyen bir makale yayınladılar(75). Buna göre;

1-Doğum ağırlığı 1500 gram veya daha az, gestasyon yaşı 28 hafta ya da daha az ve doğum ağırlığı 1500 gramdan daha fazla olmasına rağmen klinik olarak fazla risk faktörü taşıyan bebekler takip altına alınmalıdır.

2-Hasta takipleri, prematüre bebekleri muayene etmede deneyimli oftalmologlar tarafından gerçekleştirilmelidir.

3-Hasta takibi doğumdan 4-6 hafta sonra ya da postkonsepsiyonel 31-33. haftalarda başlamalıdır. Hasta takip aralığı ilk muayene bulgularına göre belirlenir. Buna göre:

-Retinal vaskülarizasyon Zon 2'de ve immatür ise, ancak prematüre retinopatisi bulgusu yoksa, hasta 2-4 hafta aralıklarla takip edilir.

-Retinopati gelişen infantlarda; retinopati gerileyip retinal damarlar tam matürasyona ulaşana kadar 2 hafta ara ile izlemeye devam edilmelidir.

-Prethreshold retinopati gelişenlerde haftada en az bir defa inceleme yapılması gerekir.

Bu sıklıkla incelemeye prethreshold altına gerileme olana kadar devam edilmelidir.

Retinopati gerileyip damarlar tam matürasyona ulaşana kadar veya retinopati prethreshold evresine gerileyene kadar izlemeye devam edilir, threshold retinopati gelişecek olur ise 72 saat içinde ablatif tedavinin uygulanması gereklidir.

-Tam vaskülarize olgularda son inceleme 4-8 hafta sonra yapılarak vasküler gelişimin stabilitesi kesin olarak ortaya konmalıdır. Bu infantlar 3 ve 12. aylarda tekrar incelenmelidir (76,77,78,79,80).

Neonatolojistler bu kriterlere uyan ve medikal açıdan muayene olmaya elverişli bebekleri oftalmolog ile konsülte etmeli, başka bir kliniğe transferi gereken bebeklerin gözleri ile ilgili bilgileri de beraberinde göndererek takibin devamını sağlamalıdır.

Bu takip kriterlerinin tüm popülasyon için uygun olmadığı ve çok küçük gestasyonel yaştaki infantların değerlendirilmediği ileri sürülmektedir. Hayatta kalan çok düşük doğum ağırlıklı ve genellikle 23-25 gestasyonel haftalık infantlar üzerinde yapılan çalışmalarda anlamlı retinopati oluşumu 31-33. postkonsepsiyonel haftalardan önce tespit edilmiştir. Hutcheson bu takip kriterlerinin daha güvenli modifiye edilmesini ve 27. gestasyon haftadan daha küçük infantların 4. kronolojik haftada muayenelerinin gerçekleştirilmesini önermiştir(81). Ayrıca literatürdeki çalışmalarda ROP bulgularının gelişimi açısından 32-36.gestasyonel haftaların kritik öneme sahip haftalar olduğu belirtilmektedir fakat buna karşın doğumdan sonra geçen haftaların daha iyi bir belirleyici olduğu konusunda da görüşler mevcuttur. Eğer doğum haftaları normalin altında kalırsa 32-36 hafta aralığını beklemek hastalığa geç müdahaleye neden olabilir bu yüzden doğumdan sonraki 4. haftada taramaya başlamak çoğu hasta için kritik periyodu yakalamak açısından önemlidir. Özellikle postnatal 4-6. haftalar kritik periyoddur(76). Yapılan çalışmalarda evre 3 ROP'nin bir vaka dışında 31. postmenstrual haftadan önce görüldüğü bildirilmemiştir(81). Aynı şekilde evre 3 hastalığın 44-47. postmenstrual haftadan daha geç görüldüğü de bildirilmemiştir (82,23). Reynolds ve arkadaşları CRYO-ROP çalışması ve Light ROP çalışmasını değerlendirmişler ve her iki çalışmada da prethreshold ve threshold hastalıkların 30.9 postmenstrual haftadan ve 4.7 postnatal yaştan daha erken ve 46.3 postmenstrual haftadan ve 18.7 postnatal yaştan daha geç ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir(80). Birçok çalışma kritik evrenin 32-42. gestasyonel haftalar arasında görüldüğünü bildirmektedir. Bu haftalar içinde 37. postmenstrual haftada maksimum insadans görülmektedir. Çalışmaların hemen hemen tümünde 31. postmenstrual haftadan önce tedavi ihtiyacı doğmamıştır(81,83,84). En geç ise 48.haftada threshold hastalık görülmüş ve tedavi planlaması yapılmıştır (81).

H.Tedavi

Prematüre retinopatisi tedavisi 3 kategoriye ayrılır: profilaktik, durdurucu ve düzeltici tedaviler.

Profilaktik tedavide amaç, ROP gelişimine veya en azından şiddetli ROP gelişimine engel olmaktır. Durdurucu tedavide ise ciddi görsel sekel gelişmeden akut ROP doğal seyri değiştirilmeye çalışılır. Düzeltici tedavide ise retina dekolmanı gibi anatomik problemler görmeyi düzeltmek için onarılır.

1- Profilaktik tedavi: 1954 yılından beri uygulanmakta olmasına rağmen günümüzde hala etkinliği ispatlanmış bir metod bulunmamaktadır. ROP gelişimi ile inspire edilen oksijen arasındaki ilişkinin ortaya koyulması ile, oksijen kısıtlaması sonrası ROP sıklığında azalma saptanmıştır. Yıllar boyunca oksijen desteğinin çok dikkatli uygulanması ile şiddetli ROP sıklığında belirgin azalma elde edilmiştir.

Oksidasyon ile hücre hasar gelişiminin ROP'nde ortaya koyulması ile serbest radikal üretimi ve hasarına engel olmak teorik olarak mümkündür. Diyet ile alınan E vitamini antioksidan özelliğe sahip olup, E vitamini serbest radikalleri nötralize eder. Prematüre bebeklerde doğumdaki plesanta permeabilite faktörün etkisi ve düşük plazma lipid ve protein seviyeleri nedeni ile erişkin dönemde 1-3 mg/dl seviyesinde bulunan E vitamini 0.4mg/dl seviyesindedir. Lipidde çözünen E vitamini, hücre membranına saldıran serbest oksijen radikallerini nötralize eder. E vitamini çoklu doymamış yağ asidinden zengin beyin, göz gibi dokular için çok önemlidir. Ancak E vitamininin immatür retinaya ulaşması geç gerçekleşir. Matür retinaya göre immatür retinada E vitamini düzeyi özellikle avasküler retinada daha düşüktür. Bunun nedeni kısmen fonksiyonel transport sistemlerindeki eksiklidir. E vitamininin derin retina tabakalarına transferini sağlayan interstisyel retina bağlayıcı protein (IRBP) 28-32. gestasyonel haftadan sonra işlev görmeye başlamaktadır.

Hittner ve Kretzer ileri evre akut ROP tedavisinde E vitamininin farmakolojik düzeylerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmadan sonra farmakolojik dozda E vitamininin etkinliği tartışılmaya başlanmış ama tedavinin olası komplikasyonları nedeni ile kullanımı konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Yüksek doz E vitamini kullanımının sepsis ve NEK gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabileceği bildirilmiştir(85,86). Johnson ve arkadaşları farmakolojik dozda E vitamininin risk-fayda oranının yüksek bulunması nedeni ile orta ve ileri evre ROP tedavisinde uygulanabilmesi için daha fazla çalışmaya gerek olduğu

fikrini desteklemektedirler. Clement ve arkadaşları ise çalışmalarında E vitamini tedavisinin PR profilaksisinde faydalı olmadığını, fakat şiddetli evre 3 plus hastalık sıklığını azalttığını göstermiştir. 1986 yılında A.B.D. Tıp Enstitüsü Ulusal Bilimler Akademisi E vitamini profilaksisinden yarar ya da zarar geleceğine dair kesin kanıt olmadığı sonucuna varmıştır(87).

Prematüre bebeklerde solunum sıkıntısını önlemek ya da tedavi etmek amacı ile kullanılan suni ya da doğal sürfaktanın da prematüre retinopatisi üzerine etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Sürfaktan kullanımının herhangi bir etkisinin bulunmadığını savunan yazarlar çoğunluktadır (88,89,90). Sürfaktanın en azından skatrisyel PR gelişimine engel olduğunu savunan yazarlar da mevcuttur (91).

STOP-ROP Çalışması: Multisentrik STOP-ROP çalışmasında pre-threshold hastalığa sahip hastalar rastgele 2 gruba ayrılmıştır. Çalışma grubuna oksijen saturasyonu %96-99 olacak şekilde destek oksijen tedavisi uygulanmıştır. Destek oksijen tedavisi alan grupta %48.5 oranında threshold hastalıktan prethreshold hastalığa gerileme olduğu görülmüştür. Destek oksijen tedavisi almayan grupta ise bu oran %40.9 olarak tespit edildi. Oranlar arasındaki bu fark anlamlı olarak kabul edilmedi. Çalışmada destek oksijen tedavisi alan grupta threshold hastalığa ilerleme süresi uzamış olarak tespit edilmekte ve destek oksijen tedavisinin negatif etkileri ise kronik akciğer hastalığında kötüleşme ve hastanede kalma süresinde uzama olarak ifade edilmektedir. Gaynon ve ark. ve Seiberth ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda destek oksijen tedavisi alan hastalarda threshold hastalık insidansında azalma tespit edilmiştir.Günümüzde destek oksijen tedavisine ilişkin herhangi bir genelleme yapılamamaktadır(92,93).

LIGHT-ROP Çalışması: Işık maruziyeti sonrasında fazla miktarda serbest radikal ortaya çıkmaktadır. Multisentrik, randomize bir çalışma olan LIGHT-ROP çalışması, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ışığa maruz kalan bebeklerde artmış ROP insidansını tespit etmeye yönelik bir çalışmadır. Bu çalışmada pematüre doğan bebeklere doğduktan sonraki 24 saat içinde ışıktan koruyan gözlükler takılmıştır (görülebilir ışığı %97, UV ışığı %100 oranında baskılayan). Gözlükler ilk fundus muayenesinin yapıldığı postnatal 4. hafta ya da 31. postmenstrual haftaya kadar bebeklere takılmıştır. 410 hastayı içeren bu çalışma ışık maruziyetinin azaltılmasının yüksek riskli bebeklerde ROP insidansını azaltmayacağını göstermiştir(94).

2-Durdurucu Tedavi: Şiddetli PR geliştiğinde periferik avasküler retinanın ablasyonuna dayanan bir tedavi şeklidir. Kriyoterapi veya lazer fotokoagülasyon tedavisi ile yapılır. Bu tedavi diabetik retinopati tedavisi ile benzerlik gösterir. Kriyoterapi veya LFK ile perifer retinanın ablasyonu iskemik retinanın ortadan kalkmasını sağlar, vazoproliferatif maddelerde(VEGF gibi) azalmaya neden olarak akut neovaskülarizasyonda gerilemenin hızlanmasını sağlar. Ayrıca koryoretinal adhezyon yaratarak etkili olabilir(94).

a-Kriyoterapi:Kriyoterapi, ROP tedavisinde ilk defa 1971 yılında Japonlar tarafından kullanılmaya başlanmış ve ilk kez Ben Sira tarafından etkinliği savunulmuştur(6).

Uygulama sonrası bebek neonatalog tarafından gözetim altında bulundurulmalıdır. Gözler enfeksiyon belirtileri yönünden günlük olarak muayene edilmelidir. Postoperatif topikal tedaviye gerek duyulduğuna dair kanıtlanmış bilgiler bulunmasa da, topikal antibakteriyel bir ilaç kullanmak akıllıcadır. Erken postoperatif periyotta posterior sineşi ciddi bir problem olmasa da midriatik ajan ile pupilla dilatasyonu faydalı olup, ağrının giderilmesini de sağlamaktadır. Müdahaleyi takip eden 5-7. günler içinde atlanmış bölgelerin varlığının araştırılması için fundus muayenesi gerçekleştirilir. Eğer atlanmış alanlar persistan plus hastalığı ile ilişkili olarak ridge bölgesinin yakınında ise ve aynı kadranda ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonda progresyon veya segmental sığ bir dekolman tespit ediliyorsa tedavi edilmemiş avasküler retina bölgesinin tedavi edilmesi gerekir. Kriyoterapi sonrası plus hastalıkta birkaç gün içinde, ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonda ise 10-21 gün içinde gerileme gözlenir(6).

Komplikasyonlar:

Intraoperatif oküler komplikasyonlar

Konjunktival/subkonjunktival hematom

Konjunktival laserasyon

Retinal/preretinal/vitreus hemorajisi

Geçici santral retinal arter tıkanıklığı

Hedef dokunun dışının dondurulması

Diğer

Sistemik komplikasyonlar

Bradikard,siyanoz,nöbet,diğer

b-Lazer Fotokoagülasyon:

Lazer fotokoagülasyon akut prematüre retinopatisinin tedavisinde ilk kez 1967 yılında

Nagata ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (95). Nagata bu amaçla xenon fotokoagülasyonu kullanmıştır. Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyonun kullanımı 1980'lerin sonlarında indirekt oftalmoskopun rutin kullanıma girmesi ile yaygınlaşabilmiştir. Geçmişte threshold hastalığın tedavisinde kriyoterapi standart tedavi yöntemi iken, 1980'lerin sonunda lazer fotokoagülasyon kullanılmaya başlanmış ve sonuçlarının en az kriyoterapi tedavisinin sonuçları kadar etkili hatta daha iyi olduğunun gösterilmesi üzerine günümüzde tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur (95,96,97,98,99,100,101,102).

LFK tedavisi ROP'nin erken döneminde günümüzde de tercih edilen tedavi yöntemidir. Lazer fotokoagülasyonun etkisi kriyoterapide olduğu gibi avasküler retinanın destrüksiyonuna dayanmaktadır. LFK'nın kriyoterapiye olan üstünlükleri aşağıdaki gibidir:

- Kriyoterapi uygulanmış gözlerde damarlarda distorsion görülme olasılığı daha fazladır (103,104).
- Kriyoterapi sonrası dondurulmuş retina bölgelerinde pigment epiteli ve koroidal kapiller tabakadaki atrofinin eşlik ettiği ince glial skar oluşumu görülür (102).
- Kriyoterapi ile kıyaslandığında LFK tedavisi ile iç retinal tabakalarda hasarlanma görülmez (105).
- LFK ile kıyaslandığında kriyoterapi tedavisi ile kan retina bariyeri daha çok hasar görür(105).
- Lazer tedavisinin Zon 1 hastalıkta kriyoterapiye üstünlükleri mevcuttur. CRYO-ROP çalışmasında Zon1 hastalıkta tedavi edilen grupta %75 oranında istenmeyen sonuç elde edilmiştir. Bu oran kontrol grubunda ise %91.7 oranında bulunmuştur (88). Capone ve arkadaşları Zon 1 threshold hastalığa sahip 17 hastanın 30 gözünü diod lazer ile tedavi ettikleri çalışmada 25 gözde (%83.3) iyi sonuç elde etmişlerdir (106).
- Lazer Çalışma Grubu kriyoterapi uygulanmış gözlerle kıyaslandığında LFK tedavisi uygulanmış gözlerde görmede belirgin artış olduğunu göstermiştir(103).

Landers ve arkadaşları argon lazer ile tedavi ettikleri ve 6 ay takip ettikleri threshold ROP'ne sahip hastalarda %73 oranında başarılı sonuç bildirmişlerdir(107). Mc Namara ve arkadaşları treshold ROP'ne sahip hastalarda kriyoterapi ile lazer fotokoagülasyonun etkinliklerini kıyaslamışlar ve sonuçta LFK tedavisinin ROP tedavisinde en az kriyoterapi kadar etkili olduğu sonucuna varmışlardır(103). Çeşitli yazarlar da LFK ve kriyoterapi tedavisinin sonuçlarını karşılaştırmış ve LFK ile kriyoterapiye oranla daha iyi anatomik sonuç elde edilebileceğini ifade etmişlerdir(103,104,108,109). Pearce ve arkadaşları anatomik başarı oranının LFK sonrası %93, kriyoterapi sonrası %69 olduğunu, ancak LFK tedavisi yapılan olguların yaklaşık %60'ında, kriyoterapi yapılan hastaların ise sadece %33'ünde görme

keskinliğinin normal sınırlar içinde olduğunu tespit etmişlerdir(101). Yapılan bir başka çalışmada bilateral ROP bulgusu bulunan gözlerde, bir göze kriyoterapi diğer göze ise LFK tedavisi uygulanmış ve hastalar 7 yıl takip edilmiştir. Ortalama geometrik görme keskinlikleri 20/33 olarak saptanmış ve ortalama refraksiyon kusuru -6.5 D olarak belirlenmiştir. Kriyoterapi uygulananlarda ortalama geometrik görme keskinliği 20/133 ve ortalama refraktif hata ise -8.25 olarak belirtilmiştir(110). Lazer ROP çalışma grubu tarafından treshold PR olan olgularda başarısız sonuç oranı kriyoterapi uygulananlarda %19, LFK uygulanan grupta ise %8 olarak saptanmıştır(111).

Lazer fotokoagülasyon tedavisinde dalga boyu 514 nm olan argon lazer ve dalga boyu 810 nm olan diod lazer kullanılmıştır. Diod lazer dalga boyu ve buna bağlı olarak absorpsiyon özellikleri nedeni ile, ayrıca taşınabilir olması nedeni ile argon lazere kıyasla daha çok tercih edilmektedir. Diod lazer argon lazere kıyasla 10.000 kat daha etkilidir. Diod lazer primer olarak koroid melanin pigmenti ve retina pigment epiteli tarafından absorbe edilir ve hemoglobin tarafından edilmez iken, argon lazer hemoglobin tarafından absorbe edilir. Bu nedenle tunica vasküloza lentis varlığında diod lazer tercih edilmelidir çünkü, diod lazer kan damarlarındaki hemoglobin tarafından argon lazere göre daha az emilir ve daha az ısı üretimi meydana gelir ve bu nedenle diod lazer argon lazere göre daha az katarakt oluşumuna yol açar. Argon lazer iç ve dış retinal tabakalarında hasarlayıcı etki oluştururken, koroid üzerinde çok az etki yaratır(111).

Tedavi sonrası ilk haftada, tedavisiz bırakılmış retinal alanların mevcudiyetini tespit etmek için fundus muayenesi yapılır. Plus hastalık bulgularında ve fibrovasküler proliferasyonda regresyon gözleninceye kadar haftalık kontroller yapılır. Gerileme olunca rutin takipler yapılır. Tedavi sonrası iki haftaya rağmen regresyon gelişmezse tedavi tekrarlanır(111).

Komplikasyonlar:

Kriyoterapide olduğu gibi LFK tedavisi sırasında da çeşitli komplikasyonlar meydana gelebilir:

-Tedavi sırasında skleral depresyona bağlı bradikardi gelişebilir. -Tedavi sonrası hafif konjonktival hemoraji gelişebilir ancak kriyoterapiye göre daha az ön segment komplikasyonlarına sahiptir.

-İris, kornea ve lenste termal yanıklar oluşabilir.

-Lazer tedavisi sırasında saat 3 ve 9 meridyenlerinde bulunan uzun posterior silyer arter hasarı, ön segment iskemisi ve ön segment hasarına (korneal opasifikasyon, pupiller membran, sıg ön kamara, posterior sineşi, katarakt, hifema) neden olabilir (112,113,114).

-Lens opasiteleri oluşabilir. Direkt ısı etkisine bağlı olarak gelişen küçük fokal lens opasiteleri spontan olarak gerileyebilir. Persistan tunika vasküloza lentisin lazer ablasyonunda ise lens total olarak opaklaşır(113).

-Lazer fotokoagülasyon tedavisi sırasında vitreus hemorajisi ve bruch membranı rüptürüne bağlı olarak koroidal hemoraji oluşabilir(114).

-LFK tedavisine bağlı görme alanında daralma riski kesin olarak ortaya koyulamamıştır(114).

-Panretinal fotokoagülasyon göz içi basıncını artırabilir. Göz içi basıncı yüksekliği koroidal efüzyona bağlı açı kapanmasına ya da dışa akımda geçici azalmaya bağlı olarak görülebilir(115).

-Vitreus likefaksiyonu, vitreus membranı ve vitreoretinal adhezyon oluşumu ile vitreoretinal traksiyon oluşumuna yol açarak retinal yırtık ve dekolmana neden olabilir.

3-Düzeltilici Tedavi:

a-Dekolman Cerrahisi:

ROP'un evre 4 ve evre 5'e ilerlemiş gözlerde klasik dekolman cerrahisi kabul edilen bir tedavi yöntemidir. Dekolman cerrahisinde amaç retinanın yatışmasını sağlamak ve hastalığın ilerlemesini engellemektir. Hastalığın ileri evrelerinde oluşan dekolmanlarda skleral çökertme veya vitrektomi seçenekleri evre 4 ve evre 5'e ilerlemiş gözlerde klasik dekolman cerrahisi kabul edilen bir tedavi yöntemidir. Dekolman cerrahisinde amaç retinanın yatışmasını sağlamak ve hastalığın ilerlemesini engellemektir. Hastalığın ileri evrelerinde oluşan dekolmanlarda skleral çökertme veya vitrektomi seçenekleri uygulanabilir.

b-Vitrektomi

PR'nde vitrektomide iki yaklaşım bulunmaktadır:

-Kapalı vitrektomi

-Açık(open sky) vitrektomi

I-PR önleme stratejilerinde yenilikler

Elli yıldan uzun bir süredir oksijen tedavisinin ROP'ye neden olduğu düşünülmektedir. Yeni çalışmalar ışığında günümüzde yenidoğanla ilgilenen hekimler hedef oksijen saturasyonu değerlerini %85-93'ler civarına düşürmüşlerdir. Ancak oksijen tedavisini optimize etme çabalarına rağmen tüm dünyada ciddi ROP olgu sayısı hala yüksek seyretmektedir. ROP patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla oksijen tedavisinin optimize edilmesi dışında ROP oluşumunu önlemeye yönelik diğer bazı girişimler tanımlanmıştır.

- Faz I (≤ 32 GH) ROP oluşumunu önleyebilecek girşimler arasında retinal eritropoietin ve IGF-1 düzeylerinin yükseltilmesi, serum glukoz düzeyinin 120 mg'dl'nin altında tutulması ve omega-3 suplementasyonu sayılabilir.
- Faz II ($>32-34$ GH) ROP oluşumunun önlenmesi için ise aneminin transfüzyonla liberal şekilde düzeltilmesi, fotopik adaptasyon, vitamin E ve omega-3 suplementasyonunun faydalı olabileceği belirtilmektedir.

Ancak bu uygulamaların rutin uygulanmasına yönelik geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(116).

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza 1 Ocak 2008-31 Aralık 2011 tarihleri arasında Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören 139 prematüre bebek dahil edildi. Bebeklerin tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenerek maternal, neonatal ve klinik özellikleri önceden oluşturulmuş bir forma kaydedildi. PR saptanan bebekler tespit edildikten sonra tüm prematüre bebekler için PR sıklığı incelendi ve retinopati tespit edilen bebekler retinopati Evresi dağılımı açısından değerlendirildi. Doğum ağırlığına göre ROP sıklığını değerlendirebilmek amacıyla hastalar doğum tartısı 1000 gr.'ın altı, 1000-1500 gr. arası ve 1500 gr.'ın üzeri olarak 3 gruba ayrıldı. Aynı şekilde gestasyonel haftaya göre olgular 28 haftadan küçük, 28-32 hafta arasında ve 32-34 hafta arasında olanlar şeklinde üç gruba ayrılarak değerlendirildi. Olgular ayrıca hafif ROP/ROP olmayan ve ciddi ROP olguları olarak iki gruba ayrılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ciddi retinopati, ileri evre lazer gerektiren, Zon 1'de herhangi Evrede plus hastalık varlığı, Zon I Evre 3 plus hastalık(-) ve Zon II evre 2 ve 3 plus hastalık varlığı olarak tanımlandı. Bu grup dışındakiler hafif ROP olguları olarak gruplandı.

Olguların ilk oftalmolojik muayeneleri postnatal 4-6. haftalarda yapıldı(Tablo). Muayeneden yaklaşık bir saat önce beş dakika ara ile üçer defa % 1'lik tropikamid damlatılarak pupillalar genişletildi. Muayeneye başlamadan önce oksibuprokain damlatılarak topikal anestezi sağlandı. Kapak spekulumu takıldıktan sonra binoküler indirekt oftalmoskop ile 20 ya da 28 dioptrilik lens kullanılarak önce ön segment daha sonra fundus muayenesi gerçekleştirildi. Bulgular uluslararası ROP sınıflamasına uygun olarak kaydedildi. İlk muayene sırasında ROP saptanmayan ancak retina damarlanması tamamlanmamış olgular 2-4 hafta ara ile, Evre 1 ya da Evre 2 ROP saptanan bebekler 1-2 hafta ara ile vaskülarizasyon tamamlanıncaya kadar takip edildi.

Tablo-1 Gestasyon yaşına göre ilk retinopati muayene zamanı

Doğumda gestasyon yaşı (hafta)	İlk muayene yaşı(hafta)	
	postmenstrüel	kronolojik
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

Tanımlamalar

Gestasyon yaşı annenin son adet tarihine, ultrason ölçümlerine ve ilk 24 saat içerisinde gerçekleştirilen Modifiye Ballard skorlamasına göre yapıldı (117). Lubchenco intrauterin büyüme eğrileri kullanılarak, gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı 10-90. persantil değerleri arasında olan bebekler uygun doğum ağırlıklı (AGA), doğum ağırlığı 10. persantil altında olanlar gestasyon yaşına göre küçük (SGA) olarak değerlendirildi (118).

Antepartum sorunlar kadın doğum dosyalarından veya doğumu yaptıran primer doktorundan öğrenilerek kaydedildi. Membranların yırtılmasının üzerinden 24 saatten daha uzun süre geçmesi, uzamış membran rüptürü (UMR) olarak kabul edildi. Hastanemizde antenatal steroid 24-34. gebelik haftaları arasında uygulanmaktadır. Betametazon, 12 mg dozunda 24 saat ara ile 2 dozda tek kür olarak uygulanmaktadır.

Respiratuar distress sendromu (RDS) tanısı yaşamın ilk saati içinde ortaya çıkıp en az 24 saat devam eden solunum sıkıntısı, nazal CPAP veya entübe olarak mekanik ventilasyon desteği

gerekmesi, akciğer grafisinde tipik RDS bulguları (hava bronkogramı, retikülogranüler görünüm, kompliyans ve hava azlığı) olması ve arteriyel kan gazlarının değerlendirilmesi ile koyuldu. Nekrotizan enterokolit tanısı Bell ve arkadaşlarının sınıflamasına göre yapıldı (119). Retinopati izlem ve değerlendirmede Uluslararası Retinopati Sınıflaması kullanıldı (120). Bronkopulmoner displazi tanısı (BPD), Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan ölçütlere göre konuldu (121). Bu ölçütlere göre doğum sonrası 28. gün ve/veya 36. gebelik haftasına gelmesine rağmen oksijen tedavisi kesilemeyen hastalar BPD tanısı aldı. Bebeklerde intrakranial kanama, Papile ve arkadaşlarının sınıflamasına göre derecelendirildi (122).

Çalışmamızda istatistiksel analizler, SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, standart sapma değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde t test ve mann-whitney u test kullanıldı. Niteliksel verilerde ki-kare test , ki-kare koşulları sağlanamadığında fischer test kullanıldı. Etki düzeyleri lojistik regresyon ile araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Kamu Hastaneleri Birliği Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eđitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine, 01.01 2008 ile 31.12.2011 tarihleri arasında yatırılan 34 gestasyon haftası ve altındaki prematürelere arasından çalışma kriterlerine uyan 139 olgunun verileri kaydedilip istatistiksel incelemeleri yapıldı. Olgularımızın % 56,83'ü kız,% 43.17'si erkek olarak belirlendi.Gestasyon yaşına göre sınıflama yaptığımızda, olgularımızın %28'i 28 haftanın altında,%56.2'si 29 hafta ile 32 hafta arasında, %15.8'i 33 hafta ve üzerinde olarak sınıflandırıldı.Doğum tartlarına göre olgularımızın %26.6'sı 1000 gr ve altında,%43.88'i 1000-1500 gr arasında,%29.5'i 1500 gr üzerindedir.Çalışmaya dahil edilen hastaların 125'i hastanemizde,12 hastanın dış merkezde,1 hastanın ise evde doğum yaptığını,hastanede doğan olguların %82.7'sinin sectio ile,%17.3'ünün normal vaginal doğum ile doğduğunu saptadık.Çalışmaya dahil edilen 139 olguyu ROP saptanmayan veya hafif ROP saptanan ve şiddetli ROP saptanan olgular olmak üzere iki gruba ayırdık.

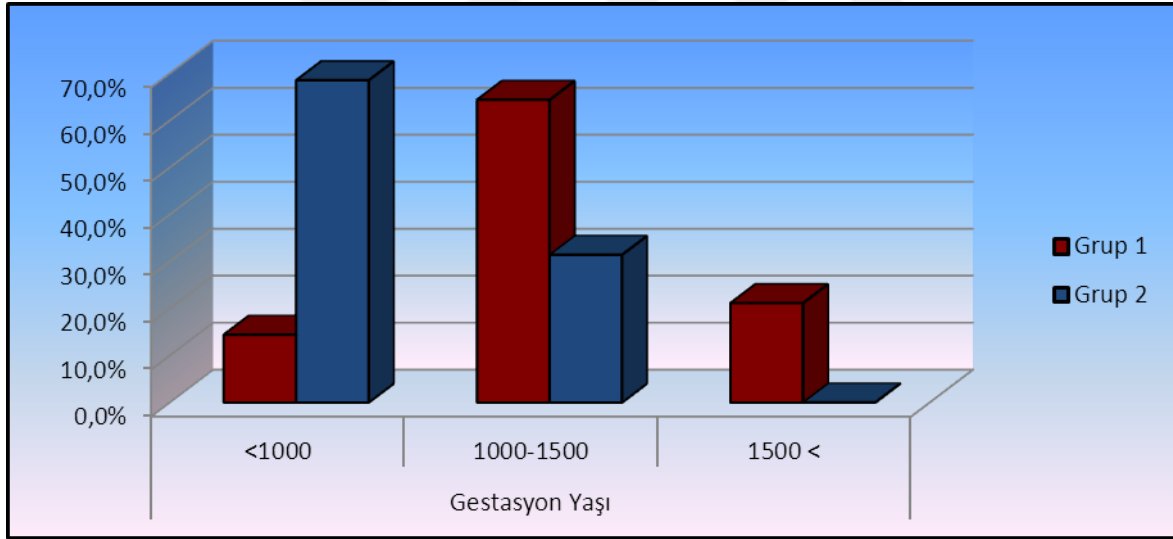
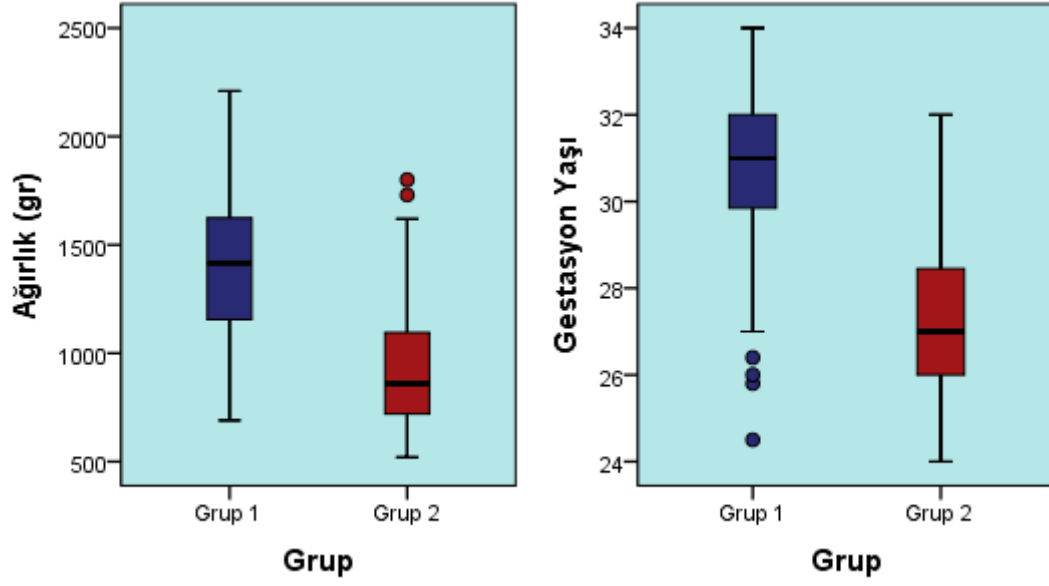
Tablo-2 Cinsiyet, gestasyon yaşı, doğum tartısı, boy, baş çevresi ile ROP ilişkisi

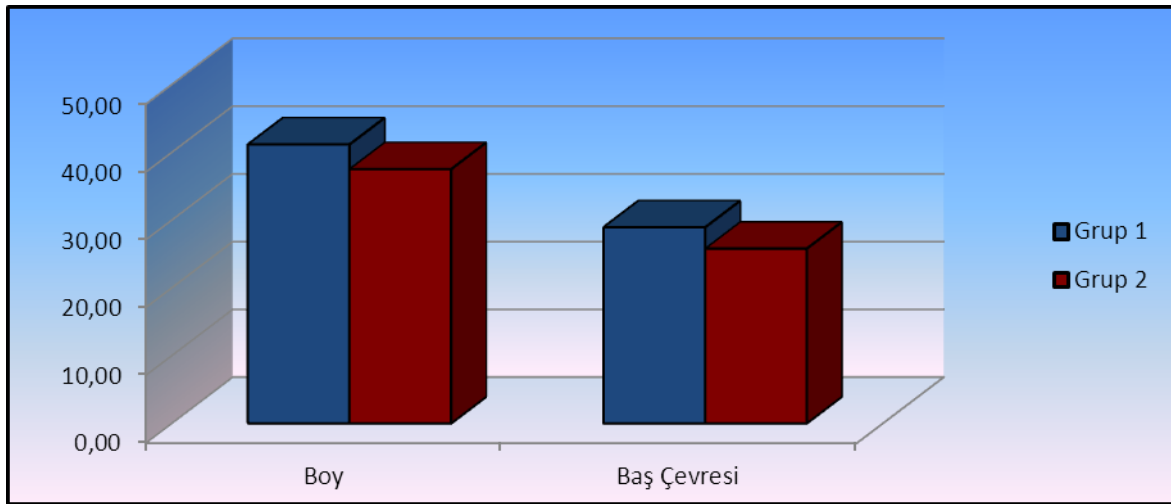
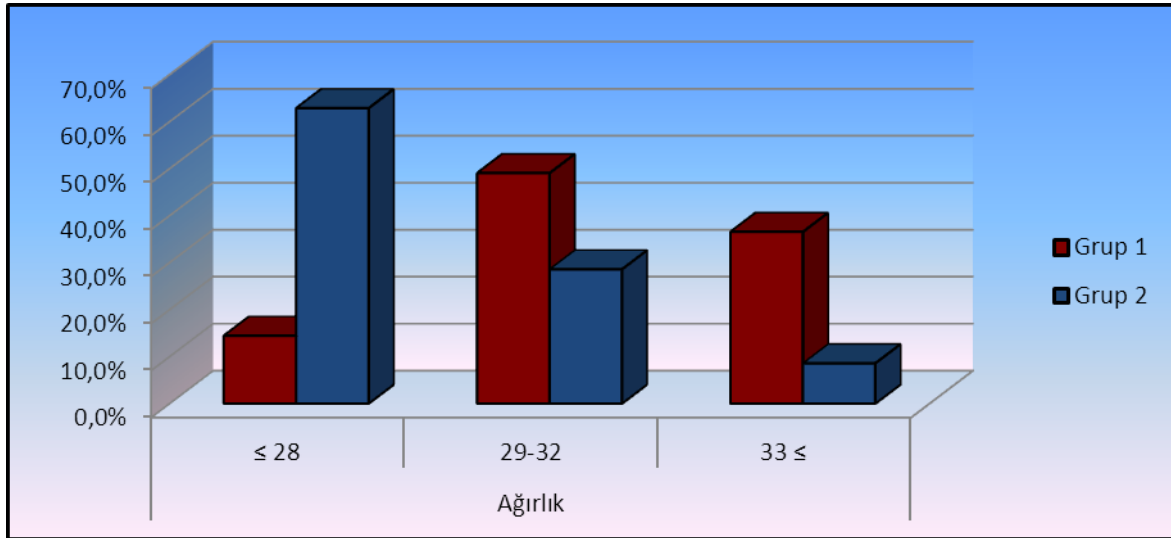
		Grup 1		Grup 2		p
		Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	
Cinsiyet	Kız	61	58,7%	18	51,4%	0,455
	Erkek	43	41,3%	17	48,6%	
Gestasyon Yaşı		30,73 ± 2,12		27,51 ± 1,94	0,000	
Gestasyon Yaşı (hafta)	≤ 28	15	14,4%	24	68,6%	0,000
	29-32	67	64,4%	11	31,4%	
	33 ≤	22	21,2%	0	0,0%	
Ağırlık (gr)		1386,0 ± 340,00		961,4 ± 328,0	0,000	
Ağırlık	<1000	15	14,4%	22	62,9%	0,000
	1000-1500	51	49,0%	10	28,6%	
	1500 <	38	36,5%	3	8,6%	
Boy (cm)		41,16 ± 3,19		37,51 ± 3,21	0,000	
Baş Çevresi (cm)		28,93 ± 2,73		25,78 ± 3,09	0,000	

Ki-kare test / Mann-whitney u test / Bağımsız örneklem t test

Grup 1 ve grup 2 de hastaların cinsiyet dağılımları anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Grup 2 de vakaların gestasyon yaşı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Grup 2 de vakaların gestasyon yaş dağılımı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Grup 2 de vakaların gestasyon ağırlıkları grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Grup 2 de vakaların ağırlık dağılımı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Grup

2 de vakaların vakaların boyları grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Grup 2 de vakaların vakaların baş çevreleri grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 1)

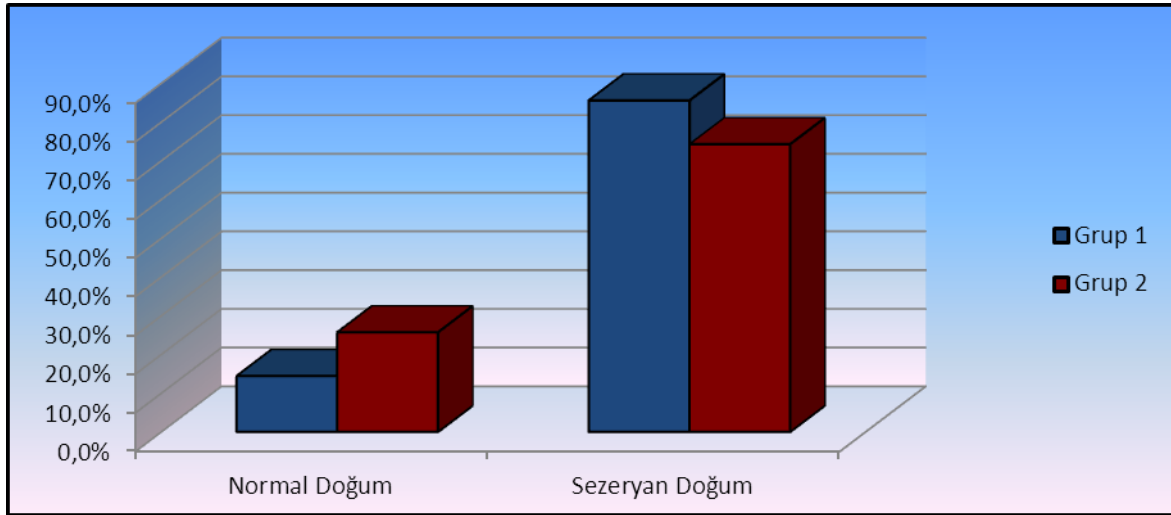




Tablo-3 Natal faktörler ve yatış süresi ile ROP ilişkisi

		Grup 1		Grup 2		p
		Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	
Doğum Şekli	Normal Doğum	15	14,4%	9	25,7%	0,126
	Sezeryan Doğum	89	85,6%	26	74,3%	
Yatış Süresi		30,81 ± 19,71		57,63 ± 23,51		0,000
Doğum Yeri	Semiha Şakir	94	90,4%	31	88,6%	-
	Evde	1	1,0%	1	2,9%	
	Dış Merkez	9	8,7%	3	8,6%	

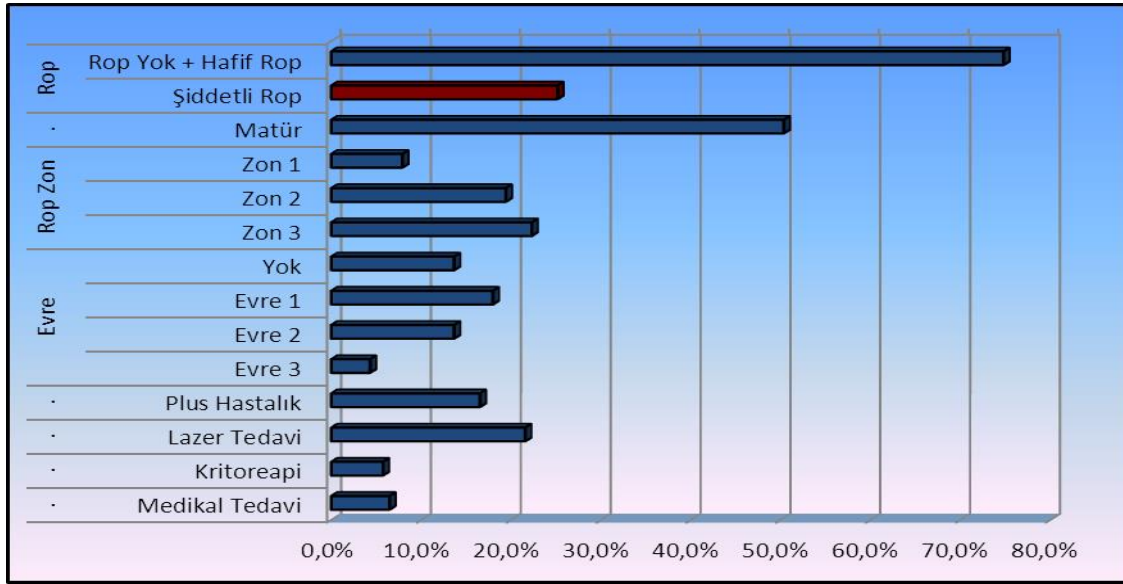
Ki-kare test / Mann-whitney u test



İki grup arasında doğum şekli anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermemiştir. Grup 2 de yatış süresi grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 2)

Tablo-4 Prematüre bebeklerde ROP görülme oranları ve tedavi oranları

		n	%
Rop	Rop Yok + Hafif Rop	104	74,8%
	Şiddetli Rop	35	25,2%
Matür		70	50,4%
Rop Zon	Zon 1	11	7,9%
	Zon 2	27	19,4%
	Zon 3	31	22,3%
Evre	Yok	19	13,7%
	Evre 1	25	18,0%
	Evre 2	19	13,7%
	Evre 3	6	4,3%
Plus Hastalık		23	16,5%
Lazer Tedavi		30	21,6%
Kritoreapi		8	5,8%
Medikal Tedavi		9	6,5%



Tablo-5 Tartı alımı ile ROP ilişkisi

		Grup 1		Grup 2		p
		Ort.±s.s. / n-%		Ort.±s.s. / n-%		
AGA/SGA	SGA	29	27,9%	4	11,4%	0,048
	AGA	75	72,1%	31	88,6%	
7. Gün Tartı		1343 ± 335		937 ± 304		0,000
14. Gün Tartı		1430 ± 340		998 ± 345		0,000
28. Gün Tartı		1677 ± 348		1173 ± 396		0,000
Çıkış Tartı		1805 ± 317		1882 ± 466		0,634
Catch-Up		10,49 ± 5,86		11,60 ± 6,78		0,354

Ki-kare test / Mann-whitney u test

Grup 2 de AGA oranı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 de vakaların 7.gün- 14.gün-28.gün ağırlıkları grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. İki grup arasında çıkış ağırlıkları anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermemiştir. İki grup arasında catch-up günü anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

		Grup 1		Grup 2		p
		Ort.±s.s. / n-%		Ort.±s.s. / n-%		
Doğum Tartı (gr)		1386,0 ± 340,0		961,4 ± 328,0		0,000
7. Gün Tartı		1343,3 ± 334,9		937,3 ± 304,4		0,000
14. Gün Tartı		1430,0 ± 340,1		998,0 ± 345,2		0,000
28. Gün Tartı		1677,3 ± 347,9		1172,6 ± 396,3		0,000
Doğum / 7. Gün Tartı Değişim		-35,7 ± 96,6		-45,1 ± 98,0		0,316
Değişim p		0,000		0,132		
7. Gün / 14.Gün Tartı Değişim		95,3 ± 85,1		68,6 ± 72,7		0,099
Değişim p		0,000		0,001		
14. Gün / 28.Gün Tartı Değişim		233,8 ± 102,7		212,7 ± 96,7		0,648
Değişim p		0,000		0,000		

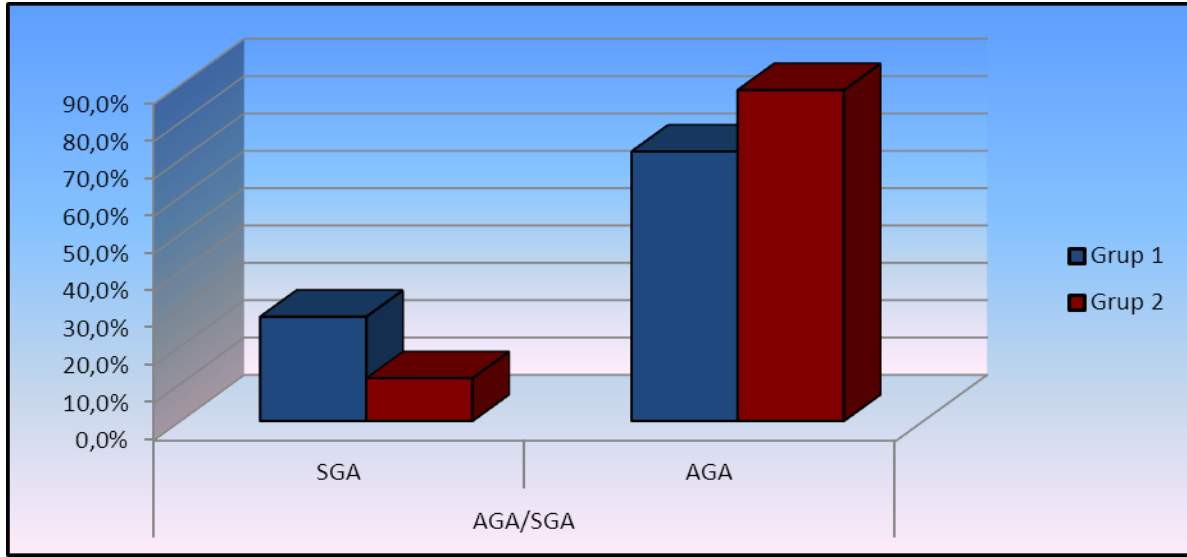
Ki-kare test / Mann-whitney u test / Wilcoxon test

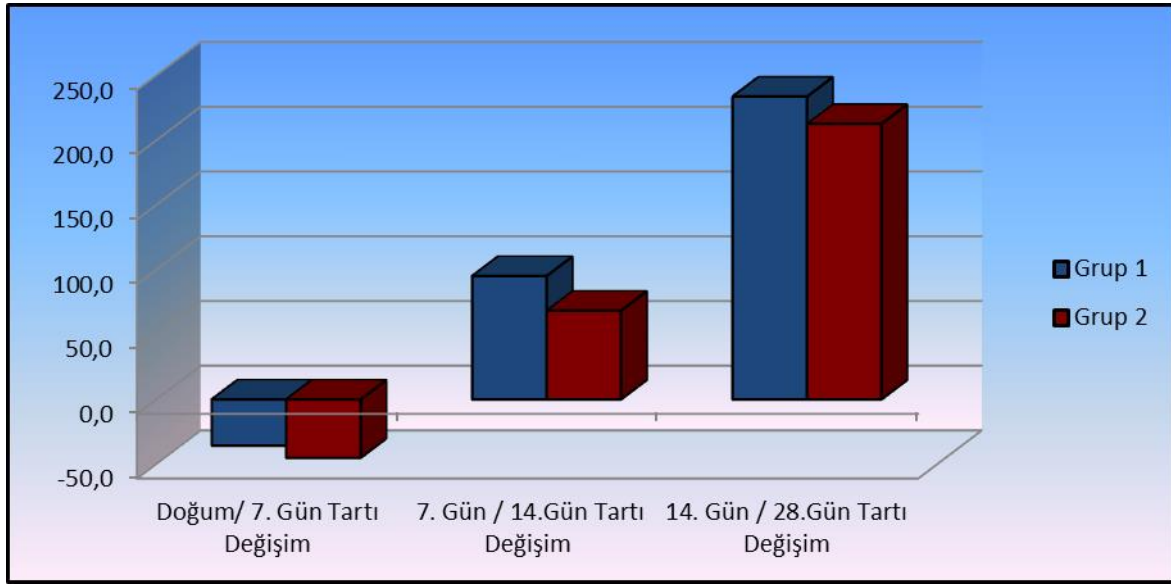
Grup 2 de vakaların doğum, 7.gün- 14.gün-28.gün ağırlıkları grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. İki grup arasında çıkış ağırlıkları anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermemiştir.(Tablo 16)

Grup 1 de 7 gün tartısı doğum tartısına göre anlamlı ($p < 0,05$) düşüş göstermiştir. 14. gün tartısı 7. gün tartısına göre anlamlı ($p > 0,05$) artış göstermiştir. 28. gün tartısı 14. gün tartısına göre anlamlı ($p > 0,05$) artış göstermiştir. (Tablo 16)

Grup 1 de 7 gün tartısı doğum tartısına göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir. 14. gün tartısı 7. gün tartısına göre anlamlı ($p > 0,05$) artış göstermiştir. 28. gün tartısı 14. gün tartısına göre anlamlı ($p > 0,05$) artış göstermiştir. (Tablo 16)

Haftalar arası tartı değişimi iki grup arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.



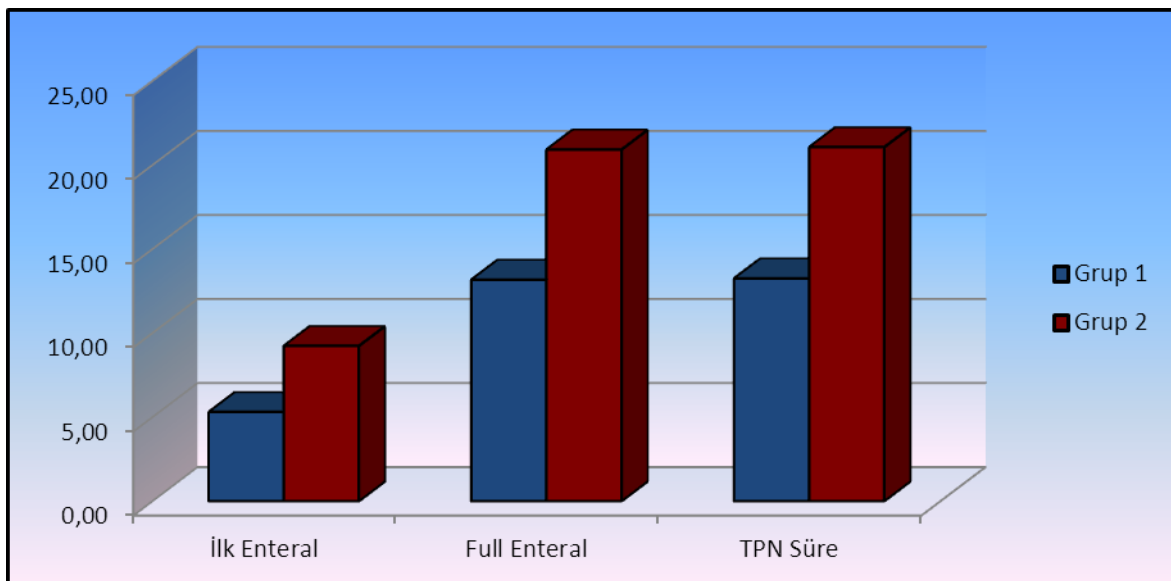


Tablo-6 Enteral beslenme ile ROP ilişkisi

	Grup 1	Grup 2	p
	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	
İlk Enteral	5,30 ± 5,77	9,23 ± 5,34	0,000
Full Enteral	13,17 ± 9,81	20,91 ± 8,27	0,000
TPN Süre	13,25 ± 10,37	21,06 ± 7,99	0,000

Mann-whitney u test

Grup 2 de ilk enteral grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 de full enteral grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 de TPN süre grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 5)

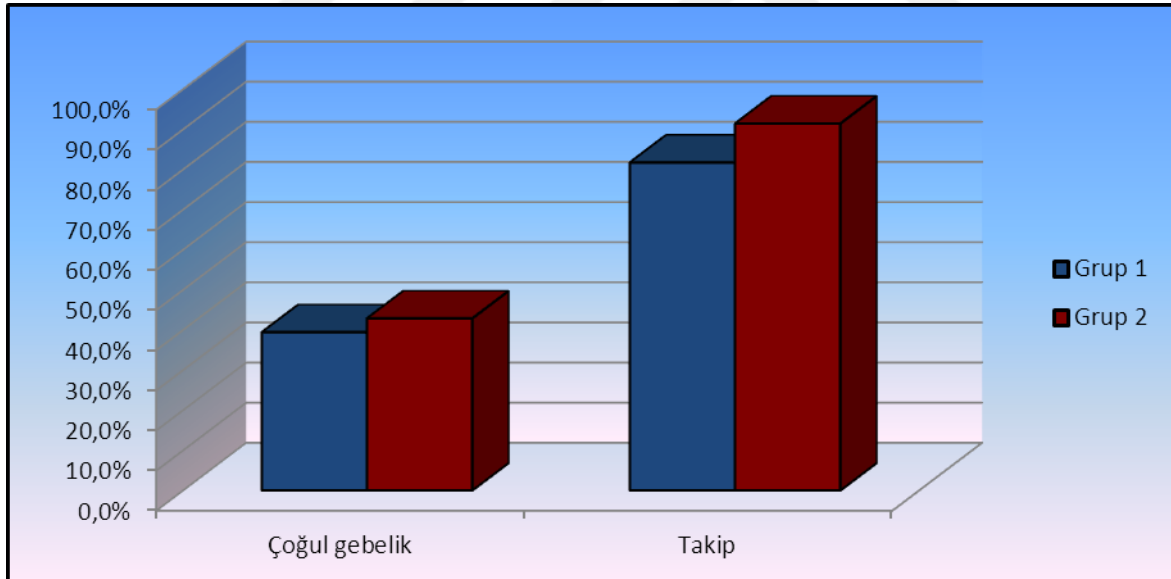


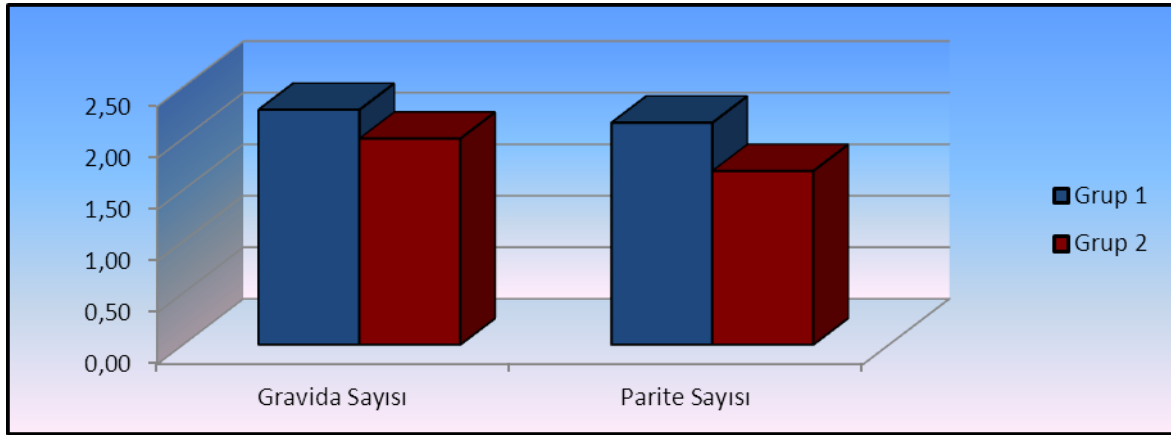
Tablo-7 Prenatal faktörler ile ROP ilişkisi

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	
Gravida Sayısı	2,28 ± 2,03		2,00 ± 1,46		0,378
Parite Sayısı	2,15 ± 1,31		1,69 ± 0,72		0,047
Maternal Yaş	28,05 ± 6,30		28,40 ± 5,57		0,773
Çoğul Gebelik	41	39,4%	15	42,9%	0,720
Takip	85	81,7%	32	91,4%	0,174

Ki-kare test /Bağımsız örneklem t test

İki grup arasında gravida sayısı, maternal yaşı, çoğul gebelik oranı , takip oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Grup 2 de parite sayısı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 6)

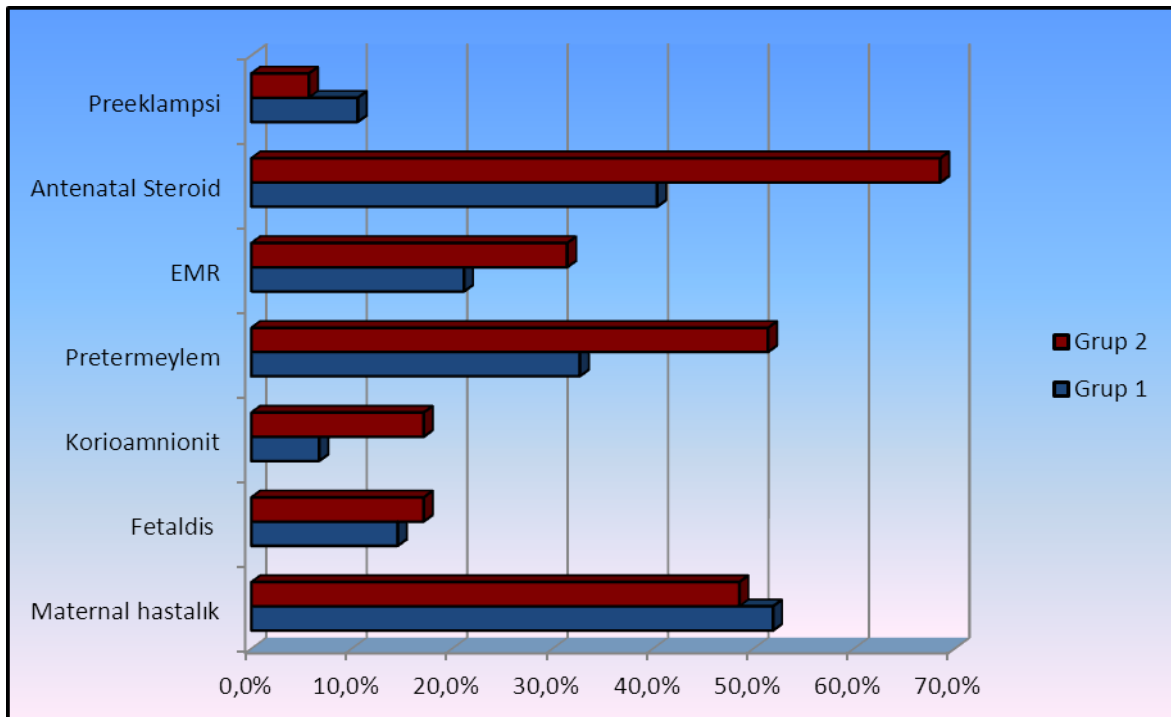




Tablo-8 Maternal risk faktörleri ile ROP ilişkisi

	Grup 1		Grup 2		p
	n	%	n	%	
Maternal hastalık	54	51,9%	17	48,6%	0,732
Fetaldis	15	14,6%	6	17,1%	0,714
Korioamnionit	7	6,7%	6	17,1%	0,067
Pretermeylem	34	32,7%	18	51,4%	0,048
EMR	22	21,2%	11	31,4%	0,217
Antenatal Steroid	42	40,4%	24	68,6%	0,004
Preeklampsi	11	10,6%	2	5,7%	0,393

Ki-kare test



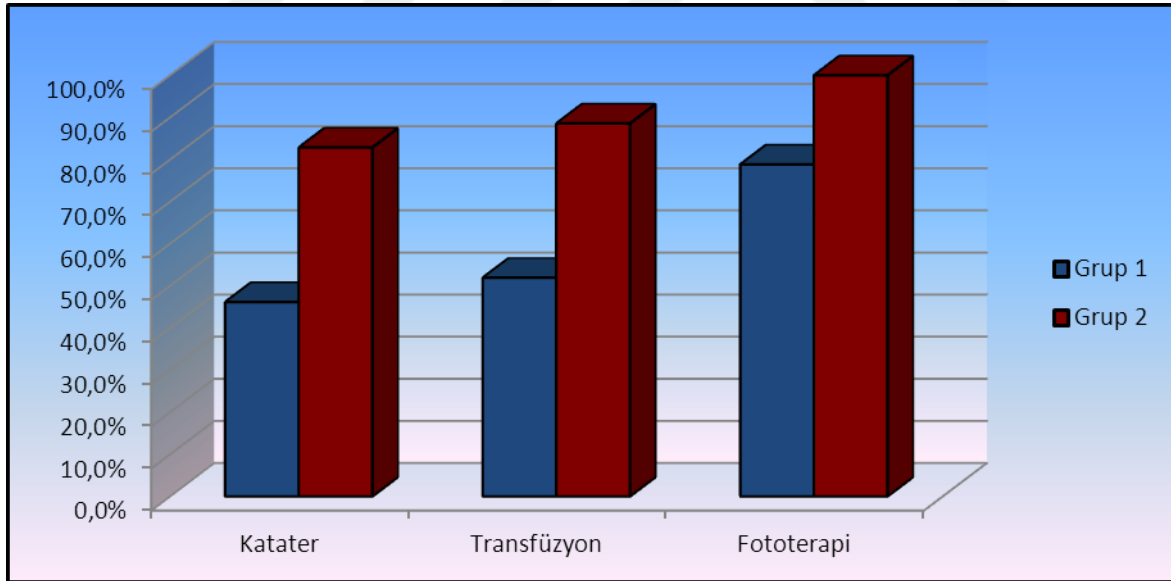
İki grup arasında maternal hastalık, fetaldiş, koriamnioit, EMR, preeklampsi oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Grup 2 de pretemeylem oranı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 de antenatal steroid oranı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 7)

Tablo-9 Kateter, transfüzyon, fototerapi ile ROP ilişkisi

	Grup 1		Grup 2		p
	n	%	n	%	
Katater	48	46,2%	29	82,9%	0,000
Transfüzyon	54	51,9%	31	88,6%	0,000
Fototerapi	82	78,8%	35	100,0%	0,003

Ki-kare test

Grup 2 de katater oranı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 de transfüzyon oranı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 de fototerapi oranı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 8)

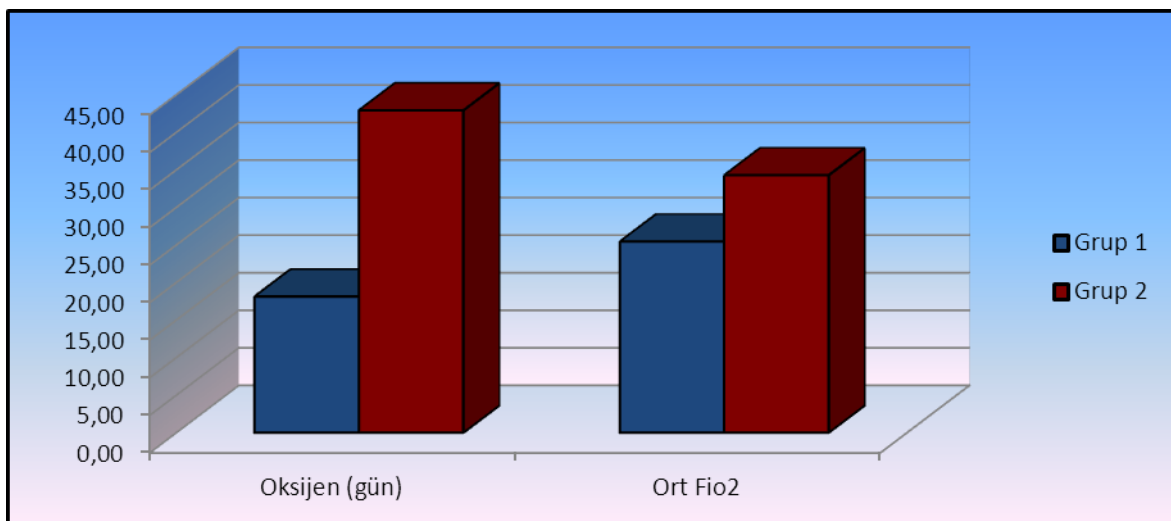
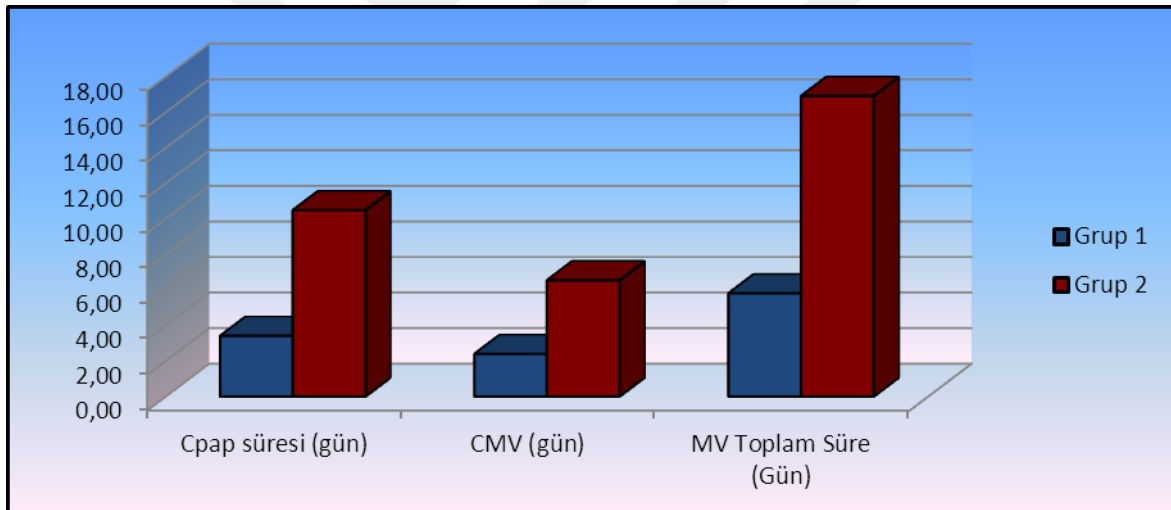


Tablo-10 Mekanik Ventilasyon ile ROP ilişkisi

	Grup 1		Grup 2		p
	n	%	n	%	
Cpap süresi (gün)	3,41 ± 5,37		10,49 ± 9,41		0,000
CMV (gün)	2,39 ± 4,13		6,54 ± 6,86		0,000
MV Toplam Süre (Gün)	5,81 ± 8,81		16,91 ± 13,55		0,000
Oksijen (gün)	18,12 ± 18,06		42,91 ± 25,74		0,000
Ort Fio2	25,44 ± 4,42		34,28 ± 7,52		0,000

Mann-whitney u test

Grup 2 de Cpap süresi grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 de Cpap süresi grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 de MV toplam süre (gün) grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Grup2 de oksijen (gün) grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Grup 2 de ort-Fio2 grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 9)

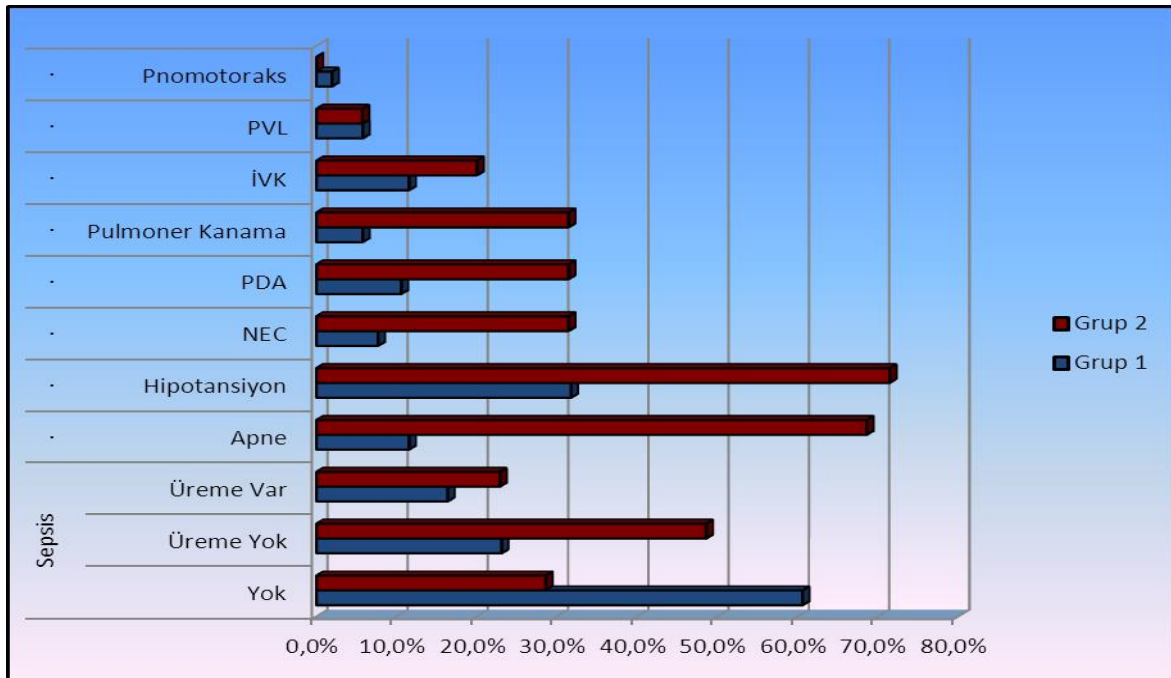


Tablo-11 Postnatal risk faktörleri ile ROP ilişkisi

	Grup 1		Grup 2		p	
	n	%	n	%		
Apne	12	11,5%	24	68,6%	0,000	
Hipotansiyon	33	31,7%	25	71,4%	0,000	
NEC	8	7,7%	11	31,4%	0,000	
PDA	11	10,6%	11	31,4%	0,003	
Pulmoner Kanama	6	5,8%	11	31,4%	0,000	
İVK	12	11,5%	7	20,0%	0,207	
PVL	6	5,8%	2	5,7%	0,990	
Pnomotoraks	2	1,9%	0	0,0%	1,000	
Sepsis	Yok	63	60,6%	10	28,6%	0,003
	Üreme Yok	24	23,1%	17	48,6%	
	Üreme Var	17	16,3%	8	22,9%	

Ki-kare test (Fischer test)

Grup 2 de apne oranı, hipotansiyon oranı NEC oranı, PDA oranı, pulmoner kanama oran, sepsis oranı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. İki grup arasında İVK, PVL, Pnomotoraks oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)



Tablo-12 Kan gazı ile ROP ilişkisi

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	
Hipokarbi	49	47,1%	15	42,9%	0,662
Hiperkarbi	59	56,7%	16	45,7%	0,258
Isı	35,99 ± 0,51		35,78 ± 0,83		0,217
Ph	7,24 ± 0,12		7,28 ± 0,14		0,122
Baz Açığı	-4,78 ± 5,11		-4,14 ± 6,83		0,562

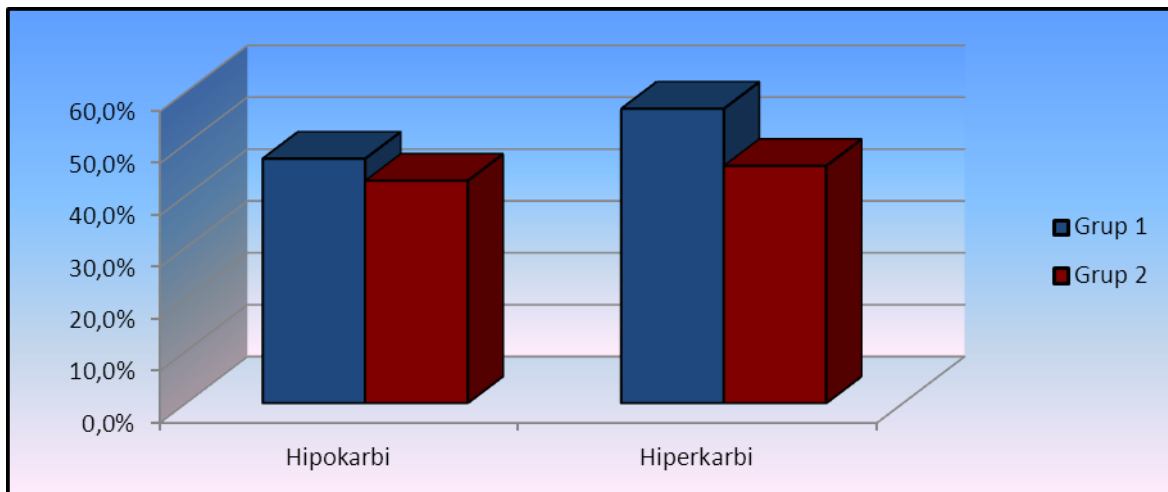
Ki-kare test / Mann-whitney u test

İki grup arasında hipokarbi oranı, hiperkarbi oranı, Isı, PH, baz açığı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

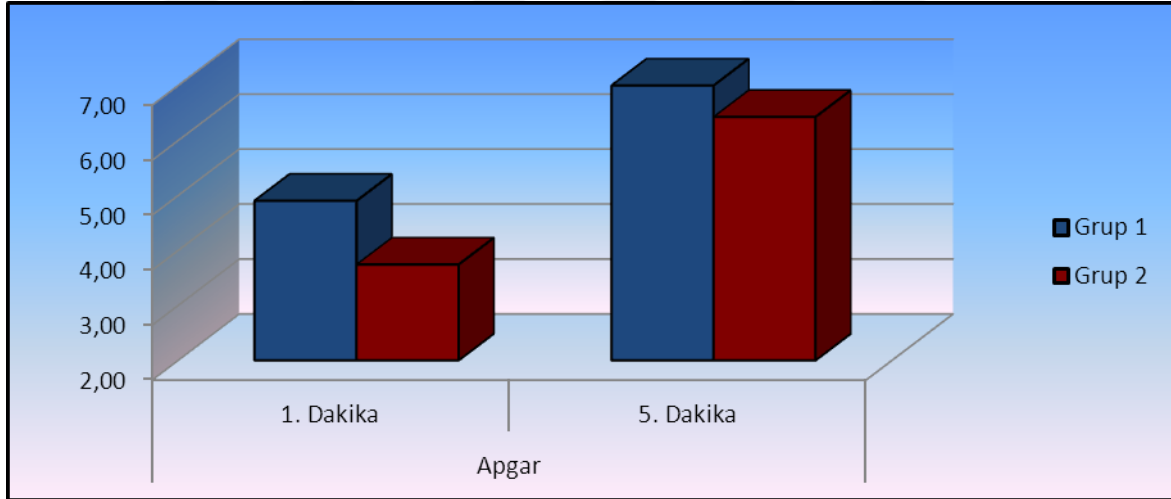
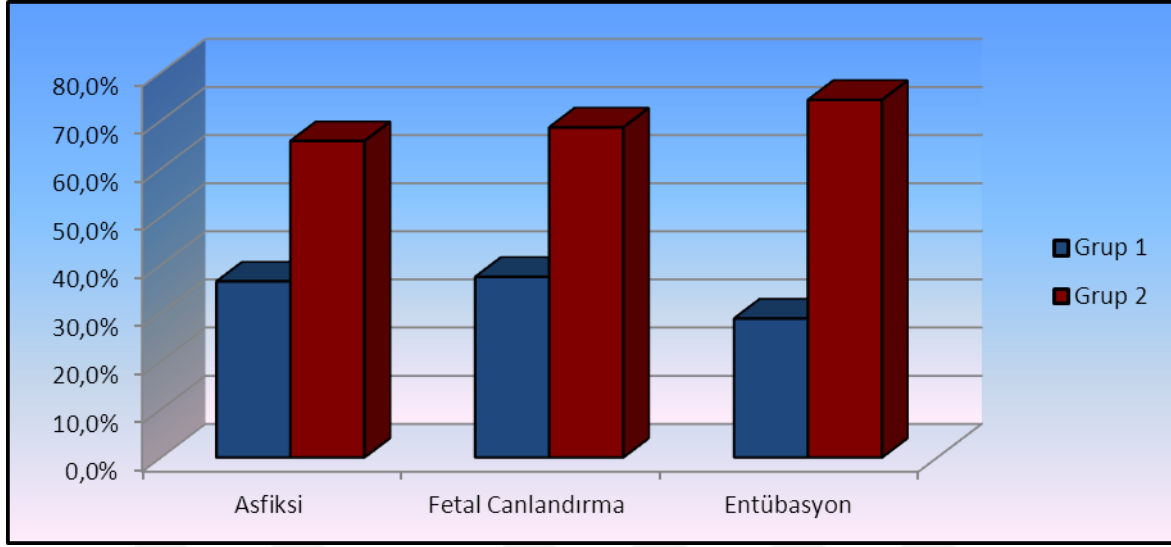
Tablo-13 Asfiksi ve doğumsal müdahale ile ROP ilişkisi

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	
Asfiksi	38	36,5%	23	65,7%	0,003
Apgar	1. Dakika	4,90 ± 1,59	3,74 ± 1,46		0,000
	5. Dakika	7,24 ± 1,14	6,43 ± 1,24		0,001
Fetal Canlandırma	39	37,5%	24	68,6%	0,001
Entübasyon	30	28,8%	26	74,3%	0,000

Ki-kare test / Mann-whitney u test



Grup 2 de asfiksi oranı, apgar 1. dakika, apgar 2. dakika, fetal canlandırma oranı, entübasyon oranı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 12)

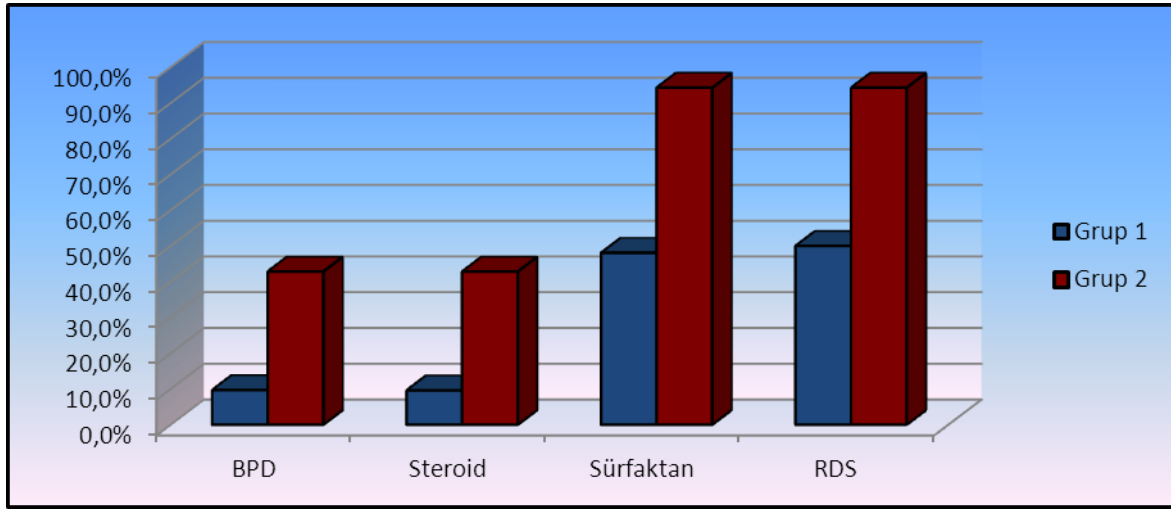


Tablo-14 Sürfaktan, RDS, BPD, steroid kullanımı ROP ilişkisi

	Grup 1		Grup 2		p
	n	%	n	%	
BPD	10	9,7%	15	42,9%	0,000
Steroid	10	9,6%	15	42,9%	0,000
Sürfaktan	50	48,1%	33	94,3%	0,000
RDS	52	50,0%	33	94,3%	0,000

Ki-kare test

Grup 2 de BPD oranı, steroid oranı, sürfaktan oranı, RDS oranı grup 1 den anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 13)



Tablo-15 Lojistik regresyon analizi

İndirgenmiş Çok Değişkenli Model	β	OR	% 95 Güven Aralığı		p
			En Düşük	En Yüksek	
GestasyonYaşı	-1,422	4,1	1,9	9,2	0,000
Boy	-0,814	2,3	1,3	4,0	0,005
Parite	-1,050	2,9	1,1	7,4	0,032
Katater	2,597	13,4	1,2	146,6	0,033
Oksijengün	0,051	1,1	1,0	1,1	0,045
Hipotansiyon	2,012	7,5	1,1	49,6	0,037
Asfiksi	5,566	261,3	8,8	7725,4	0,001
Ort-Fio2	0,214	1,2	1,0	1,5	0,020
Apne	2,896	18,1	1,6	202,6	0,019
Entübasyon	4,726	112,8	5,6	2271,4	0,002

Lojistik Regresyon

İleri ROP olan hastaları belirlemede etkinlik düzeyini belirlemede lojistik regresyon kullanılmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık yaratan değişkenler çok değişkenli model olarak değerlendirilmiştir. İndirgenmiş modelde gestasyon yaşında düşüş 4,1 (1,9-9,2) , boyda düşüş 2,3 (1,3-4,0), parite sayısında düşüş 2,9 (1,1-7,4), katater olması 13,4(1,2-146,6) , hipotansiyon olması 7,5 (1,1-49,6) , asfiksi olması 261,3 (8,8-7725,4), ort-fio2 1,2 (1,0-1,5) , apne olması 18,1 (1,6-202,6), entübasyon olması 112,8 (5,6-2271,4) ileri ROP oluşmasında anlamlı etki göstermektedir. (Tablo 14)

TARTIŞMA

Günümüzde immatürite sınırındaki aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler gelişen neonatoloji bilimi ve güncel yaklaşımlar ile yaşatılabilir duruma gelmişlerdir. Ancak bu durum pretermilerin yaşam şansını artırırken uzun dönemde gözlenebilecek PR gibi morbiditelerde de artışa neden olmuştur. Prematüre retinopatisi, ilk tanımlandığı 1940'lı yılların başından beri özellikle riskli prematüre bebeklerin en önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Bunun yanında prematüre retinopatisi, tüm dünyada çocukluk çağının önlenabilir görme kaybı ve körlük yapan nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Uygun ve zamanında gerçekleştirilen tarama ve tedavi programları ile önlenabilir ve tedavi edilebilir olması PR'nin önleme, tanı ve tedavi yönetiminin önemini kesin biçimde göstermektedir(1,2,123).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ROP oluşumu ile ilgili pek çok faktör incelenmiştir. Bu faktörler arasında en önemli risk faktörünün düşük gestasyon yaşı ve doğum tartısı ile belirlenen immatürite olduğu saptanmıştır. Diğer risk faktörleri arasında oksijen toksisitesi, asidoz, apne, SGA doğum, intraventriküler kanama, nek, PDA, sepsis, düşük apgar skoru, mekanik ventilasyon, kan transfüzyonu, çoğul gebelik gibi durumlar sayılabilir. Preeklampsi, eklampsi'nin ROP gelişimini azaltıcı bir etki gösterdiğini belirten çalışmalar literatürde mevcut olup, PDA'nın RDS ve oksijen tedavisi ile etkileşerek ROP sıklığını azaltıcı bir faktör haline geldiği görülmüştür. Fototerapi ve cinsiyet faktörlerinin ROP gelişimi üzerine etkisi saptanmamıştır (123,124). Biz de çalışmamızda şiddetli ROP saptanan olguların gestasyon yaşı ve doğum tartılarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık ($p < 0.001$). Olgularımızın %74,8'inde hafif ROP veya normal retinal göz bulguları saptanırken, %25,2 'sinde şiddetli rop saptandı. Hafif ROP saptanan veya hiç ROP saptanmayan grupta hastaların %14,4'ü 28 hafta ve altında, %64,4'ü 29 ile 32 hafta arasında, %21,2'si 32 ile 34 hafta arasında dağılırken, şiddetli ROP grubunda bu dağılım %68,6 hasta ile 28 hafta ve altında %31,4 hasta 29 ile 32 hafta arasında olarak gerçekleşti. Şiddetli ROP grubunda 32 haftanın üzerinde hastamız yoktu.

Maternal risk faktörleri irdelendiğinde; Withagen ve ark.'nın(14), Kesler'in çalışmalarında preeklampsi ve ROP arasında ilişki olduğunu ve preeklampsinin ROP riskini arttırdığını ifade etmişlerdir. Literatürdeki çoğu çalışmanın aksine Kaymaz'ın çalışmasında preeklampsi gelişen annelerin bebeklerinde ROP sıklığının azaldığı bulunmuştur(20). Bizim çalışmamızda ise preeklampsi ile ROP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını

saptadık. Maternal risk faktörlerinden preterm eylem olan hastalarda ve antenatal steroid uygulanan annelerin prematüre infantlarında ROP oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Bu durumu sözkonusu faktörlerin etken olduğu hastaların gestasyonel haftalarının ve doğum tartılarının düşük olmasına bağlamaktayız.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan bir diğer prenatal risk faktörü de çoğul gebeliktir. Palmer ve ark.(76) tek ve çoğul gebelikler arasındaki ROP insidansını ve çoğul doğumlardaki kardeşler arasındaki şiddet farkını araştırmak için yaptıkları çalışmada, çoğul doğumların %46'sında, tekil doğumların ise %45'inde ROP geliştiğini saptamış ve ROP şiddet ve insidans oranını her iki grupta benzer bulmuştur. Ancak çoğul doğumlarda kardeşler arasındaki ROP görülme oranı farklı bulunmuştur. Ovalı ve ark (125) ile Apil ve ark (126) ise yaptıkları çalışmada çoğul doğum ile ROP sıklığı arasında ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir. Biz de vakalarımızın 25 adet ikiz ve 2 adet üçüz doğumun olduğu çalışmamızda tekil doğumlar ile çoğul doğumlar arasında ROP gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığını saptadık.

Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda ROP insidansının gestasyonel haftalara göre dağılımında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Erşan'ın çalışmasında bebeklerin ROP açısından gestasyon haftalarına göre dağılımları incelendiğinde 28 hafta altında doğan bebeklerin %80.6'sında ROP gelişirken, bunların %47.7'sinin tedavi edildiği, 28-32 hafta arasında doğanların %57.3'ünde ROP geliştiği ve bunların da %22.9'unun tedavi edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada 35-37 haftalarda olan hastaların %6.2'nde ROP gelişirken, bu grupta hiçbir bebekte tedavi gereksinimi gelişmediği görülmüştür (127). Bu sonuçlarla benzer şekilde Mutlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise 28 hafta altında doğan bebeklerin ROP insidansı %78.8, 29-32 hafta arasındakilerin %49.1, 32-34 hafta arasındakiler ise %37.1 olarak bulmuşlardır.(128). Yurtdışında yapılan çalışmada Fortes-Filho ve ark 28 haftanın altındaki pretermelerde %43 oranında, 28-32 haftalar arasında doğanlarda %23.3, 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde %11.8 sıklıkta ROP geliştiği saptanmıştır(129). CRYO-ROP çalışmasında 27 gestasyon haftasının altında doğan bebeklerde ROP insidansı % 83(130) olarak bildirilmişken, ETROP çalışmasında %89 olarak belirlenmiştir. Bütün bu çalışmalarda ortak olarak saptanan gestasyonel doğum haftası ile ROP insidansı arasındaki ters orantılı olan ilişki bizim çalışmamızda da görülmektedir(130). Gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasındaki gestasyonel haftalara göre rop insidanslarının dağılımlarının farklı olmasını ise rop gelişimi üzerine YDYBÜ'ndeki diğer risk faktörlerinin etkilerinin farklı olmasına bağlamaktayız.

Olguları doğum tartılarına göre incelediğimizde çalışmamızda 1000 gramın altında doğan bebeklerde şiddetli ROP insidansı %59.46 saptanırken,%40.54 hastada hiç ROP saptanmamış veya hafif derecede ROP saptanmıştır.Doğum tartısı 1000-1500 gram arasındaki bebeklerde şiddetli ROP insidansı %16.39 olarak görülmüş olup ,%83.61 bebekte ROP görülmemiş veya hafif ROP saptanmıştır.Doğum tartısı 1500 gramın üzerinde olan olgularımızın %8.6 'sında şiddetli ROP izlerken,hastalarımızın %92.68'inde hiç ROP görülmemiş veya hafif ROP izlenmiştir.Kavuncuoğlu ve ark çalışmasında 1000 gramın altında %50, 1000-1500 gram arasında %25,1500-2499 gram arasında doğan bebeklerde %10 oranında ROP geliştiğini bildirmişlerdir(59).Sarıaydın ve ark.'nın çalışmasında 1000 gr altında doğan bebeklerde %77.7, 1000 -1250 gr arasında doğanlarda %67.64, 1250-1500 gr arasında doğanlarda %55, 1500 gr üzerinde ise %24,32 oranında ciddi ROP geliştiği saptanmıştır(2).İstanbul GATA 'dan Körükçüoğlu'nun çalışmasında 1000 gr altında doğan bebeklerde ROP insidansı %82.2, 1000-1249 gr arasında %62.5, 1250-1499 gr arasında %50.8, 1500 gr ve üzerinde ise %17.2 olarak bulunmuştur.(131).Palmer ve ark 1250 gr ve altındaki 4099 bebek ile yaptığı çalışmada ROP görülme oranı 750 gr altındaki bebeklerde %90, 750-999 gr arasındakilerde %78, 1000-1250 gr arasındakilerde %47 iken ,1500 gr üzerindeki bebeklerde bu oranın %10'a düştüğünü bildirmişlerdir(76).Reynolds ve ark.1250 gr altında ROP insidansını %56 olarak bildirirken Ho ve ark. İse bu oranı %19.2 olarak bildirmişlerdir(94)CRYO-ROP çalışmasında 1251 gr altında doğan 4099 bebeğin %65.8 'inde ROP gelişimi bildirilmiştir(130).ETROP çalışmasında 1250 gr altında 6998 bebekte herhangi bir evrede ROP gelişim oranını %68 olarak bulmuşlardır(130).Çalışma sonuçlarımız ülkemizden yapılan diğer çalışma sonuçlarıyla kıyaslandığında, özellikle lazer ve cerrahi tedavisine gereksinim gösterebilecek ağır ROP saptanan olgularımızın sayısının diğer çalışmalardaki oranlardan belirgin derecede düşük olması yüz güldürücüdür.

Çalışmamızda olgularımızın postnatal tartı alımı ile ROP ilişkisini değerlendirdik. Şiddetli ROP saptanan grupta ilk hafta belirgin tartı kaybı izlenirken Haftalar arası tartı değişimi iki grup arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.Literatürde yapılan çalışmalarda postnatal yavaşlamış tartı alımının ROP gelişim riskini ve şiddetini arttırdığını belirten çalışmalar mevcuttur(wallace,allagaert,filho).İsveç'de yenidoğanların haftalık tartı alımları ve serum IGF-1 düzeyleri kaydedilerek oluşturulan WINROP algoritmasına göre postnatal tartı alımı yavaşlayan prematüre bebeklerde IGF-1 serum düzeylerindeki düşüşün izlenmesi ile ciddi ROP gelişimi riski izlenmiştir(132,133).Ülkemizde Aydemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada postnatal tartı alımı ile ciddi ROP gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki

saptanmamış olup postnatal tartı alımı yavaş olan bebeklerde ROP ile ilişkili PDA, NEC, sepsis, transfüzyon ihtiyacı, uzamış mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı gibi faktörlerin daha sık görülmesi nedeni ile postnatal azalmış tartı alımı predispozan faktör olarak görülmüştür(134).

ROP saptanan bebeklerin retinopati evresine göre dağılımının incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Palmer (76) 2699 prematüre bebeği içeren geniş çaplı araştırmasında ROP gelişen bebeklerin %25.2'sinin evre 1, %21.1'sinin evre 2, %18.3'ünün evre 3 hastalığı olduğunu bildirmiştir. Fielder ve ark. bu oranları sırası ile %29.9, %16.3, %6.4 olarak bildirmişlerdir. Fielder %0.3 oranında ise evre 4 ve 5 hastalık tespit etmiştir(30). Bizim çalışmamızda ise ROP saptanan olgularımızın %18'de evre 1, %13.7'de evre 2, %4.3 oranında evre 3 hastalık mevcut idi. Olgularımızın %13.7'nde immatür retina varken plus hastalık varlığı saptandı Evre 4 ve evre 5 hastalık tespit edilmedi. Ülkemizden yapılan Altunbaş ve ark.'nın çalışmasında Evre 1, 2, 3 ve 4 ROP görülme sıklığı sırasıyla %36, %28, %32 ve %4 olarak bildirilirken, Bozkurt ve ark. Evre 1, 2, 3 ve 4 ROP görülme sıklığını sırasıyla %50, %20, %25 ve %5 olarak tespit etmişlerdir(125).

Yapılan pek çok çalışmada ROP gelişiminde rol oynayan risk faktörleri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Huang(135) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, doğum tartısı 2000 gr'ın altında olan 108 prematüre infant izlenmiş, bunların %21.3'ünde ROP saptanmış, ROP gelişen grupla gelişmeyen grup karşılaştırıldığında ROP gelişen grupta oksijen desteğinin daha uzun süre verildiği ve bu hastaların diğer gruba göre daha uzun süre mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Singapur'da yapılmış olan bir çalışmada da 564 çok düşük doğum tartılı yenidoğanın yaklaşık %30'unda rop geliştiği saptanmış, risk faktörleri incelendiğinde mekanik ventilasyon süresinin uzadıkça ROP gelişme insidansının arttığı görülmüştür(5). Karna ve arkadaşları(136) doğum tartısı 1500 gr'ın altında olan 576 yenidoğanın %7.8'inde ciddi ROP saptamış, gestasyon yaşı 28 hafta ve altında olan olgulardan mekanik ventilasyon süresi 2 haftanın altında olanların %16.6'sında, ventilasyon süresi 2 haftanın üzerinde olan olguların ise %75.9'unda; gestasyon yaşı 28 haftanın üzerinde olan olgulardan mekanik ventilasyon süresi 2 haftanın altında olanların %4.3'ünde, ventilasyon süresi 2 haftanın üzerinde olan olguların ise %64.7'sinde ROP geliştiğini göstermişlerdir. Bu verileri destekler biçimde bizim çalışmamızda da ROP varlığı ile mekanik ventilatöre bağlanma arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (p:0.001). Şiddetli ROP olan olgularda mekanik ventilatörde kalış süresi, ROP saptanmayan veya hafif ROP görülen bebeklerdeki mekanik ventilatöre bağlanma oranından anlamlı şekilde yüksektir.

ROP patogeneziyle ilgili olarak neonatal yaşamın erken döneminde oksijen uygulaması ve hiperoksinin kanıtlanmış risklerini gösteren çok sayıda kontrollü çalışma vardır. Tüm prematüre bebekler henüz tamamlanmamış bir retina vaskülarizasyonu ile doğarlar. Bebeğin doğumu ile birlikte yüksek oksijen düzeyine maruz kalması retina vaskülarizasyonunun gelişimini bozar. Bu nedenle retinada oluşan hipoksik ortam, yeni damar oluşumuna neden olur. 1954 yılında Asthon hayvanlar üzerinde yaptığı deneylerde yüksek oksijen seviyelerinin retina damarlarında vazokonstrüksiyon, vazooobliterasyon ve sekonder olarak neovaskülarizasyona neden olarak retinanın damar gelişimini olumsuz olarak etkilediğini bildirmiştir. Asthon daha sonra yaptığı çalışmalarla da bu fikrini desteklemiştir(137). Bunu takip eden çalışmalarda yüksek oksijen düzeyleri sonucunda çeşitli serbest oksijen radikallerinin oluştuğu ve bu radikallerin retina vaskülarizasyonunu oluşturmak üzere göç eden iğ hücrelerinin gelişimini bozduğu belirtilmiştir(138). Patz yüksek düzeyde (%65-70) oksijen verilen bebeklerde %60 oranında, düşük düzeyde (%40) oksijen verilen bebeklerde ise %6 oranında ROP geliştiğini bildirmiştir(139). Kinsey ise oksijen tedavisinin ROP üzerinde anlamlı bir etkisini saptayamamıştır(4). Flynn transkutanöz oksijen monitörizasyonu yapılan ve kontrollü seviyede oksijen verilen bebek grubu ile oksijen monitörizasyonu yapılmadan oksijen tedavisi uygulanan bebek grubunda aynı oranda ROP geliştiğini bildirmiş ve oksijen tedavisinin ROP insidansından çok şiddetini etkilediğini söylemiştir(140). Daha sonra oksijen tedavisinin ROP üzerine olan etkisini belirleyebilmek amacı ile birçok çalışma yapılmış ve bunların çoğunda yüksek düzeyde oksijen tedavisinin ROP insidansı ve şiddetini arttırdığı bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda literatürdeki genel bulgular ile uyumlu olarak, ROP saptanan bebeklerde oksijen tedavisi alma sürelerinin, ROP saptanmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun olduğunu tespit ettik. Bugün oksijen takviyesi ROP'un kesin risk faktörleri arasında yer almasına rağmen oksijen tedavisinin hangi bebeklerde hangi konsantrasyonda ve hangi sürede verilince ROP üzerinde etkili olacağı konusunda kesin bir veri yoktur. Ayrıca ROP gelişmesi için oksijen takviyesi de şart değildir. Lucey ve Dangman hiçbir zaman oksijen tedavisi almamış fakat ROP gelişmiş 95 bebek bildirmişlerdir(141). Oksijenin rolü literatürde sıklıkla vurgulanmış fakat fazla miktarda oksijen uygulamasının bağımsız bir risk faktörü olduğu ispatlanamamıştır. Hussain(142) ve ark. yaptıkları çalışmada sadece gebelik haftası ve oksijen tedavi süresinin ROP gelişimi ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Yalaz (143) ve ark. yine ROP gelişimi ve oksijen tedavi süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmaların aksine Ankarada yapılan bir çalışmada oksijen tedavisi ve ROP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(144). STOP ROP çalışmasında destekleyici oksijen

tedavisinin eşik önceki hastalığındaki etkinliği araştırılmış,%89-%94 satürasyonun amaçlandığı konvansiyonel oksijen tedavisi alan 325 prematüre ile %96-%99 satürasyonun amaçlandığı destekleyici tedavi alan 324 prematüre bebekte 3 aylık eşik hastalığa ilerleme izlendiğinde konvansiyonel grupta %48, destekleyici grupta %41 olarak bulunmuş olup destekleyici oksijen tedavisinin eşik önceki hastalığa ilerleme riskini arttırmadığı söylenmiştir.(34,124). Günümüzde yeni yaklaşım ise ROP gelişim evreleri olarak tanımlanan Faz I (hiperoksik Faz) ve Faz II'de (hipoksik faz) oksijenin gelişimini tamamlamamış retina üzerindeki farklı etkilerini göz önüne alarak bu iki fazda farklı önleme stratejilerinin uygulanması şeklindedir (116).

Çalışmamızda ROP gelişimine etkisini incelediğimiz bir diğer risk faktörü ise kan transfüzyonu idi. Erişkin hemoglobini oksijene fetal hemoglobinden çok daha gevşek bağlanır ve kolayca ayrılır. Prematüre bebeklere erişkin hemoglobini içeren kan transfüzyonu uygulanması sonucunda, erişkin hemoglobinine zaten gevşek olarak bağlanmış oksijen kolayca serbestleşecek ve yeni şekillenmeye başlayan kapillerlere daha fazla zarar verecektir. Transfüzyon sonrası gelişen hiperoksi dokulardaki serbest oksijen konsantrasyonunu arttırarak refleks vazokonstriksiyona yol açar (145,146).Ayrıca transfüzyon retinayı sadece oksijen taşınmasını arttırarak değil demir yükünü arttırarak da etkilemektedir(147). Ülkemizden Küçükevcioğlu ve ark. yaptıkları çalışmada kan transfüzyonu ile hastalık riskinin artmadığını ifade etmişlerdir(144).Diğer pek çok çalışmada ise bunun tam aksine kan transfüzyonu yapılan bebeklerde ROP riskinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir(148,149,150). Bizim çalışmamızda da şiddetli ROP olan olgularda kan transfüzyonunun diğer gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bozkurt ve ark 'nın çalışmasında preterm bebeklerde ROP açısından önemli kabul edilen NO, VEGF, IGF-1 ve IGFBP3 mediyatör düzeylerinin eritrosit transfüzyonları sonrasında ROP olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık göstermediği ancak multipl transfüzyonlardan sonra her transfüzyon için ROP gelişim riskinin 1.6 kat arttığı gözlemlenmiştir. Hesse ve ark. ile Dani ve ark yaptıkları çalışmalarda kan transfüzyonu ve PR gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır(151,152).

Sepsis prematüre yenidoğanda ROP gelişim sıklığını etkileyecek birçok risk faktörünün eşlik ettiği çoklu bir sistem hastalığıdır.Sistemik enfeksiyonun retinada yeni gelişen damrlarda hasara ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak anjiogenik maddelerin aracılığı ile şiddetli rop gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da şiddetli ROP gelişen vakalarda, ROP gelişmeyen veya hafif ROP olan olgulara göre hem klinik sepsis

hem de kültürde üreme ile kanıtlanmış sepsisin belirgin derecede artmış olduğu gösterilmiştir.Yapılan çalışmaların bazılarında hem bakteriyel hem de fungal sepsisin, bazılarında ise sadece fungal sepsisin ROP gelişiminde bağımsız risk faktörü olabileceği bildirilmiştir.Sepsisin ROP gelişiminde etken olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde ;Gezer ve ark'nın,Acar'ın(59) yaptıkları çalışmada sepsisin prematüre retinopatisini anlamlı olarak arttırdığı bulunurken,Charles ve Apil'in yaptığı çalışmada ROP gelişimi ile sepsis arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur(150).

Sürfaktan kullanımının prematüre retinopatisi gelişimi üzerine olan etkileri tartışmalıdır.Bir yandan pulmoner stabilite sağlayarak mekanik ventilasyon süresini kısaltmak suretiyle ROP gelişimini azalttığı savunulurken(153,154),diğer yandan sürfaktan tedavisinin yaşam şansını artırması nedeniyle ROP sıklığını arttırabileceği düşünülmüştür.(155,156)Repka ve ark (89) sürfaktan tedavisi uygulanan bebeklerde ROP riskinin azaldığını savunmuşturBazı araştırmacılar ise sürfaktan tedavisi ve ROP arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır(kaynak).Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda Satar ve ark,Karaçorlu ve ark, sürfaktan tedavisi ile ROP gelişim riski arasında ilişki saptamadıklarını belirtirken Acunaş ve ark(157),Kesler ve Acar(59) çalışmalarında ROP gelişimi ile sürfaktan kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamışlardır.Biz de çalışmamızda şiddetli ROP saptanan grupta sürfaktan kullanımının diğer gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğunu saptadık.

Çalışmamızda BPD ile prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.Çalışmamıza benzer şekilde pek çok araştırmada BPD 'nin prematüre retinopatisi için anlamlı bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir(93,158).Bu durum BPD görülen infantların mortalitesindeki azalma , bu hastalarda mekanik ventilasyon ve, oksijen kullanım sürelerinin uzaması ile açıklanabilir.

Prematüre bebeklerde meydana apne atakları hipoksi yol açarak ROP gelişime yol açabilir.Literatürde apne ataklarının ROP gelişim riskini arttırdığını savunan çalışmalar mevcuttur(159,160). Çalışmamızda hem bağımsız testte hem de lojistik regresyon analizindeki indirgenmiş modelde apne ataklarının ROP gelişimine neden olduğu görülmüştür.

ROP gelişimine etki eden risk faktörleri arasında PDA bulunmaktadır.Allegaert ve ark.(161) Ovalı ve ark.(125), Satar ve ark yapmış oldukları çalışmalarda. PDA ile ROP

gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlar. PDA'lı bebeklerde rop şiddet ve sıklığının arttığını saptamışlardır. Erşan`nın(127) çalışmasında PDA ROP riskini azaltan bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda şiddetli ROP gelişen bebeklerde PDA görülme oranının istatistiksel anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.

IVH ve ROP oluşumunda vasküler immatürite hipoksik zedelenme ve serbest oksijen radikalleri sıklıkla etkili olmuştur. IVH gelişen bebeklerde periferik retinada oluşan hipoksik ortam nedeniyle rop riskinin arttığını savunan çalışmalar mevcuttur(158,162,163). Kesler`in çalışmasında IVH ve ROP arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (24). Yaptığımız çalışmada vakalarımızda şiddetli ROP gelişen grup ile hiç ROP gelişmeyen veya hafif ROP gelişen grup arasında IVH sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda RDS ile ROP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Acunaş ve ark. RDS`nin ROP gelişimini 7 kat arttırdığını bulmuşlardır(157). Erşan`nın çalışmasında RDS varlığının ROP gelişimini 2.3 kat arttırdığını bulmuştur.(127). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak RDS gelişiminin rop sıklığını 2 kat arttırdığını saptadık.

Shah ve ark.(5), Kesler , pulmoner hemorajiyi eşik ROP gelişimi için esas risk faktörleri olarak bildirmişlerdir. Pulmoner hemoraji varlığının ROP gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu, çalışmamızda anlamlı olarak değerlendirilmiştir(24).

ROP gelişiminde oksidatif hasar rol oynayabilir. Bilirubinin in vitro ortamlarda güçlü antioksidan etkisi yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(164). Preterm ve term infantlarda serum bilirubin düzeyi ile antioksidan aktivite arasında yakın bir ilişki vardır. Bu nedenle yüksek bilirubin seviyelerine sahip bebeklerde ROP riskinin azalacağı düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmalarda bilirubin seviyeleri ile ROP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (165,166). Altunbaş ve ark.(125) yaptıkları çalışmada hiperbilirubinemi saptanan olgularda ROP riskinin anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Hiperbilirubinemi gelişen bebeklerin sıklıkla daha fazla oksijen tedavisine ihtiyaç duyan genel durumu kötü olan bebekler olduğunu ve bunlara hiperbilirubinemi nedeni ile kan transfüzyonu veya kan değişimi endikasyonu konulduğu ifade etmişler, tek değişkenli istatistiksel analizlerin çeşitli risk faktörleri arasındaki karşılıklı etkileşimi kontrol etmemesi nedeni ile kullandıkları çok değişkenli regresyon analizleri ile ortaya diğer çalışmalardan farklı sonuç çıktığını ifade etmişlerdir. Altunbaş ve ark. çalışması ile benzer olarak bizim çalışmamızda fototerapi

gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemisi olan bebeklerin şiddetli ROP saptanan grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızda incelediğimiz risk faktörlerinden biri olan hipotansiyon ile ilgili literatürde yapılan çalışmalarda Shah(5) ve ark.'nın, Kesler 'in çalışmalarında düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanlarda hipotansiyonun diğer faktörlerle beraber ROP gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ROP pozitifliği ile hipotansiyon ilişkisi anlamlı olarak değerlendirildi . Yine hipotermi ve ROP pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Hipotansiyon ve hipotermi yaşama oranının düşük gestasyonel yaşı olan grupta daha sık görülmesi nedeniyle bu sonuca vardığımızı düşünmekteyiz.

Yalaz ve arkadaşlarının 1999-2001 yılları arasında yaptıkları çalışmada hastanede kalış süresinin uzunluğu açısından; ROP saptanan olgularda saptanmayanlara göre anlamlı olarak farklılık mevcuttu(143). Biz de çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde şiddetli ROP saptanan olgularda diğer fruba göre hastanede yatış süresinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu saptadık.

SONUÇLAR

- Gestasyon yaşı azaldıkça ROP gelişim sıklığının arttığı saptandı.
- Doğum ağırlığı azaldıkça ROP görülme sıklığının ve tedavi gerektiren hastalık gelişim sıklığının arttığı bulundu.
- Oksijen tedavisi süresi uzadıkça istatistiksel olarak anlamlı biçimde ROP gelişim sıklığı artmaktadır.
- Mekanik ventilasyon tedavisi süresi uzadıkça istatistiksel olarak anlamlı biçimde ROP gelişimi sıklığı yüksek bulundu.
- Maternal risk faktörlerinden preeklampsi ile ROP gelişimi arasında anlamlı ilişki olmadığı; preterm eylem ve antenatal steroid uygulanan annelerin bebeklerinde ROP oranının anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu.
- Tekil gebelikler ile çoğul gebelikler sonucu dünyaya gelen bebeklerde arasında ROP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu.
- Şiddetli ROP gelişen olgularda sepsisin daha sık olduğu tespit edildi.

- Apne ataklarının hem bağımsız, hem de lojistik regresyon analizindeki indirgenmiş modelde ROP gelişimi ile ilişkili olduğu görüldü.
- Fototerapi gerektiren hiperbilirubineminin şiddetli ROP saptanan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.
- Kan transfüzyonun şiddetli ROP görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu saptandı.
- İVK açısından ciddi ROP grubu ile hafif veya ROP gelişmeyen grup arasında fark olmadığı saptandı.
- Pulmoner hemorajinin ROP gelişimi ile ilişkili bir risk faktörü olabileceği saptandı.
- Ciddi ROP grubunda PDA görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek tespit edildi.
- Hipotansiyon varlığının ROP gelişimi ile ilişkili olabileceği görüldü.

ÖZET

Amaç: Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin en dramatik problemlerinden birisi olan PR potansiyel olarak kalıcı görme kaybı ve körlüğe neden olabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Biz de çalışmamızda, kliniğimizde takip edilen prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi görülme sıklığı ile birlikte prematüre retinopatisi için risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin hastalık gelişimi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmamıza 1 Ocak 2008-31 Aralık 2011 tarihleri arasında Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören 34 gestasyon haftası ve altındaki 139 prematüre bebek dahil edildi. Olgular ayrıca hafif ROP/ROP olmayan ve ciddi ROP olguları olarak iki gruba ayrılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ciddi retinopati, ileri evre lazer gerektiren, Zon I'de herhangi Evrede plus hastalık varlığı, Zon I Evre 3 plus hastalık(-) ve Zon II evre 2 ve 3 plus hastalık varlığı olarak tanımlandı. Bu grup dışındakiler hafif ROP olguları olarak gruplandı.

Bulgular: Olgularımızın % 56,83'ü kız,% 43.17'si erkek olarak belirlendi. Gestasyon yaşına göre sınıflama yaptığımızda, olgularımızın %28'i 28 haftanın altında,%56.2'si 29 hafta ile 32 hafta arasında, %15.8'i 33 hafta ve üzerinde olarak sınıflandırıldı. Doğum tartlarına göre olgularımızın %26.6'sı 1000 gr ve altında,%43.88'i 1000-1500 gr arasında,%29.5'i 1500 gr üzerindedir. Ciddi ROP grubu ile ROP saptanmayan veya Hafif ROP saptanan grup arasında anlamlı farklılık yaratan değişkenler çok değişkenli model olarak değerlendirilmiştir. İndirgenmiş modelde düşük gestasyon yaşı (OR:4,1,GA (1,9-9,2)) , düşük parite sayısı (OR:2,9,GA: (1,1-7,4)), katater uygulaması (OR:13,4, GA:(1,2-146,6)) , hipotansiyon varlığı (OR: 7,5,GA: (1,1-49,6)) , asfiksi varlığı (OR: 261,3 GA:8,8-7725,4), apne varlığı (OR:18,1,GA:1,6-202,6), canlandırılmada entübasyon uygulamasının (OR:112,8,GA:5,6-2271,4) ileri ROP oluşumunda anlamlı etki gösterdiği saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda izlediğimiz ÇDDA'lı bebeklerde tedavi gerektiren ciddi ROP gelişim sıklığının düşük olduğunu tespit ettik. Ciddi ROP gelişimiyle ilişkili en önemli risk faktörlerinin düşük gestasyon yaşı ve doğum tartısı olduğunu saptadık. ROP gelişimi için risk faktörü veya faktörlerinin iyi bilinmesi, risk faktörlerini taşıyan tüm prematüre bebeklere, kalıcı görsel hasar oluşmasını önlemek için rutin tarama programı uygulanması, erken tanı ve tedavi ile körlük gelişiminin önlenmesi oldukça önemlidir.

İNGİLİZCE ÖZET:

Objective: Retinopathy of prematurity (PR), which is one of the most dramatic problems in neonatal intensive care units today, is of great importance in terms of potentially causing permanent vision loss and blindness. In our study, we aimed to investigate the incidence of retinopathy of prematurity and risk factors for retinopathy of prematurity in premature infants followed up in our clinic and the effects of these risk factors on the development of the disease.

Materials-Methods: 139 premature babies at 34 weeks of gestation and below who were treated in the Newborn Intensive Care Unit of the Süleymaniye Obstetrics and Gynecology Department, Pediatrics and Diseases Clinic, between January 1, 2008 and December 31, 2011 were included in our study. The cases were also divided into two groups as mild ROP/non-ROP and severe ROP cases and statistically compared. Severe retinopathy was defined as the presence of any Stage plus disease in Zone 1, Zone I Stage 3 plus disease (-) and Zone II stage 2 and 3 plus disease requiring advanced laser laser. Those other than this group were grouped as mild ROP cases.

Results: 56.83% of our cases were female and 43.17% male. According to birth weights, 26.6% of our cases were 1000 gr or less, 43.88% were between 1000-1500 gr, 29.5% were over 1500 gr. Variables that made a significant difference between the severe ROP group and the group with no or mild ROP were evaluated as a multivariate model. In the reduced model, low gestational age (OR:4.1,CI (1.9-9.2)), low parity number (OR:2.9,CI: (1.1-7.4)), catheter application (OR:13.4, CI:(1.2-146.6)), presence of hypotension (OR: 7.5,CI: (1.1-49.6)), presence of asphyxia (OR: 261.3 CI :8.8-7725.4), presence of apnea (OR:18.1,CI:1.6-202.6), intubation in resuscitation (OR:112.8,CI:5.6-2271.4) It was found that it had a significant effect on the formation of advanced ROP.

Conclusion: We found that the incidence of severe ROP requiring treatment was low in VLBW infants followed in our study. We found that the most important risk factors associated with the development of severe ROP are low gestational age and birth weight. It is very important to know the risk factor or factors for the development of ROP, to apply a routine screening program to all premature babies with risk factors to prevent permanent visual damage, to prevent the development of blindness with early diagnosis and treatment.



KAYNAKLAR

- 1- Şener C. Göz Hastalıkları. İçinde: Murat Yurdakök, Gülşen Erdem(ed). Neonatoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 2007:856-884.
- 2-Sarıcı Ü, Mutlu M, Altınsoy H. Prematüre Retinopatisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51:51-56.
- 3-Öngör E. Göz Hastalıkları. İçinde: Türkan Dağoğlu, Fahri Ovalı(ed). Neonatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2007:871-889.
- 4-Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE et al. PaO2 levels and retrolental fibroplasia: a report of cooperative study. Pediatrics 1997;60:655-668.

- 5-Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-178.
- 6-Terry T.L. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vasculature behind each crystalline lens. *Am. J. Ophthalmol* 1942; 25:203-204.
- 7- Mc Namara J.A., Tasman W.S. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990; 3:413-427.
- 8-Kinsey VE Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol* 1956;56: 481-443
- 9-Lanman JT., Guy LP., Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc* 1954;155:223-226.
- 10-Avery M.E., Oppenheimer EH. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1960;57:553-559.
- 11-McDonald A.D., Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1963;38: 579-558.
- 12-Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia? *Lancet* 1973;2: 954-956.
- 13-Hunter D.G., Mukai S. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis diagnosis and treatment. *Int. Ophthalmol Clinics* 1992;32:163-184.
- 14- Withagen MI. Neonatal outcome of temporizing treatment in early-onset preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:211-5.
- 15-Antonia M., Jousen, Thomas W. Gardner, Bernd Kirchof, Stephen J. Ryan. Retinal Vasculer Disease. C. Jandek, M.H. Foerster. *Clinical Course and Treatment* 2007;20:403.
- 16-Brennan R., Gnanaraj L., Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I. Screening for threshold disease. *Eye* 2003;17:183-188.
- 17-Holmstrom G., el Azazi M., Jacobson L., Lennerstrand G. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 1993; 77:417-423.
- 18-Schalij-Delfos NE., Zijlmans BL., Wittebol-Post D. et al. Screening for retinopathy of prematurity: do former guidelines still apply *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;33:35- 38.
- 19-Riise R., Nordic registers of visually impaired children. *Scand J Soc Med* 1993;21: 66- 68.

- 20-Kaymak N.Z.,Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve epidemiyoloji, Uzmanlık tezi 2008
- 21-Campbell PB., Bull MJ., Ellis FD. et al. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. Arch Ophthalmol 1983;101:1686-1688.
- 22-Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States-1979. Pediatrics 1981;67: 924-926.
- 23- Fielder AR., Shaw DE., Robinson J., Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. Eye 1992; 6:233-242.
- 24- Kesler E.T.,Prematüre yenidoğanlarda prematüre retinopatisi gelişme insidansı ve retinopati gelişimi ile ilişkili risk faktörleri,Uzmanlık tezi 2008
- 25-Ashton N. Retinal angiogenesis in the human embryo. Br. Med Bull.1970;26:103-6.
- 26-Shaffer DB., Palmer E.A., Plotsky DF et al. Prognostic factors in the natural course of rethinopathy of prematurity.THA Cryotherapy for Rethinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1993;100: 230-237.
- 27-Chow L.C., Wright K.W., Sola A.; CSMC Oxygen Administration Study group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe rethinopathy of prematurity in very low birth weight infants Pediatrics 2003;111: 339-345.
- 28- Rowlands E., Lonides A.C., Chinn S., Mackinnon H., Davey C.C. Reduced incidence of rethinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 2001;85: 933-935.
- 29- Akkoyun., Oto S., Yılmaz G. et al. Risk factors in the development of mild and severe rethinopathy of prematurity. J AAPOS 2006; 10: 449-453.
- 30- Fielder A.R., Posner E.J. Neonatal ophtalmology. In:Rennie J.M. (ed).Roberton's Textbook of Neonatology. London: Elsevier Churchill Livingstone;2005:835-850.
- 31-Vanderveen D.K ., Mansfield T.A. Eicvenhald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of rethinopathy of prematurity. J AAPOS 2006;10:445-448.
- 32- York J.R., Landers S., Kirby R.S., Arbogast P.G., Penn J.S. Arterial oxygen fluctiation and rethinopathy of prematurity in very low birth weight infants.J Perinatol 2004;24:82-87.
- 33- McColm J.R., Geisen P., Hartnett M.E. VEGF isoforms and their expressions after a single episode of hypoxia or repeated oxygen fluctuations between hyperoxia and hypoxia:relevance to clinical ROP. Mol Vis 2004; 10: 512-520.
- 34- The STOP-ROP Multicenter study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold rethinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial.I:primary outcomes. Pediatrics 2000; 105: 295-310.

- 35- Hellström A., Engström E., Hard A.L. et al. Postnatal serum insulin like growth factor 1 deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112:1016-1020.
- 36- Smith L.E. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:140-144.
- 37- Smith L.E. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005;88:237-244.
- 38- Bizzarro M.J., Hussain N., Jonsson B. et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;118:1858-1863.
- 39- Cooke W.I., Drury J.A., Mountforth R., Clark D. Genetic polymorphisms and retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45: 1712-1715.
- 40- Sarıcı S.Ü. ve ark. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi Ocak- Mart 2008 ;51:55-58.
- 41- Msall E.M., Phelps D.L., DiGaudino K.M. et al. On behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years *Pediatrics* 2000;106:998-1005.
- 42- Hussain N., Clive J., Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity. 1989-1997. *Pediatrics* 1999;104:26-7.
- 43- Hack M., Wright L. L., Shankaran S. et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:457-64.
- 44- Clement R., Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:155-63.
- 45- Englert J. A., Saunders R. A., Purohit D. et al. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001;21:21-6.
- 46- Wallace D. K., Kylstra J. A., Phillips S.J. et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 2000;4:343-7.
- 47- Phelps D. L., Watts J. L. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Library*, Issue 2, 2002.
- 48- Reynolds J.D., Hardy R.J., Kennedy K.A. et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1998;338:1572-6.
- 49- Lin H. J., Lin C. C., Tsai S. W., Lin H. C., Su B. H. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Chin Med Assoc* 2003;66:662-8.

- 50- Christiansen S.P., Fray K.J., Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39:157-65.
- 51- Kopylov U., Sirota L., Linder N. Retinopathy of prematurity risk factors Harefuah 2002;141:1066-9.
- 52- Hadi H.A., Hobbs C.L. Effect of chronic intrauterine stress on the disappearance of tunica vasculosa lentis of the fetal eye: a neonatal observation. *Am J Perinatol* 1990;7:23-5.
- 53- Bardin C., Rossignol M., Papageogiou A. A retinopathy of prematurity and intrauterine growth retardation in infants <1000 gm. *Pediatr Res*1995;37:249.
- 54- Mittal M., Dhanireddy R., Higgins R. D. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101:654-7.
- 55- Karlowitz M.G., Giannone P.J., Pestian J., Morrow A.L., Shults J. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (<1000 g) neonates. *Pediatrics* 2000;105:1036-40.
- 56- Hammer M.E., Mullen P.W, Ferguson JG, Pai S, Cosby C, Jackson JK. Logistic analysis of risk factors. retinopathy of prematurity. *Am J Ophthal* 1986;102:1-6.
- 57- Seiberth V., Linderkamp O. Risk factors of retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214:131-5.
- 58- Ben Sira I., Nissenkorn I., Kremer I. Retinopathy of prematurity (Major Review). *Survey of Ophthalmology* 1988; 33:1-16.
- 59- Acar G., 34 Gebelik haftası ve altında doğan erken membran rüptürü olan ve olmayan prematürelde histolojik koryoamniyonit ile prematüre retinopatisinin ilişkisinin araştırılması,Uzmanlık tezi 2012.
- 60- Ferrara N., Henzel W. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res. Commun* 1989;161:851–858.
- 61- Senger DR., Galli SJ., Dvorak AM., Perruzzi CA., Harvey VS., Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219:983–985.
- 62- Smith LE., Wesolowski E., McLellan A., Kostyk SK., D’Amato R., Sullivan R. Et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 1994;35:101–111.
- 63- Arosio M., Cortelazzi D., Persani L., Palmieri E., Casati G., Baggiani AM. et al. Circulating levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and prolactin in normal, growth retarded and anencephalic human fetuses. *J Endocrinol Invest* 1995;18:346–353.

- 64- Lassarre C., Hardouin S., Daffos F., Forestier F., Frankenne F., Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991;29:219–225.
- 65- Ostlund E., Bang P., Hagenas L., Fried G. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod* 1997;12:840–844.
- 66- Reece EA., Wiznitzer A., Le E., Homko CJ., Behrman H., Spencer EM. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. *Obstet. Gynecol.* 1994;84:88–95.
- 67- Young TL., Anthony DC., Pierce E., Foley E., Smith LE. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser treated retinopathy of prematurity. *J. Aapos* 1997;1:105–110.
- 68- Aiello LP., Pierce EA., Foley ED., Takagi H., Chen H., Riddle L. et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1995; 92:10457–10461.
- 69- Robinson GS., Pierce EA., Rook SL., Fole E., Webb R., Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A* 1996; 93:4851–4856.
- 70- Smith LE., Shen W., Perruzzi C., Soker S., Kinose F., Xu X. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat. Med.* 1999;5:1390–1395.
- 71- Reese AB., King MJ., Owens WC. A Classification of retrolental fibroplasia. *AmJ. Ophthalmol.* 1953;36:133-135.
- 72- International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch. Ophthalmol* 1987;105:906-912.
- 73- International Committee for the Classification of Retinopathy Of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-1134.
- 74- International Committee for the Classification of Retinopathy Of Prematurity. The International Classification Of Retinopathy Of Prematurity revisited. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123:991-999.

- 75- Ziylan., Serin D.T., Çamurlu S.E., Çağdaşoğlu A. 1500 gramın üstünde doğan prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişim sıklığı ve risk faktörleri ile ilişkisi. MN Oftalmoloji 2002; 9 (2):173-175.
- 76- Palmer E. A., Flynn J.T., Hardy R. J. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-1640.
- 77- Good W. V., Hardy R. J., Dobson V., Palmer E. A. et al. Revised indications for the treatment of ROP. The Early Treatment for ROP Group *Archives of Ophthalmology* 2003;121:1684-1696.
- 78- Hardy R. J., Palmer E. A., Dobson V., Summers C.G., Phelps D.L., Quinn G.E., Good W.V., Tung B. Risk analysis of prethreshold ROP A. *Ophthalmology* 2003;121:1697-170.
- 79- Wright K., Anderson M. E., Walker E., Lorch V. Should fewer premature infants be screened for retinopathy of prematurity in the managed care era? *Pediatrics* ;1998:102-113.
- 80- Larsson E., Holmstrom G. Screening for retinopathy of prematurity: Evaluation and modifications of guidelines. *Br J Ophthalmol* 2001;86:1399-402.
- 81- Quinn G. E. Retinopathy of prematurity. In: Taeusch HW, Ballard RA eds. *Avery's Diseases of the Newborn Pennsylvania: WB Saunders*,1998:1329-1342.
- 82- Jandek C., Kellner U., Helbig H et al. Natural course of retinal development in preterm infants without threshold retinopathy. *Ger. J Ophthalmol* 1995;4:131–136.
- 83- Kellner U., Jandek C., Helbig H. et al. Evaluation of published recommendations for screening studies of retinopathy of prematurity. *Clinical Course and Treatment Ophthalmology* 1995;92:681–684-82.
- 84- Quinn G. E., Johnson L., Abbasi S. Onset of retinopathy of prematurity as related to postnatal and postconceptional age. *Br. J. Ophthalmol* 1992;76:284–288.
- 85- Phelps D.L., Rosenbaum A.L., Isenberg S.J. et al: Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: A randomized controlled double masked trial. *Pediatrics* 1987;79:489-500.
- 86- Rosenbaum A., Phelps D., Isenberg S., retinal hemorrhage in retinopathy of prematurity associated with tocopherol treatment . *Ophthalmology* 1985;92:1012-124.
- 87- Committee of the Institute of Medicine: report of a study- vitamin E and retinopathy of prematurity. IOM 86-02. Washington DC: National Academy Press. 1986.
- 88- Rankin J. A., Tumban TR. J., Halliday H.L., Johnston S.S. Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants. *Br. J. Ophthalmol* .1992; 76:202-204.
- 89- Repka M.X., Hudak M.L., Parsa C.F., Tielsch J.M. Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992;99:531-536.

- 90-Kennedy J., Todd D. A., Watts J., John E. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3.5 years pre-and post surfactant J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1997;34: 289-292.
- 91-Pennefather P.M., Tin W., Clarke M. P., Fritz S. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. Br. J.Ophthalmol. 1996; 80:420-424.
- 92-Gaynon M.W., Stevenson D.K., Sunshine P. et al. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. J.Perinatol.1997; 17: 434–438.
- 93-Seiberth V., Linderkamp O., Akkoyun-Vardali I. et al. Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.1998; 39: 820.
- 94-Reynolds J.D., Hardy R.J., Kennedy K. A. et al. Lack of efficacy of light reduction in prevention of prematurity. Light reduction in Retinopathy of Prematurity (Light-ROP) Cooperative Group. N. Engl. J. Med.1998; 338:1572–1576.
- 95-Nagata M., Kobayashi Y., Fukuda H., et al. Photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity. Jpn. J. Clin. Ophthalmol 1968; 22: 419-422.
- 96-Hunter D.G., Repka M.X. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. Ophthalmology 100: 238–44.
- 97-Iverson D. A., Trese M. T., Orgel I. K., Williams GA. Laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1991;109:1342-343.
- 98- Laser ROP Study Group. Laser therapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1994;112:154–156.
- 99-McNamara J. A., Tasman W., Brown G.C., Federman J.L. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1991;98: 576–580.
- 100-O'Keefe M., O'Reilly J., Lanigan B. Longerterm visual outcome of eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser. Br. J. Ophthalmol 1998;82: 1246–1248.
- 101-Pearce I. A., Pennie F.C., Gannon L.M., Weindling A..M., Clark D. I. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. Br. J.Ophthalmol 1998;82:1254–1259.
- 102-White J. E., Repka M.X. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3 year outcome. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus 1997; 34: 83–87.
- 103-Jandek C., Kellner U., Heimann H., Foerster M. H. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP). Ophthalmologie 2005;102: 33–38.

- 104-Ng E.Y., Connolly B. P., McNamara J. A. et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002; 109: 928–934;discussion 935.
- 105-Vrabec T.R., McNamara J. A., Eagle RC Jr., Tasman W. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: A histopathologic comparison of a treated and untreated eye. *Ophthalmic Surg* 1994; 25:38–41.
- 106-Capone A. Jr., Diaz-Rohena R., Sternberg P. Jr., et al. Diode-laser photocoagulation for zone I threshold retinopathy of prematurity. *Am. J. Ophthalmol* 1993;116:444–450.
- 107-Landers M. B. III., Toth C. A., Semple H. C., Morse L. S. Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Arch. Ophthalmol.* 1992;110: 44–47.
- 108-Paysse E. A., Lindsey J. L., Coats D. K. et al. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *J Aapos* 1999;3: 234-240.
- 109-Vander J. F., Handa J., McNamara J. A. et al. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial. *Ophthalmology* 1997;104:1731-1735; discussion 1735-1736.
- 110-Shalev B., Farr A.K, Repka M.X. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven year outcome. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;132:76-80.
- 111-Clement R., Darlow B. Results of screening low- birth-weight infants for retinopathy of prematurity: *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1999;10:155-163.
- 112-Lambert S.R., Capone A. Jr., Cingle K. A., Drack A. V. Cataract and phthisis bulbi after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity *Am. J. Ophthalmol.* 2000;129:585–591.
- 113-Banach M. J., Breinstein D. M. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2001; 12:164-170.
- 114-Hikichi T., Nomiya G., Ikeda H., Yoshida A. Vitreous Changes After Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Japanese Journal of Ophthalmology* 1999;436:543-545.
- 115-Axer-Siegel R., Bourla D., Friling R., Shalevi B., Sirota L., Benjamini Y., Weinberger D., Snir M. Intraocular pressure variations after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:1734-1738.

- 116- Raghuvver TS, Bloom BT. A paradigm Shift in the Prevention of Retinopathy of Prematurity. *Neonatology* 2011; 100:116-129.
- 117-Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr.* 1979 ;95:769-74.
- 118-Battagli FC, Lubchenco LO. A practical classification for newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71(2):159-63.
- 119-Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187(1):1-7.
- 120-American Academy of Pediatrics. Committee members: an International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984 ;74(1):127-33.
- 121-Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82(4):527-32.
- 122-Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103(2):273-7.
- 123-Larsson E., Holmstrom G. Screening for retinopathy of prematurity: Evaluation and modifications of guidelines. *Br J Ophthalmol* 2001;86:1399-402.
- 124-Quinn G. E. Retinopathy of prematurity. In: Taeusch HW, Ballard RA eds. *Avery's Diseases of the Newborn Pennsylvania: WB Saunders,1998:1329-1342.*
- 125-Altunbaş H.H., Kır N., Ovalı T., Dağoğlu T. Prematüre Retinopatisi: Klinik Seyir ve Risk Faktörleri. *T. Oft. Gaz.*2002; 32:286-298.
- 126-Apil A.,Oba E.,Yiğit U.,Vatansever H. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. *ŞEH Tıp Bülteni* 2003; 37:34-40.
- 127-Erşan H.B. Prematüre retinopatisinin epidemiyolojik analizi, İatanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2010, İatanbul.
- 128-Mutlu, F.M., Altinsoy, H.I., Mumcuoglu, T., Kerimoglu, H., Kilic, S., Kul, M., Sarici, S.U., Alpay, F. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45(5):291-298.
- 129-The Italian ROP Study Group. Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997, 156(12):939-43.
- 130-American Ac.ademy of Pediatrics 2006;117:572-6.

131-Körükçüoğlu

132- Löfqvist C.,Hansen-Pupp,Andersson E.,Holm K.,Smith L.E.,Ley D. Et al.Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal rate and insülin like growth factor-1.Arch ophthalmologia 2009;127:622-627.

133-Wu C.,VanderVeen D.K.,Hellström A., Löfqvist C., Smith L.E., longitudinal postnatal rate measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. Arch ophthalmologia 2010;128:443-447

134-Aydemir O.,Sarıkabadayı Y.U.,Aydemir C,Tunay Z.O.,Tok L.,Erdeve O.,Oğuz S.S.,Uras N. and Dilmen U.,adjusted poor weight gain for birth weight and gestasyonel age as a predictor of severe ROP in WLBW infants 2011

135-Huang ZN, Yin DM, et al. Screening analysis of retinopathy of prematurity and treatment of threshold retinopathy of prematurity. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2006Jun;42(6):496-500.

136-Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. BMC Pediatr. 2005 Jun 28;5(1):18.

137-Ashton N.:Oxygen and growth and development of retinal vessels Am.J.Ophthalmol 1996;62:412-435.

138-Feeney L.,Beman E.R.:Oxygen toxicity membrane damage by free radicals.Invest Ophthalmol 1976;15:789-792.

139-Patz A.:Oxygen studies in retrolental fibroplasia.Am. J. Ophtalmol 1953;36:1511-1552.

140-Flynn J.T.,Bancalari E.,et al.:Retinopathy of prematurity:A randomize prospective tiral of transcutaneous oxygen monitoring Ophtalmology 1987;94:630-637.

141-Lucey J.F.,Dangman B.A.,A reeximination of the role oxygen in retrolental fibroplasia. Pediatrics 1984;73:82-96.

142-Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of ROP 1989-1997. Pediatrics 1999;104(3):26.

143-Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akisu M, Akkın C, Menteş J, Kültürsay N.Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler T Klin Pediatri 2003, 12:1-8

144-Küçükevcilioğlu M.,Prematüre retinopatisinde risk faktörlerinin belirlenmesi.Göz Hastalıkları uzmanlık dalı tıpta uzmanlık tezi,2010;76:174-175.

145-Blair B.M., O'halloran H.S., Puly T.H. and Stevens J.L. Decreased incidence of retinopathy of prematurity. J. AAPOS 2001; 5:118-22.

146-Dutta S., Narang S., Narang A., Dogra M.,Gupta A.Risk factors of treshold retinopathy of prematurity. Indian Pediatrics 2004;41:665-671.

147-Hirano, K., Morinobu, T., Kim, H., Hiroi, M., Ban, R., Ogawa, S, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84:188-193.

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

149-Satar M., Narlı N., Soylu M., Özcan A. Prematüre Retinopatisi ve Risk Faktörleri. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 1998;23:29-34.

150-Apil A.,Oba E.,Yiğit U.,Vatansever H. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. ŞEH Tıp Bülteni 2003; 37:34-40.

151-Hesse L.,Eberl W.,Schlaud M.,Poets C.F.:Blood transfusion.Iron load and retinopathy of prematurity. Eur JPediatr 1997;156:465-470.

152-Dani C., Reali M.F.,Bertini G., Martelli E.,Pezzati M.,Rubaltelli F.F.:The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. Early Hum Dev 2001.

153-Ved G.P.,Upreet D.,Rohit S.,Piyush G.,Jolly R.,Retinopathy of prematurity-Risk factors.Indian J.Pediatr 2004;71:887-892.

154-Robert M. Ward and Joanna C. Beachy Neonatal complications following preterm birth BJOG:An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2003;110:8-16.

155-Termote, J., Schaliş-Delfos, N.E., Brouwers, H.A., Donders, A.R., Cats, B.P. New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity? J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000; 37(3):142-148.

156-Termote, J., Schafliş-Delfons, N.E., Wittebol-post, D., Brauwiers, H.A., Hoogervorst, B.R., Cats, B.P. Surfactant replacement therapy, a new risk factor in developing retinopathy of prematurity, Eur J Pediatr 1994; 153:113-116.

157-Acunaş B, Eşgin H, Vatansever Ü ve ark. Retinopati olgularının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. Kongre kitabı, 9. Ulusal Neonatoloji Kongresi, Mersin,1998;52.

158-Holmström G.,Broberger U.,Thomassen P.,Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity –a population-based study.Acta Ophthalmol. Scand 1998;76:204-207.

159-Özcan A.,Soylu M.,Demircan N.,Satar M.,Narlı N.,Prematüre Retinopatisi ve risk faktörleri Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 1998;23:29-34.

160-Rekha S.,Batu R.R.,Retinopathy of prematurity Incidence and risk factors,Indian Pediatr 1996;33:999-1003.

161-Allegaert K.,Coen K.,Devlieger H.,On behalf of the Epibel Study Group Threshold retinopathy at treshold of viability,The Epibel Extended Report,Br. J. Ophthalmologia 2004;88:239-242.

162-Foos R. Chronic retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1985; 92:563-574.

163 -Watts P., Adams G.G., Thomas R.M. Intraventricular hemorrhage and stage 3 threshold retinopathy of prematurity. *Br. J. Ophthalmol.* 2000;84:596-599.

164-Stocker R., Yamamoto Y., McDonagh A.F., Glazer A.N., Ames B.N. Bilirubin is an antioxidant of possible physiologic importance. *Science* 1987;25:1043-1046.

165-Heyman E., Ohlsson A., Girschek P.: Retinopathy of prematurity and bilirubin (letter). *N Engl J Med* 1989;320:256.

166-Fauchere J.C., Meier-Gibbons F.E., Koerner F., Bossi E.: Retinopathy of prematurity and bilirubin- no clinical evidence for a beneficial role of bilirubin as a physiological antioxidant. *Eur J Pediatr* 1994;153:358-362.

