



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YENİDOĞAN  
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ  
İÇİN TARANAN BEBEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Firangiz MEHRALİZE

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ömer ERDEVE

ANKARA  
2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YENİDOĞAN  
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ  
İÇİN TARANAN BEBEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Firangiz MEHRALİZE

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ömer ERDEVE

ANKARA  
2023

**Ankara Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Prematüre Retinopatisi İçin Taranan Bebeklerin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.09.2022 tarihinde İ08-518-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı:** Firangiz MEHRALİZADE

**Tarih:**

**İmza:**

# ÖZGÜNLÜK RAPORU

FIRANGIZ MEHRALIZADE.docx

ORIGINALITY REPORT

|                  |                  |              |                |
|------------------|------------------|--------------|----------------|
| <b>14%</b>       | <b>14%</b>       | <b>5%</b>    | <b>2%</b>      |
| SIMILARITY INDEX | INTERNET SOURCES | PUBLICATIONS | STUDENT PAPERS |



## Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

|                    |  |
|--------------------|--|
| Submission author: | Assignment title:M6: Summative Assignment 1 Submi... |
| Submission title:  | FIRANGIZ MEHRALIZADE.docx                            |
| File name:         | FIRANGIZ_MEHRALIZADE.docx                            |
| File size:         | 1.2M   |
| Page count:        | 104  |
| Word count:        | 21,186   |
| Character count:   | 132,767  |
| Submission date:   | 26-Sep-2023 03:36PM (UTC+0100)                       |
| Submission ID:     | 212873015  |

## KABUL ONAY SAYFASI

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN    |                                 |
|-----------------------------|---------------------------------|
| Adı, Soyadı                 | : Dr. Firangiz MEHRALİZADA      |
| Anabilim/Bilim Dalı         | : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları |
| Tez Danışmanı               | : Prof. Dr. Ömer ERDEVE         |
| Sınav tarihi:<br>06/10/2023 |                                 |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER  |  |
|--|--|
| Tezin Başlığı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Prematüre Retinopatisi ile Taranan Bebeklerin Değerlendirilmesi. |  |
| Tezin Niteliği:  | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:   | <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

| III. KARAR  |  |
|---|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne  |  |
| <input type="checkbox"/> Reddine  |  |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |  |

| IV. AÇIKLAMALAR   |  |
|---|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız |  |

**Jüri Başkanı**  
Unvanı, Adı, Soyadı  
Prof. Dr. Ömer ERDEVE

**Jüri Üyesi**  
Unvanı, Adı, Soyadı  
Prof. Dr. Begüm ATASAY

**Jüri Üyesi**  
Unvanı, Adı, Soyadı  
Doç. Dr. Emel OKULU

## ÖNSÖZ

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli hocam Prof. Dr. Ömer ERDEVE'ye danışmanlığı için çok teşekkür ediyorum.

Araştırma görevlisi olarak devam ettiğim Ankara Üniversitesi'nde, bilimsel donanım, mesleki beceri ve tıbbi etik açısından kazandırdıkları değerler için başta çok değerli Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri olmak üzere tüm fakülte öğretim üyelerine ayrı ayrı sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Asistanlık döneminde kendilerini tanımaktan mutlu olduğum, beraber uyum içinde çalıştığımız bütün asistan arkadaşlarıma;

Büyük fedakarlıklar ile eğitim hayatımı destekleyen, bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük emek sahibi olan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim annem ve babama;

Ve tez sürecimde sevgi ve desteği ile her zaman yanımda olan canım arkadaşım Afag Huseynova;

Sonsuz teşekkür, sevgi ve minnetle...

Dr. Firangiz MEHRALİZADE

# İÇİNDEKİLER

|  |           |
|--|-----------|
| Etik Beyan   | i         |
| Özgünlük Raporu  | ii        |
| Kabul Onay Sayfası   | iii       |
| Önsöz  | iv        |
| İçindekiler  | v         |
| Simgeler ve Kısaltmalar                                      | viii      |
| Şekiller Dizini  | ix        |
| Tablolar Dizini  | x         |
| <b>1. ÖZET</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2. ABSTRACT</b>   | <b>3</b>  |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                      | <b>5</b>  |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b>                                     | <b>7</b>  |
| <b>4.1. Tarihçe</b>  | <b>7</b>  |
| <b>4.2. Epidemiyoloji</b>                                    | <b>8</b>  |
| <b>4.3. Patogenez</b>  | <b>11</b> |
| <b>4.3.1. Patolojik Retina Gelişimi</b>                      | <b>11</b> |
| <b>4.3.1.1. Faz I</b>  | <b>12</b> |
| <b>4.3.1.2. Faz II</b>                                       | <b>12</b> |
| <b>4.3.2. Patogeneizde Etkili Mediatorler</b>                | <b>13</b> |
| <b>4.3.2.1. Oksijenden Bağımsız Faktörler</b>                | <b>13</b> |
| <b>4.3.2.2. Oksijene Bağımlı Faktörler</b>                   | <b>15</b> |
| <b>4.4. Risk Faktörleri</b>                                  | <b>17</b> |
| <b>4.4.1. Prematüre: Gestasyon haftası ve Doğum Ağırlığı</b> | <b>18</b> |
| <b>4.4.2. Oksijen Etkisi</b>                                 | <b>18</b> |
| <b>4.4.3. Hipo-Hiperkarbi</b>                                | <b>20</b> |
| <b>4.4.4. Periventriküler-İntraventriküler Kanama (IVK)</b>  | <b>20</b> |
| <b>4.4.5. Anemi, Transfüzyon ve Eritropoietin (EPO)</b>      | <b>21</b> |
| <b>4.4.6. RDS ve Sürfaktan tedavisi</b>                      | <b>21</b> |
| <b>4.4.7. Genetik Faktörler ve Cinsiyet</b>                  | <b>21</b> |
| <b>4.4.8. Diğer Risk Faktörleri ve Gelecekteki Yaklaşım</b>  | <b>22</b> |
| <b>4.5. Sınıflandırma</b>                                    | <b>23</b> |
| <b>4.6. Tarama ve Tamı</b>                                   | <b>26</b> |

|   |    |
|---|----|
| 4.6.1. ROP Taramasında Gelecekteki Eğilimler                                  | 29 |
| 4.7. İzlem  | 32 |
| 4.8. Tedavi   | 32 |
| 4.8.1. Kriyoterapi  | 33 |
| 4.8.2. Lazer Fotokoagülasyon  | 33 |
| 4.8.3. Anti-VEGF Tedaviler  | 34 |
| 4.8.4. Cerrahi Tedavi   | 35 |
| 4.8.5. Tedavi Sonrası Takip   | 36 |
| 4.9. Prognoz  | 36 |
| 5. GEREÇ ve YÖNTEM  | 38 |
| 5.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri                            | 38 |
| 5.2. Verilerin Kaydedilmesi   | 38 |
| 5.3. ROP Özellikleri  | 38 |
| 5.3.1. Tarama   | 38 |
| 5.3.2. Muayene  | 39 |
| 5.3.3. Hasta Takibi, Tedavi Endikasyonu ve Tedavi Seçimi                      | 39 |
| 5.4. Değişkenlerle İlgili Tanımlamalar  | 40 |
| 5.5. İstatistiksel Analiz   | 41 |
| 6. BULGULAR   | 42 |
| 6.1. Demografik Özellikler  | 42 |
| 6.2. Antropometrik Ölçümler   | 46 |
| 6.3. ROP Değerlendirilmesi  | 46 |
| 6.4. Grup 1 ve Grup 2 Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması             | 47 |
| 6.4.1. Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması                              | 47 |
| 6.4.2. Prenatal Özelliklerin Karşılaştırılması                                | 49 |
| 6.4.3. Çalışma Gruplarının Natal Özellikleri                                  | 49 |
| 6.4.4. Çalışma Gruplarının Postnatal Özellikleri                              | 50 |
| 6.5. Alt Grup İstatistiksel Analizleri  | 52 |
| 6.5.1. Grup 2a ve Grup 2b'deki Olguların Demografik Özellikleri               | 53 |
| 6.5.2. Grup 2a ve Grup 2b'deki Hastaların Prenatal Özellikleri                | 54 |
| 6.5.3. Grup 2a ve Grup 2b'deki Hastaların Natal Özellikleri                   | 55 |
| 6.5.4. Grup 2a ve Grup 2b Hastaların Postnatal Özellikleri                    | 55 |
| 6.6. Subgrup Olarak <32 Hafta Bebeklerin ROP Özelliklerinin Değerlendirilmesi | 56 |
| 6.6.1. Grup S1 ve Grup S2'deki Olguların Demografik Özellikleri               | 57 |
| 6.6.2. Grup S1 ve Grup S2 Hastaların Prenatal Özellikleri                     | 58 |

|   |    |
|---|----|
| 6.6.3. Grup S1 ve Grup S2 Hastaların Natal Özellikleri                        | 58 |
| 6.6.4. Grup S1 ve Grup S2 Hastaların Postnatal Özellikleri                    | 59 |
| 6.7. <32 Hafta Bebeklerin ROP Tedavi Özelliklerinin Değerlendirilmesi         | 60 |
| 6.7.1. Grup S2a ve Grup S2b'deki Hastaların Prenatal Özellikleri              | 60 |
| 6.7.2. Grup S2a ve Grup S2b'deki Hastaların Natal Özellikleri                 | 61 |
| 6.7.3. Grup S2a ve Grup S2b'deki Hastaların Postnatal Özellikleri             | 62 |
| 6.8. <32 Hafta ve 32-34 Hafta ROP Gelişen Bebeklerin Özellikleri              | 63 |
| 6.8.1. <32 Hafta ve 32-34 Hafta ROP saptanan bebeklerin Prenatal Özellikleri  | 63 |
| 6.8.2. <32 Hafta ve 32-34 Hafta ROP saptanan bebeklerin Natal Özellikleri     | 64 |
| 6.8.3. <32 Hafta ve 32-34 Hafta ROP saptanan bebeklerin Postnatal Özellikleri | 64 |
| 6.9. 32-34 Hafta Hastaların Özelliklerinin Değerlendirilmesi                  | 65 |
| 6.9.1. 32-34 Hafta Hastaların Prenatal Özellikleri                            | 65 |
| 6.9.2. 32-34 Hafta Hastaların Natal Özellikleri                               | 66 |
| 6.9.3. 32-34 Hafta Hastaların Postnatal Özellikleri                           | 66 |
| 6.10. Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri                            | 69 |
| 6.10.1. Tüm Hastaların Lojistik Regresyon Analizi                             | 69 |
| 6.10.2. <32 hafta Hastaların Lojistik Regresyon Analizi                       | 69 |
| 7. TARTIŞMA   | 71 |
| 8. SONUÇ ve ÖNERİLER  | 80 |
| 9. KAYNAKLAR  | 82 |
| 10. EKLER   | 98 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>A-ROP</b>    | : Agresif Prematüre Retinopatisi (Agresive Retinopathy of Prematurity)                            |
| <b>BH</b>       | : Büyüme hormonu  |
| <b>CARE-ROP</b> | : Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity |
| <b>ROP</b>      | : Prematüre Retinopatisi (Retinopathy of Prematurity)   |
| <b>ÇDDA</b>     | : Çok Düşük Doğum Ağırlıklı   |
| <b>DA</b>       | : Doğum Ağırlığı  |
| <b>DDA</b>      | : Düşük Doğum Ağırlıklı   |
| <b>ETROP</b>    | : Prematüre Retinopatisinin Erken Tedavisi (Early Treatment of Retinopathy of Prematurity)        |
| <b>CRYO-ROP</b> | : Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity  |
| <b>GH</b>       | : Gebelik Haftası   |
| <b>İKK</b>      | : İntrakraniyal Kanama  |
| <b>NEK</b>      | : Nekrotizan Enterokolit  |
| <b>PDA</b>      | : Patent Duktus Arteriozus  |
| <b>RDS</b>      | : Respiratuar Distres Sendromu  |
| <b>RLF</b>      | : Retrolental Fibroplazi  |
| <b>TND</b>      | : Türk Neonatoloji Derneği  |
| <b>TPN</b>      | : Total Parenteral Nutrisyon  |
| <b>YYBÜ</b>     | : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi   |
| <b>VEGF</b>     | : Vascular endothelial grow factor  |
| <b>TNF</b>      | : Tumor necrosis factor   |
| <b>İL</b>       | : İnterleukin   |
| <b>HIF-1</b>    | : Hypoxia-inducible factor 1  |
| <b>EPO:</b>     | : Erythropoietin  |
| <b>IGF-1</b>    | : İnsulin like factor-1   |
| <b>PAF</b>      | : Platelet-activating factor  |
| <b>TxA2</b>     | : Thromboxane A2  |
| <b>WINROP</b>   | : Weight, Insulin-like growth factor 1, Neonatal Retinopathy of Prematurity                       |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Şekil 4.1.</b> Prematür retinopatisinin patogenetik fazları: Perinatal enfeksiyon ve inflamasyonlar immatür retinayı retinopatiye duyarlı hale getirir. .... | 11 |
| <b>Şekil 4.2.</b> Prematüre retinopatisinin patogenezi. ROP: Prematüre retinopatisi; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü; NV:Neovaskülarizasyon .....      | 13 |
| <b>Şekil 4.3.</b> Prematüre retinopatisi yerleşim durumu .....  | 26 |
| <b>Şekil 6.1.</b> Çalışmanın Akış Şeması.....   | 42 |
| <b>Şekil 6.2.</b> Taranan hastaların prematüre retinopatisi açısından dağılımları.....  | 46 |
| <b>Şekil 6.3.</b> Prematüre retinopatisi tanısı alan hastalarının tedavi ihtiyacı dağılımı.....   | 52 |
| <b>Şekil 7.1.</b> Dönemsel karşılaştırma, Evre $\geq$ 3 ROP .....   | 78 |
| <b>Şekil 7.2.</b> ABD, İngiltere ve TR-ROP tarama kriterlerinin çalışmamıza uygulanabilirliği. ...  | 79 |

## TABLULAR DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 4.1.</b> Son 10 yılda yayınlanan ROP'un popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmaları (9).....              | 10 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Uluslararası prematüre retinopatisi sınıflandırmasının temel bileşenlerinin özeti, ICROP 3 ..... | 25 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Ülkelere göre ROP tarama programları. ....   | 27 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Gebelik yaşına göre ilk prematüre retinopatisi muayenesi zamanı (7) .....                        | 28 |
| <b>Tablo 6.1.</b> Prenatal özellikler .....  | 43 |
| <b>Tablo 6.2.</b> Natal özellikler (1).....  | 43 |
| <b>Tablo 6.3.</b> Natal özellikler (2).....  | 44 |
| <b>Tablo 6.4.</b> Postnatal özellikler (1).....  | 44 |
| <b>Tablo 6.5.</b> Postnatal özellikler (2).....  | 45 |
| <b>Tablo 6.6.</b> Postnatal özellikler (3).....  | 45 |
| <b>Tablo 6.7.</b> Doğum ağırlığına göre hastaların dağılımı .....  | 45 |
| <b>Tablo 6.8.</b> Gebelik haftasına göre hastaların dağılımı .....   | 46 |
| <b>Tablo 6.9.</b> Doğum antropometrik ölçümleri.....   | 46 |
| <b>Tablo 6.10.</b> Prematüre retinopatisi olan hastaların evre ve zon olarak dağılımları .....                     | 47 |
| <b>Tablo 6.11.</b> Grup 1 ve Grup 2 hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....                  | 47 |
| <b>Tablo 6.12.</b> Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre grup 1 ve grup 2 hastaların dağılımı .....           | 48 |
| <b>Tablo 6.13.</b> Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre grup 1 ve grup 2 hastaların dağılımı .....           | 48 |
| <b>Tablo 6.14.</b> Grup 1 ve grup 2 olguların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması .....                      | 49 |
| <b>Tablo 6.15.</b> Grup 1 ve grup 2 olguların natal özelliklerinin karşılaştırılması (1).....                      | 50 |
| <b>Tablo 6.16.</b> Grup 1 ve grup 2 olguların natal özelliklerinin karşılaştırılması (2).....                      | 50 |
| <b>Tablo 6.17.</b> Grup 1 ve grup 2 hastaların solunum sistemi bulguları ve ROP ilişkisi (1).....                  | 50 |
| <b>Tablo 6.18.</b> Grup 1 ve grup 2 hastaların solunum desteği oranları (2).....                                   | 51 |
| <b>Tablo 6.19.</b> Grup 1 ve grup 2 hastaların diğer sistem bulgularının karşılaştırılması .....                   | 52 |
| <b>Tablo 6.20.</b> Grup 2a ve grup 2b hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....                | 53 |
| <b>Tablo 6.21.</b> Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre grup 2a ve 2b hastaların dağılımı (1).....           | 53 |
| <b>Tablo 6.22.</b> Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre grup 2a ve 2b hastaların dağılımı (2).....           | 54 |
| <b>Tablo 6.23.</b> Grup 2a ve grup 2b hastaların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması. ....                   | 54 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 6.24.</b> Grup 2a ve grup 2b hastaların natal özelliklerinin karşılaştırılması (1).....                          | 55 |
| <b>Tablo 6.25.</b> Grup 2a ve grup 2b hastaların natal özelliklerinin karşılaştırılması (2).....                          | 55 |
| <b>Tablo 6.26.</b> Grup 2a ve grup 2b solunum sistemi bulgularının karşılaştırılması.....                                 | 56 |
| <b>Tablo 6.27.</b> Grup 2a ve grup 2b diğer sistem bulgularının karşılaştırılması .....                                   | 56 |
| <b>Tablo 6.28.</b> ..... <32 hafta hastaların demografik bulgularının Grup S1 ve S2 arasında karşılaştırılması .....      | 57 |
| <b>Tablo 6.29.</b> Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre grup S1 ve grup S2 hastaların dağılımı.....                 | 57 |
| <b>Tablo 6.30.</b> Grup S1 ve grup S2 hastaların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması.....                           | 58 |
| <b>Tablo 6.31.</b> Grup S1 ve grup S2 hastalarının natal özelliklerinin karşılaştırılması (1) .....                       | 58 |
| <b>Tablo 6.32.</b> Grup S1 ve grup S2 hastalarının natal özelliklerinin karşılaştırılması (2) .....                       | 59 |
| <b>Tablo 6.33.</b> Grup S1 ve S2 hastaların solunum sistemi bulguları ve ROP ilişkisi (1) .....                           | 59 |
| <b>Tablo 6.34.</b> Grup S1 ve S2 hastaların solunum desteği açısından karşılaştırılmaları (2).....                        | 59 |
| <b>Tablo 6.35.</b> Grup S1 ve S2 hastaların diğer sistem bulgularının karşılaştırılması .....                             | 60 |
| <b>Tablo 6.36.</b> Grup S2a ve grup S2b hastaların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması .....                        | 61 |
| <b>Tablo 6.37.</b> Grup S2a ve grup S2b hastaların natal özelliklerinin karşılaştırılması .....                           | 61 |
| <b>Tablo 6.38.</b> Grup S2a ve grup S2b solunum sistemi bulgularının karşılaştırılması .....                              | 62 |
| <b>Tablo 6.39.</b> Grup S2a ve grup S2b diğer sistem bulgularının karşılaştırılması (1) .....                             | 62 |
| <b>Tablo 6.40.</b> Grup S2a ve grup S2b diğer sistemi bulgularının karşılaştırılması (2).....                             | 63 |
| <b>Tablo 6.41.</b> <32 hafta ve 32-34 hafta bebeklerin ROP özelliklerinin karşılaştırılması .....                         | 63 |
| <b>Tablo 6.42.</b> ..... <32 haftave 32-34 hafta olan ROP hastalarının prenatal özelliklerinin karşılaştırılması .....    | 63 |
| <b>Tablo 6.43.</b> <32 hafta ve 32-34 hafta olan ROP hastalarının natal özelliklerinin karşılaştırılması .....            | 64 |
| <b>Tablo 6.44.</b> ..... <32 hafta ve 32-34 hafta olan ROP hastalarının postnatal özelliklerinin karşılaştırılması .....  | 64 |
| <b>Tablo 6.45.</b> ..... <32 hafta ve 32-34 hafta olan ROP hastalarının diğer sistem bulgularının karşılaştırılması ..... | 65 |
| <b>Tablo 6.46.</b> 32-34 hafta hastaların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması .....                                 | 66 |
| <b>Tablo 6.47.</b> 32-34 hafta hastaların natal özelliklerinin karşılaştırılması .....                                    | 66 |
| <b>Tablo 6.48.</b> 32-34 hafta hastaların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması (1).....                             | 67 |
| <b>Tablo 6.49.</b> 32-34 hafta hastaların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması.....                                 | 67 |
| <b>Tablo 6.50.</b> 32-34 hafta ROP olan hastaların klinik özellikleri .....   | 67 |
| <b>Tablo 6.51.</b> ROP gelişmesine etkili risk faktörleri için çok değişkenli lojistik regresyon analizi (1).....         | 69 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 6.52.</b> ROP gelişmesine etkili risk faktörleri için çok değişkenli lojistik regresyon analizi (2)..... | 70 |
| <b>Tablo 7.1.</b> Ülkemizdeki farklı merkezlerin ve çalışmamızın ROP ve ileri evre ROP sıklık verileri .....      | 78 |



## 1. ÖZET

**Amaç:** Prematüre retinopatisi (ROP) prematüre bebekleri etkileyen retinal vazoproliferatif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışma ünitemizde yatan  $\leq 32-34$  hafta olan prematüre bebeklerde retinopati tarama gereksinimi araştırmayı, elde ettiğimiz sonuçları belirlenmiş tarama rehberleri ile karşılaştırmayı ve tarama programının muhtemel riskini değerlendirmek amacıyla yapıldı. İkincil olarak ise taranan bebeklerde tedavi gerektiren ROP görülme oranını saptamak, bu oranın doğum haftası ve doğum ağırlığıyla ilişkisini incelemek ve uygun tarama kriterlerini belirlemek hedeflendi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif, tek merkezli araştırma olarak tasarlandı. 2017-2021 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen,  $\leq 32-34$  haftanın altında ve ROP taraması yapılmış 425 bebeğin dosyaları incelenerek risk faktörleri ve ROP muayene sonuçları kaydedildi. Hastalar ROP gelişip gelişmemesine göre gruplandırıldı. Bu gruplarda, hastaların ROP ile ilişkili olabilecek faktörleri prenatal, natal, postnatal evreye ait olacak şekilde değerlendirildi. İlişkili çıkan faktörlere çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 425 hastanın %42'si kız, %58'i erkek olup ortalama gestasyon haftası (GH)  $30,71 \pm 2,54$  hafta, ortalama doğum ağırlığı (DA)  $1550 \pm 550$  g olarak bulundu.

Çalışmamızda 90 bebekte (%21,2) her hangi bir evre ROP saptanırken 335 bebekte (%78,8) ise ROP görülmedi. ROP saptanan bebeklerin ortalama GH'sı  $28,3 \pm 2,4$  hafta, ortalama DA'ı  $1133 \pm 382$  g olarak bulundu. ROP gelişen 90 hastanın %90'ı 32 haftanın altında iken %10 hastanın 32-34 hafta arasında olduğu saptandı. ROP gelişen 90 hastanın 77'si (%85,5) 1500 gramdan az, 13'ü (%14,5) 1500 gramdan fazla doğum ağırlığına sahipti.  $\leq 34$  hafta altı hastalarda ROP olan grupla ROP olmayan grup karşılaştırıldığında DA, GH, doğum boyu ve baş çevresi ve APGAR skoru ROP olan grupta daha düşük bulundu ( $p < 0,001$ ). Oksijen tedavisi, mekanik ventilasyon (MV) desteği, total parenteral beslenme (TPN) ihtiyacı ve süresi, nekrotizan enterokolit (NEK), hastanede kalım süresinde uzama, kan transfüzyonu, respiratuvar distres sendromu (RDS), intrakraniyal kanama (İKK), patent duktus arteriozus (PDA), inotrop ihtiyacı, surfaktan uygulaması, sepsis öyküsü ROP gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde DA (OR=7,291), PDA (OR=2,619), invaziv MV (OR=3,891) ROP için etkili bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

ROP saptanan 90 hastanın 80'inde (%88,9) tedavisiz izlemele spontan regresyon görülürken, 10'unda (%11,1) tedavi endikasyonu olan ROP saptandı. ROP saptanan hastaların tamamına lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanırken, bir hastaya ek olarak vitrektomi tedavisi uygulanmıştı. Tedavi edilen bebeklerin ortalama GH'sı  $25,50 \pm 1,89$  hafta (23,1-29,0 hafta) ve ortalama DA'ı  $747 \pm 158$  g (dağılım 525-1080 g) idi. Ciddi ROP gelişip tedavi alan hastaların biri hariç (1080 g) diğerlerinin tamamı  $<1000$  g DA'na sahipti. Tedavi gerektiren ROP hastalarının tamamı ise  $<30$  gestasyon haftasına sahipti. En büyük lazer fotokoagulasyon olan hastanın doğum haftası 29 hafta ve doğum ağırlığı 1080 g idi. ROP saptanan en büyük hasta ise 2170 g ve 33+3 hafta idi. 32-34 hafta arası ve  $\geq 1500$  g üstü ciddi ROP hastası yoktu, ancak 9 (%4.9) hastada tarama ile her hangi bir evre ROP saptanmıştı.

$<32$  haftanın altında ROP gelişen grupla, 32 hafta ve üzeri ROP gelişen grup karşılaştırıldığında 32 haftanın altında ROP gelişen grupta 1 ve 5. dk APGAR skoru daha düşük, hastanede yatış süresi daha uzun, MV oranı daha fazla idi ( $p < 0.001$ ).  $>32$  hafta ve üzeri ROP gelişen grupla, ROP olmayan grup karşılaştırıldığında  $>32$  hafta ve üzerinde hastalar için koryoamniyonit, annede preeklamsi, PDA ve İKK ROP gelişimi ile ilişkili bulundu.  $\leq 32$  hafta hastaların çok değişkenli lojistik regresyon analizinde DA (OR=7,727), erken membran rüptürü (EMR) (OR=6,039), invaziv MV (OR=7,757) ROP için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

**Tartışma ve Sonuç:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım ünitemizde son 5 yıl içinde (2017-2021) ROP insidansı ve tedavi gerektiren ROP oranı daha önceki yıllara göre daha düşük olarak gözlemlendi. Çalışmamızda tedavi gerektiren hastalar daha küçük gestasyon haftası ( $<30$  hafta) ve doğum ağırlığına ( $<1250$  g) sahip olsalar da kısıtlı tarama kriterlerinin uygulanması  $>32$  hafta her hangi evre ROP gelişen hastaları kaçıyordu. Bu sonuçlara göre TR-ROP tarama rehberinin kılavuzunda gösterildiği gibi 34 haftalık GH ve ya 1700 g DA'dan küçük bebeklerin taranması her hangi bir evre ROP hastasını kaçırmazken, ciddi ROP açısından ünitemizde ek bir kazanım sağlamamaktadır. Daha büyük prematüre bebeklerde ROP taranırken; PDA, EMR ve invaziv MV varlığı dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre retinopatisi, tarama kriterleri, doğum ağırlığı, doğum haftası

## 2. ABSTRACT

**Objective:** Retinopathy of prematurity (ROP) is defined as a retinal vasoproliferative disease that affects premature infants. This study was conducted to investigate the need for retinopathy screening in premature infants aged  $\leq 32$ -34 weeks in our unit, to compare the results with the determined screening guidelines and to evaluate the possible risk of the screening program. Secondly, it was aimed to determine the incidence of ROP requiring treatment in screened infants, to examine the relationship of this rate with birth week and birth weight, and to determine the appropriate screening criteria.

**Materials and Methods:** Our study was designed as a retrospective single-center study. The files of 425 infants who were under  $\leq 32$ -34 weeks of age and who were screened for ROP between 2017 and 2021 in Ankara University Faculty of Medicine Neonatal Intensive Care Unit were evaluated, and ROP examination results with risk factors were recorded. Patients were grouped according to whether they developed ROP or not. The factors that may be associated with ROP were evaluated between groups as belonging to the prenatal, natal, postnatal stage. Multivariate logistic regression analysis was performed for the associated factors.

**Results:** Of the 425 patients included in the study, 42% were female and 58% were male, with a mean gestational week (GH) of  $30.71 \pm 2.54$  weeks and a mean birth weight (BW) of  $1550 \pm 550$  g. ROP of any stage was detected in 90 infants (21.2%) and ROP was not observed in 335 infants (78.8%). The mean GH of the infants with ROP was  $28.3 \pm 2.4$  weeks and the mean DA was  $1133 \pm 382$  g. Of the 90 patients who developed ROP, 90% was under 32 weeks and 10% was between 32 and 34 weeks. Of the 90 patients who developed ROP, 77 (85.5%) had a BW of less than 1500 g and 13 (14.5%) had a BW of more than 1500 g. In patients under 34 weeks of age, when the group with ROP was compared with the group without ROP; BW, GH, birth height and head circumference and APGAR scores were lower in the group with ROP ( $p < 0.001$ ). Oxygen therapy, mechanical ventilation (MV) support, total parenteral nutrition (TPN) need and duration, necrotizing enterocolitis (NEC), prolongation of hospital stay, blood transfusion, respiratory distress syndrome (RDS), intracranial hemorrhage (ICC), patent ductus arteriosus (PDA), inotrope requirement, surfactant administration, sepsis history were statistically significant in patients who developed ROP ( $p < 0.001$ ). In multivariate logistic regression analysis, BW (OR=7.291), PDA (OR=2.619), invasive MV (OR=3.891) were identified as effective independent risk factors for ROP. Of the 90 patients with ROP, 80 (88.9%) had spontaneous regression without any treatment requirement, while 10 (11.1%) had ROP, which was an indication for treatment. All patients with ROP underwent laser

photocoagulation therapy, while one patient underwent vitrectomy in addition. The mean GH of the treated infants was  $25.50 \pm 1.89$  weeks (23.1-29.0 weeks) and the mean BW was  $747 \pm 158$  g (range 525-1080 g). All except one (BW of 1080 g) of the patients who developed severe ROP and received treatment had  $< 1000$  g BW. All of the ROP patients requiring treatment had  $< 30$  GW. The patient with the largest laser photocoagulation had a delivery week of 29 5/7 weeks and a BW of 1080 g. The oldest patient with ROP was 2170 g with 33 3/7 weeks. There were no serious ROP patients between 32-34 weeks and above  $\geq 1500$  g, but 9 (4.9%) patients had any stage ROP by screening. When the group with ROP developed below 32 weeks and the group with ROP developed over 32 weeks were compared, the group with ROP below 32 weeks had lower APGAR scores of 1 and 5 min, longer hospital stay, and higher MV rate ( $p < 0.001$ ). When the group that developed ROP at 32 weeks or more were compared with the ones that did not develop ROP; chorioamnionitis, maternal preeclampsia, PDA and ICC were defined as risk factors. In multivariate logistics regression analysis of patients below 32 weeks; BW (OR=7.727), early membrane rupture (EMR) (OR=6,039), invasive MV (OR=7,757) were identified as independent risk factors for ROP.

**Discussion and Conclusion:** In the last 5 years (2017-2021), the incidence of ROP and the rate of ROP requiring treatment in our Neonatal Intensive Care Unit of Ankara University Faculty of Medicine were observed to be lower than in previous years. In our study, although patients requiring treatment had a smaller GW ( $< 30$  weeks) and BW ( $< 1250$  g), applying restricted screening criteria below 32 weeks missed patients who developed ROP at any stage. According to these results, screening of infants younger than 34 weeks of GH or 1700 g BW, as shown in the guideline of the TR-ROP screening guideline, does not miss any stage ROP patients, but does not provide any additional gain in our unit in terms of severe ROP. When screening for ROP in older premature babies, presences of PDA, EMR and invasive MV should be considered as risk factors.

**Key Words:** Retinopathy of prematurity, screening criteria, birth weight, gestational week.

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre retinopatisi (ROP), retinal damarların anormal proliferasyonu ile karakterize ve çocukluk çağı körlüğünün en sık nedenlerinden biri olan fizyopatolojik bir durumdur. Dünya çapında yılda yaklaşık 32.300 bebeğe ROP nedeniyle geri dönüşümsüz görme bozukluğu teşhisi konmakta ve bunların yaklaşık 20.000'i kör veya ciddi görme engelli hale gelmektedir. Yenidoğan bakımındaki önemli ilerlemelere rağmen, prematüre bebeklerin hayatta kalma oranı arttıkça dünya çapında ROP'lu bebek sayısı artmaktadır. Son birkaç on yılda ROP'un patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili araştırmalarda çok ilerleme kaydedilmiş olsa da, bu tablonun engellenebilmesi ve körlük komplikasyonunun ortadan kaldırılması halen bir sorun olmaya devam etmektedir (1).

ROP tüm dünyada çocukluk çağının önlenabilir görme kaybı nedenleri arasında ilk sırada yer alır ve ülkelerin gelişmişlik durumu ile yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin özelliklerine göre sıklığı değişir. Hastalığın erken tanınması, zamanında ve uygun şekilde tedavisi görme kaybını engelleyerek çocuğun gelişimsel sürecine katkıda bulunmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır (2).

ROP'a bağlı görme kaybının önüne geçebilmenin en iyi yolu, iyi bir tarama programı oluşturmaktır. Bu nedenle her ülke kendi şartları doğrultusunda ROP tarama programı oluşturmuştur (2). Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2018 önerilerine göre doğum ağırlığı (DA)  $\leq 1500$  gram ve/ veya gestasyon haftası (GH)  $\leq 30$  hafta doğan tüm bebekler ile GH 30 haftadan büyük, DA 1500–2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (3). İngiltere'de ise 1501 gramdan az ve/veya 32 haftanın altında doğan bebeklere ROP taraması önerilmektedir (4). Ancak bazı çalışmalar, ROP'un neden olduğu körlük riskini en aza indirmek için daha geniş bir tarama programının gerekliliğini öne sürmektedirler. Nitekim, Gilbert ve arkadaşları, gelişmiş ülkelerdeki kriterlerin, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi daha düşük ülkeler için çok uygun olmayacağını belirtmiş, bu bölgeler için tarama sınırının daha geniş tutulması ve lokal popülasyon özelliklerine göre karar verilmesi gerektiğini vurgulamıştır (5). Çin gibi gelişmekte olan ülkelerdeki yenidoğan yoğun bakım koşulları nedeniyle tarama programı daha genişletilerek 32 hafta ve altında doğan veya 1600 gramdan daha düşük doğum ağırlığındaki bebekler ROP için taranmaktadır (6). Ülkemizden yapılan TR-ROP çalışması sonuçları değerlendirildiğinde daha büyük ve daha matür bebeklerde ciddi ROP vakaları saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda GH  $< 34$  hafta veya DA  $\geq 1700$  gram olan tüm bebeklerin

veya GH  $\geq$ 34 hafta veya DA  $\geq$ 1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya “bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü” preterm bebeklerin taranması önerilmektedir (7).

Bizim çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde (YYBÜ) izlenen, <32-34 hafta olan prematüre bebeklerde ROP tarama gereksinimi araştırmak, elde ettiğimiz sonuçları belirlenmiş tarama rehberleri ile karşılaştırmak uygun tarama kriterlerini belirlemek amaçlanmıştır.



## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Tarihçe

İlk defa Theodore Terry ve ark. 1942’de retina patolojisini, “damarların ve fibroblastik dokunun lensin arkasında gelişmesi ve erken doğan bebeklerde iki taraflı körlük yapması” olarak tarif etmiş ve “retrolental fibroplazi” (RF) olarak tanımlamışlardır (8).

Dünya çapında ROP ile ilgili 3 farklı epidemiy tanımlanmıştır. 1950li yıllarda ilk ROP epidemisi yaşanmış ve 1943-1953 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri’nde ROP sonucu takriben 7000 bebekte körlük geliştiği saptanmıştır (9). O senelerde prematüre bebeklerde görülen bu epidemik görme kaybının etiyolojisinde ışığa maruz kalma, hipoksi, sepsis, anemi, elektrolit bozukluğu, demir eksikliği, hormon eksikliği, hiperkapni gibi faktörler düşünülmüştü. 1951-1956 yıllarında yapılan çalışmalarda ROP’un prematürelere uygulanan kontrolsüz oksijen tedavisinden kaynaklandığı tespit edildi. Bu sonucun ortaya çıkması üzerine 1960’ların başlangıcında prematürelere uygulanan oksijen desteğinde kısıtlama yapıldı. Bu kısıtlamaya bağlı olarak da ROP sıklığının anlamlı olarak azaldığı görüldü. Bununla birlikte, yetersiz oksijen kullanımına bağlı olarak prematürelere mortalite ve morbiditenin arttığı tespit edildi. Bunun üzerine 1960’lı yıllarda kısmi olarak yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımı yeniden artmaya başladı (10). Bununla birlikte YYBÜ bakımında gelişmeler sonucu çok küçük bebeklerin yaşama şanslarının artmasıyla ROP insidansı artış gösterdi. 1970’li yıllarda umbilikal arter kateterinin kullanıma girmesi, arteriyel oksijenizasyona bakılmasına olanak sağladı. Arteriyel oksijenizasyona bakılması prematürelere oksijen konsantrasyonunu ayarlama olanağı sundu (10).

Bu yeniliklere ve oksijenin sürekli olarak monitörize edilmesine rağmen 1970’li yıllarda ikinci epidemiy yaşandı (10). Tüm bu deneyimler ROP etiyolojisinde arteriyel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin de rol oynadığı hipotezini desteklemiştir. Yapılan gözlem ve çalışmalar ROP ile düşük doğum ağırlığı (DDA) ve düşük GH arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterdi. 1980 ve 1990’larda oksijen tedavisi, YYBÜ ışık düzeyi, E vitamini desteği ile ilgili bir sürü çalışma yapılmış ve yeni tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Böylece ROP’a bağlı komplikasyonlar azalma gözlenmiştir. Terminolojik olarak da RF bu dönemde ROP olarak adlandırılmaya başlanmıştır (10).

Üçüncü ROP epidemisi ise 2000'lerin başında, Latin Amerika, Doğu Avrupa, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Asya'da bulunan gelişmekte olan ülkelerde yaşanmıştır. Bu epideminin olası nedenleri; yetersiz doğum öncesi takip oranlarının prematüre oranlarında artışa yol açması ve YYBÜ şartlarının DDA bebeklerin yaşatılabilmesini sağlayacak düzeyde olması fakat morbiditeyi önleyecek nitelikte olmamasıdır (11,12).

## 4.2. Epidemiyoloji

ROP'un neden olduğu kazanılmış çocukluk çağı körlüğünü önlemek için, epidemiyolojisini anlamak ve uygun tedavi stratejileri geliştirmek önemlidir. Çalışma türlerinin tasarımı (multisentrik veya tek merkezli), dikkate alınan kriterler (retinopati evreleri) ve gestasyon yaşlarındaki farklılıkları nedeniyle ROP insidanslarını karşılaştırmak oldukça güçtür. ROP insidansındaki eğilim; ülkeler, çalışma dönemleri ve çalışma popülasyonları arasında değişkenlik göstermektedir. Ülke çapında ve ya nüfusa dayalı birkaç çalışma, çeşitli nüfus tanımları kullanmıştır. Tablo 4.1'de son 10 yılda yayınlanan bazı ROP 'un popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmaları özetlenmiştir (9):

İngiltere'de ülke çapında yapılan bir nüfus çalışmasında 2011 yılında ROP insidansı, GH<32 hafta ve / veya DA <1501 gram olan bebekler arasında %12.6 iken Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000-2012 yılları arasında 28 günden fazla hastanede yatan yenidoğanlarda %16.4 olarak belirlendi (13,14). Tayvan'da, 2002 ve 2011 yılları arasında, aynı tanımı kullanan prematüre bebekler arasında % 36.6'lık bir ROP insidansı bildirilmiştir (15).

Birkaç ülkede, ulusal neonatoloji derneklerinin ve ya ulusal ROP konsorsiyumlarının ulusal kayıt veritabanını kullanan popülasyona dayalı çalışmalar yapılmıştır (7,18-22). Veritabanları, YYBÜ kayıtlarına dayanmaktadır ve bu çalışmaya katılan prematürler kabaca aşağıdaki ortak özelliğe sahiptir: 30-32 hafta ve altında doğan veya 1500 gramdan daha az doğum ağırlığında olan ve 32 hafta üzerinde doğan ve doğum kilosu 1500 gramdan daha fazla olup ek sistemik risk faktörü olan. Çalışmalar, Güney Kore, İsveç ve Türkiye'de ROP insidansının yaklaşık %30 (%27,7–%34,1) olduğunu gösterirken (18-22), Hollanda ve İsviçre'de sırasıyla %21,9 ve %9,3 insidans bildirmiştir (19,21).

Türkiye'de ROP ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan 2011-2013 tarihleri arasında yapılan geniş serili çalışmada 49 yenidoğan yoğun bakım merkezinde 32 hafta ve altında doğan veya 1500 gramdan daha az doğum ağırlığında olan bebekler ile 32 hafta üzerinde doğan ve doğum kilosu 1500 gramdan daha fazla olup ek sistemik risk faktörü olan 15745

yenidoğan ROP açısından tarandı. Taranan bebeklerin %30'unda herhangi bir evrede ROP, %5'inde ise ileri evre ROP tespit edildi. 1501 gramdan az doğan bebeklerin %8,2'sinde, 1501 gram ve üzerinde doğan bebeklerin %0,6'sında ileri evre ROP saptanmıştı. ROP tanısı alan bebeklerin %16,5'ine lazer fotokoagölasyon uygulanmıştı. Lazer fotokoagölasyon uygulanan 20 bebeğin gestasyonel yaşının 32 hafta üzerinde olduğu görölmüştü. Doğum haftası  $\leq 28$  hafta olan 23 bebeğe ve 29-32 hafta olan 5 bebeğe vitreoretinal cerrahi uygulanmıştı. Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %8,2 olarak saptanmıştı. Gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde ROP sıklığı %13,3 ve ileri evre ROP %0,4 olarak bulunmuştu (22).

Nisan 2016-2017 yıllarında 69 YYBÜ'nün dahil olduğu prospektif bir kohort alışması (TR-ROP) gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada doğum haftası 32 hafta ve altında ve ya 1500 gramdan daha az doğum ağırlığında olan bebekler ile 32 hafta üzerinde ve doğum kilosu 1500 gramdan daha fazla olup ek sistemik risk faktörü olan 6115 bebek ROP açısından incelendi. Bebeklerin %27'sinde herhangi bir evrede ROP saptanırken %6,7'sinde ileri evre ROP tespit edildi. DDA, erken doğum haftası, oksijen tedavisinin süresi, sepsis varlığı, kan transfüzyonu uygulanması, 1500 gram ve altında doğan bebekler için ileri evre ROP gelişimini artıran risk faktörleri olarak bildirildi. ROP görölüp tedavi endikasyonu doğan 414 bebeğin %95,4'ünün, 1500 gram ve altında doğduğu saptandı. Bu çalışmanın sonucuna, nispeten daha büyük bebeklerde de ROP görölme riski saptandığından artık Türkiye'de  $GH \leq 34$  hafta veya  $DA < 1700$  g olan bebeklerin taranması önerilmeye başlandı (7).

Ülkemizde ROP epidemiyolojisi açısından pek çok araştırma yapılmış farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların ortak yanına baktığımız zaman ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve GH daha büyük bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP geliştiğini göstermiştir. ROP gelişmiş ülkelerde daha küçük bebeklerin sorunuyken; ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler içinse daha matür bebeklerde de ROP'a bağlı görme kayıplarının geliştiğini görmekteyiz (7).

**Tablo 4.1.** Son 10 yılda yayınlanan ROP'un popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmaları (9).

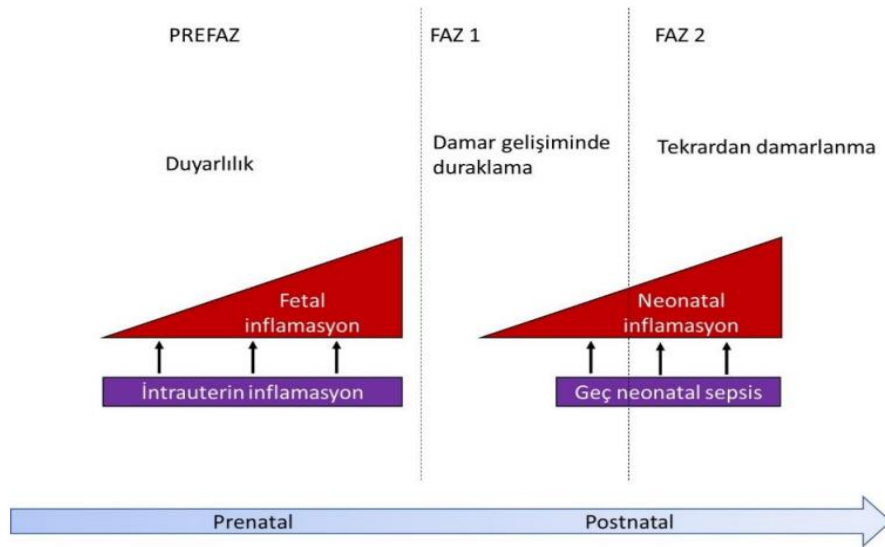
| Çalışma                | Ülke             | Çalışma süresi            | Veritabanı  | Nüfus   | ROP insidansı                | Çalışma dönemindeki eğilim                                    |
|------------------------|------------------|---------------------------|---|---|------------------------------|---|
| Painter ve ark. (13)   | Birleşik Krallık | 1990–2011                 | Ülke çapında (Hastane Bölüm İstatistikleri)   | GH<32 hafta ve /veya DA <1.501 gram                                   | % 1.28 1990<br>% 12.6 2011   | Artış: %1.28, 1990; %12.6, 2011                               |
| Ludwig ve ark. (14)    | ABD              | 2000- 2012                | Ülke Çapında (Ulusal Sağlık Maliyet ve Kullanım Projesi Çocuk Yatan Hasta Veritabanı) | >16 günden fazla hastane yatışı olan                                  | % 16.4                       | % 14.7,2000<br>% 19,9, 2012                                   |
| Kang ve ark. (15)      | Tayvan           | 2002–2011                 | Ülke Çapında (Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanı)                           | >28 günden fazla yatışı olan  | % 36.6                       | %31 ile %41 arasında dalgalanma                               |
| Hong ve ark. (16)      | Güney Kore       | 2007–2018                 | Ülke çapında (Ulusal Sağlık Sigortası Hizmeti Veritabanı)                             | GH<37 hafta   | % 29.8                       | %39.5 2007<br>%23.5 2018                                      |
| Na ve ark. (17)        | Güney Kore       | 2006–2014                 | Ülke çapında (Ulusal Sağlık Sigortası Hizmeti Veritabanı)                             | DA< 1.500 g;<br>DA 1.500 g – 2.499 g;<br>DA ≥2.500 g                  | % 31,7;<br>% 2,54;<br>% 0,03 | (DA<1.500 g) dalgalandı;<br>(1.500–2.499 g, ≥2.500 g) azaldı. |
| Hwang ve ark. (18)     | Güney Kore       | Ocak 2013–<br>Temmuz 2014 | Popülasyon bazlı (Kore Yenidoğan Ağı Veritabanı)                                      | GH≤30 hafta veya DA <1.500 g  | % 34.1                       | YOK   |
| Gerull ve ark. (19)    | İsviçre          | 2006–2015                 | Popülasyon bazlı (İsviçre Neonatoloji Derneği)  | GH<32 hafta ve/veya DA <1.500 g                                       | % 9.3                        | YOK   |
| Holmström ve ark. (20) | İsveç            | 2008–2015                 | Popülasyon bazlı (SWEDROP)  | GH<31 hafta   | % 31.9                       | 2008'den 2015'e arttı   |
| van Sorge ve ark. (21) | Hollanda         | 2009                      | Popülasyon bazlı (tüm hastanelerden prospektif veri toplama, NEDROP)                  | GH<32 ve/veya DA <1.500 g   | % 21.9                       | YOK   |
| Bas ve ark. (22)       | Türkiye          | 2011–2013                 | Popülasyon Bazlı (Türk Neonatoloji Derneği)   | GH≤1.500 g veya GH≤32 ve DA >1.500 g veya GH >32 risk faktörü olan    | % 30.0                       | YOK   |
| Bas ve ark. (7)        | Türkiye          | Nisan 2016–<br>Nisan 2017 | Popülasyon Bazlı (Türk Neonatoloji Derneği)   | DA≤1.500 g veya GH≤32 hft ve >1.500 g veya GH>32 ve risk faktörü olan | % 27.7                       | YOK   |

### 4.3. Patogenez

ROP, erken doğmuş bebeklerde retinanın fizyolojik nöronal ve vasküler gelişiminin duraksaması ve bunun sonucunda retinanın anormal vaskülarizasyonu ile sonuçlanan patolojik kompanse edici mekanizmaların sonucu oluşan bir hastalıktır (2,23).

#### 4.3.1. Patolojik Retina Gelişimi

Prematüre doğan bebekte intrauterin ortamda başlamış olan retinal anjiyogenez fizyolojik koşullar önemli ölçüde bozulduğunda duraklar. Bazı durumlarda erken doğuma neden olan faktörler aynı zamanda intrauterin retinal nörovasküler gelişimi de etkileyebilir. Plasental enfeksiyon ve inflamasyon gibi antenatal retinopati duyarlılığını artıran nedenler fetal retinayı ciddi prematüre retinopatisine yatkın hale getirebilir ve bu tür bir duyarlılık etkisi, hastalığın bir ön evresini oluşturabilir (Şekil 4.1) (24). Daha sonra prefazı gestasyonel yaşa bağlı olarak görülebilen iki patolojik süreç Faz 1 ve Faz 2 takip ediyor. Faz 1 sırasında, periferik retinanın ilerleyici vaskülarizasyonundaki bir duraklama ile ilişkili olarak retinal mikrovasküler dejenerasyon meydana gelir. Faz 2’de bu vasküler değişiklikler retinal iskemi ile sonuçlanır ve anormal intravitreal neovaskülarizasyona yol açan büyüme faktörlerinin salınmasını tetikler. Şekil 4.1’de ROP patogenezini şematik olarak gösterilmiştir (25).



**Şekil 4.1.** Prematür retinopatisinin patogenetik fazları: Perinatal enfeksiyon ve inflamasyonlar immatür retinayı retinopatiye duyarlı hale getirir.

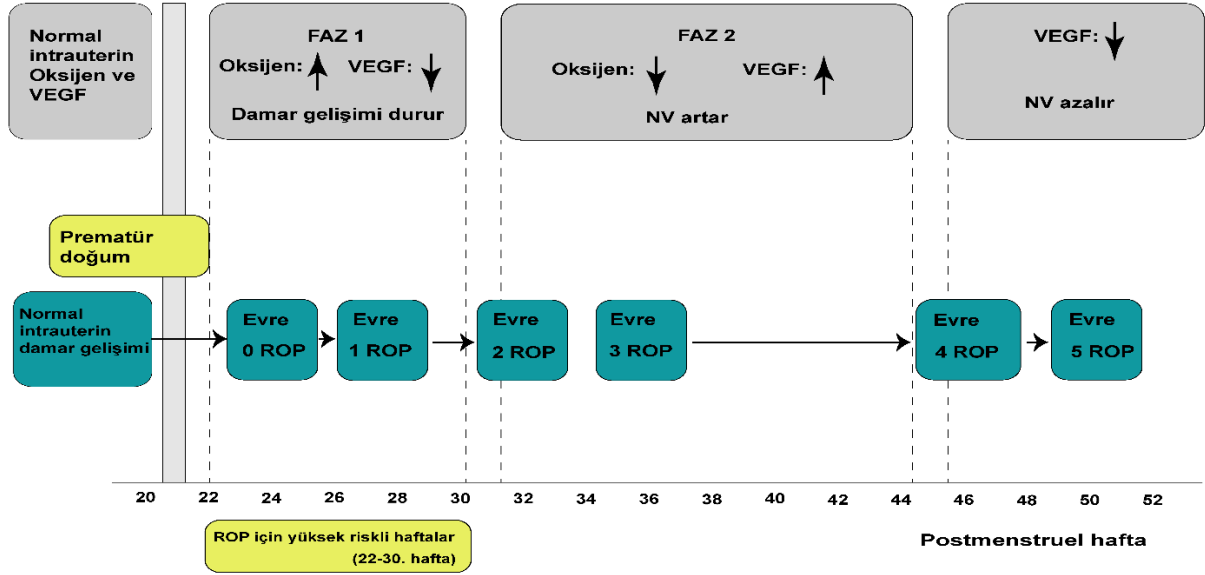
#### 4.3.1.1. Faz I

Gestasyonun 22-30. haftalarında görülür ve hiperoksik faz olarak da adlandırılır. Hiperoksiye bağlı olarak retinal vaskülarizasyonun inhibisyonunu ile karakterizedir. Doğum sonrası ortamdaki parsiyel oksijen basıncının artmasıyla oluşan hiperoksik ortam ile Eritropoetin (EPO), anjiopoetin gibi anjiyogenik büyüme faktörleri, VEGF, hipoksi ile indüklenen ve VEGF salınımından, damar bütünlüğünden sorumlu HIF-1 $\alpha$  baskılanmaktadır. Bunun sonucunda prenatal dönemde fizyolojik hipoksinin indüklediği normal retinal vasküler gelişim inhibe olmakta ve vasküler endotelial hücrelerde apoptozis ve vazo-obliterasyona neden olmaktadır (26) (Şekil 4.2).

#### 4.3.1.2. Faz II

Hipoksi ve artmış VEGF ile ilişkili postmenstrual 31-44. haftalarda görülen patolojik neovaskülarizasyonla karakterize dönemdir. Faz I'de prematüre bebeğin karşılaştığı hiperoksik ortamın sonucunda ortaya çıkan retinal hipoksi, bir takım mediatörlerin salınımına ve retinal neovaskülarizasyona yol açar. Neovaskülarizasyon prematür retinopatisinde vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Oluşan yeni damarlar zayıf olup, sızıntı ve körlüğe yol açabilen traksiyonel retina dekolmanına yol açabilir. Eğer prematüre doğum sonrası vaskülarizasyon normal bir şekilde devam eder ve retinada hipoksi görülmezse neovaskülarizasyon ve sonrasında görülebilen retina dekolmanı engellenmiş olur. Tüm bunların anlaşılabilmesi için bu iki fazda rol alan mediatörleri anlamak gerekmektedir (27).

ROP patogenezinde rol oynayan diğer bir faktör inflamasyondur. Hiperoksik çevre hücrelerdeki serbest oksijen radikallerinin, reaktif oksijen ürünlerinin ve mikroglial hücrelerden salınan Tümör Nekroz Faktörü 1 $\alpha$  (TNF 1 $\alpha$ ) seviyesinin artmasına neden olur. Reaktif oksijen ürünlerinin peroksidasyonu ile platelet aktive edici faktör (PAF), tromboksan A2 (TxA2), lipofosfatik asit açığa çıkmaktadır. Bunların etkisiyle antioksidan olan katalaz, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, C vitamini düzeyleri azalmaktadır. Bu durum, hiperoksiye karşı damarlarda vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Vazokonstriksiyon ve vazo-obliterasyon sonucunda dokuda hipoksi/iskemi gelişmektedir (28) (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Prematüre retinopatisinin patogenezi. ROP: Prematüre retinopatisi; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü; NV: Neovaskülarizasyon

#### 4.3.2. Patogenezi Etkili Mediatorler

Patogenezi etkili mediatorler oksijene bağımlı ve oksijene bağımlı olmayan olarak iki gruba ayrılır.

##### 4.3.2.1. Oksijenden Bağımsız Faktörler

ROP gelişiminde prematüritenin en önemli risk faktörü olması, büyüme ve gelişme ile ilgili faktörlerin kritik önemi olduğunu düşündürmektedir. Büyüme Hormonu (GH) ve IGF-1 oksijenden bağımsız faktörler olarak incelenmiştir (29).

#### İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)

Yüksek oksijen seviyelerinin ROP oluşumundaki önemli rolü ve bunun sonucunda ortaya çıkan etkileri ışığında, hemoglobin saturasyonunu oksijenle sınırlayan oksijenasyon protokolleri kliniğe uyarlanmış ve ROP insidansını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu yaklaşımlar endüstrileşmiş dünyada ROP'u ortadan kaldıramamış, bu da oksijenden bağımsız faktörlerin ROP gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Tüm bu katkıda bulunanlar arasında prematüre doğum ROP için en büyük risk olmaya devam etmektedir, bu da normal fetal gelişim için gerekli olan uteroda mevcut bazı faktörlerin prematüre doğan bebeklerde eksik olabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotez, Lois Smith'in, fetal plazma seviyeleri gebelik yaşıyla birlikte ve hamileliğin üçüncü trimesterinde önemli ölçüde artan, ancak hamileliğin

erken döneminde erken doğan prematüre bebeklerde oldukça düşük olan bir polipeptit protein hormonu olan IGF-1 hakkındaki ufuk açıcı çalışmalarında ayrıntılı olarak araştırılmıştır. ROP'ta IGF-1 eksikliğini gösteren kanıtlar, ROP'lu prematüre bebeklerde görülen modellere benzer şekilde, retina damar büyümesinin geciktiği IGF-1 eksikliği olan farelerde gösterilmiştir. Benzer şekilde insan deneklerde düşük IGF-1 serum seviyeleri ROP'un ciddiyeti ile doğrudan ilişkilidir ve ilginç bir şekilde anormal beyin gelişiminden de sorumlu olabilir (30).

IGF-1'i azalmış neonatal farelerde oksijenle induklenen retinopatide VEGF seviyelerinin yüksek kaldığı ancak bu hayvanların hipoksi kaynaklı retinopatiye dirençli olduğu gözlemlendi. Bu bulgular, IGF-1'in VEGF seviyelerini doğrudan modüle etmeyeceği bir etki mekanizmasına işaret etmektedir. Aslında IGF-1, endotelial hücrelerde Akt'nin maksimum VEGF kaynaklı aktivasyonunu güçlendirir ve dolayısıyla ROP'un ilk fazının önlenmesinde önemli bir olay olan damar sağkalımını modüle eder. IGF-1 aynı zamanda endotelial hücre proliferasyonu ve dolayısıyla ROP'un ikinci fazında gözlenen neovaskülarizasyon için gerekli olan p44/42 MAPK'nin VEGF kaynaklı aktivasyonuna da izin veriyor gibi görünmektedir. Bu bağlamda IGF-1, VEGF'ye bağımlı endotelial büyüme ve hayatta kalma için izin veren bir faktör olarak görev yapar (31).

IGF-1'in etkisi, dolaşımdaki yarı ömrünü uzatan ve dolayısıyla doku dağıtımını artıran IGF bağlayıcı proteinlerin (IGFBP'ler) konsantrasyonuna bağlıdır. Dokuya girdikten sonra IGFBP'ler, IGF-1 sinyalini reseptörlerinin yakınında serbest bırakarak güçlendirebilir veya tam tersine onu ayırarak sinyali engelleyebilir. Gebeliğin 30-35. haftalarında prematüre doğan bebeklerde, en bol bulunan IGFBP olan IGFBP3 düzeylerinin ROP'lu bebeklerde olmayanlarla karşılaştırıldığında belirgin şekilde azaldığı bulunmuştur. Ve farelerde yapılan bir çalışmada IGFBP3 seviyelerinin artırılması damar sağkalımını arttırdı (IGF-1'den bağımsız bir şekilde) ve sonuç olarak retinal vaskülopatinin ciddiyetini azalttı (32). Normal retinal vasküler gelişim için yeterli düzeyde IGF-1 (ve/veya IGFBP3) bulunmasının zorunlu olduğu doğrultusunda, erken doğan bebeklerde IGF-1 ve IGFBP3'ün in utero düzeylerine takviye edilmesi için klinik çalışmalar yürütülmektedir. Ayrıca, yukarıda sunulan gözlemlere dayanarak, zayıf kilo alımının prematüre doğan bebeklerde ROP'a katkıda bulunan bir risk faktörü olup olmadığı sorusu gündeme gelmiştir. Bu bağlamda son zamanlarda doğum sonrası yaşamın ilk birkaç haftasında yetersiz kilo alımının daha şiddetli ROP ile ilişkili olduğu bulunmuştur. ROP riskini tahmin etmek için kilo alımını ve IGF-1 seviyelerini temel alan bir algoritma geliştirildi ve WINROP (Weight, Insulin-like growth factor 1, Neonatal Retinopathy of Prematurity) olarak adlandırıldı. WINROP, 50 prematüre bebekten oluşan bir kohortta seri ağırlık ve IGF-1 ölçümlerini

kullanarak, daha sonra ortalama 10 haftalık yaşta ROP geliştiren tüm bebekleri tahmin etti. Ayrıca, kilo alımı ölçümleri (ve IGF-1'in hariç tutulması), 351 hastadan oluşan bir kohortta, yetersiz kilo alımının tedavi gerektiren tüm bebekleri ve ROP gelişmeyen bebeklerin %75'ini öngörebildiğini göstermek için yeterliydi. Bu bulgular gelişmekte olan fetüse yeterli metabolik desteğin önemini ve bunun uygun retinal vasküler gelişimdeki rolünü vurgulamaktadır (33).

### **Büyüme Hormonu (BH)**

ROP'un ikinci fazında, BH reseptör antagonisti üreten transgenik farelerde retinal yeni damar oluşumunun gerilediği görülmüştür. Büyüme hormonu salınım eksikliği olan normal farelere sistemik IGF-1 verilmesinin yeni damar oluşumunu tamamen geriye döndürmesi, BH'ye bağlı bu gerilemenin IGF-1'in baskılanması aracılığı ile gerçekleştiğini göstermektedir (33).

### **Hipoksi İndüklenebilir Faktör (HIF-1 $\alpha$ )**

HIF-1, bir  $\alpha$  ve  $\beta$  alt biriminden oluşan heterodimerik bir DNA bağlayıcı proteindir ve DNA bağlayıcı aktivite retinal pigment hücrelerinde mevcuttur. HIF-1 protein ekspresyonu ve DNA bağlanması hipoksiye yanıt olarak artar. HIF-1 bağlanma bölgeleri hipoksi ile indüklenebilir çeşitli genlerde mevcuttur ve HIF-1, hipoksiye yanıt olarak VEGF transkripsiyonunun aktivasyonunda rol oynar. Bu nedenle HIF-1'in ROP patogenezinde rol oynaması mümkündür. HIF-1  $\alpha$ , normal şartlar altında hücre içerisinde hidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek inaktif hale getirilmektedir. Hipoksi durumunda HIF-1 $\alpha$  hidroksillenemez ve aktif hale geçerek anjiojenik mediatörlerin (VEGF, EPO, anjiopetin gibi) salınımını indükler. Faz-1'de hiperoksik çevre nedeniyle HIF-1  $\alpha$  hidroksillenir ve inaktif haldedir bu nedenle fizyolojik retinal vasküler gelişim için elzem olan anjiojenik mediatörlerin seviyesi düşüktür. Hipoksik evrede (Faz-2) ise hidroksilaz enziminin fonksiyonu azalarak iskemik nöron ve glial hücrelerdeki HIF-1  $\alpha$  seviyesi artar. Bu süreçte proanjiojenik faktörlerin salınımı artar bu da patolojik damaların oluşumuyla sonuçlanmaktadır (34,35).

#### **4.3.2.2. Oksijene Bağımlı Faktörler**

Oksijen ve ROP gelişimi arasındaki ilişki ilk olarak 1950'lerde, düzensiz oksijen tedavisi kullanımının önemli bir risk faktörü olduğu tespit edildiğinde tanımlandı. Bununla birlikte ROP kontrollü oksijen sunumu altında bile önemli bir morbidite ve körlük nedeni olmaya devam etti. (36). Endotele doğrudan oksidatif hasarın ötesinde, aşırı retinal oksijenlenme, oksijenle

düzenlenen temel büyüme ve hayatta kalma faktörlerini baskılayarak ROP patogenezinde önemli bir rol oynar. HIF retinal vasküler ağların kurulmasına katkıda bulunacak VEGF ve eritropoietin (Epo) gibi anjiyojenik faktörlerin üretimini teşvik eder (37).

### **Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)**

Normal fizyolojik retinal vasküler büyümede VEGF'ye olan gereksinim iyi bilinmektedir. Nöronal retina farklılaştıkça ve metabolik aktivite arttıkça, doku hipoksisi dalgalarına yanıt olarak, büyük ölçüde retinal ganglion hücreleri ve astrositler tarafından VEGF üretimi yoluyla vasküler büyüme başlatılır (36).

Farelerde ROP modelinin birinci fazında 6 saat %75 oksijenin VEGF salınımını baskılaması, VEGF'in fizyolojik dalgalanmasını bozmaktadır. Bunun sonucunda normal damar gelişimi durmakta ve mevcut damarlar gerilemektedir. Bu, ROP'un birinci fazında VEGF'nin oksijen baskılanmasının damar kaybına önemli bir katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu hayvan çalışmaları, damar kaybını en aza indirmek için VEGF baskılanmasını en aza indirmek amacıyla yetersiz retina vaskülarizasyonunun olduğu erken doğum sonrası dönemde akılcı oksijen kullanımını rasyonelleştirmektedir (38,39).

Farelerde ROP modelinin ikinci fazında oda havasına dönüşle birlikte vazo-bozulmuş retina hipoksik hale gelir ve bu da anormal neovaskülarizasyonla doğrudan bağlantılı olan VEGF mRNA'sını ve protein ekspresyonunu indükler (37). Bu hayvan çalışmaları, retinopati ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu için anti-VEGF ilaçlarının intravitreal enjeksiyonlarının klinik kullanımının temelini oluşturur (40). Uygun anti-VEGF ajanının, uygun doz ve tedavi zamanlamasının yanı sıra uzun vadeli oküler ve sistemik sonuçların belirlenmesi için geniş, randomize kontrollü bir klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Mevcut sınırlı çalışmalar ümit verici görünse de, beyin, akciğerler ve böbrekler gibi hayati organların hızlı VEGF'ye bağımlı gelişimi normalde gerekli olduğundan, gelişmekte olan yenidoğanda VEGF inhibitör kullanımının potansiyel uzun vadeli oftalmik, nörolojik ve diğer sistemik sonuçlarını değerlendirmek için dikkatli olunmalıdır (41).

### **Eritropoietin (EPO)**

Eritropoietin (EPO), fetal karaciğerde ve daha sonra yetişkin böbreğinde üretilen ve birçok pleiotropik etkiye sahip 30.4 kDa'lık bir glikoprotein hormondur. EPO, kırmızı kan hücresi olgunlaşması ve farklılaşmasının düzenlenmesi üzerinde birincil etkiye sahiptir ve

kemik iliğindeki eritroid progenitör hücrelerde apoptozu inhibe eder. Ek olarak, EPO'nun endotel hücrelerinde ve nöronlarda apoptozu inhibe ettiği ve insanlarda anjiyogenezi düzenlediği gösterilmiştir (42). EPO ve ROP arasındaki ilişki, EPO'nun hematopoietik etkisi üzerine yapılan çalışmaların gözlemlenmesinden elde edilmiştir. İlk gözlemler, EPO ile erken tedavinin ROP riskini artırdığını öne sürerken, en son raporlar, yüksek dozlarda rhEPO (rekombinat) ile geç tedavinin de ROP'u artırabileceğini öne sürdü. Tüm bu çalışmalar, EPO ve ROP arasındaki ilişkiyi göstermek için tasarlanmamıştır. Özel olarak tasarlanmış ileri çalışmalar yapılmalıdır. EPO'nun nöroprotektif rolü üzerine devam eden yeni çalışmalar bu hedefi dikkate almalıdır (43). Eritropoietin (Epo), VEGF'den bağımsız, hipoksi ile indüklenen bir faktördür ve farelerin retinopati modelinde in vitro ve in vivo olarak faz I'de normal retinal anjiyogeneze ve faz II'de neovaskülarizasyonda önemli olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışma, rekombinant EPO ve demir takviyesi ile tedavi edilen bir grup bebeği bir grup kontrol bebeğiyle karşılaştırarak, ROP insidansının tedavi edilen grupta anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Faz II ROP sırasında Epo seviyeleri neovaskülarizasyonla birlikte yükselir. Şu anda proliferatif retinopatiyi inhibe edecek bir anti-Epo ilacı mevcut değildir, ancak faz II'deki Epo inhibisyonunun etkisi VEGF'nin inhibisyonu kadar büyüktür ve bir anti-Epo ilacının geliştirilmesi faydalı olabilir (44). Prematüre bebekler rekombinant insan Epo (rhEPO) uygulamasıyla tedavi edilir. Prematüre bebekler üzerinde yakın zamanda yapılan retrospektif bir çalışmada, rhEPO tedavisinin, fotoablatif lazer gerektiren eşik ROP gelişimi için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (45).

#### **4.4. Risk Faktörleri**

ROP gelişiminde birçok risk faktörü araştırılmıştır. Ancak risk faktörlerinin tümü tanımlanmamıştır. Anne yaşı, erken membran rüptürü, hipertansiyon, antepartum kanama, çoğul gebelik, koryoamniyonit, antenatal beta-agonist kullanımı, fetal distress maternal risk faktörleri olarak öne sürülmüştür. Oksijen tedavisi, siyanoz, apne, hipoksi, hipokarbi, hiperkarbi, respiratuar distress sendromu (RDS), mekanik ventilasyon, intraventriküler kanama (İVK), anemi, kan transfüzyonu, surfaktan kullanımı, sepsis, intrauterin hipoksi, patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), vitamin E eksikliği, ışık maruziyeti ise perinatal ve postnatal risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (46).

#### 4.4.1. Prematüre: Gestasyon haftası ve Doğum Ağırlığı

Düşük gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı, ROP için önemli risk faktörleridir. Her iki faktör de doğumda retinal nöral ve vasküler gelişimin immatüritesinin derecesi ve bu nedenle retinanın travmaya karşı savunmasızlığı ile ilgilidir. Ayrıca, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ne kadar düşükse, normal olarak intrauterin ortam tarafından sağlanan ve immatür fetüsün üretimini üstlenemediği faktörlerin kaybı o kadar derindir. Ek olarak, düşük gebelik haftası, erken doğum sonrası postnatal risk faktörlerine maruz kalma süresini artırarak ROP riskine katkıda bulunur (47).

Çok merkezli yapılan kriyoterapi ile ilgili CRYO-ROP çalışmasında, doğum ağırlığı 1251 g'dan az olan 4099 bebek izlendi. Bu çalışmada, daha düşük doğum ağırlığı ve gestasyon haftası olanlarda “ eşik “ ROP geliştiği görüldü; doğum ağırlığı 750 g altındaki bebeklerde %92.7 oranında, doğum ağırlığı 750-1000 g arasındakilerde %75.8 ve doğum ağırlığı 1000-1250 g arasındakilerde %43.7 oranında ROP geliştiği bildirilmiştir. Gestasyonel haftası için de benzer durum geçerli olup, 28 haftadan erken doğan bebeklerin %83'ünde, 31 haftadan küçük olanların %30'unda ROP saptanmıştır (48).

#### 4.4.2. Oksijen Etkisi

Patogenezin temelini oluşturan oksijen üzerinde en çok durulan risk faktörüdür. ROP gelişiminde en etkili faktörün gestasyon haftası ve doğum ağırlığından bağımsız olarak oksijen konsantrasyonu ile ek oksijen uygulama süresinin olduğu öne sürülmektedir. ROP'un faz 1'inde ölümü önlemek için doğum sonrası erken dönemde yüksek oksijen takviyesi ile damar kaybını önlemek için daha düşük oksijen arasındaki doğru denge sorunu henüz çözülmemiş ve neonatolojide çok önemli olmaya devam etmektedir. ROP'un ilk dalgasından sonra, %100 oksijen kullanımı bazı olgun erken doğmuş bebekleri bile körleştirdiğinde, oksijen solunan O<sub>2</sub>'nin %50'si ile sınırlandırıldı, bu da körlük vakası başına yaklaşık 16 ölümlle sonuçlandı. Farklı gebelik yaşlarında ve hastalığın farklı evrelerinde en iyi oksijen doygunluğu hala bilinmemektedir (49). Birçok gözlemsel çalışma, ROP'un 1. Fazı sırasında oksijen doygunluğunu (nabız oksimetresi, SpO<sub>2</sub> ile ölçüldüğü üzere) ciddi hastalığa ilerlemeye karşı morbidite ve mortalite açısından araştırmıştır, ancak hiçbiri denge açısından kesin sonuca varamamıştır (49-51). Tin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelik haftası 28 haftadan küçük olan prematürlerin yaşamın ilk 8 haftası için oksijen doygunluğu hedefleri karşılaştırılmış ve %88-98 olanlarda oksijen doygunluğu hedefi %70-90 olanlara göre, ROP için dört kat daha sık tedaviye ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir. Sağkalım veya serebral palsy

insidansında ise fark görülmemiştir (49). ABD ulusal araştırmasında, doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan ve doğumdan sonraki ilk 2 haftada maksimum (oksijen saturasyonu) SpO<sub>2</sub>'si %98'in üzerinde olan bebeklerde, vakaların %5.5'inde ciddi retinopati görülmüştür; bu oran hedef SpO<sub>2</sub> %98 veya daha az olduğunda %3'tü. 2 haftalıktan sonra SpO<sub>2</sub> hedefleri %92'nin üzerinde olduğunda, bebeklerin %3.3'ü ROP için tedaviye ihtiyaç duydu, bu oran hedef SpO<sub>2</sub> %92 ve ya daha az olduğunda ise %1.3'tü. Saturasyon hedefi yüksek olan bebeklerin %5.5'inde, hedefi düşük olanların ise %2.4'ünde evre 3 ve üzeri hastalık görüldü (50). Sun ve arkadaşları tarafından 1000 g'ın altında olan 1544 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada SpO<sub>2</sub> hedefi %95'in üzerinde olanlarla hedef SpO<sub>2</sub>'si %95 veya altında olanlar karşılaştırılmış ve hedef oksijen saturasyonu düşük olanlarda daha az evre 3 ROP geliştiği bildirilmiştir. O dönem ROP'un düşük oksijen konsantrasyonu ile önlenebileceği düşünülerek yeterli kanıt olmamasına rağmen hedef saturasyon değerleri olarak %85-95 öneriliyordu (51). Bu nedenle SpO<sub>2</sub>'de düşük (%85-89) ve yüksek değer (%91-95) hedef aralıkların amaçlayan çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalar yapıldı. 2005-2011'de ABD'de yapılan SUPPORT (Surfactant, Positive Pressure, and Pulse Oximetry Randomized Trial) çalışması, 24 hafta ile 27 hafta 6 gün arasında doğan 1316 bebeği kapsıyordu. Diğer bir çalışma 2006-2010'da Yeni Zelanda, İngiltere ve Avustralya'da yapılan 2315 bebeği kapsayan BOOST II (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) idi. Yüksek oksijen hedefli gruptakilerle karşılaştırıldığında, düşük oksijenli hedef gruptaki bebeklerde mortalitede artış görüldü (52-53).

Teorik olarak, ROP'un 2. fazındaki oksijen, proliferatif hastalığa neden olan VEGF gibi oksijenle düzenlenen yüksek konsantrasyonlardaki büyüme faktörlerini baskılayabilir. Birkaç çalışma bu öneriyi inceledi. STOP-ROP (Supplemental Therapeutic Oxygen for Infants with Prethreshold Retinopathy of Prematurity) çalışmasının araştırmacıları, oksijen doygunluğunu en az 2 hafta boyunca geleneksel %89-94'ten %96-99'a çıkardıktan sonra prematüre eşik öncesi retinopatisinin proliferatif hastalığa ilerlemesinde herhangi bir değişiklik bildirmedi (54). Bununla birlikte, artan hedef oksijen saturasyonu, artan pulmoner komplikasyonlarla ilişkilendirildi. %91-94 ve %95-98'lik SpO<sub>2</sub> hedef aralıklarını karşılaştıran araştırmacılar, 12 aylık gelişimde veya farklı hastalık şiddetlerine sahip bebeklerin sayısında herhangi bir farklılık bildirmedi (55).

Bireysel olarak, bu çalışmalar faz 2'de yüksek oksijen doygunluğunun bir faydasını kesin olarak gösteremedi. Chen ve arkadaşları, on çalışmanın meta-analizinde, farklı gelişim evrelerinde oksijen ihtiyacının farklı olduğunu gösterdi; doğumdan sonraki ilk birkaç haftada düşük oksijen saturasyonu (%70-96) ve 32 haftalık ve ya daha büyük postmenstrüel yaşlarda

yüksek oksijen saturasyonu (%94-99), prematüre ciddi retinopatiye ilerleme riskinin azalmasıyla ilişkilidir (56). Yaşamın ilk birkaç haftasında oksijen konsantrasyonlarındaki dalgalanmalar da ROP riski ile ilişkilidir. Ek olarak, yaşamın ilk 8 haftasında yüksek aralıklı hipoksi insidansı, daha sonraki şiddetli hastalık ile ilişkilidir (57,58).

En iyi SpO<sub>2</sub> hedefi konusunda kesin sonuç veren bir çalışma olmamasına rağmen, hedefler farklı gelişim evrelerinde ve ROP'un farklı evrelerinde farklı olmalıdır. Alternatif hipoksi ve hiperoksiyi en aza indirmek için sıkı oksijen yönetimi ve faz 1'de istenmeyen yüksek oksijen saturasyonlarından kaçınmak, ROP'u önlemek için en umut verici stratejiler gibi görünmektedir (59,60).

#### **4.4.3. Hipo-Hiperkarbi**

ROP şiddeti ile hiperkarbi ve hipokarbi epizodları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bauer ve arkadaşları, istatistiksel değerlendirme için diskriminant analizini kullanarak, hiperkarbi ile ROP arasında bir korelasyon kaydetmiştir. Onlar hiperoksemiye bağlı retinal vazokonstriksiyonun, vazodilatasyona neden olan ve böylece potansiyel olarak toksik hiperoksik kanın retinal dokulara serbest akışına izin veren hiperkarbi tarafından ortadan kaldırılabileceğini öne sürdüler (61).

#### **4.4.4. Periventriküler-İntraventriküler Kanama (IVK)**

Periventriküler-İntraventriküler Kanama nörogelişimsel bozuklukla sonuçlanan prematüreliliğin majör bir komplikasyonudur (62). IVK 1500 gramın altındaki tüm prematüre bebeklerin %25-30'unda görülür (63). Ülkemizde birçok çalışmada IVK ROP ile ilişkilendirilmiştir. Mutlu ve ark. yaptığı bir çalışmada IVK, ROP için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (64). Araz ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada 2.950 (<1500 g ve <32 hafta ) prematür bebeğin epidemiyolojik analizi, evre 3-4 İVK'nın ROP riski ile ilişkisi ortaya konulmuştur (65). Bu durumun retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kan akımındaki değişiklikler hem santral sinir sistemi, hem de retinal dokunun hasarlanmasına neden olmaktadır (65-68).

#### **4.4.5. Anemi, Transfüzyon ve Eritropoietin (EPO)**

Kan transfüzyonları, anemiye tedavi etmek veya önlemek için rekombinant EPO ve aneminin kendisi ROP risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Hem böbrekte hem de retinada oksijen tarafından düzenlenen EPO, önemli bir proanjiyojenik faktör olduğundan ve bir fare ROP modelinde retinal vasküler stabilite ile ilişkilendirildiğinden, EPO seviyeleri ve düşük EPO'ya bağlı anemi, ROP gelişimi ile ilişkili olabilir (69,70). Ek olarak, transfüzyonlardan kaynaklanan demir yükü, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalize edebilir ve oksidatif hasarı hızlandırarak ROP'a zemin hazırlayabilir; ancak, anemi varlığını ve / veya tedavisini ROP için risk faktörleri olarak değerlendiren çalışmaların sonuçları tutarsız olmuştur (71,72). Ayrıca, Englert ve arkadaşları, uzun süreli şiddetli anemisi olan bebeklerin, daha az anemik bebeklere göre daha hafif ROP geliştirdiğini bildirmiştir (73). Aneminin şiddeti, zamanı ve süresi, anemi için tedavi stratejisi ve prematüre derecesindeki farklılıklar tutarsız sonuçları etkilemiş olabilir (74).

#### **4.4.6. RDS ve Sürfaktan tedavisi**

Respiratuvar distres sendromu (RDS), preterm yenidoğanlarda surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Sürfaktan tedavisi RDS'de hayat kurtarıcıdır. RDS ile bebek hipoksik hale gelebilir ve mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi gerektirebilir, her ikisi de artan ROP insidansı ile ilişkilidir (75,76,77). Bu bebeklerin birçoğu surfaktana ihtiyaç duyar ve birkaç çalışma surfaktan tedavisi ile ROP arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışmalardan bazıları surfaktan tedavisinin ROP için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuştur ve bu, surfaktan tedavisi gerektiren RDS'li bebeklerde daha yüksek ROP riski olarak yorumlanabilir (78,79).

#### **4.4.7. Genetik Faktörler ve Cinsiyet**

Çevresel faktörler kadar genetik faktörlerin de ROP etyolojisinde önemi vardır. ROP'daki ırksal farklılıklar ve monozigotik ikizler arasındaki yüksek konkordans oranı, ROP'da genetik yatkınlığı kuvvetle düşündürmüştür (80,81). 4099 bebeği içeren CRYO-ROP çalışmasında özellikle Kuzey Amerika ve İngiliz popülyasyonlarında siyah bebeklerde beyaz bebeklere kıyasla şiddetli ROP riskinin az olduğu bildirilmiştir. Diğer ırklardan bebekler ile beyaz ırktan bebekler karşılaştırıldığında ise ROP insidansları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (48). Asyalı infantlarda siyahi ırka göre daha ileri evre ROP geliştiğini gösteren başka bir çalışma yapılmıştır (82).

ROP'a genetik bir yatkınlık olduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen, ROP ile güçlü bir ilişkisi olan spesifik genetik varyantlar tespit edilmemiştir. Son dönemde pek çok çalışmada genetik polimorfizm ve mutasyonlar ile ROP gibi anjiogenez bozukluğu ile giden hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmış. Bununla birlikte, anjiyogenezde önemli rolü olan VEGF, IGF-1, Norrie Hastalığı, eNOS genleri ile yapılan klinik çalışmalarda ROP arasında belirgin ilişki saptanamamıştır (82,83,84).

Bazı çalışmalarda erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca, yapılan bir çalışma, erkek fetal cinsiyetin, hamilelik sırasında VEGF dahil olmak üzere daha yüksek maternal proinflamatuvar sitokin seviyeleri ve anjiyojenik faktörler ile ilişkili olduğunu göstermiştir; bu da erkek bebeklerde ROP gelişimi üzerinde potansiyel zararlı etkiler olduğunu düşündürüyor (85). Cinsiyet ve ROP riski üzerine yapılan çalışmalar da çelişkilidir. CRYO-ROP çalışması ve New York kohort çalışması cinsiyete göre ROP insidansında bir fark bulmamıştır (86); ancak bu çalışmanın aksine erkek cinsiyetin ROP gelişiminde bir risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.

#### **4.4.8. Diğer Risk Faktörleri ve Gelecekteki Yaklaşım**

Yenidoğan enfeksiyonları, özellikle mantar enfeksiyonları ROP için risk faktörlerinden biridir. Geç neonatal bakteriyeminin de özellikle çok düşük doğum haftalı bebeklerde şiddetli ROP için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (87).

Yayınlanmış veriler, preterm erken membran rüptürü (PPROM) ile ROP riski arasındaki ilişki konusunda çelişkilidir (88). Ülkemizde yapılan tek merkezli bir çalışma, 18 saatin üzerinde PPRM tip 1 ROP riskinde artış ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulmuştur (89); bununla birlikte, İsveç'te yapılan bir vaka kontrol çalışması, PPRM'un evre 3 ROP'a karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu buldu. Bu çelişkili sonuçlar, farklı sonuç ölçütleri, küçük örneklem büyüklüğü ve bu çalışmalarda ayarlanan farklı karıştırıcı faktörlerle açıklanabilir (90).

Korioamniyoniti içeren intrauterin inflamasyon, bronkopulmoner displazi (BPD) ve serebral palsy dahil olmak üzere çeşitli perinatal morbiditelerle ilişkilendirilmiştir ve birkaç çalışma, korioamniyonit ile ROP arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (91). 2014 yılında 27 çalışmanın meta-analizi, tek değişkenli analizlerle koryoamniyonitin ROP ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu, ancak çok değişkenli analizde bir ilişki bulunmadığını ortaya koydu (92).

Risk faktörlerini ROP yönetimine dahil etmek, tarama yöntemlerini iyileştirebilir ve patofizyolojinin anlaşılmasını geliştirebilir. Bazı araştırmacılar, ROP'u daha iyi tahmin etmek için risk tahmin algoritmaları geliştirdiler. Bu algoritmalar mevcut tarama kılavuzlarına dahil edilmemiş olsa da, algoritmalar tedavi gerektiren ROP'un açık bir öngörücüsünü gösterirken muayene sayısını da azaltmıştır. ROP için ideal bir tarama algoritması, tedavi gerektiren tek bir ROP vakasını kaçırmamak için %100'e yakın duyarlılığa sahip olmalıdır. Ağırılık, IGF-1, WINROP, ROPscore gibi mevcut risk modelleri ilk testte bu ideal seviyeye yaklaşmış olsa da, diğer popülasyonlara uygulandıklarında duyarlılıkları düşmüştür ve geniş çapta uygulanırsa ciddi hastalığı olan bazı bebekleri kaçırabilir. Daha fazla risk faktörü ve doğrulama çalışmalarının çeşitli popülasyonlara uyarlanmasıyla birleştirilmesi, tahmin algoritmalarının tanınabilirliğini artırabilir. ROP için risk faktörlerini anlamak, sofistike prediktif modeller geliştirmek ve diyabetik retinopati ve prematürite komorbiditeleri gibi retinal vasküler hastalıkların patofizyolojisine ilişkin içgörüler elde etmek için esastır. Ek olarak, risk faktörlerinin bulunması, ROP'un yönetimi ve araştırmasında gelecekteki yönlerin belirlenmesine de yardımcı olabilir (93).

#### **4.5. Sınıflandırma**

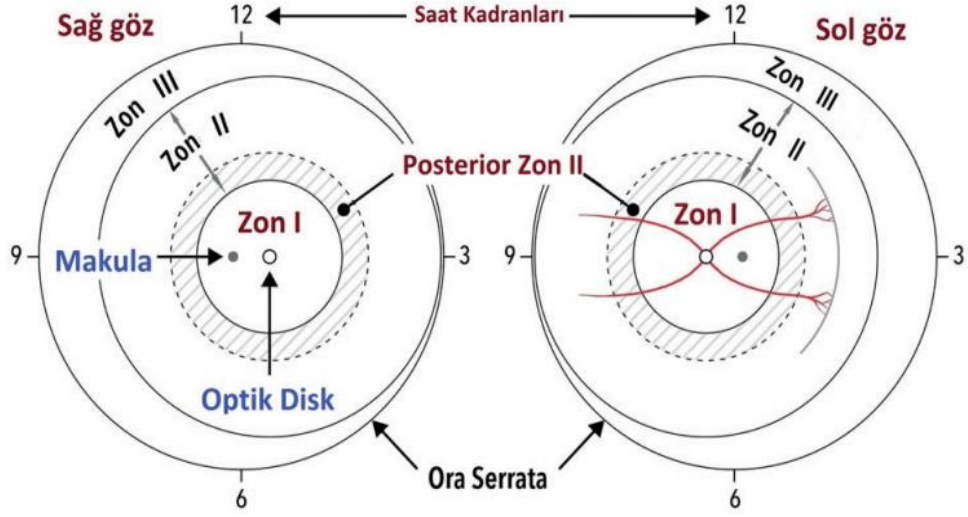
Prematüre Retinopatisinin Uluslararası Sınıflandırması, ROP sınıflandırılması için standart bir terminoloji oluşturan bir fikir birliği beyanıdır. İlk olarak 1984'te yayımlandı, 1987'de retina dekolmanını da içerecek şekilde genişletildi ve 2005'te aradan geçen yıllardaki gelişmeleri kapsayacak şekilde yeniden gözden geçirildi. Amerikan Oftalmoloji Akademisi tarafından 2021'de yayınlanan makalede; Prematüre Retinopatisinin Uluslararası Sınıflandırmasının üçüncü bir revizyonu ICROP3 sunulmuştur. Bu revizyon için Mart 2019'da 17 ülkeyi temsil eden ve 14 pediatrik oftalmolog ve 20 retina uzmanından oluşan uluslararası ROP uzman komitesi toplandı (95). Uluslararası ROP Sınıflandırmasında, birkaç nedenden dolayı revizyonlar gerekli olmuştur. İlk olarak, ICROP'un bazı bileşenleri subjektiftir ve yoruma açıktır. İkincisi, zamanla oftalmik görüntülemeye yenilikler meydana gelmiştir. Üçüncüsü, antivasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavisinin tanıtılması, tedavi sonrası gerileme ve reaktivasyonun klinik özelliklerinin tanınmasıyla ilgili yeni zorluklar ortaya çıkmıştır (95,96). Son olarak, dünyanın sınırlı kaynaklara sahip bölgelerindeki ROP paterni, mevcut sınıflandırma sistemi tarafından yeterince açıklanamamaktadır. ICROP3'teki bu zorlukları gidermeyi amaçlayan temel özellikler ve değişiklikler Tablo 2'de özetlenmiştir (Tablo 2) (94).

ICROP3, zon (hastalığın yerleşim durumu), evre (hastalığın avasküler-vasküler bileşkede görünümü) ve hastalığın yayılımı derecesi gibi güncel tanımları korur. ICROP3'teki önemli güncellemeler, geliştirilmiş sınıflandırma ölçümlerini içerir (örneğin, posterior zon II, çentik, evre 5'in alt kategorileri ve normalden artı hastalığa kadar sürekli bir vasküler anormallik spektrumunun var olduğunun tanınması). Güncellemeler ayrıca, özellikle dünyanın sınırlı kaynaklara sahip bölgelerinde agresif hastalığın daha büyük prematüre bebeklerde ve arka retinanın ötesinde ortaya çıkabileceği konusundaki farkındalığın artması nedeniyle, agresif-arka ROP'un yerini alacak agresif ROP tanımını da içermektedir (94).



**Tablo 4.2.** Uluslararası prematüre retinopatisi sınıflandırmasının temel bileşenlerinin özeti, ICROP 3

|   |
|---|
| <p><b>1. Zon.</b></p> <p>a. Optik disk üzerinde merkezlenen 3 retinal bölgenin tanımı. En arkadaki retina vaskülarizasyonunun veya ROP lezyonunun konumu göz bölgesini belirtir (Şekil 3).</p> <p>b. "Posterior zon II"nin tanımı: zon I'in "iki" disk çapı anteriorundaki alan posterior zon II'dir</p> <p>c. Çentik terimi, ROP lezyonunun 1-2 saatlik bir süre boyunca daha arka bölgeye ilerlemesini tanımlamak için kullanılır. Bu tür gözler için ROP bölgesi, "çentik" niteleyicisi ile retina vaskülarizasyonunun en arka bölgesi ile belirtilmelidir.</p> <p><b>2. Plus ve Pre Plus Hastalık.</b> Plus hastalığı, retinal damarlarda dilatasyon ve kıvrımlılığın ortaya çıkmasıyla tanımlanır; preplus hastalığı ise anormal damar genişlemesi, artı hastalık için yetersiz kıvrımlılık veya her ikisi ile tanımlanır.</p> <p><b>3. Akut Hastalık Evresi (Evre 1-3).</b> Akut hastalığın evresi, vasküler-avasküler arasındaki bir yapının ortaya çıkmasıyla evre 1 (demarkasyon hattı), evre 2 (sırt) ve evre 3 (ekstraretinal neovasküler proliferasyon ve ya düz neovaskülarizasyon) olarak tanımlanır. Birden fazla ROP evresi varsa göz en şiddetli evreye göre sınıflandırılır.</p> <p><b>4. Agresif ROP.</b> Agresif-posterior ROP terimi daha önceleri arka zon I veya II'de yerleşen şiddetli, hızla ilerleyen ROP formunu tanımlamak için kullanılmıştı. Bunun arka retinanın ötesinde ve daha büyük prematüre bebeklerde, özellikle de dünyanın sınırlı kaynaklara sahip bölgelerinde meydana gelebileceği konusundaki artan farkındalık nedeniyle, Komite yeni terim agresif ROP'yi önermektedir.</p> <p><b>5. Retina Dekolmanı (Evre 4-5).</b></p> <p>a. Retina dekolmanının ayrılması: Evre 4 (kısmi: 4A makula tutulum yok: 4B makula tutulum var) ve evre 5 (total) olarak tanımlanır.</p> <p>b. Evre 5 alt kategorilerinin tanımı: Optik diskin oftalmoskopi ile görülebildiği evre 5A (total traksiyonel retina dekolmanı); retrolental fibrovasküler doku veya kapalı huni dekolmanı nedeniyle optik diskin görülemediği evre 5B; ve evre 5B'ye ön segment değişikliklerinin eşlik ettiği evre 5C (örn. belirgin ön kamara sığlaşması, iridokorneolitiküler adezyonlar, korneal opaklaşma).</p> <p><b>6. Yayılım derecesi.</b> Retinal yüzey saat kadranına benzer şekilde 30°lik sektörlere bölünür. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı tespit edilebilir.</p> <p><b>7. Regresyon.</b> Spontan ve ya tedavi sonrası aktif ROP bulgularının gerilemesi tam ve ya kısmi olabilir. Kısmı olduğunda "persistan avasküler retina (PAR)" görülür.</p> <p><b>8. Reaktivasyon.</b> Tedavi sonrası aktif ROP bulgularının tekrar ortaya çıkmasıdır. ROP muayenesinde "reaktive" olduğu mutlaka belirtilmelidir (Örn: Reaktive Zon II Evre 2 ROP).</p> <p><b>9. Uzun dönem sekeli ve ya geç sekel:</b> Geç retina dekolmanları, PAR, maküler anomaliler, retinal vasküler değişiklikler ve glokom gibi sekelleri içeren ICROP'un önceki versiyonlarının ötesinde vurgulanmıştır.</p> |
|---|



Şekil 4.3. Prematüre retinopatisi yerleşim durumu

#### 4.6. Tarama ve Tanı

ROP'a bağlı görme kaybının önüne geçilmesinin en iyi yolu iyi bir tarama programı oluşturmaktır. Tarama, hastalık tespiti için basit, güvenli, tekrarlanabilir, hassas ve geçerli testler uygulanarak risk altında olan görünüşte normal deneklerde hastalığı tanımlama sürecidir. ROP için altın standart testlerin bulunmaması nedeniyle, tarama süreci "vaka tespit girişimi" olarak da adlandırılabilir (10). Tarama, nihai olarak ROP insidansını azaltmayı, hızlı vaka tespiti ve ROP için optimal tedaviyi, böylece çocukluk çağı körlüğünün ciddiyetini ve genel yükünü azaltmayı amaçlar. Prematüre bebeklerin ne zaman ve ne sıklıkla muayene edilmesi gerektiği halen tartışmalı bir konudur. Tarama kılavuzları, prematüre popülasyonun özelliklerine ve farklı ortamlardaki yenidoğan yoğun bakım uygulamalarına göre değişir (97). Tarama kesintileri, doğumda 30 ila 35 haftalık gebelik yaşı ve 1500 ila 2000 gram doğum ağırlığı arasında değişir ve mevcut yenidoğan yoğun bakımının kapsamına ve kalitesine bağlıdır. Ne yazık ki, dünyanın bazı bölgelerinde (örneğin, bazı gelişmekte olan ülkelerde) tarama yönergeleri mevcut değildir. Kılavuzlar, risk altındaki yerel erken doğmuş popülasyondaki değişikliklere göre geliştirilmelidir (10).

ROP'nin öneminin anlaşılmasıyla beraber her ülke kendi gelişmişlik düzeyine ve klinik tecrübelerine göre bir tarama programı oluşturarak prematür doğan veya ROP açısından riskli bebekleri taramaktadır. Aşağıda ülkelere göre tarama programları tablo halinde sunulmuştur.

**Tablo 4.3.** Ükelere göre ROP tarama programları.

| Ülke                      | Gestasyonel Hafta ve Doğum Kilosu        | Ek olarak  |
|---------------------------|--|--|
| <b>ABD (3)</b>            | $\leq 30$ hafta veya $< 1500$ gram       | $> 30$ hafta veya 1500-2000 gram doğan ROP açısından riskli bebekler         |
| <b>İngiltere (4)</b>      | $< 31$ hafta ve ya $< 1501$ gram         |  |
| <b>İsveç (98)</b>         | $< 30$ hafta                             | ROP açısından riskli daha büyük bebekler                                     |
| <b>Kanada (99)</b>        | $\leq 30$ hafta veya $\leq 1250$ gram    | 1250-2000 gram doğan ve ROP açısından riskli bebekler                        |
| <b>Brezilya (100)</b>     | $\leq 32$ hafta ve/veya $\leq 1500$ gram | ROP açısından riskli daha büyük bebekler                                     |
| <b>Hindistan (101)</b>    | $\leq 34$ hafta ve/veya $< 2000$ gram    | 34-36 hafta veya 1750-2000 gram arasında doğup ROP açısından riskli bebekler |
| <b>Yeni Zelanda (102)</b> | $< 31$ hafta ve ya $< 1250$ gram         |  |

Birleşik Krallık'ta 1500 gramın altında doğan bebeklerin yüzde sekseni hayatta kalır ve evre 3 ROP insidansı yaklaşık %8 ila %10 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle Birleşik Krallık'ta gebelik yaşı  $< 31$  hafta ve ya  $< 1501$  gr olan tüm bebekler taranmaktadır (4). Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2018 önerilerine göre doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gram ve ya gebelik yaşı  $\leq 30$  hafta olan bebekler ve doğum ağırlığı 1500 ile 2000 gram arasında ve ya gebelik yaşı 30 haftadan fazla olan ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebekler ROP açısından taranmalıdır (3).

İsveç'te Holmström ve ark. tarafından 2008-2017 yılları arasında yapılan SWEDROP çalışmasının yeni revizyonunda, 8473 prematür bebek ROP açısından taranmış. Bu bebeklerden 7249'unun GH'sı  $< 31$  haftaydı ve mevcut çalışma grubunu oluşturuyordu. Genel olarak, çalışma grubundaki 2310 (%31,9) bebek ROP'un her hangi bir evresine sahipti ve 440 (%6,1) bebek ROP için tedavi edildi. Bu bebeklerin hepsi 30 haftanın altında gestasyon haftasına sahipti. Bu çalışmanın sonucunda İsveç'teki ROP tarama kriteri olan doğum haftası üst limitinin, 1 hafta geriye çekilerek  $< 30$  hafta olarak belirlenimin daha az iş gücü oluşturacağını ve bu revizyonun tedavi gerektiren tüm bebekleri kapsayacağı yönünde görüş bildirilmiştir (98).

Gelişmekte olan birçok ülkede, doğum ağırlığı 1500 ile 2000 gram arasında olan daha büyük bebeklerde ROP geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle, Hindistan gibi ülkelerde, <2000 gram doğum ağırlığı ve/veya gebelik yaşı <34 hafta, ROP taraması için sınır değer olarak kullanılır (101). Yeni Zelanda, tarama ve klinik yönetimdeki ilerleme nedeniyle ROP insidansında azalma olduğunu bildirmiştir ve <31 hafta gebelik veya <1250 gram tarama kriterlerinin yeterli olmasını önermektedir (102).

Ülkemizden yapılan TR-ROP çalışması sonuçları değerlendirildiğinde daha büyük ve daha matür bebeklerde ciddi ROP vakaları saptanmıştır. Bu çalışmada doğum ağırlığı 1700 gram ve gestasyon haftası 34 haftaya kadar olan bebeklerde tedavi gerektiren ciddi ROP vakalarının olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalar ışığında ülkemiz koşulları dikkate alınarak gestasyon yaşı <34 hafta ve ya doğum ağırlığı  $\leq 1700$  gram olan tüm bebekler ile gestasyon yaşı  $\geq 34$  ve ya doğum ağırlığı  $> 1700$  gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış ve ya “bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü” preterm bebeklerin taranması uygundur (7).

İlk oftalmolojik muayenenin zamanlaması hem postmenstrüel yaşa (Gestasyonel yaş+kronolojik yaş), hem de kronolojik yaşa dayalıdır. Tablo 4.4'e göre ilk ROP muayenesi, GH 27 haftadan küçük olan bebeklerde PM 30-31. haftada, GH  $\geq 27$  hafta olan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır. Daha sonraki çalışmalar, ilk muayenenin daha olgun bebeklerde dört haftalık kronolojik yaşda yapılmasının etkinliğini doğrulamıştır (7).

**Tablo 4.4.** Gebelik yaşına göre ilk prematüre retinopatisi muayenesi zamanı (7)

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

#### 4.6.1. ROP Taramasında Gelecekteki Eğilimler

Mevcut tarama kılavuzları, doğum sonrası faktörleri değil, yalnızca en önemli iki risk faktörü olan gebelik yaşı ve doğum ağırlığını kullanır. Ancak taranan prematüre bebeklerin sadece yaklaşık %10'unun tedaviye ihtiyacı olabiliyor (103). Smith, Hellstrom, Lofqvist ve meslektaşlarının öncü çalışması, birçok risk faktörünün şiddetli ROP ile ilişkili olmasına rağmen, düşük insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1), bu risk faktörlerinin birçoğunun geçtiği ortak bir yolu temsil edebileceğini göstermiştir. Gelişmiş ülkelerde, kilo alımını içeren öngörücü modeller, yalnızca doğum ağırlığı ve gestasyon haftasına dayalı mevcut kılavuzlara kıyasla, doğru ROP risk değerlendirmesi ve ROP muayenelerinin sayısında büyük bir azalma göstermiş ve GY<32 hafta bebeklerde bu modellerin sensitivitesi %100 olarak bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde ise daha büyük bebeklerde ciddi ROP görülmektedir ve “Weight, Insülin-Like Growth Factor, Neonatal Retinopathy of Prematurity” (WINROP) çalışmalarında sensitivite düşük bulunmuştur. Bu modeller arasında, beklenen kilo alımından kümülatif sapmaları tanımlayan bilgisayar tabanlı bir algoritma olan WINROP; Elektronik tablo tabanlı bir denklem olan ROPScore; ve DA, GH ve kilo alımı için sürekli terimler içeren tek bir denklemden oluşan nomogram tabanlı bir model olan (Philadelphia Çocuk Hastanesi Prematüre Retinopatisi) CHOP ROP'u gösterilebilir (104).

**Düşük kilo alma oranı:** Şu anda, erken doğumdan sonraki altı haftaya kadar düşük kilo alımı, ROP'a neden olmak için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kilo artışının oranı, yaşamın 6. haftasındaki ağırlık eksi doğum ağırlığının doğum ağırlığına bölümü olarak tanımlanır. Düşük kilo alma oranı, yani yaşamın ilk 6 haftasında doğum ağırlığının %50'sinden daha az kilo alımı, şiddetli ROP için belirleyici olarak tek başına doğum ağırlığına ve gebelik yaşına göre üstün kabul edilmektedir (105,106). Etkili bir klinik tahmin modeli geliştirmek için Binenbaum ve arkadaşları, doğum ağırlığı-gebelik yaşı-kilo artışı modelinin (CHOP ROP), lazer tedavisi gerektiren tüm bebekleri belirlemeye devam ederken, yüksek riskli bir kohortta muayene ihtiyacını %30 azaltabileceğini buldu. Bu araştırma, Doğum Sonrası Büyüme ve Prematüre Retinopatisi (G-ROP) Çalışmasından elde edilen verilerin ikincil bir analiziydi (107). G-ROP modeli, validasyon çalışmalarında aşırı uyumu ve azalmış duyarlılığı önlemek için önceki modellere kıyasla daha geniş bir kohort arasında yürütülen çok merkezli bir çalışma ile geliştirilen en son önerilen doğum sonrası kilo alımına dayalı modeldir. Modelin kullanımı basittir çünkü bir algoritma veya denklem içermez ve kilo alma oranı yerine mutlak kilo alımını kullanır. G-ROP modeli, bir Japon kohortunda yalnızca bir çalışmada doğrulandı ve ROP gerektiren tedavi için %100 duyarlılığa ve tarama gerektiren bebek sayısında %24,5 azalma ile

herhangi bir ROP için %91,9 duyarlılığa ulaştı (108). Türk prematüre bebek kohortunda ROP'u öngörmede G-ROP modelinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla Kızıloğlu ve ark. tarafından 2012-2019 yılları arasında yapılan çalışmada G-ROP modeli ROP gerektiren tedaviyi saptamada %91,2, herhangi bir evre ROP için %88,3 duyarlılığa sahipti. Bronkopulmoner displazinin modele dahil edilmesi, taranan bebek sayısında %22,7 azalma ile duyarlılığı %100'e çıkardı. Bu çalışmanın sonucuna göre mevcut kohortta, G-ROP kriterleri uygulansaydı tedavi gerektiren az sayıda bebek gözden kaçacaktı. Model, tedavi gerektiren tüm vakaları saptamak için BPD'nin eklenmesiyle modifiye edilmiştir. Bu çalışma değiştirilmiş modelin uygulanabilirliğini değerlendirmek için daha büyük gruplar arasında ileriye dönük çalışmalar gerektiğini ortaya koymuştur (109).

**WINROP algoritması:** Şiddetli ROP geliştirme riski taşıyan bebekleri saptamak için Löfqvist ve arkadaşları tarafından bir gözetim algoritması WINROP geliştirilmiştir (110). WINROP, doğumdan postkonsepsiyonel 36 haftalık yaşa kadar haftalık vücut ağırlığı ve serum IGF-1 düzeyi ölçümüne dayanır. WINROP algoritmasının kullanımı, bebeğin gebelik yaşının doğumda 23 ila 32 gebelik haftası arasında olmasını, haftalık ağırlık ölçümlerini ve <450 g/hafta fizyolojik kilo alımını gerektirir. WINROP algoritması 50 erken doğmuş bebeği içeren ilk prospektif çalışmalarında, daha sonra ciddi ROP tanısı alan tüm erken doğmuş bebekleri tanımlayabildi. O zamandan beri WINROP algoritması, birçok ülkenin farklı kohortlarında %85 ile %100 arasında değişen hassasiyetle doğrulanmıştır ve günümüzde İsveç, ABD, Kanada, Brezilya, İsviçre ve Meksika'daki yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde 10.000'den fazla bebek için kullanılmaktadır. Şu anda WINROP, evrensel bir tarama aracı olarak doğrulamak için büyük, çok merkezli, çok uluslu bir denemede test ediliyor. Çalışmalardaki değişken özgüllüğü ve zayıf pozitif öngörü değeri, algoritmanın geleneksel tarama kılavuzlarına ek olarak kullanılması gerektiğini düşündürmektedir. WINROP şu anda doğumda gebelik yaşı 32 haftadan fazla olan bebekleri kapsamamaktadır. Bu sınırlama, geleneksel tarama yükünün azaltılmasının faydalı olacağı gelişmekte olan ülkelerde ROP riski taşıyan daha olgun bebekleri kapsamaz. Bu daha olgun bebekleri dahil etmek için WINROP'un değiştirilmesi değerli olacaktır (109-114).

Bir Türk kohortu arasında WINROP'u değerlendiren Koçak ve arkadaşları tarafından 2007-2014 retrospektif yapılan bir çalışmada WINROP algoritmasının uygulanmasının 106 bebekte (%48) düşük riskli sonuç ve geri kalan 117 bebekte (%53) yüksek riskli sonuç (kırmızı alarm) verdiği gösterilmiştir (114). WINROP online sisteminin duyarlılığı %84,3, özgüllüğü ise %52,8 olarak bildirilmiştir. Bu algoritma kullanılarak, 106 bebeğin göz muayenesine

ihtiyacı olmayacak, bu da muhtemelen toplam muayene sayısında %40'lık bir azalmaya yol açacaktı (115).

**ROPscore:** ROPscore, doğum ağırlığı, gebelik yaşı, kilo alımı ve doğumdan yaşamın 6. haftasına kadar yapılan kan transfüzyonları ve oksijen kullanımına dayanır. Eckert ve arkadaşları başlangıçta 16 değişkeni analiz ettiler ve lineer regresyondan sonra bu skoru belirlediler. Dörtüyetmiş dört hasta ile yapılan çalışmada, herhangi bir evreyi ve şiddetli ROP'u öngörmek için, skor için alıcı işletim karakteristik eğrisi altındaki alan sırasıyla 0.77 ve 0.88 idi. Çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde ROP oluşumunu tahmin etmede, doğum ağırlığı ve gebelik haftasından daha tahmin edilebilir olan ROPscore'un umut verici bir araç olduğu sonucuna vardılar. Ayrıca skor, ROP taraması sırasında oftalmologlar veya hemşireler tarafından rutin olarak kullanılacak kadar kolaydır (116).

**IGF-1:** WINROP algoritmasında IGF-1 kullanımının yanı sıra, IGF-1 seviyesinin yararlılığı Pérez-Muñuzuri ve arkadaşları tarafından prospektif bir çalışmada değerlendirildi. Yetmiş dört prematüre yenidoğan bebek üzerinde çalışma yapıldı ve doğum sonrası 3. haftada IGF-1 serum düzeylerinin belirlenmesinin, ROP geliştirme riski yüksek olan bebekleri belirlemek için iyi bir prognostik araç olduğu sonucuna vardılar (117).

**Plazmada çözünür E-selektin:** Yüksek plazmada çözünür E-selektin (sE-selektin) düzeylerinin ROP ile bir ilişkisi olduğu bulunmuştur ve Pieh ve ark. erken doğmuş çocuğun gebelik yaşına ve sE-selektin plazma seviyelerine dayalı bir skorun ROP öngörüsünü iyileştireceği sonucuna vardılar. 10 ng/mL'lik artış ROP riskini 1,6 kat artırır. Yazarlar, bu amaçla prematüre bebeklerde doğumdan 2 ila 3 hafta sonra plazma konsantrasyonlarını değerlendirmeyi önermişlerdir (118).

Bu nedenle gelecekte ROP taramasının oftalmologlar üzerindeki yükünü azaltmak ve aynı zamanda erken doğmuş bebekler üzerindeki bu stresli muayeneleri azaltmak umuduyla yeni tarama araçları geliştirilecektir. Bu öngörücülerin yararlılığını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Doğrulandıktan sonra, bu doğum sonrası değişkenler şiddetli ROP'un erken tahmini için başarılı bir şekilde kullanılabilir (119).

**Tele tarama:** Çocuk doktorları tarafından zamanında sevk ve deneyimli bir oftalmolog tarafından titiz muayene, ROP taraması için altın standarttır. Dijital retinal görüntüleme, ROP taraması için önemli bir araç olarak ortaya çıkmaktadır. Yenidoğan hemşireleri ve teknisyenleri gibi oftalmolog olmayan kişiler, bu dijital görüntüleme cihazlarını etkili bir şekilde kullanmak

için eğitilmektedir. Pediatrik oftalmologların hizmetleri, bu paramedikal personel tarafından çekilen görüntülerin elektronik olarak aktarılmasıyla uzak bölgelere genişletilebilir (119). Daniel ve arkadaşları, dijital retinal görüntülerin kendileri tarafından alınan eğitimli teknisyenler tarafından uzaktan değerlendirilmesinin, sevk garantili ROP'u azaltabileceğini doğruladı (120). Bu çalışmaların sonucu, tele taramanın genel ROP taraması için gelecekteki stratejiler sağladığını ve geliştirmekte olan ülkelerde olduğu kadar gelişmiş ülkelerde de yetersiz hizmet alan alanlara teşhis uzmanlığına erişime izin vereceğini göstermektedir (121).

**Optik koherens tomografi:** Retinanın kesitsel görüntülerini veren ve erişkinlerde yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme aracıdır. ROP'ta yaygın olarak kullanılmamasına rağmen, bu teknoloji halihazırda normal retina gelişimi, akut ROP süreci ve uzun vadeli sekelleri hakkında hücresel ve hücre altı düzeyde yeni bilgiler sağlar (122).

#### 4.7. İzlem

İlk muayene yenidoğanı izleyen neonatologun sorumluluğundayken; izlem muayeneleri ve muayene sıklığı hastayı izleyen oftalmolog tarafından planlanır. İleri takip ve tedavi gerektiren vakaların ilgili doktora/kliniğe yönlendirilmesini yine hastayı takip eden oftalmolog tarafından yapılmalıdır. Tedavi olmasından bağımsız olarak ROP gelişen tüm bebeklerin olası oküler morbidite açısından taburculuktan 6 ay sonra tekrar muayene edilmesi, ileri evre ROP gelişmiş veya tedavi uygulanmış bebeklerin en az 5 yaşına kadar takibi önerilmektedir (123).

#### 4.8. Tedavi

ROP tedavisinde amaç, minimal komplikasyon ile hastalığın ilerlemesini durdurarak normal vaskülarizasyonun sağlanması ve olumsuz yapısal sonuçları olabildiğince azaltmaktır. Mevcut tedavi endikasyonları ETROP çalışmasına dayanmaktadır; Aşağıdaki retinal bulgular için tedavi başlatılmalıdır (124):

- Zon I ROP: evre 1 veya evre 2 ve “artı” hastalık
- Zon I ROP: evre 3 -artı hastalık yok
- Zon II ROP: evre 2 veya evre 3 ve “artı” hastalık
- A-ROP

A-ROP tesbit edildikten sonra mümkün olan en kısa süre içerisinde, agresiv olmayan durumlarda ise 48-72 saat içerisinde tedaviye başlanmalıdır.

ROP'ta tedavi 3 ana başlıkta toparlanabilir. Periferik Retinal Ablasyon, Anti Anjiyojenik ve Cerrahi tedavi. Periferik retinal ablasyon için tedavi teknikleri: Transskleral kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyondur (124).

#### **4.8.1. Kriyoterapi**

Kriyoterapi, ilk defa CRYO-ROP çalışmasına göre avasküler retinayı koterize amacıyla ROP için geleneksel bir tedavi olarak 1980'lerin sonunda uygulanmıştır (124,125). CRYO-ROP çalışması, kriyoterapinin eşik ROP için anatomik sonuçları ve görsel gelişimi önemli ölçüde iyileştirdiğini ve tedavinin yapısal ve fonksiyonel faydalarının 15 yıllık takip süresi boyunca korunduğunu bildirmiştir. Bu çalışma ile şiddetli ROP 'eşik' ROP olarak isimlendirildi ve zon I ve ya zon II'de ardışık 5 veya 8 ayıık saat kadranı evre 3 hastalık ve plus hastalık olarak tarif edildi. Sonuçlar eşik ROP'lu gözlerde kriyoterapi ile tedavinin faydalarının sürdüğünü ancak kötü görme keskinliği ile sonuçlanan gözlerin yüksek olduğunu gösterdi (125,126,127).

2003 yılında ABD'de 26 merkezin katıldığı çok merkezli ETROP çalışması sonuçları bildirildi ve bu da yeni tedavi kriterlerinin belirlenmesine neden oldu. Daha sonra, göze indirekt lazer uygulama sistemi yaygın bir şekilde kullanılabilir hale geldi ve ETROP çalışma serileri, tip 1 ROP'ta lazer fotokoagülasyon veya kriyoterapi ile tedavinin, tip 1 için daha erken tedavi ihtiyacını ortaya koyan standart eşik ROP bakımına kıyasla sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirdi (124).

Bununla birlikte, miyopinin kriyoterapi ile tedavi edilen gözlerde lazerle tedavi edilen gözlere göre daha şiddetli olduğu bildirilmektedir (126,127). Ayrıca lazer tedavisi, genel anestezi için azaltılmış gereksinimler ve iyileştirilmiş ekipman hareketliliği (taşınabilir bir diyet lazer ünitesi kullanılıyorsa) ve arka retinayı daha etkili bir şekilde tedavi etme (zon 1 ROP) ile kriyoterapiye göre pratik avantajlara sahiptir (128). Sonuç olarak, 1980'lerin sonlarında dolaylı lazer dağıtım sistemlerinin ortaya çıkışından bu yana şiddetli ROP için kriyoterapi daha az kullanılmıştır ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi, tedavi kriterlerini karşılayan ROP'lu bebekler için mümkün olduğunda lazer fotokoagülasyon yapılmasını önermektedir (128).

#### **4.8.2. Lazer Fotokoagülasyon**

ROP tedavisi esasen avasküler retina ablasyonu prensibine dayandığından, günümüzde, avasküler retinanın lazer fotokoagülasyonu, üstün anatomik ve fonksiyonel sonuçları nedeniyle en çok tercih edilen yöntemdir. Lazer fotokoagülasyonu ile avasküler periferik retina

alanlarının ablasyonu yapılarak anormal damarlanmaya neden olan anjiogenik faktörlerin üretimini durdurmak amaçlanır. Lazer tedavisi, ROP gelişen damarların üzerine değil, bu damarların önündeki tüm avasküler alana uygulanır. Bu işlem Diod Lazer veya Argon Lazer fotokoagülasyon ile ameliyathanede veya yenidoğan bakım ünitesinde genel anestezi ve ya sedasyon altında yapılır. Lazer tedavisi sonrası ağrı, apne, bradikardi, kemozis, vitreus içi kanama, enfeksiyon, iris ve lens yanıkları, katarakt, posterior sineşi, glokom, görme keskinliğinde ve sıklıkla görme alanında azalma gibi oküler komplikasyonlar görülebilir (129).

#### **4.8.3. Anti-VEGF Tedaviler**

Anti-VEGF tedavinin ROP'daki rolü, retinada daha az yıkıcı tedaviye ihtiyaç duyulması nedeniyle son yıllarda dikkatleri üzerine çekmiştir. Bu teorik avantajlara dayanarak, klinik deneylerde bevacizumab, ranibizumab ve pegaptanib dahil olmak üzere çeşitli anti-VEGF ajanları kullanılmıştır (130).

ROP için anti-VEGF tedavisine ilişkin birkaç çok merkezli çalışma yapılmıştır. 2011'de yapılan ilk klinik çok merkezli "Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity" (BEAT-ROP) çalışmasında bevacizumab ve lazer fotokoagülasyonun karşılaştırılmış, zon I evre 3 ROP ve ya posterior zon II ROP'ların tedavisinde bevacizumab kullanımı sonrası rekürrens ve yapısal anormalliklerin (retinal ayrılma, maküler ektopi) daha az olduğu bildirilmiştir (131).

2018'de yapılan Cochrane metaanalizinde monoterapi olarak intravitreal bevacizumab/ranibizumab kullanımının çocukluk çağında daha az kırma kusuru ile ilişkili olduğu ancak retina dekolmanı ya da ROP rekürrensini azaltmadığı bildirilmiştir (132).

Pediyatrik Göz Hastalığı Araştırmacı Grubu (PEDIG) ROP faz 1 çalışması, farklı dozlarda bevacizumab kullanımını araştırmışlar, düşük dozlarda yan etkilerin azaldığını ancak ek tedavi gereksiniminin ortaya çıktığını bildirmişlerdir (133).

Randomize kontrollü "Ranibizumab versus Laser Therapy for the Treatment of Very Low Birthweight Infants with Retinopathy Of Prematurity" (RAINBOW) çalışmasında intravitreal yüksek doz ranibizumab (0,2 mg.), düşük doz ranibizumab (0,1 mg.) ve lazer fotokoagülasyonun karşılaştırılmış ve 87 merkezden toplam 225 hasta kaydedilmiştir. RAINBOW çalışması, ranibizumabın ROP'lu bebeklerde lazer tedavisinden üstün olabileceğini göstermektedir. RAINBOW sonuçlarına göre ranibizumab, zon 1 (evre 1+, 2+, 3 veya 3+), zon

2 (evre 3+) ve ya APROP hastalığı tedavisi için Eylül 2019'da Avrupa Birliği'nde onaylanmıştır. Beş yıllık RAINBOW uzatma çalışması şu anda devam etmektedir ve sonuçların 2023'de yayınlanması beklenmektedir (133). Avrupa'da onaylı bir ilaç (ranibizumab) dışında anti-VEGF ajanlar halen endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır, bu da diğer tedaviler gibi güvenliğinin ve etkinliğinin saptanmasını ve uzun vadeli araştırma sonuçları gerektirecektir (134).

Anti-VEGF, sistemik propranolol, IGF-1 replasmanı, granülosit koloni stimüle edici faktör, Jak kinaz inhibitörü ve omega-3 çoklu doymamış yağ asidi takviyesi, hayvan çalışmalarında ROP'un moleküler patogenezeine ilişkin değerlendirilen daha yeni önleyici stratejilerdir. Ortaya çıkan yeni terapötik seçenekler, mevcut terapileri tamamlama ve tedavi sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, bu yeni ajanlar çoğunlukla sistemik olarak uygulandığından ve bilinmeyen yaygın yan etkilere sahip olabileceğinden, mevcut tedavi paradigmaları değiştirilmeden önce herhangi bir yeni terapötik seçenek kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir (135).

#### **4.8.4. Cerrahi Tedavi**

ROP subtotal ve ya total dekolmana doğru ilerlerse (evre 4, evre 5), retina dekolmanını önlemek ve görmeyi korumak için cerrahi müdahaleler yapılır. Cerrahi seçenekler arasında skleral çökeltme ve ya lens koruyucu vitrektomi yer alır. Periferik vitreoretinal traksiyonları azaltmak ve vasküler aktiviteyi stabilize etmek için evre 4 ROP tedavisinde skleral çökeltme önerilmiştir (136). Lensi çıkarmadan traksiyon kuvvetleriyle baş etmenin zor olduğu periferik dekolmanı olan gözlerde, skleral çökeltme hala savunulmaktadır (137). Lens koruyucu vitrektomi, posterior zon 2 veya zon 1'deki evre 4 ROP veya evre 5 ROP için uygulanmaktadır (139). Evre 4A'da hem anatomi hem de görme fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar alınabilse de, Evre 4B veya Evre 5'te başarı oranları oldukça düşüktür. Özellikle evre 5'te ameliyat çoğunlukla önerilmez. Ancak iki taraflı tutulumlarda ve çok erken evre 5'te en az bir göze şans verilebilir. Ancak çok az sayıda evre 5 hastada ambulator görmeye de ulaşmak mümkün olabilmektedir. Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda cerrahi tedavi yöntemlerinin hastaların %72'sinde "ışığın algılanmasını" ve yaklaşık %15'inde 20/300 veya üzeri görme keskinliği sağladığı bildirilmiştir (138).

#### **4.8.5. Tedavi Sonrası Takip**

Ameliyat sonrası inceleme, hastalığın gerilemesini izlemek ve yeniden tedavinin gerekli olup olmadığını belirlemek için önemlidir. Ameliyat sonrası ilk muayene tedaviden 5-7 gün sonra yapılmalı ve aktivitede azalma ve gerileme belirtileri açısından haftalık olarak devam ettirilmelidir. ROP'un gerilememesi durumunda yeniden tedavi veya başka bir görüşe başvurulması, ilk tedaviden 10-14 gün sonra, herhangi bir rahatsızlık meydana geldiğinde yapılmalıdır. Anti-VEGF tedavisi gören hastalarda takip muayenesi en az altı ay devam etmelidir (123).

Akut fazdan sonra, evre 3'e ulaşmış ve ya tedavi görmüş gözler, sekelleri belirlemek için klinik duruma göre belirlenen sıklıkta izlenmelidir. ROP olmasa bile herhangi bir erken doğmuş yenidoğan, görme keskinliği testi, hizalama kontrolü ve siklopejik kırılma için 6 ay ila 1 yaş arasında muayene edilmelidir (123).

Ciddi ROP gelişmiş veya tedavi uygulanmış bebeklerde ise özellikle adolesan ve yetişkin dönemde görülebilen oftalmolojik sorunların taranması açısından ömür boyu takip edilmesi çok önemlidir (123).

#### **4.9. Prognoz**

ROP çoğunlukla kendiliğinden geriler, ancak ROP gelişen çocuklarda, tedavi gerekmesi bile uzun dönemde refraksiyon kusurları, glokom ve katarakt gibi yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin insidansının arttığı düşünülmektedir (139).

Evre 1 ve 2 ROP dahil olmak üzere hafif ROP'lu çoğu vaka ve tip 1 kriterlerini karşılamayan tüm ROP vakaları genellikle bir süre sonra kendiliğinden düzelir ve görsel prognozun akut fazda ROP şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (140). Aynı zamanda hafif ROP da görsel prognozu etkileyebilir, ancak önceki epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar farklıdır (140). Hafif ROP'un görme işlevi üzerindeki etkisi net olmamakla birlikte, prematür doğumun kendisi görme işlevinde bozulma riskine katkıda bulunabilir. Ek olarak, ETROP tedavi kılavuzları 2004'te kabul edildiğinden, tip 1 kriterlerini karşılamayan hafif ROP'ta uzun vadeli görme keskinliği verileri eksikliği vardır. Yakın tarihli çok merkezli bir çalışma, tedavi gerektirmeyen ROP'lu hastaların %45'inin ortalama 34,5 yaşında görme keskinliğinin 20/40'tan daha iyi olduğunu bildirdi Bununla birlikte, bu çalışmadaki katılımcıların yaklaşık %50'sinin CRYO-ROP çalışmasından önce doğduğuna dikkat

edilmelidir. Periferik retina dejenerasyonu, retina yırtıkları, atrofik delikler veya retina dekolmanı da dahil olmak üzere geç retinal anormallikler, zamanında tedavi edilmezse görsel prognozu etkileyebilen yaşamın daha sonraki dönemlerinde de bildirilmiştir (141,142).

Tedavi gerektiren ciddi ROP'lu gözler arasında, tedavi edilmeyenlerin büyük bir kısmında ve tedavi edilenlerin bir kısmında retinal skarlaşma, distorsiyon veya geri dönüşümsüz görme kaybıyla birlikte ayrılma gibi yapısal değişiklikler gelişebilir (140). Ciddi ROP nörogelişimsel morbiditeler açısından erken teşhis için önemlidir. Bilişsel, motor ve işitme problemleri ciddi ROP gelişen vakalarda 3-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (143).

ROP, spontan gerileme veya tedaviden sonra bile çeşitli kısa ve uzun vadeli oftalmik komplikasyonlara yol açabilir. Bu tür komplikasyonlar; erken veya geç retina dekolmanı, katarakt, glokom, şaşılık, kırma kusurları, ambliyopi ve nistagmus içerir (140). 1 Ekim 2000 ve 30 Eylül 2002 tarihleri arasında ABD'de birçok merkezde doğan ROP bebeklerini içeren ETROP çalışmasına göre, 6 aylıkken katarakt prevalansı %1,9 iken (144), 6 yaşında glokom, retina dekolmanı ve şaşılık oranları sırasıyla %1,67 (145), %16,2 (146) ve %42,2 (147) ve bilateral yüksek riskli eşik öncesi ROP vakaları arasında nistagmus prevalansı ise %22 olarak bildirilmiştir (148). 3,5-12 yaşlarında ROP sonrası orta ila yüksek miyopi, astigmatizm ve ya hipermetropi dahil olmak üzere değişen derecelerde kırma kusurları bildirilmiştir (149).

## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ’de 1 Ocak 2017-31 Aralık 2021 tarihleri arasında yatarak izlenmiş, gestasyon haftası  $\leq 32-34$  hafta olan bebeklerin ulaşılabilen dosyalarından verileri, etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak toplandı.

### 5.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ’de; 1 Ocak 2017-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Kadın Doğum Kliniğinde doğan ya da postnatal ilk 24 saatinde sevk edilen  $\leq 32-34$  haftanın altında, ROP taraması yapılmış bebekler çalışmaya dahil edildiler. Dosyalarındaki araştırma verileri çalışma için yetersiz olan hastalar ve yatışı sırasında ROP taraması yapılamadan kaybedilmiş olgular çalışmaya dahil edilmediler.

### 5.2. Verilerin Kaydedilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların ROP ile ilişkili olabilecek prenatal özellikleri (anne yaşı, gebelik şekli (doğal veya yardımcı üreme tekniği ile), eklampsi/preeklampsi varlığı, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte ilaç kullanımı, erken membran rüptürü, koryamniyonit varlığı, antenatal steroid uygulanması, antepartum kanama, çoğul gebelik), natal özellikleri (cinsiyet, DA, GH, boy, baş çevresi, doğum şekli, 1 ve 5. dakika APGAR, doğumda resusitasyon ihtiyacı, asfiktik doğum öyküsü) ve postnatal özellikleri (RDS, PDA, sepsis, NEK, TPN, İVK, fototerapi, kan değişimi, kan transfüzyonu öyküsü, oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı) kaydedildi. İlişkili çıkan faktörlere çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Ayrıca hastalarda ROP evresi, zonu ve uygulanan tedavi yöntemi kaydedildi. Hastalar ROP olan ve olmayan, tedavi alan ve almayanlar olarak gruplara ayrılarak prenatal, natal ve postnatal özellikleri karşılaştırıldı.

### 5.3. ROP Özellikleri

#### 5.3.1. Tarama

Tarama kriteri olarak, Türkiye Prematüre Retinopatisi 2016 rehberine göre  $\leq 32$  GH veya DA  $\leq 1500$  gram doğan tüm bebekler ile  $>32$  GH veya DA  $>1500$  gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış ve ya “bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli

gördüğü” şeklindeki kriter kullanıldı. Ünitemizdeki hastaların tarama kriterlerine göre genel sonuçları, güncel ulusal ve uluslararası ülke rehberleri ile kıyaslandı (22).

### **5.3.2. Muayene**

İlk göz muayenesi, doğum sonrası 3-4 haftalıkken bir göz doktoru tarafından yatak başında yapıldı. Takibe, tam retina vaskülarizasyonu belgelenene kadar en az iki haftada bir devam edildi. Patolojik bulguları olan bebekler, retina değişikliklerinin şiddetine bağlı olarak daha sık muayene edildi. Her muayenede fenilefrin (%2.5) ve siklopentolat (%0.5) kullanılarak pupil dilatasyonu yapıldı. Dolaylı oftalmoskopi 20 D lens ve skleral çöküntü kullanılarak yapıldı. Bulgular uluslararası ROP sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı (123).

### **5.3.3. Hasta Takibi, Tedavi Endikasyonu ve Tedavi Seçimi**

Her muayene zamanı yenidoğanın kapak, konjonktiva, kornea, lens, optik disk, makula ve periferik retina muayenesi yapıldı. Prepus/plus hastalık varlığı, ROP varlığı, ROP varsa zon/evresi/yayılmı, vaskülarizasyon durumu değerlendirildi. Muayene bilgileri ve bir sonraki muayene tarihi, hasta kartına ve protokol defterine doktoru tarafından not edildi.

Retinal vaskülarizasyonu her kadranda ora serrataya ulaşmış hastalar retina tam matür kabul edilerek 6 ayda bir göz kontrolü planlanarak taburcu edildi. Retina tam matürasyonu hala gelişmemiş ise zon 3 avasküler ve ya zon 3’te evre 1-2 ROP ve ya zon 3’te regrese ROP varlığında 3 haftada bir, zon 2 avasküler ve ya zon 2’de evre 1 veya zon 2’de regrese ROP varlığında 2 haftada bir, zon 2 posteriorundan itibaren avasküler ve ya zon 2 evre 2 ROP varlığında 1-2 haftada bir, zon 1 immatür veya zon 1’de evre 1-2 ROP varsa, zon 2’de evre 3 ROP varsa, AP-ROP öncesi bulguları varsa en az haftada bir ve ya bir retinopati/preplus hastalık varlığında progresyon riski olan hastalara gün aşırı kontrol önerilerek hastaların takibi yapıldı.

Tedavi endikasyonu ETROP kriterlerine göre yapıldı. ETROP kriterlerine göre; Tip 1 ROP tanısı konan hastalar tedaviye yönlendirildi. Tip 2 ROP’u olan hastalar ise takibe alındı, takibe gelemeyecek hastalar tedaviye yönlendirildi. Tedavi seçimi hastanın genel durumuna, hastalığın şiddetine ve yerleşim zonuna ve ailenin tercihine uygun belirlendi.

#### 5.4. Değişkenlerle İlgili Tanımlamalar

1. Gestasyonel haftası: 24-32 hafta arasında olanlar erken preterm; 33-34. GH'de doğanlar orta derece preterm; 35-37. GH'de doğanlar geç preterm olarak kabul edildi. Veriler sürekli değişken olarak analiz edildi.
2. Doğum ağırlığı: 1000 gramın altında olanlar ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (ELBW); 1000-1500 g arasında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW); 1500-2500 g arasında olanlar düşük doğum ağırlıklı (LBW) kabul edildi.
3. AGA: Fenton eğrisine göre doğum ağırlığı 10 persentil ile 90 persentil arasında, gestasyon haftası ile uyumlu bebekler olarak tanımlandı.
4. SGA: Fenton eğrisine göre doğum ağırlığı 10 persentilin ya da 2 standart sapmanın altında, GH'ye göre küçük bebekler olarak tanımlandı.
5. Preeklampsi/Eklampsi: Gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyon (en az 6 saat ara ile 2 ölçümde  $>140/90$  mm-Hg) ve proteinüri ( $>0.3$  g/gün), eklampside ise kliniğe konvülsiyon gibi nörolojik semptomların eklenmesi olarak tanımlandı (150). Var/yok şeklinde kategorize edildi.
6. Gestasyonel diyabetes mellitus: Hastane kayıtlarından elde edilmiş veri olarak, var/yok şeklinde kategorize edildi.
7. Erken membran rüptürü: 37. Gestasyon haftasından önce membranların rüptüre olması olarak tanımlandı (151). Var/yok şeklinde kategorize edildi.
8. Koryoamniyonit: Annede  $>38^{\circ}\text{C}$  ateş ile beraber lökositoz ( $>15000/\text{mm}^3$ ) ve taşikardi, fetal taşikardi ( $>160$  atım/dk) ve uterus hassasiyeti ve/veya kötü kokulu amniyon sıvısı bulgularından ikisinin olması ile klinik koryoamniyonit tanımlandı (152). Var/yok şeklinde kategorize edildi.
9. Antenatal steroid uygulanması: Preterm eylem varlığında 23 hafta ile 34<sup>6</sup> hafta arasında tüm gebelere önerilmekte ve ilk tercih olarak 24 saat arayla 12 mg betametazon (toplam 2 doz), yok ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon (toplam 4 doz) yapılmaktadır. Etkinliğinin en yüksek olduğu dönem tedavinin başlangıcından itibaren 24 saat ile 7 gün arasındaki zamandır. 34. gestasyon haftasından sonra erken doğum eylemi tehdidi tekrarlar ve steroid tedavisinden sonra 1-2 hafta geçmişse ikinci bir kür veya kurtarıcı doz önerilmektedir (153). Antenatal steroid tedavisi yapılmış veya yapılmamış olarak kategorize edildi.
10. APGAR skoru: Doğum sonrası 1. ve 5. dakikada bebeğin cilt rengi, kalp atım hızı, refleks, solunum paterni ve kas tonusu değerlendirilip 0, 1 veya 2 puan verilerek elde edilen toplam skordur.

11. Doğum odası resusitasyon ihtiyacı: Doğum odasındaki resusitasyon ihtiyacı var/yok şeklinde kategorize edildi.
12. Respiratuar Distres Sendromu: Karakteristik radyolojik görüntüsünün (asiner atelettaziler, silinmiş kalp-akciğer sınırı, hava bronkogramları, retikülogranüler görünüm, diffüz milier opasite) dışında, Türk Neonatoloji Derneği RDS ve Surfaktan Rehberine göre oksijen ve basınç ihtiyacına göre tanımlandı (154).
13. Perinatal asfiksi: Apgar skoru 5. ve 10. dakikada  $<5$  olması, fetal umbilikal veya ilk yarın saatte alınmış arteriyel kan gazında  $\text{pH}<7,00$  ve ya  $\text{BE} <-12$  mmol/L, çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması olarak tanımlanmaktadır (155).
14. Prematüre Retinopatisi: Uluslararası ROP sınıflandırmasına göre evrelendirilmiş ve evre 2 ve üzeri olan klinik var/yok şeklinde kategorize edilmiştir.
15. PDA'da medikal ve cerrahi tedavi: Hastanın ekokardiyografik ölçümlerine ve kliniğine göre hemodinamik olarak belirgin patent duktus arteriosus olarak kaydedilmiş, uygulanan medikal ve cerrahi tedavi bilgileri hasta dosyasından elde edilmiştir (155).
16. NEK: Modifiye Bell evreleme kriterleri kullanılmış ve evre 2-3 olan hastalar çalışmada "var" şeklinde kategorize edilmiştir (155).
17. İKK: Papile sınıflamasına göre grade 3 ve üzeri olan kanamalar intraventriküler kanama olarak tanımlanmıştır. Veriler var/yok şeklinde kategorize edilmiştir (155).

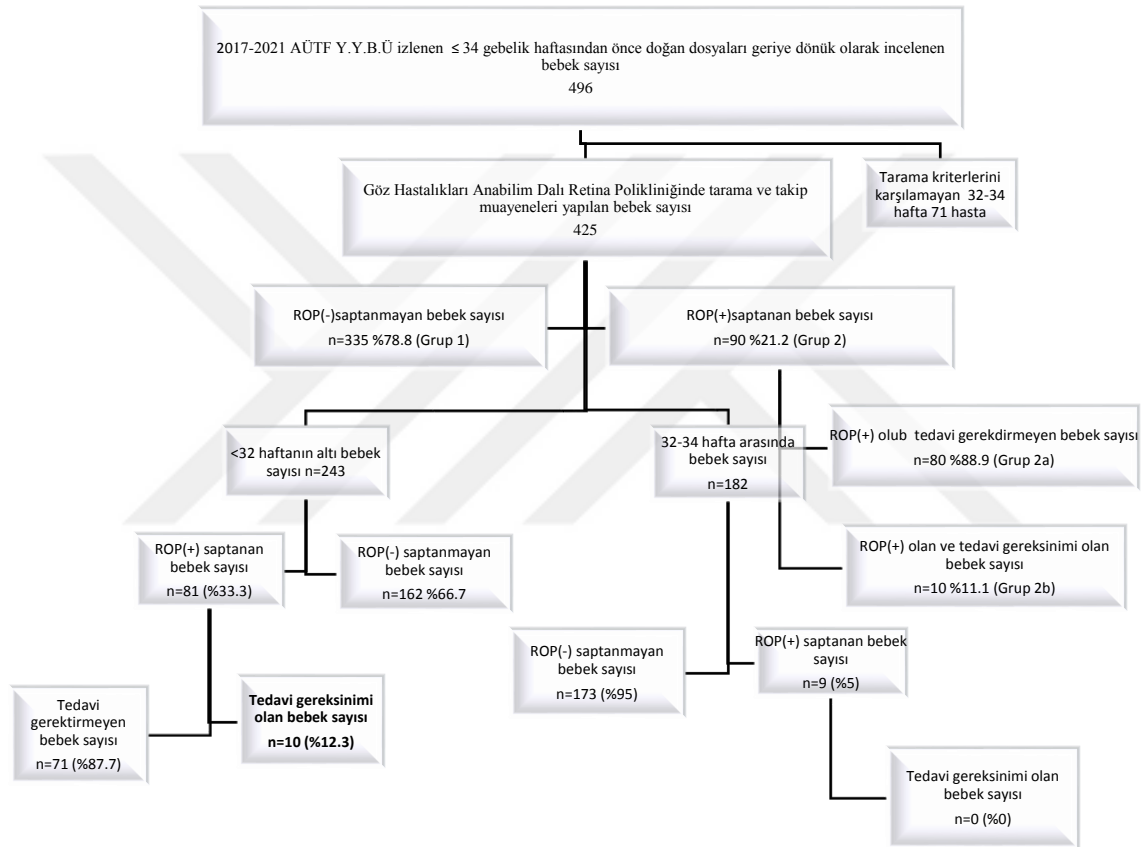
## 5.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS 20 programı kullanılmıştır. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, median, minimum-maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri olarak verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerde, ROP alanlarla almayanların ve tedavi alanlarla almayanların karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare/Fisher's Exact test kullanıldı. Birden çok değişken arasındaki ilişkiyi göstermek içinse regresyon analizi uygulanmıştır. Tüm yapılan testlerde anlamlılık sınırı olan p değeri  $<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya ROP açısından taranan 425 prematüre bebek dahil edildi. Tüm hastaların 32-34 hafta altı ve < 32 hafta altı gruplara dağılımlarına göre ROP bulguları değerlendirildi. ROP tanımlanmayan 335 (%78,8) hasta Grup 1; ROP gelişen 90 (%21,2) hasta ise Grup 2 olarak tanımlandı (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Çalışmanın Akış Şeması

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama GH'sı  $30,71 \pm 2,54$  hafta, ortancası ise 31,3 hafta (23-34 hafta) olarak saptandı. Hastaların gebelik ilişkili demografik verileri Tablo 6.1'de verilmiştir. Hastaların 179'u (%42) kız, 246'sı (%58) erkekti. Doğumların %83,5'ü (n=355) sezaryen, %16,5'si (n=70) normal vajinal yol ile gerçekleşmişti. Bebeklerin %25,4'ünde (n=108) doğum salonunda resusitasyon ihtiyacı gerekmişti (Tablo 6.2). Doğumdaki anne yaş ortalaması  $31 \pm 5,4$  yıl iken en küçük anne yaşı 16 yıl, en büyük anne yaşı ise 51 yıl olarak

bulundu. Doğumda 1. dakika APGAR skoru medyanı 6, 5. dakika APGAR skoru ise 8 olarak bulundu (Tablo 6.3).

**Tablo 6.1.** Prenatal özellikler

| Özellikler                           | Frekans (n) | Yüzde (%) |
|--------------------------------------|-------------|-----------|
| <b>Preeklampsi/Eklampsi</b>          |             |           |
| Var                                  | 80          | 18,9      |
| Yok                                  | 345         | 81,1      |
| <b>Gestasyonel Diabetes Mellitus</b> |             |           |
| Var                                  | 58          | 13,8      |
| Yok                                  | 363         | 86,2      |
| <b>Gebelikte İlaç Kullanımı</b>      |             |           |
| Var                                  | 252         | 59,3      |
| Yok                                  | 173         | 40,7,     |
| <b>Erken Membran Ruptürü</b>         |             |           |
| Var                                  | 39          | 9,2       |
| Yok                                  | 386         | 90,8      |
| <b>Koryoamniyonit</b>                |             |           |
| Var                                  | 28          | 6,6       |
| Yok                                  | 397         | 93,4      |
| <b>Antenatal Steroid</b>             |             |           |
| Uygulanmış                           | 284         | 66,8      |
| Uygulanmamış                         | 141         | 33,2      |
| <b>Yardımcı üreme tekniği</b>        |             |           |
| Var                                  | 152         | 35,8,     |
| Yok                                  | 273         | 64,2      |

**Tablo 6.2.** Natal özellikler (1)

| Özellikler                  | Frekans (n) | Yüzde (%) |
|-----------------------------|-------------|-----------|
| <b>Cinsiyet</b>             |             |           |
| Kız                         | 179         | 42        |
| Erkek                       | 246         | 58        |
| <b>Bebek Sayısı</b>         |             |           |
| Tekiz                       | 238         | 56        |
| Çoğul Gebelik               | 187         | 44        |
| <b>Doğum Şekli</b>          |             |           |
| Sezaryen                    | 355         | 83,5      |
| Normal Vajinal Yol          | 70          | 16,5      |
| <b>Doğumda Resusitasyon</b> |             |           |
| Var                         | 108         | 25,4      |
| Yok                         | 317         | 74,5      |

**Tablo 6.3.** Natal özellikler (2)

|                        | <b>Ortalama± SD</b> | <b>Ortanca</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maksimum</b> |
|------------------------|---------------------|----------------|----------------|-----------------|
| Gestasyon Yaşı (hafta) | 30.71 ± 2,54        | 31,3           | 23             | 34              |
| Anne Yaşı (yıl)        | 31 ± 5,4            | 32             | 16             | 51              |
| Yatış gün sayısı       | 27.88 ± 31.67       | 18,5           | 0              | 335             |
| <b>APGAR</b>           |                     |                |                |                 |
| 1.Dakika               | -                   | 6              | 1              | 9               |
| 5.Dakika               | -                   | 8              | 3              | 10              |

Hastaların YYBÜ yatışı sırasındaki morbiditeleri değerlendirildiğinde; PDA oranı %31.1 (n=119) ve PDA kapatılması için tedavi alan hasta oranı %18 (n=70) olarak saptandı. Grade 3 ve üzeri İKK olan hastaların oranı %13,2 (n=56), evre 2 ve üzeri NEK olan hastaların oranı %13,6 (n=58) idi (Tablo 6.4).

**Tablo 6.4.** Postnatal özellikler (1)

| <b>Özellikler</b>                          | <b>Frekans (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|--|--------------------|------------------|
| <b>RDS (Surfaktan Uygulanan)</b>           |                    |                  |
| Var  | 129                | 30,4             |
| Yok  | 296                | 69,6             |
| <b>PDA</b>                                 |                    |                  |
| Var  | 119                | 31,1             |
| Yok  | 263                | 68,8             |
| <b>PDA tedavi ihtiyacı</b>                 |                    |                  |
| Var  | 70                 | 18,0             |
| Yok  | 312                | 82,0             |
| <b>Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu</b> |                    |                  |
| Var  | 144                | 34,0             |
| Yok  | 281                | 64,0             |
| <b>Trombosit süspansiyonu transfüzyonu</b> |                    |                  |
| Var  | 81                 | 19,1             |
| Yok  | 344                | 80,9             |
| <b>Kan değişimi</b>                        |                    |                  |
| Var  | 2                  | 0,5              |
| Yok  | 423                | 99,5             |
| <b>İntrakraniyal kanama Evre 3-4</b>       |                    |                  |
| Var  | 56                 | 13,2             |
| Yok  | 369                | 86,8             |
| <b>Sepsis</b>                              |                    |                  |
| Var  | 161                | 38,0,            |
| Yok  | 264                | 62,0             |
| <b>Nekrotizan enterokolit Evre 2-3</b>     |                    |                  |
| Var  | 58                 | 13,6             |
| Yok  | 367                | 86,3             |

Hastaların solunum morbiditeleri değerlendirildiğinde; %30,4'ünde (n=129) klinik veya radyolojik olarak RDS saptanmış olması nedeniyle surfaktan uygulaması yapılmıştı (Tablo 6.4). Hastaların %60,2'sinde oksijen ihtiyacı oldu. Oksijen alan hastaların oksijen gün sayısı ortalaması 17.72±24.25 gün idi. Hastaların %55,6'sında non invaziv MV ihtiyacı gerekmişken, tedavi süresi ortalaması 9.03±14.04 gün idi. Hastaların %20,5'unda entübasyon ve ileri MV ihtiyacı vardı. İleri MV alan hastaların tedavi süresi ortalaması 7.34±9.76 gün idi. Hastaların toplam MV gün sayısı ortalaması 11.59±19.08 gün olarak belirlendi (Tablo 6.5,Tablo 6.6).

**Tablo 6.5.** Postnatal özellikler (2)

|  | <b>Ortalama± SD</b> | <b>Ortanca</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maksimum</b> |
|--|---------------------|----------------|----------------|-----------------|
| Oksijen gün sayısı                       | 17.72 ± 24.25       | 7              | 1              | 200             |
| Non invaziv solunum desteği süresi (gün) | 9.03 ± 14.04        | 3              | 1              | 100             |
| İleri solunum desteği süresi (gün)       | 7.34±9.76           | 4,5            | 1              | 60              |
| Toplam solunum desteği süresi (gün)      | 11.59±19.08         | 4              | 1              | 140             |

**Tablo 6.6.** Postnatal özellikler (3)

| <b>Özellikler</b>                  | <b>Frekans (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|------------------------------------|--------------------|------------------|
| <b>Oksijen ihtiyacı</b>            |                    |                  |
| Var                                | 256                | 60,2             |
| Yok                                | 169                | 39,8             |
| <b>Non invaziv solunum desteği</b> |                    |                  |
| Var                                | 236                | 55,6             |
| Yok                                | 189                | 44,4             |
| <b>İleri solunum desteği</b>       |                    |                  |
| Var                                | 87                 | 20,5             |
| Yok                                | 338                | 79,5             |

Hastalar DA'ya göre gruplandığında; en çok hastanın 1500 g üzeri gruba dağılmış olduğu görüldü. GH'ye göre hastaların dağılımına bakıldığında %45,7 oran (n=194) ile en çok hastanın 28-32 hafta aralığında olduğu görüldü (Tablo 6.7 ve 6.8).

**Tablo 6.7.** Doğum ağırlığına göre hastaların dağılımı

| <b>Doğum Ağırlığı</b> | <b>Frekans (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|-----------------------|--------------------|------------------|
| ≤1000 g               | 85                 | 20               |
| 1001-1500 g           | 115                | 27,1             |
| ≥1500 g               | 225                | 52,9             |

**Tablo 6.8.** Gebelik haftasına göre hastaların dağılımı

| Gebelik Haftası | Frekans (n) | Yüzde (%) |
|-----------------|-------------|-----------|
| ≤27 hafta       | 49          | 11,5      |
| 28-32 hafta     | 194         | 45,7      |
| ≥32 hafta       | 182         | 42,8      |

## 6.2. Antropometrik Ölçümler

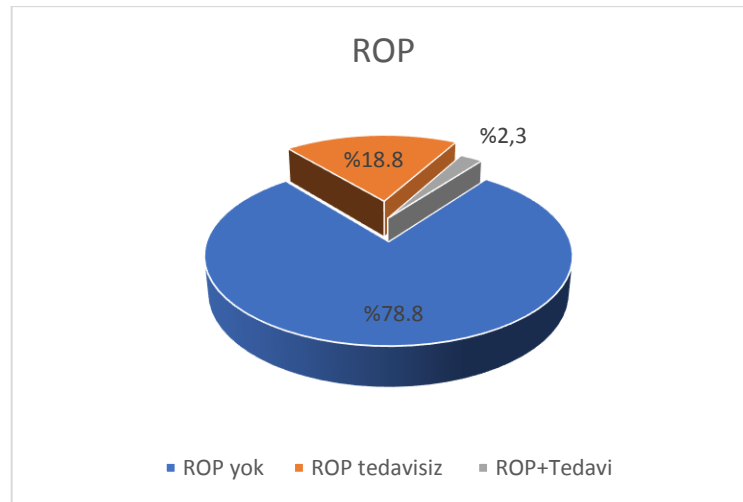
Hastaların ortalama DA  $1550 \pm 550$  g olarak bulundu. Doğum boyu ortalaması  $41.4 \pm 6$  cm, doğum baş çevresi ortalaması ise ortalama  $29.8 \pm 4$  cm olarak saptandı (Tablo 6.9).

**Tablo 6.9.** Doğum antropometrik ölçümleri

|                        | Ortalama $\pm$ SS. | Minimum | Maksimum |
|------------------------|--------------------|---------|----------|
| Doğum ağırlığı         | $1550 \pm 550$     | 450     | 3445     |
| Doğum Boyu (cm)        | $41,4 \pm 6$       | 26      | 54       |
| Doğum Baş Çevresi (cm) | $29,8 \pm 4$       | 19      | 41       |

## 6.3. ROP Değerlendirilmesi

ROP taraması yapılan hastaların 10'unun (%2,3) tamamına lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanırken, bir hastaya ek olarak vitrektomi (%0,2) tedavisi yapıldığı görüldü (Şekil 6.2).



**Şekil 6.2.** Taranan hastaların prematüre retinopatisi açısından dağılımları

ROP evrelemesi uluslararası ROP sınıflandırmasına göre kaydedildi. Hastalar ROP olmayan, hafif ROP ve şiddetli ROP olarak üç gruba ayrıldı. Bu çalışmada tedavi kriterlerini

karşılamanayan ROP hafif ROP, tedavi gerektiren ROP ciddi ROP olarak tanımlandı. ROP hastalarının evre ve zonlarına göre dağılımları Tablo 6.10’da verilmiştir.

**Tablo 6.10.** Prematüre retinopatisi olan hastaların evre ve zon olarak dağılımları

|                | <b>n</b> | <b>%</b> |
|----------------|----------|----------|
| ZON            |          |          |
| ROP gelişmeyen | 335      | 78.8     |
| 1              | 5        | 1.17     |
| 2              | 33       | 7.7      |
| 3              | 52       | 12.2     |
| Evre           |          |          |
| ROP gelişmeyen | 335      | 78.8     |
| 1              | 64       | 15       |
| 2              | 19       | 4.4      |
| 3              | 6        | 1.4      |
| 5              | 1        | 0.2      |

#### 6.4. Grup 1 ve Grup 2 Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

##### 6.4.1. Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Grup 1 (ROP-) ve Grup 2 (ROP+) hastalara ait demografik bulguları karşılaştırdığımızda; gruplarda bebeklerin cinsiyet dağılımı ( $p=0.363$ ), doğum şekli ( $p=0.089$ ) ve gebelik sayısı ( $p=0.780$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 6.11).

**Tablo 6.11.** Grup 1 ve Grup 2 hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

|   |       | <b>Grup 1<br/>(n=335)</b> | <b>Grup 2<br/>(n=90)</b> | <b>p değeri</b> |
|---|-------|---------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>≤ 34 hafta karşılaştırılması (425)</b> |       |                           |                          |                 |
| <b>Cinsiyet</b>                           | Kız   | 145 (%43,2)               | 34 (%37,8)               | 0.363           |
|   | Erkek | 190 (%56,7)               | 56 (%62,2)               |                 |
| <b>Gebelik Sayısı</b>                     | 1     | 187 (%55,8)               | 51 (%56,7)               | 0.780           |
|   | ≥2    | 148 (%44,1)               | 39 (%43,3)               |                 |
| <b>Doğum şekli</b>                        | NSVY  | 50 (%15)                  | 20 (%22,2)               | 0.089           |
|   | C/S   | 285 (%85)                 | 70 (77,8)                |                 |

ROP gelişmeyen 335 bebeğin ortalama GH’si  $31,3\pm 2,2$  hafta, ortalama DA  $1661\pm 534$  gram iken, ROP saptanan 90 bebeğin ortalama GH’si  $28,3\pm 2,4$  hafta ve ortalama DA  $1133\pm 382$  gramdı. Her hangi bir evre ROP saptanan en büyük hasta ise 2170 g ve 33 3/7 hafta bulgularına sahipti. ROP saptanan bebeklerin, ROP görülmeyen bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı

olacak şekilde daha düşük DA, GH, boy ve baş çevresine sahip oldukları görülmüştü ( $p<0,001$ ) (Tablo 6.12).

**Tablo 6.12.** Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre grup 1 ve grup 2 hastaların dağılımı

|                               | Grup 1  |             | Grup 2  |             | p değeri         |
|-------------------------------|---------|-------------|---------|-------------|------------------|
|                               | Ortanca | Ortalama±SD | Ortanca | Ortalama±SD |                  |
| <b>Gestasyon Yaşı (hafta)</b> | 32      | 31.3±2.2    | 28      | 28,3±2,4    | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Doğum Ağırlığı (g)</b>     | 1680 g  | 1661±534    | 1090 g  | 1133±382    |                  |
| <b>Boy (cm)</b>               | 42 cm   | 42,20±5,77  | 37 cm   | 38,15±5,99  |                  |
| <b>Baş Çevresi (cm)</b>       | 31 cm   | 30,27±3,81  | 28 cm   | 28,13±4,22  |                  |

En fazla ROP saptanan hasta dağılımı; 28-32 hafta arası (%57,8) ve 1000 g (%46,7) altı grupta görüldü. En düşük ROP saptanan hasta oranı;  $\geq 32$  hafta (%10) ve  $\geq 1500$  g grupta görüldü. Doğum ağırlığı persentillerine dağılımlarda gruplar arasında fark saptanmadı ( $p=0.156$ ) (Tablo 6.13).

**Tablo 6.13.** Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre grup 1 ve grup 2 hastaların dağılımı

|                                  | Grup 1<br>(n=335) | Grup 2<br>(n=90)  | p değeri         |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| <b>Gestasyon Haftası</b>         |                   |                   |                  |
| $\leq 27$ hafta                  | 20 (%6)           | 29 (%32,2)        | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>28-32 hafta</b>               | 142 (%42,4)       | <b>52 (%57,8)</b> |                  |
| $\geq 32$ hafta                  | 173 (%51,6)       | 9 (%10)           |                  |
| <b>Doğum Ağırlığı</b>            |                   |                   |                  |
| $\leq 1000$ g                    | 43 (%12,8)        | <b>42 (%46,7)</b> | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>1001-1500 g</b>               | 80 (%23,9)        | 35 (%38,9)        |                  |
| $\geq 1500$ g                    | 212 (%63,3)       | 13 (%14,4)        |                  |
| <b>Doğum Ağırlığı Persentili</b> |                   |                   |                  |
| <b>AGA</b>                       | 267 (%79,7)       | 70 (%77,7)        | 0.156            |
| <b>SGA</b>                       | 68 (%20,2)        | 20 (%22,2)        |                  |

#### 6.4.2. Prenatal Özelliklerin Karşılaştırılması

Grup 1 ve Grup 2 olgular prenatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında annede koryoamniyonit, GDM ve erken membran rüptürü varlığı, Grup 2’de daha fazla bulundu ( $p<0.001$ ). Gruplarda ilaç kullanımı (%62,3’e karşın %57,5,  $p=0.407$ ); antenatal steroid kullanımı (%66’a karşın %70,  $p=0.471$ ); annede preeklampsi varlığı (%17,4’e karşın %24,4,  $p=0.131$ ); antepartum kanama (%6,3’e karşın %11,1  $p=0.117$ ) şeklinde idi ve gruplar arasında bu incelenen parametreler açısından istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 6.14).

**Tablo 6.14.** Grup 1 ve grup 2 olguların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

| <b>≤ 34 hafta</b>                     | <b>Grup 1<br/>(n=335)</b> | <b>Grup 2<br/>(n=90)</b> | <b>p değeri</b>  |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------|
| <b>Eklampsi/Preeklampsi</b>           | 58 (%17,4)                | 22 (%24,4)               | 0.131            |
| <b>Gestasyonel Diyabetes Mellitus</b> | 35 (%10,5)                | 23 (%25,6)               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>İlaç Kullanımı</b>                 | 202 (%62,3)               | 50 (%57,5)               | 0.407            |
| <b>Antenatal steroid</b>              | 221 (%66)                 | 63 (%70)                 | 0.471            |
| <b>Erken Membran Rüptürü</b>          | 26 (%7,8)                 | 13 (%14,4)               | <b>0.0051</b>    |
| <b>Koryoamniyonit</b>                 | 18 (%5,4)                 | 10 (%11,1)               | <b>0.0051</b>    |
| <b>Antepartum kanama</b>              | 21 (%6,3)                 | 10 (%11,1)               | 0.117            |

#### 6.4.3. Çalışma Gruplarının Natal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2 natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında Grup 2’de yer alan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları sırasıyla (7’ye karşın 6,  $p=0.002$ ) ve (8’e karşın 6,  $p=0.004$ ) olarak daha düşük saptandı. Hastanede kalma süresi ROP olan grupta daha uzundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 6.15).

**Tablo 6.15.** Grup 1 ve grup 2 olguların natal özelliklerinin karşılaştırılması (1)

|                         | <b>Grup 1</b>             | <b>Grup 2</b>             | <b>p değeri</b>  |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
|                         | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> |                  |
| <b>APGAR skoru</b>      |                           |                           |                  |
| <b>1.Dakika</b>         | 7 (0-9)                   | 6 (1-9)                   | <b>0.002</b>     |
| <b>5.Dakika</b>         | 8 (3-10)                  | 6 (1-9)                   | <b>0.004</b>     |
| <b>Yatış gün sayısı</b> | 13 (0-100)                | 53 (2-335)                | <b>&lt;0.001</b> |

Grup 1 ve Grup 2 bebeklerin asfiksi oranları ve doğumda resusitasyon ihtiyacı oranları arasında fark saptandı ( $p<0.001$ ). ROP gelişen bebeklerde asfiksi ve doğumda resusitasyon ihtiyacı oranları daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 6.16).

**Tablo 6.16.** Grup 1 ve grup 2 olguların natal özelliklerinin karşılaştırılması (2)

| <b>≤ 34 hafta</b>                    | <b>Grup 1<br/>(n=335)</b> | <b>Grup 2<br/>(n=90)</b> | <b>p değeri</b>  |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------|
| <b>Doğumda Resusitasyon İhtiyacı</b> | 72 (%21,5)                | 36 (%40)                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Asfiktik doğum öyküsü</b>         | 24 (%7,1)                 | 20 (%22,2)               | <b>&lt;0.001</b> |

#### 6.4.4. Çalışma Gruplarının Postnatal Özellikleri

Yenidoğan dönemine ait klinik bulguları karşılaştırdığımızda; solunum sistemi bulguları için; Grup 2’de oksijen tedavisi oranı (%52,2’ye karşın %90  $p<0.001$ ), invaziv ve non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oranları ve RDS oranı (%20,5’a karşın %66,7,  $p<0.001$ ) daha yüksekti (Tablo 6.17).

**Tablo 6.17.** Grup 1 ve grup 2 hastaların solunum sistemi bulguları ve ROP ilişkisi (1)

| <b>Solunum desteği süresi</b>            | <b>Grup 1</b>             | <b>Grup 2</b>             | <b>p değeri</b>  |
|--|---------------------------|---------------------------|------------------|
|  | <b>Ortanca (Min Maks)</b> | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> |                  |
| <b>O<sub>2</sub> ihtiyacı (gün)</b>      | 4 (1-65)                  | 30 (1-200)                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Non invaziv solunum desteği (gün)</b> | 2 (1-38)                  | 13 (1-100)                | <b>0.004</b>     |
| <b>İleri solunum desteği (gün)</b>       | 2 (1-19)                  | 5 (1-60)                  | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Toplam solunum desteği (gün)</b>      | 1 (0-42)                  | 14 (0-140)                | <b>&lt;0.001</b> |

**Tablo 6.18.** Grup 1 ve grup 2 hastaların solunum desteği oranları (2)

| <b>≤ 34 hafta</b>                    | <b>Grup 1<br/>(n=335)</b> | <b>Grup 2<br/>(n=90)</b> | <b>p değeri</b>  |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------|
| <b>Oksijen ihtiyacı</b>              | 175 (%52,2)               | 81 (%90)                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Non invaziv solunum desteği</b>   | 157 (%46,9)               | 79 (%87,8)               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>İleri solunum desteği</b>         | 34 (%10)                  | 53 (%58,9)               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Respiratuvar Distres Sendromu</b> | 69(%20,5)                 | 60(%66,7)                | <b>&lt;0.001</b> |

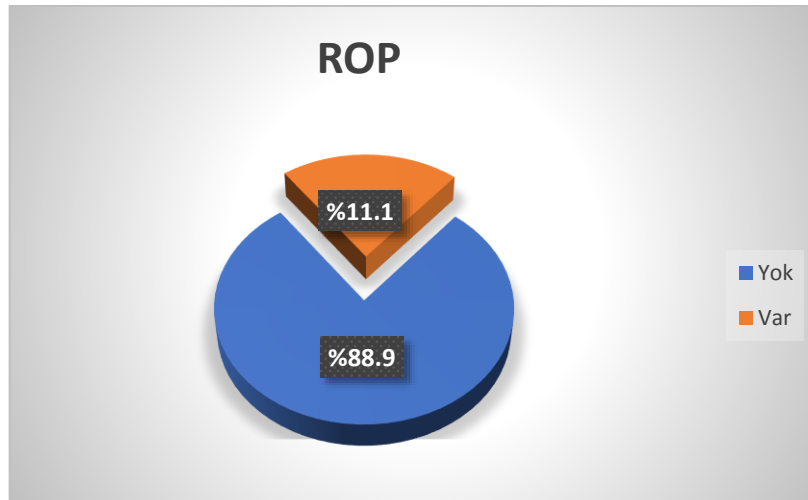
Diğer sistem bulguları karşılaştırıldığı zaman; gastrointestinal bulgulardan NEK gelişme oranı (%6,5'e karşı %40,  $p<0.001$ ), TPN ihtiyacı (%49,9'a karşı %85,6,  $p<0.001$ ) Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti. Hematolojik destek açısından karşılaştırıldığında; Grup 2'de eritrosit transfüzyonu ihtiyacı ve trombosit suspansiyonu ihtiyacı daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 1 bebeklerle ROP olan bebeklerin fototerapi oranları arasında fark bulunsa da ( $p<0.001$ ), kan değişimi oranları arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Kardiyovasküler sistem bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup 2'de PDA oranı (%20,5'a karşı %55,6,  $p<0.001$ ), inotrop ihtiyacı oranı (%6,6'ya karşı %32,2,  $p<0.001$ ) daha fazla idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Enfeksiyon bulguları karşılaştırıldığında ise; Grup 2'de sepsis oranı ( $p<0.001$ ) daha fazla idi. Merkezi sinir sistemi bulgularından Grup 2'de İKK daha sık görülmüştü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 2 hastalarında TPN alma süresi de ortanca olarak daha uzundu (5'e(1-43) karşı 10 (2-140),  $p <0.001$ ) (Tablo 6.19).

**Tablo 6.19.** Grup 1 ve grup 2 hastaların diğer sistem bulgularının karşılaştırılması

| Taranan tüm hastalar           | Grup 1<br>(n=335)   | Grup 2<br>(n=90)    | p değeri |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| PDA                            | 69 (%20,5)          | 50 (%55,6)          | <0.001   |
| PDA tedavi ihtiyacı            | 30 (%8,96)          | 40 (%44,4)          | <0.001   |
| İnotrop ihtiyacı               | 22 (%6,6)           | 29 (%32,2)          | <0.001   |
| İntrakraniyal kanama           | 18 (%5,4)           | 38 (%42,2)          | <0.001   |
| Fototerapi ihtiyacı            | 78 (%23,3)          | 52 (%57,8)          | <0.001   |
| Kan değişimi                   | 2 (%0,6)            | 0 (%0)              | <1.000   |
| Sepsis                         | 101 (%30,2)         | 60 (%66,7)          | <0.001   |
| Nekrotizan enterokolit         | 22 (%6,5)           | 36(%40)             | <0.001   |
| TPN ihtiyacı                   | 167 (%49,9)         | 77 (%85,6)          | <0.001   |
| Eritrosit transfüzyon ihtiyacı | 97 (%29,0)          | 47 (%52,2)          | <0.001   |
| Trombosit transfüzyon ihtiyacı | 44 (%13,2)          | 37 (%41,1)          | <0.001   |
|                                | Ortanca (Min- Maks) | Ortanca (Min- Maks) |          |
| TPN ihtiyacı (gün)             | 5 (1-43)            | 10 (2-140)          | <0.001   |

### 6.5. Alt Grup İstatistiksel Analizleri

ROP saptanan (Grup 2) hastalar kendi içinde tedavi gerektirmeyen toplam 80 hasta (%88,9) (Grup 2a) ve tedavi gerektiren toplam 10 hasta (%11,1) (Grup 2b) olarak ikiye ayrıldı. ROP saptanan hastaların 10'unun (%11,1) tamamına lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanırken, bir hastaya ek olarak vitrektomi (%0,2) tedavisi uygulanmıştı (Şekil 6.3).



**Şekil 6.3.** Prematüre retinopatisi tanısı alan hastalarının tedavi ihtiyacı dağılımı

### 6.5.1. Grup 2a ve Grup 2b'deki Olguların Demografik Özellikleri

Grup 2a ve Grup 2b hastalara ait demografik özellikleri karşılaştırıldığında; bebeklerin cinsiyet dağılımı ve doğum şekli açısından bir fark yoktu (Tablo 6.20).

**Tablo 6.20.** Grup 2a ve grup 2b hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

|                    |       | <b>Grup 2a<br/>(n=80)</b> | <b>Grup 2b<br/>(n=10)</b> | <b>p değeri</b> |
|--------------------|-------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>Cinsiyet</b>    | Kız   | 31 (%38.8)                | 3 (%30)                   | 0.737           |
|                    | Erkek | 49 (%61,2)                | 7 (%70)                   |                 |
| <b>Doğum şekli</b> | NSVY  | 15 (%18,8)                | 5 (%50)                   | 0.040           |
|                    | C/S   | 65 (81,2)                 | 5 (%50)                   |                 |

Herhangi bir evre ROP saptanan 80 bebeğin ortalama GH'si  $28.6 \pm 2.3$  hafta, ortalama DA  $1182 \pm 374$  gramdı. Ciddi ROP saptanan 10 bebeğin ortalama GH'si  $25.5 \pm 1.8$  hafta, ortalama DA  $747 \pm 158$  gramdı. Tedavi alan bebeklerin, tedavi ihtiyacı olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük DA, GH, boy ve baş çevresine sahip oldukları görüldü ( $p < 0,001$ ) (Tablo 6.21).

**Tablo 6.21.** Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre grup 2a ve 2b hastaların dağılımı (1)

|                                  | <b>Grup 2a</b> |  | <b>Grup 2b</b> |  | <b>p değeri</b>  |
|----------------------------------|----------------|--|----------------|--|------------------|
|                                  | <b>Ortanca</b> | <b>Ortalama<br/><math>\pm</math>SD</b> | <b>Ortanca</b> | <b>Ortalama<br/><math>\pm</math>SD</b> |                  |
| <b>Gestasyon Haftası (hafta)</b> | 28.6           | $28.6 \pm 2.3$                         | 25.3           | $25.5 \pm 1.8$                         | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Doğum Ağırlığı (g)</b>        | 1177           | $1182 \pm 374$                         | 727            | $747.00 \pm 158$                       |                  |
| <b>Boy (cm)</b>                  | 38             | $38.84 \pm 5.83$                       | 32             | $32.42 \pm 4.03$                       |                  |
| <b>Baş Çevresi (cm)</b>          | 28             | $28.60 \pm 3.77$                       | 23             | $24.28 \pm 5.96$                       |                  |

Grup 2a ve Grup 2b bebeklerin GH göre dağılımlarında 28 haftadan az, 28-32 hafta ve 32 haftadan fazla olma oranları arasında fark saptandı ( $p < 0.01$ ). Tedavi ihtiyacı olan bebeklerde GH 27 haftadan daha düşük olma oranı daha yüksek idi. Tedavi almayan bebeklerle (Grup 2a) tedavi alan (Grup 2b) bebeklerin DA 1000 gramdan az, 1001-1500 g ve 1500 gramdan fazla olma oranları arasında da fark saptandı ( $p < 0.05$ ). Tedavi alan bebeklerde DA 1000 gramdan

düşük olma oranları daha fazlaydı ve >1500 g olup tedavi alan hasta yok idi (p=0.018). DA persentilleri açısından ise fark saptanmadı (p=0.445) (Tablo 6.22).

**Tablo 6.22.** Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre grup 2a ve 2b hastaların dağılımı (2)

|                                  | <b>Grup 2a<br/>(n=80)</b> | <b>Grup 2b<br/>(n=10)</b> | <b>p değeri</b> |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>Gestasyon Haftası</b>         |                           |                           |                 |
| ≤27 hafta                        | 21 (%26,2)                | 9 (%90)                   | <b>0.004</b>    |
| 28-32 hafta                      | 50 (%62,5)                | 1 (%10)                   |                 |
| ≥32 hafta                        | 9 (%12,2)                 | 0                         |                 |
| <b>Doğum Ağırlığı</b>            |                           |                           |                 |
| ≤1000 g                          | 33 (%41,2)                | <b>9 (%90)</b>            | <b>0.018</b>    |
| 1001-1500 g                      | 34 (%42,5)                | 1 (%10)                   |                 |
| ≥1500 g                          | 13 (%16,2)                | 0 (%14,4)                 |                 |
| <b>Doğum Ağırlığı Persentili</b> |                           |                           |                 |
| AGA                              | 16 (%20,5)                | 3 (%30)                   | 0.445           |
| SGA                              | 64 (%79,5)                | 7 (%70)                   |                 |

### 6.5.2. Grup 2a ve Grup 2b'deki Hastaların Prenatal Özellikleri

Grup 2a ve Grup 2b olgular prenatal özelliklerine göre karşılaştırıldığında hiçbir olası risk faktörü açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 6.23).

**Tablo 6.23.** Grup 2a ve grup 2b hastaların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması.

|                                       | <b>Grup 2a<br/>(n=80)</b> | <b>Grup 2b<br/>(n=10)</b> | <b>p değeri</b> |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
| ≤ 34 hafta                            |                           |                           |                 |
| <b>Eklampsi/Preeklampsi</b>           | 20(%25)                   | 2 (%20)                   | 1.000           |
| <b>Gestasyonel Diyabetes Mellitus</b> | 22 (%27,5)                | 1 (%10)                   | 0.436           |
| <b>İlaç Kullanımı</b>                 | 45 (%56,2)                | 5 (%50)                   | 0.738           |
| <b>Antenatal steroid</b>              | 54 (%67,5)                | 9 (%90)                   | 0.271           |
| <b>Erken Membran Ruptürü</b>          | 11 (%13,8)                | 2 (%20)                   | 0.633           |
| <b>Koryoamniyonit</b>                 | 10 (%12,5)                | 0 (%0)                    | 0.595           |
| <b>Antepartum kanama</b>              | 8 (%10)                   | 2 (%20)                   | 0.307           |

### 6.5.3. Grup 2a ve Grup 2b'deki Hastaların Natal Özellikleri

Grup 2a ve Grup 2b, natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında Grup 2b'de yer alan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları daha düşük (sırasıyla 6'ya karşı 5,  $p=0.014$ ) ve (8'e karşı 6,  $p<0.001$ ) saptandı. Hastanede kalma süresi tedavi alan grupta daha uzundu ( $p=0.001$ ) (Tablo 6.24).

**Tablo 6.24.** Grup 2a ve grup 2b hastaların natal özelliklerinin karşılaştırılması (1)

|                    | <b>Grup 2a</b>            | <b>Grup 2b</b>            | <b>p değeri</b>  |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
|                    | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> |                  |
| <b>APGAR</b>       |                           |                           |                  |
| 1.Dakika           | 6 (1-9)                   | 5 (1-7)                   | <b>0.014</b>     |
| 5.Dakika           | 8 (3-10)                  | 6 (1-9)                   | <b>&lt;0.001</b> |
| Yatış süresi (gün) | 48 (2-180)                | 112 (49-335)              | <b>0.001</b>     |

Tedavi almayan bebeklerle (Grup 2a) tedavi alan bebeklerin (Grup 2b) doğumda resusitasyon ihtiyacı ve asfiksi oranları arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.25).

**Tablo 6.25.** Grup 2a ve grup 2b hastaların natal özelliklerinin karşılaştırılması (2)

|                              | <b>Grup 2a (n=80)</b> | <b>Grup 2b (n=10)</b> | <b>p değeri</b> |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>Doğumda canlandırma</b>   |                       |                       |                 |
| <b>Doğumda Resusitasyon</b>  | 29 (%36,2)            | 7 (%70)               | 0.085           |
| <b>Asfiktik doğum öyküsü</b> | 19 (%23,8)            | 1 (%10)               | 0.443           |

### 6.5.4. Grup 2a ve Grup 2b Hastaların Postnatal Özellikleri

Yenidoğan dönemine ait klinik bulguları Grup 2a ve Grup 2b arasında karşılaştırıldığında; solunum sistemi bulguları için; Grup 2b'de oksijen tedavisi aldığı gün sayısı ( $p=0.015$ ) ve invaziv MV gün sayıları daha fazla bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 6.26).

**Tablo 6.26.** Grup 2a ve grup 2b solunum sistemi bulgularının karşılaştırılması

| Solunum desteği süresi (gün) | Grup 2a            | Grup 2b            | p değeri     |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|
|                              | Ortanca (Min-Maks) | Ortanca (Min-Maks) |              |
| O <sub>2</sub>               | 30 (1-110)         | 39 (25-200)        | <b>0.015</b> |
| Non invaziv solunum desteği  | 13 (1-70)          | 20 (7-100)         | 0.052        |
| İnvaziv solunum desteği      | 5 (1-32)           | 14 (1-60)          | <b>0.010</b> |
| Toplam süre                  | 14 (1-82)          | 25 (7-140)         | 0.060        |

Diğer sistem bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında ortanca TPN alma süresi dışında (10 (2-140) vs 30 (6-70), p=0.031) hiçbir risk faktörü açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 6.27).

**Tablo 6.27.** Grup 2a ve grup 2b diğer sistem bulgularının karşılaştırılması

|                                       | Grup 2a (n=80)     | Grup 2b (n=10)     | p değeri     |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| <b>PDA</b>                            | 44 (%55)           | 6 (%60)            | 1.000        |
| <b>PDA tedavi ihtiyacı</b>            | 35 (%43,7)         | 5 (%50)            | 1.000        |
| <b>İnotrop ihtiyacı</b>               | 24 (%30)           | 5 (%50)            | 0.282        |
| <b>İntrakraniyal Kanama</b>           | 33 (%41,2)         | 5 (%50)            | 0.737        |
| <b>Fototerapi ihtiyacı</b>            | 45 (%56,3)         | 7 (%70)            | 0.710        |
| <b>Sepsis</b>                         | 51 (%63,8)         | 9 (%90)            | 0.163        |
| <b>Nekrotizan enterokolit</b>         | 32 (%40)           | 4(%40)             | 1.000        |
| <b>Eritrosit transfüzyon ihtiyacı</b> | 42 (%52,5)         | 5 (%50)            | 1.000        |
| <b>Trombosit transfüzyon ihtiyacı</b> | 32 (%40)           | 5 (%50)            | 0.739        |
|                                       | Ortanca (Min-Maks) | Ortanca (Min-Maks) |              |
| <b>TPN ihtiyacı (gün)</b>             | 10 (2-140)         | 30 (60-70)         | <b>0.031</b> |

#### 6.6. Subgrup Olarak <32 Hafta Bebeklerin ROP Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışma süresince GH'sı 32 haftadan küçük olan 243 bebek taranmıştı. Bu bebeklerin 162'sinde (%66,6) ROP gelişmemişken (Grup S1), 81'inde (%33,3) herhangi bir evre ROP (Grup S2) gelişmişti.

### 6.6.1. Grup S1 ve Grup S2'deki Olguların Demografik Özellikleri

Grup S1 ve Grup S2 hastalarına ait demografik bulguları karşılaştırdığımızda; gruplarda bebeklerin cinsiyet dağılımı ( $p=0.521$ ), gebelik sayısı ( $p=0.530$ ) ve doğum şekli ( $p=0.239$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 6.28).

**Tablo 6.28.** <32 hafta hastaların demografik bulgularının Grup S1 ve S2 arasında karşılaştırılması

|  |          | <b>Grup S1<br/>(n=162)</b> | <b>Grup S2<br/>(n=81)</b> | <b>p değeri</b> |
|--|----------|----------------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>&lt; 32 hafta karşılaştırması (243)</b> |          |                            |                           |                 |
| <b>Cinsiyet</b>                            | Kız      | 71 (%43,8)                 | 32 (%39,5)                | 0.521           |
|  | Erkek    | 91 (%56,2)                 | 49 (%60,5)                |                 |
| <b>Gebelik Sayısı</b>                      | 1        | 85 (%52,5)                 | 45 (%56,6)                | 0.530           |
|  | $\geq 2$ | 77(%47,5)                  | 36(%44,4)                 |                 |
| <b>Doğum Şekli</b>                         | NSVY     | 26 (%16)                   | 18 (%22,2)                | 0.239           |
|  | C/S      | 136 (%84)                  | 63(%77,8)                 |                 |

ROP gelişmeyen 162 bebeğin ortalama GH'sı  $29,5 \pm 2$  hafta, ortalama DA  $1326 \pm 436$  gramdı. ROP saptanan 81 bebeğin ortalama GH'sı  $27,8 \pm 2,1$  hafta, ortalama DA  $1059 \pm 314$  gramdı. ROP saptanan bebeklerin, ROP görülmeyen bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük DA, GH, boy ve baş çevresine sahip oldukları görüldü ( $p < 0,001$ ) (Tablo 6.29).

**Tablo 6.29.** Gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre grup S1 ve grup S2 hastaların dağılımı

|                               | <b>Grup S1</b> |                                     | <b>Grup S2</b> |                                     | <b>p değeri</b>  |
|-------------------------------|----------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------|------------------|
|                               | <b>Ortanca</b> | <b>Ortalama <math>\pm</math> SD</b> | <b>Ortanca</b> | <b>Ortalama <math>\pm</math> SD</b> |                  |
| <b>Gestasyon Yaşı (hafta)</b> | 30             | $29,5 \pm 2$                        | 27,6           | $27,8 \pm 2,1$                      | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Doğum Ağırlığı (g)</b>     | 1322           | $1326 \pm 436$                      | 990            | $1059 \pm 314$                      |                  |
| <b>Boy (cm)</b>               | 40             | $41,19 \pm 6,34$                    | 37             | $37,72 \pm 5,99$                    |                  |
| <b>Baş Çevresi (cm)</b>       | 30             | $29.28 \pm 4.12$                    | 28             | $27.92 \pm 4.35$                    |                  |

### 6.6.2. Grup S1 ve Grup S2 Hastaların Prenatal Özellikleri

Prenatal özellikleri arasında sadece ROP olan (Grup S2) bebeklerin annelerinde GDM oranı daha fazla bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 6.30)

**Tablo 6.30.** Grup S1 ve grup S2 hastaların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

|                                       | <b>Grup S1<br/>(n=162)</b> | <b>Grup S2<br/>(n=81)</b> | <b>p değeri</b> |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>Eklampsi/Preeklampsi</b>           | 31 (%19,4)                 | 18 (%22,2)                | 0.604           |
| <b>Gestasyonel Diyabetes Mellitus</b> | 16 (%9,9)                  | 21 (%26)                  | <b>0.001</b>    |
| <b>İlaç Kullanımı</b>                 | 90 (%55,6)                 | 45 (%55,6)                | 0.872           |
| <b>Antenatal steroid</b>              | 119 (%73,5)                | 59 (%72,8)                | 0.918           |
| <b>Erken Membran Ruptürü</b>          | 12 (%7,4)                  | 12 (%14,8)                | 0.068           |
| <b>Koryoamniyonit</b>                 | 11 (%6,8)                  | 7 (%8,6)                  | 0.603           |
| <b>Antepartum kanama</b>              | 11 (%6,8)                  | 10(%12,3)                 | 0.146           |

### 6.6.3. Grup S1 ve Grup S2 Hastaların Natal Özellikleri

Grup S1 ve Grup S2 hastaları natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında Grup S2’de yer alan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları daha düşük saptandı (sırasıyla  $p=0,023$  ve  $p=0,003$ ) (Tablo 6.31).

**Tablo 6.31.** Grup S1 ve grup S2 hastalarının natal özelliklerinin karşılaştırılması (1)

|              | <b>Grup S1</b>            | <b>Grup S2</b>            | <b>p değeri</b> |
|--------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
|              | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> |                 |
| <b>APGAR</b> |                           |                           |                 |
| 1.Dakika     | 6 (0-9)                   | 5(1-9)                    | <b>0.023</b>    |
| 5.Dakika     | 8 (3-10)                  | 7(3-10)                   | <b>0.003</b>    |

Grup S1 ve Grup S2 bebeklerin doğumda resusitasyon ihtiyacı oranları arasında fark saptanmazken ( $p=0.059$ ) asfiktik doğum öyküsü oranları arasında fark saptandı. ROP gelişen bebeklerde asfiktik doğum öyküsü oranı daha yüksek bulundu ( $p=0.005$ ) (Tablo 6.32).

**Tablo 6.32.** Grup S1 ve grup S2 hastalarının natal özelliklerinin karşılaştırılması (2)

| < 32 hafta                    | Grup S1<br>(n=162) | Grup S2<br>(n=81) | p değeri     |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|--------------|
| Doğumda Resusitasyon İhtiyacı | 46 (%28,4.9)       | 33 (%40,7.)       | 0.059        |
| Asfiktik doğum öyküsü         | 15 (%9,3,)         | 19 (%23,5,)       | <b>0.005</b> |

#### 6.6.4. Grup S1 ve Grup S2 Hastaların Postnatal Özellikleri

Yenidoğan dönemine ait klinik bulguları karşılaştırdığımızda; solunum sistemi bulguları için; Grup S2’de oksijen tedavisi oranı (%55,6’ya karşın %91,4 p<0.001), invaziv ve non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oranları ve RDS oranı (%29’a karşın %70,4) daha yüksekti (Tablo 6.34).

**Tablo 6.33.** Grup S1 ve S2 hastaların solunum sistemi bulguları ve ROP ilişkisi (1)

| Solunum desteği süresi            | Grup S1<br>(n=162) | Grup S2<br>(n=81)  | p değeri          |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
|                                   | Ortanca (Min Maks) | Ortanca (Min-Maks) |                   |
| O <sub>2</sub> ihtiyacı (gün)     | 7 (1-70)           | 20 (1-200)         | <b>0.001</b>      |
| Non invaziv solunum desteği (gün) | 3 (1-38)           | 14 (1-100)         | <b>&lt; 0.001</b> |
| İleri solunum desteği (gün)       | 3 (1-19)           | 5 (1-60)           | <b>0.010</b>      |
| Toplam solunum desteği (gün)      | 4 (1-38)           | 15.5 (1-140)       | <b>&lt; 0.001</b> |

**Tablo 6.34.** Grup S1 ve S2 hastaların solunum desteği açısından karşılaştırılmaları (2)

| < 32 hafta                    | Grup S1<br>(n=162) | Grup S2<br>(n=81) | p değeri         |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| Oksijen ihtiyacı              | 90 (%55,6)         | 74 (%91.4)        | <b>&lt;0.001</b> |
| Non invaziv solunum desteği   | 81 (%50)           | 73 (%90,1)        | <b>&lt;0.001</b> |
| İleri solunum desteği         | 23 (%14,2)         | 51 (%63)          | <b>&lt;0.001</b> |
| Respiratuvar Distres Sendromu | 47 (%29)           | 57 (%70,4)        | <b>&lt;0.001</b> |

Diğer sistem bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığı zaman; gastrointestinal bulgulardan NEK gelişme oranı (%9,9'a karşın%42, p<0.001 ),TPN ihtiyacı oranı (%69,1'e karşın %89 p=0.001) Grup S2'de anlamlı olarak daha yüksekti. Hematolojik destek açısından karşılaştırıldığında; Grup S2'de eritrosit transfüzyonu ihtiyacı ve trombosit suspansiyonu ihtiyacı daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup S2 de fototerapi ihtiyacı daha yüksek bulundu (p<0.001). Kardiyovasküler sistem bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup S2'de PDA oranı (% 22,2'ye karşın %55,6, p<0.001), inotrop ihtiyacı oranı (%11,7'ye karşın %34,6, p<0.001) daha fazla idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Enfeksiyon bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında ise; Grup S2'de sepsis oranı (p=0.001) daha fazla idi. Merkezi sinir sistemi bulgularından Grup S2'de İKK daha sık görülmüştü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (%7,4 vs %43,2, p<0.001) (Tablo 6.35).

**Tablo 6.35.** Grup S1 ve S2 hastaların diğer sistem bulgularının karşılaştırılması

| < 32 hafta                            | Grup S1<br>(n=162) | Grup S2<br>(n=81) | p değeri          |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| <b>PDA</b>                            | 36 (%22,2)         | 45 (%55,6)        | <b>p&lt;0.001</b> |
| <b>PDA tedavi ihtiyacı</b>            | 16 (%9,9)          | 38 (%46,9)        | <b>p&lt;0.001</b> |
| <b>İnotrop ihtiyacı</b>               | 19 (%11,7)         | 28 (%34,6)        | <b>p&lt;0.001</b> |
| <b>İntrakraniyal kanama</b>           | 12 (%7,4)          | 35 (%43,2)        | <b>p&lt;0.001</b> |
| <b>Fototerapi ihtiyacı</b>            | 45 (%27,8)         | 47 (%58)          | <b>p&lt;0.001</b> |
| <b>Sepsis</b>                         | 62 (%38,3)         | 49 (%60,5)        | <b>0.001</b>      |
| <b>Nekrotizan enterokolit</b>         | 16 (%9,9)          | 34 (%42)          | <b>p&lt;0.001</b> |
| <b>TPN ihtiyacı</b>                   | 112 (%69,1)        | 72 (%89)          | <b>0.001</b>      |
| <b>Eritrosit transfüzyon ihtiyacı</b> | 59 (%36,4)         | 45 (%57)          | <b>0.010</b>      |
| <b>Trombosit transfüzyon ihtiyacı</b> | 30 (%18,5)         | 36 (%44,4)        | <b>p&lt;0.001</b> |

## 6.7. <32 Hafta Bebeklerin ROP Tedavi Özelliklerinin Değerlendirilmesi

### 6.7.1. Grup S2a ve Grup S2b'deki Hastaların Prenatal Özellikleri

Çalışmamızda ≤32 hafta ROP saptanan (Grup S2) 81 bebeğin %12,3'üne lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanırken, bir hastaya ek olarak vitrektomi tedavisi uygulanmıştı. ROP saptanan (Grup S2) hastalar kendi içinde; tedavi gerektirmeyen toplam 71 hasta (%91,3) (Grup S2a) ve tedavi gerektiren toplam 10 hasta (%12,3) (Grup S2b) olarak ikiye ayrıldı. Grup S2a ve Grup S2b olgular prenatal özelliklerine göre karşılaştırıldığında hiçbir olası risk faktörü açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo 6.36).

**Tablo 6.36.** Grup S2a ve grup S2b hastaların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

| < 32 hafta                            | Grup S2a<br>(n=71) | Grup S2b<br>(n=10) | p Değeri |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| <b>Eklampsi/Preeklampsi</b>           | 16(%22,5)          | 2 (%20)            | 1.000    |
| <b>Gestasyonel Diyabetes Mellitus</b> | 20 (%28,2)         | 1 (%10)            | 0.432    |
| <b>İlaç Kullanımı</b>                 | 40 (%56,3)         | 4 (%40)            | 0.738    |
| <b>Antenatal steroid</b>              | 50 (%70,7)         | 9 (%90)            | 0.272    |
| <b>Erken Membran Ruptürü</b>          | 10 (%14,1)         | 2 (%20)            | 0.638    |
| <b>Koryoamniyonit</b>                 | 7 (%9,9)           | 0 (%0)             | 0.588    |
| <b>Antepartum kanama</b>              | 8(%11,3)           | 2 (%20)            | 0.604    |

### 6.7.2. Grup S2a ve Grup S2b'deki Hastaların Natal Özellikleri

Herhangi bir evre ROP saptanan < 32 hafta 71 bebeğin ortalama GH'si 28.1±1.9 hafta, ortalama DA 1103±306 gramdı. Ciddi ROP saptanan 10 bebeğin ortalama GH'si 25.5±1.8 hafta, ortalama DA 747±158 gramdı. Tedavi alan bebeklerin, tedavi ihtiyacı olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük DA, GH, boy ve baş çevresine sahip oldukları görüldü (<0.001). Grup S2b'de yer alan bebeklerin 1 ve 5. dakika APGAR skorları daha düşük (sırasıyla 6'ya karşın 4, p=0,023) ve (8'e karşın 6, p<0.001) saptandı. Hastanede kalma süresi tedavi alan grupta daha uzundu (p<0.001). Tedavi almayan bebeklerle (Grup S2a) tedavi alan bebeklerin (Grup S2b) asfiktik doğum öyküsü ve resusitasyon oranları arasında fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 6.37).

**Tablo 6.37.** Grup S2a ve grup S2b hastaların natal özelliklerinin karşılaştırılması

| <32 hafta                        | Grup S2a (n=71) |                    | Grup S2b (n=10)   |                    | p değeri         |
|----------------------------------|-----------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|
|                                  | Ortalama ± SD   | Ortanca (Min-Maks) | Ortalama ± SD     | Ortanca (Min-Maks) |                  |
| <b>Doğum Ağırlığı (g)</b>        | 1103 ± 306      | 1100 (450-1900)    | 747 ± 158         | 727 (525-1080)     | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Gestasyon Haftası (hafta)</b> | 28.1±1.9        | 28.3 (24-31.6)     | <b>25.5 ± 1.8</b> | 25.3 (23.1-29.0)   | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Boy (cm)</b>                  | 38.4 ± 5.8      | 37.5 (26-52)       | 32.4 ± 4          | 32 (27-37)         | <b>0.010</b>     |
| <b>Baş Çevresi (cm)</b>          | 28,4 ± 3.9      | 28 (20-41)         | 24,2 ± 5.9        | 23 (19-36)         | <b>0.019</b>     |
| <b>APGAR 1. Dk (median)</b>      | 6 (1-9)         |                    | 4 (1-7)           |                    | <b>0.023</b>     |
| <b>APGAR 5. Dk (median)</b>      | 8 (3-10)        |                    | 6 (4-8)           |                    | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Yatış süresi (gün)</b>        | 58.2±31.9       | 53 (5-180)         | 119.8±82.4        | 112 (49-335)       | <b>&lt;0.001</b> |
|                                  | n               | %                  | n                 | %                  |                  |
| <b>Doğumda Resusitasyon</b>      | 26              | 36,7               | 7                 | 70                 | 0.086            |
| <b>Asfiktik doğum öyküsü</b>     | 18              | 25,3               | 1                 | 10                 | 0.441            |

### 6.7.3. Grup S2a ve Grup S2b'deki Hastaların Postnatal Özellikleri

Yenidoğan dönemine ait klinik bulguları Grup S2a ve Grup S2b arasında karşılaştırıldığında; solunum sistemi açısından Grup S2b'de invaziv MV süresi daha uzundu (p=0.011) (Tablo 6.38).

**Tablo 6.38.** Grup S2a ve grup S2b solunum sistemi bulgularının karşılaştırılması

| Solunum desteği süresi (gün) | Grup S2a (n=71)    | Grup S2b (n=10)    | p değeri     |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|
|                              | Ortanca (Min-Maks) | Ortanca (Min-Maks) |              |
| O <sub>2</sub>               | 20 (1-200)         | 16 (3-60)          | 0.674        |
| Non invaziv solunum desteği  | 14 (1-70)          | 20 (7-100)         | 0.085        |
| İnvaziv solunum desteği      | 5 (1-32)           | 14 (1-60)          | <b>0.011</b> |
| Toplam süre                  | 14 (1-82)          | 25 (7-140)         | 0.105        |

Diğer sistem bulguları karşılaştırıldığı zaman; Grup S2b'de gastrointestinal bulgulardan NEK gelişme oranı (%39,4'e karşın %60, p=0.040 ) daha yüksek ve TPN alma süresi ortanca olarak daha uzundu (p=0.034). Hematolojik destek açısından karşılaştırıldığında; Grup S2a ve Grup S2b arasında eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacı arasında fark saptanmadı (p>0.05). Kardiyovasküler sistem bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında; PDA oranı (p>0.05) ve inotrop ihtiyacı oranı (p>0.05) arasında anlamlı fark saptanmadı. Enfeksiyon bulguları karşılaştırıldığında ise; gruplar arasında sepsis oranı arasında fark saptanmadı (p>0.05 (Tablo 6.39).

**Tablo 6.39.** Grup S2a ve grup S2b diğer sistem bulgularının karşılaştırılması (1)

|                                | Grup S2a (n=71) | Grup S2b (n=10) | p değeri     |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| PDA                            | 39 (%54,6)      | 6 (%60)         | 1.000        |
| PDA tedavi ihtiyacı            | 33 (%46,5)      | 5 (%50)         | 1.000        |
| İnotrop ihtiyacı               | 23 (%32,4)      | 5 (%50)         | 0.303        |
| İntrakraniyal Kanama           | 30 (%42,3)      | 4 (%50)         | 0.739        |
| Fototerapi ihtiyacı            | 40 (%56,3)      | 7 (%70)         | 0.710        |
| Sepsis                         | 43 (%60,6)      | 6 (%60)         | 1.000        |
| Nekrotizan enterokolit         | 28 (%39,4)      | 6 (%60)         | <b>0.040</b> |
| TPN ihtiyacı                   | 63 (%88,7)      | 9 (%90)         | 1.000        |
| Eritrosit transfüzyon ihtiyacı | 40 (56,3)       | 5 (%50)         | 0.738        |
| Trombosit transfüzyon ihtiyacı | 31 (%44,9)      | 5 (%55,6)       | 1.000        |

**Tablo 6.40.** Grup S2a ve grup S2b diğer sistemi bulgularının karşılaştırılması (2)

|                       | <b>Grup S2a</b>           | <b>Grup S2b</b>           | <b>p değeri</b> |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
|                       | <b>Ortanca (Min Maks)</b> | <b>Ortanca (Min-Maks)</b> |                 |
| <b>TPN gün sayısı</b> | 10 (2-140)                | 30 (6-70)                 | <b>0.034</b>    |

### 6.8. <32 Hafta ve 32-34 Hafta ROP Gelişen Bebeklerin Özellikleri

Çalışma süresince GH'sı 32 haftadan küçük olup ROP taraması yapılan 243 bebeğin 81'inde (%33,3) her hangi bir evre ROP saptanırken, GH'sı 32 haftadan büyük olan ROP taraması yapılan 182 hastanın sadece 9'da (%4.9) herhangi evre ROP saptandı. ROP saptanan hastalardan ciddi ROP saptanıp tedavi ihtiyacı olan hastaların hepsi 32 haftanın altındaydı (Tablo 6.41).

**Tablo 6.41.** <32 hafta ve 32-34 hafta bebeklerin ROP özelliklerinin karşılaştırılması

|                          | <b>&lt;32 hafta (n=243)</b> | <b>32-34 hafta (n=182)</b> | <b>p değeri</b>  |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|
| <b>Herhangi evre ROP</b> | 81 (%33,3)                  | 9 (%4,9)                   | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Ciddi ROP</b>         | 10 (%100)                   | 0(%0)                      | -                |

### 6.8.1. <32 Hafta ve 32-34 Hafta ROP saptanan bebeklerin Prenatal Özellikleri

<32 hafta ve 32-34 hafta ROP saptanan bebeklerin prenatal özelliklerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p<0.05) (Tablo 6.42).

**Tablo 6.42.** <32 haftave 32-34 hafta olan ROP hastalarının prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

|                                       | <b>&lt;32 hafta (n=81)</b> | <b>32-34 hafta (n=9)</b> | <b>p değeri</b> |
|---------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>Eklampsi/Preeklampsi</b>           | 18 (%22,2)                 | 4 (%44,4)                | 0.214           |
| <b>Gestasyonel Diyabetes Mellitus</b> | 21 (%26)                   | 2 (%22,2)                | 1.000           |
| <b>İlaç Kullanımı</b>                 | 45 (%55,6)                 | 5 (%44,4)                | 1.000           |
| <b>Antenatal steroid</b>              | 59 (%72,8)                 | 4 (%44,4)                | 0.121           |
| <b>Erken Membran Ruptürü</b>          | 12 (%14,8)                 | 1 (%11,1)                | 1.000           |
| <b>Koryoamniyonit</b>                 | 7 (%8,6)                   | 3 (%33,3)                | 0.059           |
| <b>Antepartum kanama</b>              | 10 (%12,3)                 | 0 (%0)                   | 0.590           |

### 6.8.2. <32 Hafta ve 32-34 Hafta ROP saptanan bebeklerin Natal Özellikleri

Çalışmamızda ROP saptanan hastaların <32 hafta ve 32-34 hafta arası natal özelliklerinin karşılaştırılmasında DA, GH, APGAR 5.dk skoru arasında fark saptandı. <32 hafta bebeklerin DA, GH, APGAR 5.dk skoru daha düşüktü ( $p<0.05$ ) (Tablo 6.43).

**Tablo 6.43.** <32 hafta ve 32-34 hafta olan ROP hastalarının natal özelliklerinin karşılaştırılması

|                                  | <32 hafta         |                    | 32-34 hafta       |                    | p değeri         |
|----------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|
|                                  | Ortalama $\pm$ SS | Ortanca (Min-Maks) | Ortalama $\pm$ SS | Ortanca (Min-Maks) |                  |
| <b>Doğum Ağırlığı (g)</b>        | 1059 $\pm$ 314    | 990 (450-1900)     | 1802 $\pm$ 278    | 1830 (1345-2170)   | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Gestasyon Haftası (hafta)</b> | 27,8 $\pm$ 2,1    | 27,6 (23,1-31,6)   | 32,7 $\pm$ 0,4    | 32,6 (32-33,3)     | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Boy (cm)</b>                  | 37,7 $\pm$ 5,9    | 37 (26-52)         | 42,3 $\pm$ 4,4    | 42,5 (35-49)       | 0.057            |
| <b>Baş Çevresi (cm)</b>          | 27,9 $\pm$ 4,3    | 28 (19-41)         | 30,2 $\pm$ 1,5    | 30,5 (28-32)       | 0.071            |
| <b>APGAR 1. Dk (median)</b>      | 6 (1-9)           |                    | 6 (5-8)           |                    | 0.081            |
| <b>APGAR 5. Dk (median)</b>      | 8 (3-10)          |                    | 9 (7-10)          |                    | <b>0.004</b>     |
|                                  | <b>n</b>          | <b>%</b>           | <b>n</b>          | <b>%</b>           |                  |
| <b>Doğumda Resusitasyon</b>      | 33                | 40,7               | 3                 | 33,3               | 0.730            |
| <b>Asfiksi öyküsü</b>            | 19                | 23,4               | 2                 | 22,2               | 1.000            |

### 6.8.3. <32 Hafta ve 32-34 Hafta ROP saptanan bebeklerin Postnatal Özellikleri

Yenidoğan dönemine ait klinik bulguları karşılaştırdığımızda; solunum sistemi bulguları için; <32 hafta bebeklerde invaziv (%22,2'ye karşın %63,  $p=0.048$ ) ve non invaziv (%66,6'ya karşın %90,1 $p=0,046$ ) mekanik ventilasyon ihtiyacı oranları daha yüksekti (Tablo 6.44).

**Tablo 6.44.** <32 hafta ve 32-34 hafta olan ROP hastalarının postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

|                                      | <32 hafta (n=81) | 32-34 hafta (n=9) | p değeri     |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|--------------|
| <b>Oksijen ihtiyacı</b>              | 74 (%91,4)       | 7 (%77,8)         | 0.221        |
| <b>Non invaziv solunum desteği</b>   | 73 (%90,1)       | 6 (%66,6)         | <b>0.046</b> |
| <b>İleri solunum desteği</b>         | 51 (%63)         | 2 (%22,2)         | <b>0.048</b> |
| <b>Respiratuvar Distres Sendromu</b> | 57 (%70,3)       | 3 (%33,3)         | 0.245        |

Diğer sistem bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığı zaman; gastrointestinal bulgulardan NEK gelişme oranı ( $p=0.231$ ), TPN ihtiyacı oranı ( $p=183$ ), hematolojik destek açısından karşılaştırıldığında eritrosit ve trombosit suspansiyonu transfüzyon ihtiyacı ( $p>0.05$ ), kardiyovasküler sistem bulguları PDA ( $p=1.000$ ), PDA tedavi ihtiyacı ( $p=0.170$ ), inotrop ihtiyacı ( $p=0.262$ ), merkezi sinir sistemi bulgularından İKK açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=728$ ) (Tablo 6.45).

**Tablo 6.45.** <32 hafta ve 32-34 hafta olan ROP hastalarının diğer sistem bulgularının karşılaştırılması

|                                       | <32 hafta<br>(n=81) | 32-34 hafta<br>(n=9) | p değeri |
|---------------------------------------|---------------------|----------------------|----------|
| <b>PDA</b>                            | 45 (%55,6)          | 5 (%55,6)            | 1.000    |
| <b>PDA tedavi ihtiyacı</b>            | 38 (%47,0)          | 2 (%22,2)            | 0.170    |
| <b>İnotrop ihtiyacı</b>               | 28 (%34,6)          | 1 (%11,1)            | 0.262    |
| <b>İntrakraniyal kanama</b>           | 35 (%43,2)          | 3 (%33,3)            | 0.728    |
| <b>Fototerapi ihtiyacı</b>            | 47 (%58)            | 5 (%55,6)            | 0.461    |
| <b>Sepsis</b>                         | 49 (%60,5)          | 2 (%22,2)            | 0.106    |
| <b>Nekrotizan enterokolit</b>         | 34 (%42)            | 1 (%11,1)            | 0.231    |
| <b>TPN ihtiyacı</b>                   | 72 (%88,9)          | 5 (%55,6)            | 0.183    |
| <b>Eritrosit transfüzyon ihtiyacı</b> | 45 (%55,6)          | 2 (%22,2)            | 0.237    |
| <b>Trombosit transfüzyon ihtiyacı</b> | 36 (%44,4)          | 1 (%11,1)            | 0.231    |

## 6.9. 32-34 Hafta Hastaların Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışma süresince GH'sı 32 haftadan büyük olan 182 bebek taranmıştı. Bu bebeklerin 173'ünde (%95) ROP (-) gelişmemişken, 9'unda (%4,9) herhangi bir evre ROP (+) gelişmişti.

### 6.9.1. 32-34 Hafta Hastaların Prenatal Özellikleri

ROP (-) ve ROP (+) olgular prenatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında annede eklampsi/preeklampsi, koryoamniyonit oranları arasında fark saptandı. ROP gelişen hastalarda annede preeklampsi ve koryoamniyonit olma oranı daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Diğer prenatal özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.46).

**Tablo 6.46.** 32-34 hafta hastaların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

| 32-34 hafta                           | ROP (-)<br>(n=173) | ROP (+)<br>(n=9) | p değeri     |
|---------------------------------------|--------------------|------------------|--------------|
| <b>Eklampsi/Preeklampsi</b>           | 27 (%15,6)         | 4 (%44,4)        | <b>0.047</b> |
| <b>Gestasyonel Diyabetes Mellitus</b> | 19 (%11)           | 2 (%22,2)        | 0.238        |
| <b>İlaç Kullanımı</b>                 | 112 (%64,8)        | 5 (%55,6)        | 1.000        |
| <b>Antenatal steroid</b>              | 102 (%59)          | 4 (%44,4)        | 0.494        |
| <b>Erken Membran Ruptürü</b>          | 14 (%8,1)          | 1 (%11,1)        | 0.547        |
| <b>Koryoamniyonit</b>                 | 7 (%4)             | 3 (%33,3)        | <b>0.009</b> |
| <b>Antepartum kanama</b>              | 10 (%5,8)          | 0 (%0)           | 1.000        |

**6.9.2. 32-34 Hafta Hastaların Natal Özellikleri**

ROP (-) ve ROP (+) olgular natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.47) .

**Tablo 6.47.** 32-34 hafta hastaların natal özelliklerinin karşılaştırılması

| 32-34 hafta                    | ROP (-) (n=173)   |                    | ROP (+) (n=9)     |                    | p değeri |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|----------|
|                                | Ortalama $\pm$ SD | Ortanca (Min-Maks) | Ortalama $\pm$ SD | Ortanca (Min-Maks) |          |
| <b>Doğum ağırlığı (g)</b>      | 1976 $\pm$ 413    | 1990 (885-2900)    | 1802 $\pm$ 278    | 1830 (1345-2170)   | 0.144    |
| <b>Gestasyonel yaş (hafta)</b> | 32,9 $\pm$ 0,56   | 33 (32-34)         | 32,7 $\pm$ 0,4    | 32 (32-33)         | 0.176    |
| <b>Doğum boy (cm)</b>          | 43,09 $\pm$ 5,08  | 43 (31-54)         | 42,3 $\pm$ 4,4    | 42,5 (35-49)       | 0.670    |
| <b>Doğum baş çevresi (cm)</b>  | 30,6 $\pm$ 3,5    | 31 (20-37)         | 30,2 $\pm$ 1,5    | 30,5 (28-32)       | 0.435    |
| <b>APGAR 1.dk</b>              | 7 (1-9)           |                    | 6 (5-8)           |                    | 0.919    |
| <b>APGAR 5.dk</b>              | 8 (3-10)          |                    | 9 (7-10)          |                    | 0.060    |
| <b>Yatış süresi (gün)</b>      | 10.7 $\pm$ 10.1   | 9 (0-67)           | 19.3 $\pm$ 16.8   | 15 (2-50)          | 0.130    |
|                                | <b>n</b>          | <b>%</b>           | <b>n</b>          | <b>%</b>           |          |
| <b>Doğumda Resusitasyon</b>    | 26                | 15,0               | 3                 | 33.3               | 0.174    |
| <b>Asfiksi öyküsü</b>          | 9                 | 5.8                | 1                 | 14.3               | 0.364    |

**6.9.3. 32-34 Hafta Hastaların Postnatal Özellikleri**

Yenidoğan dönemine ait klinik bulguları karşılaştırdığımızda; solunum sistemi bulguları için; gruplar arasında oksijen, invaziv ve non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyac oranları ve

respiratuvar distres sendromu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.48).

**Tablo 6.48.** 32-34 hafta hastaların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması (1)

| 32-34 hafta                   | ROP (-)<br>(n=173) | ROP (+)<br>(n=9) | p değeri |
|-------------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Oksijen ihtiyacı              | 85 (%49.1)         | 7 (%77,8)        | 0.180    |
| Non invaziv solunum desteği   | 76 (%44)           | 6 (%66,6)        | 0.495    |
| İleri solunum desteği         | 11 (%6.4)          | 2 (%22,2)        | 0.149    |
| Respiratuvar Distres Sendromu | 22 (%12,7)         | 3 (%33,3)        | 0.205    |

Yenidoğan dönemine ait diğer sistem bulguları karşılaştırıldığında ROP gelişen hastalarda kardiyovasküler sistem bulgularından PDA oranı (%19,1'e karşın %55,6,  $p=0.036$ ) ve merkezi sinir sistemi bulgularından İKK oranı (%3,5 karşın %33,3,  $p=0.006$ ) daha fazla idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer sistem bulguları arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.49).

**Tablo 6.49.** 32-34 hafta hastaların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

| 32-34 hafta                    | ROP (-)<br>(n=173) | ROP (+)<br>(n=9) | p değeri     |
|--------------------------------|--------------------|------------------|--------------|
| PDA                            | 33 (%19,1)         | 5 (%55,6)        | <b>0.036</b> |
| PDA tedavi ihtiyacı            | 14 (%8)            | 2 (%22,2)        | 0.145        |
| İnotrop ihtiyacı               | 3 (%1,7)           | 1 (%11,1)        | 0.185        |
| İntrakraniyal kanama           | 6 (%3,5)           | 3 (%33,3)        | <b>0.006</b> |
| Fototerapi ihtiyacı            | 33(%30,6)          | 5 (%55,6)        | 0.148        |
| Sepsis                         | 48 (%27,7)         | 2 (%22,2)        | 1.000        |
| Nekrotizan enterokolit         | 14 (%8)            | 1 (%11,1)        | 0.487        |
| TPN ihtiyacı                   | 55 (%31,8)         | 5 (%55,6)        | 0.102        |
| Eritrosit transfüzyon ihtiyacı | 38 (%22,0)         | 2 (%22,2)        | 1.000        |
| Trombosit transfüzyon ihtiyacı | 14 (%8,0)          | 1 (%11,1)        | 0.507        |

Tablo 6.50'de 32-34 hafta ROP gelişen hastaların klinik özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 6.50.** 32-34 hafta ROP olan hastaların klinik özellikleri

| <b>32-34 hafta</b> | <b>Koryoamniyonit</b> | <b>EMR</b> | <b>GDM</b> | <b>Eklampsi/Preeklampsi</b> | <b>İKK</b> | <b>MV gün sayısı</b> | <b>Oksijen gün sayısı</b> | <b>PDA</b> | <b>NEK</b> |
|--------------------|-----------------------|------------|------------|-----------------------------|------------|----------------------|---------------------------|------------|------------|
| 32 hf 1830 g       | var                   | yok        | yok        | yok                         | yok        | 5                    | 5                         | var        | yok        |
| 32+5 hf 1900 g     | var                   | yok        | yok        | yok                         | var        | 40                   | 50                        | var        | yok        |
| 32+6 hf 1550 g     | yok                   | yok        | yok        | yok                         | yok        | 3                    | 6                         | yok        | yok        |
| 32+5 hf 1755 g     | yok                   | yok        | yok        | yok                         | var        | 3                    | 6                         | yok        | yok        |
| 32+6 hf 1600 g     | yok                   | yok        | yok        | var                         | yok        | 0                    | 0                         | yok        | yok        |
| 32+6 hf 1955 g     | yok                   | yok        | yok        | var                         | yok        | 0                    | 0                         | var        | yok        |
| 33 hf 2150 g       | yok                   | var        | yok        | yok                         | yok        | 10                   | 12                        | var        | yok        |
| 33+3 hf 2170 g     | var                   | yok        | var        | var                         | yok        | 10                   | 15                        | var        | yok        |
| 33+2 hf 1330 g     | yok                   | yok        | var        | var                         | yok        | 5                    | 15                        | yok        | var        |

## 6.10. Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

### 6.10.1. Tüm Hastaların Lojistik Regresyon Analizi

≤34 hafta hastaların regresyon analizinde ROP gelişimine etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde tek değişkenli karşılaştırmalarda anlamlı bulunan değişkenler; DA, GH, doğum boyu ve baş çevresi, APGAR 1. ve 5.dk skoru, doğumda resusitasyon, asfiksi öyküsü, eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacı, annede GDM, erken membran rüptürü, koryoamniyonit varlığı, TPN desteği süresi, fototerapi ihtiyacı, evre 2-3 NEK, sepsis, hemodinamik anlamlı PDA, inotrop ihtiyacı, invaziv ve non invaziv MV ve oksijen ihtiyacı, RDS varlığı çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilerek geriye dönük eleme yöntemine göre sonuç regresyon modeli elde edildi (Tablo 6.51).

**Tablo 6.51.** ROP gelişmesine etkili risk faktörleri için çok değişkenli lojistik regresyon analizi (1)

| ≤34 hafta      | Regression Coefficient (SE) | Odds Ratio (OR) | %95 CI |        | p değeri |
|----------------|-----------------------------|-----------------|--------|--------|----------|
| Doğum ağırlığı |                             |                 |        |        |          |
| ≥1500 g        | 1                           |                 |        |        |          |
| <1500 g        | 1.987 (0.487)               | 7.291           | 2.807  | 18.941 | <0.001   |
| PDA            |                             |                 |        |        |          |
| Yok            | 1                           |                 |        |        |          |
| Var            | 0.963 (0.452)               | 2.619           | 1.080  | 6.353  | 0.033    |
| İnvaziv MV     |                             |                 |        |        |          |
| Yok            | 1                           |                 |        |        |          |
| Var            | 1.359 (0.478)               | 3.891           | 1.524  | 9.936  | 0.005    |

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda DA <1500 g olması, PDA varlığı ve invaziv MV ihtiyacı ROP için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Doğum ağırlığının 1500 gramın altında olması ROP gelişimini 7.291 kat, hemodinamik anlamlı PDA varlığı 2.619 kat ve invaziv MV ihtiyacının ROP gelişimini 3.891 kat artırmakta (p=0.005) olduğu görüldü.

### 6.10.2. <32 hafta Hastaların Lojistik Regresyon Analizi

32 haftadan küçük hastaların çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise DA, EMR ve invaziv MV ROP için bağımsız risk faktörleri olarak görüldü. Doğum ağırlığının 1500 gramın altında olması ROP gelişimini 7.727 kat, EMR varlığı 6.039 kat ve invaziv MV ihtiyacı ROP gelişimini 7.757 kat artırmakta olduğu görüldü (Tablo 6.52).

**Tablo 6.52.** ROP gelişmesine etkili risk faktörleri için çok değişkenli lojistik regresyon analizi  
(2)

| <32 hafta             | Regression Coefficient (SE) | Odds Ratio(OR) | %95 CI |        | p değeri         |
|-----------------------|-----------------------------|----------------|--------|--------|------------------|
| Doğum ağırlığı        |                             |                |        |        |                  |
| ≥1500 g               | 1                           |                |        |        |                  |
| <1500 g               | 2.045 (0.726)               | 7.727          | 1.864  | 32.030 | <b>0.005</b>     |
| Erken Membran Ruptürü |                             |                |        |        |                  |
| Yok                   | 1                           |                |        |        |                  |
| Var                   | 1.798 (0.808)               | 6.039          | 1.240  | 29.401 | <b>0.026</b>     |
| İnvaziv MV            |                             |                |        |        |                  |
| Yok                   | 1                           |                |        |        |                  |
| Var                   | 2.049 (0.543)               | 7.757          | 2.678  | 22.471 | <b>&lt;0.001</b> |

## 7. TARTIŞMA

Ünitemizin tarama protokolünü değerlendirmeye çalıştığımız bu çalışmada, taranan bebeklerin %21,1'inde ROP saptanırken, bunların sadece %2,3'ünde tedavi gerektiği gözlemledik. Ülkemizde son dönemde yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında ROP insidansı ve tedavi ihtiyacı genel olarak daha düşüktü (Tablo 7.1).

Mutlu ve ark. yaptığı 1999–2005 yılları arasında Ankara, Türkiye'de üçüncü basamak bir yenidoğan ünitesinde yapılan çalışmada GH  $\leq$  34 haftalık 318 yenidoğanda ROP sıklığı; her hangi bir evre için %37.1 iken evre 3 ve ya üstü için %7.2 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada ROP gelişmiş olan prematüre bebeklerin %16.1'inde tedaviye ihtiyaç duyulduğu, tedavi ihtiyacı olan bebeklerin tamamının ise GH 32 haftanın altında olduğu bildirilmiştir (156). Bizim çalışmada ise 425 hastanın %18.8'sinde ROP'un herhangi bir aşaması saptanmışken, %2.3'ünde şiddetli ROP gelişmişti. ROP'lu yenidoğanların %11.1'inde tedaviye ihtiyaç duyulmuştu. Tedavi ihtiyacı olan bebeklerin tamamı GH 30 haftanın altındaydı. Mutlu ve ark. çalışmasında, bizim çalışmadan farklı olarak tedavi gerektiren ciddi ROP oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (156).

2000-2009 tarihleri arasında Akman ve ark. Marmara Üniversitesi Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde ROP taraması yapılan GH  $\leq$  37 haftalık 801 yenidoğanı dahil ettikleri çalışmada; gebelik yaşı 32 haftadan küçük olan bebeklerde ROP sıklığı %50,9 ve 32-34 hafta arası olan bebeklerde sırasıyla %23,4 olarak bildirilmiştir. Taranan hastaların %6.5'inde ise ciddi ROP gelişmişti ve bunların 11'i (%3.1) 32-34 hafta arasında idi. Bizim çalışmada ise 32 haftadan küçük olan bebeklerde ROP sıklığı %33 ve 32-34 hafta arası olan bebeklerde sırasıyla %5 olarak saptandı. Bizim çalışmada 30 hafta üzeri lazer tedavisi alan yoktu. Marmara Üniversitesinde yapılan çalışmada gebelik yaşı 34 haftadan büyük olan bebeklerin %9'unda hafif ROP saptandığı bildirilmiştir. Akman ve ark. yaptığı çalışmanın sonucuna göre ciddi ROP açısından; 34.gebelik haftasından küçük veya doğum ağırlığı 1850 gramın altında doğan tüm bebeklerin taranması önerilmiştir (157).

Öner ve arkadaşlarının 2001-2003 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde yaptığı bir çalışmada gebelik yaşı  $\leq$ 37 hafta olan 306 bebeğin ROP tarama sonuçları sunulmuştur ve ROP insidansı %20.9 saptanmıştır (158). Bizim çalışmaya göre daha düşük insidans bildirilmesinin altında yatan neden bu çalışmada GH büyük hastaların dahil edilmesidir. Bu çalışmada; 34 hafta ve üzeri ROP hastasının olduğu ve 2 bebekte Evre 5 ROP

geliştiği görülmektedir. Bu hastaların gestasyon haftası çalışmada belirtilmemiştir. Bizim alışmada GH 23 5/7 ve DA 525 g olan bir hastada evre 5 ROP saptandı ve vitroretinal cerrahi tedavi yapıldı.

Ocak 2009 ile Aralık 2009 arasında üçüncü basamak bir hastanenin YYBÜ'süne kabul edilen, GH < 34 hafta veya DA < 2000 g olan 700 prematüre yenidoğanların hastane temelli, prospektif bir kohort çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada; 229 bebekte (%32.7) herhangi bir evre ROP saptanmış ve tüm kohortun sadece 22'sinde (%3.1) tedavi gerektiren ciddi ROP geliştiği bildirilmiştir (106). Ciddi ROP'lu bebeklerin tümü < 32 haftanın altında idi. Bizim çalışmada tedavi gerektiren ciddi ROP'lu bebeklerin tümü de < 30 haftanın altında idi. Tedavi gerektiren ROP insidansı da düşüktü.

Akçakaya ve ark. 2007-2011 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada  $\leq 37$  hafta olan tüm bebekleri ROP taramasına dahil etmiştir. 1043 bebeğin 321'inde (%30,8) ROP saptanırken %22,6'ında tedavi gerektiren ROP görülmüştür. ROP taramasında, tedavi gerektiren ROP saptanan iki bebeğin GH  $\geq 32$  hafta olduğu, üç bebeğin ise DA  $\geq 1500$  gram olduğunu saptandığı bildirilmişlerdir (159).

2015-2018 tarihleri arasında Bursa'da Gorkem ve ark. tarafından yapılan ROP taraması ile toplam 1720 bebek retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 430'unda (%25) ROP saptanmış ve bunlardan 165'inde (tüm hastaların %9'u) tedavi gerektiği bildirilmiştir. Bizim çalışmaya kıyasla ROP insidansı ve tedavi oranları bu çalışmada daha yüksek görülmektedir. Gorkem ve ark. alışmasında bölgeleri için için  $\leq 33$  haftalık GH veya  $\leq 2100$  g DA prematüre hastaların taranmasını önerilmiştir (160).

2018-2020 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Biriminde yapılan tek merkezli çalışmada ROP taraması yapılan 729 bebeğin 122'sinde (%16,7) ROP saptanırken bunların %0.9'unda tedavi (4 intra vitreal anti-VEGF ve 3 lazer fotokoagülasyon tedavisi) gerektiği bildirilmiştir. Bizim çalışmaya kıyasla ROP insidansı ve tedavi oranı daha düşük idi. Ancak, bu çalışmada bizim çalışmadan farklı olarak 32-35 hafta arası 64 (%13.1), >35 hafta ve üzeri 5 (%5.7) ROP hastasının saptandığı gösterilmiştir. Bizim çalışmada ise 32-34 hafta arasında sadece 9 (% 4.9) ROP hastası vardı (161).

2000-2005 yılları arasında Ankara Üniversitesi YYBÜ'de Erdeve ve ark. tarafından yapılan çalışmada >30 hafta üzeri ve >1250 g doğum ağırlığı olan prematüre bebeklerde ROP

gereksinimini araştırmak ve kısıtlı tarama programının muhtemel riskini değerlendirmek amaçlanmıştır.  $GH \leq 30$  hafta ve  $DA \leq 1250$  g (Grup 1) olan bebekler,  $GH > 30$  hafta ve  $DA > 1250$  g (Grup 2) olan bebekler ile karşılaştırılmıştır. Tarama kriterlerine uyan 226 bebekte eşik ROP saptanmış ve 51'ine (%22,5) lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. Bu alışmada, Evre 3 veya üzeri ROP'lu hastaların çoğunluğunun hastaların biriktiği Grup 2'ye ait olduğu görülmüştür. Grup 2'deki üç hastanın GH'sı 32 haftadan büyüktü, ancak bu hastaların hiç birinin DA'ı 1500 gramın üzerinde değildi. Öte yandan 7 hastanın DA'ları 1500 g'ın üzerinde olmasına rağmen, tümünün GH'ları 32 hafta ve altındaydı. 32 hafta veya daha az GH ve 1500 g veya daha az DA kriterleri birlikte kullanıldığında, Evre 3 veya üzerinde ROP olan hiçbir hasta atlanmamıştı. Dönemsel olarak bizim çalışma ile karşılaştırıldığında ROP tedavi insidansını 2017-2021 yıllarında ünitemizde daha düşük saptadık. 2000-2005 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde ROP tedavi insidansı %22.5 görülürken bizim çalışmada 2017-2021 yılları arasında %2.3 olarak saptandı. Aynı zamanda bizim çalışmada lazer olan hastaların GH daha küçüktü. Daha önceden ünitemizde yapılmış bu çalışmada 32 haftadan büyük lazer tedavisi alan hasta olmasına rağmen bizim çalışmada 30 haftanın üzeri lazer tedavisi alan hasta yoktu (şekil 7.1) (162).

2016-2017 yılları arasında Baş ve ark. tarafından o dönemde ünitemizde de kullanılan kriterlere göre TR-ROP alışması yapılmıştır. Bu alışma, ünitemizin de dahil olduğu 69 YYBÜ'de yapılan prospektif bir kohort çalışmasıydı. ROP taraması yapılan 6115 bebeğin dahil edildiği bu çalışmada taranan hastaların %27'sinde ROP'un herhangi bir aşaması ve %6.7'sinde tedavi gerektiren ROP saptanmıştı. Bu veriler, güncel çalışmamızda gördüğümüz; 425 hastanın %18.8'sinde ROP'un herhangi bir aşaması ve %2.3'de şiddetli ROP oranlarımıza göre daha yüksekti. TR-ROP çalışmasında tedavi edilen bebeklerin toplam %95,4'ünün  $DA \leq 1500$  g altındayken ROP taraması yapılan bebeklerin %1'i 1500-2000 g arasındaydı ve tedavi ihtiyacı vardı. GH 28 hafta ve altındaki beş bebeğe vitreoretinal cerrahi uygulanmıştı. 33-35 hafta arası hastaların %6.1'inde ROP'un herhangi bir aşaması ve %0.6'sinde tedavi gerektiren ROP saptanmıştı. Bizim çalışmada ise ciddi ROP gelişip tedavi alan hastaların biri hariç (1080 g) diğerlerinin tamamı  $< 1000$  g DA sahipti. Tedavi gerektiren ROP hastalarının tamamı ise  $< 30$  GH sahipti. Çalışmamızda 1 bebeğe vitreoretinal cerrahi gerekti. 32-34 hafta arası hastaların %4.9'unda ROP'un herhangi bir aşaması saptanmıştı. Mevcut TR-ROP tarama klavuzumuzu kullandığımızda, tedaviye ihtiyacı olan ROP'lu tüm yenidoğanlar belirlenebilirken, şiddetli ROP açısından risk taşımayan çok sayıda yenidoğanın da taranması gerekiyordu.

Gelişmekte olan orta gelirli ülkelerde ve düşük gelirli, az gelişmiş ülkelerde tarama kılavuzlarında geniş farklılıklar vardır. Bu farklılık, birçok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkede gelişmiş yenidoğan bakım ünitelerine olası erişim eksikliğinin bir sonucu olabilir. Ünitemizdeki daha büyük prematüre bebeklerde daha yüksek ROP oranının, ileri gebelik haftalarında daha yüksek hayatta kalma şansı ve yatak başında nabız oksimetrelerinin mevcudiyetine rağmen ek oksijenin serbestçe kullanılması nedeniyle kümülatif bir oranla ilişkili olabilir (7).

Chaudhari ve ark. çalışmasında, Hindistan'da üçüncü basamak bir bakım merkezinde taranan 552 bebekte ROP insidansı %22,3 olarak bildirilmiş, 41'ine (%7,4) lazer fotokoagülasyon yapılmıştır. Gebelik yaşı 33 ile 34 hafta arasında olan altı bebeğe ROP tanısı almış ve lazer tedavisi gerekmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda gebelik yaşı 32 haftadan büyük olan dokuz bebeğe ROP tanısı kondu, ancak hiçbirinde tedavi gerekmedi (163). Güncel klavuzlarda Hindistanda 2000 g ve 34 hafta altı yenidoğanların taranması uygun görülmüştür (164).

Karkhaneh ve ark. tarafından son dönemde İran'dan yapılan bir tarama çalışması, Farabi Göz Hastanesine başvuran bebeklerin %34,5'inde ROP insidansını ve %8.3'ünde tedavi gerekliliğini bildirmiştir. Bu çalışmada, ROP saptanan hastaların tümü 32 hafta ve altında, tedavi gerektiren hastalar ise 30 hafta ve altında idi. Bu çalışma ile İran'da yeni ROP tarama kriteri geliştirilmiştir. İran'da GH  $\leq$ 32 hafta ve/veya DA  $\leq$  2000 g olan prematüre hastaların taranması önerilmiştir (165).

Çin'de, ROP tarama ve tespit oranlarının uygulanması farklı bölgelerde büyük farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş bölgelerde ROP insidansı, gelişmekte olan bölgelerdekinden daha düşük görülmüştür. 2012'de Pekin, Çin'de ROP insidansı %13,1 ve tedavi oranı %1,7 idi. Shenzhen'de ROP insidansı %21, tedavi oranı 2020'de %2,2 idi. Şangay'da ROP insidansı %17,8 ve tedavi oranı 2013'te %6,8 idi. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, Şangay'da ROP insidansının %15,9 olduğunu ve 2021'de tedavi oranının %1,1 olduğunu bildirdi. 2014 yılında Çin Oftalmoloji Derneği ROP tarama kılavuzunu GH < 32 hafta ve/veya DA < 2000 g olan bebekler veya ROP riski olduğundan şüphelenilen bebekler olarak güncellemiştir (6).

ROP taramasının GH'sı 30 haftanın altında ve DA'ı 1500 g'ın altında olan bebeklerle sınırlandırılabilceği önerisini destekleyen diğer ülkelerden yapılan araştırmalar tarafından önerilen Batı kılavuzları, YYBÜ popülasyonumuza uygulandığında, ROP taramasının kısıtlanması, Evre 3 ve üzeri ROP hastalarının bazılarının atlanmasına neden olmuştur.

Gelişmiş ülkelerde kullanılan GH'sı 30 haftanın ve DA'ı 1500 g'ın altında ROP açısından taranması kriterlerine göre; 2000-2005 yıllarında ünitemizde yapılan çalışmada %52,6 evre 3 ve üzeri hasta kaçırılırken, güncel çalışmamızda Evre 3 ve üzeri hiçbir hasta atlanmıyordu. Bizim çalışmaya göre ROP saptanan hastaların 32 hafta ve üzeri %9,7 evre 1-2 ROP hastası olduğundan kısıtlı klavuz uygulandığında sadece herhangi bir evre ROP hastası kaçırılmış oluyordu (162) (Şekil 7.2).

İsveç'te Holmström ve ark. tarafından 2008-2017 yılları arasında yapılan SWEDROP çalışmasının yeni revizyonunda, 8473 prematür bebek ROP açısından taranmıştır. Bu bebeklerden 7249'unun GH'sı <31 haftaydı ve mevcut çalışma grubunu oluşturuyordu. Genel olarak, çalışma grubundaki 2310 (%31,9) bebek ROP'un herhangi bir evresine sahipti ve 440 (%6,1) bebek ROP için tedavi edildi. Bu bebeklerin hepsi 30 haftanın altında gestasyon haftasına sahipti. Bu çalışmanın sonucunda İsveç'teki ROP tarama kriteri olan GH üst limitinin, 1 hafta geriye çekilerek <30 hafta olarak belirlemenin daha az iş gücü oluşturacağını ve bu revizyonun yine de tedavi gerektiren tüm bebekleri kapsayacağı yönünde görüş bildirilmiştir (98).

Gelişmiş ülkelere İngiltere ve ABD'ye güncel durumumuzu değerlendirdiğimizde; Birleşik Krallık (yani, DA < 1501 g ve/veya GH < 31 hafta) ve ya American Academy of Ophthalmology, American Academy of Pediatrics ve American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus tarama kriterlerini kullansaydık (DA ≤ 1500 g veya GH ≤ 30 hafta) şiddetli ROP'lu olguların hiçbiri yine gözden kaçmayacaktı (3,4) (Şekil 7.2).

Literatürde ROP'a zemin hazırlayan birçok risk faktörü bildirilmiştir. Bu çalışmada tek değişkenli analiz, GH, DA, MV ihtiyacı, tamamlayıcı O<sub>2</sub> tedavisi, TPN ihtiyacı, PDA, NEK, İKK ve şiddetli ROP arasında anlamlı ilişkiler gösterdik. Tedavi edilen hasta sayısı az olduğundan şiddetli ROP grubu için etkili risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi yapılamadı. 34 hafta ve altı tüm hastaların lojistik regresyon modelinde ÇDDA, PDA ve invaziv MV ihtiyacı ROP'a yol açan en önemli faktörler olarak saptandı. 32 hafta altı hastaların lojistik regresyon modelinde ise ÇDDA, EMR ve MV ihtiyacı ROP için bağımsız risk faktörleriydi. Cinsiyet, anne yaşı ve çoğul gebelik, yardımcı üreme, preeklampsi ve antenatal steroidler gibi çeşitli perinatal risk faktörleri ROP ile ilişkili değildi.

Yapılan birçok çalışmada düşük DA'nın ROP ile ilişkisi gösterilmiştir. Baş ve ark. ülkemizde çok merkezli olarak yaptıkları çalışmada 1500 g altında doğan 1468 bebekte %42 oranında ROP geliştiğini, evre 3 ve üzeri ROP sıklığının %11 olduğunu bildirmişlerdir. Bu

bebeklerden doğum ağırlığı 1000 g altında olanlarda ROP oranı %68, evre 3 ve üzeri ROP %26 olarak saptamışlardır (7). Hindistan’da yapılan bir çalışmada ciddi ROP’lu bebeklerin ortalama DA ve GH’si sırasıyla  $1113 \pm 436$  g ve  $29 \pm 2,7$  hafta idi. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (1000 gramın altında) bebeklerde ROP görülme sıklığı %32,8 iken, lazer tedavisi gerektiren ciddi ROP bu bebeklerin %14,4’ünde görüldü (166). Çalışmamıza katılan olgulardan ROP saptananların ortalama DA  $1133 \pm 382$  g olup, olguların %46,7’sinin 1000 gram ve altı, %25’inin 1001-1500 gram arası, %14,4’nün 1500 gram ve üstü olduğu, ileri evre ROP tanısı alanların %90’ının 1000 g ve altında olduğu görüldü. Analizlerimizde, Dünya ve Türkiye verileri ile uyumlu olacak şekilde DA azaldıkça ROP görülme sıklığının ve evresinin arttığı görülmüştür.

Oksijenin uzun süre kullanımı ve mekanik ventilasyon ihtiyacının ROP gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda oksijen tedavisinin ve mekanik ventilasyon ihtiyacının ROP gelişen hastalarda daha fazla olduğu bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise sadece invaziv MV ihtiyacının ROP için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Buna benzer Güney Kore’de 2010-2015 yılları arasında ROP gelişiminde risk faktörlerinin analizinin yapıldığı çalışmada, tek değişkenli lojistik regresyona göre, her bir oksijen dağıtım yönteminin süresi, ROP gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkiliydi ve nazal kanül uygulaması dışındaki tüm yöntemler, ROP ilerlemesi ile anlamlı düzeyde ilişkiliydi. Ancak çok değişkenli lojistik analiz, ROP gelişimi için yalnızca MV süresinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu, diğer oksijen verme yöntemlerinin hiçbirinin ROP ilerlemesi ile ilişkili olmadığını ortaya çıkardı. Bu nedenle, MV süresi, ROP gelişimi için toplam O<sub>2</sub> takviyesi süresinden veya diğer herhangi bir O<sub>2</sub> dağıtım yönteminden daha büyük bir öngörücü faktör olarak görülmektedir (167).

Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız ülkemizde ROP için bağımsız bir risk faktörü olarak PDA’yı bildiren ikinci çalışmadır. Daha önce Türkiyede Sarıkabadayı ve ark. tarafından yapılan çalışmada PDA’nın ROP için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (4). 2003-2008 tarihleri arasında Hindistan’da yapılan çalışmada da PDA’nın ROP ile ilişkisi gösterilmiştir. PDA’lı bebeklerde, sistemik kan akışının by-pass edilmesi nedeniyle azalan perfüzyon, ROP gelişimini ve ya ilerlemesini etkileyebilecek retina hipoksisine neden olabilir. Yine PDA, MV süresinin uzamasına ve oksijen desteğinin sebat etmesinde rol oynayabilen bir risk faktörüdür (168).

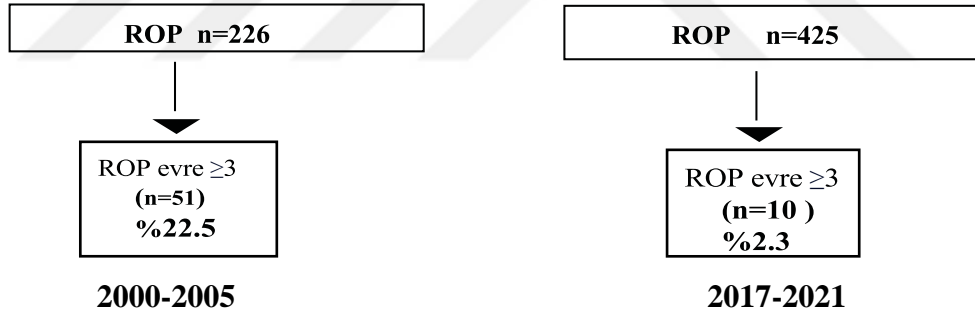
Çalışmamızda 32 hafta ve altı hastaların lojistik regresyon analizinde EMR ile ROP gelişimi arasında anlamlı fark saptandı. EMR ve ROP riski ile ilgili yayınlarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Özdemir ve ark. yaptığı tek merkezli çalışmada EMR'yi tedavi gerektiren ROP için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (89). İsveç'te yapılan çalışmada ise EMR'nin ROP için koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (90). Amerika'da yapılan iki farklı çalışmada; prematüre bebeklerde EMR'li gruptaki bebeklerde ileri evre ROP sıklığının azaldığı gösterilmiştir (88, 169).

Çalışmamızda 32-34 hafta arasında ROP saptanan hastaların risk faktörleri tek değişkenli analizde değerlendirildi. Koryoamniyonit, annede preeklampsi, PDA ve İKK; ROP ile ilişkili risk faktörleri olarak tespit edildi. Bu GH aralığında ROP saptanan hasta sayısı az olduğundan çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılamadı. Çalışmamız görece küçük bir hasta popülasyonuna sahip retrospektif bir çalışma olduğundan kısıtlılıkları olduğuna inanmaktayız. Retrospektif bir çalışma olduğu için, bir takım hastaların eksik verileri mevcuttu, hastane arşivinde kaybolan dosyalar, hasta gözlemleri, tüm bilgilere eksiksiz olarak ulaşmamıza engel oldu.

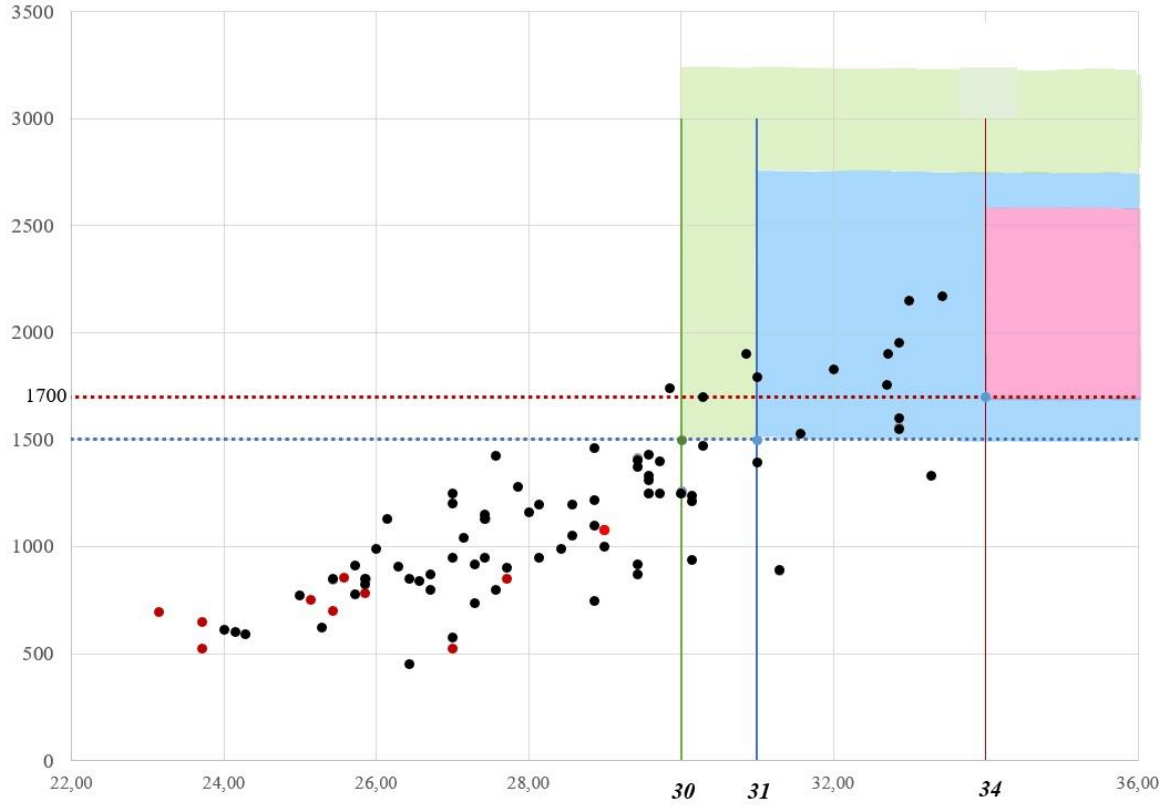
Sonuç olarak, bu çalışmanın sonuçları GH 34 hafta ve altında olan bebeklerde ROP gelişiminde MV ihtiyacı ve PDA'nın bağımsız risk faktörleri olduğunu düşündürmekteyken, 32 haftanın altında bebeklerde PDA yerine EMR bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. ROP taraması ÇDDA, PDA, EMR, invaziv MV varlığında tedavi riski açısından dikkate alınmalıdır. Son 5 yıllık döneme ait verilerimiz, Türkiye'den daha önce bildirilen şiddetli ROP insidansına göre ünitemizin çok daha iyi konumda olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlara göre TR-ROP tarama rehberinin klavuzunda gösterildiği gibi 34 haftalık GH ve ya 2000 g DA'dan küçük bebeklerin taranması ünitemizde herhangi bir evre ROP hastasını kaçırmazken, tedavi gerektiren ciddi ROP açısından daha fazla hastanın taranmasına neden olmaktadır.

**Tablo 7.1.** Ülkemizdeki farklı merkezlerin ve çalışmamızın ROP ve ileri evre ROP sıklık verileri

|                           | Taramaya Katılan Bebek Sayısı | Ortalama Doğum Ağırlığı (g) | Ortalama Doğum Haftası | ROP Sıklığı | İleri Evre ROP Sıklığı |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------|------------------------|
| Mutlu ve ark. (156)       | 318                           |                             |                        | %44.3       | %16.1                  |
| Akman ve ark. (157)       | 801                           |                             |                        | %33.4       | %6.5                   |
| Öner ve ark. (158)        | 306                           |                             |                        | %20.9       |                        |
| Sarıkabadaı ve ark. (106) | 700                           | 1571±381                    | 31,1±2,6               | %32,7       | %3,1                   |
| Akçaya ve ark.(159)       | 1043                          |                             |                        | %30.8       | %22.7                  |
| Gorkem ve ark. (160)      | 1720                          | 1817±594                    | 32.1±2.9               | %25         | %9                     |
| Uğurlu (161)              | 729                           | 2120± 231                   | 33.4 ± 2.3             | %16,7       | %0,9                   |
| TR-ROP çalışması          | 6115                          | 1,457±479                   | 28,9±6,3               | %27         | %6.7                   |
| Erdeve ve ark. (162)      | 226                           |                             |                        |             | %22,5                  |
| Bizim çalışmamız          | 425                           | 1550.09±549.77              | 30.71±2.54             | %21,1       | %2,3                   |



**Şekil 7.1.** Dönemsel karşılaştırma, Evre≥3 ROP



**Şekil 7.2.** TR-ROP ■, ABD ■ ve İngiltere ■ tarama önerilerine göre ünitemizde tedavi gereken ve ya herhangi bir evre ROP hastalarının dağılımı  
Ciddi ROP  $\geq$  • ; Herhangi bir evre ROP • ;

## 8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Ünitemizde son 5 yıl (2017-2021) içinde  $GH \leq 32-34$  hafta olan ve ROP taraması yapılan 425 hastanın sonuçlarını değerlendirildi (Şekil 8.1).

- ROP taraması yapılan hastaların ortalama DA 1560 (450-3445) ve GH 31,3 (23-34) idi.
- Çalışmamızda 90 bebekte (%21,2) herhangi bir evre ROP saptanırken 335 bebekte (%78,8) ise ROP gelişmediği görüldü.
- ROP gelişen 90 hastanın %90'ı GH 32 haftanın altında, %10 hasta ise GH 32-34 hafta arasında olduğu tespit edildi.
- ROP gelişen 90 hastanın 77'si (%85,5) 1500 gramdan az, 13'ü (%14,4) 1500 gramdan fazla DA sahipti.
- ROP saptanan 90 hastanın 80'ninde (%88,9) tedavisiz izlemele spontan regresyon görülürken, 10'unda (%11,1) tedavi endikasyonu gelişen ciddi ROP vardı.
- ROP taraması yapılan hastaların 10'unun (%2,3) tamamına lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanırken, bir hastaya ek olarak vitrektomi (%0,2) tedavisi uygulandı.
- Tedavi edilen bebeklerin ortanca GH 25,3 (23,1-29,0) olup ortanca DA 727 (525-1080 g) gramdı.
- Ciddi ROP gelişip tedavi alan hastaların biri hariç (1080 g) diğerlerinin tamamı <1000 g DA sahipti.
- Tedavi gerektiren ciddi ROP hastalarının tamamı GH <30 hafta idi.
- En büyük lazer fotokoagulasyon olan hastanın DA 29 5/7 hafta ve DA 1080 g idi.
- Herhangi bir evre ROP saptanan en büyük hasta ise DA 2170 g ve GH 33 3/7 hafta idi.
- 32-34 hafta arası ve  $\geq 1500$  g üstü ciddi ROP hastası yoktu, ancak 9 (%5) hastada tarama ile herhangi bir evre ROP saptandı.
- $GH \leq 34$  hafta hastaların çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ÇDDA, PDA ve İnvaziv MV ROP için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.
- DA 1500 gramın altında olması ROP gelişimini 7.291 kat, PDA varlığı 2.169 kat, invaziv MV ihtiyacı ROP gelişimini 3.891 kat artırıyordu.
- $GH < 32$  hafta hastaların çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ÇDDA, EMR ve İnvaziv MV ROP için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

- DA 1500 gramın altında olması ROP gelişimini 7.72 kat, EMR varlığı 6.04 kat, invaziv MV ihtiyacı ROP gelişimini 7.75 kat arttırdığı görüldü.
- Bu çalışmanın sonuçları GH 34 hafta ve altında olan bebeklerde ROP gelişiminde MV ihtiyacı ve PDA'nın bağımsız risk faktörleri olduğunu düşündürmekteyken, 32 haftanın altında bebeklerde PDA yerine EMR bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.
- ROP taramasında ÇDDA, PDA, EMR, invaziv MV varlığı risk faktörleri açısından dikkate alınmalıdır.
- Son 5 yıllık döneme ait verilerimiz, Türkiye'den daha önce bildirilen şiddetli ROP insidansına göre ünitemizin çok daha iyi konumda olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlara göre TR-ROP tarama rehberinin klavuzunda gösterildiği gibi 34 haftalık GH veya 2000 g DA'dan küçük bebeklerin taranması ünitemizde herhangi bir evre ROP hastasını kaçırmazken, tedavi gerektiren ciddi ROP açısından daha fazla hastanın taranmasına neden olmaktadır.

## 9. KAYNAKLAR

1. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013;74 (1): 35–49.
2. Coats DK, Olitsky SE. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2020
3. 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: e20183061.
4. Wilkinson AR, Adams GW, Fleck BW, Nieto-Hernandez R. *Early Hum Dev.* 2023; 177-178: 105715.
5. Quinn GE. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye Brain.* 2016;8: 31-6.
6. Li L, Gao Y, Chen W, Han M. Screening for retinopathy of prematurity in North China. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1), 1-8.
7. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, İrfanoglu İM; on behalf of the TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol.* 2018;102: 1711-6.
8. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2012; 367(26), 2515-2526.
9. Hong EH, Shin YU, Cho H. Retinopathy of prematurity: a review of epidemiology and current treatment strategies. *Clin Exp Pediatr.* 2022; 65(3):115-126.
10. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, & Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):35-46.
11. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol.* 2017; 62(3): 257–276.

12. Dogra MR, Katoch D. Clinical features and characteristics of retinopathy of prematurity in developing countries. *Ann Eye Sci.* 218;3(1):1-7
13. Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, Goldacre MJ, Patel CK. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:807–11.
14. Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T, Moshfeghi AA, Moshfeghi DM. The epidemiology of retinopathy of prematurity in the United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48:553–62.
15. Kang EY, Lien R, Wang NK, Lai CC, Chen KJ, Hwang YS. Retinopathy of prematurity trends in taiwan: a 10-year nationwide population study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:3599–607.
16. Hong EH, Shin YU, Bae GH, Choi YJ, Ahn SJ, Sobrin L. Nationwide incidence and treatment pattern of retinopathy of prematurity in South Korea using the 2007-2018 national health insurance claims data. *Sci Rep.* 2021;11:1451.
17. Na KH, Kim KH, Kang TU, Hann HJ, Ahn HS, Kim HJ. Incidence, Longterm visual outcomes, and mortality in retinopathy of prematurity in Korea: a nationwide population-based study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61:14.
18. Hwang JH, Lee EH, Kim EA. Retinopathy of prematurity among verylow-birth-weight infants in Korea: incidence, treatment, and risk factors. *J Korean Med Sci.* 2015;30 (Suppl 1):S88–94.
19. Gerull R, Brauer V, Bassler D, Laubscher B, Pfister RE, Nelle M. Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and ROP treatment in Switzerland 2006-2015: a population-based analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103:F337–42.
20. Holmström G, Tornqvist K, Al-Hawasi A, Nilsson A, Wallin A, Hellström A. Increased frequency of retinopathy of prematurity over the last decade and significant regional differences. *Acta Ophthalmol.* 2018;96:142–8.
21. Van Sorge AJ, Termote JU, Kerkhoff FT, Van Rijn LJ, Simonsz HJ, Peer PG. Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands. *J Pediatr.* 2014;164:494–8. e1.

22. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:1311–1314.
23. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013; 382:1445-57
24. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:26–29
25. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmol.* 2015; 122(1):200-210.
26. Raghuvver TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology.* 2011;100(2):116–129
27. Asano MK, Dray PB. Retinopathy of prematurity. *Dis Mon.* 2014;60(6):282-91
28. Sapiha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest.* 2010; 120: 3 022-32
29. Liegl R, Hellström A, Smith LE. Retinopathy of prematurity: the need for prevention. *Eye Brain.* 2016;8:91-102.
30. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Ramenghi LA, Löfqvist C. Role of insulinlike growth factor 1 in fetal development and in the early postnatal life of premature infants. *Am J Perinatol.* 2016;33(11): 1067-1071.
31. Hellström A, Ley D, Hansen- Pupp I, Hallberg B, Löfqvist C. Insulin- like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatr.* 2016; 105(6): 576-586.
32. Gharehbaghi MM, Peirovifar A, Sadeghi K, Mostafidi H. Insulin-like growth factor binding protein-3 in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2012; 60(6):527.
33. Sapiha P, Joyal JS, Rivera JC, Sennlaub F, Hardy P, Chemtob S. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest.* 2010 Sep 1; 120(9): 3022–3032

34. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaeli G. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(1): 2-20.
35. Du M, Cui Z, Chen D, Chen Y, Cao Z, Chen D. Hypoxia-inducible factor stabilisation-related lncRNAs in retinopathy of prematurity. *J Obstet Gynaecol.* 2023;43(1): 2178289.
36. Liegl R, Löfqvist C, Hellström A, Smith LE. IGF-1 in retinopathy of prematurity, a CNS neurovascular disease. *Early Hum Dev.* 2016 Nov; 102:13-19.
37. Pinilla I, Maneu V, Campello L, Fernandez-Sanchez L, Martinez-Gil N, Cuenca N. Inherited retinal dystrophies: Role of oxidative stress and inflammation in their physiopathology and therapeutic implications. *Antioxidants.* 2022;11(6): 1086.
38. Krishna Vadlapatla R, Dutt Vadlapudi A, Mitra A. K. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a potential target for intervention in ocular neovascular diseases. *Curr Drug Targets.* 2013;14(8): 919-935.
39. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2013; 17(3): 229-34.
40. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2018; Jan;62:77-119
41. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *J Cell Biochem.* 2022;123(12):1938-1965.
42. Kimakova P, Solar P, Solarova Z, Komel R, Debeljak N. Erythropoietin and its angiogenic activity. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1519.
43. Pichon A, Jeton F, El Hasnaoui-Saadani R, Hagström L, Launay T, Voituron N. Erythropoietin and the use of a transgenic model of erythropoietin-deficient mice. *Hypoxia.* 2016;4:29-39.
44. Fischer HS, Reibel NJ, Buhner C, Dame C. Effect of Early Erythropoietin on Retinopathy of Prematurity: A Stratified Meta-Analysis. *Neonatology.* 2023 Jun 27;1-11.

45. Fevereiro-Martins M, Guimaraes H, Marques-Neves C, Bicho M. Retinopathy of prematurity: A review of pathophysiology and signaling pathways. *Surv Ophthalmol.* 2023 Mar-Apr;68(2):175-210
46. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr.*2010; 99(7): 978-92.
47. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Holmström G, Ley D, Löfqvist C. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One.* 2014; 9(10): e109460.
48. Editorial Committee; for Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(5):595-599
49. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.*2014; 105(1): 55-63.
50. Sola A, Golombek SG, Montes Bueno MT, Lemus- Varela L, Zuluaga C, Van Bel F. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta paediatr.* 2014; 103(10): 1009-18.
51. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finan N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W NeOProM Collaborative Group. NeOProM: Neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration study protocol. *BMC Pediatr.* 2011;11:6.
52. Carlo WA, Finan NN, Walsh MC. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1959–69.
53. Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2011; 364:1680–82.
54. Smith LE, Hard AL, Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol.* 2013; 40(2):201-214.

55. Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszcak E, Askie L. BOOST II United Kingdom, Australia, and New Zealand Collaborative Groups. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368: 2094-104.
56. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann C. E, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2010; 125: e1483–92.
57. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, Schutt A. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 2010; 157: 69–73.
58. Di Fiore JM, Kaffashi F, Loparo K, Sattar A, Schluchter M, Wilson CG. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatr Res.* 2012; 72(6):606-12.
59. Aggarwal V, Bhatia R, Tan K. Oxygen saturation levels and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants-a case control study. *BMC Pediatr.* 2023; 23(1), 1-9.
60. Castillo A, Deulofeut R, Critz A, Sola A. Prevention of retinopathy of prematurity in preterm infants through changes in clinical practice and SpO<sub>2</sub> technology. *Acta Paediatr.* 2011; 100: 188–92
61. Brown MK, Poeltler DM, Hassen KO, Lazarus DV, Brown VK, Katheria AC. Incidence of hypocapnia, hypercapnia, and acidosis and the associated risk of adverse events in preterm neonates. *Respir Care.* 2018; 63(8): 943-949.
62. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136(6):1132–43
63. Özek E, Kersin S. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatri Ars.* 2020; 55(3): 215–221.
64. Mutlu FM, Kucukevcilioglu M, Ceylan OM, Altınsoy HI, Sarıcı SU. Risk factor analysis for long-term unfavorable ocular outcomes in children treated for retinopathy of prematurity. *Turk J Pediatr.* 2013;55(1):35–41
65. Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K, Demirel A, Coban A. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(1):15–7.

66. Ingvaldsen SH, Morken TS, Austeng D, Dammann O. Visuopathy of prematurity: is retinopathy just the tip of the iceberg?. *Pediatric Research*. 2022; 91(5): 1043-48.
67. Kumawat D, Sachan A, Shah P, Chawla R, Chandra P. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: a review on current understanding. *Eye*. 2021;35(4):1140-58.
68. Katsan SV, Adakhovska AO, Budivska ES. Intraventricular hemorrhage as a risk factor for retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2020;4:3-7.
69. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(1):89–119.
70. Bretz CA, Ramshekar A, Kunz E, Wang H, Hartnett ME. Signaling through the erythropoietin receptor affects angiogenesis in retinovascular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61(10): 23-23.
71. De las Rivas Ramirez N, Aranda G, Rius Diaz F, Perez Frias FJ, Sanchez Tamayo T. Risk factors associated with Retinopathy of Prematurity development and progression. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 21977.
72. 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 Med*. 2015;13:16.
73. Lundgren P, Athikarisamy SE, Patole S, Lam GC, Smith LE, Simmer K. Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity. *Acta paediatr*. 2018; 107(5): 759-766.
74. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Yip S, Cheng E. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity From 2 Neonatal Intensive Care Units in a Hong Kong Chinese Population. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(3):185–91.
75. Akcakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, Sadigov F, Aybar A, Aydin N. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;49:21-5
76. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;10:449-53

77. Ratra D, Akhundova L, Das MK .Retinopathy of prematurity like retinopathy in full-term infants. *Oman J Ophthalmol.* 2017 Sep-Dec;10(3):167–172.
78. Dincer E, Kızılay O, Çelik G, Karatekin G. Retinopathy of prematurity requiring treatment; incidence and risk factors in a tertiary center. *Zeynep Kamil Med J.* 2023;54(2):106-111.
79. Sariaydin M, Atlihan F, Calkavur S, Olukman O, Ercan G. One-year experience in the retinopathy of prematurity: frequency and risk factors, short-term results and follow-up. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(6):634–40.
80. Fevereiro-Martins M, Guimaraes H, Marques-Neves C, Bicho M. Retinopathy of prematurity:contribution of inflammatory and genetic factors. *Mol Cel Biochem.* 2022; 477(6):1739-63.
81. Ortega-Molina JM, Anaya-Alaminos R, Uberos-Fernandez J. Genetic and environmental influences on retinopathy of prematurity. *Mediators Inflamm.* 2015;764159
82. Dogra M, Singh SR, Dogra MR . Commentary: Vitrectomy for stage 4 and 5 retinopathy of prematurity-Selecting the right approach to the vitreous cavity. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Jun; 67(6): 938–939.
83. Swan Ryan, Jin Kim Sang, Campbell JP, Simmons C. The genetics of retinopathy of prematurity: a model for neovascular retinal disease. *Ophthalmol Retina.* 2018 Sep; 2(9): 949–962.
84. Prosnitz AR, Gruen JR, Bhandari V. The genetics of disorders affecting the premature newborn. In Emery and Rimoin's *Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics*, Academic Press. 2022; 149-185
85. Schmidl D, Schmetterer L, Garhofer G, Popa-Cherecheanu A. Gender differences in ocular blood flow. *Curr Eye Res.* 2015;40(2):201-12
86. Wang J, Ying G, Yu Y, Tomlinson L, Binenbaum G. Racial differences in retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Epidemiol.* 2023;Oct;30(5):523-532.
87. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1555-63

88. Lee JW, McElrath T, Chen M, Leviton A, Dammann O. Pregnancy disorders appear to modify the risk for retinopathy of prematurity associated with neonatal hyperoxemia and bacteremia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(8):811-8.
89. Ozdemir R, Sari FN, Tunay ZO, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. The association between respiratory tract *Ureaplasma urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants  $\leq 1250$  g. *Eye (Lond).* 2012;26(7):992-6.
90. Wikstrand MH, Hard 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 Paediatr.* 2011;100(12):1528-33.
91. Vrachnis N, Vitoratos N, Iliodromiti Z, S Sifakis, E Deligeoroglou, G Creatsas. Intrauterine inflammation and preterm delivery. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205:118-22.
92. 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.
93. Kim SJ, Port A, Swan R, Campbell JP, Chan VP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(5):618-637
94. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Chan RV, Zin A. International classification of retinopathy of prematurity, third edition. *Ophthalmology.* 2021;128(10):e51–e68
95. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Cooperative Group Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364: 603-615
96. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Marlow N. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394:1551-1559.
97. Wilson CM, Ells AL, Fielder AR. The challenge of screening for retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol.* 2013;40:241–59

98. Holmström G, Hellström A, Gränse L, Saric M, Sunnqvist B, Larsson E. New modifications of Swedish ROP guidelines based on 10-year data from the SWEDROP register. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(7):943-949.
99. Jefferies AL, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatr Child Health.* 2016; 21(2):101–104.
100. Vale Lucio KC, Bentlin MR, Lima Augusto AC, Corrente JE, Toscano TB, Jorge EC. The ROPScore as a screening algorithm for predicting retinopathy of prematurity in a Brazilian population. *Clinics(Sao Paulo).* 2018.73:e377
101. Athikarisamy SE, Vinekar A, Patole S. Retinopathy of prematurity in India—what can we learn from the polio legacy?. *Lancet.* 2023.14.
102. Tan Z, Chong C, Darlow B, Dai S. Visual impairment due to retinopathy of prematurity (ROP) in New Zealand: a 22-year review. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:801-806.
103. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:173–178.
104. Binenbaum G. Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based on postnatal weight gain. *Clin Perinatol* 40(2), 2013;261-270.
105. Lin L, Binenbaum G. Postnatal weight gain and retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol.* 2019;43(6):352-359.
106. Sarikabadayi YU, Aydemir C, Tunay ZO, Tok L, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Screening for Retinopathy of Prematurity in a Large Tertiary Neonatal Intensive Care Unit in Turkey. Frequency and Risk Factors. *Ophthalmic Epidemiol.* 2011;18(6):269-74
107. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Kirpalani H; Premature Infants in Need of Transfusion Study Group. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics.* 2011;127:607–14
108. Shiraki A, Fukushima Y, Kawasaki R, Sakaguchi H, Mitsuhashi M, Nishida K. Retrospective validation of the postnatal growth and retinopathy of prematurity (G-ROP) criteria in a Japanese Cohort. *Am J Ophthalmol.* 2019; 205:50–53

109. Kiziloglu OY, Coskun Y, Akman I. Assessment of the G-ROP study criteria for predicting retinopathy of prematurity: results from a tertiary centre in Turkey. *Int Ophthalmol*. 2020 Jul;40(7):1647-1652.
110. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Hellström A. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth 1. *Arch Ophthalmol*. 2009 May;127(5):622-7.
111. Zepeda-Romero LC, Hard AL, Gomez-Ruiz LM, Gutierrez-Padilla JA, Garnica-Garcia E. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:720–23
112. Lundgren P, Stoltz Sjöström E, Domellöf M, Källen K, Holmström G, Hellström A. WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants. *PLoS One*. 2013;8:e73256
113. Eriksson L, Lidén U, Löfqvist C, Hellström A. WINROP can modify ROP screening praxis: a validation of WINROP in populations in Sörmland and Västmanland. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:964–66.
114. Piyasena C, Dhaliwal C, Russell H, Hellstrom A, Löfqvist C, Fleck BW. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in a birth cohort in South East Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:F29–F33.
115. Koçak N, Niyaz L, Ariturk N. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in preterm infants. *J AAPOS*. 2016;20:486-489
116. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)* 2012;26:400–406
117. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2010;99:519–525.
118. Pieh C, Krüger M, Lagrèze WA, Gimpel C, Agostini HT. Plasma sE-selectin in premature infants: a possible surrogate marker of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3709–13.

119. Kandasamy Y, Smith R, Wright I, Hartley L. Use of digital retinal imaging in screening for retinopathy of prematurity. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:E1–E5.
120. Daniel E, Quinn GE, Hildebrand PL, Ells A, Hubbard GB, Pistilli M. Validated System for Centralized Grading of Retinopathy of Prematurity: Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-Phase Retinopathy of Prematurity (e-ROP) Study. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:675–82.
121. Brady CJ, D'amico S, Campbell JP. Telemedicine for retinopathy of prematurity. *Telemed J E Health*. 2020;Apr;26(4):556-564.
122. Maldonado RS, Toth CA. Optical coherence tomography in retinopathy of prematurity: looking beyond the vessels. *Clin Perinatol*. 2013;40:271–296.
123. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):151-60
124. Perente I, Ogreden TA. A Current Overview of Diagnosis and Treatment in Retinopathy of Prematurity. *Beyoglu Eye J*. 2017;2(2):43-48.
125. Ramanathan A, Athikarisamy SE, Lam GC. Artificial intelligence for the diagnosis of retinopathy of prematurity: A systematic review of current algorithms. *Eye*. 2023; 2518–26
126. Shah P, Goel N. Clinical Trials in Retinopathy of Prematurity. *Handbook of Clinical Trials in Ophthalmology*. 2021;301.
127. Wang F, Hao LH. Efficacy and safety of laser therapy for the treatment of retinopathy of prematurity. *Medicine (Baltimore)*. 2020; Dec 11; 99(50): e23282.
128. Simpson JL, Melia M, Yang MB, Buffenn AN, Chiang MF, Lambert SR. Current role of cryotherapy in retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2012;119:873–7. .
129. Gavriilidou A, Seliniotaki AK, Arvanitaki Z, Ziakas N, Haidich AB, Mataftsi A. Safety profile of anesthetic modalities during laser treatment for retinopathy of prematurity: a systematic review. *J Perinatol*. 2023;43(6):685-693.

130. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011; 364(7):603-615.
131. Moshfeghi DM, Berrocal AM. Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: incorporating the BEAT-ROP results into clinical practice. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1227-8.
132. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 8;1(1):CD009734.
133. Wallace DK, Dean TW, Hartnett ME, Kong L, Smith LE, Hubbard GB. A dosing study of bevacizumab for retinopathy of prematurity: late recurrences and additional treatments. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1961-1966.
134. Wu AL, Wu WC. Anti-VEGF for ROP and pediatric retinal diseases. *Asia Pac J Ophthalmol(Phila)*. 2018; 7(3):145-151.
135. Tran KD, Cernichiaro-Espinosa LA, Berrocal AM. Management of Retinopathy of Prematurity—Use of Anti-VEGF Therapy. *Asia Pac J Ophthalmol(Phila)*. 2018; 7(1):56-62.
136. Zhong Y, Yang Y, Yin H, Zhao M, Cheng Y. Evaluation of segmental scleral buckling surgery for stage 4A retinopathy of prematurity in China. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 969861.
137. El Rayes EN, Leila M. Vitreoretinal Surgery for Cicatricial Retinopathy of Prematurity. In *Pediatric Vitreoretinal Surgery*. Cham: Springer International Publishing. 2023;283-295.
138. Hubbard, Baker G. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Sep; 19(5): 384–390.
139. Cernichiaro-Espinosa LA, Williams BK, Martínez-Castellanos MA, Negron CI, Berrocal AM. Peripheral vascular abnormalities seen by ultra-widefield fluorescein angiography in adults with history of prematurity: report of three cases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:278–83.

140. Fielder A, Blencowe H, O'Connor A, Gilbert C. Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Mar;100(2):F179-84.
141. Hamad AE, Moinuddin O, Blair MP, Calvo CM, Chang EY. Late-onset retinal findings and complications in untreated retinopathy of prematurity. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(6):602-612
142. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ETROP). Grating visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(7):840-846.
143. Schmidt B, Davis PG, Asztalos EV, Solimano A, Roberts RS. Association between severe retinopathy of prematurity and nonvisual disabilities at age 5 years. *Jama.* 2014; 311(5), 523-525.
144. Davitt BV, Christiansen SP, Hardy RJ, Tung B, Good WV. Incidence of cataract development by 6 months' corrected age in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *J AAPOS.* 2013; 17(1): 49-53.
145. Bremer DL, Rogers DL, Good WV, Tung B, Hardy RJ, Fellows R. Glaucoma in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *J AAPOS.* 2012;16:449–52.
146. Repka MX, Tung B, Good WV, Capone A, Shapiro MJ. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1175–9.
147. Chen TC, Tsai TH, Shih YF, Yeh PT, Yang CH, Hu FC. Long-term evaluation of refractive status and optical components in eyes of children born prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:6140–8.
148. Karamert SŞ, Atalay HT, Özdek Ş. Strabismus in Retinopathy of Prematurity: Risk Factors and the Effect of Macular Ectopia. *Turk J of Ophthalmol.* 2023;53(4),241.
149. Davitt BV, Quinn GE, Wallace DK, Dobson V, Tung B. Astigmatism progression in the early treatment for retinopathy of prematurity study to 6 years of age. *Ophthalmology.* 2011;118:2326–9.

150. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102-13.
151. Dayal S, Hong PL. Premature Rupture Of Membranes. *StatPearls*. 2021.
152. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2): 339-354.
153. Saldaña-García N, Espinosa-Fernández MG, Martínez-Pajares JD, Sánchez-Tamayo T. Antenatal Betamethasone Every 12 Hours in Imminent Preterm Labour. *J Clin Med*. 2022 Mar; 11(5): 1227.
154. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HG. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars*. 2018; 53(Suppl 1): S45–S54.
155. Acunaş B, Uslu S, Baş AY. Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants. *Turk Pediatri Ars*. 2018; 53(Suppl 1): S180–S195.
156. Mutlu FM, Altinsoy HI, Mumcuoglu T, Kerimoglu H, Kiliç S, Alpay F. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45:291-8.
157. Akman I, Demirel U, Yenice O, Ilerisoy H, Kozakoglu H, Ozek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20: 931-937.
158. Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkılıç K, Çetin N. Retinopathy of Prematurity: Results of 2 Years Follow Up. *J Clin Pract Res*. 2005;27(3):104-109.
159. Akçakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, Sadigov F, Aybar A, Aydın N. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012; 49(1):21–5.
160. Çevik SG, Perente I. Retinopathy of Prematurity Screening Criteria in Turkey's South Marmara Region. *Beyoglu Eye J*. 2018; 3(3): 133-137
161. Ugurlu A. Frequency of retinopathy of prematurity (ROP) in infants screened for ROP: two years follow-up results of a single center in Turkey. *Biomedicine*. 2021 Sep 1;11(3):38-2

162. Erdeve O , Atasay B , Arsan S , Batuoglu F , Atilla H . Restricted universal guidelines for ROP screening: A possible misguidance for middle income countries. Turk J Med Sci. 2010; 40 (5):791-79
163. Chaudhari S , Patwardhan V, Vaidya U, Kadam S, Kamat A . Retinopathy of prematurity in a tertiary care center--incidence, risk factors and outcome. Indian Pediatr. 2009 Mar;46(3):219-24
164. Shukla R, Murthy GV, Gilbert C, Vidyadhar B, Mukpalkar S. Operational guidelines for ROP in India: a summary. Indian J Ophthalmol. 2020;68(Suppl 1):S108-S114.
165. Roohipoor R, Karkhaneh R, Farahani A, Ebrahimiadib N, Modjtahedi B, Fotouhi A. Retinopathy of prematurity screening criteria in Iran: new screening guidelines. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016; 101(4): F288-F293.
166. Sivanandan S, Chandra P, Deorari AK, Agarwal R. Retinopathy of Prematurity: AIIMS, New Delhi Experience. Indian Pediatr. 2016;53:S123-S128
167. Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. PLoS ONE. 2019;14(7): e0219934.
168. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R, Chandra P, Paul V .Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity in Preterm Low Birth Weight Neonates. The Indian J Pediatr. 2011;78(7):812–816
169. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK, Palestine A. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. Am J Obstet Gynecol. 2017;217:354-8

## 10. EKLER

| <b>Lazer tedavisi olan hastaların klinik özellikleri (n=10)</b> |                       |   |                                 |
|---|-----------------------|---|---------------------------------|
|   | <b>Prenatal</b>       | <b>Postnatal</b>  | <b>İleri dönem görme kusuru</b> |
| <b>29 hf 1080 g</b>   | EMR                   | 40 gün O <sub>2</sub><br>10 gün MV  | Miyop                           |
| <b>27+5 hf 850 g</b>  | EMR<br>Preeklampsi    | 55 gün O <sub>2</sub><br>48 gün MV<br>RDS, PDA, NEK                         | Yok                             |
| <b>23+1 hf 695 g</b>  | EMR                   | 123 gün O <sub>2</sub><br>122 gün MV<br>RDS, BPD, PDA                       | Yok                             |
| <b>23+5 hf 525 g</b>  | EMR                   | 335 gün O <sub>2</sub><br>210 gün MV<br>RDS, BPD, IKK, NEK,<br>CMV viremisi | Bilateral işitme ve görme kaybı |
| <b>25+6 hf 785 g</b>  | EMR                   | 50 gün O <sub>2</sub><br>40 gün MV<br>RDS, PDA                              | Yok                             |
| <b>25+1 hf 750 g</b>  | EMR                   | 132 gün O <sub>2</sub><br>89 gün MV<br>RDS, BPD, PDA, IKK                   | Astigmatizm                     |
| <b>27 hf 525 g</b>  | Preeklampsi           | 118 gün O <sub>2</sub><br>81 gün MV<br>RDS, BPD, IUGR,<br>PDA               | Yok                             |
| <b>25+3 hf 700 g</b>  | Preeklampsi           | 68 gün O <sub>2</sub><br>60 gün MV<br>RDS, PDA                              | Yok                             |
| <b>25+4 hf 855 g</b>  |                       | 135 gün O <sub>2</sub><br>121 gün MV<br>RDS, BPD, PDA                       | Miyop                           |
| <b>23+5 hf 650 g</b>  | EMR<br>Koryoamniyonit | 90 gün O <sub>2</sub><br>85 gün MV<br>RDS, BPD, PDA                         | Bilateral işitme kaybı ve miyop |