



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**32 GEBELİK HAFTASI VE ALTINDAKİ PREMATÜRE
BEBEKLERDE PREMATÜRE RETİNOPATİŐİ GELİŞİMİNE
ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cihan ZAMUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

32 GEBELİK HAFTASI VE ALTINDAKİ PREMATÜRE
BEBEKLERDE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ GELİŞİMİNE
ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cihan ZAMUR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan Sinan USLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez yazım süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan, tez danışman hocam Neonatoloji uzmanı Doç. Dr. Hasan Sinan USLU'ya,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları branşında uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan ve mesleki disiplin ve çalışkanlıkları ile örnek alacağım sayın hocalarıma,

İhtisasım boyunca yanımda olan, beni destekleyen ve bu süreci benim için kolaylaştıran dostlarım ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hekim olmayı öğrendiğim ve kazandığım bu onurlu bakış açısını ve duruşu bana öğreten, eğitim almaktan ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum tüm Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi hocalarıma,

Her zaman koşulsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan annem Nesrin SÖNMEZ ZAMUR'a ve babam Cemal ZAMUR'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cihan ZAMUR
İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
GRAFİK LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3 Patofizyoloji	4
2.3.1.Normal Retina Damar Gelişimi	4
2.3.2.Kretzer ve Hittner Teorisi	4
2.3.3. Smith ve Ashton'un Bifazik Teorisi	4
2.4. Sınıflandırma.....	5
2.5. Risk faktörleri.....	5
2.5.1. Oksijen Tedavisi.....	5
2.5.2.Gebelik Yaş ve Doğum Ağırlığı	6
2.5.3. IGF-1 ve Postnatal Kilo Artışı	7
2.5.4. Mekanik Ventilasyon	7
2.5.5. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi	7
2.5.6.Bronkopulmoner Displazi (BPD) , Hyalin Membran Hastalığı.....	7
2.5.7.Respiratuvar Distres Sendrom (RDS) ve Sürfaktan Tedavisi.....	7

2.5.8.Sepsis	8
2.5.9.İntraventricüler Kanama (İVK).....	8
2.5.10. Patent Duktus Arteriyozus (PDA).....	8
2.5.11. Kan Transfüzyonu.....	8
2.5.12. APGAR Skoru.....	8
2.5.13.Hiperkapni ve Hipokarbi.....	8
2.5.14.Preeklampsi	8
2.5.15. Vitaminler	9
2.5.16.Steroid Kullanımı	9
2.5.17. Genetik	9
2.5.18.Hiperglisemi ve Hipoglisemi	9
2.5.19. Eritrosit Glutasyon Durumu	9
2.5.20. Omega-3 Yağ Asitleri	10
2.5.21. Diğer Risk Faktörleri.....	10
2.6. Ayrıcı tanı.....	10
2.6.1.Familyal Eksudatif Vitreoretinopati.....	10
2.6.2.Inkontinentia Pigmenti	10
2.6.3.X'e Bağlı Juvenil Retinoskizis.....	11
2.6.4.Konjenital Katarakt	11
2.6.6.Retinoblastom	11
2.6.7.Persistan Hiperplastik Primer Vitreus.....	11
2.7. Prematüre Retinopatisinin komplikasyonları	11
2.8. Tarama ve izlem.....	12
2.9. Tedavi.....	12
2.9.1. Durdurucu Tedavi	12
2.9.2 Anti-VEGF Ajanlar	12

2.9.3. Cerrahi Girişim.....	12
2.9.4. Tedavi Sonrası Takip	13
2.9.5. Tedavi Sonrası Göz Damlası Kullanımı	13
2.10. PROGNOZ.....	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	14
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	14
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	14
3.3.Çalışma grupları	14
3.3.1. Prenatal Özellikler.....	15
3.3.2 Natal Özellikler	15
3.3.3.Postnatal Özellikler	15
3.4.PR muayenesi.....	16
3.4.1. Muayene Tekniği	16
3.5. Tedavi Endikasyonu.....	17
3.6. Tedavi Seçimi.....	17
3.7. Tarama.....	17
3.8. Ölçümler.....	18
3.9. Tanımlar	18
3.10. İstatistiksel değerlendirme	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	71

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma grubundaki bebeklerde Prematüre Retinopatisi (PR) dağılımı.....	22
Tablo 2. Annelerin demografik ve klinik özellikleri ile PR ilişkisi	23
Tablo 3. Çalışma grubundaki bebeklerin demografik özellikleri ve PR ilişkisi	24
Tablo 4. Doğum odası uygulamaları ve PR ilişkisi.....	26
Tablo 5. Solunum sistemi bulguları ve PR ilişkisi.....	27
Tablo 6. Gastrointestinal sistem bulguları ve PR ilişkisi	29
Tablo 7. Hematolojik sistem bulguları ve PR ilişkisi	30
Tablo 8. Biyokimyasal bulgular ve PR ilişkisi	31
Tablo 9. Kardiyovasküler sistem bulguları ve PR ilişkisi.....	31
Tablo 10. Enfeksiyon ile ilgili bulgular ve PR ilişkisi.....	32
Tablo 11. Merkezi sinir sistemi ile ilgili bulgular ve PR ilişkisi	33
Tablo 12. PR’de uygulanan tedavi yöntemleri.....	33
Tablo 13. PR tanısında APGAR skorunun tanısal değeri	33
Tablo 14. PR gelişimi için bağımsız risk faktörleri	35
Tablo 15. PR gelişmesi için logistik regresyon modellemesi	36

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Gebelik yaşı <28 hafta ve \geq 28 hafta olan bebeklerin sayı ve oranları.....	25
Grafik 2. Doğum ağırlıklarına göre hasta sayısı ve oranları	25
Grafik 3. PR gelişen ve gelişmeyen hastalarda N-CPAP +N-SIMV süresi (gün)	27
Grafik 4. PR gelişen ve gelişmeyen hastalarda konvansiyonel mekanik ventilasyon süresi (gün).....	28
Grafik 5. PR gelişen ve gelişmeyen hastalarda oksijen uygulanan gün sayısı.....	28
Grafik 6. PR gelişen ve gelişmeyen hastalarda ilk bakılan hemotokrit değerleri	30
Grafik 7. 1. Dakika APGAR skoru için ROC analizi	34
Grafik 8. 5. Dakika APGAR skoru için ROC analizi	34

KISALTMALAR LİSTESİ

BPD	: Bronkopulmoner Displazi
ROP	: Retinopathy of Prematurity
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Basıncılı Ventilasyon)
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DA	: Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
ETROP	: Early Treatment of Retinopathy of Prematurity (Prematüre Retinopatisinin Erken Tedavisi)
FEVR	: Familial Eksudatif Vitreo retinopati
GH	:Gebelik Haftası
IMV	: Intermittent Mandatory Ventilation (Aralıklı Zorunlu Ventilasyon)
İVK	: İntraventriküler Kanama
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NO	: Nitrik Oksit
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PGE2	: Prostaglandin E2
PHPV	: Persistan Hiperplastik Primer Vitreus
PR	: Prematüre Retinopatisi
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
RLF	: Retrolental Fibroplazi
RS	: Konjenital Retinoskizis
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

32. Gebelik Haftası ve Altındaki Prematüre Bebeklerde Prematüre Retinopatisi Gelişimine Etki Eden Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Prematüre retinopatisi (PR) prematüre bebekleri etkileyen retinal vazoproliferatif bir hastalıktır. Bu çalışma prematüre bebeklerde PR gelişimi için önemli perinatal risk faktörlerini belirlemek ve bu risk faktörlerinin klinik yaklaşımlardaki etkinliğini saptamak amacıyla yapıldı. İkincil olarak ise APGAR skununun PR gelişimini tahmin etmedeki tanısal değerini belirlemek hedeflendi.

Gereç Yöntem: Çalışmamız retrospektif, tek merkezli araştırma olarak tasarlandı. 2015-2020 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatarak tedavi gören ≤ 32 gebelik haftasındaki prematüre bebekler çalışmaya dahil edildi. Hastalar PR gelişip gelişmemesine göre gruplandırıldı. Bu gruplarda PR ile ilişkili olabilecek faktörler değerlendirildi. İlişkili çıkan faktörlere multivaryant analiz yapıldı. 1.ve 5. dk APGAR skorunun prediktif değeri belirlendi.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 234 hasta katıldı. 89 hastada PR saptandı. PR tanımlanmayan 145 hasta, grup 1; PR tanısı alan 89 hasta, grup 2'yi oluşturdu. Grup 2'de bebeklerin ortalama doğum ağırlığı daha düşüktü (1620 vs 1070 g $p<0,001$). GH grup 2'de daha düşüktü (31 vs 28 hafta $p<0,001$). Grup 2'de yer alan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorlarını daha düşük saptadık. Sırasıyla (6 vs 5 $p<0,001$) ve (8 vs 5,5 $p<0,001$). ROC analizi yapıldığında 1. dakika APGAR skoru 5 kesme değerinde, %67,8 duyarlılık, %60,1 özgüllük gösterdi. ($p:0,002$), 5. dakika APGAR skoru 6 kesme değerinde, %52,38 duyarlılık, %80,88 özgüllük gösterdi ($p<0,00$). Multivaryant analizlerde 1500 g altında doğma, 28 GH'den küçük olma, RDS, BPD, NEK, PDA, IVK varlığı ve sepsis de PR gelişmesi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Ayrıca 1. ve 5. dakika APGAR skorunun 5'den küçük olması bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve diğer komorbid hastalıklar PR gelişimiyle ilişkili bulundu. Ayrıca 1. ve 5. dakika APGAR skorunun PR gelişimini tahmin etmek için önemli bir parametre olduğu gösterildi. PR gelişimi için risk faktörleri ve bu risk faktörlerinin hastalık gelişimi üzerine olan etkilerinin bilinmesi, bu risk faktörlerini taşıyan bebeklerin rutin tarama programına alınmasının yanında daha yakın izlem protokollerinin oluşturulması, erken tanı ve tedavi yapılmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre Retinopatisi, Risk faktörleri, APGAR Skoru

ABSTRACT

Evaluating the Risk Factors Leading to the Development of Retinopathy of Prematurity, in Premature Infants at or Under 32 weeks of Gestation at Birth

Introduction and Purpose: Premature retinopathy (ROP) is a retinal vasoproliferative disease which affects premature babies. In this study, we examined the diagnostic value of the APGAR scale in determining the important perinatal risk factors for the development of ROP and predicting the development of ROP.

Material and Method: Our study is designed as retrospective, single centered research. Premature babies at and below 32 gestational weeks having in patient treatment in the intensive care unit between years of 2015-2020 are included in the study. Patients are grouped according to whether ROP has developed or not. Factors that may be associated with ROP in these groups were evaluated as belonging to prenatal, natal and postnatal stages. Multivariate analysis is applied for factors that came out to be correlated. Diagnostic value of 1st and 5th minute APGAR score is determined.

Results: 234 patients in total are included in our study. ROP is determined in 89 patients. 145 patients without ROP constituted group 1 and 89 patients having ROP constituted group 2. In group 2, the mean birth weight of the babies was lower (1620 vs 1070 g $p < 0.001$). While gestational age was lower in Group 2 (31 vs 28 weeks $p < 0.001$). We found that the babies in group 2 had lower 1st and 5th minutes APGAR scores. They are determined as (6 vs 5 $p < 0.001$) and (8 vs 5.5 $p < 0.001$), respectively. When ROC Analysis was performed, the 1st minute APGAR score showed a cut-off value of 5, a sensitivity of 67.8% and a specificity of 60.1%. $p: 0.002$, 5th minute APGAR score showed 6 cut-off values, 52.38% sensitivity, 80.88% specificity $p < 0.00$ In multivariate analysis being born below 1500 gr, having birth week less than 28, Furthermore 1st and 5th minute APGAR score less than 5, presence of RDS, BPD, NEC, PDA, IVH and sepsis were found to be independent risk factor for ROP development.

Discussion and Conclusion: In our study it was proven that 1st minute and 5th minute APGAR score constituted an important parameter in predicting APGAR score. Furthermore, in our study it was found that gestational age, birth weight and other comorbid diseases were correlated with ROP development. Knowing the risk factors for the development of ROP and the effects of these risk factors on the development of the disease will allow babies with these risk factors to be routinely screened, and for early diagnosis and treatment to be realized.

Keywords: Premature Retinopathy, Risk Factors, APGAR Score

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre retinopatisi (PR), prematürelere retinal damarların anormal gelişimi ile seyreden ve patogenezi tamamen aydınlatılamamış bir hastalıktır. Zamanında ve uygun tedavi edilmezse retina dekolmanına yol açabilen, körlüğe kadar giden spektrumda görmeyi olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır (1).

Prematüre retinopatisinin etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsada birtakım mekanizmalar ileri sürülmüş ve birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Hastalığın patogenezindeki en önemli unsur; görece oksijen seviyesi düşük olan intrauterin ortamda gerçekleşen retina vaskülarizasyonunun, prematüre bebekte doğum sonrası oksijen seviyesi yüksek olan şartlarda devam etmesidir. Farklı çalışma gruplarında çeşitli faktörler belirlenmiş olsa da hepsinde ortak olan en önemli riskler gebelik haftası (GH) ve doğum ağırlığının (DA) düşük olmasıdır. Dünya çapında bebeklerin yaklaşık %10-11'i prematüre ve %15'i düşük doğum ağırlıklı (DDA) olarak doğar, bu oranlar ülkelere göre farklı olmakla birlikte PR riski esas olarak DA'ya ve GH'ye göre değişir. DA <1500 gram olan bebeklerin % 50'sinde PR gelişebilir. Hem PM hem de düşük doğum ağırlığı prevalans oranları, gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre çok daha yüksektir (2-5).

Prematüre retinopatisi etiyojisine yönelik yapılan çalışmalarda PR gelişiminde düşük doğum ağırlığı, küçük gebelik haftası, ikiz doğum, beyaz ırk, çoğul doğum, hastane dışı doğum, hiperkarbi, ışık maruziyeti, prostaglandin salınımı, anemi, patent duktus arteriosus (PDA), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), respiratuar distres sendromu (RDS), pnömotoraks, perinatal asfiski, renal yetmezlik, nekrotizan enterokolit (NEK), kan transfüzyonu, serum demir düzeyinin yüksekliği, metabolik asidoz-alkaloz, sepsis, postnatal ağırlık artışının az olması, maternal kanama, eklampsi, metilksantin tedavisi, E vitamini, magnezyum, selenyum ve bakır eksikliği, beta bloker kullanımı, candida albicans koryoretiniti, koryoamnionit, uzamış total parenteral beslenme, 7 günden fazla ventilasyonda kalma, düşük APGAR skoru, fototerapi gibi çok sayıda risk faktörünün rol oynadığı bildirilmektedir (1, 6-8).

Her doğan bebeğin durumunu belirleyen objektif bir değerlendirme olan APGAR skorunda; solunum, renk, tonus, kalp hızı ve uyarılara verilen cevap olmak

üzere 5 belirtiye bakılarak bebeğin 1. ve 5. dakikadaki durumu değerlendirilir. Ying ve ark.'nyaptığı çok merkezli çalışmada 1. dakika APGAR skorunun<4 olması PR riskini artırır, sonucuna vardılar (9). Bir başka çalışmada PR saptanan ve saptanmayan bebeklerde 1.ve 5. dakika APGAR skoru arasında istatistiksel farklılık vardı. PR gelişen bebeklerde APGAR skoru daha düşüktü (10). Bizde çalışmamızda bunlardan yola çıkarak APGAR skoru ile PR'nin tahmin edilebileceğini düşünerek değerlendirmek istedik.

Günümüzde yenidoğan yoğun bakımdaki gelişmeler sonucunda küçük prematüre bebekler bile yaşatılabilmektedir. Bu nedenle PR gelişimi açısından risk altındaki bebek sayısı artmıştır. Hastaların artması sonucunda PR ile daha sık karşılaşmakta ve acele tedavi gerektirmektedir. Bu tedavilerin standart hale getirilmesi ve protokollerin belirlenmesinde, çok merkezli Prematüre Retinopatisinde Erken Tedavi (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity, ETROP) gibi çalışmalar temel alınmaktadır. PR açısından risk altındaki bebeklerde retina taraması ve takibi yapılması önerilmektedir (11, 12).

Bizim yaptığımız bu çalışmanın primer amacı; PR gelişimi için önemli perinatal risk faktörlerini belirlemek idi. Ayrıca ikincil olarak; APGAR skonunun PR gelişimini tahmin etmede tanısal değerini inceledik. PR gelişimi için risk faktörlerinin ve hastalık gelişimi üzerine olan etkilerinin bilinmesi, bu risk faktörlerini taşıyan bebeklerin, rutin tarama programına alınması, erken tanı ve tedavi yapılmasına olanak sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

İlk defa 1942 yılında Terry tarafından PR; “damarların ve fibroblastik dokunun lensin arkasında gelişmesi ve erken doğan bebeklerde körlük yapması” olarak tanımlanmış, sonrasında retrolental fibroplazi (RLF) olarak isimlendirilmiştir (13).

Dünya çapında PR ile ilgili 3 farklı epidemiyoloji tanımlanmıştır. İlk epidemiyoloji 1950’li yıllarda yaşanmış, 1943-1953 yıllarında ABD’de yaklaşık 7000 bebekte prematür retinopatisi sonucu körlük gelişmiştir (14). İkinci PR epidemiyoloji 1970-1980 yıllarında görülmüştür (15). Geçtiğimiz 10 yılda, Latin Amerika, Doğu Avrupa, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Asya’da bulunan gelişmekte olan ülkelerde üçüncü PR epidemiyoloji yaşanmıştır (16).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelindeki doğumların %10’u prematüre olarak gerçekleşir (17). Prematür yenidoğan ölümlerinin en sık nedeni (18), 5 yaş altı çocuklarda ikinci en sık ölüm nedeni (19).

PR ile ilgili dünyada iki önemli çalışma vardır: CRYO-ROP ve ETROP. Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü denetiminde, 1980’li yılların sonunda başlatılan, prospektif, çok merkezli CRYO-ROP çalışmasında <1251 g doğan 4099 hasta çalışmaya alınmış ve bu bebeklerin (bir veya iki gözünde) %65,8’inde PR saptanmıştır. Doğum ağırlığı; <750 g olan yenidoğanların %90’ında PR saptanırken, 750-999 gram arasında olanlarda %78 ve 1000-1250 gram arasında olanlarda %47 oranında PR tespit edilmiştir. Bu çalışmada 27 GH ve altında olan yenidoğanların %83,4’ünde, 28-31 GH arasında olanların %55,3’ünde ve 31 GH’den büyük olanların %29,5’inde PR saptanmıştır (20). Son 20 yıl içinde yapılan, prospektif ve çok merkezli, prematüre retinopatisinin erken tedavisi çalışmasında (ETROP), DA <750 g prematürelerin %92,7’sinde, 750-999 g prematürelerin %75,8’inde ve 1000-1250 g olanların ise %43,7’sinde PR geliştiği saptanmıştır. DA 1250 gramdan az tüm prematürelerde PR insidansı %68 olarak bildirilmiştir. <28 GH olan prematürelerde

%89, 28-31 GH olanlarda %51,7 ve >31 GH olan prematürelde PR sıklığı %14,2 olarak rapor edilmiştir (11, 21).

Türkiye’de PR ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en önemlisi; Türk Neonatoloji Derneği (TND) tarafından 2014 yılında yapılan 15745 yenidoğanın dâhil edildiği, çok merkezli çalışmadır. Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) PM’lerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %8,2 olarak saptanmıştır. Gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde PR sıklığı %13,3 ve ileri evre PR %0,4 olarak bulunmuştur.

2.3 PATOFİZYOLOJİ

2.3.1. Normal Retina Damar Gelişimi

Retina damarlanması fetal hayatın dördüncü ayında başlamaktadır. Bu döneme kadar retinanın metabolik ihtiyaçları koroidden difüzyon yolu ile sağlanır. Altıncı GH’de vitreus kavitesi içinde beliren hiyaloid arter, lensin ve ön segmentin beslenmesinden sorumludur. Retinanın damar gelişimi, vaskülogenezis ve anjiogenezis olmak üzere iki fazda gelişir.

PR patogenezi henüz tam olarak anlaşılammış olup PR patogenezi açıklayan iki ana teori vardır:

2.3.2. Kretzer ve Hittner Teorisi

2.3.3. Smith ve Ashton’un Bifazik Teorisi

İlk olarak Ashton ve ark. tarafından varsayılan vaskülogenezde, retinal olgunlaşma ve retinal metabolik talep arasındaki ilişki PR’nin postgestasyonel yaşla olan ilişkisi ile açıklanmaktadır (22, 23). PR’nin asıl nedeni olarak görülmüştür.

PR patogenezi 2 evreye ayrılır:

A) Faz 1, PM doğumu takip eden başlangıç reaksiyonudur ve “hiperoksi-damar gerilemesi” fazı olarak isimlendirilir.

B) Faz 2 ise “hipoksi-damar çoğalması” fazıdır. Faz 1 çok sık görülür ve sonuç olarak zararsızken, faz 2 anatomik ve görsel açıdan tehlikeli olabilir. Bu fazlar sırayla olmalarına rağmen patofizyolojik olarak birbiri içine geçmiş süreçlerdir.

2.4. SINIFLANDIRMA

Hastalığın sınıflandırılması 1984'de kabul edilen ve 1987'de geliştirilen ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yapılmaya başlanmıştı (20). Son olarak 2005 yılı temmuz ayında toplanan ICROP uluslar arası sınıflandırmayı düzeltmiş ve agresif posterior retinopati, pre-plus hastalık ve zon 1'in sınırlarına açıklık kazandırmıştır. Bu son şekil orjinal ICROP sınıflandırmasını ve 6 ülkeden 15 oftalmolog tarafından oluşturulan değişiklikleri içermektedir (24). ICROP'a göre 3 klinik parametre esas alınarak sınıflama yapılmıştır:

- Tutulumun yeri
- Yaygınlığı
- Evreleri

2.5. RİSK FAKTÖRLERİ

Yetmiş yıllık süreçte çok sayıda çalışmaya rağmen, PR gelişimindeki risk faktörleri tam olarak ortaya konulamamıştır. PR patogenezi karmaşıktır. Prematürite, düşük GH, oksijen tedavisine maruziyet 1950'lerden bu yana iyi bilinen risk faktörleridir. Bu faktörler, hastanede kalış süresi ile beraber majör risk faktörü olmaya devam etmektedir. Term bebeklerde retinal vaskularizasyon tamamlandığı için PR gelişmesi beklenmez. Bundan dolayı prematürite, PR için en önemli risk faktörüdür (25). Günümüze kadar PR gelişimi için kanıtlanmış risk faktörleri; erken doğum, küçük GH, komplike yoğun bakım tedavisi ve uzun süre oksijen tedavisidir. Siyanoz, apne, RDS, senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (Intermittent mandatory ventilation, IMV), İVK, BPD, konvülsiyon, kan transfüzyonu, hiperkarbi, hipokarbi, hiperglisemi, geç bakteriyel veya fungal septisemi, intrauterin hipoksemi, ışık, anemi, PDA ve vitamin E eksikliği PR ile ilişkili olabilecek diğer risk faktörleridir (26).

2.5.1. Oksijen Tedavisi

Prematüre retinopatisi gelişimi ile oksijen tedavisi arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Erken postnatal dönemde ölümü engellemek için verilen

yüksek oksijen desteği ile PR'nin ilk fazında damar kaybını engellemek için verilen daha düşük oksijen desteği arasındaki denge çok önemlidir. Ancak ne oranda verilmesi gerektiği halen belirsizliğini korumaktadır (27). Oksijen tedavisinin süresi de PR gelişiminde uzun zamandır kabul görmüş bir risk faktörüdür. Daha kısa süreli ve daha düşük konsantrasyonda oksijen uygulanması yüksek riskli hasta gruplarında PR sıklığında belirgin azalma sağlamış olup bu hipotez hala geçerlidir (28, 29).

2.5.2. Gebelik Yaş ve Doğum Ağırlığı

Prematüre retinopatisi ile ilgili çok sayıda faktör bildirilmiş olmasına rağmen DDA ve GH dışındakiler konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. CRYO-ROP çalışmasında eşik hastalık gelişimi için bağımsız risk faktörleri; beyaz ırk, düşük doğum ağırlığı, küçük GH, çoğul gebelik ve araştırma merkezi dışında doğmuş olmak şeklinde belirlenmiştir (30).

Günümüzde PR, küçük GH'lerde (24-27 hafta) ve ileri derece düşük doğum ağırlığı (< 1000 gr) olan yenidoğanlarda daha sık ve daha şiddetli biçimde karşımıza çıkmaktadır (31). Doğum ağırlığı ve GH, PR gelişimi ile yüksek oranda ilişkili görünmektedir ancak çok immatür olan yenidoğanlarda intrauterin büyüme geriliği (IUGR) nedeniyle gebelik yaşının değerlendirilmesi yanıltıcı olabilir.

Düşük doğum ağırlığı ve GH, PR gelişimi için bilinen en güçlü iki risk faktörüdür. Hastalık gelişiminde doğum ağırlığının önemi birçok çalışmada vurgulanmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PR için en önemli risk faktörünün düşük GH ve doğum tartısı ile belirlenen immatürite olduğu saptanmıştır. Düşük doğum ağırlığı ve küçük GH, her ikisi de doğumda retinal nöral ve vasküler olgunluğun tamamlanması açısından PR gelişiminde önemli faktörlerdir. Retina gelişimi, artan metabolik talep, lokalize-hipoksi ile indüklenen retinal vaskülerendotelyal büyüme faktör (VEGF) sekresyonu ve VEGF aracılı retinal damar gelişimi ile sonuçlanır. Ek olarak, doğumda GH ne kadar küçük olursa, olgunlaşmamış fetüsün üretimi devralamadığı intrauterin ortam tarafından sağlanan faktörlerin, özellikle de insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) kaybı o kadar fazla olur. IGF-1, VEGF aracılı retina damar gelişiminde önemli bir rol oynar, bu nedenle

düşük doğum ağırlıklı olan bir bebekte, serum IGF-1 düşüktür. Zayıf retina damarı gelişimi ile sonuçlanır (9)

2.5.3. IGF-1 ve Postnatal Kilo Artışı

Prematürelde postnatal erken dönemde düşük serum IGF-1 konsantrasyonları ile PR ve diğer prematüre morbiditeleri arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (32). IGF-1 prematüreldeki postnatal tartı alımıyla da yakından ilişkilidir. Postnatal kilo artışının PR gelişimindeki önemi farelerde ve insanlarda gösterilmiştir(33).

2.5.4. Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon (MV) uygulanan prematüre yenidoğanlarda, PR daha sık görülmektedir (34).

2.5.5. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

Sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure, CPAP) uygulanan ve uygulama süresi uzun olan PM'lerde daha yüksek oranda PR görülmektedir.

2.5.6. Bronkopulmoner Displazi (BPD) , Hyalin Membran Hastalığı

Bronkopulmoner displazi (BPD) ve hyalin membran hastalığının, PR ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (35).

2.5.7. Respiratuvar Distres Sendrom (RDS) ve Sürfaktan Tedavisi

Respiratuvar distres sendrom (RDS) olan ve sürfaktan tedavisi alan yenidoğanlarda daha fazla PR görülmektedir (36).

2.5.8.Sepsis

Sepsis, PR gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Kavurt ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sepsis PR gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (37).

2.5.9.İntraventriküler Kanama (İVK)

İntraventriküler kanama (İVK), PR gelişimi için bir risk faktörüdür(38).Evre 3-4 İVK ve periventrikülerlökomalazi (PVL) ile PR arasında çok yakın bir ilişki vardır.

2.5.10. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)

Patent duktusarteriyozus (PDA) bulunan PM'lerde PR daha sık görülmektedir (35).

2.5.11. Kan Transfüzyonu

Kan transfüzyonu, PM'lerde PR gelişimiyle ilişkilidir (35).

2.5.12. APGAR Skoru

Doğum sonrası 1. ve 5. dakikada ölçülen APGAR skorunun düşük olması, PR gelişimi ve progresyonu için önemli bir risk faktörüdür (35, 39).

2.5.13.Hiperkapni ve Hipokarbi

Koroidal ve retinal otopregülasyon üzerine etkili bir diğer faktör karbondioksit basıncındaki yükselmedir. Prostaglandin E₂ (PGE₂) ve nitrik oksit (NO) aracılığıyla oküler otopregülasyonu bozmaktadır. Hiperkapni ve oküler hiperemi, PR için zemin hazırlayıcı olmaktadır. Hipokarbi de retina kan akımını bozarak PR gelişimine katkıda bulunmaktadır (40).

2.5.14.Preeklampsi

Preeklampsinin PR gelişimine olan etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Gestasyonel hipertansiyon arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir(26, 41).

2.5.15. Vitaminler

Serbest radikallerin ve oksidatif hasarın PR patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Vitamin A ve E antioksidan özelliğe sahip vitaminlerdir.

2.5.16. Steroid Kullanımı

Doğum sonrası steroid tedavisi uygulanan PM'lerde daha yüksek oranda PR gelişmektedir(42).

2.5.17. Genetik

Prematüre retinopatisi ile ilişkili çok sayıda risk faktörü bildirilmiş olsada birkaç dolaylı kanıt PR patogenezinde genetik komponentin rolü olduğunu ortaya koymuştur(43, 44).

2.5.18. Hiperglisemi ve Hipoglisemi

Hiperglisemi, ÇDDA bebeklerde PR sıklığını arttırmaktadır (45).

Hipoglisemi, eşlik ettiği diğer risk faktörleri ile birlikte, retinada enerji eksikliğine bağlı olarak PR riskini arttırabilmektedir (40).

2.5.19. Eritrosit Glutatyon Durumu

Prematürelerin bir diğer zayıflığı da antioksidasyon kapasitelerinin düşük olmasıdır. Temel antioksidan faktörlerden olan hem oksijenaz-1, metalloprotein, bakır-çinko süperoksit dismutaz, katalaz, vitamin C ve E, glutatyon peroksidaz pretermelerde düşük seviyededir (40).

2.5.20. Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitlerinden yoksun kalmanın PR gelişimine yol açabileceği hipotezi ile pretermelerin beslenmesi omega-3 bakımından zenginleştirilmiş ve bu tedavinin PR için koruyucu olduğu gözlenmiştir (46).

2.5.21. Diğer Risk Faktörleri

Prematüre retinopatisi ile ilişkili literatürde tanımlanan diğer risk faktörleri; çoğul gebelik, koryoamniyonit, postnatal hipotansiyon, inotrop kullanımı, maternal diyabet, maternal demir eksikliği anemisi, hipoglisemi, anne yaşının genç olması, NEK, apne, konjenital pnömoni, BPD, şok, herhangi bir cerrahi prosedür uygulanmış olmasıdır (47-50).

2.6. AYRICI TANI

Prematüre retinopatisinde ayırıcı tanı hastalığın bulunduğu evreye göre değişir. Hastalığın klinik görünümü ve anamnez tanının koyulmasında oldukça önemlidir. Ayırıcı tanıda düşünülebilecek hastalıklar aşağıdaki gibidir.

2.6.1.Familyal Eksudatif Vitreoretinopati

Familyal eksudatif vitreo retinopati (FEVR), sıklıkla çocukluk çağında görülebilen fakat herhangi bir yaşta da ilk tanısı konulabilen genetik geçişli nadir bir vitreo retinal distrofidir(51).

2.6.2.Inkontinentia Pigmenti

Genellikle kız çocuklarında görülen ve X'e bağlı dominant geçiş gösteren bir hastalıktır.

2.6.3.X'e Bağlı Juvenil Retinoskizis

Konjenital retinoskizis (RS); bilateral vitreo retinal dejenerasyonla seyreden ve sadece erkeklerde görülen bir hastalıktır (52).

2.6.4.Konjenital Katarakt

Ayırıcı tanıda mutlaka düşünölmelidir. Unilateral veya bilateral olabilir. Biomikroskopik muayene ile kolayca anlaşılabilir. USG tanıda yardımcı olarak kullanılabilir.

2.6.6.Retinoblastom

Olgunlaşmamış retina hücrelerinden kaynaklanan primer malign intraoküler tümördür. En sık görülen belirtisi lökokoridir. Retinoblastom % 70 oranında tek taraflı görülürken, PR % 80 oranında bilateral ve simetrik olarak karşımıza çıkar.

2.6.7.Persistan Hiperplastik Primer Vitreus

Persistan hiperplastik primer vitreus (PHPV), embriyolojik primervitreus ve hiyaloid damarların gerileme yetersizliği sonucu ortaya çıkan konjenital bir anomalidir.

2.7. PREMATÜRE RETİNOPATİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

Prematüre retinopatisi oküler yapıların fizyolojisini bozarak yüksek miyopi, anizometri, ambliyopi, katarakt, glokom gibi hastalıklara yatkınlık oluşturur (53). Miyopi prematürelere bildirilen en sık refraktif bozukluktur ve sıklığı %6-9 arasında bildirilmiştir. Glokom ve katarakt genellikle ileri evre PR'li hastalarda görülür. PR'li bebeklerde %13-29 oranında şaşılık bildirilmektedir (54). Çocukluk döneminde retina dekolmanı gerilemiş PR'nin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (55).

2.8. TARAMA VE İZLEM

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2018 yılındaki önerilerine göre DA ≤ 1500 gram ve/veya GH ≤ 30 olan tüm bebekler ile >30 GH ve DA 1500–2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (56). Ülkemizde TND ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından kabul edilen ortak görüşe göre; gebelik yaşı ≤ 32 hafta veya DA ≤ 1500 gram doğan tüm bebekler ile >32 GH veya DA >1500 g olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya bebeği takip eden doktorun PR gelişimi açısından riskli gördüğü prematüre bebeklerin taranması gerekmektedir (57).

2.9. TEDAVİ

Prematüre retinopatisi tedavisi ETROP çalışmasının ardından yeniden düzenlenmiştir.

2.9.1. Durdurucu Tedavi

Lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Tedavide amaç avaskülerperiferikretina alanlarının ablasyonudur (11, 12).

2.9.2 Anti-Vegf Ajanlar

Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) ve Aflibercept (Eylea®) anti VEGF ajanlar olup PR tedavisinde alternatif bir yöntemdir. İntravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanır (58, 59).

2.9.3. Cerrahi Girişim

Prematüre retinopatisisubtotal veya total dekolmana (evre 4, evre 5) ilerlerse retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için vitreoretinal cerrahi girişimler yapılır.

2.9.4. Tedavi Sonrası Takip

Tedavi sonrası ilk muayene 3-7 gün içinde yapılmalı ve hastalık gerileyene kadar haftada bir tekrarlanmalıdır (11).

2.9.5. Tedavi Sonrası Göz Damlası Kullanımı

Hifema, posterior sineşi ve geçici katarakt gelişimini önlemek için lazer tedavisi sonrası 7 güne kadar profilaktik steroid ve midriyatik damlaların kullanımı önerilebilir (60).

2.10. PROGNOZ

Hastalığın seyri değişken olup; zon 1 başlangıçlı, hızlı seyirli hastalık, plus hastalık ve retina dekolmanı kötü prognoz belirtileridir (30). Hafif PR gelişen (evre 1 veya plus hastalığın eşlik etmediği evre 2) ve retinada skar dokusu olmayan bebeklerde miyopi, şaşılık, nistagmus ve ampliyopi term bebeklerle kıyaslandığında daha fazladır (30). Ciddi PR gelişen ve/veya tedavi gören hastalarda glokom, retina dekolmanı, nistagmus, katarakt, optik atrofi, maküler problemler, mikro kornea, fitizis bulbi, kırma kusurları gibi oftalmolojik morbiditeler gelişebilir (61).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif, tek merkezli araştırma olarak tasarlandı. SBU Etik Kurulu'ndan 01.12.2020 tarih ve 3032 sayılı izin alınmasının ardından 2015-2020 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen prematüre bebekler dâhil edildi. Hastaların verileri, hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları incelenerek elde edildi. Prenatal döneme ait veriler Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yazılmış epikrizlerden elde edildi. Veriler Helsinki Bildirgesi kurallarına uygun olarak dosya tarama bilgi formu ile retrospektif olarak toplandı.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- 32. Gebelik haftası ve öncesinde doğma,
- Postnatal 4. hafta ve/veya postkonsepsiyonel 31. haftada (hangisi geç ise) yaşıyor ve prematüre retinopatisi muayenesi yapılmış olma,
- Kayıtları ve bilgileri tam olma,

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Gebelik yaşı 32 haftadan büyük olan bebekler,
- Postnatal 4. hafta ve/veya postkonsepsiyonel 31. haftada (hangisi geç ise) hayatta olmama,
- Prematüre retinopatisi muayenesi yapılmamış olma,
- Major anomalisi olma (doğumsal malformasyon, dismorfik sendrom, kromozomal hastalık),
- Kayıp ve eksik verileri olması durumunda, olgular çalışmadan dışlandılar.

3.3.ÇALIŞMA GRUPLARI

Hastalar PR gelişip gelişmemesine göre gruplandırıldı. Bu gruplarda, hastaların PR ile ilişkili olabilecek faktörleri prenatal, natal, postnatal evreye ait olacak şekilde değerlendirildi. İlişkili çıkan faktörlere multivaryant analiz yapıldı. 1.ve 5. dk

APGAR skorunun tanısal değeri belirlendi. Ayrıca hastalarda PR evresi, zonu ve uygulanan tedavi yöntemi kayıt edildi.

3.3.1. Prenatal Özellikler

Anneye ait demografik bulgular (yaş, gebelik sırası, gebelik şekli (doğal veya İVF), sigara kullanım öyküsü, diyabet, gestasyonel diyabet, oligohidramniyos, polihidramniyos, antenatal steroid, EMR, koryoamniyonit, preeklampsi, eklampsi, hipotiroidi ve düşük / ölü doğum sayısı) olarak gruplandırıldı.

3.3.2 Natal Özellikler

Cinsiyet, doğum ağırlığı (gr), doğum ağırlığı grubu, gestasyonel yaş (hafta), gestasyonel yaş grubu, intrauterin gelişme geriliği varlığı, boy (cm), baş çevresi (cm), doğum şekli, 1. dakika APGAR skoru, 5. dakika APGAR skoru, resüsitasyon ihtiyacı, asifiktik doğum öyküsü, doğum odasında oksijen ihtiyacı, hipotansiyon, hipoksi, hiperkapni, ilk 30 dk içinde alınan kan gazı parametreleri olarak gruplandırıldı.

3.3.3. Postnatal Özellikler

CPAP+N-SIMV uygulama öyküsü, CPAP+ N-SIMV uygulanan gün sayısı, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı, MV süresi (gün), oksijen tedavisi, oksijen tedavisi aldığı gün sayısı, RDS, sürfaktan uygulaması, BPD, PDA, pnömotoraks ,prematüre apnesi, kafein alımı, NEK, beslenme intoleransı, tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün), TPN ihtiyacı, TPN alma süresi (gün), ilk enteral beslenmeye geçiş zamanı (gün), 28 günlük kilo alımı, fototerapi, hiperbilirubinemi, eritrosit transfüzyonu ihtiyacı, exchange transfüzyon, TDP/trombosit süspansiyonu ihtiyacı, polistemi ve hiperviskozite, hipoglisemi, hiperglisemi, insülin tedavisi, hipokalsemi, anemi, sepsis, erken neonatal sepsis, geç neonatal sepsis ,pnömoni, IVK, menenjit, konvülsiyon, fenobarbital, inotrop ihtiyacı, hastanede yatış süresi ve moratlite durumu olarak gruplandırıldı.

3.4.PR MUAYENESİ

3.4.1. Muayene Tekniği

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

a-Hastalığın yeri (Zon);

Zon1: Göz arka kutbunun santral zonu. Yarıçapı optik sinir-maküla mesafesinin 2 katı olan dairesel alan

Zon2: Yarıçapı optik sinir- nazal ora serrata mesafesi kadar olan dairesel alan

Zon 3: Temporal alanda hilal şeklinde bölge

b- Hastalık Evresi: Hastalık vasküler proliferasyon şiddeti dikkate alınarak aşağıdaki 5 Evreye ayrılmaktadır;

Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı

Evre 2: Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı

Evre 3: Sırtta ekstra retinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

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

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

Evre 5: Total retina dekolmanı

c-Yayılm: Saat aralığı olarak belirtilir.

3.5. TEDAVİ ENDİKASYONU

ETROP kriterlerine göre yapıldı. Zon 1’de plus hastalıkla birlikte herhangi bir evre PR;zon 1’de plus hastalık olmadan evre 3 PR; ve zon 2’de plus hastalıkla birlikte evre 2 veya evre 3 PR olarak tanımlanan tip 1 PR için 48 saat içinde tedavi önerildi. Zon 1’de plus hastalığı olmadan evre 1 veya 2 veya zon 2 de plus hastalığı olmadan evre 3 PR olarak tarif edilen tip 2 PR de rutinden daha yakın takip önerildi. ETROP kriterlerine göre; Tip 1 PR tanısı konan hastalar tedaviye yönlendirildi. Tip 2 PR’si olan hastalar ise takibe alındı, takibe gelemeyecek hastalar tedaviye yönlendirildi (11, 12).

3.6. TEDAVİ SEÇİMİ

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

3.7. TARAMA

Türkiye Prematüre Retinopatisi rehberine göre ≤ 32 GH veya $DA \leq 1500$ gram doğan tüm bebekler ile >32 GH veya $DA >1500$ gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya “bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü” preterm bebekler tarandı (57).

3.8. ÖLÇÜMLER

Çalışmaya alınan yenidoğanların gebelik yaşları son adet tarihine ve New Ballard skorlamasına göre belirlendi. Tüm antropometrik ölçümler neonatologlar veya deneyimli yenidoğan bakım hemşireleri tarafından gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan her yenidoğanın kilosu elektronik hassas terazi (NAN TARTI Limited Company, Beyoglu, İstanbul, Turkey) yardımı ile doğar doğmaz ölçüldü ve kaydedildi. Baş çevresi; esnek olmayan mezür kullanılarak (Kimeks Anonymous Company), arkada başın en çıkıntılı noktasından yanda parietal bölgeden ve önde glabellanın 1 inç (2.54 cm) üzerinden geçilerek yapıldı. Bebek boyu bebek sırt üstü yatarken zemine sabitlenmiş bir mezura ile bir infantometre (Kimeks Anonymous Company, Şişli, İstanbul, Türkiye) kullanılarak ölçüldü.

3.9. TANIMLAR

Mortalite; hastanede yattığı süreç içerisinde gerçekleşen ölüm olarak tanımlandı.

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyona, proteinürinin (>300 mg/gün) veya end-organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlandı. Eklampsi ise preeklampsi semptom ve bulguları olan gebelerde antepartum veya postpartum dönemde epilepsi veya diğer konvülsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvülsiyon veya koma olarak tanımlandı. Tanımlamalar için 2013 yılında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) cemiyeti tarafından hazırlanan kılavuz kullanıldı (63).

Koryoamniyonit; annenin vücut sıcaklığının 38°C'den yüksek olması ile uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı, annede başka hiçbir enfeksiyon odağı olmaksızın lökositoz (beyaz küre sayısı > 15.000 hücre / mL), serum C – reaktif protein pozitifliği, annede taşikardi (>100 atım/dakika), fetal taşikardi (> 160 atım/dakika) bulgularından en az iki tanesinin eşlik etmesi olarak tanımlandı (64). EMR; kontraksiyonlar başlamadan önceki herhangi bir zamanda membranlarınrüptüre olması olarak tanımlandı (65).

Sepsis tanısı, kan veya herhangi bir steril vücut sıvısı kültüründe patojen bakteri saptanan, ya da patojen üreme saptanmayan fakat klinik ve laboratuvar bulguları ile olası sepsis düşünülen hastalara konuldu. Yaşamın ilk 72 saati içerisinde

gelişen ve pozitif kan kültürü ile kanıtlanmış sepsis; erken neonatal sepsis, yaşamın 72. saatinden sonra gelişen vepozitif kan kültürü ile kanıtlanmış/klinik olarak düşünülen sepsis; geç neonatal sepsis olarak değerlendirildi (66).

Hipoglisemi eşik değerleri, ilk 24 saat için belirtisi olanlarda 40 mg/dL, belirtisiz olanlarda 0 - 4 saatte 25 mg/dL, 4-24 saat Aralığında 35 mg/dL, 24 saatten sonra 50 mg/ dL, 48 saatten sonra ise 60 mg/dL olarak kabul edilebilir (67).

Hipokalsemi, serum total Ca konsantrasyonu term bebeklerde 8 mg / dl veya preterm bebeklerde 7 mg / dl altında olması olarak tanımlandı (68).

Hiperbilirubinemi Amerikan Pediatri Akademisi tavsiyesi ile tanımlanmıştır.

CPAP (continuouspositiveairwaypressure-sürekli pozitif hava yolu basıncı) ihtiyacı; spontan solunumu olan bebeklerin akciğerlerini açık tutmak için sürekli düşük basınçlı pozitif ekspirasyon sonu basınç uygulanmasına dayalı solunum desteği ihtiyacıdır (69).

Doğum odasında oksijen ihtiyacı; Amerikan Pediatri Akademisinin (AAP) 2010 önerilerine göre SpO₂ düzeyi 1. dakikada (dk) %60-65, 2. dk'da %65-70, 3. dk'da %70-75, 4. dk'da %75-80, 5. dk'da %80-85 ve 10. dk'da %85-90 düzeylerinde tutulmalıdır. Oksijen saturasyonlarının bu değerler altında olması oksijen ihtiyacı olarak tanımlandı (70, 71).

Bronkopulmonerdiplazi; gebelik yaşı <32 hafta olanlar için postmenstrüel 36. haftada ve gebelik yaşı ≥32 hafta olanlar için postnatal 56. günde veya taburculuk daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında devam eden %21'den fazla oksijen konsantrasyonu gereksinimi olarak tanımlanmıştır (72).

PDA; doppler ekokardiyografik inceleme ile duktus arteriosus acıklığının>1,5 mm olması, soldan-sağa diyastolik şantın görülmesi olarak değerlendirildi (73).

Nekrotizan enterokolit; bağırsakların kısmi yada tam iskemisi ile karakterize olan, prematüre bebeklerin en acil gastrointestinal sistem hastalığıdır. NEK tanısı, Modifiye Bell kriterlerine göre belirlendi. İVK tanısı; TF-USG incelemesi ile konuldu ve Papille sınıflamasına göre evreleme yapıldı (74, 75).

Çalışmamızda RDS tanısı; yaşamın ilk 4 saati içinde ortaya çıkıp en az 24 saat devam eden solunum sıkıntısı, klinik bulgular (takipne, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, siyanoz), sürekli pozitif hava yolu basıncı dahil mekanik ventilasyon desteği gerekmesi ve tipik akciğer radyolojik bulguları ile konuldu (76). Prematüre

apnesi; 37 haftadan küçük infantlarda 20 saniye ve üzerinde solunum durması ve beraberinde hipoksi ve/veya bradikardinin olması olarak kabul edildi (77).

Perinatalasfiksi; Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği (ACOG) kriterlerine göre Hayatın ilk 1 saatinde pH<7,0, 5.dakika APGAR skoru 0-3 arasında, baz açığı (BE) < -12 mmol/L ve 72 saat içinde çoklu organ yetmezliği olarak kabul edildi (78). Hipoksi; nabız oksimetre ile ölçülen saturasyonun 1 dakikadan fazla süreyle %85'in altına inmesi olarak kabul edildi (79).

Beslenme intoleransı; gastrikrezidünün 2 ml/kg'dan daha fazla olması veya önceki beslenmenin% 50'sinden fazla olması olarak kabul edildi (80).

Eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacı; solunum desteği ihtiyacı olmayan yenidoğanda<1 hafta Hb:12gr/dl, 1-2hafta Hb<11gr/dl, 2-3 hafta Hb<10, >4hafta Hb<9 gr/dl olması yada solunum desteği minimal olan yada olmayan hastalarda <1hafta Hb<10 gr/dl, 1-2 hafta Hb<9 gr/dl, 2-3 hafta Hb<8.5 gr/dl, >4 hafta Hb<7 gr/dl olması olarak Türk Neonatoloji Derneği tarafından tanımlanmıştır (81).

Mekanik ventilatör ihtiyacı; FiO₂ %0.6 iken PaO₂<60 mm Hg olması yada PaCO₂≥50 mm Hg olması durumunda hastanın entübe edilerek solunum desteğine başlanması durumudur (82).

TPN ihtiyacı; hastanın enteral beslenmesinin olmaması halinde parenteral olarak karbonhidrat ve/veya protein ve/veya lipit ve/veya elektrolit ve/veya vitamin verilmesidir.

Gebelik yaşı 20-32 hafta arasında olanlar erken preterm; 33-34. GH'larda doğanlar orta derece preterm; 35-37. GH'larda doğanlar geç preterm; 38-42.GH'lardakiler matür ve 42 GH'dan sonra doğanlar ise postmatür olarak kabul edildi. Doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olanlar ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (ELBW); 1000-1500 gr arasında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW); 1500-2500 gr arasında olanlar düşük doğum ağırlıklı (LBW); gebelik yaşına göre doğum haftası 10. persentilden veya ortalamanın 2 standart deviasyon altında olan bebekler (SGA) (-2 SD, <10 persentil) olarak tanımlandı. 10-90. Persentil aralığında olanlar (AGA), doğum haftasına göre 90 persentil üstünde olanlar (LGA), doğum haftasına göre 10. persentil altında olanlar SGA olarak tanımlandı (83, 84).

3.10. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik parametrelerin karşılaştırılmalarında ki-kare ve Fisher exact keskinlik tanı testlerine başvuruldu. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız student t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili grup analizlerinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. PR gelişimine etki eden faktörlerin belirlenmesinde çoklu regresyon modeline başvuruldu. APGAR 1 ve 5. dk skorunu eşik değer oluşturma da ROC Curve analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 32 gebelik haftası ve altında olan 234 hasta alındı .Bu hastaların 89'unda (%38) PR saptandı. PR tanımlanmayan 145 hasta, grup 1; PRtanısı alan 89 hasta, grup 2'yi oluşturdu. En sık rastlanılan evre, Evre 1 olup 64 hasta ve en sık rastlanılan Zon ise Zon 3 olup 50 hasta idi. Tablo 1'de PR dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubundaki bebeklere aitPR dağılımı

Evre	Frekans (N)	Yüzde (%)
0	145	62,0
1	64	27,3
2	21	9,0
3	4	1,7
Zon		
0	145	61
1	3	1,3
2	36	15,3
3	50	21,4

Anneye ait demografik ve klinik özellikleri gruplar arasında karşılaştırdığımızda; anne yaşını grup 2'de daha düşük saptadık (30 vs 26 p:0.007). Gruplarda gebelik sırası (p.0160); sigara kullanım öyküsü (%10,3 vs %5,6 p:0,209); gestasyonel diyabet varlığı (%3,4 vs %1,1 p:0,275), oligohidramnios varlığı (%3,4 vs %6,7 p:0,248); antenatal steroid kullanımı (%51,7 vs %55,1 p:0,620); EMR (%14,5vs %20,2 p:0,253); koryoamniyonit varlığı (%9,7 vs %15,7 p:0,165), hipotiroidi (%5,5 vs %9 p:0,640) düşük veya ölü doğum sayısı ortalama (1 vs 2 p:0,640); gebelikte ilaç kullanımı (%17.2 vs %19.1 p:0,719); annede kronik hastalık varlığı (%24,8 vs %23,6 p:0,831) şeklinde idi ve gruplar arasında bu incelenen parametreler açısından istatistiksel farklılık yoktu. Annelerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Annelerin demografik ve klinik özellikleri ile PR ilişkisi

Risk faktörleri		Grup 1	Grup 2	p
		PR yok	PR var	
		(n)	(n)	
		n(%)	n(%)	
Anne Yaşı*		30 (16-46)	26 (17-42)	0,007
Gebelik sırası	1	65 (44,8)	51 (57,3)	0,160
	2	29 (20)	12 (13,5)	
	>3	51 (35,2)	26 (29,2)	
Gebelik şekli	Doğal	141 (97,2)	85 (95,5)	0,478
	IVF	4 (2,8)	4 (4,5)	
Sigara kullanım öyküsü	Yok	130 (89,7)	84 (94,4)	0,209
	Var	15 (10,3)	5 (5,6)	
Gestasyonel diyabet öyküsü	Yok	140 (96,6)	88 (98,9)	0,275
	Var	5 (3,4)	1 (1,1)	
Oligohidramnios	Yok	140 (96,6)	83 (93,3)	0,248
	Var	5 (3,4)	6 (6,7)	
Polihidramnios	Yok	144 (99,3)	89 (100)	NA
	Var	1 (0,7)	0 (0)	
Antenatalsteroid	Yok	70 (48,3)	40 (44,9)	0,620
	Var	75 (51,7)	49 (55,1)	
Erken membran rüptürü öyküsü	Yok	124 (85,5)	71 (79,8)	0,253
	Var	21 (14,5)	18 (20,2)	
Koryoamniyonit	Yok	131 (90,3)	75 (84,3)	0,165
	Var	14 (9,7)	14 (15,7)	
Preeklampsi-Ekplapsi	Yok	108 (74,5)	67 (75,3)	NA
	Var	37 (25,5)	22 (24,7)	
Hipotiroidi	Yok	137 (94,5)	81 (91,0)	0,307
	Var	8 (5,5)	8 (9,0)	
Düşük veya ölü doğum sayısı*		1 (1-4)	2 (1-9)	0,640
Gebelikte ilaç kullanımı	Yok	120 (82,8)	72 (80,9)	0,719
	Var	25 (17,2)	17 (19,1)	
Annede kronik hastalık varlığı	Yok	109 (75,2)	68 (76,4)	0,831
	Var	36 (24,8)	21 (23,6)	

* Med (Min-Maks), NA: İstatistik hesaplanamadı.

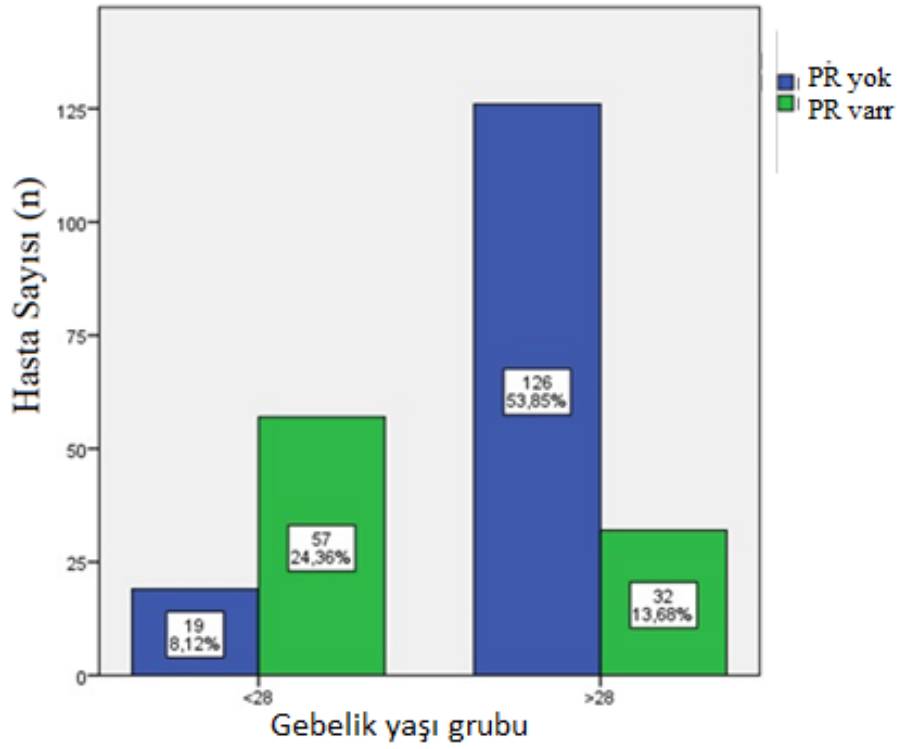
Bebeklere ait demografik bulguları gruplar arasında karşılaştırdığımızda; gruplarda bebeklerin cinsiyet dağılımı (p:0,430) ve sezeryan doğum oranı (%72,4 vs %75,3 p:0,629) olup aralarında istatistiksel farklılık yoktu. Grup 2’de bebeklerin ortalama doğum ağırlığı daha düşüktü (1620 vd 1070 gr p<0,001). 750 gr altında doğan bebek oranı Grup 2’de daha yüksekti (%2,1 vs %14,6 p<0,001) ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Doğum ağırlığı persentillerine baktığımız zaman SGA bebek oranı Grup 2’de daha yüksekti (%13,8 vs %31,5 p 0,003), gebelik yaşı Grup 2’de daha düşüktü(31 vs 28 hafta p<0,001), boy ve baş çevresi ölçümleri Grup 2’de daha düşüktü sırasıyla (40 vs 36 cm p<0,001); (29 vs 26 cm p<0,001) ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bebeklere ait demografik ve klinik veriler Tablo 3’te; gebelik süreleri

<28 hafta ve ≥28 hafta olan bebeklerin sayı ve oranları Grafik 1 ve 2’de gösterilmiştir.

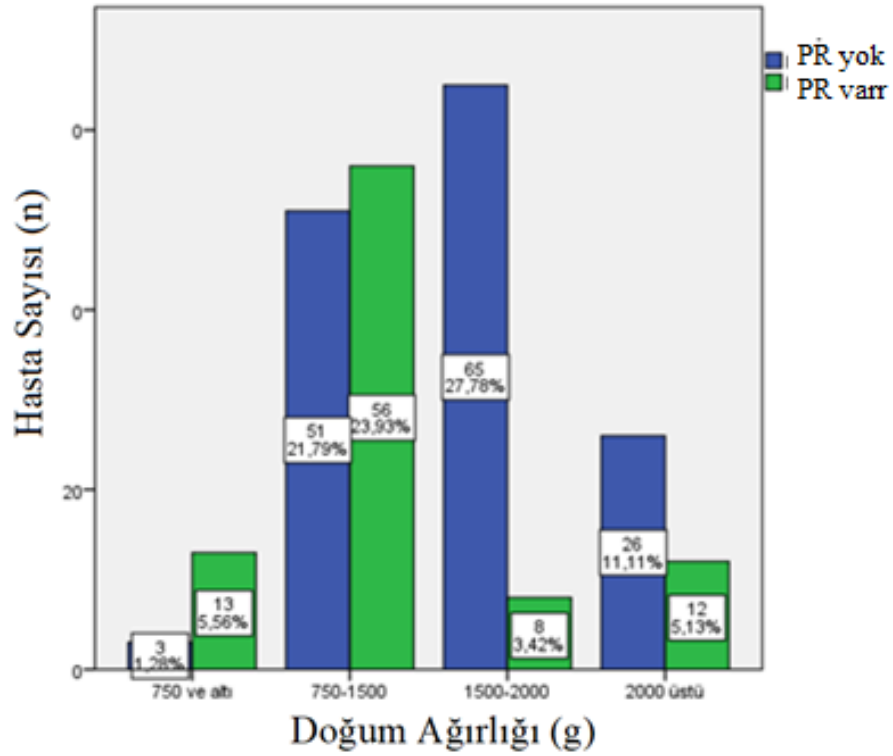
Tablo 3. Çalışma grubundaki bebeklerin demografik özellikleri ve PR ilişkisi

Risk faktörleri		Grup 1	Grup 2	P
		PR yok	PR var	
		(n)	(n)	
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Kız	64 (44,1)	44 (49,4)	0,430
	Erkek	81 (55,9)	45 (50,6)	
Doğum ağırlığı (gr)*		1620 (670-3800)	1070 (440-3660)	<0,001
Doğum ağırlığı grubu	750 altı	3 (2,1)	13 (14,6)	<0,001
	750-1500	51 (35,2)	56 (62,9)	
	1500-2000	65 (44,8)	8 (9,0)	
	2000 üstü	26 (17,9)	12 (13,5)	
Doğum ağırlığı persentil	AGA	116 (80)	54 (60,7)	0,003
	SGA	20 (13,8)	28 (31,5)	
	LGA	9 (6,2)	7 (7,9)	
IUGR	Yok	126 (86,2)	61 (68,5)	0,001
	Var	20 (13,8)	28 (31,5)	
Gebelik yaşı (hafta)*		31 (24-32)	28 (23-32)	<0,001
Gebelik haftası, grup	28 haftadan küçük	19 (13,1)	57 (64)	<0,001
	28-32	126 (86,9)	32 (36)	
Boy (cm)*		40 (26-47)	36 (27-51,5)	<0,001
Baş Çevresi (cm)*		29 (3,2-46)	26 (19,5-40)	<0,001
Doğum şekli	Normal	40 (27,6)	22 (24,7)	0,629
	Sezaryen	105 (72,4)	67 (75,3)	
Hastanede yatış süresi (Gün)*		30 (0-115)	65 (0-230)	<0,001
Mortalite	Yok	144 (99,3)	85 (95,5)	0,051
	Var	1 (0,7)	4 (4,5)	

* Med (Min-Maks)



Grafik 1. Gebelik yaşı <28 hafta ve ≥28 hafta olan bebeklerin sayısı ve oranları



Grafik 2. Doğum ağırlıklarına göre hasta sayısı ve oranları

Doğum odasındaki uygulamaları gruplar arasında karşılaştırdığımızda Grup 2’de yer alan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorlarını daha düşük saptadığı sırasıyla (6 vs 5 p<0,001) ve (8 vs 5,5 p <0,001). Grup 1’de doğum odasında CPAP uygulama oranı (%49,7 vs 36 p:0,041) , Grup 2’de PBV ihtiyacı oranı (%40,7 vs %69,7 p<0,001), oksijen ihtiyacı oranı (%91 vs %97,8 p:0,042) daha fazlaydı, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamıydı. Gruplarda asifiktik doğum varlığı (p:0,625) ve kan gazı değerleri (p<0,005) arasında istatistiksel farklılık yoktu. Doğum odası uygulamaları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Doğum odası uygulamaları ve PR ilişkisi

Risk faktörleri		Grup 1	Grup 2	P
		PR yok (n)	PR var (n)	
		n(%)	n(%)	
1. dakika APGAR skoru*		6 (0-8)	5 (0-8)	<0,001
5. dakika APGAR skoru*		8 (0-10)	5,5 (0-9)	<0,001
İleri canlandırma ihtiyacı (Entübasyon ve göğüs kompresyonu)	Yok	137 (94,5)	69 (77,5)	<0,001
	Var	8 (5,5)	20 (22,5)	
Doğum odasında CPAP	Yok	73 (50,3)	57 (64,0)	0,041
	Var	72 (49,7)	32 (36,0)	
PBV ihtiyacı	Yok	86 (59,3)	27 (30,3)	<0,001
	Var	59 (40,7)	62 (69,7)	
Asifiktik Doğum öyküsü	Yok	136 (93,8)	82 (92,1)	0,626
	Var	9 (6,2)	7 (7,9)	
Oksijen ihtiyacı	Yok	13 (9,0)	2 (2,2)	0,042
	Var	132 (91,0)	87 (97,8)	
Doğumdaki kan gazı değerleri	PH	7,3 (6,6-7,5)	7,29 (6,86-7,48)	0,368
	Laktat	2,89 (1,5-19)	3,1 (1,39-47)	0,914
	PaCO2	49 (25-123,8)	47 (25,7-85,1)	0,658
	Bikarbonat	23,3 (9,8-34)	23 (13,5-34)	0,278
	Baz Defisiti	-2,8 (-27,3-8)	-2 (-13,0-12)	0,422

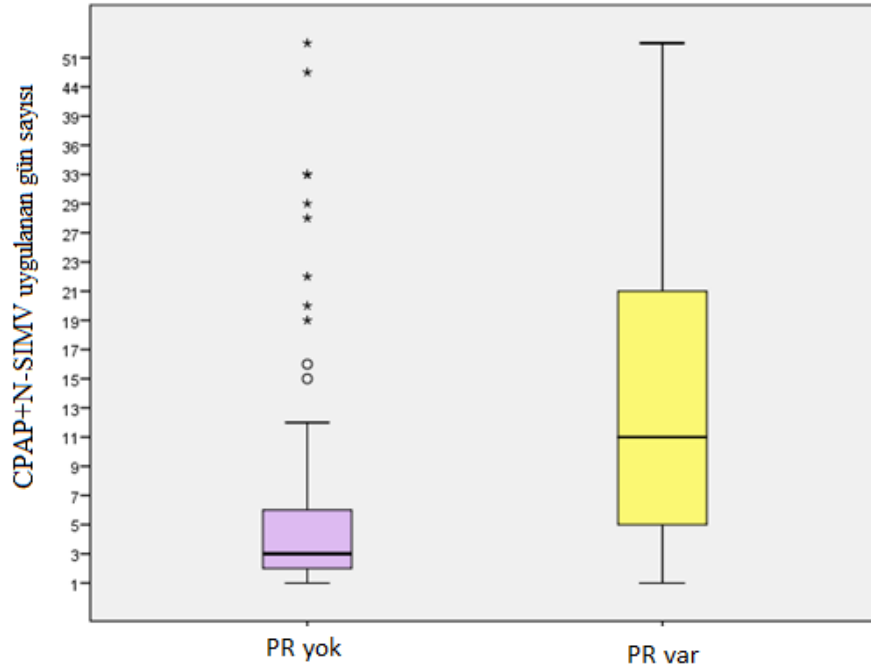
* Med (Min-Maks)

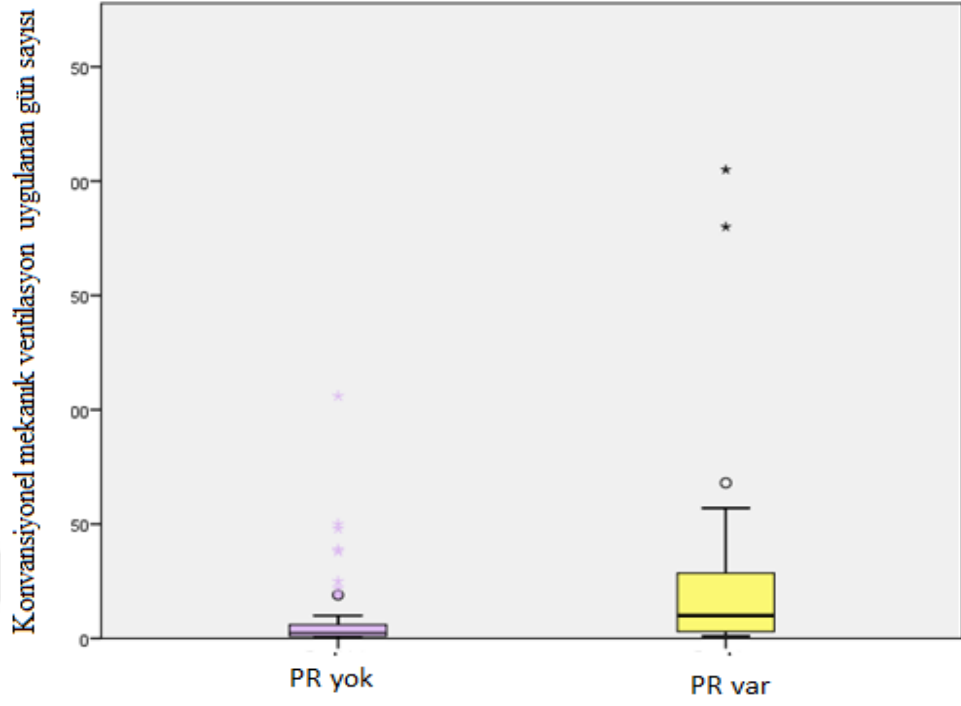
Yenidoğan dönemine ait klinik bulguları karşılaştırdığımızda; solunum sistemi bulguları için; grup 2’de CPAP+N-SIMV uygulama oranı (%78,6 vs %95,5 p<0,001), mekanik ventilasyon ihtiyacı oranı (%40 vs %84,3 p<0,001), O₂ tedavisi oranı(%91 vs %97,3 p<0,001), RDS varlığı oranı (%35,9 vs %70,8 p <0,001), sürfaktan uygulaması oranı(%27,6vs %69,7 p<0,001), BPD varlığı oranı (%13,8 vs %50,6 p<0,001), prematüre apnesi varlığı oranı(%48,3 vs %87,6 p<0,001), pnömoni varlığı oranı (%2,8 vs %11,2 p:0,008) daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Solunum sistemi bulguları Tablo 5’de ve grafik 3, 4 ve 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Solunum sistemi bulguları ve PR ilişkisi

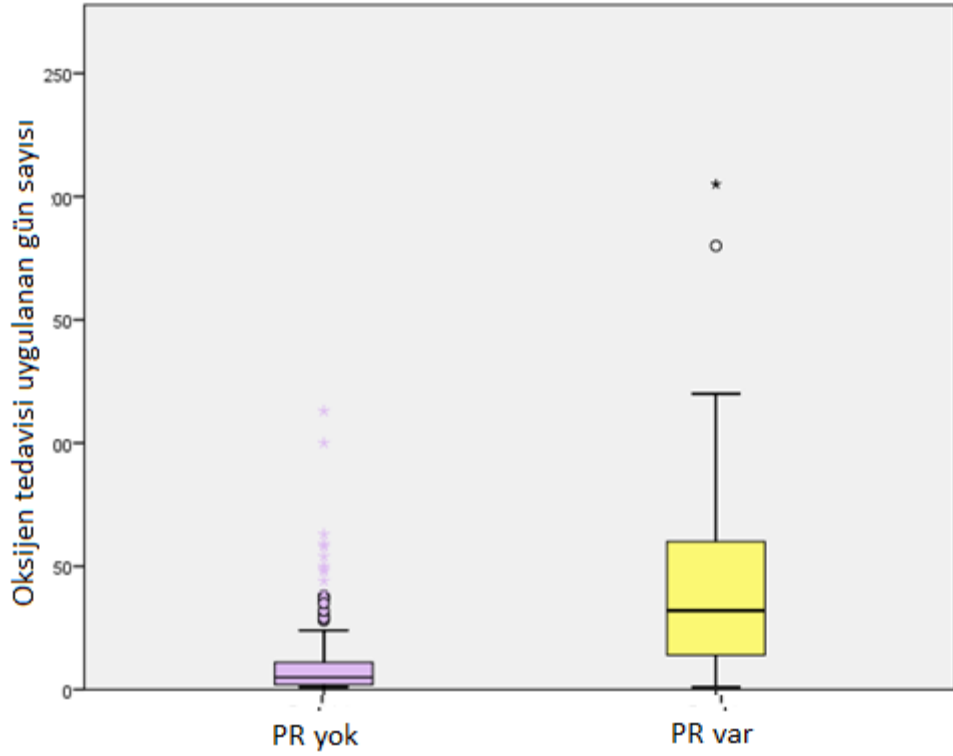
Risk faktörleri		Grup 1	Grup 2	P
		PR yok	PR var	
		(n)	(n)	
CPAP+N-SIMV	Yok	31 (21,4)	4 (4,5)	<0,001
	Var	114 (78,6)	85 (95,5)	
CPAP+N-SIMV uygulanan gün*		3 (1-72)	11 (1-72)	<0,001
Mekanik Ventilasyon ihtiyacı	Yok	87 (60)	14 (15,7)	<0,001
	Var	58 (40)	75 (84,3)	
Mv süresi (gün)*		2,5 (1-106)	10 (1-205)	<0,001
O2 tedavisi	Yok	13 (9)	2 (2,2)	0,042
	Var	132 (91)	87 (97,8)	
O2 tedavisi gün*		5 (1-113)	32 (1-205)	<0,001
RDS	Yok	93 (64,1)	19 (21,3)	<0,001
	Var	52 (35,9)	70 (78,7)	
Sümfaktan uygulaması	Yok	105 (72,4)	27 (30,3)	<0,001
	Var	40 (27,6)	62 (69,7)	
BPD	Yok	125 (86,2)	44 (49,4)	<0,001
	Var	20 (13,8)	45 (50,6)	
Pnömotoraks	Yok	139 (95,9)	85 (95,5)	NA
	Var	6 (4,1)	4 (4,5)	
Prematüre Apnesi	Yok	75 (51,7)	11 (12,4)	<0,001
	Var	70 (48,3)	78 (87,6)	
Kafein	Yok	75 (51,7)	12 (13,5)	<0,001
	Var	70 (48,3)	77 (86,5)	
Pnömoni	Yok	141 (97,2)	79 (88,8)	0,008
	Var	4 (2,8)	10 (11,2)	

* Med (Min-Maks)

**Grafik 3. PR gelişen ve gelişmeyen hastalarda CPAP+N-SIMV süresi (gün)**



Grafik 4. PR gelişen ve gelişmeyen hastalarda konvansiyonel mekanik ventilasyon gün sayısı



Grafik 5. PR gelişen ve gelişmeyen hastalarda oksijen uygulanan gün sayısı

Gastrointestinal sistem bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığı zaman; grup 2’de NEK gelişme oranı (%13,3 vs %46,1 p<0,001), tam enteral beslenmeye geçiş süresi (11 vs 26 gün p<0,001), TPN alma süresi (8 vs 22 gün p<0,001), ilk enteral beslenmeye geçiş süresi (1 vs 2 gün p<0,001) daha büyük 28. Gündeki kilosu daha düşüktü (2130 vs 1573 gr p<0,001) ve istatikselsel olarak anlamıydı. Gastrointestinal sistem bulguları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gastrointestinal sistem bulguları ve PR ilişkisi

Risk faktörleri		Grup 1	Grup 2	p
		PR yok	PR var	
		(n)	(n)	
		n(%)	n(%)	
Nekrotizan enterekolit	Yok	124 (86,7)	48 (53,9)	<0,001
	Var	19 (13,3)	41 (46,1)	
Beslenme intoleransı	Yok	5 (3,4)	1 (1,1)	0,275
	Var	140 (96,6)	88 (98,9)	
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün) *		11 (3-53)	26 (9-210)	<0,001
TPN ihtiyacı	Yok	15 (10,3)	3 (3,4)	0,052
	Var	130 (89,7)	86 (96,6)	
TPN alma süresi (gün)*		8 (0-54)	22 (0-210)	<0,001
İlk enteral beslenmeye geçiş zamanı (gün)*		1 (0-23)	2 (0-32)	<0,001
28 günlük kilo alımı*		2130 (730-3600)	1573 (659-3820)	<0,001

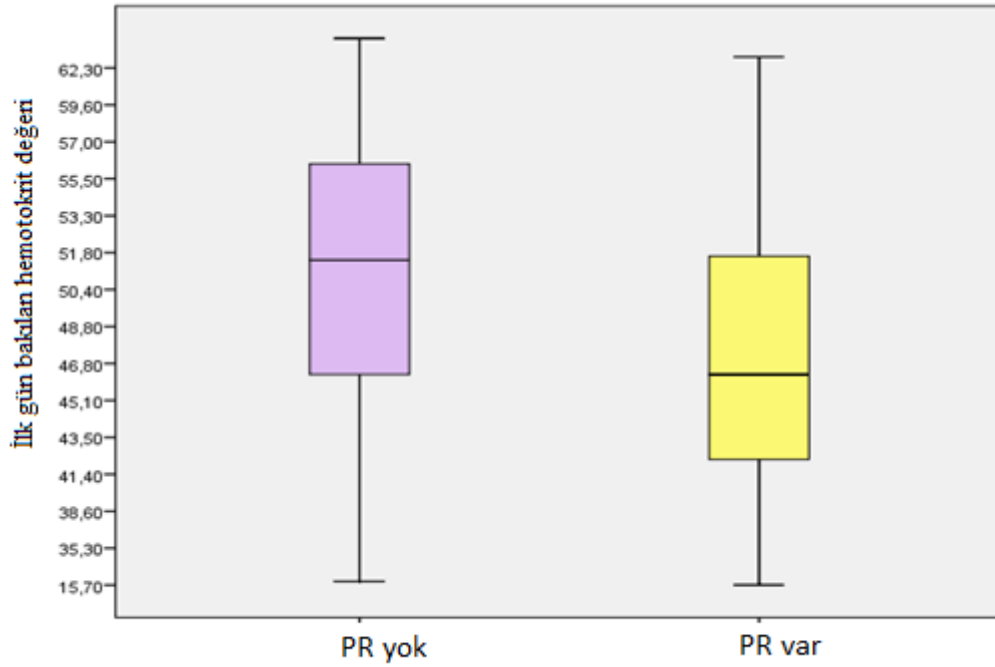
* Med (Min-Maks)

Hematolojik sistem bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup 2’de trombositopeni varlığı (%33,1 vs %60,7 p<0,001) ve anemi varlığı (%33,1 vs %86,5 p<0,001) daha fazlaydı istatikselsel olarak anlamıydı. Yine Grup 2’de Eritrosit transfüzyonu ihtiyacı (%38,6 vs %76,4 p<0,001) ve TDP/trombosit süspansiyonu ihtiyacı (%8,3 vs %53,9 p<0,001) daha fazlaydı istatikselsel olarak anlamıydı. İlk gün bakılan hemotokrit değeri grup 2’de daha düşüktü (51,5 vs 46,4 p<0,001). Tablo 7’de hematolojik sistem bulguları gösterilmiştir.

Tablo 7. Hematolojik sistem bulguları ve PR ilişkisi

Risk faktörleri		Grup 1	Grup 2	p
		PR yok	PR var	
		(n)	(n)	
		n(%)	n(%)	
Fototerapi	Yok	23 (15,9)	19 (21,3)	0,288
	Var	122 (84,1)	70 (78,7)	
Hiperbilürubinemi	Yok	21 (14,5)	20 (22,5)	0,119
	Var	124 (85,5)	69 (77,5)	
Exchange transfüzyon	Yok	144 (99,3)	84 (94,4)	0,021
	Var	1 (0,7)	5 (5,6)	
Eritrosit transfüzyonu ihtiyacı	Yok	89 (61,4)	21 (23,6)	<0,001
	Var	56 (38,6)	68 (76,4)	
TDP/Trombosit süspansiyonu ihtiyacı	Yok	133 (91,7)	41 (46,1)	<0,001
	Var	12 (8,3)	48 (53,9)	
Polistemi ve hiperviskozite	Yok	145 (100)	88 (98,9)	0,201
	Var	0 (0)	1 (1,1)	
Trombositopeni	Yok	97 (66,9)	35 (39,3)	<0,001
	Var	48 (33,1)	54 (60,7)	
Anemi	Yok	90 (62,1)	12 (13,5)	<0,001
	Var	55 (37,9)	77 (86,5)	
İlk gün bakılan Hemotokrit değeri*		51,5 (17,2-75)	46,4 (15,7-63,8)	<0,001

* Med (Min-Maks)

**Grafik 6. PR gelişen ve gelişmeyen hastalarda ilk bakılan hemotokrit değerleri**

Biyokimyasal bulgular gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup 2’de hipoglisemi varlığı oranı (%19,3 vs %36 p: 0,005), hipokalsemi varlığı oranı (%61,4 vs %74,2 p:0,045), hiponatremi varlığı oranı(%24,1 vs %50,6 p<0,001), hipokalemi

varlığı oranı (%9 vs %30,3 p<0,001), akut böbrek hastalığı varlığı oranı (%11,7 vs %21,3 p:0,048) daha yüksekti, bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamıydı. Biyokimyasal bulgular Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Biyokimyasal bulgular ve PR ilişkisi

Risk faktörleri		Grup 1	Grup 2	P
		PR yok (n) n(%)	PR var (n) n(%)	
Hipoglisemi	Yok	117 (80,7)	57 (64,0)	0,005
	Var	28 (19,3)	32 (36,0)	
Hiperglisemi	Yok	128 (88,3)	60 (67,4)	<0,001
	Var	17 (11,7)	29 (32,6)	
İnsülin tedavisi	Yok	144 (99,3)	83 (93,3)	0,008
	Var	1 (0,7)	6 (6,7)	
Hipokalsemi	Yok	56 (38,6)	23 (25,8)	0,045
	Var	89 (61,4)	66 (74,2)	
En düşük kalsiyum değeri*		7,9 (4,9-10,23)	7,85 (4,55-9,5)	0,341
Hiponatremi	Yok	110 (75,9)	44 (49,4)	<0,001
	Var	35 (24,1)	45 (50,6)	
En düşük Na değeri		136 (123-147)	134 (112-142)	<0,001
Hipokalemi	Yok	132 (91,0)	62 (69,7)	<0,001
	Var	13 (9,0)	27 (30,3)	
En düşük potasyum değeri		4,35 (2,6-5,9)	3,76 (1,7-5,13)	0,612
ABH varlığı	Yok	128 (88,3)	70 (78,7)	0,048
	Var	17 (11,7)	19 (21,3)	
24 saat sonraki ilk kreatin değeri*		0,85 (0,35-1,49)	0,85 (0,47-1,37)	0,022
En yüksek kreatinin değeri*		0,84 (0,35-3,59)	0,86 (0,56-2,35)	<0,001
En yüksek hemotokrit değeri*		52,4 (36,9-75)	46,8 (17,3-68,4)	<0,001
En düşük hemoglobin değeri*		9,6 (4,9-19,7)	8,3 (6,1-12)	<0,001
En düşük trombosit sayısı*		173000 (9000-421000)	101000 (1000-560000)	<0,001

* Med (Min-Maks)

Kardiyovasküler sistem bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup 2’de PDA oranı (%12,4 vs %38,2 p<0,001), hipotansiyon varlığı oranı (%9 vs %39,3 p<0,001), hipertansiyon varlığı oranı (%3,4 vs %16,9 p:0,001), inotrop ihtiyacı oranı (%10,3 vs %40,4 p<0,001), taşikardi olma oranı(%9 vs %42,7 p<0,001), bradikardi bulunma oranı (%15,9 vs %41,6 p<0,001) daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamıydı. Kardiyovasküler sistem bulguları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Kardiyovasküler sistem bulguları ve PR ilişkisi

Risk faktörleri		Grup 1	Grup 2	P
		PR yok (n)	PR var (n)	
		n(%)	n(%)	
PDA	Yok	127 (87,6)	55 (61,8)	<0,001
	Var	18 (12,4)	34 (38,2)	
PDA tedavisi	Yok	143 (98,6)	76 (85,4)	<0,001
	Var	2 (1,4)	13 (14,6)	
Hipotansiyon	Yok	132 (91)	54 (60,7)	<0,001
	Var	13 (9)	35 (39,3)	
Hipertansiyon	Yok	140 (96,6)	74 (83,1)	0,001
	Var	5 (3,4)	15 (16,9)	
İnotropik ihtiyacı	Yok	130 (89,7)	53 (59,6)	<0,001
	Var	15 (10,3)	36 (40,4)	
Ritim bozuklukları				
Taşikardi	Yok	132 (91)	51 (57,3)	<0,001
	Var	13 (9)	38 (42,7)	
Bradikardi	Yok	122 (84,1)	52 (58,4)	<0,001
	Var	23 (15,9)	37 (41,6)	

Enfeksiyöz bulgular gruplar arasında karşılaştırıldığında ise; Grup 2’de sepsis oranı (p:0,005), menenjit oranı (%7,6 vs %24,7 p<0,001) daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı, buna bağlı olarak antibiyotik kullanımı daha fazlaydı (%88,3 vs %89 p:0,001). Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Enfeksiyon ile ilgili bulgular ve PR ilişkisi

Risk faktörleri		Grup 1	Grup 2	P
		PR yok (n)	PR var (n)	
Sepsis	Yok	16 (11)	1 (1,1)	0,005
	Var	129 (89)	88 (98,9)	
Erken neonatal sepsis	Yok	19 (13,1)	1 (1,1)	0,001
	Var	126 (86,9)	88 (98,9)	
Geç neonatal sepsis	Yok	101 (69,7)	17 (19,1)	<0,001
	Var	44 (30,3)	72 (80,9)	
Menenjit	Yok	134 (92,4)	67 (75,3)	<0,001
	Var	11 (7,6)	22 (24,7)	
Antibiyotik kullanımı	Yok	17 (11,7)	0 (0)	0,001
	Var	128 (88,3)	89 (100)	

Merkezi sinir sistemi bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığı zaman; Grup 2 de IVK (%30,3 vs %60,7 p<0,001) ve konvülsiyon daha sık görülmüştür (%3,4 vs %14,6 p:0,002) istatistiksel olarak anlamlıdır. Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Merkezi sinir sistemi ile ilgili bulgular PR ilişkisi

Risk faktörleri		Grup 1	Grup 2	P
		PR yok	PR var	
		(n)	(n)	
		n(%)	n(%)	
İntraventiküler kanama	Yok	101 (69,7)	35 (39,3)	<0,001
	Var	44 (30,3)	54 (60,7)	
Konvulsiyon	Yok	140 (96,6)	76 (85,4)	0,002
	Var	5 (3,4)	13 (14,6)	
Antikonvulizan	Yok	134 (92,4)	73 (82,0)	0,016
	Var	11 (7,6)	16 (18,0)	

Prematüre retinopatisi için tedavi uygulanan hastaların 8 tanesine lazer fotokoagülasyon, 15 tanesine bevacizumab, 1 tanesine bevacizumab+lazer uygulanmıştı ve Tablo 12’de gösterilmiştir.

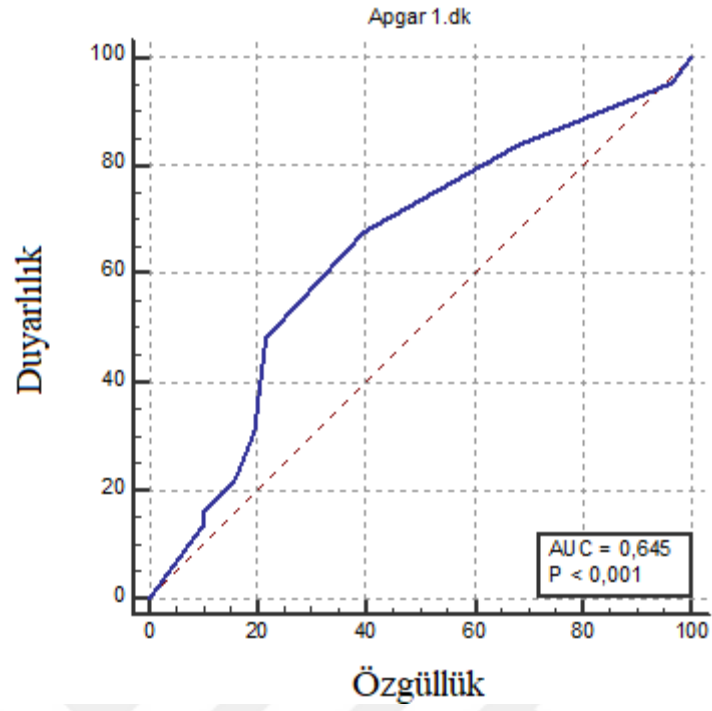
Tablo 12. PR’de uygulanan tedavi yöntemleri

Evre	N (%)
Yok	210 (89,7)
Lazer Fotokoagülasyon	8 (3,4)
Bevacizumab	15 (6,4)
Bevacizumab+lazer	1 (0,4)

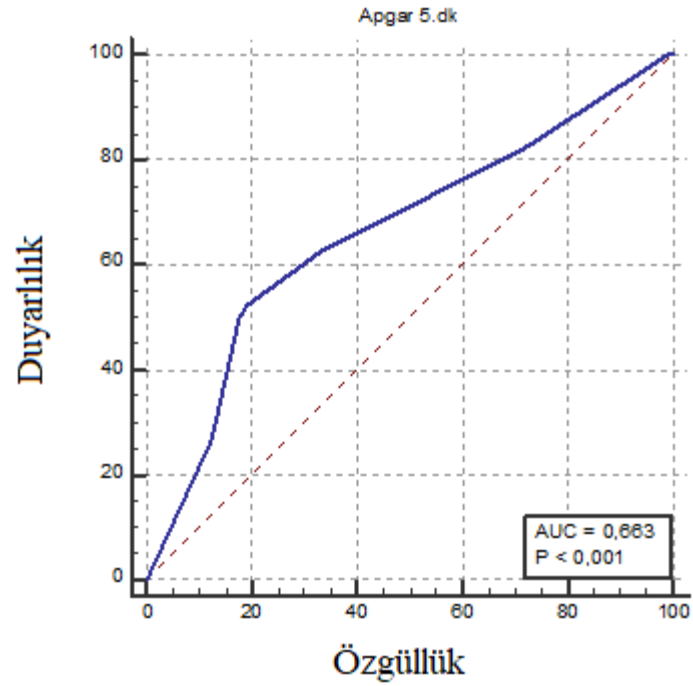
ROC analizi yapıldığında 1. dakika APGAR skoru 5 kesme değerinde, %67,8 duyarlılık, %60,1 özgüllük gösterdi. Eğri altında kalan alan 0,645 p:0,002, 5. dakika APGAR skoru 6 kesme değerinde, %52,38 duyarlılık, %80,88 özgüllük gösterdi, eğri altında kalan alan 0,663 p<0,001 idi. Tablo 13’de ve grafik 7-8’de gösterilmiştir.

Tablo 13. PR tanısında APGAR skorunun tanısal değeri

	APGAR 1 dk	APGAR 5 DK
Roc Curve		
Cut-off value	≤5	≤6
Duyarlılık (Sensitivity)	67,8 (56,9-77,4)	52,38 (41,2-63,4)
Özgüllük (Spesifisity)	60,1 (51,5-68,4)	80,88 (73,3-87,1)
Pozitif Öngörü Değeri	51,8	62,9
Negatif Öngörü Değeri	74,8	73,3
AUC (Eğrialtındakalan)	0,645	0,663
P	<0,001	<0,001
Regresyon		
OR(Odds ratio)	-0,931 (-1,520 - -0,342)	-1,729 (-2,541 - -0,917)
P	0,002	<0,001



Grafik 7. APGAR 1.dk skoru için ROC analizi



Grafik 8.5.dk APGAR skoru için ROC analizi

Yapılan multivaryant analiz sonucuna göre PR gelişimi için bağımsız risk faktörleri Tablo 14’de ayrıntılı olarak sunulmuştur. PR gelişim riskini artıran parametrelerin birlikteliği için logistik regresyon modellemesi Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 14. PR gelişimi için bağımsız risk faktörleri

Ölçümler	Univariate		Multivariate	
		P	HR (95% - CI)	P
Cinsiyet	Kız	0,430	1,000	0,430
	Erkek		0,808 (0,476-1,372)	
Doğum ağırlığı	>1500	0,150	1,000	<0,001
	<1500		0,399 (0,274-0,581)	
Doğum ağırlığı	>2000	<0,001	1,000	0,027
	1500-2000		0,107 (0,025-0,445)	0,002
	1500-750		0,420 (0,192-0,919)	0,030
	<750		3,750 (1,375-10,230)	0,010
Doğum haftası	28-32	<0,001	1	<0,001
	<28		0,085 (0,044-0,162)	
Ağırlık persentil	AGA	0,004	1,000	0,618
	LGA		1,671 (0,591-4,723)	0,333
	SGA		0,556 (0,177-1,741)	0,313
1.dk APGAR skoru	≥5	0,002	1,000	0,003
	<5		0,834 (0,704-0,939)	
5.dk APGAR skoru	≥5	<0,001	1,000	<0,001
	<5		0,833 (0,760-0,913)	
CPAP+N-SIMV	Yok	<0,001	1,000	0,001
	Var		5,779 (1,965-16,990)	
MV	Yok	<0,001	1,000	<0,001
	Var		8,036 (4,152-15,552)	
RDS	Yok	<0,001	1,000	<0,001
	Var		6,589 (3,580-12,128)	
Surfaktan	Yok	<0,001	1,000	<0,001
	Var		6,028 (3,374-10,770)	
BPD	Yok	<0,001	1,000	<0,001
	Var		6,392 (3,408-11,988)	
Pnömoni	Yok	0,009	1,000	0,014
	Var		4,462 (1,355-14,693)	
NEK	Yok	<0,001	1,000	<0,001
	Var		5,575 (2,946-10,550)	
Hiperbillürinemi	Yok	0,123	1,000	0,121
	Var		0,584 (0,296-1,153)	
Eritosit transfüzyon	Yok	<0,001	1,000	<0,001
	Var		5,146 (2,845-9,308)	
Trombositopeni	Yok	<0,001	1,000	<0,001
	Var		3,118 (1,802-5,394)	
Anemi	Yok	<0,001	1,000	<0,001
	Var		10,500 (5,242-21,032)	
Hipoglisemi	Yok	0,006	1,000	0,005
	Var		2,346 (1,290-4,265)	
Hiperglisemi	Yok	<0,001	1,000	<0,001
	Var		3,639 (1,857-7,131)	

Tablo 14'ün devamı

Hipokalsemi	Yok		1,000	
	Var	0,043	1,806 (1,010-3,226)	0,046
ABH	Yok		1,000	
	Var	0,051	2,044 (0,998-4,183)	0,050
PDA	Yok		1,000	
	Var	<0,001	4,362 (2,270-8,380)	<0,001
İnotropik ihtiyacı	Yok		1,000	
	Var	<0,001	5,887 (2,977-11,641)	<0,001
Sepsis	Yok		1,000	
	Var	0,001	10,915 (1,442-83,805)	0,022
IVK	Yok		1,000	
	Var	<0,001	3,542 (2,036-6,159)	<0,001
Konvulsiyon	Yok		1,000	
	Var	0,002	4,789 (1,645-13,943)	0,004

Tablo 15. PR gelişmesi için logistik regresyon modellemesi

	B	S.E.	Wald	Sig.	OddRatio	95% C.I.for EXP(B)	
						Lower	Upper
1500 grdan küçük olma ve gestasyonel hafta 28 den küçük olma	2,406	0,337	51,084	<0,001	11,085	5,731	21,440
RDS ve BPD birlikteliği	0,783	0,364	4,612	0,032	2,187	1,071	4,469
NEK ve sepsis birlikteliği	1,839	0,340	29,174	<0,001	6,289	3,227	12,256
Birinci ve beşinci apgar skorlarının 5 den küçük olması birlikteliği	1,796	0,330	29,693	<0,001	6,027	3,159	11,499
Anemi ve trombositopeni birlikteliği	1,862	0,304	37,606	<0,001	6,434	3,549	11,665

5. TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi, çocukluk çağı görme kayıplarının önde gelen nedenlerinden biridir. Özellikle son iki dekat da neonatal bakımdaki gelişmelere paralel olarak çok daha düşük doğum ağırlığına sahip bebekler yaşama şansına kavuşmakta ve bunun sonucu olarak PR insidansı giderek artmaktadır.

Prematüre retinopatisi, günümüzde halen etiyojisi kesin bilinmeyen, multifaktöriyel olduğu düşünülen bir patolojidir. Daha çok bir komorbidite durumudur. Risk faktörü olarak farklı çalışmalarda, 60 civarında etken sorumlu tutulmuşsa da hastalık halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşüklüğü temel özelliğidir.

Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım servisinde prematürite ve prematüre retinopatisi nedeniyle takip ve tedavisi yapılan bebeklerde doğum haftası ortalamaları benzer olacak şekilde PR ile ilgili çeşitli maternal risk faktörlerini, prematüre bebeklerde görülen çeşitli risk faktörlerini ve PR gelişimini ön görmede APGAR skorunun tanısal değerini inceledik.

Bugüne kadar PR insidansı üzerine yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Literatür gözden geçirildiğinde; çok merkezli, 1251 g altında doğan 4099 hastanın tarandığı CRYO-ROP çalışmasında PR insidansı %65.8 olarak saptanmıştır. Alt gruplara bakıldığında 27 GH ve altındaki bebeklerde %83.4, 27-32 GH arası doğan bebeklerde %55.3, 32 GH ve üstünde doğan bebeklerde ise PR sıklığı %29.5 olarak bulunmuştur ayrıca DA <750 gr olan yenidoğanların %90'ında, DA 750-999 gr olan yenidoğanlarda %78 ve DA 1000-1250 gr olanlarda %47 oranında PR tespit edilmiştir (20).

Son 20 yıl içinde yapılan, çok merkezli, 1250 gr ve altında doğan 6998 prematür bebeğin dahil edildiği ETROP çalışmasında; PR sıklığı %68 olarak bildirilmiştir. Doğumda gebelik haftası 27 GH ve altında olan prematürelere %89, 28-31 hafta olanlarda %51,7 ve 32 GH ve üzerinde olan prematürelere PR sıklığı %14,2 olarak saptanmıştır. Ayrıca DA <750 g olan prematürelerin %92,7'sinde, DA 750-999 gr olan prematürelerin %75,8'inde ve DA 1000-1250 gr olanların ise %43,7'sinde PR geliştiği bildirilmiştir. (21, 24).Türk Neonatoloji Derneği'nin 2014'de yayınladığı çalışmada gebelik haftası ≤ 28 olan bebeklerde PR insidansı

%52.8, gebelik haftası 29-32 arasında olan bebeklerde %27.6 ve >32 hafta olan bebeklerde ise %13.3 olarak saptanmıştır. Doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan prematürelde ileri evre PR oranı %8.2 olarak değerlendirilirken, DA >1500 gr olan prematürelde ileri evre PR oranı %0.6'dır (85). İsveç'te 2012 yılında yapılan, prospektif ve ulusal tarama kılavuzuna göre planlanan bir çalışmaya (SWEDROP) gebelik yaşı 32 haftanın altındaki 1744 bebek dahil edilmiştir. Bu çalışmada ortalama GH 28.4, ortalama DA 1239 gr olarak saptanmıştır. Bebeklerin %24'ünde PR gelişmiş, %4.2'sinde tedavi gerektiren PR tespit edilmiştir. Tedavi gerektiren bebeklerin hiçbirinde gebelik haftası 30 ve üzerinde değildi (86). İtalya'da 2013 yılında yapılan çok merkezli, prospektif bir çalışmada; 750 gr ve altındaki doğum ağırlığında ve/veya 27 GH ve altındaki bebekler izlendi. Bunların %62.9'unda PR gelişirken, %24.2'sinde posterior retinopati (Zone 1 veya zone 2 posteriordaki retinopati) gelişmiştir. Bebeklerin %34'ünde cerrahi tedavi ihtiyacı olmuş ve cerrahi tedavi ile posterior retinopati arasındaki ilişki çok anlamlı bulunmuştur (87). Hollanda'da yapılan bir çalışmada NEDROP veri tabanında, gestasyonel yaş <32 hafta ve/veya DA <1500 g olan 1900 bebek bildirildi, bunların 1561'i (% 82,2) PR için tarandı. Çalışma popülasyonunda PR insidansı 1380'de 302 idi (% 21.9); 273 bebekte (% 19.8) hafif PR (evre 1 ve 2) gelişti ve 29 bebekte (% 2.1) şiddetli PR (evre 3) gelişti. Bebeklerde medyan gestasyonel yaş 29.8 (28.1-31.1) hafta ve medyan DA 1260 (1020- 1500) g, PR 28.0 (26.4-29.4) hafta ve 950 (780-1212) g ve şiddetli PR 26.3 (25.4 -27.0) hafta ve 890 (730-1060) g idi. Lojistik regresyon analizi, gebelik yaşı ve DA'nı, PR gelişimi için önemli risk faktörleri olarak tanımladı (88). Postnatal Growth and ROP (G-ROP) Study çalışmasından elde edilen verilerin ikincil analizi, 2006–2012'de 29 Kuzey Amerika hastanesinde PR incelemelerine giren bebeklerle ilgili retrospektif bir kohort çalışmasında, 7483 bebekten 3224'ünde (% 43.1) herhangi bir evrede PR ve 931'inde (% 12.4) şiddetli PR (Tip 1 veya 2 PR) vardı. Aynı çalışmada 500 gr altında doğan bebeklerin %87'sinde, 1250 gr üstünde olan bebeklerin ise %12 sinde PR vardı. 24 GH altında olanlarda %94, 28 GH altında olanlarda %37, 30 haftanın üzerinde olanlarda ise %10 PR vardı (9). Hong Kong'dan yapılan bir çalışmaya 513 bebek dahil edildi. 284 erkek (% 55,4) ve 229 kadın (% 44,6) denek vardı. Doğumda ortalama gebelik yaşı 30.0 ± 2.5 hafta (aralık, 23.4–38.3 hafta) ve ortalama DA 1232.6 ± 325.2 g (aralık,

445–2210 g) idi. PR görölme sıklığı %18,5 idi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanarak yapılan analizde, doğum ağırlığının daha düşük olması, düşük gebelik yaşı, PR gelişimi için önemli risk faktörleriydi (35). Avustralya ve Yeni Zellanda’da 2005 yılında <32 GH veya <1500 gr olan 2105 prematüre bebeğın değerlendirildiğı bir çalışmada GH azaldıkça ileri evre PR sıklığının arttığı gösterilmiştir. <32 GH olan prematürelere ileri evre PR sıklığı toplamda %9,6 iken; 27-32 GH arasında olanlarda %3, 24-27 GH arasında olanlarda %34 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada aynı zamanda DA <%3 standart deviasyon olan bebeklerde DA %25-75 standart deviasyon arası olan bebeklere göre 4 kat fazla ileri evre PR geliştiğı saptanmıştır (89). İran’da Ghaseminejad ve ark.’nın yaptığı ≤ 36 GH prematürelere değerlendirildiği çalışmada, PR sıklığı %29 olup, PR vakalarının %91,7’sini gestasyonel yaşı ≤32 hafta olan bebeklerin oluşturduğu saptanmıştır (87). İsviçre’deki bir çalışmada <32 GH doğan bebeklerin sırasıyla % 9,3 ve % 1,8’i herhangi bir aşamada PR ve ciddi PR geliştirdi. PR tedavisi insidansı % 1,2 idi. 24 ve 25. GH’daki hastalar, sırasıyla% 14.5 ve % 7.3 ile en yüksek PR tedavi yüzdelerine sahipken, 29 GH veya üzerinde tedavi edilen bebeklerin oranı % 0.06 idi. Benzer şekilde, PR gelişme oranı, artan gebelik haftası ile büyük ölçüde azaldı (90). Ülkemiz gibi gelişmekte olan bir Latin Amerika ülkesi olan Meksika’da 2017-2018 yıllarında doğan, 132 prematüre bebeğın dahil edildiğı çalışmada; bebeklerin ortalama gebelik yaşı 32±3 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1594±96 g tespit edilmiştir. Bu çalışmada PR %56.1, tedavi gerektiren PR %28.8 saptanmıştır (91). İran’da yapılan kesitsel retrospektif bir çalışmada, doğum ağırlığı 2500 g ve/veya gebelik yaşı 36 hafta olan tüm prematüre bebekler çalışmaya dahil edildi, 31 bebekte (% 48) 1. evre, 19 bebekte (% 29) 2. evre, 11 bebekte (% 17) 3. evre ve 3 bebekte 4. ve 5. evre(% 0.04) olmak üzere 64 (% 20.6) bebekte (% 95 GA:% 17.7-% 23.5) PR gözlendi. PR saptanan bebeklerin ortalama GH’sı 30,18±2,28 (aralık, 25-35 hafta) ve ortalama DA’ı 1,422,8±420,8 g (aralık 720-3,000 g) idi (92).

Türkiye’de PR sıklığıyla ilgili yapılan çok sayıda çalışmada geniş bir aralık (%20.2- %75.5) gözlenmektedir. En güncel çalışmalardan biri olan TR-ROP çalışmasına 6115 prematüre dahil edilmiştir. Bebeklerin %27’sinde herhangi bir evrede PR ve %6.7’sinde ileri evre PR saptandı. Tedavi uygulanmış bebeklerin %95.4’ünün doğum ağırlığı ≤1500 gramdı (85). Demir ve ark.’nın 32-35. GH

arasında doğan geç preterm bebeklerin retinopati tarama sonuçlarını inceledikleri Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki çalışmaya 543 bebek dahil edildi: 32 <33 hafta GH'da 139 (% 25.4), 33 <34 hafta GH'da 127 (% 23.6), 34 <35 hafta GH'da 162 (% 30.2) ve 35 > 115 (% 20.8) <36 hafta PR gelişme oranları 32 <33 hafta GH'da 29 bebek (% 20.9), 33 <34 hafta GH'da 19 bebek (% 15), 34 <35 hafta GH'da 17 bebek (% 10.5) ve 35 <36'da 6 bebek (% 5.2) hafta GH Çalışmalarında herhangi bir evrede PR veya şiddetli PR gelişen bebeklerin ortalama GH ve DA değerleri, PR gelişmeyenlere ve tedavi gerekmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşüktü. Bu çalışmada, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde geç preterm bebeklerde ciddi PR gelişebilir ve retinopati açısından taranmalıdır sonucu çıktı (93). Öğreden ve ark.'nın Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi YYBÜ'sünde yaptıkları çalışmalarında, tüm hastalarda (n=128) PR görülme oranı %35,2 bulundu. Bu oran 28 hafta ve altında %67,6, 29 ile 32 hafta arasında %35,4 ve 33 hafta üzerinde %5,7 bulundu. Doğum ağırlığına göre hastaların 19 (%14,8)'u 1.000 g ve altında, 54 (%42,2)'ü 1.000-1.500 g arasında, 55 (%43)'i 1.500 g üzerindedir. Doğum ağırlıklarının ortalaması 1636,63±714,01 (580-3850) g idi. Herhangi bir evre PR saptanma oranı, 1.000 g altındakiler için %78,9, 1.000-1.500 g arasında %42,5, 1.500 g üzerinde %12,7 olarak tespit edilmiştir (94). Gül ve Bülbül'ün Türkiye'den 537 bebek ile yaptıkları çalışmalarında; alınan bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı 31,7± 2,7 hafta, cinsiyet dağılımı %54'ü kız (n:290) idi. PR muayenesinde bebeklerin 90'ında (%16,7) çeşitli evrelerde retinopati saptandı. Bunların 56'sında (%62,3) evre 1, 24'ünde (%26,6) evre 2, 9'unda (%10) evre 3 ve bir hastada (%1,1) ise evre 5 hastalık tespit edildi. PR saptanan hastaların gebelik yaşı ortalama 28,3±2,6 hafta (aralık: 23-34 hafta), doğum ağırlığı ortalama 1148±335 g (570-2100 g) olarak saptandı. Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı arttıkça prematüre retinopatisi görülme sıklığının anlamlı bir şekilde azaldığı belirlendi (10).

Gelişmiş ülkelerde hem bebeklerin gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ortalamaları hem de PR ve tedavi gerektiren PR sıklığı genelde Türkiye'deki çalışmalardan daha düşüktür. Bizim gibi gelişmekte olan ülkelere ise yüksek sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda PR insidansı %38 idi, en sık saptan evre, evre 1 olup %27,4 oranında bulunmaktaydı. Cinsiyet dağılımının PR gelişimi ile ilişkisi yoktu. Literatürdeki kanıtları destekleyen çalışmamızda PR gelişen grupta doğum ağırlığı ortalama 1070

g olup istatistiksel olarak belirgin ölçüde daha düşüktü. Doğum ağırlığını gruplara böldüğümüz zaman, 1500 gr üzerindeki bebeklerde PR gelişme insidansı düşüyordu. Gebelik yaşı da kabul edilen görüşü destekler tarzda PR gelişen grupta ortalama olarak 3 hafta daha azdı. Özellikle 28 GH'dan küçük bebeklerde PR gelişme oranı daha yüksekti. Düşük doğum haftası ve doğum ağırlığına paralel olarak PR gelişen gruplarda boy ve baş çevresini daha düşük saptadık. Özellikle doğum ağırlığının 750 gr altında olması PR gelişimini 3.75 kat artırmıştı. Ayrıca DA'nın 1500 gr altında olması da multivaryant analizde risk faktörüydü. 28 GH'nin altında doğmak da analizimizde bağımsız risk faktörüydü.

Anne yaşı ile PR ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda; Wu ve ark.'nın 37 GH'den önce doğan bebekler arasında yaptıkları vaka kontrol çalışmasında, anne yaşı daha büyük olan bebeklerde PR riskinin arttığını bildirdiler (95). Ahmed hussain ve ark.'nın yaptığı çalışmada anne yaşı ile PR arasında bir ilişki bulunmadı (96). Bazı çalışmalarda, artan anne yaşıyla artan insidans, artan anne yaşı ile azalan insidans ve anne yaşı ile hiçbir ilişkisi olmadığını gösteren çalışmaların çelişkili sonuçları görülmüştür (95, 97, 98). Ülkemizde TR-ROP Çalışma Grubu'nun 69 neonatal yoğun bakımda 6115 bebekte yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada, anne yaşı ile PR gelişimi ilişkili değildi (28.9 vs 28.7) (85). İleri anne yaşı; intrauterin büyüme kısıtlaması, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve kromozomal anormallikler dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Anne yaşı ve PR arasındaki ilişki için yukarıdaki gibi literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Bizim serimizde anne yaşının küçük olması ile PR ilişkiliydi, PR gelişen bebeklerin annelerinin yaşları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Çalışmamızda literatürlerden farklı şekilde çıkan bu sonucu, anne yaşının çok küçük olması durumunda artan düşük doğum ağırlığı, büyüme yetersizliği, artmış erken doğum riskine bağladık.

Sigara kullanımı ile PR gelişimi arasındaki ilişkiye baktığımızda, yapılan çalışmalardan, büyük ölçekli bir Alman çalışması, annenin sigara içmesinin büyüme kısıtlaması ve PR gelişimi ile ilişkili olduğunu bulmuştur (99). Hudalla ve ark.'nın <32 GH,751 bebek ile yaptığı tek merkezli vaka kontrol çalışmasında; bebeklerin toplamda %52,9'u (n = 397) PR tanısı almış ve % 10,8'inde (n = 81) evre 3 ve ileri evre PR geliştirmişti. Toplamda annelerin % 8,4'ü (n = 63) gebelik sırasında sigara

içme öyküsü ile başvurmuştu. Sigara içme öyküsü daha yüksek PR oranıyla ilişkiliydi (100). Hamilelik sırasında tütün dumanına maruz kalma, düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir ve in vitro çalışmalarda nikotinin VEGF'yi upregüle ettiği bildirilmiştir. Ancak annenin sigara içmesi ile PR arasındaki ilişkiyle ilgili literatürde çelişkili sonuçlar vardır (99, 101). Çalışmamızda literatürde bulunan bazı çalışmalara paralel olarak, sigara kullanım öyküsü ile PR arasında bir ilişki bulunmuyordu. Bunun nedenini ülkemiz şartlarında kadın sigara tüketicisi sayısının popülasyonda az olmasına bağladık.

Doğum şekli ile PR ilişkisine baktığımızda; doğum şekli ile PR arasındaki ilişki çelişkili sonuçlarla incelenmiştir. Vajinal doğum ile artış bildiren (102), sezeryan doğum ile artış bildiren (103) veya ilişki saptanmayan çalışmalar vardır (104). Tutarsızlığı etkilemiş olabilecek nedenler arasında; perinatal ilaçlar, doğum şekli, preeklampsi ve koryoamniyonit gibi maternal faktörler olabilir. Biz kendi serimizde doğum şekli ile PR gelişimi arasında bir ilişki bulamadık.

Prematüre retinopatisi ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi literatür eşliğinde değerlendirdiğimizde; son 20 yılda yapılan çalışmalarda; preeklampşik annelerde çözünür FMS-benzeri tirozinkinaz 1 ve endoglin gibi antianjiojenik faktörlerin arttığı, plasental büyüme faktörü (PGF) ve VEGF gibi proanjiojenik faktörlerin ise azaldığı bildirilmiştir (105). Annede üretilen bu antianjiojenik faktörler plasentaldan fetüse geçer ve fetüs dolaşımında kalıp retinada anjiogenezini engeller. Filho ve ark.'nın <1000 gr bebekleri dahil ettikleri çalışmada preeklampsi/eklampsinin PR gelişimini ve lazer ihtiyacı olan bebek sayısını azalttığını göstermiştir (106). Yu ve ark. ile Araz-Ersan ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda preeklampsi/eklampsinin PR için koruyucu faktör olduğunu göstermişlerdir ancak bu iki çalışmada da, düşük doğum ağırlığının PR için kesin bir risk faktörü olduğu düşünülerek SGA bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir (107, 108). Shulman ve ark.'nın yaptığı 290.000'nin üzerinde yenidoğanın dahil edildiği çalışmada; preeklampsinin PR ve ileri evre PR riskini arttırdığı saptanmış ancak <1500 gr bebeklerde koruyucu etkisi gözlenmiştir (109). Ülkemizde TR-ROP Çalışma Grubu'nun 69 neonatal yoğun bakımda 6115 bebekte yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada preeklampsi ile PR arasında ters yönlü bir ilişki vardı (85). Zhu ve ark.'nın 45.082 bebeği dahil ettiği bir meta-analiz çalışmasında, preeklampsi/eklampsi ile PR arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır

(6). Gül ve ark.'nın yaptığı çalışmada annede preeklampsinin PR saptananlarda anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü (10). Çalışmamızda da literatürdeki bazı Türkiye çalışmalarına benzer olarak preeklampsi ile PR arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Erken membran rüptürü ile PR ilişkisi literatürdeki çalışmalar ile değerlendirildiğinde; Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada preterm doğum eylemi olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, EMR sonrası doğan bebeklerde plus hastalık riski daha düşüktü. Plesental patolojisi olan bebekler enfeksiyon ile ilişkili gebelik bozukluklarına maruz kalan bebeklere kıyasla doğum sonrası oksidatif stres ve bakteriyemiye takiben şiddetli PR riskinde artışa sahipti (110). Özdemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada çok değişkenli analiz, EMR'nin > 18 saat olmasının PR için artırıcı etkisini gösterdi (111). WINROP kullanan İsveç'ten bir vaka kontrol çalışmasında, EMR'nin evre 3 ve üzeri evre PR'ye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterildi (103). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, erken membran rüptürü, diğer preterm doğum nedenleriyle karşılaştırıldığında ciddi PR insidansının azaldığı gösterilmiştir (112). Yayımlanmış veriler, preterm erken membran rüptürü ile PR'nin ilişkili olduğu konusunda çelişkilidir (110, 112). Bizim serimizde literatürdeki artan ve azalan çalışmaların yanı sıra, EMR ile PR gelişimini ilişkili bulmadık.

Yardımcı üreme teknikleri ile PR ilişkisi literatür eşliğinde değerlendirildiğinde; Watts ve Adams, istatistiksel anlamlılığa ulaşamamasına rağmen, eşik şiddetli PR ve yardımcı üreme teknikleri arasında (özellikle in vitro fertilizasyon ile) bir ilişki buldular (113). Chanve ark.'nın çalışmasında, <1000 g bebekler için yardımcı üreme tekniklerini ciddi PR ile ilişkili önemli bir faktör olarak buldu. Yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen doğumlar önemli ölçüde tedavi gerektiren ciddi PR ile ilişkiliydi (114). Gaove ark.'nın metaanalizine 10392 bebek yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen ve 39474 spontan gebe kalma vakasını içeren toplam 15 gözlemsel çalışma dahil edildi. Sonuçlar, yardımcı üreme teknikleri kullanımı ile bebeklerde PR oluşumu arasında önemli bir ilişki olduğunu gösterdi. Alt grup analizi ile esas etkileyen faktörün, üreme teknikleri alt grubu olan, in vitro fertilizasyon (IVF) olduğunu buldular (115). Barker ve ark.'nın çalışmasına % 87,3'ü ikiz olmak üzere toplam 205 bebek katıldı. Yardımcı üreme teknikleri ile

bebeklerin% 39,5'i doğmuştur. Yardımcı üreme teknikleri olmayan grubun toplam %30,5'inde ve yardımcı üreme teknikleri grubunun %34'ünde PR gelişti. Evre3PR, yardımcı üreme teknikleri olmadan dünyaya gelen bebeklerin %5,1'inde ve yardımcı üreme teknikleri ile dünyaya gelen bebeklerin %6'sında gelişmiştir. Yardımcı üreme teknikleri olmadan dünyaya gelen bebeklerin toplam %8,5'i ve yardımcı üreme teknikleri ile dünyaya gelen bebeklerin %10'u PR için tedavi gerektirdi. Lojistik regresyon analizi, yardımcı üreme tekniklerinin bağımsız olarak PR gelişimi ile ilişkili olmadığını gösterdi (116). Ülkemizde TR-ROP Çalışma Grubu'nun 69 neonatal yoğun bakımda 6115 bebekte yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada IVF ile PR arasında bir ilişki bulunmadı (85). Çalışmamızda yardımcı üreme teknikleri IVF olarak kabul edildi. Bizim çalışmamızda Türkiye literatüründeki çalışmalarla uyumlu olarak, IVF ile PR arasında bir ilişki yoktu.

Diyabet ile PR ilişkisi değerlendirildiğinde; Kaempf ve ark., hiperglisemik atakların sayısı ve şiddetinin hem hafif hem de şiddetli PR ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (117). Garg ve ark. yaptıkları çalışmada; <1000g olan bebeklerde şiddetli PR riskinin, serum glikozundaki her 10 mg/dL artış için 2.7 kat arttığını bildirdi (118). Yakın zamanda, Türkiye'de yapılan retrospektif bir çalışma, maternal DM'yi $\geq 1500g$ olan bebeklerde hem PR hem de evre 1 PR için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (49). Ayrıca Opara çalışmasında PR ve şiddetli PR insidansını sırasıyla % 42.4 ve %6.5 olarak saptadı. Maternal DM ve şiddetli PR'yi karşılaştıran olasılık oranı 3.47 idi. Evre 1 PR ile karşılaştırıldığında, PR'li bebeklerde maternal DM riski, Evre 2 PR'de 1,49'dan Evre 3 ve 4 PR'de 2,59'a yükseldi (119). Bu çalışmaların tam tersine, Rehan ve ark. Kanada'da ÇDDA bebekler (<1500g) üzerinde çift kohort çalışması yürüttüler ve herhangi bir aşamadaki şiddetli PR veya PR ile maternal diyabet arasında bir ilişki bulamadılar (120). Fakat PR için maternal risk faktörleri üzerine prospektif popülasyon temelli bir İsveç çalışması (1988-1990) ve prospektif İsrail Ulusal veri tabanı çalışması (1995-2007) bu bulguları doğrulamadı (121, 122). Ülkemizde TR-ROP Çalışma Grubu'nun 69 neonatal yoğun bakımda, 6115 bebekte yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada gestasyonel DM ile PR arasında bir ilişki bulmadı (85). Bu çalışmalar arasında çalışma periyodu ve diyabet yönetiminde büyük heterojenite vardır ve çoğu çalışmada glisemik kontrol derecesi dikkate alınmamıştır, bu da yorumu

sınırlandırmaktadır. Bizim serimizde literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumlu şekilde diyabet ve PR arasında bir ilişki yoktu.

Antenatal steroid kullanımı ile PR ilişkisi incelendiğinde; Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada, antenatal steroid kullanımı ile şiddetli retinopati insidansının, %81.9'dan % 60'a düştüğünü buldu (107). Bülbül ve ark.'nın yaptığı çalışmada, antenatal steroid uygulamanın PR gelişim sıklığını azalttığı belirlenmiştir (123). Yim ve ark. yaptıkları metanalizde 4202 PR vakası olan 20731 yenidoğanı içeren 434 çalışma tanımlamış ve meta-analiz için 28 çalışma uygun bulunmuştur. Dahil edilen 28 çalışma arasında, 13 çalışma antenatal steroid kullanımı ile şiddetli PR arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir (Bu çalışma 792 şiddetli PR vakası olan 4999 yenidoğanı içermektedir). Antenatal steroid uygulaması, azalmış PR gelişme riski ve şiddetli PR'ye ilerleme ile ilişkili bulundu (124). Bu çalışmaların aksine, Eriksson ve ark., İsveç'te 7200 yenidoğandan oluşan bir kohortta antenatal steroid uygulamasından sonra PR gelişiminin 1.57 kat artmış riskte olduğunu göstermiştir (88). Şimsek ve ark. ise antenatal steroid ile PR arasında bir ilişki bulmadı (125). Literatürde antenatal steroidin PR insidansını azalttığına, artırdığına ve ilişkisiz olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamızda antenatal steroid kullanımı ile PR arasında bir ilişki saptanmadı. Biz bu sonucu; her ne kadar antenatal steroid verilmesi oksidatif stresi azaltarak PR gelişimini engelliyor gibi görünsede, serimizdeki bebeklerin komorbid hastalıklarının fazla olması nedeniyle oksidatif stres yükünün fazla olmasına bağladık. Antenatal steroidin oksidatif stresi ve proenflamatuar yanıtı regüle ettiğine dair ciddi kanıtlar olsa da hastanemizin antenatal takibi yapılmayan yüksek riskli gebeliklerin refere edildiği bir merkez olması nedeniyle morbiditesi yüksek prematüritelere bakım oksidatif stres/enflamatuar yanıtın yüksek olması antenatal steroidin PR insidansı üzerine etkinliğini sınırlandırabilir.

Koryoamniyonit ile PR ilişkisini incelediğimizde; koryoamniyonit dahil diğer inflamasyona neden olabilecek faktörler, BPD ve serebralpalsi dahil olmak üzere çeşitli perinatal morbiditelerle ilişkilendirilmiştir. Hayvan çalışmaları ayrıca sistemik inflamasyonun yeni doğan hayvanlarda retinal anjiyogenezi bozduğunu gösterdi (126). 2014 yılında yapılan 27 çalışmanın meta-analizi, koryoamniyonitin tek değişkenli analizlerle PR ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koydu, ancak gestasonel yaşı düzelten çok değişkenli analizde herhangi bir ilişki bulunmadı (47).

Son zamanlarda yapılan bir çalışma agresif posterior retinopati (APROP) ve koryoamniyonit arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (127). Eve ve ark. yaptığı metaanalize, prematüre veya ÇDDA (<1500 g) bebekleri inceledikleri, koryoamniyonite maruz kalma ile PR arasındaki ilişkiyi değerlendirebilecekleri 50 çalışmayı aldılar. (38,986 bebek, 9,258 Koryoamniyonit vakası). Meta-analiz, koryoamniyonit ile PR arasında anlamlı bir pozitif ilişki gösterdi. Koryoamniyonit ayrıca şiddetli (evre 3) PR ile ilişkiliydi. Funisit kullanımına maruziyet, koryoamniyonite maruz kalmadan daha yüksek PR riski ile ilişkilendirilmiştir (128). Ülkemizde TR-ROP Çalışma Grubu'nun 69 neonatal yoğun bakımda 6115 bebekte yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada koryoamniyonit varlığı ciddi PR ile ilişkiliydi ve PR riskini 1.8 kat artırıyordu (85). Biz çalışmamızda literatür ile uyumlu olmayacak şekilde koryoamniyonit ile PR arasında ilişki yoktu. Bunun sebebini vaka sayımızın sınırlı olması olmasına bağladık.

Hastane yatış süresi ile PR gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde; hastaneye ilk yatış süresinin daha uzun olması, daha yüksek PR oranları ile ilişkilendirilmiştir (88, 129). Bizim serimizde de literatürdekine benzer şekilde, uzamış yatış süresi PR ile ilişkiliydi. Biz bu durumu literatürdeki gibi hastane yatış süresinin, uzun süre hastanede kalmayı gerektiren hasta bebek varlığının yanısıra kümülatif hastalık yükünde bir göstergesi olmasına bağladık.

SGA-AGA-LGA bebeklerde PR gelişimi ile arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; SGA bebeklerde şiddetli PR için artmış risk olarak kabul edilen faktörler arasında; kronik uterin hipoksi, anormal büyüme faktörü seviyeleri, besin kısıtlaması ve antioksidan eksikliği yer alır (37). Avrupalı bebeklerle yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, Allegaert ve ark. SGA bebeklerde PR'nin artmış risk (göreceli risk 3.7) ile ilişkili olduğunu bulmuştur (130). Benzer şekilde, Darlow ve ark.'nın yaptığı çalışmada Avustralya ve Yeni Zelanda'da SGA olan preterm bebeklerde evre 3 veya 4 PR gelişme riski iki kat fazla bulundu (89). Lundgren ve ark. SGA'nın tanımlanması için referans büyüme grafiği seçiminin, PR ile farklı ilişkiler sağladığını bulmuştur. Lundgren ve ark. İsveç ve Kuzey Amerika'da 2941 prematüre bebek üzerinde yaptıkları çalışmada, İsveç büyüme tablosu kullanılarak tanımlanan SGA, tedavi gerektiren PR ile ilişkili değildi. Kanada'ya ait bir büyüme grafiği kullanıldığında, tedavi gerektiren PR riskinin arttığı görüldü (131). Yapılan

bir kohort çalışmasında SGA ve AGA bebekler PR gelişimi açısından karşılaştırılmış ve 6. haftaya kadar kilo alımı ve kan transfüzyonu bağımsız risk faktörü olarak saptanırken, SGA olmanın PR sıklığını ve şiddetini değiştirmediği tespit edilmiştir (132). Bununla birlikte İskoçya’da yapılan bir çalışmada, SGA bebeklerde PR ve ağır hastalık gelişme olasılığının AGA bebeklerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (133). Granovsky ve ark.’nın çalışmasında, doğum ağırlığı 10. persentilin altında olanlarda, Evre 3-4 PR gelişmesi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştu (134). Kulaçoğlu ve ark.’nın 335 bebek ile yapmış oldukları çalışmada, IUGR’ın PR sıklığını arttırdığı saptanmıştır (135). Danimarka Ulusal Çalışması’nda SGA olmak PR riskini 3.2 kat artırıyordu (136). Bununla birlikte, TR-ROP çalışmasında SGA şaşırtıcı bir şekilde ÇDDA bebeklerde şiddetli PR insidansının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (137). Çalışmalar arasında SGA’nın PR ile ilişkisindeki bu tutarsızlıklar, SGA’yı tanımlamak için farklı referans büyüme çizelgelerinin kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir diye düşündük. Bizim çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu olarak SGA olmak PR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bizde literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde bu durumun SGA bebeklerde olabilen kronik uterin hipoksi, anormal büyüme faktörü seviyeleri, besin kısıtlaması ve antioksidan eksikliği olabileceğini düşündük.

IUGR ve SGA durumuna ilişkin yapılan bir analizde; analize 343 bebek dahil edildi (ortalama gebelik yaşı = 28.6 hafta ve doğum ağırlığı = 1138.2 g). IUGR bebekler, IUGR olmayan bebeklere kıyasla daha kötü bir PR evresine ve tedavi gerektiren PR’ye sahipti. IUGR olmayan bebeklere göre IUGR’li bebeklerin PR’nin en kötü evresinde GH’nin ileri olması ve doğum sonrası büyüme yetersizliği gelişme olasılığı daha yüksekti. Doğum sonrası büyüme yetersizliği durumundan bağımsız olarak; IUGR olanlar, IUGR olmayan bebeklere kıyasla 4-5 kat artmış PR tedavisine ihtiyaç duyuyordu (138). Güncel bir metaanalizde SGA preterm bebekler de, PR oranlarında artışla ilişkilendirilmiştir (139). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde SGA ve IUGR PR ile ilişkiliydi ve SGA multivaryant analizde bağımsız risk faktörü olarak belirlendi-

Oksijen tedavi süresi, maksimum FiO₂, mekanik ventilatör gereksinimi ve ventilatorde geçen süre ile PR ilişkisi literatür eşliğinde değerlendirildiğinde; Birkaç gözlemsel çalışma, PR’nin 1. fazı sırasında morbidite ve mortalite açısından oksijen

satürasyonunun etkisini araştırmıştır, ancak hiçbiri hangi oksijen değerinin uygun olacağı hususunda kesin bir sonuca varamamıştır. Tin ve ark.'nın 28 GH'dan küçük bebeklerde yaptıkları çalışmada, yaşamın ilk 8 haftasında oksijen satürasyonu hedefi %88-98 olanların PR için dört kat daha fazla tedaviye ihtiyaç duyduklarını bildirdi. Hayatta kalma veya serebralpalsi insidansında hiçbir farklılık görülmedi (140). ABD'de yapılan bir ulusal çalışmada, doğum ağırlığı 1500 g'dan az olan ve doğum sonrası ilk 2 haftada oksijen satürasyonu %98'den fazla olan bebeklerin %5,5'inde şiddetli retinopati görülürken, oksijen satürasyonu % 98 veya daha az olanlarda % 3 oranında görüldü. Yapılan SUPPORT çalışması, 24-27 GH arasında doğan 1316 bebeği içeriyordu. SpO₂ hedef aralıkları, % 85-89 ve% 91-95 olan çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü çalışmada karşılaştırılmıştır. Yüksek oksijen satürasyon grubundakilerle düşük oksijen satürasyon grubundakiler karşılaştırıldığında, düşük satürasyon grubundaki bebeklerde mortalitenin daha fazla arttığı görülmüştür ve şiddetli PR daha fazla izlenmiştir (141). Teorik olarak, PR'nin 2. fazındaki oksijen, proliferatif hastalığa neden olan VEGF gibi faktörlerin yüksek konsantrasyonlarını baskılayabilir. Birkaç çalışmada bu önerme incelendi. STOP-ROP çalışmasının araştırmacıları, oksijen satürasyonunu en az 2 hafta boyunca %89-94'ten %96-99'a yükselttikten sonra eşik öncesi retinopatinin proliferatif hastalığa ilerlemesinde hiçbir değişiklik bildirmediler. Bununla birlikte, artan oksijen satürasyonu ile artan pulmoner komplikasyonlar görülmüştür (142). On çalışmanın meta-analizinde Chenve ark., oksijen ihtiyacının PR'nin farklı gelişim aşamalarında farklı oksijen miktarına maruziyete bağlı patolojiye neden olduğunu gösterdi. Postnatal ilk birkaç haftada düşük oksijen satürasyonu (% 70-96) ile 32 ve üstü GH'da yüksek oksijen satürasyonu (% 94-99) şiddetli PR'ye ilerleme riskinde azalma ile ilişkiliydi. Ve yaşamın ilk birkaç haftasında oksijen konsantrasyonlarında ki dalgalanmaların aynı zamanda PR riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (143). Oksijen tedavisinin PR üzerine olan etkisini belirleyebilmek amacı ile birçok çalışma yapılmış ve çoğunda yüksek düzeyde oksijen tedavisinin PR sıklığı ve şiddetini arttırdığı bildirilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda yüksek oksijen konsantrasyonu, uzun süreli mekanik ventilasyon, şiddetli ve tedavi gerektiren PR için en sık tanımlanan risk faktörleri arasındaydı (8). Li ve ark.'nın çalışmasına 1864 prematüre bebek (gebelik yaşı <37 hafta ve doğum ağırlığı ≤2500 g) katıldı. Çalışmada PR gelişen grupta toplam

oksijen takviyesi aldığı gün sayısı mekanik ventilasyonda kaldığı gün sayısı, non-invaziv mekanik ventilasyonda kaldığı gün sayısı daha yüksekti (19). Enomoto ve ark. 32 GH ve altında, 143 prematüre bebeğin klinik kayıtlarını gözden geçirdi. CPAP süresi, toplam oksijen takviyesi süresi ve maksimum FiO₂ değeri, tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile şiddetli ve şiddetli olmayan PR grubu arasında önemli ölçüde fark görülmüştür (144). Fortes ve ark.'nın 1000 gr altındaki bebekleri dahil ettikleri çalışmasında PR grubunda nazal CPAP'ta oksijen tedavisi alma oranı, mekanik ventilasyonda oksijen tedavisi daha yüksek orandaydı ancak bu durum yalnızca PR ile ilişkili değildi. PR ile mekanik ventilasyonda kalınan gün sayısı anlamlı ilişkiliydi ve çalışmalarında uzayan tedavi süresi ile ilişkiliydi (106). Mitsiakos ve ark.'nın çalışmasına 32 haftadan küçük 1562 bebek katıldı. Mekanik ventilasyonda kalma süresinin 7 günden fazla olması, bağımsız olarak PR gelişimi ile ilişkiliydi (145). Ying ve ark. geniş hasta serilerinde PR gelişimi için yaptıkları çok değişkenli analizde mekanik ventilatör için riski 4.99; yüksek frekanslı salınlı ventilasyon (HFO) için riski 11.0 kat artırdığını buldular (146). 979 bebeği içeren yakın tarihli bir kohort çalışması, çalışma ile ilgili ilk inceleme sırasında mekanik ventilasyon ihtiyacının PR için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (146). Öğreden ve ark.'nın çalışmasında oksijen konsantrasyonlarının farklı olduğu serbest oksijen, nazal CPAP ve entübasyon uygulama gün sayıları ayrı olarak değerlendirildi. Üç farklı oksijen uygulama yöntemiyle PR gelişimi arasında ilişki saptandı. Ancak binary lojistik regresyon analizinde (BLRA) sadece CPAP ve entübasyon uygulama gün sayıları ile PR gelişimi arasında ilişki bulunmuş ve sürelerdeki artışın PR riskini artırdığı tespit edilmiştir (94). Gebeşçe ve ark. mekanik ventilasyonu yüksek risk faktörü olarak tespit etmişlerdir (147). TR-ROP çalışmasında invaziv mekanik ventilasyon süresi, noninvaziv ventilasyon süresi, toplam oksijen alma süresi PR gelişen bebeklerde uzun bulundu. Yine aynı çalışmada (oksijenle her gün için) PR riski artmaktaydı (85). Gül ve ark.'nın çalışmasında değerlendirmeye alınan risk faktörlerinden; oksijen tedavi gereksinimi değerlendirildiğinde PR olan ve olmayan gruplar arasında fark yoktu. Ancak oksijen tedavi süresi, maksimum FiO₂, mekanik ventilatör gereksinimi ve ventilatörde geçen süre PR saptanan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı (10). Mekanik ventilasyon ile yüksek basınçta oksijen verilmesi, retina damarlarının filizlenmesine

zarar verebilecek olan hiperoksik bir ortam yaratır. Bu bağlamda düşünüldüğünde solunum destek tedavisi almanın PR gelişimine etkisi olduğu görülmektedir. Ayrıca solunum desteği alan hastalarda diğer komorbid hastalıkların bir arada bulunacağından, PR gelişimini dolaylı olarak artırabilir. Bizim çalışmamızda literatürü destekliyordu, doğum odasında uygulanan solunum desteklerinin yanı sıra takiplerinde hastaya uygulanan CPAP+N-SIMV uygulanma oranı ve süresi, MV uygulanma oranı ve süresi, toplam oksijen tedavisi süresi ve bunlara bağlı solunumsal komplikasyonlar PR gelişen grupta daha fazlaydı.

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) ile PR ilişkisine literatürdeki diğer çalışmalar eşliğinde baktığımızda; oksijen kullanımı PR insidansının artmasıyla ilişkilendirilir. Dolayısıyla RDS, PR gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir (35). Literatürde RDS ile PR ilişkisini araştıran çalışmalar vardır. TR-ROP çalışmasına 6115 prematüre dahil edilmiştir. PR gelişen bebeklerde RDS oranı daha yüksek bulunmuştur (85). Küçükevcilioğlu ve ark.'nın 119 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada; RDS, PR gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (148). Chang ve ark.'nın 324 hastayla yaptığı çalışmada; 157 hastada (% 48.5) PR gelişimi gözlemlendi ve 48 hastada gelişen PR'de progresyon gözlemlendi. Bu çalışmada RDS varlığı PR gelişim riskini 12 kat artırmanın yanı sıra PR progresyon oranını da 2,9 kat artırıyordu (149). Park ve ark.'nın 1500 gr üstünde bebekleri dahil ettikleri PR çalışmasında, RDS'yi ciddi PR gelişimiyle ilişkili buldu. Ciddi PR gelişen hastaların hepsinde RDS vardı (150). Danimarka Ulusal Çalışması'nda RDS, PR riskini 1,53 kat artırıyordu yine aynı çalışmada sürfaktan uygulanan bebeklerde PR riski 1,23 kat daha yüksekti (136). Yau ve ark. çalışmasında tek değişkenli analiz kullandığında PR gelişimi için RDS ve sürfaktan kullanımını risk faktörü olarak buldu (35). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak PR ile RDS ilişkili bulunmuştur.

Sürfaktan ile PR ilişkisine baktığımızda; RDS tedavisinde kullanılan sürfaktanın PR gelişimi üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Bir yandan sürfaktanın pulmoner stabilite sağlayarak MV süresini kısalttığı ve PR gelişimini azalttığı savunulurken, diğer yandan yaşam şansını artırması nedeni ile PR sıklığını artırabileceği düşünülmüştür (8). Repka ve ark. çalışmalarında sürfaktanın PR sıklığını azalttığını tespit etmişlerdir (151). Soll ve ark. çalışmalarında sürfaktan tedavisi ve PR arasında ilişki tespit edememişlerdir (152). Yapılan bazı çalışmalar da

ise sürfaktanın PR sıklığını artırdığı tespit edilmiştir (35, 163). Bizim çalışmamız literatürdeki birçok çalışmayı destekliyordu, RDS ve sürfaktan kullanımı PR gelişimi ile ilişkiliydi. Ve multivaryant analizde bağımsız risk faktörüydü, PR ihtimalini 6.5 kat artırıyordu. Bu sonuçlar oldukça ikna edicidir çünkü RDS tedavi olarak ek oksijen gerektirir ve gelişen retinada hiperoksemiye bağlı hasara neden olabilir, böylece retinal vasküler büyümei durdurabilir ve sonuç olarak PR'ye neden olabilir

Bronkopulmoner displazi ile PR ilişkisi literatür eşliğinde incelendiğinde; postnatal 28. günden sonra oksijen bağımlılığı olarak tanımlanır, tanımı gereği uzun süreli oksijen maruziyeti nedeniyle PR ile ilişkilendirilmiştir (8). Podraza ve ark. yaptığı çalışmada, PR insidansı ve şiddeti ile BPD varlığı arasında korelasyon gösterdi. Analiz sonuçları, bu iki hastalık varlığının ilişkisini gösterdi (153). Literatürde önceki çalışmalarda Güven ve ark. ile Kornacka ve ark.'nın farklı zamanlarda yaptıkları çalışmalarda BPD varlığı ile ileri evre PR oluşumu arasında bir korelasyon gösterdi (154, 155). Holmström ve ark. BPD'nin, PR'den önce geldiği ve PR için bir risk faktörü olduğunu, PR'nin şiddetini artırdığını ve aynı zamanda bu hastalığın gelişimi için öngörücü bir faktör olabileceği sonucuna varmıştır (156). Bu yazarlara göre, bebeklerde BPD'nin varlığı oksijen tedavisi gerektirir, bu da daha sonra olgunlaşmamış antioksidan sistemlere bağlı olarak retina hasarına neden olmak suretiyle daha yüksek PR insidansı ile sonuçlanabilir. Ayrıca Krzysztofowicz ve ark., PR'nin ileri evreleri ile BPD arasındaki korelasyonu doğruladı, prematüre bebeklerin %71'inde en şiddetli PR formlarının BPD ile ilişkili olduğu doğrulandı (153). Bu yazarlar, her iki hastalığın aynı anda ortaya çıkmasının nedeninin oksijen ve steroid tedavisi ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Port ve ark.'nın çalışmasına; doğum ağırlığı <1500 g veya doğumda gebelik yaşı ≤ 30 hafta olan bebekler ve neonatoloğun klinik takdirine bağlı olarak 1500-2000 g doğum ağırlığına sahip seçilmiş riskli bebekler dahil edildi. Toplam 1324 hasta vardı. BPD varlığı PR gelişen grupta daha fazlaydı. Yine aynı çalışmada BPD hemPR gelişimini hem de tedavi gerektiren PR'yi artırmıştı (157). Gebeşçe ve ark.'nın 210 hasta ile yaptıkları çalışmaya, gebelik yaşları 25 ile 36 hafta arasında, doğum ağırlıkları 670 ile 4460 arasında olan hastalar alındı. BPD, PR gelişen grupta daha sıklı. Ayrıca BPD olan bebeklerde PR riskinin 29 kat arttığı görüldü (147). TR-ROP çalışmasında da BPD olan bebeklerde PR gelişim oranı daha sıklı ve BPD, PR gelişme riskini 13 kat artırıyordu (85).

Çalışmamızda literatürü destekleyen sonuçlar bulduk; BPD, PR gelişen bebeklerde daha fazla bulunuyordu. Ve multivaryant analizimizde bağımsız risk faktörüydü, PR ihtimalini 6.3 kat artırıyor. Bu hastalarda oksijen kullanım süresi uzaması, özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı PR riskinde artışa neden olabilir.

Prematüre apnesi ile PR ilişkisine literatür eşliğinde baktığımızda; büyük ölçekli bir Türk çalışması, apnenin bağımsız olarak daha yüksek PR riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (35). Bir ksantin türevi olan kafein, prematüre apnesinin tedavisi ve profilaksisi için yaygın olarak kullanılmıştır ve BPD insidansının azalması gibi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. 2007'de yapılan randomize çok merkezli bir çalışma, şiddetli PR'nin kafein alan bebeklerde daha az görüldüğünü buldu (64). Öğredenn ve ark. çalışmasında literatüre benzer şekilde kafein kullanımı ile PR arasında ilişki tespit etti (94). Bununla birlikte, kafein kullanımı ve PR gelişimi üzerine hem pozitif hem de negatif ilişkiler bildiren çelişkili sonuçlar vardır (129, 158). Danimarka Ulusal Çalışması'nda prematüre apnesi ile PR arasında ilişki bulunmadı (136). Yakın zamanda yapılan iki meta-analiz çalışması, erken kafein kullanımı ile PR arasında daha düşük bir ilişki tespit etti (159, 160). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde prematüre apnesi PR olan grupta daha sık görülüyordu ve buna bağlı olarak bu grupta kafein kullanımı mevcuttu. Prematüre apnesi, oksijen konsantrasyonunda dalgalanmalara neden olacağı için PR için risk oluşturabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca hipokside, artmış serbest radikaller retinada oksidatif hasar yaratabilir.

Nekrotizan enterokolit ile PR ilişkisine literatür eşliğinde baktığımızda; NEK'in patofizyolojisi, intestina mikrobiyotaya karşı doğuştan gelen immün tepkileri içerebilir ve bu da inflamasyona yol açar (8). Hayvan modeli çalışmaları, sistemik inflamasyonun retinal anjiyogenezi etkilediğini göstermiştir (161). Literatürdeki epidemiyolojik çalışmalar, NEK'in PR riskini artırabileceğini göstermiştir. Mitsiakos ve ark.'nın yaptığı çalışmada 32 hafta altı bebeklerde NEK ile PR ilişkiliydi (106). New York kohort çalışmasında Chiang ve ark., NEK'in PR gelişme riskinde artışla ilişkili olduğunu buldu (162). Kanada'da 423 bebekte yapılan bir çalışma da NEK, PR için bağımsız risk faktörleri arasındaydı (163). Soriano ve ark.'nın 171 bebek ile yaptığı çalışmada NEK ile PR ilişkili bulundu (34). Yine Pasifik adalarından 10 yıllık bir süreçte 1525 hasta ile yapılan çalışmada NEK, PR ile ilişkiliydi (164). 6419 hastanın katıldığı Danimarka Ulusal Çalışması'nda NEK

varlığı PR gelişmesi için bağımsız risk faktörüydü. Aynı zamanda NEK için cerrahi tedavi uygulanması da bağımsız risk faktörü olarak saptandı (136). Gonski ve ark.'nın 75821 bebeğin katıldığı çok merkezli çalışmasında tedavi gerektiren PR ile NEK ilişkiliydi ve NEK bağımsız risk faktörüydü (7). Port ve ark. Weill Cornell Tıp Merkezi ve Columbia Üniversitesi Tıp Merkezi'nde 1354 bebeği PR için taradı. Çalışmalarında; NEK, tedavi gerektiren PR için bağımsız risk faktörüydü. Aynı çalışmada tüm kohort incelendiği zaman NEK ile PR ilişkili iken 500 gr altı bebek kohortunda ilişki yoktu (157). Ng ve ark.'nın yaptıkları vaka kontrol çalışmasında ise Evre 2B veya daha ileri evre NEK varlığı, PR gelişimini 10,5 kat artırıyordu (165). TR-ROP çalışması 6115 bebeği içeriyordu: gebelik yaşı ≤ 32 hafta olan 4964 (% 81) hasta ile gebelik yaşı > 32 hafta olan 1151 (% 19) hastada Evre 2 ve üzeri NEK, PR ile ilişkiliydi ve de PR gelişimini 3,6 kat artırıyor (85). Öğreden ve ark.'nın çalışmasında ise farklı olarak NEK ile PR arasında ilişki yoktu (94). Gül ve ark. çalışmasında prematüre retinopatisi bulunan hastalarda NEK görülme oranını PR saptanmayan hastalardan yüksek saptadılar (10). Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmaya benzer şekilde; PR, NEK gelişimi ile ilişkiliydi. Ayrıca NEK, PR gelişme ihtimalini de 5,75 kat artırıyor. Bu ön planda; daha küçük gestasyonel haftada, daha immatür gastrointestinal sistemi olan bebeklerde NEK oranının artışıyla ilgili olabilir. Azalan DA ve azalan gestasyon yaşı ile NEK insidansı artmaktadır. Enflamatuvar yanıtı neden olan NEK gibi prematüre morbiditelerinin yine aynı mekanizma ile PR gelişimine yardımcı olduğunu düşünüyoruz.

Bebeğin kilo alımı ile PR literatür eşliğinde incelendiğinde; prematüre doğan bebekler, uterusu ki fetustan farklı şekilde, maternal-fetal etkileşimin kaybının bir sonucu olarak kilo kaybına ve azalmış retiküler vaskülarizasyona uğrar. Retina damarlarının normal büyümesini sağlamak için anne karnındaki fetüsle benzer seviyelerde kilo alımının sürdürülmesi gerekir. Yetersiz kilo alımı, yenidoğanda genel sağlığın kötü bir göstergesi olabilir. Azalmış doğum sonrası kilo alımı ve yavaş büyüme hızı PR ile ilişkilendirilmiştir (8). Kim ve ark.'nın çalışmasında yaşamın ilk 2 haftasında yetersiz kilo alımı, tedavi gerektiren PR için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve doğum sonrası kilo alma miktarının tedavi gerektiren ciddi PR gelişimini öngörebileceğini buldular (166). Veen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Tip 1 PR için 1/4 lipid (2.1 / 1.1, 3.8), toplam kalori (2.2 / 1.4, 3.6) ve karbonhidrat (1.7 /

1.1, 2.9) alan bebekler daha yüksek riskli buldu. Zon 1 PR gelişimi, en düşük çeyrekte lipid veya toplam kalori alımı ile ilişkiliydi ve evre 3 PR gelişimi, toplam kalori alımının en düşük çeyreği ile ilişkiliydi. Düşük büyüme hızı, PR riskinde artış ile ilişkiliydi (167). Ying ve ark. çalışmasında çok değişkenli bir modelde, tedavi gerektiren PR için yavaş kilo alımının [≤ 12 g / gün kilo alımı için > 15 g / gün] PR'yi predikte ettiğini buldu (168). Lofavist ve ark. bu durumu açıklamak için, serum IGF-1 seviyesi ile birlikte doğum sonrası kilo alımlarının haftalık ölçümlerinin şiddetli PR riski için yararlı bir belirteç olduğunu gösterdi. Üçüncü trimesterde fetal IGF-1 seviyeleri hızla artar ve prematüre bebekler, maternal kaynakların kaybı nedeniyle düşük serum IGF-1 konsantrasyonlarına sahiptir. Düşük IGF-1 konsantrasyonları, normal retinal kan damarı büyümesini engeller. IGF-1 seviyeleri doğum sonrası büyüme ile kademeli olarak artar (169). En güncel çalışmalardan biri olan TR-ROP çalışmasına, 6115 prematüre dahil edilmiştir. 28 günlük kilo alımının düşük olmasını PR ile ilişkili bulmuştur (136). Bizim çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde, PR olan grupta 28 günlük kilo alımı daha düşüktü.

Total parenteral beslenme ile PR ilişkisi literatür eşliğinde incelendiğinde; Can ve ark. total parenteral beslenmenin IGF-1 salgısını indüklediğini ve bu yüzden PR riskini azaltıcı etkisinin bulunduğunu öne sürmüşlerdir (170). Bazı çalışmalarda hipoglisemi ve parenteral beslenme ile PR gelişimi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (171). Öğredenn ve ark.'nın yaptığı çalışmada, PR gelişen grupta TPN uygulama süresi diğer gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu (94). Literatürdeki başka bir çalışmada tedavi edilebilir şiddetli PR'si olan 10/11 (% 90.9) hastanın çoğunluğu, hafif veya orta derecede PR gelişen hastaların 37/64'üne (% 57.8) kıyasla toplam parenteral beslenme (TPN) almıştı (129). Yau ve ark.'nın çalışmasında TPN alımı, PR ile ilişkiliydi (48). Danimarka Ulusal Çalışması'nda farklı olarak TPN ile PR arasında ilişki yoktu (135). Can ve ark. tarafından yapılan çalışmada, TPN alma süresi PR arasında bir ilişki bulunmadı (170). Literatürdeki bu farklı sonuçlanan çalışmalar mevcut olup sıklıkla; uzamış TPN uygulaması morbidite oluşturan (NEK vb gibi) ve/veya inflamasyona neden olabilen birçok faktör ile ilişkilidir. Ayrıca TPN içeriğinde bulunan saf proteinin büyüme hormonu üzerinden IGF-1 salınımını artırarak ve eşlik eden morbiditeler nedeni ile TPN alım süresi, PR gelişiminde anlamlı bir faktör gibi görünmektedir. Serimizde TPN ihtiyacı literatürdeki

çalışmalara benzer olarak, gruplar arasında benzer olsada PR gelişen grupta daha uzun TPN alma süresi ve daha geç ilk enteral beslenmeye geçiş süresi görüldü. 28 günlük kilo alımında bu grupta düşüktü.

Hiperbilirübinemi ve PR ilişkisi yapılmış olan çalışmalar eşliğinde incelendiğinde; Ratra ve ark. fototerapi ihtiyacı olan bebeklerde PR'yi daha sık buldu (172). Benzer şekilde Khalesi ve ark., PR grubunda daha fazla fototerapi uygulandığını gördü (173). Yine benzer şekilde Alizadeh ve ark.'da fototerapiyi PR ile ilişkili buldu (91). Abrishami ve ark. PR olan bebeklerde fototerapiye maruz kalma süresini ortalama 2 gün fazla buldu (174). Kao ve ark.'nın 32 GH altında veya 1500 gramın altındaki bebeklerde yaptığı retrospektif vaka-kontrol çalışmasında, bilirubinin bağımsız olarak PR'ye karşı koruyucu olduğu hipotezini inceledi. PR vakalarında kontrol grubuna göre bilirubin seviyeleri daha düşüktü. Koşullu lojistik regresyon kullanarak, en yüksek serum bilirubin seviyesi ile PR riski arasında negatif bir ilişki buldular (175). Bizim serimizde literatürden farklı olarak; fototerapi ve hiperbilirübinemi ile PR arasında istatiksel bir ilişki yoktu. Biz bu durumu; kliniğimiz bünyesinde prematüre bebeklere TND önerisine uygun olarak kontrollü fototerapi uygulanmasının bilirubinin antioksidan etkisini sınırladığını ve PR üzerine koruyucu etkisini baskıladığını düşünmekteyiz.

İncelediğimiz bir diğer risk faktörü ise anemi ve kan transfüzyonu idi. Prematürelere erişkin hemoglobini içeren kan transfüzyonunun yapılması oksijenin periferde serbestleşmesini kolaylaştırır ve kapillerlerde oksidatif hasara neden olur. Ayrıca transfüzyon, demir yükünü artırarak da retinayı etkilemektedir (94). Doğumdan sonra azalan hemoglobin konsantrasyonu, yetersiz EPO üretiminden kaynaklanan bozulmuş eritropoez nedeniyle erken doğmuş bebekler arasında özellikle belirgindir ve prematüre anemisi olarak adlandırılır. Kan transfüzyonları, rekombinant EPO verilmesi ve aneminin kendisi, PR risk faktörleri arasında belirtilmiştir (8, 176). Ek olarak, transfüzyonlardan kaynaklanan demir yükü reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu katalize edebilir ve oksidatif hasarı hızlandırarak PR'ye yatkınlık sağlayabilir (8, 94). Ancak, PR için risk faktörleri olarak aneminin varlığını ve/veya tedavisini değerlendiren çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Birkaç alışma, anemi ve PR arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmiştir (177). Englert ve ark., uzun süreli şiddetli anemili bebeklerin daha az anemik bebeklere göre daha

hafif PR geliştirdiğini bildirdi (178). Öğredenn ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalardaki ortalama transfüzyon sayısı 0,85 (0-8) olup PR gelişen hastalarda kan transfüzyonu diğer gruba göre anlamlı derecede yüksekti (94). Gül ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde anemi PR ile ilişkiliydi (10). Aneminin şiddeti, zamanı ve süresindeki değişiklikler, anemi için tedavi stratejisi ve prematürite derecesi tutarsız sonuçları etkilemiş olabilir. Weintraub, Evre 3 PR insidansının kan transfüzyonu alanlarda 14 kat daha yüksek olduğunu bildirmiş ve bunu transfüze edilen kanın yüksek oksijen konsantrasyonunun olgunlaşmamış periferikretinal damarlar üzerinde toksik etkilere sahip olması ile ilişkilendirmiştir (179). Çelebi ve ark.'nin yaptığı retrospektif, vaka kontrollü, üçüncü basamak hastane tabanlı alışması, PR için taranan 235 ÇDDA bebeği içermektedir. Kan transfüzyonu ile PR şiddeti arasında güçlü bir ilişki gözlendi (180). Gonçalves ve ark.'nin yaptığı çalışmada gebelik yaşı 32 haftadan küçük ve/veya <1.500 gr olan yenidoğanlar iki yıllık bir süre boyunca izlendi. Kan transfüzyonu, PR riskini artırmaktaydı. Danimarka Ulusal alışması'nda kan transfüzyonu PR riskini artıyordu (181). Wang ve ark.'nin yaptığı çalışmada eşik PR'si olan ve olmayan hastalarda 7 gün, 30 gün ve 60 gün içindeki eritrosit transfüzyonlarının sayısı sırasıyla 3,2 + 1,7, 9,2 + 3,5 ve 13,7 + 5,2 kat ve 2,1 + 1,6, 6,5 + 2,4 ve 10,2 + 3,6 kat olmuştur (182). Yaşamın 30 günü içindeki eritrosit transfüzyonlarının sayısı ile PR gelişimi arasında bir ilişki vardı (181). Transfüzyon protokollerinin etkisi üzerine bir meta-analiz, transfüzyon miktarının PR ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Standart bakım veya daha liberal kılavuzlarla karşılaştırıldığında daha kısıtlayıcı, hemoglobin temelli RBC transfüzyon kılavuzlarının kullanılması, PR ve şiddetli PR riskini önemli ölçüde etkilememiştir. EPO uygulaması herhangi bir evre PR ve şiddetli PR ile tüm çalışma tasarımları analiz edildiğinde ilişkili bulundu (183). Ülkemizde TR-ROP alışma Grubu'nun 69 neonatal yoğun bakımda 6115 bebekte yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada; >2 kez eritrosit transfüzyonu yapılan bebeklerde PR gelişimi 28 kat artmıştı (84). Ancak diğer çalışmalar, aneminin bağımsız bir risk faktörü olmadığını buldu (35). Bizim alışmamızda literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu şekilde, anemi ve kan transfüzyonu PR ile ilişkili bulunmuştur.

Trombosit sayısı, trombositopeni ve trombosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacı literatür eşliğinde değerlendirildiğinde; yara iyileştirme işlevlerine ek olarak,

trombositler anjiyogenezin düzenleyicileri olduğu görülmektedir. Trombositler, VEGF gibi anjiyojenik faktörleri depolar, taşır, salgılar ve endotele yapışarak lokal anjiyogenez arttırabilir veya inhibe edebilir (8). Bir İsveç kohort çalışması, PR gelişen bebeklerin ortalama trombosit sayısının, kontrol grubundaki bebeklerden önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir (184). Yau ve ark.'nın 513 preterm bebek ile yaptığı çalışmada tek değişkenli regresyon analiz sonucuna göre; trombositopeni PR ile ilişkiliydi (35). Jensen ve ark.'nın çalışmasında, trombositopeni, özellikle zon 1 PR'si olanlarda tip 1 PR ile ilişkilidir, sonucuna ulaşmıştır. Bu etkinin, posterior retinopati daha erken bir postmenstrüel yaşta ortaya çıktığı için; hastalığın konumu veya gelişim zamanından kaynaklanabileceğini öne sürdüler (185). Çakır ve ark.'nın yakın zamanda yaptığı bir çalışmada, 30 GH ve üzerinde meydana gelen herhangi bir trombositopeni episodunun, tedavi gerektiren şiddetli PR ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu yazarlar, PR'nin neovaskülarizasyon fazı (ikinci faz olarak da bilinir) sırasında düşük trombosit sayısının ciddi PR gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (186). Sancan ve ark.'nın yaptığı çalışmada Tip I PR olgularının 58'inde (% 71.6) trombositopeni ($<150.000/mm^3$) görülürken, kontrollerin sadece 17'sinde (% 21) trombositopeni vardı. Lojistik regresyon analizi, trombositopeninin Tip I PR ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterdi (187). Keşkek Ş. ve ark.'nın yaptığı çalışmada doğumdan sonraki ilk haftada düşük trombosit sayısı, PR gelişimi için risk faktörü olarak bulundu (188). Serimizde literatürdeki genel kanıya benzer sonuçlar bulduk. Anemi ve trombositopeni varlığı PR ile ilişkiliydi, bunun yansıması olarak PR olan hastalar daha çok eritrosit ve trombosit süspansiyonu almıştı. Bizim çalışmamızda farklı olarak en düşük hemoglobin ve trombosit sayısını da değerlendirdik. Ve bu değerlerin düşük olması PR ile ilişkiliydi.

Hiperglisemi ile PR arasındaki ilişkiyi literatür eşliğinde değerlendirdiğimizde; özellikle yaşamın ilk haftasında aşırı düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde görülen hiperglisemi, prematüre bebeklerin ölüm ve morbiditesi için bir risk faktörüdür. Mohamed ve ark.'nın 32 GH'dan küçük prematürelere dahil ettikleri çalışmasında hipergliseminin olduğu günler (ortalama), PR olan bebeklerde daha uzundu. PR olmaması ile PR'nin tüm aşamalarının ortalama hiperglisemi günlerini karşılaştırmak için çoklu lojistik regresyon analizi kullandıklarında hiperglisemide risk artıyordu

(38). Garg ve ark. hiperglisemi ile Evre 3 veya 4 PR gelişimini değerlendirirken, ortalama serum glukozundaki her 10 mg/dL artış için, PR gelişme riskinde 2.7 kat artış olduğunu göstermiştir (118). Blanco ve ark. bu çalışmaya ek olarak; hipergliseminin ÇDDA bebeklerden oluşan bir Hispanik popülasyonda PR insidansında 4,5 kat artış ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (189). Kaempf ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, hiperglisemi ve insülin maruziyetinin daha yüksek evre PR ile ilişkili olduğunu göstermiştir (117). Zıt görüş olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde 24.548 erken doğmuş bebeği içeren retrospektif bir veri çalışması ve yakın zamanda yapılan meta-analiz çalışması, hipergliseminin PR için kesin bir risk faktörü olmadığını buldu (190, 191). Literatürdeki bir çalışmada ortalama kan şekeri seviyesi Grup 1'de $7,43 \pm 2,6$ mmol / L, Grup 2'de $7,8 \pm 2,7$ mmol / L ve Grup 3'te $6,7 \pm 2,6$ mmol / L idi. Kan şekeri seviyesi ile kendiliğinden gerileyen PR ve progresif PR olan çocuklar arasında ilişki yoktu. Ayrıca yaşamın birinci, ikinci ve üçüncü haftalarında ölçülen kan şekeri düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu (192). Bu çalışmadaki faktörlerdeki varyasyonlar, hiperglisemi tanımları, ölçümlerin sayısı ve zamanlaması ve hiperglisemi yönetimi farklılığı bulunan farklı sonuçlardan sorumlu olabilir. Bizim çalışmamızda literatürdeki genel kanıyla benzer olarak hiperglisemi ile PR ilişkiliydi ve multivaryant analizlerde bağımsız risk faktörüdür.

Araştırdığımız bir diğer risk faktörü de hipoglisemidir. Yenidoğanda hipoglisemiye yatkınlık fazladır ve sıklıkla geçicidir. Bir çalışma, kilo alım hızındaki düşüklüğün, hipoglisemi ve PR gelişimi ile korele gittiğini bildirmiştir (193). Yau ve ark.'nın çalışmasında hipoglisemi PR ile ilişkili olup, PR riskini 22 kat artıyordu (48). Bazı çalışmalarda hipoglisemi ve parenteral beslenme ile PR gelişimi arasında anlamlı bir fark bulmamıştır (171). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çoğu çalışma ile benzer şekilde hipoglisemi PR ile ilişkiliydi ve multivaryant analizlerde bağımsız risk faktördür.

Elektrolit bozuklukları ile PR ilişkisi incelendiğinde; elektrolit bozuklukları genellikle böbrek immatüritesine bağlıdır. Olgunlaşmamış böbrek fonksiyonları göz önüne alındığında, yenidoğanlar hipokalsemi ve hipokalemiye yatkındır (194). Erken doğmuş bebeklerde, proksimal renal tübülün olgunlaşmamış olması sodyum reabsorpsiyonunun azalmasına neden olabilir, bu da hiponatremiye sonuçlanır. Kim ve ark.'nın geç başlangıçlı hiponatremiyi değerlendirdikleri çalışmasında geç

başlangıçlı hiponatremi olan grupta cerrahi tedavi gerektiren PR daha sık görülmüştü ve riski 4 kat artırıyordu (166). Preterm yenidoğanlar genellikle böbrek gelişimi devam ederken doğarlar, çünkü nefrojenez normalde 34-36. gebelik haftasına kadar tamamlanmaz. Böylelikle bu bebeklerde böbrek gelişimi, doğumdan sonra da devam eder. Bununla birlikte, bu popülasyonda gözlemlenen glomerüler anormallikler ve azalmış glomerüler oluşum, bozulmuş doğum sonrası nefrojenez gösterir. Preterm yenidoğanlar, nefrojenez devam ederken doğarlar ve genellikle böbrek gelişimini bozabilecek hiperoksik ortamda birtakım faktörlere maruz kalırlar (195). EpiBel çalışmasında böbrek yetmezliği (kreatinemi > 1.5 mg / dl), eşik PR gelişimi için bir risk faktörü idive böbrek yetmezliği eşik PP geliştirmek için bağımsız risk faktörü idi (196). Bizim serimizde de sonuçlar literatür ile paralellik göstermektedir. Elektrolit bozuklukları ve renal yetmezlikler PR gelişen grupta daha sık görülüyordu. Bu durumu PR gelişen grupta immatüritenin fazla olması ile ilişkilendirdik.

Literatürdeki çalışmalarda, PDA ve neonatal morbiditeler arasındaki ilişki gösterilmiştir. PDA'lı bebeklerde, sistemik kan akışının baypas edilmesine bağlı olarak azalmış perfüzyon, PR'nin gelişimini veya ilerlemesini etkileyebilecek retina hipoksisine neden olabilir (197). Thomas ve ark.'nın çok merkezli 9187 bebek ile yaptığı çalışmada, PR gelişen grupta PDA daha sık izlendi. Aynı çalışmada PDA varlığı PR riskini 1.55 kat artırıyordu (198). Aydemir ve ark.'nın yaptığı 487 bebeğin katıldığı çalışmada PDA, PR ile ilişkili olmasının yanı sıra PR gelişimi için bağımsız risk faktörüydü (199). Literatürde karşıt görüş olarak PDA ile PR arasında ilişki bulunmayan çalışmalarda vardır. Filho ve ark.'nın yaptığı 324 bebeğin alındığı bir çalışmada, PR ve PDA arasında ilişki bulunmadı (200). Tsui ve ark. tarafından yapılan tek merkezli çalışmada PDA ve indometazinin şiddetli PR ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır, ancak multivaryant analizlerinde anlamlı değildir (201). Viejove ark.'nın yaptığı çalışmada 131 prematüre bebek (79 PDA'lı ve 52 PDA'sız) değerlendirildi. PDA varlığı ile PR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Bununla birlikte, gebelik yaşına göre ayarlanmış bir çoklu regresyon modeli kullanıldığında, PR ile PDA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu (201). Literatürdeki güncel bir çalışmada Terrin ve ark. çalışmaya aldıkları bebekleri, vaka ve kontrol olarak iki gruba ayırdılar. Vaka grubunda yani PDA olan grupta PR daha sıklıkla ayrıca PDA, PR gelişimini 4 kat artırmıştı (202). Türkiye'den Gebeşçe ve

düzensizliğine yol açtığı düşünülmektedir. Düşük sistemik kan basıncının tedavisinde kullandığımız inotropların morbidite ve mortalite üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, 30 GH altında doğan 42 vaka dobutamin ile tedavi edilmiş ve hayatta kalma oranı anlamlı olarak arttığı hâlde PR gelişimini de içeren sekonder sonuçlarda anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (207). Hussein ve ark.'nın yaptığı çalışmada, karıştırıcı değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra (sonucu etkileyecek çevresel değişkenleri sabitledikten sonra), dopamin kullanımının tedavi gerektiren herhangi bir evre PR ve ciddi PR gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuştur. İnotrop dozu ayrıca PR'nin gelişimi ve şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Doz ne kadar artarsa, PR'nin gelişimi ve şiddetinin de o kadar artması muhtemeldir (208). Mizoguchi ve ark. dopaminin PR gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır. Hipotansiyon nedeniyle dopamin ile tedavi edilen 18 bebekten 12'sinin (% 67) eşik öncesi PR'ye ulaştığını ve 7'sinin (% 39) tedavi gerektirecek şekilde eşiğe ulaştığını bildirdiler. Tersine, hipotansiyon için dopamine ihtiyaç duymayan 23 bebekten sadece 3'ü (% 13) ön eşik değerine ilerledi ve bunlardan sadece 1'i (% 4) eşik PR'ye ilerledi. Lojistik regresyon analizi, dopamin kullanımının ve gebelik yaşının, eşik PR gelişimini öngören önemli bağımsız faktörler olduğunu gösterdi. Mizoguchi ve meslektaşları bu bulgu için bir açıklama sağlayamadılar ancak bunun retinal vaskülatürde dopamin ile indüklenen vazokonstriksiyonla ilişkili olabileceğini tahmin ettiler (209). Öğreden ve ark. yaptığı çalışmada literatürden farklı olarak inotropik ajan kullanımını ve hipotansiyonu PR ile ilişkili bulmadı (94). Danimarka Ulusal Çalışması'nda dopamin kullanımı ve PR arasında bir ilişki bulunmadı (136). Thomas ve ark. çok merkezli 9187 hasta serisinde inotrop kullanımı ile PR arasında ciddi ilişki buldu. PR olan grupta inotrop kullanımı ve süresi daha fazlaydı (198). Serimizde literatürle benzer şekilde, inotrop kullanımı PR ile ilişkiliydi. Ayrıca aritmiler, hipotansiyon ve hipertansiyon da PR ile ilişkiliydi. Sonuçta prematüreliliğin yol açtığı morbiditelerin varlığı enflamatuvar yanıtı tetiklemekte bu da sistemik kan basıncında önemli değişikliklere yol açabilmektedir. Sistemik kan basıncındaki fluktusyon ve tedavi gereksinimi (inotrop) duyulan hipotansiyon, VEGF salınımını uyarıyor ve PR riskini arttırıyor olabilir.

Prematüre yenidoğanda PR gelişim sıklığını etkileyebilecek bir diğer risk faktörü de multisistemik bir hastalık olan sepsistir. Sepsisin proinflamatuvar

sitokinlerin salınımına neden olarak retinada yeni gelişen damarlarda hasara ve anjiogenik maddeler aracılığıyla şiddetli PR'ye neden olabileceği düşünülmüştür. Mitsiakos ve ark.'nın, 32 GH ve altında 1562 tane bebekle yaptığı çalışmada, bebekler GH'lerine göre gruplara ayrıldı; sepsis,24-25 GHve 30-31 GH arasında olan gruplarda PR ile ilişkilendirilmekteydi (145). Thomas ve ark.'nın 9187 hasta ile yaptığı çok merkezli çalışmada, PR geç başlangıçlı sepsis ile ilişkiliydi. Geç başlangıçlı sepsis PR gelişme riskini 1.5 kat artıyordu (198). Candida enfeksiyonu, şiddetli PR'nin bağımsız bir prediktörü olarak da ileri sürülmüştür (210). Wani ve ark.'nın yaptığı çalışmada hem bakteriyel hem de fungalsepsisin PR riskini artırdığını bildirmişlerdir (211). Kanada YYBÜ'lerinde yapılan, perkütanin travenöz kateter ilişkili sepsis ile ilgili bir çalışmada, Wong ve ark. koagülaz negatif staphylococcusun neden olduğu kateter ile ilişkili sepsisi olan bebeklerde daha yüksek şiddetli PR olasılığı olduğunu bulmuşlardır (212). Wang ve ark.'nın yaptığı 12 466 prematüre bebek ve 2494 PR vakasından 16 çalışmayı dahil ettikleri güncel bir meta-analizinde; düzeltilmiş analiz, prematüre bebeklerde sepsisin herhangi bir evre PR ve ciddi PR ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (182). Benzer şekilde Huang ve ark.'nın yaptıkları otuz dört çalışmanın metaanalizinde havuzlanmış sonuçlar, sepsisin PR gelişim riskini artırdığını göstermiştir. Hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı sepsis şiddetli PR ile ilişkiliydi. Ayrıca, hem bakteriyel sepsis hem de fungal sepsis şiddetli PR ile ilişkili bulunmuştur (213). Türkiye'den Kavurt ve ark.'nın yaptığı bir çalışma; 32 GH'dan küçük ve <1500 gr bebekler için sepsisi PR ile ilişkili buldu (37). Araz ve ark. sepsisin, yatan bebeklerde şiddetli PR gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır (108). Gebeşçe ve ark.'nın 210 hasta ile yaptıkları çalışmada sepsis PR ile ilişkiliydi ve sepsis PR gelişimini 3.7 kat artıran bağımsız risk faktörüydü (147). Ögredenn ve ark.'nın yaptığı çalışmada, PR gelişen hastalarda sepsis anlamlı derecede fazla görülmüştür (94). Ülkemizde TR-ROP Çalışma Grubu'nun 69 neonatal yoğun bakımda 6115 bebekte yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsis PR ile ilişkiliydi (85). Gül ve ark.'nın yaptığı çalışmada PR gelişen hastalarda kanıtlanmış sepsis oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadı (10).

“Sepsis PR'yi nasıl indükler veya şiddetini nasıl artırır?” sorusunun cevabı için önermeler şu şekildedir:

1-Patojenik mikroorganizmalar ve bunların toksinleri, vasküler endotel hücrelerinde sepsise bağlı hasara neden olarak, beyaz kan hücrelerinin kan damarı duvarlarına kolayca yapışmasına ve içinde mikrotrombüs oluşturmasına neden olur. Retinanın küçük kan damarlarında; bu mikrotrombüs kan damarı tıkanmasına ve geçirgenliğin artmasına neden olur.

2- Sepsis sıklıkla vücudun oksidatif stres yanıtını şiddetlendirir ve küçük doz oksidatif stres ürünleri, sinyalleri VEGF-2 yoluyla vasküler endotele iletir. Hücreler, vaskülerendotelyal hücre proliferasyonunu ve göçünü teşvik eder. Dahası, lipidperoksidasyonundan kaynaklanan yüksek dozda oksidatif stres ürünleri biyofilmezarar verecek ve hücre dejenerasyonuna-nekroza yol açacak, böylece retinal ve vasküler lezyonları ağırlaştıracaktır.

3- İnflamatuar araçların ve interlökin-1 β gibi büyüme faktörlerinin etkileri, hipoksi ile indüklenebilir faktörün (HIF-1 α) aktivitesini önemli ölçüde artırabilir ve büyüme faktörü- β 'nin dönüştürülmesi, Smad sinyal yolu aracılığıyla HIF-1 α 'nın bozulmasını inhibe edebilir. Son olarak, PR; HIF-la yolu tarafından indüklenir ve şiddetlenir. Ek olarak, fosfolipaz-2 ve prostaglandinler gibi retinal neovaskülarizasyonu etkileyen başka enflamatuar faktörler olabilir (182).

Zıt görüş olarak geç başlangıçlı sepsis için, Brezilya'da yapılan tek merkezli bir prospektifkohort çalışması, sepsis ile PR arasında bir ilişki gösteremedi (106). Biz çalışmamızda sepsisi ayrıca erken ve geç neonatal sepsisi ayrı ayrı değerlendirdik. Bununla birlikte başka bir enfeksiyöz hadise olan menenjitte değerlendirdik. Literatürdeki çoğu çalışma ile benzer şekilde, sepsis PR ile ilişkiliydi. Multivaryant analizde sepsis bağımsız risk faktörüydü ve PR gelişme ihtimalini 10 kat artırıyordu. Biz bu durumu literatürle benzer olarak sepsiste proinflamatuar sitokinlerin etkisine ve gelişen hipotansiyon ile oksijen saturasyonundaki dalgalanmaların retinal perfüzyonu etkileyerek retinada iskemiye yol açmasıyla açıkladık.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer faktörde IVK ile PR ilişkisiydi. IVK sıklıkla nörogelişimsel bozuklukla sonuçlanan prematüritenin önemli bir komplikasyonudur. Belirsiz nedenlerden dolayı, literatürde IVK defalarca PR ile ilişkilendirilmiştir (8). Senthil ve ark.'nın 519 bebek ile yaptığı çalışmasında IVK, PR ile ilişkiliydi (%21 vs %50). Ayrıca IVK, PR gelişim riskini 1.7 kat artırıyordu (214). Yau ve ark.'nın ÇDDA (1500 gram) ve ≤ 32 GH'da doğan ikiz yenidoğarlarda

yaptıkları çalışmada, IVK, PR riskini artırıyordu (48). Ali ve ark.'nın, PR risk faktörlerini araştırdıkları çalışmasında; PR gelişmeyen ve hafif/orta derecede PR gelişen hastalara kıyasla ileri evre PR gelişen hastalar büyük oranda IVK geçirmişti (129). Port, ve ark.'nın Weill Cornell Tıp Merkezi ve Columbia Üniversitesi Tıp Merkezi'nde 1354 bebekle yaptığı çalışmada diğer çalışmalardakine benzer şekilde IVK, PR ile ilişkiliydi (157). Gonski ve ark.'nın 75821 bebekle yaptığı çok merkezli çalışmada, 1500 gr altı ve 30 GH altındaki bebeklerde IVK, PR ile ilişkili olup IVK, PR gelişimini 1.5 kat artırıyordu (7). Holomström ve ark. (119) ile Shah ve ark.(41) tek değişkenli analizle IVK ve PR gelişimi arasında bir ilişki gösterdi, ancak yapılan aşamalı çok değişkenli analizde anlamlı bir ilişki yoktu. Brown ve ark. (215) IVK'nın ileri evre PR için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Chang JW. ve ark.'nın yaptığı çalışmada, IVK, PR progresyonunu 3 kat artırıyordu (149). Türkiye'deki 2.950 bebeğin epidemiyolojik analizi, hangi evrede olduğundan bağımsız olarak IVK'nin, daha fazla PR riski ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (107). Mutlu ve ark.'nın PR nedeniyle tedavi edilen yenidoğanların uzun vadeli oküler sonuçlarını ve potansiyel risk faktörlerini araştırdıkları çalışmasında, IVK varlığı hem fonksiyonel hem de yapısal olumsuz sonuçlar için bağımsız risk faktörüydü (216). Gebeşçe ve ark.'nın 25-36 GH arasında ve doğum ağırlıkları 670-4460 gr olan 210 bebek ile yaptıkları çalışmada, IVK, PR gelişimi ile ilişkili ve PR gelişimi için bağımsız risk faktörüydü (147). Öğredenn ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde IVK, PR ile ilişkiliydi (94). Ülkemizde TR-ROP Çalışma Grubu'nun 69 neonatal yoğun bakımda 6115 bebekte yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada grade 2 ve üzeri IVK, PR ile ilişkili ve PR gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (126). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, IVK, PR ile ilişkili olup PR olan grupta daha yüksekti (%30 vs %60,7). Ayrıca IVK, PR gelişimini 3,5 kat artırıyordu. IVK yüksek olan bebeklerde konvulsiyon daha fazla görülmesini beklediğimiz için PR'li bebek grubunda konvulsiyon daha fazlaydı.

APGAR skoru ile PR ilişkisi literatür eşliğinde incelendiğinde, APGAR skoru düşüklüğü ile PR ilişkili bulunsa da tahmin etmedeki değeri ve cutoff değeri tartışmalıdır (9, 10, 39, 139, 140). Literatürdeki çalışmalarda APGAR skoru ile ilgili 957 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Ke ve ark. 5. dakikadaki düşük APGAR skorunun, PR'nin gelişmesi ve tedavi gerektiren aşamalara ilerlemesi için önemli bir

risk faktörü olduğunu buldular. Fakat yaptıkları lojistik regresyon analizlerinde bağımsız bir faktör olarak bulmadılar (141). 252 ÇDDA bebeğin (doğum ağırlığı <1500 g) geriye dönük analizinde, Yang ve ark. ayrıca düşük 5. dakika APGAR skorunun tedavi gerektiren PR gelişimi için önemli bir faktör olduğunu buldu (142). Marinov ve ark. çalışmalarında 5. dakikadaki APGAR skorunun <6 olmasını istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak, fakat Lojistik regresyon analizinde 5. dakikadaki APGAR skorunun ≤ 6 olmasının, PR'nin tedavi gerektiren aşamalara ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya çıktı (39). Yau ve ark. çalışmasında, tek değişkenli analiz kullandığında PR gelişimi için 1, 5 ve 10. dakikalarda daha düşük APGAR skorunu risk faktörü olarak buldu (35). Ying S ve ark. çalışmasında, 1. dakika APGAR skorunun <4 olmasını daha yüksek PR riski ile ilişkili buldu (9). Milani ve ark.'nın gebelik yaşı 32 hafta ve altında veya doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan 150 prematüre bebeği içeren retrospektif, kesitsel çalışmasında ortalama 5. dakika APGAR skoru PR grubunda (5,4 \pm 2,3), PR olmayan gruba göre 6,2 \pm 2,1 istatistiksel olarak daha düşüktü. Çalışmalarında 5. dakika APGAR skorunun PR insidansı için istatistiksel olarak bağımsız bir risk faktörü olduğunu, ancak istatistiksel olarak çok yakın sonuçlar verildiğinde, PR'nin taranması için çok güçlü kriterler olmayabileceğini ancak PR'ye ilerleme için iyi bir prediktör olduğunu gösterdiler (217). Danimarka Ulusal Çalışması'nda bebeklerin APGAR skoru 3 sınıfa ayrıldı: 1 ila 3, 4 ila 6 ve 7 ila 9. Yalnızca APGAR skorunun 4 ila 6 arasında olması istatistiksel olarak PR açısından anlamlıydı (136). Ju ve ark.'nın PR'nin aktif evresinde retina ve vitröz sıvıdaki değişikliklerin PR'nin spontan regresyon insidansını değerlendirmek ve gerileme sırasında etki eden faktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmasında tek değişkenli analizden sonra, PR'nin spontan regresyonu için 1. dakika APGAR skoru ve 5. dakika APGAR skoru anlamlı bulundu (218). Ranjan ve ark.'nın çalışmasında PR olanlar, PR olmayan yenidoğanlara kıyaslandığında 1. ve 5. dakika APGAR skorları daha düşüktü. PR olan bebeklerin 1. dakika APGAR skorunun, 5 dakika APGAR skorundan daha düşük olduğu görülmüştür (219). Türkiye'den yapılan çalışmalarda ise Satar ve ark.'nın 1997'de, 105 bebek ile yapmış oldukları çalışmada 5. dakika APGAR skoru < 7 olan olguların genellikle perinatal asfiktik bebekler olduğu değerlendirilmiş ve bu grupta PR gelişiminin daha fazla olduğunu görmüşlerdir (220). Altan ve ark. 2005

yılında yapmış oldukları 150 yenidoğanı kapsayan çok merkezli çalışmada 1. dakika APGAR skoru ortalamalarını karşılaştırdıklarında, PR gelişen grup ve PR gelişmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır (221). Gül ve ark. çalışmasında, 1. ve 5.dk APGAR skorunu PR ile ilişkili buldu. PR gelişen hastalar düşük APGAR skorlarına sahipti (10). Ögredenn ve ark. çalışmasında 1. ve 5. dakika APGAR skorunu PR gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı ölçüde daha düşük buldu (94). Düşük APGAR skoru yenidoğanın sağlık durumunun iyi olmadığını göstergesidir. APGAR skorunun sınırlamalarının tanınmasının önemli olduğu unutulmamalıdır. Kötü sağlık durumunun PR riskini artırabileceği düşünülse de Amerikan Pediatri Akademisi'nin APGAR skorunun tek başına asfiksi kanıtı ya da bir sonucu olarak kabul edilemeyeceği ve bireysel neonatal mortalite veya nörolojik sonuçları öngöremeyeceği konusunda görüşleri vardır (220). Bizim çalışmamız literatürdeki verileri destekliyordu, 1. ve 5. dakika APGAR skorları PR gelişen hastalarda daha düşüktü. Multivaryant analizimizde hem 1.dk hem de 5. dk APGAR skorunu PR gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulduk. Ayrıca çalışmamızda literatürden farklı olarak PR'yi öngörmede APGAR skorunun kullanılabilirliğini değerlendirdik. ROC analizi ile 1. ve 5. dakika APGAR skoru için cutoff (kesme değerleri) belirledik ve bu değerlerde PR gelişimini tahmin etmedeki değerine baktık. 1. dakika APGAR skoru 5 ve altında olan bebeklerde %67.8 duyarlılık ve %60.1 özgüllükle PR tahmin edilebiliyordu. 5. dakika APGAR skoru 6 ve altında olan bebeklerde %52.38 duyarlılık ve %80.88 özgüllükle PR tahmin edilebiliyordu. Çalışmamızda 5. dakika APGAR skorunu daha değerli bulduk. APGAR skorunun PR gelişmesi muhtemel bebekleri önceden tahmin etmede yararlı bir parametre olabileceği sonucuna vardık. Düşük (<5) APGAR skoru PR'yi predikte etmede geçerli bir risk faktörü olarak ele alınabilir.

PR tedavisine baktığımızda; başlangıçta sekel gelişimini önlemek için kriyoterapi kullanıldı. Trans skleralkriyo terapinin etkinliği, güvenilirliği ve uzun dönem sonuçları Prematüre Retinopatisi İçin Kriyoterapi (CRYO-ROP) çalışmasında araştırılmıştır (222). Araştırma, kriyoablasyonun gözlerin %75'inde PR ilerlemesini durdurmanın başarılı, etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koydu. PR'de lazer tedavisi için mevcut endikasyonlar Prematüre Retinopatisinin Erken Tedavisi (ETROP) çalışmasının raporlarına dayanmaktadır (11). 2003 yılında yayınlanan

ETROP çalışmasının sonuçları, 2 grup ön eşik hastalığı tanımladı. Lazer tedavisinden sonra hastalık gerileme derecesi değişiklik gösterse de nispeten hızlıdır. Genel olarak, tedaviye yanıt, 6 veya 12 haftada olur. Lazer fotokoagülasyon hala PR için klasik tedavi olarak kabul edilmektedir (216, 223). Ancak bu yöntemin her yönden sorunsuz ve tatmin edici olduğu söylenemez. Retinanın büyük bir kısmı lazerle kesilerek damarların çevreye ulaşması engellenir. Yetersiz derecede genişlemiş göz bebekleri, lens opasitesi veya vitröz bulanıklık tedaviyi zorlaştırabilir.

Retinanın çevresine doğru damarların büyümesi, retina çevresinde kalıcı olgunlaşmayı sağlayabilen PR tedavisine daha yeni bir yaklaşım olan intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) uygulamasıyla indüklenebilir. Bu küçük göz bebeği ve medya opasitesi olan hastalar için bir kurtarma tedavisidir. Bazı serilerde anti-VEGF tedavisinin fundus görüntüleri elde edilemediğinde veya lazer tedavisi yapılamadığında destekleyici tedavi olarak uygulanabileceği bildirilmiştir (224). APROP hastalarında makulanın dahil olduğu ve retina damarlarında klasik bölge ve evre düzeninin olmadığı durumlarda lazer tedavisi sorunludur. Giderek artan bir şekilde, çalışmalar transvitreal enjeksiyonlarda sadece adjuvan tedavi yöntemi olup olmayacağı konusunda soruları gündeme getirmekte ve anti-VEGF'nin tek başına yeterli olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek riskli tip 1 eşik öncesi hastalarda intravitreal aflibercept enjeksiyonu ile ilgili bazı çalışmalar, PR tedavisi için anti-VEGF ajan kullanılarak umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (225). Şu anda, bevacizumab ve ranibizumab PR için birincil tercih edilen intravitreal uygulamalarıdır. Bevacizumab Prematüre Retinopatisinin Anjiyojenik Tehdidini Ortadan Kaldırıyor (BEAT-ROP) çalışması, çok sayıda vaka ile önemli bir klinik çalışmaydı (226). Prematüre Retinopatisinin Tedavisine Yönelik Pan-VEGF Blokajı (BLOCK-ROP) çalışması, geleneksel lazer tedavisi başarısız olan APROP'lu bebeklerde bevacizumabın güvenliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır (227). Nazari ve ark. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonunun vitröz veya retina kanamasına bağlı şiddetli PR tedavisinde etkili olduğunu ve başka enjeksiyon veya lazer tedavisine gerek olmadığını bildirmişlerdir (228). Başka bir çalışmada, intravitreal pegaptanib veya bevacizumab enjeksiyonu ve lazer fotokoagülasyon kombinasyonunun, zon1 ve arka zon 2'de evre 3+ PR olan hastalarda güvenli ve etkili tedavi olduğu bulundu (229). Ayrıca, bir gözden geçirme çalışmasında,

geleneksel lazer veya kriyoterapi ile karşılaştırıldığında, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonunun, daha iyi anatomik sonuç, hızlı gerilemenin indüksiyonu, periferik retinal vaskülarizasyonun hızlı gelişimi ve neovaskülarizasyonun nüks oranının azalması açısından önemli fayda gösterdiğini belirledi. Sonuçlar anti-VEGF tedavisinin etkinliğini doğruladı; ancak, daha fazla çalışmanın gerekli olduğu belirtildi (230). Evre 4A, evre 4B ve evre 5 PR için cerrahi endikedir (94). Bu konuda hala daha fazla kanıt ihtiyacı vardır; bu hastalar için tedavi hala çözülmesi gereken önemli bir sorundur. Çalışmamızda lazer fotokoagülasyon ve anti-VEGF tedavisi çeşitli endikasyonlarla uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda prematüre retinopatisi için tedavi uygulanan hastaların 8 tanesine lazer fotokoagülasyon, 15 tanesine bevacizumab, 1 tanesine bevacizumab ile birlikte lazer uygulanmıştır.

Mevcut çalışmamızın; retrospektif, tek merkezli ve diğer kapsamlı çalışmalara göre daha küçük bir örnekleminin olması gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Tüm maternal risk faktörleri teknik durumlardan dolayı kaydedilememiştir. Bu nedenlerden dolayı; tanımlanan faktörlerin her birinin istatistiksel olarak kanıtlanmış etkisi PR üzerinde doğrudan etkiye sahip olmayabilir ve bu risk faktörleri PR evreleri arasında farklı etki gösterebilir. Bundan ötürü; PR incelenirken PR'nin çok faktörlü yapısı, bu faktörlerin değişkenliği ve aralarındaki etkileşim değerlendirilmelidir.

İyileştirilmiş sağlık hizmetleri ve neonatolojideki ilerlemeler, daha erken doğan bebeklerin hayatta kalmasını sağlamıştır. Bu, zamanında müdahaleye ihtiyaç duyan hastaları belirlemek için invazif olmayan prognostik faktörlerin bulunması gerekliliğini doğurmuştur. Literatürde PR gelişimi için majör risk faktörleri olarak prematürite, düşük GH, oksijen tedavisine maruziyet ve hastanede kalış süresi bilinmekte olup, bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde anne yaşının düşük olması, doğum ağırlığının düşük olması, IUGR olma, 28 GH'dan küçük doğum, hastane yatış süresinin uzun olması, oksijen ihtiyacının fazla olması, N-CPAP ve N-SIMV kullanımı, N-CPAP ve N-SIMV uygulanan gün sayısının fazla olması, MV ihtiyacının olması, MV uygulanan gün sayısının fazla olması, RDS, sürfaktan uygulanması, BPD, prematüre apnesi, kafein kullanımı, pnömoni, NEK gelişimi, tam enteral beslenmeye geçiş süresinin uzaması, 28. güne kadar olan kilo alımının düşük olması, exchange transfüzyon yapılmış olması, ES/TDP/TS transfüzyonu yapılmış olması, trombositopeni ve anemi olması, ilk gün bakılan HCT

değerinin düşük olması, hipoglisemi, hiperglisemi, insülin tedavisi almış olma, hipokalsemi/hiponatremi/hipokalemi gelişmiş olması, ABH varlığı, PDA varlığı ve tedavi almış olması, hipotansiyon/hipertansiyon olması, inotrop almış olması, taşikardi/bradikardi olması, sepsis, erkren neonata lsepsis, geç neonatal sepsis, menejit olması, antibiyotik kullanımı, IVK geçirme, konvülsiyon geçirme risk faktörü olarak bulundu.

Çalışmamızda bağımsız risk faktörü olarak, PR riskini, doğum ağırlığının <1500 gr olması 0.3 kat, SGA olmak 0,5 kat, LGA olmak 1.6 kat, 1. Ve 5. Dk APGAR skorunun <5 olması 0.8 kat, CPAP+N-SIMV 5.7 kat, MV 8 kat, RDS 6.5 kat, sürfaktan 6 kat, BPD 6.3 kat, Pnömoni 4.4 kat, NEK 5.5 kat, eritrosit süspansiyonu ihtiyacı 5.1 kat, trombositopeni 3.1 kat, anemi 10.5 kat, hipoglisemi 2.3 kat, hiperglisemi 3.6 kat, hipokalsemi 1.8 kat, PDA 4.3 kat, inotrop ihtiyacı 5.8 kat, sepsis 10.9 kat, IVK 3.5 kat, konvülsiyon 4,7 kat artırmakta idi. PR gelişiminde etkili olan risk faktörlerini azaltmak için yapılacak olan tüm erken değerlendirme ve tanısal girişim PR gelişim sıklığını azaltacaktır. PR gelişimi için risk faktörlerinin iyi bilinmesi, risk faktörlerini taşıyan tüm prematüre bebeklerin erken tanı ve tedavisiyle önemli bir morbite olan görme kaybı gelişim sıklığı azalacaktır. APGAR skoru neonatolojide rutin olarak kullanılan indekstir, bu nedenle bir neonatoloğun PR taraması için gönderilmesi gereken yenidoğanları seçmesini kolaylaştırır. Bizim çalışmamızın ikincil sonucu ve literatüre katkı olarak;1 dakika ve 5 dakika APGAR skorunun PR gelişimini tahmin etmek için önemli bir tanısal faktör olduğu kanıtlanmıştır ve bu nedenle tedaviye ihtiyaç duyan hastaların prediktif yaklaşımını kolaylaştırabilir.

6. SONUÇLAR

32 Gestasyonel hafta ve altındaki prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişimine etki eden risk faktörlerinin değerlendirdiğimiz çalışmamızda

1. Çalışmaya katılan bebeklerin %38 inde PR saptandı. Bebeklerin cinsiyet dağılımı gruplarda benzerdi.
2. Doğum ağırlığının düşük olması, SGA ve IUGR olması PR ile ilişkili saptandı.
3. Gestasyonel yaşı küçük olması (özellikle 28 GH'den düşük gestasyonel yaş) PR ile ilişkiliydi.
4. 1.ve 5 dakika APGAR skoru düşük olması PR ile ilişkiliydi ROC analizi yapıldığında 1. dakika APGAR skoru 5 kesme değerinde, %67,8 duyarlılık, %60,1 özgüllük gösterdi. Eğri altında kalan 0,645 p:0,002, 5. dakika APGAR skoru 6 kesme değerinde, %52,38 duyarlılık, %80,88 özgüllük gösterdi, eğri altında kalan 0,663 p<0,001 idi.
5. Doğum odasında ileri canlandırma ihtiyacı olan bebeklerde daha sıklıkla PR gelişmişti.
6. Solunumsal destek uygulanması PR ile ilişkiliydi.
7. RDS, BPD, prematüre apnesi ve pnömoni gelişmesi PR ile ilişkiliydi
8. NEK gelişen ve daha uzun süre TPN alan bebeklerde PR daha sıklıkla görülmüştü.
9. Anemi, trombositopeni, hipoglisemi, hiponatremi ve akut böbrek hastalığı PR ile ilişkiliydi.
10. PDA, aritmiler ve inotrop desteği almak PR ile ilişkiliydi.
11. Sepsis gelişmesi PR ile ilişkiliydi.
12. IVK ve konvulsiyonlar PR ile ilişkiliydi.
13. En sık uygulanan tedavi yöntemi anti-VEGF ajanlar ile olandı.

7. KAYNAKLAR

1. Parrozzani R, Nacci EB, Bini S, Marchione G, Salvadori S, Nardo D, et al. Severe retinopathy of prematurity is associated with early post-natal low platelet count. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-7.
2. Tseng H-C, Sung F-C, Mou C-H, Lin HY, Chiang C-C, Hsia N-Y, et al. Population based retrospective cohort study on risk of retinopathy of prematurity in twins. *Plos one*. 2020;15(3):e0230346.
3. Pediatrics AAo. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018; 142 (6): e20183061. *Pediatrics*. 2019;143(3).
4. Holmström G, Larsson E. Outcome of retinopathy of prematurity. *Clinics in perinatology*. 2013;40(2):311-21.
5. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of prematurity: therapeutic strategies based on pathophysiology. *Neonatology*. 2016;109(4):369-76.
6. Zhu Z, Hua X, Yu Y, Zhu P, Hong K, Ke Y. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020;15(6):e0234266.
7. Gonski S, Hupp SR, Cotten CM, Clark RH, Laughon M, Watt K, et al. Risk of development of treated retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2019;39(11):1562-8.
8. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Survey of ophthalmology*. 2018;63(5):618-37.
9. Ying G-S, Bell EF, Donohue P, Tomlinson LA, Binenbaum G, Group G-RR. Perinatal risk factors for the retinopathy of prematurity in postnatal growth and rop study. *Ophthalmic epidemiology*. 2019;26(4):270-8.
10. Gül F, Bülbül A. Evaluation of risk factors affecting development of retinopathy in premature infants. *JAREM Journal of Academic Research in Medicine*. 2018;8(3):171.
11. Group ETfRoPC. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684-95.

12. Fierson W. American Academy of ophthalmology; American association for pediatric ophthalmology and strabismus; American association of certified Orthoptists. screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95.
13. Tl T. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol*. 1942;25:203-4.
14. Flynn J. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1983;81:549.
15. Gibson DL, Sheps SB, Hong S, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics*. 1990;86(3):405-12.
16. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early human development*. 2008;84(2):77-82.
17. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet*. 2008;371(9606):75-84.
18. Barros F, Bhutta Z, Batra M. GAPPs Review Group Global report on preterm birth and stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(Suppl 1):S1.
19. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
20. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1628-40.
21. Group ETfRoPC. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005;116(1):15-23.
22. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *The British journal of ophthalmology*. 1954;38(7):397.
23. Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. The XX Francis I. Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1966;62:412-35.
24. Prematurity ICftCoRo. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2005;123(7):991-9.

25. Ophthalmology AAoPSo. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95.
26. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):131-5.
27. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *Journal of perinatology*. 2004;24(2):82-7.
28. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003;111(2):339-45.
29. VanderVeen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2006;10(5):445-8.
30. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1993;100(2):230-7.
31. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2006;10(5):449-53.
32. Yang C, Wang A, Sung C, Hsu W, Lee F, Lee S. Long-term visual outcomes of laser-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years. *Eye*. 2010;24(1):14-20.
33. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *The lancet*. 2013;382(9902):1445-57.
34. Reyes ZS, Al-Mulaabed SW, Bataclan F, Montemayor C, Ganesh A, Al-Zuhaibi S, et al. Retinopathy of prematurity: revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. *Oman journal of ophthalmology*. 2017;10(1):26.
35. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Yip S, Cheng E, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity from 2 neonatal intensive care units in a Hong Kong Chinese population. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2016;5(3):185-91.
36. Coutinho I, Pedrosa C, Mota M, Azeredo-Lopes S, Santos C, Pires G, et al. Retinopathy of prematurity: results from 10 years in a single neonatal intensive care unit. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2017;6(1):e060122-e.
37. Kavurt S, Özcan B, Aydemir O, Bas AY, Demirel N. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. *Indian pediatrics*. 2014;51(10):804-6.

38. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC pediatrics*. 2013;13(1):1-5.
39. Marinov VG, Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Krasteva MB. The 5-minute Apgar Score as a Prognostic Factor for Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. *Folia medica*. 2017;59(1):78-83.
40. Rivera JC, Sapienza P, Joyal J-S, Duhamel F, Shao Z, Sitaras N, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology*. 2011;100(4):343-53.
41. Shah V, Yeo C, Ling Y, Ho L. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(2):169-78.
42. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Postnatal corticosteroids and risk of retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2016;20(4):348-52.
43. Csak K, Szabo V, Szabo A, Vannay A. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front biosci*. 2006;11:908-20.
44. Mohamed S, Schaa K, Cooper ME, Ahrens E, Alvarado A, Colaizy T, et al. Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. *Pediatric research*. 2009;65(2):193-7.
45. Raghuvver TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2011;100(2):116-29.
46. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of ω -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nature medicine*. 2007;13(7):868-73.
47. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014;105(3):189-99.
48. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Chu BC, Yuen CY. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *International ophthalmology*. 2015;35(3):365-73.
49. Tunay ZÖ, Özdemir Ö, Acar DE, Öztuna D, Uraş N. Maternal diabetes as an independent risk factor for retinopathy of prematurity in infants with birth weight of 1500 g or more. *American journal of ophthalmology*. 2016;168:201-6.
50. Dai AI, Demiryürek S, Aksoy SN, Perk P, Saygili O, Güngör K. Maternal iron deficiency anemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Pediatric neurology*. 2015;53(2):146-50.

51. SJ. R. Retina. Elsevier: Philadelphia; 2006.
52. Berinstein DM, Hiraoka M, Trese MT, Shastry BS. Coats' disease and congenital retinoschisis in a single eye: a case report and DNA analysis. *Ophthalmologica*. 2001;215(2):132-5.
53. Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of prematurity: late complications in the baby boomer generation (1946–1964). *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2005;103:225.
54. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2011;15(6):536-40.
55. Aaberg T, Ben-Sira I, Charles S, Clarkson J, Cohen BZ, Flynn J, et al. An international classification of retinopathy of prematurity: II. The classification of retinal detachment. *Archives of Ophthalmology*. 1987;105(7):906-12.
56. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2012;131(1):189-95.
57. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2016.
58. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(4):536-43. e2.
59. Castellanos MAM, Schwartz S, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(7):816-9.
60. Wilkinson A, Haines L, Head K, Fielder A. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early human development*. 2008;84(2):71-4.
61. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020: the right to sight. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79:227-32.
62. Agarwal K, Jalali S. Classification of retinopathy of prematurity: from then till now. *Community eye health*. 2018;31(101):S4.
63. Obstetricians ACo, Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122-31.

64. Burke C, Chin EG. Chorioamnionitis at Term. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. 2016;30(2):106-14.
65. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;236:1-6.
66. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(1):S10-S8.
67. Aliefendioğlu D, oban A, Hatipoğlu N, Ecevit A, Engin Arısoy A, Yeşiltepe G, et al. Yenidoğanda hipoglisemiye yaklaşım: Türk Neonatoloji ve ocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaş raporu. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supp: 1):224-33.
68. Yıldızdaf HY, Demirel N, Ince Z. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğanda sıvı ve elektrolit dengesi rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supp: 1):55-64.
69. Perk Y, Atasay B, etinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği Kan rnleri Transfüzyon Rehberi-2016.
70. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1340-e7.
71. Lockyer J, Singhal N, Fidler H, Weiner G, Aziz K, Curran V. The development and testing of a performance checklist to assess neonatal resuscitation megacode skill. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1739-e44.
72. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supp: 1):138-50.
73. Arlettaz R. Echocardiographic evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:147.
74. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics*. 1978;92(4):529-34.
75. Bell M, Ternberg J, Feigin R, Keating J, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery*. 1978;187(1):1.
76. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant: Mosby; 2002.

77. Kondamudi NP, Khetarpal S. Apnea in children. StatPearls [Internet]. 2021.
78. Pediatrics AAo. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrapartum care. In: Guidelines for Perinatal Care,. American College of Obstetricians and Gynecologists. 1997:93-125.
79. Tluczek PS, Corff KE, Bright BC, Bedwell SM, Sekar KC, Siatkowski RM. Effect of decreasing target oxygen saturation on retinopathy of prematurity. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2010;14(5):406-11.
80. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. Early human development. 2013;89:S13-S20.
81. Çetinkaya M, Atasay B, Perk Y. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğanda transfüzyon ilkeleri rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Supp: 1):101-8.
82. Courey AJ, Hyzy R. Overview of mechanical ventilation. Up To Date database. 2017.
83. Olcay N TE. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
84. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM, Akın MA, Çoban D, Gökoğlu S, et al. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2012;4(3):132.
85. Bas AY, Demirel N, Koc E, Isik DU, Hirfanoglu İM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. British journal of ophthalmology. 2018;102(12):1711-6.
86. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP—a national quality register. Acta ophthalmologica. 2015;93(3):265-8.
87. Borroni C, Carlevaro C, Morzenti S, De Ponti E, Bozzetti V, Console V, et al. Survey on retinopathy of prematurity (ROP) in Italy. Italian journal of pediatrics. 2013;39(1):1-7.
88. van Sorge AJ, Termote JU, Kerkhoff FT, van Rijn LJ, Simonsz HJ, Peer PG, et al. Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands. The journal of pediatrics. 2014;164(3):494-8. e1.
89. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Pediatrics. 2005;115(4):990-6.

90. Gerull R, Brauer V, Bassler D, Laubscher B, Pfister RE, Nelle M, et al. Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and ROP treatment in Switzerland 2006–2015: a population-based analysis. *Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition*. 2018;103(4):F337-F42.
91. Acevedo-Castellon R R-NP, Garcia-Franco R. Incidence of retinopathy of prematurity type 1 and type 2 in a regional Hospital of Social Security in the state of Queretaro. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):91.
92. Alizadeh Y, Zarkesh M, Moghadam RS, Esfandiarpour B, Behboudi H, Karambin M-M, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in North of Iran. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2015;10(4):424.
93. Demir ST, Karapapak M, Uslu HS, Bulbul A, Guven D, Dirim AB, et al. Retinopathy screening results of late-preterm infants born at 32–35 weeks of gestational age. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019;257(6):1325-9.
94. Öğreden T, Seymen Z, Perente İ, Eris E, Cömert S, Acar G. Prematüre Retinopatisinde Neonatal Risk Faktörleri ve İnsidans. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2020;29(2):65-74.
95. Wu W-C, Ong FS-C, Kuo JZ-C, Lai C-C, Wang N-C, Chen K-J, et al. Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(2):327.
96. Ahmedhussain HK, Khayyat WW, Aldhahwani BM, Aljuwaybiri AO, Badeeb NO, Khan MA, et al. Retinopathy of prematurity: Incidence and perinatal risk factors in a tertiary hospital in Saudi Arabia. *Journal of Clinical Neonatology*. 2021;10(1):31.
97. Uchida A, Miwa M, Shinoda H, Koto T, Nagai N, Mochimaru H, et al. Association of maternal age to development and progression of retinopathy of prematurity in infants of gestational age under 33 weeks. *Journal of ophthalmology*. 2014;2014.
98. Kanungo J, James A, McMillan D, Lodha A, Faucher D, Lee SK, et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? *Obstetrics & Gynecology*. 2011;118(4):872-7.
99. Spiegler J, Jensen R, Segerer H, Ehlers S, Kühn T, Jenke A, et al. Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2013;217(06):215-9.
100. Hudalla H, Bruckner T, Pöschl J, Strowitzki T, Kuon R-J. Maternal smoking as an independent risk factor for the development of severe retinopathy of prematurity in very preterm infants. *Eye*. 2021;35(3):799-804.
101. Group E. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta paediatrica*. 2010;99(7):978-92.

102. Figueras-Aloy J, Alvarez-Domínguez E, Morales-Ballus M, Salvia-Roiges M, Moretones-Suñol G, editors. Early administration of erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? *Anales de pediatría (Barcelona, Spain)*: 2003; 2010.
103. Wikstrand MH, Hård AL, Niklasson A, Smith L, Löfqvist C, Hellström A. Maternal and neonatal factors associated with poor early weight gain and later retinopathy of prematurity. *Acta paediatrica*. 2011;100(12):1528-33.
104. Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, et al. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500 g at birth in Japan. *Neonatology*. 2014;106(2):81-6.
105. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Dombrowski M, Erez O, et al. Preeclampsia and small-for-gestational age are associated with decreased concentrations of a factor involved in angiogenesis: soluble Tie-2. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2008;21(6):389-402.
106. Fortes Filho JB, Borges Fortes BG, Tartarella MB, Procianny RS. Incidence and main risk factors for severe retinopathy of prematurity in infants weighing less than 1000 grams in Brazil. *Journal of tropical pediatrics*. 2013;59(6):502-6.
107. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, Zhang J. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics*. 2012;130(1):e101-e7.
108. Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K, Aydinoglu-Candan O, Sahinoglu-Keskek N, Demirel A, et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *British journal of ophthalmology*. 2013;97(1):15-7.
109. Shulman JP, Weng C, Wilkes J, Greene T, Hartnett ME. Association of maternal preeclampsia with infant risk of premature birth and retinopathy of prematurity. *JAMA ophthalmology*. 2017;135(9):947-53.
110. Lee JW, McElrath T, Chen M, Wallace DK, Allred EN, Leviton A, et al. Pregnancy disorders appear to modify the risk for retinopathy of prematurity associated with neonatal hyperoxemia and bacteremia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(8):811-8.
111. Ozdemir R, Sari F, Tunay Z, Erdeve O, Canpolat F, Oguz S, et al. The association between respiratory tract *Ureaplasma urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants \leq 1250 g. *Eye*. 2012;26(7):992-6.
112. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK, Thevarajah TS, McCourt EA, Cerda AM, et al. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(3):354. e1-. e8.
113. Watts P, Adams G. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye*. 2000;14(3):330-3.

114. Chan RP, Yonekawa Y, Morrison MA, Sun G, Wong RK, Perlman JM, et al. Association between assisted reproductive technology and advanced retinopathy of prematurity. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2010;4:1385.
115. Gao L, Shao W, Li N, Tian C, Jia H, Peng X, et al. The risk of retinopathy of prematurity in the infants following assisted reproductive technology: a meta-analysis. *BioMed research international*. 2019;2019.
116. Barker L, Bunce C, Husain S, Adams GG. Is artificial reproductive technology a risk factor for retinopathy of prematurity independent of the generation of multiple births? *European journal of ophthalmology*. 2017;27(2):174-8.
117. Kaempf J, Kaempf A, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology*. 2011;31(4):251-7.
118. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Journal of perinatology*. 2003;23(3):186-94.
119. Opara CN, Akintorin M, Byrd A, Cirignani N, Akintorin S, Soyemi K. Maternal diabetes mellitus as an independent risk factor for clinically significant retinopathy of prematurity severity in neonates less than 1500g. *Plos one*. 2020;15(8):e0236639.
120. Rehan VK, Moddemann D, Casiro OG. Outcome of very-low-birth-weight (< 1,500 grams) infants born to mothers with diabetes. *Clinical pediatrics*. 2002;41(7):481-91.
121. Holmström G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity—a population-based study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1996;75(7):628-35.
122. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks' gestation). *Pediatrics*. 2011;128(4):e848-e55.
123. Bülbül A, Gül FÖ, Uslu S, Ünal ET, Dursun M, Zübarioğlu U, et al. Antenatal steroid uygulamasının erken dönem prematüre sorunları üzerine etkisi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*. 2005;48(1):1-7.
124. Yim C-L, Tam M, Chan H-L, Tang S-M, Au SC, Yip WW, et al. Association of antenatal steroid and risk of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(10):1336-41.
125. Simsek GK, Kutman HGK, Canpolat FE. The Effects of Antenatal Steroid Treatment on Preterm Infants' Early Laboratory Analysis. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2020;54(4):433-7.

126. Hong HK, Lee HJ, Ko JH, Park JH, Park JY, Choi CW, et al. Neonatal systemic inflammation in rats alters retinal vessel development and simulates pathologic features of retinopathy of prematurity. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11(1):1-10.
127. Ahn Y, Hong K, Yum H, Lee J, Kim K, Youn Y, et al. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye*. 2017;31(6):924-30.
128. Villamor-Martinez E, Cavallaro G, Raffaelli G, Mohammed Rahim OM, Gulden S, Ghazi AM, et al. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2018;13(10):e0205838.
129. Ali AA, Gomaa NA, Awadein AR, Al-Hayouti HH, Hegazy AI. Retrospective cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. *Acta Paediatrica*. 2017;106(12):1919-27.
130. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2003;7(1):34-7.
131. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Pupp IH, Holmström G, Ley D, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One*. 2014;9(10):e109460.
132. Fortes Filho JB, Valiatti FB, Eckert GU, Costa MCd, Silveira RdCdS, Procianoy RS. Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. *Jornal de pediatria Rio de Janeiro Vol 85, n 1 (fev 2009), p 48-54*. 2009.
133. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2009;94(3):F193-F5.
134. Grisar-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Hammerman C, Samueloff A, et al. Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(2):150. e1-. e7.
135. Kulaçoğlu D, Sertöz A, Ateş O, Baykal O. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Journal of Retina-Vitreous*. 2005;13(1):33-7.
136. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, Rasmussen S, Bangsgaard R, Fledelius HC, et al. Neonatal risk factors for treatment-demanding retinopathy of prematurity: a Danish national study. *Ophthalmology*. 2016;123(4):796-803.
137. Committee AANRPS. *Textbook of neonatal resuscitation*. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2006.

138. Chu A, Dhindsa Y, Sim MS, Altendahl M, Tsui I. Prenatal intrauterine growth restriction and risk of retinopathy of prematurity. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-10.
139. Razak A, Faden M. Association of small for gestational age with retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2020;105(3):270-8.
140. Tin W, Milligan D, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2001;84(2):F106-F110.
141. Network SSGotEKSNNR. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(21):1959-69.
142. Group* S-RMS. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295-310.
143. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1483-e92.
144. Enomoto H, Miki A, Matsumiya W, Honda S. Evaluation of oxygen supplementation status as a risk factor associated with the development of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica*. 2015;234(3):135-8.
145. Mitsiakos G, Papageorgiou A. Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. *Hippokratia*. 2016;20(2):121.
146. Ying G-S, Quinn GE, Wade KC, Repka MX, Baumritter A, Daniel E. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(3):304-11.
147. Gebeşçe A, Uslu H, Keleş E, Yildirim A, Gürler B, Yazgan H, et al. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46(2):315-20.
148. Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SÜ. Ocular morbidities of premature children with mild or no retinopathy of prematurity. 2015.
149. Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PloS one*. 2019;14(7):e0219934.
150. Park SH, Yum HR, Kim S, Lee YC. Retinopathy of prematurity in Korean infants with birthweight greater than 1500 g. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(6):834-8.

151. Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Archives of ophthalmology*. 1993;111(5):618-20.
152. Soll R. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1998(2).
153. Podraza W, Michalczyk B, Jezierska K, Domek H, Kordek A, Łoniewska B, et al. Correlation of retinopathy of prematurity with bronchopulmonary dysplasia. *Open Medicine*. 2018;13(1):67-73.
154. Guven S, Bozdag S, Saner H, Cetinkaya M, Yazar AS, Erguven M. Early neonatal outcomes of volume guaranteed ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(4):396-401.
155. Gołabiowska-Staroszczyk S, Matysiak M, Adamowicz-Salach A, Albrecht-Stanisławska K, Sobocińska-Mirska A. Erytropoetyna—alternatywne leczenie niedokrwistości u niemowląt. *Hematologia*. 2011;2(1):71-82.
156. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity—a population-based study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1998;76(2):204-7.
157. Port AD, Chan RP, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014;252(10):1669-77.
158. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA pediatrics*. 2015;169(1):33-8.
159. Kua KP, Lee SWH. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *British journal of clinical pharmacology*. 2017;83(1):180-91.
160. Park HW, Lim G, Chung S-H, Chung S, Kim KS, Kim S-N. Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Korean medical science*. 2015;30(12):1828.
161. Porcelli PJ, Weaver Jr RG. The influence of early postnatal nutrition on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Early human development*. 2010;86(6):391-6.
162. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1317-25.
163. Isaza G, Arora S, Bal M, Chaudhary V. Incidence of retinopathy of prematurity and risk factors among premature infants at a neonatal intensive care unit in Canada. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2013;50(1):27-32.

164. Wolforth LM, Loo SW, Sood SL. Retinopathy of Prematurity and Ethnicity in Hawai 'i: A Retrospective Study (1996–2006) of Medical Records from Kapi 'olani Medical Center for Women and Children. *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health*. 2016;75(3):68.
165. Ng TR, Wong IB, Ngo CS, Niduvaje K, Ngiam XY, Sensaki S, et al. Case control study of risk factors and ophthalmological outcomes of very low birth weight infants with Type 1 retinopathy of prematurity. *Singapore medical journal*. 2020;61(8):426.
166. Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean journal of pediatrics*. 2015;58(2):52.
167. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A, et al. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2013;8(5):e64325.
168. Ying G-s, VanderVeen D, Daniel E, Quinn GE, Baumritter A. Risk score for predicting treatment-requiring retinopathy of prematurity (ROP) in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase ROP study. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2176-82.
169. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(5):622-7.
170. Can E, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Cömert S, Nuhoğlu A. Early aggressive parenteral nutrition induced high insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) levels can prevent risk of retinopathy of prematurity. *Iranian journal of pediatrics*. 2013;23(4):403.
171. Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *Journal of perinatology*. 2004;24(7):435-40.
172. Ratra D, Akhundova L, Das MK. Retinopathy of prematurity like retinopathy in full-term infants. *Oman journal of ophthalmology*. 2017;10(3):167.
173. Khalesi N, Shariat M, Fallahi M, Rostamian G. Evaluation of risk factors for retinopathy in preterm infant: a case-control study in a referral hospital in Iran. *Minerva pediatrica*. 2015;67(3):231-7.
174. Abrishami M, Maemori G-A, Boskabadi H, Yaeghobi Z, Mafi-Nejad S, Abrishami M. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in mashhad, northeast iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013;15(3):229.
175. Kao JS, Dawson JD, Murray JC, Dagle JM, Berends SK, Gillen SB, et al. Possible roles of bilirubin and breast milk in protection against retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica*. 2011;100(3):347-51.

176. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Progress in retinal and eye research*. 2012;31(1):89-119.
177. Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, Kwan AW, Morris JK, Aladangady N. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. *BMC medicine*. 2015;13(1):1-7.
178. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2001;21(1):21-6.
179. Weintraub Z, Carmi N, Elouti H, Rumelt S. The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2011;46(5):419-24.
180. Celebi ARC, Petricli IS, Hekimoglu E, Demirel N, Bas AY. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Medical science monitor: International medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:1647.
181. Gonçalves E, Nasser LS, Martelli DR, Alkmim IR, Mourão TV, Caldeira AP, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. *Sao Paulo Medical Journal*. 2014;132(2):85-91.
182. Wang X, Tang K, Chen L, Cheng S, Xu H. Association between sepsis and retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2019;9(5):e025440.
183. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad MH, Alahdab F. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(4).
184. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, Holmström G, Hård A-L, Smith LE, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity is associated with multiple infectious episodes and thrombocytopenia. *Neonatology*. 2017;111(1):79-85.
185. Jensen AK, Ying G-s, Huang J, Karp K, Quinn GE, Binenbaum G. Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2011;15(5):447-50.
186. Cakir B, Liegl R, Hellgren G, Lundgren P, Sun Y, Klevebro S, et al. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI insight*. 2018;3(19).
187. Sancak S, Toptan HH, Yildirim TG, Karatekin G, Ovali F. Thrombocytopenia as a risk factor for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2019;39(4):706-11.

188. Keşkek NŞ, Gülcan H, Yılmaz G, Akkoyun İ. Impact of Platelet Count in Retinopathy of Prematurity. *Turkish journal of ophthalmology*. 2020;50(6):351-5.
189. Blanco C, Baillargeon J, Morrison R, Gong A. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *Journal of Perinatology*. 2006;26(12):737-41.
190. Au SC, Tang S-M, Rong S-S, Chen L-J, Yam JC. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-6.
191. Lee JH, Hornik CP, Testoni D, Laughon MM, Cotten CM, Maldonado RS, et al. Insulin, Hyperglycemia, and Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely-low-birth-weight Infants. *American journal of perinatology*. 2016;33(4):393.
192. Nicolaeva GV, Sidorenko EI, Iosifovna AL. Influence of the blood glucose level on the development of retinopathy of prematurity in extremely premature children. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2015;78(4):232-5.
193. Anuk-İnce D, Gülcan H, Hanta D, Ecevit A, Akkoyun İ, Kurt A, et al. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr*. 2013;55(3):304-8.
194. Brusseau R, McCann ME. Anaesthesia for urgent and emergency surgery. *Early human development*. 2010;86(11):703-14.
195. Nakagawa M, Nishizaki N, Endo A, Someya T, Saito Y, Mizutani A, et al. Impaired nephrogenesis in neonatal rats with oxygen-induced retinopathy. *Pediatrics International*. 2017;59(6):704-10.
196. Kim Y-J, Lee JA, Oh S, Choi CW, Kim E-K, Kim H-S, et al. Risk factors for late-onset hyponatremia and its influence on neonatal outcomes in preterm infants. *Journal of Korean medical science*. 2015;30(4):456.
197. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(sup1):15-6.
198. Thomas K, Shah P, Canning R, Harrison A, Lee S, Dow K. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 2015;8(3):207-14.
199. Aydemir O, Sarikabadayi Y, Aydemir C, Tunay Z, Tok L, Erdevi O, et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye*. 2011;25(6):725-9.

200. Fortes Filho JB, Costa MC, Eckert GU, Santos PG, Silveira RC, Procianoy RS. Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(3):372-6.
201. González Viejo I, Ferrer Novella C, Pueyo Royo V, García Martín E, Rite Gracia S, Caballero Pérez V, et al. ¿ Es la persistencia de ductus arterioso un factor de riesgo para la retinopatía del prematuro? *An pediater(2003, Ed impr)*. 2011:25-30.
202. Terrin G, Di Chiara M, Boscarino G, Metrangolo V, Faccioli F, Onestà E, et al. Morbidity associated with patent ductus arteriosus in preterm newborns: a retrospective case-control study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47(1):1-8.
203. Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, Yoon G, Chorne N, Ewig A, et al. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(2):183-9.
204. Mitchell AJ, Green A, Jeffs DA, Roberson PK. Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2011;11(4):291.
205. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007;119(6):1165-74.
206. Chen M, Çitil A, McCabe F, Leicht KM, Fiascone J, Dammann CE, et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2011;99(2):125-32.
207. Osborn DA, Paradisis M, Evans NJ. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(1).
208. Hussein MA, Coats DK, Khan H, Paysse EA, Steinkuller PG, Kong L, et al. Evaluating the association of autonomic drug use to the development and severity of retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2014;18(4):332-7.
209. Mizoguchi MB, Chu TG, Murphy FM, Willits N, Morse LS. Dopamine use is an indicator for the development of threshold retinopathy of prematurity. *British journal of ophthalmology*. 1999;83(4):425-8.
210. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, Mostert M, Farina D, Gomirato G. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *Journal of perinatology*. 2006;26(1):23-30.

211. Wani VB, Kumar N, Sabti K, Raizada S, Rashwan N, Shukkur MM, et al. Results of screening for retinopathy of prematurity in a large nursery in Kuwait: Incidence and risk factors. *Indian journal of ophthalmology*. 2010;58(3):204.
212. Wong J, Dow K, Shah PS, Andrews W, Lee S. Percutaneously placed central venous catheter-related sepsis in Canadian neonatal intensive care units. *American journal of perinatology*. 2012;29(08):629-34.
213. Huang J, Tang Y, Zhu T, Li Y, Chun H, Qu Y, et al. Cumulative evidence for association of sepsis and retinopathy of prematurity. *Medicine*. 2019;98(42).
214. Senthil MP, Salowi MA, Bujang MA, Kueh A, Siew CM, Sumugam K, et al. Risk factors and prediction models for retinopathy of prematurity. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2015;22(5):57.
215. Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MM. *Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia*. SLACK Incorporated Thorofare, NJ; 1990.
216. Mutlu FM, Sarici SU. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *International journal of ophthalmology*. 2013;6(2):228.
217. Milani AE, Niyousha MR, Kiavar A, Sakha H, Fard AM, Abdollahi Z. Can 5-minute Apgar score be considered as an additional independent risk factor for screening of retinopathy of prematurity? *Journal of Research in Clinical Medicine*. 2020;8(1):4-.
218. Ju R-H, Zhang J-Q, Ke X-Y, Lu X-H, Liang L-F, Wang W-J. Spontaneous regression of retinopathy of prematurity: incidence and predictive factors. *International journal of ophthalmology*. 2013;6(4):475.
219. Ranjan A, Pandey J, Mapwal JS, Khan P. Low APGAR Score as a Risk Factor for Retinopathy of Prematurity. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2019;8(50):3772-5.
220. Satar M, Narlı N, Soylu M, Özcan A. Prematüre retinopatisi ve risk faktörleri. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1998;23(1):29-34.
221. Altan T, Ovalı F, Eser İ, Uysal S, Acar N, Atay E. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde taranan bebeklerde prematürite retinopatisi sıklığı ve ilişkili faktörler. *Ret-Vit*. 2008;16:269-72.
222. Group CfRoPC. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Pediatrics*. 1988;81(5):697-706.
223. Vartanian RJ, Besirli CG, Barks JD, Andrews CA, Musch DC. Trends in the screening and treatment of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2017;139(1).

224. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RVP. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28(3):S19-S25.
225. Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic research*. 2015;53(1):15-20.
226. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(11):1327-33.
227. Bashinsky AL. Retinopathy of prematurity. *North Carolina medical journal*. 2017;78(2):124-8.
228. Nazari H, Modarres M, Parvaresh MM, Falavarjani KG. Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2010;248(12):1713-8.
229. Autrata R, Senková K, Holousová M, Krejčířová I, Dolezel Z, Borek I. Effects of intravitreal pegaptanib or bevacizumab and laser in treatment of threshold retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II--four years results. *Ceska a slovenska oftalmologie: casopis Ceske oftalmologicke spolecnosti a Slovenske oftalmologicke spolecnosti*. 2012;68(1):29-36.
230. Chawla D, Darlow BA. Anti-vascular endothelial growth factor preparations in the treatment of retinopathy of prematurity: balancing risks and benefits. *Indian Pediatr*. 2016;53(suppl 2):S129-36.