T.C

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ NEDENİYLE LAZER YAPILAN BEBEKLERDE DOĞUM HAFTASI DIŞINDAKİ RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. İBRAHİM ÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Sadullah KELEŞ

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 27.03.2019 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1900100020 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr.İbrahim ÇİÇEK'in **„Prematüre Retinopatitisi Nedeniyle Lazer Yapılan Bebeklerde Doğum Haftası Dışındaki Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 01.04.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19.maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz. 01.04.2019

Prof.Dr.Orhan BAYKAL
Atatürk Üniv.Tıp Fak.
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi Sadullah KELEŞ
Atatürk Üniv.Tıp Fak.
Göz Hast.Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Dr.Öğretim Üyesi Erdinç BOZKURT
Kars Kafkas Üniversitesi
Tıp Fak. Eğitim ve Araştırma Hast.
Göz Hastlaıkları Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ vi
KISALTMALAR viii
TEŞEKKÜR x
ÖZET xi
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tarihçe 3
2.2. Epidemiyoloji 3
2.3. Prevelans ve İnsidans 4
2.4. Etyopatogenez 7
2.4.1. Normal Damar Gelişimi 7
2.4.2. Prematüre Retinopatisi Gelişim Aşamaları 7
2.5. Risk faktörleri 11
2.5.1. Oksijen Tedavisi 11
2.5.2. Gestasyonel Yaş ve Doğum Ağırlığı 11
2.5.3. Mekanik Ventilasyon 12
2.5.4. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi 12
2.5.5. Bronkopulmoner Displazi,Hyalin Membran Hastalığı 12
2.5.6. Respiratuvar Distres Sendromu Ve Sürfaktan Tedavisi 12
2.5.7. Sepsis 12
2.5.8. İntraventriküler Kanama 13
2.5.9. Patent Duktus Arteriyozus 13
2.5.10. Kan transfüzyonu 13
2.5.11. APGAR Skoru 13
2.5.12. Preeklampsi 14

2.5.13. Vitaminler 14
2.5.14. Steroit Kullanımı 14
2.5.15. Cinsiyetin Etkisi 14
2.5.16. Irk Ve Etnisitenin Rolü 14
2.5.17. Genetik 15
2.5.18. Diğer Risk Faktörleri 15
2.6. Klinik 15
2.6.1. Sınıflandırma 15
2.6.2. Tedavi 23
2.7. Prematüre Retinopatisinde Regresyon 27
2.8. Prematüre Retinopatisinin Geç Komplikasyonları:Erişkin ROP 29
2.8.1. Refraksiyon Kusurları 30
2.8.2. Şaşılık Ve Ambliyopi 30
2.8.3. Glokom-Katarakt 31
2.8.4. Arka Segment Patolojileri 31
2.9. Ayırıcı Tanı 32
2.9.1. Ailevi Eksudatif Vitreoretinopati (FEVR) 32
2.9.2. Persistan Fetal Vaskülopati (PFV) 32
2.9.3. Norrie Hastalığı 33
2.9.4. İnkontinentia Pigmenti 34
2.9.5. Osteoporozis Psödoglioma Sendromu (OPPG) 34
2.10. Prematüre Retinopatisinde Tarama Ve Takip 35
2.10.1. Hangi prematüre bebekler taranmalıdır? 35
2.10.2. İlk Tarama Ne Zaman Yapılmalıdır? 36
2.10.3. Taramalar Nerede Ve Nasıl Yapılmalıdır? 37
2.10.4. İlk Muayene Sonrası Tarama Aralığının Belirlenmesi 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM 39
4. BULGULAR 43

5. TARTIŞMA 60
6. SONUÇLAR 71
7. KAYNAKLAR 73

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

Şekil 1: Prematür retinopati mekanizması 9
Şekil 2: Prematür retinopatisi zonları 16
Şekil 3: Evre 1 PR. Demarkasyon hattı 17
Şekil 4: Evre 2 PR. Ridge görünümü 18
Şekil 5: Değişen şiddette evre 3 PR'ye ait fundus fotoğrafları 19
Şekil 6: Subtotal retina dekolmanı. 20
Şekil 7: Evre 5 retina dekolmanı alt tiplerine örnek çizimler 20
Şekil 8: Evre 5 PR 21
Şekil 9: Artı hastalık örneklerini gösteren fundus fotoğrafları 21
Şekil 10: "Pre-plus hastalık" örnekleri. 22
Şekil 11: AP-ROP örnekleri. 22
Şekil 12: Eşik hastalık 24
Şekil 13: Gerilemiş PR'ye bağlı retina damarlarında azalma ve ekvator önünde damarsız retina alanı 29
Şekil 14: Periferde damar arkları ve şant damarlar ile birlikte normal olmayan damar paterni 29
Şekil 15: Retinovitreal arayüzey değişiklikleri 29
Şekil 16: Belirgin periferik fibrozis ile birlikte makuler heterotopi 29
Şekil 17: Doğum Haftası Ortalaması 43
Şekil 18:İlk Muayene Haftası Ortalaması 43
Şekil 19: Doğum Ağırlığı Ortalaması 44
Şekil 20: Cinsiyet Dağılımı 44
Şekil 21: Doğum Şekli ve Dağılımı 45
Şekil 22: Çoğul Gebelik Sıklığı 45
Şekil 23: Sürfaktan Tedavisi Dağılımı 46
Şekil 24: Patent Duktus Arteriyozus Sıklığı 46
Şekil 25: Nekrotizan Enterokolit Sıklığı 47
Şekil 26: İntraventriküler Kanama Sıklığı 47
Şekil 27: Sepsis Sıklığı 48
Şekil 28: Apne Sıklığı 48
Şekil 29: Maternal Preeklampsi Sıklığı 49
Şekil 30: Gestasyonel DM Sıklığı 49

Şekil 31: Anemi Sıklığı 50
Şekil 32: En Düşük Hemoglobin Değeri Ortalaması 50
Şekil 33: Kan Transfüzyonu Sıklığı 51
Şekil 34: Maksimum Total Bilirubin Değeri Ortalaması 51
Şekil 35: Fototerapi Sıklığı 52
Şekil 36: Anne Yaşı Ortalaması 52
Şekil 37: Hastanede Yatış Süsresi Ortalaması 53
Şekil 38: İnvazif Mekanik Ventilatör Tedavisi Süresi Ortalaması 53
Şekil 39: Nazal CPAP Tedavi Süresi Ortalaması 54
Şekil 40: Küvöziçi O_2 Tedavi Süresi Ortalaması 54
Şekil 41: 1. Dk APGAR Skoru Ortalaması 55
Şekil 42: 5. Dk APGAR Skoru Ortalaması 55
Şekil 43: ROP Başlangıç Haftası Ortalaması 55
Şekil 44: İlk Muayene Vaskülarizasyon Sınırı Dağılımı (Sağ Göz) 56
Şekil 45: İlk Muayene Vaskülarizasyon Sınırı Dağılımı (Sol Göz) 56
Şekil 46: İlk Muayene Plus Hastalığı Dağılımı 57
Şekil 47: ROP Başlangıç Zonları ve Dağılımı (Sağ Göz) 58
Şekil 48: ROP Başlangıç Zonları ve Dağılımı (Sol Göz) 58
Şekil 49: ROP Başlangıç Evreleri ve Dağılımı (Sağ Göz) 59
Şekil 50: ROP Başlangıç Evreleri ve Dağılımı (Sol Göz) 59
Şekil 51: İlk ROP ve Plus Hastalığı Sıklığı 59

Tablo 1: Doğum Haftalarına göre ROP görülme sıklığı 6
Tablo 2: Doğum Ağırlıklarına göre ROP görülme sıklığı 6
Tablo 3: Gesatasyonel yaş ve doğum ağrlıklarına göre ROP sıklığı (yurtdışı) 6
Tablo 4: Gerilemiş Prematüre Retinopatisi 28
Tablo 5: Gestasyon yaşına göre ilk muayene haftası 36
Tablo 6: Prenatal ve Postnatal Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri 41
Tablo 7: EMA sepsis skorlaması 41

KISALTMALAR

AL : Aksiyel Uzunluk

APROP : Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi

BEAT-ROP : Bevacizumab Eliminates The Angiogenic Threat For Retinopathy Of Prematurity

BPD : Bronkopulmoner Displazi

C/S : Sezaryen

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure, Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı

CR : Korneal Yarıçap

CRYO-ROP : Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisi için kriyoterapi

D : Diyoptri

DA : Doğum Ağırlığı

ETROP : Early Treatment for Retinopathy of Prematurity, PrematüreRetinopatisi için Erken Tedavi

FEVR : Ailevi Eksudatif Vitreoretinopati

GY : Gestasyonel Yaş

ICROP : International Classification of Retinopathy of Prematurity, Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması

IGF-1 : Insuline-like Growth Factor 1, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IGFBP : Insuline-Like Growth Factor Binding Protein, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein

IP : İnkontinentia Pigmenti

IVNV : İntravitreal Neovaskülarizasyon

İMV : İnvazif Mekanik Ventilatör

İU : İntrauterin

İVK : İntraventriküler Kanama

LFK : Lazer Fotokoagülasyon

NEK : Nekrotizan Enterokolit

NSVY : Normal Spontan Vajinal Yol

OIR : Oksijenin İndüklediği Retinopati

OPPG : Osteopetrozis Psödoglioma

PaO_2 : Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PDA : Patent Duktus Arteriyozus

PFV : Persistan Fetal Vaskülopati

PHPV : Persistan Hiperplastik Primer Vitreus

PR : Prematüre Retinopatisi

RDS : Respiratuar Distres Sendrom

RLF : Retrolental Fibroplazi

ROP : Retinopathy Of Prematurity

STOP-ROP : Suplemental Therapeutic Oxygen For Prethreshold Retinopathy Of Prematurity

TPRR : Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Reseptor, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Orhan BAYKAL'a, Prof. Dr. İbrahim KOÇER' e, Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN'a, Prof. Dr. Orhan ATEŞ'e, Dr. Öğr. Üyesi Sadullah KELEŞ'e, Dr. Öğr. Üyesi Osman ÖNDAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Emine ÇİNİCİ'ye en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Sadullah KELEŞ'e ayrıca teşekkür ederim.

Dört buçuk yıl boyunca mesai ve nöbetlerde pek çok şeyi paylaştığım doktor arkadaşlarımdan Dr. Can Lokman PINAR'a, Dr. Mustafa YILDIRIM'a, Dr. Elif TOPDAĞI'na, Dr. Yusuf BOZAN'a, Dr. Alper ÇİMENCAN'a, Dr. Bahadır UTLU'ya, Dr. Gökhan YILDIRIM'a, Dr. Abdullah ÜNAL'a, Dr. Büşra ÇALIŞKAN'a, Dr. Kübra BÜLBÜL'e, Dr. Fatma Beyza GÜVEN'e, Dr. Muhammed SENEMTAŞI'na, ayrıca kliniğimizin hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, bana doğruluğu, dürüstlüğü ve hayatı öğreten annem Fatma ÇİÇEK ve babam Mecit ÇİÇEK'e sonsuz teşekkür ederim.

Yoğun çalışma temposu nedeni ile birlikte yeterince vakit geçiremediğim ağabeyim Selçuk ÇİÇEK ve ablam Gülseren ÇİÇEK 'e anlayışları ve destekleri için teşekkür ederim.

Asistanlığımın her aşamasında benden desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli eşim Şebnem CAN ÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Asistanlığımın son yılında aramıza katılan ve bana babalık duygusunu tattıran değerli oğlum Mansur ÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Dr. İbrahim ÇİÇEK

ERZURUM-2019

ÖZET

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ NEDENİYLE LAZER YAPILAN BEBEKLERDE DOĞUM HAFTASI DIŞINDAKİ RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç:

Çalışmada, prematüre retinopatili bebeklerde doğum haftası dışındaki risk faktörlerinin lazer fotokoagülasyon tedavi gereksinimine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya 2011 Mayıs ve 2017 Şubat tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından prematürite nedeniyle takip ve tedavisi yapılan, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından prematüre retinopati evrelemesi ve takibi yapılan 95 bebek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 95 bebeğin 35'i lazer fotokoagülasyon yapılan grubu, 60'ı spontan regresyon gösteren grubu oluşturmaktadır.

2011 Mayıs -2017 Şubat tarihleri arasında toplam 85 bebeğe lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Bu bebeklerden doğumu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde gerçekleşen ve doğumu dış merkezde gerçekleşip bir hafta içerisinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine sevk edilen 35 bebek lazer grubu olarak belirlendi. Bebeklerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Lazer yapılan bebeklerde doğum haftası ortalaması 27.25±2.26 hafta olarak tespit edildi. Kontrol grubu, bebeklerin doğum haftası ortalaması lazer grubu ile benzer olacak şekilde doğumu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde gerçekleşen ve doğumu dış merkezde gerçekleşip bir hafta içerisinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine sevk edilen, PR gelişip sponton regresyon gösteren bebeklerden rastgele seçim yapılarak oluşturuldu.

Her iki grupta anne yaşı, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skoru, çoğul gebelik, hastanede yatış süresi, sürfaktan tedavisi, invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi, nazal CPAP ihtiyacı ve süresi,küvöz içi O_2 ihtiyacı ve süresi, Patent duktus arteriosus, nekrotizan enterokolit, periventriküler ve intraventriküler kanama, sepsis, apne, anemi, en düşük hemoglobin değeri, kan transfüzyonu, hiperbilirubinemi,

maksimum total bilirubin değeri, fototerapi, annede preeklampsi ve gestasyonel DM varlığı, ROP başlangıç zonları ve evresi, plus hastalığı varlığı gibi parametrelerin lazer tedavisi gerekeksinimi üzerine olan etkileri analiz edildi.

Bulgular:

Lazer grubunda doğum haftası ortalaması 27.25±2.26 hafta olarak, kontrol grubunda 27.26±1.57 hafta olarak bulundu. Lazer grubunda olguların 18'i kız 17'si erkek, kontrol grubunda olguların 31'i kız, 29'u erkekti. Başlangıç ROP evresi olarak lazer grubunda bebeklerin 18'inde evre 1 ROP, 13'ünde evre 2 ROP, dördünde evre 3 ROP tespit edildi, kontrol grubunda ise bebeklerin 44'ünde evre 1 ROP, 16'sında evre 2 ROP tespit edildi.

Olgularda çoğul gebelik, invazif mekanik ventilasyon süresi, sürfaktan tedavisi, ROP başlangıç zonları ve başlangıç evresi, ROP başlangıcındaki plus hastalığı varlığı tedavi gerektiren PR gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Anne yaşı, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skoru, hastanede yatış süresi, nazal CPAP süresi, küvöz içi O_2 süresi, Patent duktus arteriosus, nekrotizan enterokolit, periventriküler ve intraventriküler kanama, sepsis, apne, anemi, en düşük hemoglobin değeri, kan transfüzyonu, hiperbilirubinemi, maksimum total bilirubin değeri, fototerapi, annede preeklampsi ve gestasyonel DM varlığı gibi faktörler tedavi gerektiren PR gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Sonuç:

Son yıllardaki yenilikler sonucunda, riskli prematüre bebeklerin sağkalım oranlarının artması ile kalıcı körlüğe neden olan prematüre retinopatisi sıklığında artış olmuştur. Bu nedenle prematüre retinopatisi risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Çalışmamızda ROP gelişiminde etkisi olabilen risk faktörlerinin içinde lazer fotokoagülasyon tedavisi gereksinimi açısından en önemli risk faktörleri; çoğul gebelik, invazif mekanik ventilasyon süresi, sürfaktan tedavisi, ROP başlangıç zonları ve başlangıç evresi, ROP başlangıcındaki plus hastalığı varlığı olarak bulundu.

Prematüre bebeklerde risk faktörlerinin iyi bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması ve retina muayenelerinin zamanında yapılması prematüre retinopatisi gelişimine bağlı istenmeyen sonuçları önleyecektir.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RISK FACTORS EXCEPT BIRTH WEEK IN BABIES WITH LASER TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

Aim:

In this study, we aimed to investigate the effects of risk factors except birth week in patients with ROP in terms of laser photocoagulation requiretment.

Materials and Methods:

Between May 2011 and February 2017, 95 infants were included in the study who were treated and followed-up by Atatürk University Medical Faculty Research Hospital Newborn Intensive Care Unit, Department of Child Health and Diseases when premature retinopathy staging and follow up was conducted by Department of Ophthalmology . 35 of the 95 babies enrolled in the study were laser photocoagulation group consists of 60 spontaneous regression groups.

2011 May - 2017 February a total of 85 infants were treated with laser photocoagulation. 35 infants whose births was carried out at Atatürk University Medical Faculty Research Hospital or were born in another hospital and referred to Atatürk University Medical Faculty Research Hospital within one week were determined as laser group. Babies files were examined retrospectively. Average of birth week in laser infants was 27.25 ± 2.26 weeks. Control group was selected randomly from the infants who had developed PR and then had spontaneous regression, when babies mean birth week was similar to the laser group , and births also was carried out at Atatürk University Medical Faculty Research Hospital or were born in another hospital and referred to Atatürk University Medical Faculty Research Hospital within one week .

Maternal age, gender, birth weight, type of delivery, first minute and fifth minute APGAR score, multiple pregnancy, length of hospital stay, surfactant treatment, need and duration of invasive mechanical ventilation, duration and need of nasal CPAP, inpatient O_2 need and duration, patent ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis, periventricular and intraventricular hemorrhage, sepsis, apnea, anemia, lowest hemoglobin value, blood

transfusion, hyperbilirubinemia, maximum total bilirubin value, phototherapy, preeclampsia in the mother and presence of gestational DM, ROP starting zones and stage The effects of parameters such as the presence of plus disease on the necessity of laser treatment were analyzed in both groups.

Results:

The mean gestational age in the laser group was 27.25 ± 2.26 weeks when it was 27.26 ± 1.57 weeks in the control group. In the laser group, 18 of the cases were female and 17 were male. 31 of the subjects in the control group were female and 29 were male.

As a starting ROP stage in the laser group, 18 infants had stage 1 ROP, 13 had stage 2 ROP and four had stage 3 ROP and in the control group, 44 of the infants had stage 1 ROP and 16 of them had stage 2 ROP. Multiple pregnancies, duration of invasive mechanical ventilation, surfactant therapy, ROP onset zones and onset phase, presence of ROP onset plus disease were found to be statistically significant in the development of PR requiring treatment.

Maternal age, gender, birth weight, type of delivery, first minute and fifth minute APGAR score, hospitalization time, nasal CPAP duration, intraocular O_2 time, patent ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis, periventricular and intraventricular hemorrhage, sepsis, apnea, anemia, the lowest hemoglobin ,blood transfusion, hyperbilirubinemia, maximum total bilirubin value, phototherapy, preeclampsia and presence of gestational DM were not found statistically significant in terms of laser treatment requirement.

Conclusion:

Recent innovations have led to an increase in the prevalence of retinopathy of prematurity, leading to permanent blindness with increased survival rates for risky premature babies. Therefore, risk factors for retinopathy of prematurity should be well known.

In our study, the most important risk factors for the need of laser photocoagulation therapy within the risk factors that may have an effect on ROP development are; multiple pregnancy, duration of invasive mechanical ventilation, surfactant treatment, ROP onset zones and onset phase, presence of plus disease at the onset of ROP. Being aware of risk factors in premature infants, taking necessary precautions and performing timely retinal examinations will prevent undesirable consequences due to the development of retinopathy of prematurity.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Annenin son adet tarihine göre gestasyonel olarak 37 haftadan önce doğan bebekler prematüre bebek olarak tanımlanmaktadır (1). Prematüre doğumlar tüm canlı doğumların yaklaşık olarak %8.2 sini oluşturmaktadır. Prematüre retinopatisi (PR), retina damarlanması henüz tamamlanmamış immatür retina yapısına sahip prematüre bebeklerde ortaya çıkan bir hastalıktır. (2). Prematüre retinopatisi (PR), tüm dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağındaki önlenebilir körlüklerin başında gelmektedir (3). Doğum haftası ve ağırlığının azalması ile hastalığın insidans ve şiddeti artmaktadır (4,5,6,7,8).

Prematüre retinopatisi, damarlanmış ve damarlanmamış retina sınırında, yeni retina damarlarının normal olmayan çoğalması ile karakterizedir (9). Retinal vaskülarizasyon özellikle intrauterin (İU) dönemin 2. ve 3. trimestırında başlar, vaskülogenez ve anjiogenez mekanizmaları aracılığı ile postmenstüral 36-40. haftalarda tamamlanır (10,11). Hastalığın patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen en önemli unsur intrauterin dönemde hipoksik şartlarda gelişimini sağlayan immatür retinanın, erken doğan bebekte hiperoksik şartlarda gelişimine devam etmek zorunda kalmasıdır (12).

PR gelişimi için belirlenen risk faktörleri prenatal ve postnatal risk faktörleri olmak üzere iki ana başlık altında toplanmıştır. Gestasyonel yaş yani doğum haftası ve doğum ağırlığı prenatal faktörleri oluştururken, gebelik sürecinden farklı olarak oksijen aracılı büyüme faktörlerinde değişikliğe neden olan yüksek oksijen seviyelerine maruz kalmak ve maternal-fetal etkileşimin erken dönemde kaybı ise postnatal faktörleri oluşturmaktadır (13).

Her yıl yaklaşık 50000 çocuğun prematüre retinopatisi nedeniyle kör olduğu düşünülmektedir. Bu bakımdan Dünya Sağlık Örgütü tarafından önlenebilir körlüklerin engellenmesi amacı ile başlatılan, VISION 2020 programında hastalığın kontrol altına alınması öncelikli olarak vurgulanmıştır (14). Bu sebeple risk altındaki bebeklerin prematüre bebek muayenesinde uzman göz hekimlerince retina taraması ve düzenli takibi yapılmalıdır.

Prematüre doğan bebeklerin büyük kısmında retina, gelişimini sorunsuz olarak tamamlayabilir ya da oluşan PR kendiliğinden düzelebilir. Prematüre bebeklerin sadece bir kısmında tedavi gerektirecek şiddette PR gelişmektedir. Bu nedenle her prematüre bebek PR tarama programına dahil edilmemektedir. Hangi bebeklerin tarama programına dahil edileceği ise klinik tecrübeler sonucu elde edilen risk faktörlerinin analizi ile belirlenmektedir. Bu konuda birçok risk faktörü tanımlansa da kabul görmüş en önemli iki risk faktörünün gebelik

yaşı (GY) ve doğum ağırlığı (DA) olduğu saptanmıştır (15). Ayrıca sepsis, asidoz, kan transfüzyonu, periventriküler ve intraventriküler hemoraji, apne, bronkopulmoner displazi, anemi, hiperbilirubinemi, E vitamini eksikliği sorumlu tutulan diğer risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (16,17). Bu faktörlere maruz kalan premature bebekler ise ‘’PR gelişimi açısından riskli’’ gruba dahil edilmektedir. GY ve DA açısından tarama kriterlerinin dışında kalıp risk faktörü olan prematüre bebeklerin de taranması gerekmektedir.

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde prematüre retinopatisi nedeniyle takip edilen, lazer tedavisi yapılan bebeklerle, prematüre retinopatisi gelişip spontan regresyon gösteren bebeklerin doğum haftaları dışındaki risk faktörlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tarihsel olarak ilk PR vakası 1941 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tanımlanmıştır .Hastalık ilk olarak 1942 yılında Terry tarafından lens arkasında görülen fibroproliferatif kitlenin görünümü nedeni ile "Retrolental Fibroplazi" (RLF) olarak adlandırılmıştır (18).

RLF ile ilgili farkındalık arttıkça gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı körlüğünün en büyük sebebi olarak hızla tanınmıştır (19). Terry RLF nin embriyonik hyaloid sistemin proliferasyonu nedeniyle oluştuğuna inanmış olmasına rağmen Owens ise hyaloid sistemin doğumda normal olduğunu ve RLF nin postnatal geliştiğini belirtmişlerdir (20). Başlangıçta ROP'un klinik profili sıklıkla persistan hiperplastik primer vitreus ile karıştırılmış ve ikisinin farklı olduğu sonradan anlaşılmıştır.İlk defa 1951'de Heath RLF'nin tablosunu açıkça belirtmiş ve "prematüre retinopatisi" olarak ifade etmişir.Hastalıkla ilgili net tanımlamalar yapmış,histopatolojik görünümleri ortaya koymuş ve hastalığı 3 kısma ayırmıştır; primer retinal hastalık,vitreus organizasyonundan kaynaklanan sekonder retinal hastalık,geç onarımla oluşan oküler atrofi (21).

2.2. Epidemiyoloji

Prematüre doğum tüm dünya genelinde yenidoğan ölümlerinin en sık nedeni olup 5 yaş altı çocuk ölümlerinin ise 2. en sık sebebidir (22,23). ROP görülme sıklığı ile ilgili yapılan nüfus tabanlı çalışmalarda, çalışma tasarımı, olguların hayatta kalma oranı, kullanılan tedavi yöntemleri, çalışmaya dahil edilen olguların doğum haftaları ve doğum ağırlıkları gibi parametrelerin farklı olması nedeniyle tam bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir (24).

1950'li yıllarda ilk ROP epidemisi yaşanmış ve 1943-1953 yılları arasında A.B.D.'de prematüre retinopatisi sonucu yaklaşık 7000 bebekte körlük gelişimi saptanmıştır (25). 1951-1956 yıllarında yapılan birçok çalışma hastalığın yenidoğanlara uygulanan kontrolsüz oksijenden kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır (26,27). Bunun üzerine 1960'ların başlarında prematürelere uygulanan oksijen desteğinde kısıtlamaya gidilmiş, buna bağlı olarak da ROP sıklığı anlamlı olarak azalmıştır. Ancak zamanla, yetersiz oksijen kullanımına bağlı olarak neonatal mortalite ve morbiditenin arttığı görülmüştür (28,29). 1960'lı yıllarda yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımının tekrar artmaya başlaması, indirekt oftalmoskobun kullanımının artması ile retinopatinin daha hafif tiplerinin teşhis

edilebilmesi ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde çok küçük infantların hayatta kalma şansının artması sonucu retinopati insidansında tekrar artış görülmüştür. (30)

İkinci ROP epidemisi 1970 ile 1980 yılları arasında görülmüştür. Bu epidemide dikkatli monitarizasyonlu ventilasyon yöntemlerinin geliştirildiği ve 750-999 gr gibi çok düşük doğum ağırlığındaki preterm bebeklerin yaşam oranlarının arttığı görülmüştür (31). Üçüncü ROP epidemisi ise geçtiğimiz 10 yılda özellikle Latin Amerika, Doğu Avrupa ve Asya ülkeleri gibi orta düzey gelirli ülkelerde yaşanmıştır. Bu epideminin muhtemel nedenleri; yetersiz doğum öncesi izlem oranlarının prematüre doğum oranlarında artışa yol açması ve temel yenidoğan bakım koşullarının düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) bebeklerin yaşatılabilmesini sağlayacak düzeyde olması fakat morbiditeleri önleyecek kalitede bulunmamasıdır (32,33).

Son yıllarda çoğul gebelikler nedeni ile artan prematüre doğum sıklığı ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde yaşam sürelerinin 23. gestasyonel haftaya inmesi, özellikle son 15 yılda ROP insidansının, başlangıç zamanının ve progresyon oranının değişmesine yol açmıştır. Ne yazık ki ROP günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve hastalık çocuklarda görülen körlüklerin 3. en sık nedenini oluşturmaktadır (34).

2.3. Prevelans ve İnsidans

1980'lerde yapılan birçok geniş çalışma ile ROP insidansı hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Campbell ve arkadaşları, yeni doğan yoğun bakım ünitesinde inceledikleri ve çalışmaya aldıkları 2484 bebekten 72 tanesinde (%2.9) akut ROP geliştiğini göstermişlerdir. ROP gelişen 72 bebeğin 60'ının (%83) 1500 gramın altında olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada 1000 gramın altındaki bebeklerde akut ROP insidansı %28, 1001-1500 gram arasında olan bebeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla (%10.1) bulunmuştur. ROP'a sekonder olarak gelişen körlük insidansına baktığımızda ise Campbell ve arkadaşlarının 2484 bebek ile yaptıkları çalışmada bu oran 1000 gramın altındaki bebeklerde %4.5, 1000-1500 gram arasındaki bebeklerde ise %1.2 olarak bulunmuştur (35).

Hastalıkla ilgili olarak yapılan önemli çalışmalardan birisi olan CRYO-ROP çalışmasında(1986-1987) 1251 gramın altında doğan bebeklerde ROP sıklığı % 65.8 olarak bildirilmiştir (36). ET-ROP(*The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity*) çalışmasında ise (2000-2002) 1251 gramın altında doğan bebekler için bu oran %68 olarak bildirilmiştir (37). Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %8.2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gebelik yaşı 32 haftanın üzerindeki bebeklerde

ROP sıklığı %13.3, ileri evre ROP %0.4 olarak saptanmıştır. Gebelik yaşı 32 hafta üzerinde olan 20 bebekte, DA >1500 gram olan 41 bebekte ve DA>2000 g olan 3 bebekte ileri evre ROP bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları; ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve GY daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP geliştiğini göstermiştir (38).

Ülkemizde PR insidansı ile ilgili yapılan çalışmalarda; Kavuncuoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 2005 yılında gördükleri 1500 gramın altında, 32. gestasyon haftasından önce doğan tüm olguları ve risk taşıyan, gestasyon yaşına göre küçük preterm olguları çalışmaya almışlardır. 1379 hastada PR insidansını %23 olarak bildirmişlerdir (39).

Akman ve arkadaşları 37 haftanın altında doğan 801 bebeği PR gelişimi açısından taramışlar ve 32 haftanın altındaki 348 bebeğin 176 (%50.9)'sında PR saptamış ve bunların 41(%11.8)'ini tedavi etmişlerdir. 32-34 gestasyon haftası arasında doğan 335 bebekten 83 (%25) 'ünde PR görülmüş ve bunların ise 11(%3.1)'i tedavi edilmiştir. 34 haftanın üzerinde doğan 98 bebekten 9 (%9.1)'unda PR saptanmış ve bunların tedavi gereksinimi olmamıştır (40).

Altunbaş ve arkadaşları 2001 yılında 236 prematüre bebeği taramışlar ve 75(%31.8) tanesinde PR geliştiğini belirtmişlerdir. PR saptanan 75 bebeğin %36'sında evre 1, %28'inde evre 2, %32'sinde evre 3 ve %4'ünde evre 4 ve 5 PR tespit etmişlerdir (41).

2011 yılında Özbek ve arkadaşları 179 prematüre bebeği takip etmişler ve çalışmaya alınan olguların 65'inde (%36.3) çeşitli evrelerde PR saptamışlardır. Olguların %58.4'ünde evre 1, %12.4'ünde evre 2, %27.7'sinde evre 3 ve %1.5'inde evre 5 ROP tespit etmişlerdir (42).

Öner ve ark.'nın çalışmasında takip edilen 306 prematüre olguda %20.9 oranında PR bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 1500 gr üzeri bebeklerde PR %5.8 iken 1000 gr altı bebeklerde %89.2 olarak saptanmıştır. PR evrelerine göre dağılım ise evre 1 %76.5, evre 2 %20.3, evre 4-5 %3.2 olarak değerlendirilmiştir (43).

Özcan ve arkadaşları 465 bebekten 141'inde (%30.3) PR geliştiğini tespit etmişlerdir ve çalışmalarında düşük doğum ağırlığı ve haftasının, uzun süre ve yüksek düzeyde oksijen tedavisi verilmesinin ve anemi varlığının PR gelişimi için en önemli risk faktörleri olduğu görmüşlerdir (44).

Sönmez ve arkadaşları toplam 199 bebeğin 113'ünde (%56.8) çeşitli evrelerde (Evre 1-3) PR saptamışlardır (45).

Kavurt ve arkadaşları 2012 yılında 765 prematüre bebeği 1 yıl izlemişlerdir ve 118'inde(%15.4) çeşitli evrelerde PR geliştiğini görmüşlerdir (46).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda doğum haftalarına ve doğum ağırlıklarına göre ROP görülme sıklığı verileri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir (38,43,44, 47,48,49).

Tablo 1: Doğum Haftalarına göre ROP görülme sıklığı

Doğum Haftası	Baş ve ark.	Özcan PY ve ark.	Öner ve ark.	Özcan ve ark.	Hanedar ve ark.
≤ 28 hf	%52,8	%60	%63,6	%70	%34,4
29-32 hf	%27,6	%29	%26,7	%35	%28,4
>32 hf	%13,3	%24,5	%7,1	%15,5	%11,3

Tablo 2: Doğum Ağırlıklarına göre ROP görülme sıklığı

Doğum Haftası	Baş ve ark.	Özcan PY ve ark.	Öner ve ark.	Özcan ve ark.	Hanedar ve ark.
≤ 1000 g	%56	%53	%89	%74	%30,8
1000-1250 g	%44	-	%28	%55	%45
1250-1500 g	%30	%26	%19,4	%39	%36
>1500 g	%15,5	%23	%5,8	%31	%15,4

Yurtdışında yapılan ileriye dönük araştırmalarda Austeng ve ark. DH'sı ≤27 hf olan olgularda ROP görülme sıklığını %73, şiddetli ROP görülme sıklığını %35, Markestad ve ark. ise bu sıklığı %33 olarak bildirmişlerdir (50,51). Yurt dışından çeşitli yazarların yaptıkları çalışmalarda gestasyonel yaş ve doğum ağırlıklarına göre ROP görülme sıklığı verileri Tablo 3'de özetlenmiştir (4,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61)

Tablo 3: Gesatasyonel yaş ve doğum ağrlıklarına göre ROP sıklığı (yurtdışı)

Yazar	Doğum Haftası (hf)	Doğum Ağırlığı(gr)	ROP insidansı (%)
Rehka	≤ 34	<1500	46
Hussain	< 37	-	21,3
Larsson	<32	≤1500	36,4
Al-Amro	<34	≤2000	37,4
Phan	≤36	<1250	81,2
Martin Begue	<30	<1501	29,2
Gotz-Wieckowsa	-	<1250	32,6
Shah	<33	<1500	29,2
Good	-	<1251	68
Fortes	<32	≤1000	48,9
Binkhathlan	<36	<2000	56

2.4. Etyopatogenez

2.4.1. Normal Damar Gelişimi

Retinal vaskülarizasyon özellikle intrauterin (İU) dönemin 2. ve 3. trimestırında başlar, vaskülogenez ve anjiogenez mekanizmaları aracılığı ile postmenstural 36-40. haftalarda tamamlanır. Retinal vaskülarizasyon İU 15. haftada prekürsör kök hücrelerin arka kutuptan retinanın derin ve iç tabakalarına doğru göç etmesiyle başlar. Vaskülogenez adı verilen bu mekanizma İU 22. haftaya kadar devam eder ve bu prekürsör hücreler anjioblastlara dönüşerek zon 1'e kadar uzanan iç vasküler pleksusun oluşumunu sağlar (10,11). Anjiogenez ise yaklaşık olarak İU 17. haftada başlar ve vaskülogenez ile oluşan vasküler çatı aracılığı ile optik sinirden ora serrataya doğru radial şekilde vasküler gelişim tamamlanıncaya kadar devam eder. Anjiogenez döneminde yeni gelişen damarlar, önceden var olan damarların üzerinden tomurcuklanarak çoğalırlar ve 36. Gestasyonel haftada nazal ora serrataya 40. Gestasyonel haftada temporal ora serrataya ulaşırlar (62).

Prematüre bebeklerde erken doğum sonrası ortaya çıkan posnatal faktörler intrauterin dönemde normal retina gelişmini sağlayan faktörler ile benzerlik göstermediği için retinanın vasküler ve nöronal gelişimi normal olarak devam etmez. Maternal-fetal etkileşimin erken dönemde kesintiye uğraması, retinal gelişim için gerekli metabolik ihtiyacın artışı, insülin-benzeri büyüme faktörleri ve diğer büyüme faktörlerinin azlığı postnatal dönemde büyüme ve gelişme geriliği ile sonuçlanmaktadır. Yüksek oksijen seviyeleri, oksijen seviyelerindeki dalgalanmalar, büyüme faktörlerinin ve maternal besin maddelerinin erken dönemdeki kaybı hem vasküler gelişimin durmasına hem de var olan vasküler yapıların kaybına neden olarak PR gelişimine zemin hazırlamaktadır.

2.4.2. Prematüre Retinopatisi Gelişim Aşamaları

Ashton ve ark. yaptıkları deneysel çalışmalar sonucunda PR'nin oksijen toksisitesi ve vasküler yapıların kaybı ile karakterize olan Faz 1, hipokisinin aracılık ettiği vasoproliferasyon ve retinada patolojik yeni damar oluşumları ile karakterize Faz 2 olarak iki aşamalı bir şekilde gerçekleştiğini ortaya koymuşlardır (63). Bu kavram günümüzde insanlarda gözlenen PR'nin oluşum mekanizması olarak kabul edilmektedir. Bu kavram sonucunda Faz 1'deki fizyolojik gelişimdeki duraksamanın derecesi PR'nin yayılımını (zon), Faz 2'deki fibrovasküler proliferasyonun derecesi ise PR'nin evresini (stage) belirlemektedir (64). Faz-I ve Faz-II'nin oluşumunda birçok faktörün yanında oksijen bağımlı faktör olarak VEGF ve maternal kaynaklı faktör olarak IGF-I önemli rol oynamaktadır (65,66).

2.4.2.1. Faz 1 PR: Hiperoksi-Vazoobliterasyon

İntrauterin dönemde fetüsün %50-60 olan oksijen satürasyonu yani 'fizyolojik hipoksi' olarak adlandırılan durum retinanın vasküler gelişimini tamamlaması için en önemli faktördür. Oda koşullarında oksijen satürasyonu %100 ve PaO_2: 60-100 mmHg'dır. Prematüre doğum sonrası bebeğin oda ortamına alınması bile oksijen satürasyonunu yükseltmekte olup, oksijen destek tedavisi ile bu hiperoksi durumu daha da şiddetlenmektedir (67).

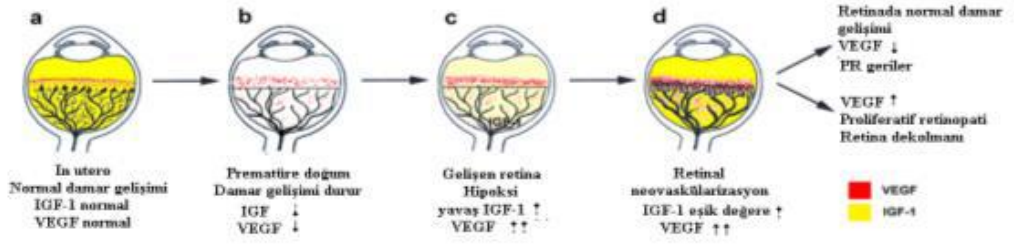
Şiddetli hiperoksi, fizyolojik hipoksi ortamında retina vasküler yapıların gelişiminden sorumlu büyüme faktörlerini düzenleyen hipoksinin indüklediği faktörlerin (VEGF, IGF-1, eritropotin) salınımında azalmaya ve vasküler gelişimin durmasına neden olur (68,69). VEGF eksikliğinde vasküler endotelyal apoptosis artmaktadır. Vazokonstriksiyon ve vazoobliterasyon sonucunda dokuda hipoksi ortaya çıkmaktadır (70,71). Ayrıca fetal-metarnal etkileşimin erken dönemde kesilmesi vasküler ve postnatal büyüme ve gelişme için gerekli olan IGF-1 ve diğer nutrisyonel maddelerin serum seviyelerindeki azalma Faz 1'de gözlenen damar gelişiminin durmasına katkıda bulunur (68,69).

Vazoobliterasyonu kapsayan hiperoksinin belirleyici olduğu Faz-I 30-32. gestasyonel haftalarda gerçekleşmektedir.

2.4.2.2. Faz 2 PR: Hipoksi-Vazoproliferasyon

Post-menstrüel 32-34. haftalarda görülen bu faz hipoksinin uyardığı retinal neovaskülarizasyon fazıdır. Bu evre diğer proliferatif retinopatilere benzer. İskemik hale gelen avasküler retinada VEGF üretimi uyarılır (72,73,74). Eğer avasküler retina alanı küçükse, fizyolojik VEGF seviyeleri üretilir ve normal retina damar gelişimi meydana gelir. Eğer avasküler retina alanı genişse ve yüksek miktarda VEGF üretiliyorsa, vasküler ve avasküler retina sınırında, henüz gelişimini tamamlamamış retina damarlarının arterio- venöz (AV) şant oluşturması uyarılır (PR evre 1 ve 2). Eğer VEGF, AV şanttan avasküler retinaya doğru normal vaskülarizasyonu uyarırsa gerileme olur. Diğer tarafta çok geniş avasküler retina alanları VEGF miktarını artırır ve AV şantı neovaskülarizasyona çevirir (PR evre 3). VEGF seviyesinin uzun süre yüksek kalması vazodilatasyona ve arka kutup damarlarında kıvrım artışına neden olabilir, iris damarlarında dilatasyona ve rubeozis iridise neden olabilir (artı hastalık). Evre 3 PR'nin kriyoterapi veya laser tedavisi ile tedavisi periferik avasküler retinanın yok edilmesine ve böylece VEGF seviyesinin düşürülmesine yöneliktir (74). VEGF seviyesinin düşürülmesi neovaskülarizasyonun gerilemesiyle ve istenmeyen sonuçların

önlenmesiyle sonuçlanır. Retinanın yaygın neovaskülarizasyonu retinanın fibrovasküler proliferasyonuna, skar dokusu oluşumuna ve retina dekolmanına neden olur (PR evre 4 ve 5).



Şekil 1: Prematür retinopati mekanizması A. Hellstrom, C. Perruzi, M. Ju, E. Engstrom, A.-L. Hard, J.-Liu, K. Albertsson-Wikland, B. Carlsson, A. Niklasson, L. Sjodell, D. LeRoith, D.R. Senger, L.E. Smith. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct corelation with clinical retinopathy of prematurity. Proc. Natl. Acad. Sci. 2001;98:5804-5808.

2.4.2.3. Faz 1-Faz 2 PR ve VEGF

Yapılan deneysel çalışmalarda, artmış VEGF aktivitesinin prematüre retinopatisi oluşması ve gelişmesinde hastalığın hem 1. hem de 2. fazında önemli rolleri olduğu gözlenmiş olup, artmış VEGF seviyelerinin damar büyümesinin avasküler retina bölgesinden ziyade vitreus içerisine doğru yönlenmesine neden olduğu belirtilmiştir (75,76). Bu yönlenmenin nedeni henüz net olarak ortaya konamamış olmasına rağmen ratlarla yapılan deneysel OIR (Oksijenin indüklediği retinopati) modelinde, intravitreal yeni damarların oluştuğu dönemde vitreus içerisindeki VEGF miktarının retinadakinden 10 kat daha fazla olması ile ortaya çıkan düzensiz VEGF oranının damar büyümesinin vitreus içerisine doğru yönlenmesine neden olabileceği belirtilmiştir (77).

VEGF damar endotelinde VEGF reseptör 1, 2 ve 3 olmak üzere farklı reseptörleri aktive eder. VEGFR2 anormal damar oluşumundan sorumlu reseptördür. VEGFR1 ise anjiojenik özellikte olmasına rağmen, VEGF'ye VEGFR2 den daha yüksek bir affiniteyle bağlanarak VEGFR2'nin bağlanmasını önleyici özelliktedir. VEGFR3 ise lenfanjiogenez ve anjiogenezis sürecinde önemli görevleri bulunmaktadır. İnsanlarda VEGF-A VEGF121, VEGF165, VEGF189 şeklinde 3 ana izoform olarak sentezlenirken, farelerde ise VEGF120, VEGF164, VEGF188 izoformlarında sentezlenir. Ayrıca VEGF165, spesifik olarak semaforin reseptörleri grubundan nörofilin-1 ve nörofilin-2 reseptörlerine bağlanır (78).

Oksijen seviyesindeki dalgalanmanın PR gelişim süreci ile yakından ilgili olduğu bilinmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda oksijen seviyelerindeki bu dalgalanmanın insandaki analoğu VEGF165 olan VEGF164'te , hipoksinin ise VEGF120 seviyelerinde artışa

yol açtığı, VEGF164'ün rat modelinde Faz 2 PR patogenezindeki anormal yapıların oluşumunda daha etkin rol oynadığı bildirilmiştir (79). Diğer çalışmalar sonucunda VEGF164 ve VEGFR2 aktivitelerindeki aşırı artışın insanlarda gelişen PR'nin 1. ve 2. Faz aşamalarının oluşumu ve gelişiminde önemli rolü olduğu görülmüştür (80).

VEGFR2 sinyal yolağının inhibe edilmesi ile ikinci fazda ortaya çıkan intravitreal neovaskülarizasyon (IVNV) yapılarında gerileme olduğu fakat bu inhibisyonunun fizyolojik retinal damar gelişiminin de durmasına neden olarak retina dokusunda kalıcı avasküler alan gelişimine yol açtığı saptanmıştır. Normal anjiogenezis süreci için de önemli olan VEGFR2 aktivitesindeki artışın retinadaki normal damarsal gelişim sürecini durdurduğu ve damar endotel hücrelerindeki bölünmeyi bozarak damar büyümesinin retina dışındaki bir alana doğru yönlenmesine yani IVNV oluşuma neden olduğu belirtilmiştir (79,81). VEGF164'ün antikor ile inhibe edildiği çalışmada ise PR'de gözlenen arterlerdeki kıvrımlanma artışının önemli ölçüde gerilediği belirtilip, VEGF'nin aynı zamanda vasküler tortuosite artışında da önemli bir etkiye sahip olduğu net olarak ortaya konmuştur (82).

2.4.2.4. Faz 1-Faz 2 PR ve IGF-1

Fetüsteki büyümeyi sağlayan IGF-1'in tüm gebelik süresi boyunca bilhassa 3. trimester döneminde dolaşımda yüksek miktarlarda bulunması gebeliğin geç dönemlerinde etkin ve önemli olduğunu ortaya koymaktadır (83). Düşük serum IGF-1 seviyeleri yetersiz beyin gelişimi, intraventriküler hemoraji, prematüre retinopatisi, bronkopulmoner displazi ve nekrotizan enterokolit gibi patolojilerle ilişkili olduğu bilinmektedir. IGF-1 hücre düzeyinde aktivitesini gösterebilmesi için IGF-1 bağlayıcı proteinlere (IGFBP) ihtiyaç duyar. Yaklaşık olarak 6 adet IGFBP bulunmasına rağmen dolaşımdaki IGF-1'in % 80-98'i IGFBP-3'e bağlıdır. IGFBP-3, IGF-1'in aktivitesini düzenler ve IGF-1'e bağlanarak yarı ömrünün daha uzun olmasını sağlar (84).

IGF-1, vasküler endotel hücrelerin Akt ve MAP kinaz yolağı aracılığı ile çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlayan maksimum VEGF aktivitesi için gerekli anahtar bir faktör olmasının yanında apopitozisin en güçlü inhibitörlerinden biridir (13). Yapılan deneysel çalışmalarda IGF-1 seviyelerindeki azalmanın PR gelişiminde önemli rolü olduğu, hastalığın her iki fazının gelişimine etkisi olduğu gösterilmiştir. Düşük IGF-1 seviyeleri ile IGF-1'den yoksun farelerdeki yetersiz retinal vasküler gelişim arasındaki direk ilişki; Faz 1'deki avasküler zon boyutlarının dolaşımdaki IGF-1 seviyelerine bağlı olabileceği ön görülmüştür (85). Vasküler gelişimin ana faktörlerinden biri olan IGF-1'in prematüre infantlarda düşük seviyede kalması, PR'nin 1. Fazında görülen yetersiz damar gelişiminin açıklayıcı bir nedeni olarak görülmektedir. Bu görüş erken dönemde dışardan IGF-1 takviyesinin fetüs

büyümesinde artışa ve PR gelişimindeki azalmaya neden olduğu gösterilerek desteklenmiştir(86). Büyüme hormonu (GH) reseptör antagonisti sentezleyen transgenik farelerde PR'nin 2. Faz'ında anlamlı olarak daha az oranda patolojik yeni damar oluşumları gözlenmiş olup, bu görüş daha sonraları retinal neovaskülarizasyonda gerilemenin saptanması ile sonuçlanan IGF-1 reseptör antagonistleri ile yapılan in vivo çalışmalarla desteklenmiştir (87). PR ilişkili anjiogenez mekanizmasının en üst seviyede çalışabilmesi için tek başına VEGF varlığı yetersiz olmakta, muhtemelen IGF-1, PR ve diğer proliferatif retinopatilerde serbest bir faktör olarak rol oynamaktadır. Ayrıca yapılan diğer çalışmalar sonucunda düşük IGF-1 seviyelerinin VEGF seviyelerini direkt olarak etkilemediği, VEGF aracılı MAP kinaz ve Akt yolak aktivasyonunda azalmaya neden olarak vasküler gelişimi etkilediği gözlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda VEGF aracılı MAP kinaz yolağının maksimum seviyede aktivasyon gösterebilmesi için IGF-1'in ortamda mutlaka bulunması gerektiği belirtilmiştir (88,89).

2.5. Risk faktörleri

2.5.1. Oksijen Tedavisi

PR gelişimi ile oksijen tedavisi arasındaki ilşikiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Kinsey ve arkadaşları ise yaptıkları çok merkezli çalışmada oksijen tedavisi ve PR gelişimi arasında ilişki bulmuş olmalarına rağmen PR insidansını PaO_2 (parsiyel arteriyel O_2 basıncı) seviyeleri ile ilişkilendirememişlerdir (26). Flynn ve arkadaşları ise ağırlıkları 500gr ile 1300gr arasında değişen 101 bebekte transkütan oksijen monitörizasyonu ile yaptıkları çalışmada PaO_2'nin 80mmHg üzerinde kaldığı süreyle PR gelişimi arasında ilişki saptamışlardır (90,91).

Erken postnatal dönemde ölümü engellemek için verilen yüksek oksijen desteği ile ROP'un ilk fazında damar kaybını engellemek için verilen daha düşük oksijen desteği arasındaki denge çok önemlidir ancak ne oranda verilmesi gerektiği halen belirsizliğini korumaktadır (64,92,93). Oksijen tedavisinin uygulanma süresi de PR gelişiminde uzun zamandır kabul görmüş bir risk faktörüdür. Daha kısa süreli ve daha düşük konsantrasyonda oksijen uygulaması yüksek riskli hasta gruplarında PR sıklığında belirgin azalma sağlamış olup (94,95) bu hipotez hala geçerlidir. Eşik PR gelişiminde günümüzde yaygın olarak kabul gören teori, arteriyel oksijen düzeyinde dalgalanmalar olmasıdır (93). Hiperoksi ve hipoksi arasında değişkenlik gösteren tekrarlayan oksijen değişiklikleri, artmış total ve patolojik VEGF düzeyleri retinal vaskülarizasyonda gecikme ile sonuçlanır (79).

2.5.2. Gestasyonel Yaş ve Doğum Ağırlığı

Günümüzde ROP, çok düşük gebelik haftalarında (24- 27 hafta) ve ileri derece düşük doğum ağırlığı (<1000) olan yenidoğanlarda daha sık ve daha şiddetli olarak karşımıza çıkmaktadır (96). Aroe ve ark.'ları yaptıkları çalışmada PR insidansı %11-60 olarak bulunmuş

ve <28 haftalık bebeklerde %60, <30 haftalık %41 oranında bildirilmiştir (97). Yaman ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 1250 gr'ın altındaki bebeklerde eşik hastalık %13.6 oranında görülürken, 1251-1500 arasındaki bebeklerde %8.3 oranında görülmüştür. Aynı çalışmada, gestasyonel yaşlarına göre 28 hafta ve altındaki bebeklerde eşik hastalık gelişimi %25 iken, 29 hafta ve üstünde %1.3 olarak gözlenmiştir (98).

İkiz prematüre yenidoğanlar üzerinde yapılan bir çalışma; gestasyonel yaşın, doğum ağırlığına göre ROP gelişimi üzerine daha önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (99).

2.5.3. Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon uygulanan prematüre yenidoğanlarda, ROP daha sık görülmektedir (100,101,102,103,104). Wang ve ark. 303 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada, ROP için risk faktörleri değerlendirilmiş, mekanik ventilasyon süresi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (p=0.017) (105).

2.5.4. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

Sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure, CPAP) uygulanan ve uygulama süresi uzun olan prematüre yenidoğanlarda daha yüksek oranda ROP görülmektedir (103,106,107,108). Arima ve ark. 418 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada; uzun süreli CPAP uygulamasının, yüksek oranda tedavi gerektiren ROP ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (107).

2.5.5. Bronkopulmoner Displazi,Hyalin Membran Hastalığı

Bronkopulmoner displazi (BPD) ve hyalin membran hastalığının, ROP ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (109,110,111,112,113). Port ve ark. çalışmasında 1354 preterm yenidoğan değerlendirilmiş; BPD, ROP için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (114).

2.5.6. Respiratuvar Distres Sendromu Ve Sürfaktan Tedavisi

Respiratuvar distres sendromu (RDS) olan ve sürfaktan tedavisi alan yenidoğanlarda daha fazla sayıda ROP görülmektedir (100,101, 102,106,109,111,115,116). Küçükevcilioğlu ve ark. 119 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada; RDS, ROP gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (p=0.003) (117).

2.5.7. Sepsis

Sepsis, ROP gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (101,109,112,118,119). Kavurt ve ark. yaptığı bir çalışmada sepsis ROP gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur

(120). Ortega-Molina ve ark. 257 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada, sepsis ROP gelişimi için en yüksek çevresel risk faktörleri arasında bulunmuştur (p=0.0014) (119).

2.5.8. İntraventriküler Kanama

İntraventriküler kanama (İVH), ROP gelişimi için bir risk faktörüdür (111,121,122,123). Evre 3 ve 4 İVH ve periventriküler lökomalazi ile PR arasında çok yakın bir ilişki vardır.Bu ilişkinin retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.Kan akımı regülasyonundaki bozukluklar hem santral sinir sistemi, hem de retinal dokunun zedelenmesine neden olmaktadır (124,125). Yang ve ark. çalışmasında 513 preterm yenidoğan değerlendirilmiş, çok değişkenli regresyon analiz sonucuna göre İVH, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile birlikte ROP için anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur (109).

2.5.9. Patent Duktus Arteriyozus

Patent duktus arteriyozus bulunan prematüre yenidoğanlarda, ROP daha sık görülmektedir (109,118,121,122,123,126). Hwang ve ark. 2009 preterm yenidoğanı değerlendirdiği çalışmada, PDA'nın ileri evre ROP gelişimi için anlamlı risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır (126).

2.5.10. Kan transfüzyonu

Kan transfüzyonu, prematüre yenidoğanlarda ROP gelişimiyle ilişkilidir (104,109,117,127). Stutchfield ve ark. son dönemde yaptığı bir çalışmada; fetal hemoglobin (HbF) düzeyinin kan transfüzyonü ile belirgin olarak azaldığı, ROP'lu yenidoğanlarda daha düşük HbF düzeyleri olduğu ve yüksek HbF düzeylerinin ROP'a karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir (128). Kan değişimi ve kan transfüzyonu sırasında kullanılan erişkin tip hemoglobinin fetal hemoglobine göre dokulara daha yüksek oranda oksijen taşıdığı, bu durumun serbest radikal oluşumunu artırarak doku hasarına yol açtığı ve PR gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (16,52,129,130,131,132).

2.5.11. APGAR Skoru

Doğum sonrası 1. ve 5. dakikada ölçülen Apgar skorunun düşük olması, ROP gelişimi ve progresyonu için önemli bir risk faktörüdür (109,133,134,135). Marinov ve ark. 132 preterm yenidoğanda yaptıkları çalışmada, 5. Dakikadaki Apgar skorunun 6 veya daha düşük olmasının tedavi gerektiren ROP'a progresyon için anlamlı ve bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [135].

2.5.12. Preeklampsi

Preeklampsinin PR gelişimine olan etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Seiberth (136) ve Purohit (137) fetus olgunlaşmasının toksemide hızlandığını ve PR'nin daha az görüldüğünü bildirirken, Shah (58) daha küçük gestasyon haftasında, daha düşük ağırlıklı olarak doğdukları için tokseminin PR insidansını arttırdığını öne sürmüştür. Zayed (138) ve arkadaşları ise maternal gestasyonel hipertansiyon hikayesi olan 76 bebekte ilk muayenede aynı gestasyon haftasındaki bebeklere göre daha geniş avasküler alanlar görülmesine rağmen PR şiddeti ile maternal gestasyonel hipertansiyon arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir.

2.5.13. Vitaminler

Serbest radikallerin ve oksidatif hasarın PR patogenezinde rol oynadıkları bilinmektedir. Vitamin A ve Vitamin E antioksidan özelliğe sahip vitaminlerdir. Yapılan iki çalışmada A vitaminin plazma düzeylerindeki düşüklük PR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Haftada üç kez 10.000 IU intramüsküler A vitamini verilen ileri derecede düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda eşik PR sıklığı belirgin olarak azalmıştır (139). Prematürelerde E vitaminin plazmada normal düzeyin altında olması nedeniyle çeşitli dozlarda E vitamini tadavileri denenmiş, ciddi seyirli PR gelişimini azalttığı saptanmıştır (140).

2.5.14. Steroit Kullanımı

Doğum sonrası steroid tedavisi uygulanan prematüre yenidoğanlarda daha yüksek oranda ROP gelişmektedir (110,116,141). Movsas ve ark. çalışmasında doğum ağırlığı<500 gram olan ve 1472 preterm yenidoğan karşılaştırılmış. Postnatal steroid tedavisi alan ve almayan yenidoğanlar iki gruba ayrılmış. Steroid alan grupta, ROP gelişimi ve ileri evre ROP gelişimi insidansı steroid almayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$) (141).

2.5.15. Cinsiyetin Etkisi

Çoğu çalışma, erken CRYO-ROP ve geç ETROP verileriyle uyumlu olarak, cinsiyet ile ROP gelişimi arasında ilişki bulamamışlardır (53,142,143).

2.5.16. Irk Ve Etnisitenin Rolü

Yapılan birçok çalışma siyah ırka sahip prematüre yenidoğanlarda ciddi ROP gelişme riskinin beyaz ırka göre daha düşük olduğunu göstermiştir (15,144,145,146).

2.5.17. Genetik

ROP ile ilişkili çok sayıda risk faktörü bildirilmiş olsa da, birkaç dolaylı kanıt ROP patogenezinde genetik komponentin rolü olduğunu ortaya koymuştur. (147,148). Ortega-Molina ve ark. yaptığı bir çalışmada, 38 tek yumurta, 66 çift yumurta ikizi ve 153 tek doğum çalışmaya alınmış, risk faktörlerine göre karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucu ROP gelişimine etkisi genetik faktörlerin %72.8, çevresel faktörlerin %23.1, diğer faktörlerin ise %4.1 olarak bulunmuştur (119). Fitcroft ve ark. tek ve çift yumurta ikizleri üzerinde yaptığı başka bir çalışmada, tek yumurta ikizlerinde ROP ciddiyeti ve insidansı çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek oranda uyumlu bulunmuştur (149).

2.5.18. Diğer Risk Faktörleri

ROP ile ilişkili literatürde tanımlanan diğer risk faktörleri; çoğul gebelik, koryoamniyonit, postnatal hipotansiyon, inotrop kullanımı, maternal diyabet, maternal demir eksikliği anemisi, hipoglisemi, anne yaşının genç olması, nekrozitan enterokolit varlığı, apne, konjenital pnömoni, kronik akciğer hastalığı, şok, herhangi bir cerrahi prosedür, (100,102,106, 111,113,127,150,151,152,153,154) durumlarıdır.

2.6. Klinik

2.6.1. Sınıflandırma

Hastalık ile ilgili ilk sınıflama ise 1953 yılında Reese ve ark. (155) tarafından direkt oftalmoskopla yapılan muayene görünümlerine göre yapılmıştır. Reese ve ark. hastalığı, "akut proliferatif faz" ve "kronik sikatrisyel faz" olmak üzere iki ana başlıkta sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırma uzun dönem boyunca göz hekimleri tarafından kullanılmasına rağmen, gelişen teknoloji ile birlikte indirekt oftalmoskopun kullanıma girmesi ve Reese sınıflandırmasında yer almayan periferik fundus görüntülerinin elde edilmesi ile hastalığın tanı ve takibi konusunda yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur.

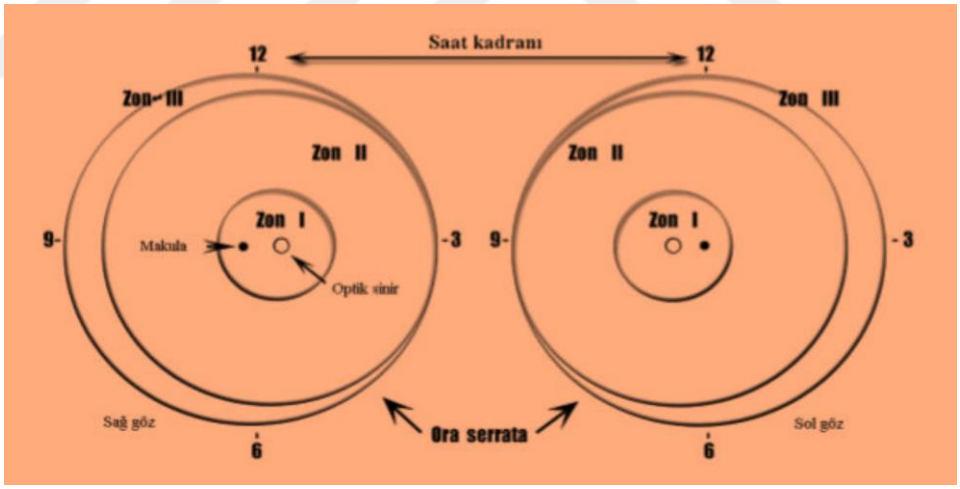
Bu ihtiyaç doğrultusunda 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenlenen PR sempozyomunda 11 farklı ülkeden 23 göz hastalıkları uzmanı ve oftalmik patoloğun katılımı ile hastalığın sınıflandırılması konusunda bir süreç başlatılmış ve bu süreç 1984 yılında "International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)" sınıflandırmasının yayınlanmasıyla tamamlanmıştır. Bu sınıflandırma 1987 yılında retina dekolmanı tanımının genişletilmesi ve 2005 yılında da Agresif Posterior ROP(APROP) ve artı öncesi hastalık tanımlarının eklenmesi ile iki kez revize edilmiş ve bugünkü son halini almıştır (31,156,157).

ICROP sınıflandırması hastalığın mevcut durumunu değerlendiren dört klinik parametreyi içermektedir. Bunlar;

- Zon
- Evre
- Yayılım
- Arka kutuptaki vasküler anormallik varlığı'dır.

2.6.1.1. Zon

- **Zon 1:** Merkezi optik disk, yarıçapı ise optik disk maküla arasındaki mesafenin 2 katı olan daireyi içermektedir
- **Zon 2:** Zon 1 dış sınırından başlayan, nazal yarıda ora serrataya, temporalde ise anatomik ekvatora uzanan ikinci bir dairesel bir alanı içermektedir.
- **Zon 3:** Anatomik ekvator ile temporal ora serrata arasında kalan yarım ay şeklinde bölümü içermektedir. Bir gözde vaskülarizasyonun zon 3'e ulaştığı söylenmeden önce en nazalde kalan 2 saat kadranı alanda ROP olmadığından ve damarların ora serrataya ulaştığından emin olunmalıdır. Nazal retinanın tamamen vaskülarize olduğu gözler vaskülarizasyon temporalde henüz üçüncü bölgeye ilerlememişse bile üçüncü bölge olarak kabul edilirler



Şekil 2: Prematür retinopatisi zonları. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. Screening examination of prematüre infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2006; 117:572-576.

2.6.1.2. Yayılım

Hastalığın yayılımı, retina yüzeyinin saat kadranına benzer bir şekilde 30 derecelik 12 kadrana ayrılması ile ifade edilir. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı tanımlanabilir. Hastalığın yayılımı devamlı veya kesintili bir tarzda olabilir.

2.6.1.3. Evre

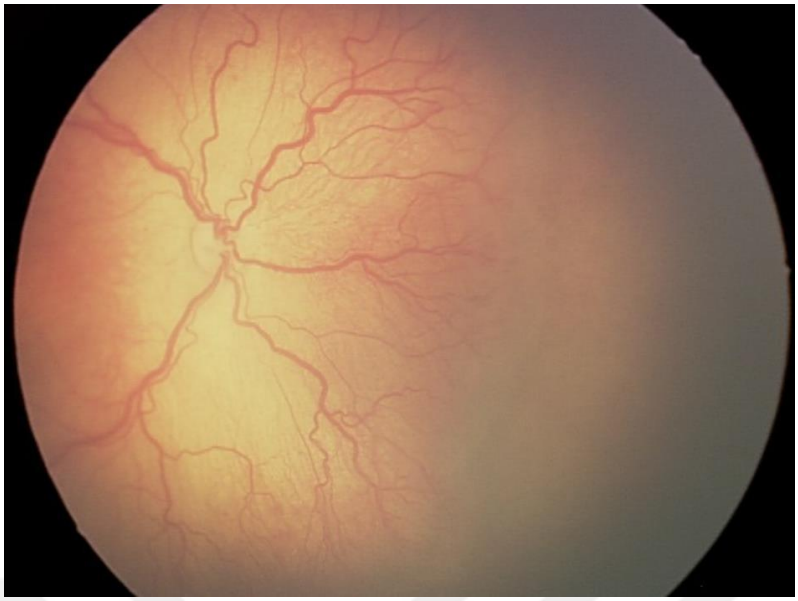
PR'nin, damarlanmış ve damarlanmamış retinanın kesişim bölgesindeki normal olmayan vasküler cevabı tanımlamak için kullanılan 5 evresi vardır. Bir gözde aynı anda birden fazla PR evresi bir arada bulunabileceğinden evreleme, mevcut olan en ileri bulgu esas alınarak yapılmalıdır. Bununla birlikte muayenenin tam olarak kaydedilmesi için evrelerin yaygınlığı saat kadranı olarak belirlenmelidir.

- **Evre 1 (Demarkasyon Hattı):** PR'nin ilk patognomonik oftalmoskopik bulgusudur. Anterior avasküler retinayı posterior vasküler retinadan ayıran düz beyaz bir çizgi olarak görülür. Damarlardaki anormal dallanma ya da açılanma bu çizgi şeklindeki hatta kadar ilerler (şekil 3)



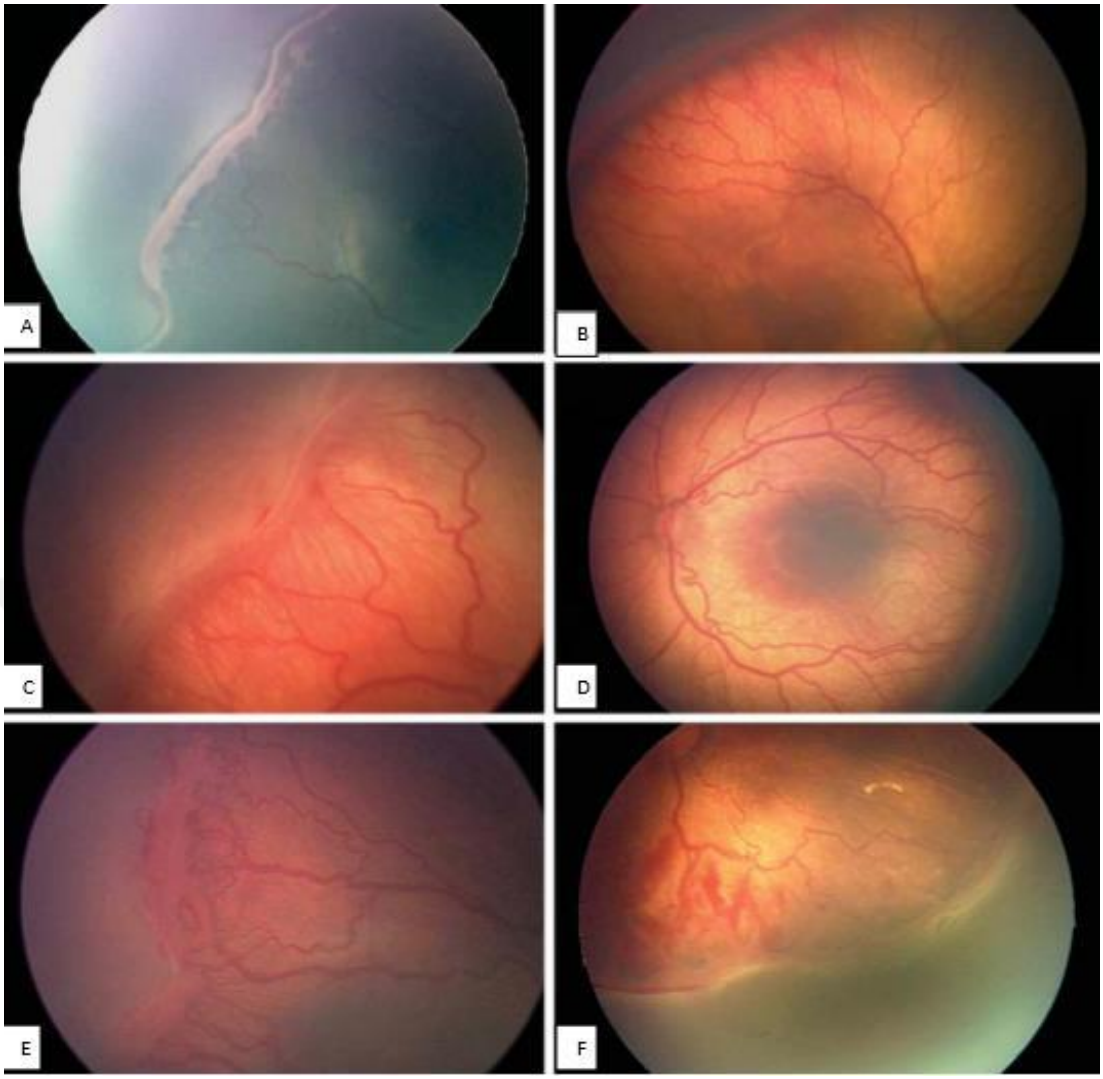
Şekil 3: Evre 1 PR. Demarkasyon hattı

- **Evre 2 (Ridge) :** Evre 1'deki demarkasyon hattı büyür, yükseklik, genişlik kazanır, bir hacim kaplar ve göz içinde sentripedal uzanım gösterir. Kenarı pembe veya beyaz olabilir, damarlar kenara girmek için retina yüzeyinden ayrılabilir. Küçük yeni damar yumakları kalkık kenar gerisinde yerleşebilir ve buna patlamış mısır lezyonları görünümü denir fakat bunlar kenara yapışık değildirler. Kenar yüzeyinden fibrovasküler büyüme olmayışı bu evreyi evre 3'ten ayırır.(şekil 4)



Şekil 4: Evre 2 PR. Ridge görünümü

- **Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon):** Avasküler retina kaynaklı iskemik cevaba bağlı olarak gelişen yeni damar oluşumu ile karakterizedir. Yeni oluşan bu damar yapıları ridge arka bölümünden vitreusa doğru uzanım gösterirler ve kırılgan yapıları nedeni ile ridge üzerinde ufak kanama odaklarına neden olabilirler. Yine fibrovasküler dokunun traksiyon etkisi ile ridge hattında düzensizlikler meydana gelebilir. Evre 3'ün şiddeti; vitreye uzanan ekstraretinal fibrovasküler dokuya göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere ayrılır.(şekil 5)



Şekil 5: Değişen şiddette evre 3 PR'ye ait fundus fotoğrafları. A) Evre hafif 3 PR; B) Orta şiddette evre 3 PR, ridge'in arkasına uzanan parmaksı çıkıntılar mevcut; C) Orta şiddette evre 3 PR; D) Orta şiddette evre 3 PR, ridge'in arkasında vitreye infiltre olan ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon; E) Ağır evre 3 PR, vitre içine belirgin neovasküler doku infiltrasyonu; F) Ağır evre 3 PR, vitreye infiltre olmuş fibrotik proliferasyon. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

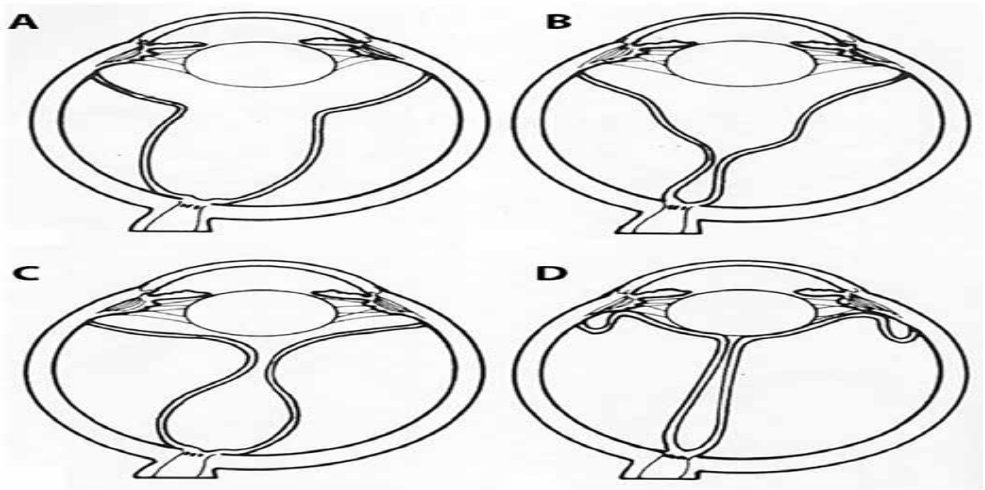
- **Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı):** Bu evre iki alt gruba ayrılır:
    - **Evre 4A:** Retina dekolmanı ekstrafovealdır. Genelde bu dekolmanlar ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonların olduğu, vitre traksiyonu olan alanlarda meydana gelir. Eğer arka kutba doğru bir yayılım yoksa prognoz anatomik ve görsel açıdan göreceli olarak daha iyidir (Şekil 6)
    - **Evre 4B:** Retina dekolmanı foveayı içerir. Fovea tutulumu olduğundan görsel prognozu kötüdür. Bu evre 4A'nın yayılımını

izleyerek yada optik diskten zon 1'e, 2'ye ve 3'e doğru katlantı şeklinde yayılarak meydana gelebilir.(Şekil 6)

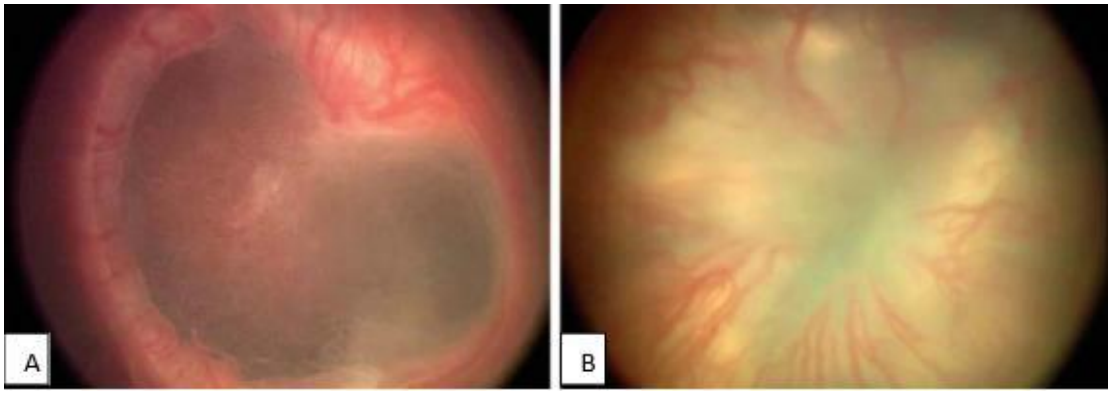


Şekil 6: Subtotal retina dekolmanı. A) Evre 4A PR; B) Evre 4B PR; C) Evre 4B PR ve temporal dragging. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

- **Evre 5 (Total Retina Dekolmanı):** Huni şeklinde total retina dekolmanı ile karakterizedir. Huninin ön ve arka bölümünün açık veya kapalı olması durumuna göre 4 alt gruba ayrılır.(Şekil 7-8)
  - Ön açık–Arka açık tip
  - Ön kapalı-Arka kapalı tip
  - Ön açık-Arka kapalı tip
  - Ön kapalı-Arka açık tip



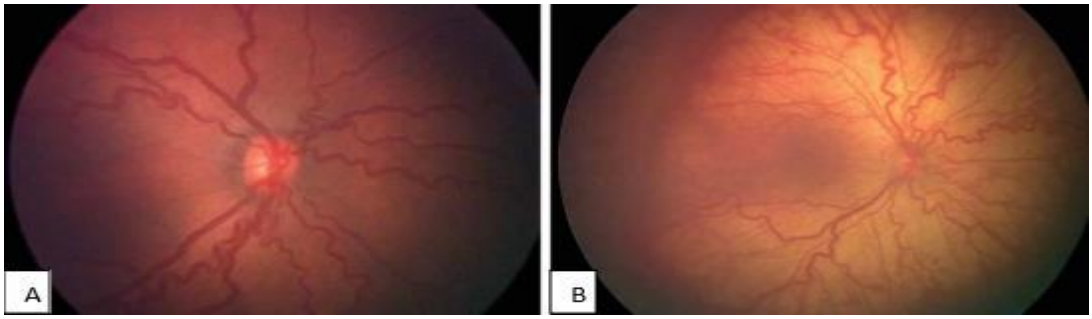
Şekil 7: Evre 5 retina dekolmanı alt tiplerine örnek çizimler.(A) Ön açık- arka açık tip. (B) Ön açık-arka kapalı tip. (C) Ön kapalı-arka açık tip. (D) Ön kapalı-arka kapalı tip.



Şekil 8: Evre 5 PR. A) Açık-açık total retina dekolmanı; B) Açık-kapalı total retina dekolmanı. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.

2.6.1.4. Arka Kutuptaki Vasküler Anormallik

- **Artı Hastalık(Plus Hastalık):** Hastalığın şiddetinin en önemli göstergesi olup, arka kutupta arterlerde aşırı kıvrımlanma ve venlerde ise aşırı dilatasyon ile karakterizedir.(Şekil 9) Bu patolojik bulgunun artı hastalık kabul edilebilmesi için optik disk üzerinden geçen ve birbirine dik olan iki hat ile oluşturulmuş dört retinal kadrandan en az iki tanesinde izlenmesi gerekmektedir. Artı hastalıkta ilerleme olması ile birlikte vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme ve pupil reaksiyonlarında azalma görülebilir.
- **Artı Öncesi Hastalık(Pre-Plus Hastalık):** Arka kutupta tam olarak artı hastalık kriterlerine uymayan fakat normalden daha fazla olan venöz dilatasyon ve arterlerde kıvrımlanma artışı ile karakterizedir.(Şekil 10)



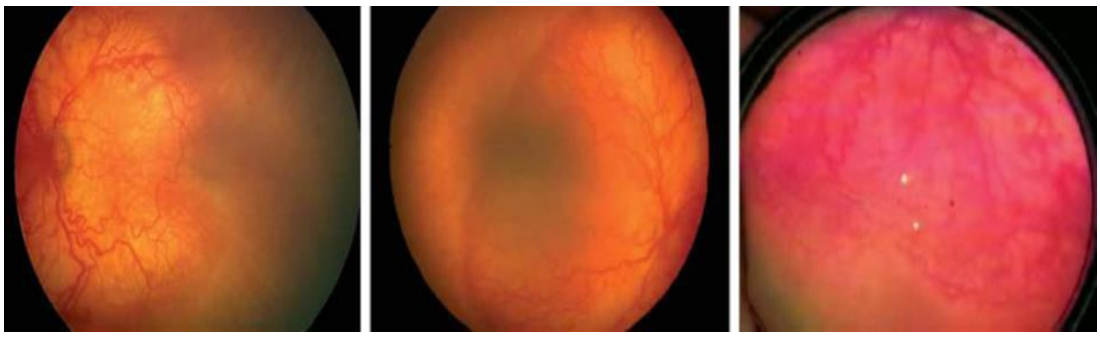
Şekil 9: Artı hastalık örneklerini gösteren fundus fotoğrafları. A) Arka kutupta arterlerde kıvrımlanma artışı ve venlerde genişlemenin olduğu artı hasralık örneği; B) Artı hastalık ile birlikte PR. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)



Şekil 10: "Pre-plus hastalık" örnekleri. A) Arka kutupta damarlarda normalden fazla kıvrımlanma artışı ile karakterize pre-plus hastalık; B) Başka bir pre-plus hastalık örneği; C) Evre 2 PR ile birlikte pre-plus hastalık. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

2.6.1.5. Agresif Posterior PR(APROP)

Genellikle küçük doğum haftası ve düşük doğum kilosuna sahip bebeklerde görülen PR formu olup, klinik özellikler ve hastalığın ilerleme süreci bakımından klasik tipteki PR'den farklılıklar gösterir. Daha önce Rush Hastalığı olarak da isimlendirilmiştir. 2005 yılındaki ICROP güncellemesi ile bu sınıflandırma içine dâhil edilmiştir. Hastalık genellikle Zon 1 ve Zon 2 posterioruna yerleşim göstermektedir. Görünüm olarak vasküler-avasküler retina sınırında, artı hastalığın eşlik ettiği, yüzeyden kabarık olmayan düz retinal neovaskülarizasyonlar ile karakterizedir.(Şekil 11) Bu bölümde retinal damarlar arasında şantlar ve retinal hemorajiler izlenebilir .APROP tipinde herhangi bir evre durumu mevcut değildir. Hastalık klasik tip PR'deki gibi basamaklı bir ilerleme göstermeden çok hızlı bir şekilde doğruca Evre 5'e ilerleyebilir. Bu nedenle tedavisinin acil yapılması önem arz etmektedir. Yine ek olarak aynı göz içerisinde klasik tip PR ile APROP hastalığı bir arada bulunabilir. "Hibrid tip" adı verilen bu formda APROP' a özgü neovasküler yapılar, Zon 1'den daha çok Zon 2' de yerleşim göstermeye eğilimlidirler (158).



Şekil 11: AP-ROP örnekleri. A) Arka yerleşim, belirgin artı hastalık ve orta şiddette proliferatif retinopati; B) Artı hastalık ile birlikte fırçamsı neovasküler proliferasyonun olduğu AP-ROP; C) Başka bir AP-ROP örneği. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

2.6.2. Tedavi

ICROP sınıflandırmasına göre belirli bir standart içerisinde tanımlanan PR'nin, tedavi süreci de benzer olarak belirli bir standart çerçeve içinde yapılmaktadır. Bu çerçeve içinde yer alan tedavi kriterleri, ilk olarak PR tedavisinde kriyoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği çok merkezli CRYO-ROP çalışmasında tanımlanmış olan "Eşik Hastalık (Threshold Disease)" ile daha sonra eşik hastalık kriterlerine göre daha erken dönemde yapılan tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği ETROP çalışmasında tanımlanmış olan "Eşik Öncesi Hastalık (Prethreshold Disease)" kriterleridir (159,160).

2.6.2.1. Eşik (Threshold) Hastalık:

Günümüzde artık kullanılmamakta olup CRYO-ROP çalışmasında tedavi gereken hastalar için eşik değer olarak kabul edilen kriterleri kapsamaktadır. Bu kriterler Zon 1 veya Zon 2'de artı hastalık ile birlikte ardışık beş saat kadranı veya ardışık olmayan sekiz saat kadranı boyunca evre 3 hastalık tanımlanmıştır.(Şekil 12)

2.6.2.2. Eşik Öncesi (Pre-thresold) Hastalık:

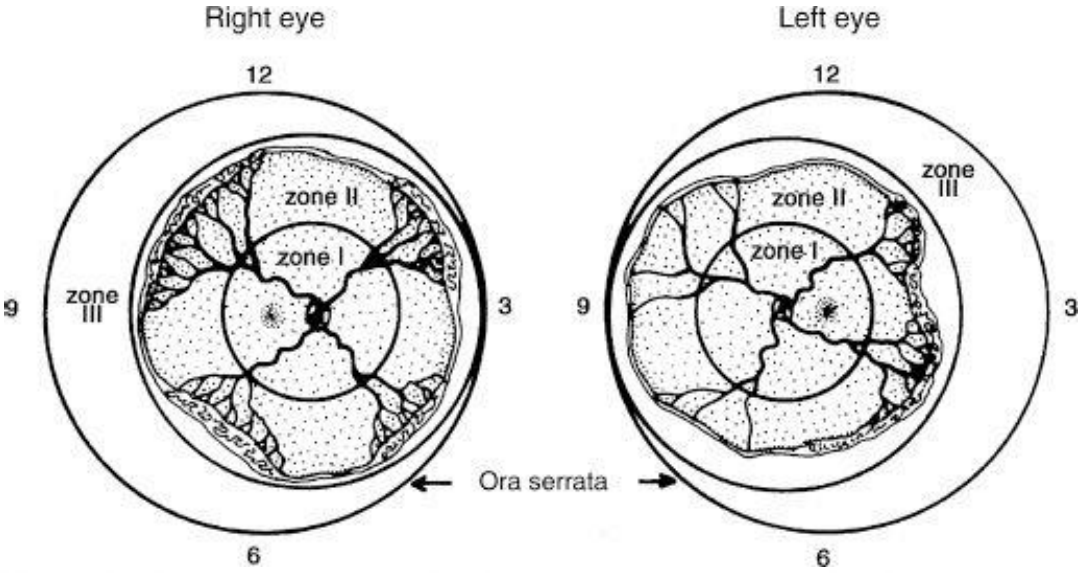
Günümüzde şu an kullanılmakta olan tedavi kriterleri olup, ETROP çalışmasında tanımlanmıştır. Kendi içinde "Yüksek Riskli Eşik Öncesi Hastalık" veya "Tip1 Hastalık" ile "Düşük Riskli Eşik Öncesi Hastalık" veya "Tip 2 Hastalık" olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Tip 1 hastalık tespitinde 48 saat içinde tedavi önerilerken, Tip 2 hastalıkta ise yakın takip önerilmektedir (160).

2.6.2.2.1. Tip 1 Hastalık

- Zon 1'de artı hastalığın eşlik ettiği herhangi bir evre PR
- Zon 1'de artı hastalık olmadığı halde evre 3 olması
- Zon 2'de artı hastalığın eşlik ettiği evre 2 veya evre 3 hastalık

2.6.2.2.2. Tip 2 Hastalık

- Zon 1'de artı hastalığın eşik etmediği evre 1 veya evre 2 hastalık
- Zon 2'de artı hastalığın bulunmadığı evre 3 hastalık



Şekil 12: Eşik hastalık. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. Arch Ophthalmol 1988;106:471–479

2.6.2.3. Prematüre Retinopatisinde Lazer Tedavisi Ve Kriyoterapi

PR tedavi protokolü oluşumunda CRYO-ROP çalışması ve ETROP çalışması belirleyici olmuştur (159,160). Kriyokoagülasyon PR tedavisinde olumsuz sonuçları önleyebilmek için uygulanan ilk etkileyici tedavi olmuştur. Kriyo tedavisi,sklera, koroid ve avasküler retinaya dış oküler yüzeyden kriyokoagülasyon uygulanarak avasküler retinanın tam kat dondurulması ile gerçekleştirilmektedir

CRYO-ROP çalışma protokolüne göre Zon I veya Zon II de plus hastalık ile birlikte, en az beş saat ardışık veya sekiz saat kümülatif Evre 3 varlığında (Threshold ROP) kriyo tedavisi uygulanmıştır.

PR tedavisinde CRYO-ROP çalışmasına göre threshold PR tanısı alan gözlerde avasküler bölgeye transskleral kriyokoagülasyon uygulanarak tedavi gerçekleştirildiğinde, olumsuz sonuç riskinin kriyo tedavisi alan gözlerde %21.8 olduğu ancak tedavi edilmemiş gözlerde %43 olduğu bildirilmiştir (159).

CRYO-ROP çalışmasının olumsuz sonuç oranının halen oldukça yüksek olması nedeni ile Threshold hastalıktan daha erken evrede tedavi uygulanmasını araştırmak amacı ile ETROP çalışması başlatılmıştır (160). ETROP çalışmasında Tip-I ve Tip-II PR yi içeren "Prethreshold hastalık" kavramı geliştirilmiştir.

2003 yılında revize edilmiş ETROP tedavi kriterlerine (160) göre Tip-I PR olgularında avasküler bölgeye threshold PR ye göre daha erken laser fotokagülasyon uygulayarak olumsuz sonuç alma oranı %9.1 'e çekilebilmiştir

ETROP çalışması halen uluslararası altın standart olarak geçerli olan laser fotokoagülasyon ile PR tedavi protokolünün oluşmasını sağlamıştır. ETROP kriterlerine göre Tip-I PR olgularında tanı konulduktan sonra 72 saat içinde perifer avasküler retinaya ridge sınırından ora serrataya kadar olan bölgeye yarı spot genişliğinde aralıklarla, neredeyse konfluent olacak şekilde, "skiparea" (lazerlenmemiş alan) bırakmaksızın laser fotokoagülasyon uygulanmaktadır (161).

Tedavide 200mW güçte 100ms süreyle lasere başlanır ve gri veya gri-beyaz renkte laser yanığı görülene kadar parametreler titre edilir. Laser uygulamalarının toplam sayısı gözdeki avasküler alanın genişliğine bağlıdır. Zon 2 mid-anterior arasında PR mevcutsa yaklaşık 600-1000 spot yeterli olabilirken, zon1 ve zon 2 posterior hastalıkta 1500-2000 spot gereklidir (162). Tedavide öngörü lazer spotlarının yarım spot çapı aralıkla yerleştirilmesi şeklindedir. Kornea, iris ve lens yanıklarının rapor edildiği ve tedavi edilen gözlerin %1-2'sinde katarakt görülebildiği göz önünde bulundurulmalıdır (163). Postoperatif bakım birkaç gün steroid ve/veya antibiyotik göz damlaları ve sıklıkla beraberinde sikloplejik göz damlalarını içerir. Tedavi edilen gözler bir hafta içerisinde yeniden tedavi gereksinimi açısından değerlendirilir. Eğer periferal retinal lezyonların gerilediği belirlenirse veya plus hastalığı nisbeten daha iyi durumda ise yeniden tedavi muhtemelen gerekmeyecektir ancak yine de göz fibrozis ve retina dekolmanı açısından dikkatle izlenmelidir.

Laser tedavisinin kriyo tedavisine göre gözde ve sistemik açıdan birçok avantajı bulunmaktadır (164). Laser tedavisinde genel anestezi gerekmeyebilir veya anestezi süresi daha kısadır, daha posterior bulgusu olan gözlerde tedavi olanağı sağlar, apne, bradikardi gibi sistemik komplikasyonlar daha az sıklıkla görülür (165).

2.6.2.4. Prematüre Retinopatisinde Anti-VEGF Tedavisi

PR tedavisinde laser fotokoagülasyon halen "altın standart" kabul edilmektedir. Ancak özellikle posterior yerleşimli Zon-I PR ve AP-ROP olgularında, yoğun tunica vasculosa lentis nedeni ile pupillanın yeterince dilate olamadığı olgularda, vitreus haze veya retina değerlendirmesini kısıtlayan vitreus hemoraji varlığında konfluent laser fotokoagülasyon uygulanmasına rağmen, laser tedavisi yetersiz gelebilmektedir (166). ETROP çalışmasının uzun dönem sonuçlarına bakıldığında laser tedavisi uygulanan Zon-I ve AP-ROP olgularında tedavi sonuçlarının yetersiz/olumsuz olduğu görülmüştür (167).

Prospektif randomize BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışmasında yayınlandığı gibi özellikle Zon-1 olgularında tedavi protokolüne Anti-VEGF tedavi eklenmesi önerilmektedir. PR tedavisinde Anti-VEGF tedavisi seçili olgularda off-label statüde önerilebilmektedir (168,169).

BEAT-ROP çalışması, Mart 2008 ve Ağustos 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş, faz-2 çalışmadır. Otuz hafta ve altı doğum haftasına, 1500 gr ve altı doğum ağırlığının, Zon-I ve -II'de (posterior) artı hastalığın eşlik ettiği evre-3 PR olgularını kapsar. Olgular iki gruba ayrılmıştır: Grup 1 İV-BVZ (bevasizumab) (0.625 mg; 75 hasta; 150 göz), Grup 2 lazer (75 hasta; 150 göz). İlk sonuçlar değerlendirildiğinde Anti-VEGF tedavinin Zon-I olgularında istatistiksel üstünlüğü görülürken, Zon II olgularda iki grup arasında fark görülmemiştir. Tedavi sonrası rekürrens olguları incelendiğinde laser sonrası reaktivasyon tedaviden 6.2±5.7 hafta sonra görülürken bevacizumab enjeksiyonu sonrası 16±4.6 hafta sonra görülmüştür. Anti-VEGF enjeksiyonu sonrası perifer vaskülarizasyon tamamlanana dek uzun takip önerilmektedir (170).

Zon-I, posterior yerleşimli PR ve AP-ROP olgularında Anti-VEGF sonrası reaktivasyon geliştiğinde, vaskülarizasyon Zon-II ye ulaştığında ikinci tedavi girişimi olarak laser fotokoagülasyon önerilirken, vaskülarizasyon halen Zon-I de seyrediyor ise ek Anti-VEGF tedavisi önerilmektedir (171).

2.6.2.5. Prematüre retinopatisinde cerrahi tedavi

Prematüre retinopatisi gelişen vakalarda özellikle zon I ve posteriyor zon II yerleşimli retinopatilerde,hastalığın aktivitesi, lazer fotokoagülasyon tedavisi ve/veya anti-VEGF tedaviyle yeterince azalmıyorsa fibrovasküler dokunun vitreus traksiyonuyla retina dekolmanı gelişebilir.

Retina dekolmanı gelişimi postmenstruel olarak 36-47 haftalar arasında olmaktadır (41. haftada pik yapmaktadır) (172,173,174). Evre 4A ROP, sıklıkla anatomik ve fonksiyonel prognozu kötü olan evre 4B/5'e ilerler. Bu nedenle evre 4A, evre 4B'ye ilerlemeden henüz makula yatışıkken ameliyat edilmelidir (173).

Ameliyat için ideal zamanlama, gözün vasküler olarak sakin, makulanın yatışık olduğu zamandır. Cerrahi uygulanacak evre 4A'lı gözlerde eğer daha önce lazer tedavisi yapılmışsa vitrektomi zamanı genellikle 38-42 haftalar arasındadır (174).

Ameliyat planlaması yapılırken vasküler aktivitenin (plus ve neovaskülarizasyonlar) tamamen gerilemiş olması ameliyat sırasında ve sonrasında kanama riskini azaltır (175). Bu

nedenle vasküler olarak aktif olan retina dekolmanı gelişmiş gözlerde ameliyattan önce retinada lazer fotokoagülasyonu uygulanmamış alanlar varsa ek tedavi uygulanmalıdır. Ameliyattan önce intravitreal anti-VEGF uygulamasının da vasküler aktiviteyi azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir (176).

2.6.2.5.1. Cerrahide amaçlar

Cerrahide ridge'den çeşitli yönlere (lens, ora serrata, optik disk, ridge) uzanan traksiyonları ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır.

Evre 4A'da, retinanın tümünün yatışık olması, arka kutupta distorsiyonun olmaması, lensin korunması ve santral fiksasyonun sağlanması amaçlanmaktadır.

Evre 4B'de cerrahide amaç, tüm traksiyonları gidererek makuladaki distorsiyonu en aza indirmek ve total retina dekolmanına gidişi engellemektir. Bu hastalarda parsiyel rezidüel retina dekolmanı yaygındır (175).

Evre 5'de cerrahide amaç, mümkün olduğunca geniş alanda retina yatışıklığı sağlamaktır. Rezidüel retina dekolmanı sıktır.

2.7. Prematüre Retinopatisinde Regresyon

PR gerilemesi tipik olarak postmenstrüel 38-39. haftalarda başlar ve evrenin gerilemesi ve/veya retina damarlarının daha periferik bölgelere ilerlemesi ile karakterizedir (177). Gerilemeye başladığında bulgular şu şekildedir:

- Demarkasyon hattı önündeki retinaya eldiven parmağı şeklinde ince damarlar ilerler.
- Damarlardaki kıvrımlanma ve genişleme azalır.
- Başlangıçta opak olan damarsız retina saydamlaşır, alttaki koroid damarları belirginleşir

PR'nin her evresinde gerileme görülebilir. Retinopati kendi seyrini izledikten sonra gözün göreceli olarak kararlı durumuna "gerilemiş PR" denir. Uluslararası PR Sınıflandırma Komitesi, PR geriledikten sonra kalan değişiklikleri retina periferini ve arka kutbu etkileyen değişiklikler olmak üzere ikiye ayırmış ve her iki bölgedeki değişimleri damarsal ve retinal değişiklikler olarak iki alt bölümde sınıflandırmıştır (156).

Hastalığın gerilediği evreye göre Tablo 4'deki bulgular ortaya çıkabilir.

Tablo 4: Gerilemiş Prematüre Retinopatisi. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of prematurity: the classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol 1987;105:906–913

PERİFERİK DEĞİŞİKLİKLER

Vasküler

Periferik retinanın avasküler kalması
Retinal damarların nondikotom dallanması
Çevresel bağlantıları olan vasküler arklar
Telenjiektatik damarlar

Retinal

Pigmenter değişimler
Vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri
İnce retina
Periferik katlantılar
Retinaya bağlantısı olan veya olmaya vitre membranları
Lattis benzeri dejeneresans

POSTERİOR DEĞİŞİKLİKLER

Vasküler

Damarlarda kıvrım artışı
Temporal arkdaki kan damarlarının düzleşmesi
Ana temporal arkın insersiyon açısında anormal daralma yada genişleme

Retinal

Pigmenter değişimler
Makulada distorsiyon ve ektopi
Makula bölgesinde retinanın çekilmesi ve katlanması
Vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri
Vitre membranları
Retinanın disk üzerine çekilmesi

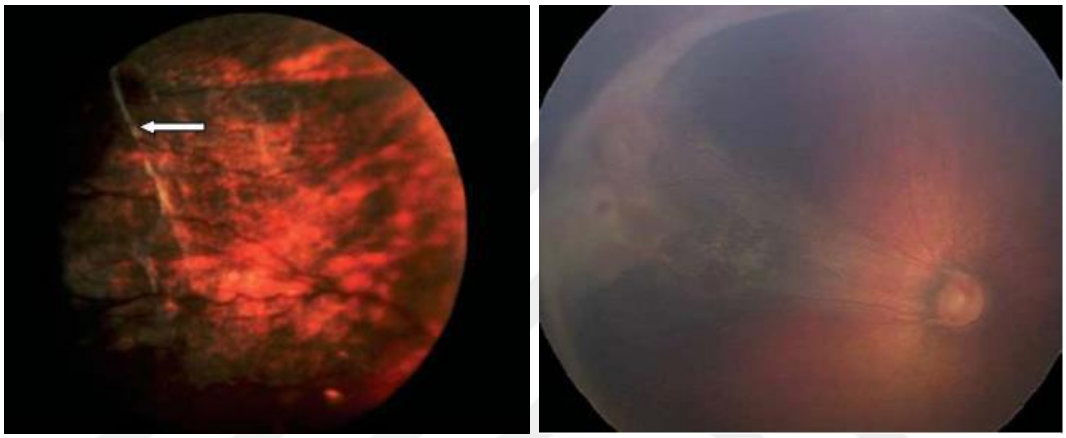
Retinopatinin akut fazı ne kadar ağır ise hastalık skatrisiyel faza geçtiğinde gerilemeye ait değişiklikler de o kadar ağır olur. Gerileme sürecinde görülen başlıca değişiklikler, retinal avaskülarite, damarlarda normal olmayan dallanma, damarsal arklar ve telenjiektatik damarlardır (Şekil 13-14). Pigmenter değişiklikler genellikle hafiftir ve genellikle kan damarları boyunca, altındaki pigment epitelinde ve avasküler retinada geniş hipo veya hiperpigmentasyon alanları şeklindedir.



Şekil 13: Gerilemiş PR'ye bağlı retina damarlarında azalma ve ekvator önünde damarsız retina alanı. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

Şekil 14: Periferde damar arkları ve şant damarlar (ok) ile birlikte normal olmayan damar paterni. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

Dairesel retinovitreal arayüzey değişiklikleri ince çizgiler ya da daha belirgin ridgeler şeklinde olabilir (Şekil 15). Genel olarak periferik değişiklikler ne kadar ağır ise arka kutup değişiklikleri de o kadar ağırdır. Arka kutupta görülen traksiyonel değişiklikler, foveada minör distorsiyondan sıklıkla retinanın optik disk üzerine sürüklenmesi ile birlikte olan büyük retina damarlarında belirgin yer değişikliğine kadar değişen geniş bir spektrumda olabilir (Şekil 16).



Şekil 15: Retinovitreal arayüzey değişiklikleri (ok), daha önce aktif PR'nin bulunduğu yerde ince çizgiler şeklinde görülür. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

Şekil 16: Belirgin periferik fibrozis ile birlikte makuler heterotopi. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

2.8. Prematüre Retinopatisinin Geç Komplikasyonları:Erişkin ROP

Erişkin ROP kavramı ile gerek tedavi olmuş gerekse tedavi olmaksızın kendiliğinden regrese olmuş olan olgularda karşılaşılan geç dönem komplikasyonlar ifade edilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında refraksiyon kusurları, ambliyopi, şaşılık, presenil katarakt, glokom, iris neovaskülarizasyonu, retina pigment epiteli değişiklikleri, retinal katlantılar, retinal çekinti, lattis benzeri periferik retina dejenerasyonları, retinal yırtıklar, regmatojen ve eksudatif retina dekolmanları sayılabilir (178,179,180,181,182).

Bugün için erişkin ROP denildiğinde karşımıza iki farklı hasta grubu çıkmaktadır. Birinci grup erişkin ROP hastaları, hastalığın 1940'lı yıllarda tanımlanmasından ilk tedavilerin uygulanmaya başladığı 1980'lere kadar uzanan süreçte doğup günümüze kadar yaşayanlar (Boomer ROP jenerasyonu), ikinci grup erişkin ROP hastaları ise CRYO-ROP çalışması sonrası doğup periferal ablasyon tedavisi uygulanan (Ablasyon jenerasyonu) erişkin ROP

hastalarıdır. Muhtemeldir ki yakın zamanda bu gruplara ETROP, lazer ve BEAT-ROP jenerasyonları da eklenecektir. Dolayısıyla da erişkin ROP olgularına ait geç dönem komplikasyonlar farklılıklar gösterebilmektedir.

2.8.1. Refraksiyon Kusurları

Bu konudaki en uzun takipli seri Smith ve Tasman'ın (178) Amerika Birleşik Devletlerinde 1946-1964 yılları arasında doğan ''baby boomer'' jenerasyonu üzerinde yaptıkları çalışmadır. Çalışmada bebekliğinde ROP tanısı almış, 45 yaş ve üstü, 47 erişkin ROP hastasının 86 gözü değerlendirilmiştir. Araştırmacılar erişkin ROP hastalarının %90.7'sinde değişik derecelerde (-0.50 D (diyoptri) den -22.0 D' ye kadar) miyopi bildirmişlerdir. Bunların %32.6'sı ise ≥-6.0 D üzerinde bulunmuştur. Bu çalışmadaki yüksek miyopi oranlarının hastaların yaklaşık yarısına uygulanan sörklaj ameliyatından kaynaklanmış olabileceği araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır.

PR'li miyopik erişkinlerde miyopinin mekanizmasının araştırıldığı başka bir çalışmada, ortalama kırma kusuru -5.23 D, AL(aksiyel uzunluk) 24.43 mm, CR (korneal yarıçap) 7.45 mm ve AL/CR oranı 3.28 olarak bulunmuştur (183). Bu bulgulara bakıldığında AL'nin miyopi derecesine göre beklenenden az olduğu ve CR'nin de küçük olduğu görülmektedir. AL/CR oranı ise normal zamanında doğmuş erişkinlerinki ile aynı bulunmuştur. Bu bulgular, PR'li erişkinlerde miyopiden en fazla sorumlu olan kırıcı unsurun azalmış CR (artmış kornea eğriliği) olduğunu düşündürmektedir. Normal zamanında doğmuş erişkinlerde ise miyopinin en önemli nedeninin artmış AL olduğu görülmüştür.

Bir başka çalışmada PR'nin şiddeti ile miyopi insidansı arasındaki ilişkiye bakıldığında, zon I ve II'de PR saptanan bebeklerde %44-45 oranında miyopi gelişirken, daha hafif PR'li bebeklerde miyopi insidansı %13 olarak bildirilmiştir (184). Altı yaşındaki ROP'lu çocuklar değerlendirildiğinde yüksek riskli eşik öncesi PR'si olan çocukların %50'sinde 1.00 D ve daha üzeri değerlerde astigmatizma saptanmıştır (185).

2.8.2. Şaşılık Ve Ambliyopi

Şaşılık sıklığı prematüre bebeklerde miadında doğan bebeklere göre fazladır ve PR şiddeti arttıkça sıklık artar (186). Prematüre bebeklerdeki şaşılık, anizometropi veya ambliyopi ile ilişkili olabilirken; prematüre ensefalopatisi gibi prematüre doğumun diğer sekelleriyle de ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda miadında doğan bebeklerde şaşılık insidansı %5-7 arasında, PR gelişen olgularda %14-47 arasında,gelişmeyen olgularda %10-20 arasında tespit edilmiştir (187,188,189,190,191). Bu olguların yarısında da ambliyopi mevcuttur. Skatrisyel PR'de retinanın periferik proliferatif doku tarafından sürüklenmesi makula ektopisine ve

yalancı şaşılığa neden olabilir (192). Prematürelerde görülen ambliyopi nedenleri arasında izoametropi, anizometropi, şaşılık ve nistagmus sayılabilir.

Görme keskinliğinin erken doğan çocuklarda miadında doğan çocuklara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (193,194,195,196,197). Görme keskinliği PR şiddetiyle orantılı olarak azalır. Holmstrom ve arkadaşları, PR gelişmeyen prematüre bebeklerde <0.7 görme keskinliğini %34 oranında saptarken, PR gelişenlerde bu oranın %61'e çıktığını bildirmişlerdir (194). Görme keskinliğindeki bu düşmenin nedeninin fovea gelişiminin tamamlanmaması olduğu düşünülmektedir (198).

2.8.3. Glokom-Katarakt

İleri evre ROP'u olan bireylerde %30 glokom geliştiği bildirilmiştir (199). Erişkin dönemde pupilla ve siliyer blok kaynaklı glokom görülebilir (200). Bu hastalarda lens kalınlığında artış olması pupilla bloğu mekanizmasında rol oynayabilir. İlerleyici yüksek miyopi kalın bir lensin açıda kalabalıklaşmaya neden olduğunu düşündürmektedir. Bu olgular miyotiklere ve topikal steroidlere iyi yanıt verirler (201). Gerektiğinde laser iridotomi uygulanabilir. İridotomi yetersiz kalırsa pars plana yoluyla veya limbal yolla lensektomi yapılabilir (199). PR'li bireylerde katarakt primer olarak da gelişebilir çünkü bu bireylerde normal fizyoloji bozulmuştur. CRYO-ROP çalışma grubunun bir yıllık izlem sonucuna göre katarakt görülme oranı %0.3 olarak bildirilmiştir (202). Bu oran, ağır PR'li bebeklerde daha yüksek olabilmektedir. 45 yaşından büyük erişkin ROP hastalarının %83.7'sinin bir şekilde katarakt cerrahisi olduğu bildirilmiştir (178).

Aynı çalışmada glokom oranı %16.3 iken, kapalı açılı glokom oranı %7, açık açılı glokom oranı %5.8 ve neovasküler glokom oranı %3.5 olarak bildirilmiştir.

2.8.4. Arka Segment Patolojileri

Retina ve retinal damarlarda çekinti,yer değiştirme (retinal dragging), retinal damarların düz seyretmesi (vascular straightening), retinal damarlarda anormal dallanma ya da açılanma, telenjiektazik damarlar, periferik avasküler retina, periferik retinada pigment epiteli değişiklikleri, periferal radiyal ya da sirkümferensiyal retinal katlantılar (retinal folds), vitreus membranları, retinoskizis, lattis benzeri periferik retina dejenerasyonları, retinal yırtık ve retina dekolmanları gibi bir çok retinal bulgu erişkin ROP olgularında karşımıza çıkan arka segment patolojileri arasında sayılabilir (178,181,203). Smith ve Tasman'ın (178) boomer jenerasyonu erişkin ROP hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında en sık bulgu retinal çekilme (retinal dragging) (%33.7 oranında) olarak bildirilmiştir.

Erişkin ROP olgularında retina dekolmanı gelişme oranları arasında jenerasyonlar arası fark mevcuttur. Boomer jenerasyonunda bu oranlar %21-26 arasındadır (178,181). CRYO-ROP çalışma grubuna ait 10 yıllık sonuçların bildirildiği bir çalışmada ise tedavi edilen gözlerde retina dekolmanı oranı sabit (%22) kalırken, kontrol gözlerde bu oranın 5.yılda %38.6, 10.yılda ise %41.4' e yükseldiği ifade edilmektedir (204).

2.9. Ayırıcı Tanı

PR'de ayırıcı tanı hastalığın bulunduğu evreye göre değişir. Erken evrelerde periferik retinada vasküler değişiklikler ve retinal çekinti oluşumuna yol açan hastalıklar, ileri evrelerde ise lökokoriye neden olan hastalıklar göz önüne alınmalıdır.

2.9.1. Ailevi Eksudatif Vitreoretinopati (FEVR)

FEVR ilk defa 1969 yılında Criswick ve Schepens tarafından tarif edilmiş, nadir görülen herediter bir retinal hastalıktır (205). FEVR ile ilişkili beş gen mutasyonu (NDP, FZD4, LRP5,TSPAN12 ve ZNF408) tespit edilmiştir ve bunların dördünün retinal anjiogeneziste kritik rol oynadığı düşünülen Norrin/Frizzled4 sinyal yolağında önemli genler olduğu gösterilmiştir (206).

FEVR olguları şaşılık, retrolental kitleye bağlı lökokori, görme azlığı ve hatta fitizis bulbi şikayetleri ile genellikle beş yaşından önce başvurmaktadırlar ve genellikle 18 ay ile 18 yaş arasında tanı almaktadırlar (207). FEVR'in en belirgin özelliği periferik retinal avaskülarizasyondur ve çoğunlukla temporal periferde V şeklinde bir paterne sahiptir (208). Klinik özellikleri periferik retinadaki değişikliğin şiddetine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (209). Bu değişiklikler avasküler periferik retina, retinal neovaskülarizasyon, makülada çekinti (dragging), subretinal eksudasyon, vitreoretinal traksiyon ve retina dekolmanıdır. FEVR için en önemli klinik özelliklerden birisi de; olgunun zamanında, normal doğum ağırlıklı olmasıdır. ROP olgularında sıklıkla spontan gerileme görülmesi ve geç dönemde rekürrensler meydana gelmemesi ayırıcı tanıdaki diğer önemli özelliklerdir (210).

2.9.2. Persistan Fetal Vaskülopati (PFV)

PFV, embriyolojik dönemde bilinmeyen bir sebeple gözün vasküler yapılarının gerilemeden kalması ile kendini gösteren genellikle tek taraflı görülen konjenital bir anomalidir (207). Bu anomali ilk defa Reese tarafından 1955 yılında persistan hiperplastik primer vitreus (PHPV) ismiyle tanımlanmıştır (211). Ardından Goldberg bu isimlendirmenin hastalığı tarif etmede yetersiz olduğunu belirterek PFV olarak isimlendirmiştir (212).

PFV, gözün konjenital malformasyonlarından en sık görülenlerinden birisi olup çoğunlukla tek taraflıdır ve daha çok erkekleri etkilemektedir. PVF'li hastalar genellikle

lökokori, şaşılık, mikroftalmi ve görme azlığı bulguları ile kliniğe başvururlar (207,213). Beyaz, vaskülarize retrolental doku varlığı, değişik derecelerde lens opasitesi, mikroftalmi, merkeze sürüklenmiş siliyer prosesler, ciddi göz içi hemoraji ve retinal katlantı ile karakterizedir. Etkilenen göz yapılarına göre anterior, posterior ve kombine olarak sınıflandırılmaktadır. Anterior tipte, lens arkasındaki membran lens arka kutbuna ilerleyerek katarakta neden olur ve siliyer prosesleri uzatarak merkeze doğru çekmektedir (207). Lensin şişmesi sonucu sekonder açı kapanması glokomuna sebep olabilir (214). Arka kutup genellikle normaldir ya da önemsiz değişiklikler vardır. Posterior tipte ise, klasik olarak çadır şeklinde retinal katlantı vardır ve hiyaloid arter retinayı lens arkasına doğru çekmiştir. Traksiyonel retina dekolmanı ve maküladа distorsiyon nedeniyle görsel beklenti düşüktür. PFV'nin en komplike formu olan kombine tip hem anterior hem de posterior tipin özelliklerini taşımaktadır (213). PFV'nin son dönem klinik bulguları ROP ile karıştırılabilmektedir. ROP'un bilateral olması, prematür doğum öyküsü ve tipik retinal vaskülopatisi ayrıca tanıda akılda tutulmalıdır (215).

2.9.3. Norrie Hastalığı

Norrie hastalığı doğum anında her iki gözde şiddetli vitreoretinal displazi ile karşımıza çıkan, çok nadir görülen X'e bağlı resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır (207,216). Norrie hastalığında X kromozomunda bulunan NDP (Norrie's disease protein) geninde gerçekleşen mutasyon sonucunda normal retina gelişimi için gerekli olan Wnt yolağında önemli rol oynayan Norrin proteini hasarı gelişmektedir. İlk defa 1927 yılında Norrie tarafından tanımlanmıştır (217).

Norrie hastalığına sahip çocuklar nöroretinadaki ciddi dejeneratif ve proliferatif değişiklikler sebebiyle genellikle erken postnatal dönemde iki taraflı körlük ve fitizis bulbi ile kliniğe başvurmaktadırlar (218). Hastalık X'e bağlı resesif geçiş gösterdiği için bu hastalıktan erkekler etkilenmektedir. Norrin proteini retina dışında kohlea ve merkezi sinir sisteminde de yer aldığı için bu hastalarda mental retardasyon, sağırlık ve periferik vasküler hastalıklar gibi sistemik bulgular da sıklıkla eşlik etmektedir (207,218,219,220). Erken yaşta nistagmus ve lökokori şikayetleri ile kliniğe getirilen bebeklerde korneal opasite, iris atrofisi, sineşi, glokom, buftalmus veya mikroftalmi ve vitreus hemorajisi, retina dekolmanı gibi bulgulara rastlanabilmektedir (207,220). ROP'ta da etkilenme iki taraflı olmasına rağmen ROP olgularının prematüre olması ve periferik retinanın avasküler olması ayırıcı tanıda önemlidir. Norrie hastalığındaki retinal değişiklikler daha çok "displastik" olarak tariflenmektedir ve sistemik hastalıkların eşlik etmesi ayırıcı tanıda önemlidir.

2.9.4. İnkontinentia Pigmenti

İnkontinentia Pigmenti (İP) cilt lezyonları, retina patolojileri, merkezi sinir sistemi anomalileri ve diş problemleri ile karakterize çok nadir görülen X'e bağlı dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır (207,221). Bloch-Sulzberger Sendromu olarak da bilinen İP insidansı yaklaşık 1/40000 dir. Hastalığa sebep olan NEMO (nuclear factor-κB essential modulator) gen mutasyonu ve ekzon delesyonları erkeklerde genelde ölümcül seyrettiği için İP hastalığı kadınlarda görülmektedir (221,222,223).

Ektoderm kaynaklı yapıları etkileyen multisistemik bir hastalık olan İP'deki cilt lezyonları tanı koydurucu özelliktedir. Doğumda ya da doğum sonrası birkaç hafta içinde başlayan bu lezyonlar birbirine takip eden dört aşamaya sahiptir. Eritematöz veziküller zamanla verrüköz lezyonlara ardından hiperpigmente ve son olarak da hipopigmente skarlara dönüşüm göstermektedir. Diş problemleri; dişlerin kısmi veya tam yokluğu, gelişimde gerilik ve farklı şekil bozuklukları ile kendisini gösterebilmektedir. Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda konvülzyonlar, mental retardasyon ve serebral palsi görülmektedir (207,222).

Hastalar görme azlığı, şaşılık, nistagmuş ve mikroftalmi gibi oküler şikayetlerle kliniklere başvurabilirler (223). Hastaların oftalmolojik muayenelerinde korneal değişiklikler, konjonktival pigmentasyon, katarakt, optik atrofi, retinada anormal pigmentasyon, periferik retinada avasküler alanlar ve iskemiye sekonder gelişen neovaskülarizasyonun neden olduğu eksudasyon, hemoraji ve eksüdatif veya traksiyonel retina dekolmanları izlenebilmektedir. İP hastalarında ROP'ta olduğu gibi periferik retinada vasküler anormallikler ön planda olsa da İP'de ilave ekstraoküler bulguların olması, genetik bir hastalık olduğu için pozitif aile öyküsünün olabilmesi ve prematür doğum öyküsünün olmaması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ayrıca İP olgularındaki retina bulguları genellikle asimetrik seyretmektedir (224).

2.9.5. Osteoporozis Psödoglioma Sendromu (OPPG)

OPPG; osteosit ve retina hücrelerinde bulunan LRP 5 (lipoprotein receptor-related protein 5) genindeki mutasyon nedeniyle çocukluk döneminde osteoporoz ve her iki gözde körlükle sonuçlanan çok nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır (207,225). İnsidansı 1 / 2.000.000'dir (207). LRP5 geninin özellikle retinal vasküler yapılar olmak üzere göz gelişiminde ve Wnt yolağında önemli rol oynadığı bilinmektedir (226).

OPPG hastalarının göz bulguları FEVR ve Norrie hastalığındaki bulgulara benzemektedir (226). Hastalarda mikroftalmi, retinal hipovaskülarizasyon, retrolental fibrovasküler doku (psödoglioma) ve retina dekolmanı tespit edilebilmektedir (207,226). Hastalık ilerledikçe korneal opasite ve katarakt, son evrelerde ise fitizis bulbi görülür (207).

Kemik oluşumunda ve yeniden yapılanmasında da rolü olan LRP 5 genindeki mutasyon sonucu olgularda spontan ya da hafif travmaya bağlı kemik kırıkları görülebilmektedir (227). Ayrıca hafif mental retardasyon, boy kısalığı ve bazen mikrosefali de görülebilmektedir (207). Bu ekstraoküler bulguların varlığı OPPG'nin ROP ile ayırıcı tanısında önem kazanmaktadır. Ayrıca ROP'daki esas bulgu prematüre doğan bebeklerde görülen periferik retinal avaskülarizasyon iken, OPPG'deki esas bulgu normal doğan bebeklerde görülen fibröz psödogliomadır.

2.10. Prematüre Retinopatisinde Tarama Ve Takip

2.10.1. Hangi prematüre bebekler taranmalıdır?

Prematüre doğan bebeklerin büyük kısmında retina, gelişimini sorunsuz olarak tamamlayabilir ya da oluşan PR kendiliğinden düzelebilir. Prematüre bebeklerin sadece bir kısmında tedavi gerektirecek şiddette PR gelişmektedir. Bu nedenle her prematüre bebek PR tarama programına dahil edilmemektedir. Hangi bebeklerin tarama programına dahil edileceği ise klinik tecrübeler sonucu elde edilen risk faktörlerinin analizi ile belirlenmektedir. Bu konuda birçok risk faktörü tanımlansa da kabul görmüş en önemli iki risk faktörünün gebelik yaşı (GY) ve doğum ağırlığı (DA) olduğu saptanmıştır (15). Tarama programları bu iki majör risk faktörü baz alınarak oluşturulmaktadır. Bu kriterler, ülkelerin sosyoekonomik gelişmişlik derecesi ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uygulanan protokollerle ilgili olarak değişkenlik göstermektedir.

Bu kriterler doğrultusunda; Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin 2013 yılında yayınladığı önerilere göre DA ≤1500 gram ve/veya GY≤30 hafta doğan tüm bebekler ile GY 30 haftadan büyük, DA 1500–2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebekler tarama kapsamına alınmaktadır (228). İngiltere'de ise 1501 gramdan az ve/veya 32 haftanın altındaki bebeklere PR taraması önerilmektedir (229).

Ülkemizde de 2016 yılında Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği'nin ortak çalışması sonucunda ''Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi-2016'' (TPRR-2016) oluşturulmuştur (230).

TPRR-2016'ya göre GY≤32 hafta veya DA ≤1500 gram doğan tüm bebekler ile GY>32 hafta veya DA>1500 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya "bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü" preterm bebeklerin taranması önerilmektedir (230). Buna ek olarak ülkemizde yapılan bazı klinik çalışmaların

sonuçları farklı bölgelerde bu tarama kriterlerinin üst sınırının GY'da 34 haftaya kadar, DA'da ise 2000 grama kadar genişletilebileceğini vurgulamaktadır (38,231, 232).

Ayrıca sepsis, asidoz, kan transfüzyonu, periventriküler ve intraventriküler hemoraji, apne, bronkopulmoner displazi, anemi, hiperbilirubinemi, E vitamini eksikliği sorumlu tutulan diğer risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (16,17). Bu faktörlere maruz kalan prematüre bebekler ise ''PR gelişimi açısından riskli'' gruba dahil edilmektedir. GY ve DA açısından tarama kriterlerinin dışında kalıp risk faktörü olan prematüre bebeklerin de taranması gerekmektedir.

2.10.2. İlk Tarama Ne Zaman Yapılmalıdır?

Gereksiz muayene sayısını en aza indirip tedavi gerektirecek şiddette PR'yi zamanında saptayabilmek için çok merkezli bir çalışma olan CRYO-ROP çalışmasının sonuçları analiz edilmiş ve gestasyonel yaş baz alınarak ilk muayenenin zamanlaması için bir program oluşturulmuştur (228).

Bu programa göre gebelik yaşı 27 haftadan küçük olan yani 26 hafta altı güne kadar doğan bebeklerde ilk PR muayenesi postmenstruel 30-31 hafta arasında yapılmalıdır. Gebelik yaşı 27 hafta ve üstünde olan bebeklerde ise postnatal 4. haftada ilk muayene yapılmalıdır (228,230). Ancak gebelik yaşı 25 haftanın altında olan bebeklerde post menstruel 31. haftayı beklemeden postnatal altı hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir, çünkü aşırı prematüre bebekler ağır ve hızlı bir seyir gösteren agresif posterior PR gelişimi açısından risk altındadırlar (228). Tablo-5 ilk taramanın yapılacağı zamanı özetlemektedir (228,230)

Tablo 5: Gestasyon yaşına göre ilk muayene haftası

Gestasyonel Yaş (hafta)	İlk Muayene Zamanı (hafta)	
	Postmenstruel	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
Daha büyük GY ve yüksek risk faktörü olanlar		4

2.10.3. Taramalar Nerede Ve Nasıl Yapılmalıdır?

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi 'nde yatmakta olan bebeklerin muayeneleri yoğun bakım ünitesi içinde hasta başında yapılmalıdır. Ayaktan takip edilen hastaların ise muayene edileceği odalar uygun sıcaklıkta, temiz ve loş olmalıdır. Ayrıca muayene esnasında bebeklerin genel durumları bozulabileceğinden resüsitasyon için gerekli ekipman muayene odalarında bulunmalıdır ve bu konuda tecrübeli hemşire gözetiminde muayeneler yapılmalıdır. Muayene öncesinde hasta yakınları muayene ve hastalık konusunda bilgilendirilmeli, konuyla ilgili broşürler verilmeli ve onamları alınmalıdır.

2.10.3.1. Hasta Hazırılığı

PR muayenesinde periferik retinanın tam görülebilmesi için pupillaların iyi dilate olması gerekir (229). Muayeneden önce beş dakika ara ile iki-üç kez birer damla %2.5'luk fenilefrin ve %0.5'lik tropikamid damla damlatılır ve 45 ile 60 dakika arasında beklenerek pupilla genişletilir (230). Muayeneden hemen önce bebek beslenmemelidir. Muayene esnasında bebeği sakinleştirmek için emzik veya oral sükroz kullanılabilir. Bir damla topikal anestezik damlatıldıktan sonra uygun büyüklükte kapak spekulumu takılır binoküler indirekt oftalmoskopla 20 ve/veya 28 dioptrilik lensler kullanılarak retina muayenesi yapılır. Eğer binoküler oftalmoskop görüntü alma ve kayıt yapabilme özelliğine sahipse muayeneler kayıt altına alınmalıdır. Periferik retinayı değerlendirmek için skleral depresör kullanılır (228). Kontaminasyondan kaçınmak için kullanılan ekipmanların steril olması gerekir. Muayene sırasında elde edilen fundus bulguları ICROP sınıflandırması kullanılarak kayıt altına alınmalıdır (157). Buna göre hastalığın lokasyonu zon olarak, yayılımı saat kadranı olarak, şiddeti evre olarak, arka kutuptaki damarların dilatasyon ve tortisite derecesi artı ya da artı öncesi hastalık olarak tanımlanmaktadır (157). Ayrıca hastanın ön segment bulguları, pupillanın dilatasyon derecesi, tunica vasculoza lentis varlığı, vitrenin, optik diskin ve makulanın görünümü de muayene kayıtlarına yazılmalıdır.

2.10.4. İlk Muayene Sonrası Tarama Aralığının Belirlenmesi

2.10.4.1. Haftada Bir Ya Da Daha Sık Muayene

- Zon I'de immatür vaskülarizasyon, PR olmasa bile.
- Zon I 'den zon II posterioruna uzanmış immatür retina varlığı, PR olmasa bile
- Zon I'de evre 1-2 PR
- Zon II'de evre 3 PR
- Agresif Posterior PR şüphesi varsa

2.10.4.2. 1-2 Hafta Arasında Takip

- Posterior zon II'de immatür retina, PR olmasa bile

- Zon II evre 2 PR
- Zon I'de gerileyen PR

2.10.4.3. 2 Haftada Bir Takip

- Zon II evre 1 PR
- Zon II'de immatür retina,PR olmasa bile
- Zon II'de gerileyen PR

2.10.4.4. 2-3 Hafta Arasında Takip

- Zon III evre 1-2 PR
- Zon III gerileyen PR

Takipleri yapan oftalmolog klinik bulgularda kötüleşme saptarsa takip aralığını sıklaştırabilir. Tedavi endikasyonu konduktan sonra tedavinin 72 saat içinde yapılması gerekmektedir ve tedaviyi takip eden üç-yedi gün içinde ek tedaviye gerek olup olmadığını saptayabilmek için kontrol muayenesinin yapılması gerekmektedir. Ablatif tedavi sonrası haftalık aralıklarla PR tamamen gerileyene kadar takibe devam edilir. Anti-VEGF ile tedavi edilen hastaların takipleri daha farklıdır. Bu hastalar nüks açısından risk altında oldukları için retina vaskülarizasyonunu tamamlayana kadar haftalık olarak takip edilmelidirler (228). Tedavi edilmeyen bebeklerde ise taramalara retina tamamen vaskülarize olana kadar devam edilmelidir.

2.10.4.5. Takipleri Sonlandırma Kriterleri

- Zon I ya da zon II'de hiç PR gelişmeden retinal vaskülarizasyon zonIII'e ulaşmışsa (Eğer muayene eden kişi zon konusunda emin değilse ya da GY 35 haftanın altında ise ek muayene gerekebilir.)
- Tam retinal vaskülarizasyonun ora serrataya ulaşması (Bu kriter özellikle anti-VEGF tedavi alan hastalarda kullanılmalıdır.)
- Postmenstruel 50. haftaya ulaşan bebekler (Bu haftada taramayı sonlandırmak için zon II'de evre 3 PR veya zon I'de herhangi bir evrede PR olarak tanımlanan eşik öncesi hastalığın ya da daha kötü bir PR'nin görülmemiş olması gerekir ya da zon II veya III'de anormal vasküler yapısı olmayan gerileyen PR varlığında kullanılabilir.)

Hastalar PR açısından taburcu edildikten sonra ise şaşılık, refraksiyon kusuru, ambliyopi, katarakt açısından dört-altı ayda bir takip edilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2011 Mayıs ve 2017 Şubat tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından prematürite nedeniyle takip ve tedavisi yapılan, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından prematüre retinopati evrelemesi ve takibi yapılan 95 bebek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 95 bebeğin 35'i lazer fotokoagülasyon yapılan grubu, 60'ı spontan regresyon gösteren grubu oluşturmaktadır. 2011 Mayıs -2017 Şubat tarihleri arasında toplam 85 bebeğe lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Bu bebeklerden doğumu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde gerçekleşen ve doğumu dış merkezde gerçekleşip bir hafta içerisinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine sevk edilen 35 bebek lazer grubu olarak belirlendi. Bebeklerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Lazer yapılan bebeklerde doğum haftası ortalaması 27.25±2.26 hafta olarak tespit edildi. Kontrol grubu, bebeklerin doğum haftası ortalaması lazer grubu ile benzer olacak şekilde doğumu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde gerçekleşen ve doğumu dış merkezde gerçekleşip bir hafta içerisinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine sevk edilen, PR gelişip spontan regresyon gösteren bebeklerden rastgele seçim yapılarak oluşturuldu.

Annenin son adet tarihine göre gestasyonel olarak 37 haftadan önce doğan bebekler prematüre bebek olarak kabul edildi (1). Prematüre retinopatisi taramasına 37 hafta ve altında doğan bebekler alındı.

Bebeklerin ilk göz muayeneleri, 27 haftanın altında doğan bebeklerde 30. haftada, 27-29 hafta arası doğan bebeklerde 31. haftada, 30 hafta üzerinde doğan bebeklerde doğumdan üç hafta sonra ROP konusunda deneyimi olan aynı göz hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı. Bebekler muayene edilmeden bir saat önce, pupillaları %1'lik tropikamid (Tropamid) ve %2.5'luk fenilefrin (Mydfrin) damla ile üçer kez 10'ar dk ara ile damlatılarak dilate edildi. Her bebeğe ayrı ayrı olmak üzere steril kapak spekulumu takılarak steril indantör kullanıldı. Muayene Keeler marka binoküler indirekt oftalmoskop kullanılarak yapıldı. Muayene esnasında 20 ve 28 dioptrilik volk marka lensler kullanıldı. Ön segment ve sonrasında arka segment değerlendirildi. Bulgular ICROP (*İnternational Classification of Retinopathy of Prematurity*) kriterlerine uygun olarak hasta dosyalarına ve protokol defterine kaydedildi. Tüm bebeklerin kontrol muayene aralıkları ilk muayenedeki vaskülarizasyon zonuna, PR evresine ve bebeğin haftasına göre belirlendi. Yapılan muayenede vaskülarizasyonu her kadranda ora serrataya kadar ulaşan retina matür olarak kabul edildi. Maturasyonunu

tamamlamamış retina eğer zon 3'te ise üç haftada bir, zon 2'de ise iki haftada bir, retinopati varlığında ise haftada bir, progresyon riski olan retinopati varlığında ise gün aşırı olacak şekilde takip programı düzenlenerek takibe alındı. Eşik hastalık gelişen bebekler zon 1 tutulumlu ise anti-VEGF tedaviye, zon 2 tutulumlu ise ablatif tedaviye yönlendirildi. PR evrelemesi uluslararası retinopati sınıflandırılmasına göre yapıldı.

Lazer fotokoagülasyon işlemi genel anestezi altında ameliyathane şartlarında gerçekleştirildi. Bebekler yenidoğan yoğun bakım servisinden entübe şekilde ameliyathaneye indirilip lazer fotokoagülasyon yapıldıktan sonra yine entübe şekilde yenidoğan yoğun bakım servisine devredildi. Lazer fotokoagülasyon sonrası tüm bebeklere 1. gün ve 7. gün kontrol muayeneleri yapıldı. Daha sonraki muayeneler hastalığın durumuna göre planlandı.

Bebeklerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından ve epikrizlerinden yararlanılarak her bir bebeğin anne yaşı, cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum şekli, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skoru, çoğul gebelik, hastanede yatış süresi, sürfaktan tedavisi, invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi, nazal CPAP ihtiyacı ve süresi,küvöz içi O_2 ihtiyacı ve süresi, Patent duktus arteriosus, nekrotizan enterokolit, periventriküler ve intraventriküler kanama, klinik sepsis, apne, anemi, en düşük hemoglobin değeri, kan transfüzyonu, hiperbilirubinemi, maksimum total bilirubin değeri, fototerapi, annede preeklampsi ve gestasyonel DM varlığı gibi parametreler değerlendirildi. Her bebek için ilk muayenedeki bulgular, ROP geliştiği tespit edilen ilk muayeneki bulgular, lazer fotokoagülasyon gerektiği tespit edilen muayenedeki bulgular, ROP geliştiği gestasyon haftası kaydedildi.

Prematüre anemisi; zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerde hemoglobin genellikle doğum sonrası 8-12. Haftalarda alt sınırı olan 9-11 gr/dl'ye kadar düşer. Bu durum tedavi gerektirmez ve yenidoğanın fizyolojik anemisi olarak tanımlanır. ''Prematüre anemisi'' tanımı fizyolojik değil patolojik bir klinik durumu tanımlamaktadır. Hemoglobin sıklıkla 7-8 gr/dl' ye kadar düşer ve ortaya çıkan anemi normositik, normokromik ve hipoproliferatif bir anemidir (233,234). Gestasyonun 18. Haftasından yaşamın 14. Haftasına kadar her hafta için normal hemoglobin ve hemotokrit değerlerinin yer aldığı tablo (235) mevcuttur, tanı için bu tablodan yararlanıldı.

Tablo 6: Prenatal ve Postnatal Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri

AGE	HEMOGLOBIN (g/dL)	HEMATOCRIT (%)	MCV (μ^3)	RETICULOCYTES (%)
GESTATIONAL (WK)				
18-20*	11.5 ± 0.8	36 ± 3	134 ± 8.8	N/A
21-22*	12.3 ± 0.9	39 ± 3	130 ± 6.2	N/A
23-25*	12.4 ± 0.8	39 ± 2	126 ± 6.2	N/A
26-27	19.0 ± 2.5	62 ± 8	132 ± 14.4	9.6 ± 3.2
28-29	19.3 ± 1.8	60 ± 7	131 ± 13.5	7.5 ± 2.5
30-31	19.1 ± 2.2	60 ± 8	127 ± 12.7	5.8 ± 2.0
32-33	18.5 ± 2.0	60 ± 8	123 ± 15.7	5.0 ± 1.9
34-35	19.6 ± 2.1	61 ± 7	122 ± 10.0	3.9 ± 1.6
36-37	19.2 ± 1.7	64 ± 7	121 ± 12.5	4.2 ± 1.8
38-40	19.3 ± 2.2	61 ± 7	119 ± 9.4	3.2 ± 1.4
POSTNATAL (DAYS)				
1	19.0 ± 2.2	61 ± 7	119 ± 9.4	3.2 ± 1.4
2	19.0 ± 1.9	60 ± 6	115 ± 7.0	3.2 ± 1.3
3	18.7 ± 3.4	62 ± 9	116 ± 5.3	2.8 ± 1.7
4	18.6 ± 2.1	57 ± 8	114 ± 7.5	1.8 ± 1.1
5	17.6 ± 1.1	57 ± 7	114 ± 8.9	1.2 ± 0.2
6	17.4 ± 2.2	54 ± 7	113 ± 10.0	0.6 ± 0.2
7	17.9 ± 2.5	56 ± 9	118 ± 11.2	0.5 ± 0.4
POSTNATAL (WK)				
1-2	17.3 ± 2.3	54 ± 8	112 ± 19.0	0.5 ± 0.3
2-3	15.6 ± 2.6	46 ± 7	111 ± 8.2	0.8 ± 0.6
3-4	14.2 ± 2.1	43 ± 6	105 ± 7.5	0.6 ± 0.3
4-5	12.7 ± 1.6	36 ± 5	101 ± 8.1	0.9 ± 0.8
5-6	11.9 ± 1.5	36 ± 6	102 ± 10.2	1.0 ± 0.7
6-7	12.0 ± 1.5	36 ± 5	105 ± 12.0	1.2 ± 0.7
7-8	11.1 ± 1.1	33 ± 4	100 ± 13.0	1.5 ± 0.7
8-9	10.7 ± 0.9	31 ± 3	93 ± 12.0	1.8 ± 1.0
9-10	11.2 ± 0.9	32 ± 3	91 ± 9.3	1.2 ± 0.6
10-11	11.4 ± 0.9	34 ± 2	91 ± 7.7	1.2 ± 0.7
11-12	11.3 ± 0.9	33 ± 3	88 ± 7.9	0.7 ± 0.3
12-14	11.9	37	86.8	0.9

‘’Prematüre apnesi’’ 37 haftadan küçük infantlarda 20 saniye ve üzerinde solunum durması ve beraberinde hipoksi ve/veya bradikardinin olması olarak kabul edildi (236).

‘’Yenidoğan klinik sepsisi’’ Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar klinik sepsis olarak kabul edilmektedir. Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı, European Medicines Agency (EMA) gibi skorlamalar tanı için yararlıdır. Altı klinik kategoriden en az ikisinde ve altı laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirildi. (237).

Tablo 7: EMA sepsis skorlaması

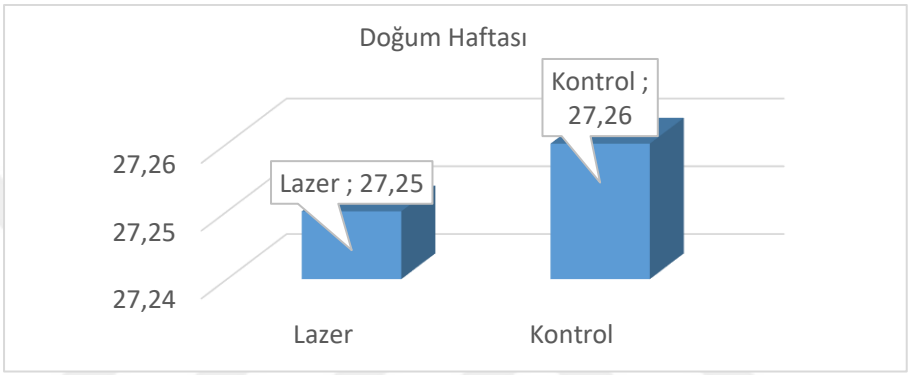
Klinik Bulgular	
Vücut ısısı: >38,5°C veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği	**Solunumsal:** Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği İdrar <1 ml/kg/saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	**Gastrointestinal:** Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi Sklerem	**Non-spesifik:** İrritabilite Letarji Hipotonisite
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı: <4000/ mm^3 veya >20.000/mm^3	
İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2	
Trombosit sayısı: <100.000/ mm^3	
CRP >15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL	
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)	
Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L	
6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.	

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22 paket programı kullanıldı. Prematüre bebeklerin karakteristik ve PR ile ilgili özellikleri sayı ve yüzde olarak özetlendi. Risk faktörleri karşılatırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Tez çalışması için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Etik Kurulun'dan 07.06.2018 tarihli, 05 no'lu toplantı, 26 no'lu karar ile onay alınmıştır. Tez çalışması Helsinki Bildirisi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

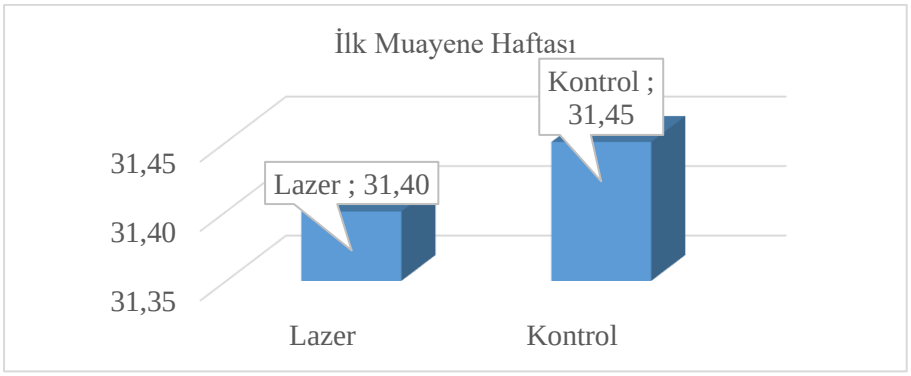
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan prematüre retinopatisi tanılı 95 bebeğin 35'i lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılan grubu oluşturmaktadır (Lazer grubu). Kalan 60 bebek lazer tedavisi yapılmadan regresyon gösteren grubu oluşturmaktadır (Kontrol grubu). Her iki grupta bebeklerin ortalama gestasyon yaşları benzer seyretmekte olup lazer grubunda ortalama GY 27.25 ± 2.26 hafta (aralık: 24-34 hafta, ortanca 27 hafta), kontrol grubunda ortalama GY 27.26 ± 1.571 hafta (aralık: 24-32 hafta, ortanca 27 hafta) olarak bulundu. (P=0.630)



Şekil 17: Doğum Haftası Ortalaması

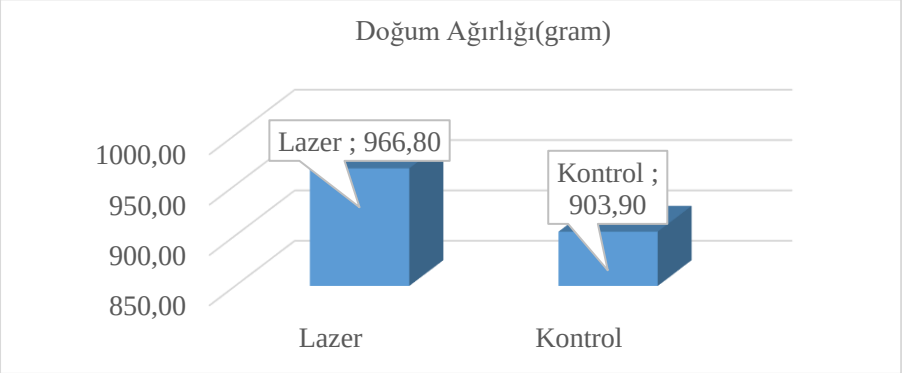
Lazer grubunda ilk muayene haftası ortalaması 31.4 ± 1.45 hafta (aralık: 28-37 hafta ortanca 31 hafta), kontrol grubunda ilk muayene haftası ortalaması 31.45 ± 1.383 hafta (aralık: 28-37 hafta ortanca 31 hafta) olarak bulundu. Bebeklerin doğum haftası ortalamaları benzer olduğu için ilk muayene haftası ortlamaları da iki grup için benzer bulundu ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. (P=0.528)



Şekil 18:İlk Muayene Haftası Ortalaması

Lazer grubunda ortalama doğum ağırlığı (DA) 966.8 ± 558 gram (aralık:485-3760 gram, ortanca 825 gram), kontrol grubunda ortalama DA 903.9 ± 259.4 gram (aralık: 550-1750 gram, ortanca 835 gram) olarak bulundu.

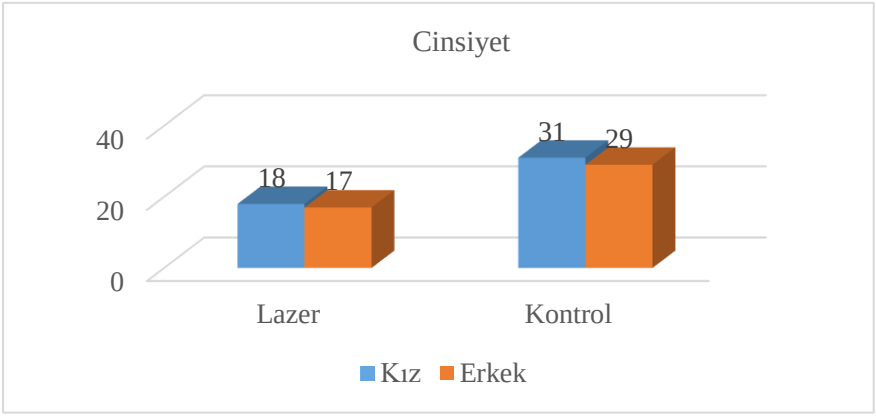
DA ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde DA 'nın lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P= 0.826).



Şekil 19: Doğum Ağırlığı Ortalaması

Lazer grubunda 35 bebeğin 18'i kız (%51.4), 17'si erkek (%48.6), kontrol grubunda 60 bebeğin 31'i kız (%51.7), 29'u erkek (%48.3) olarak bulundu.

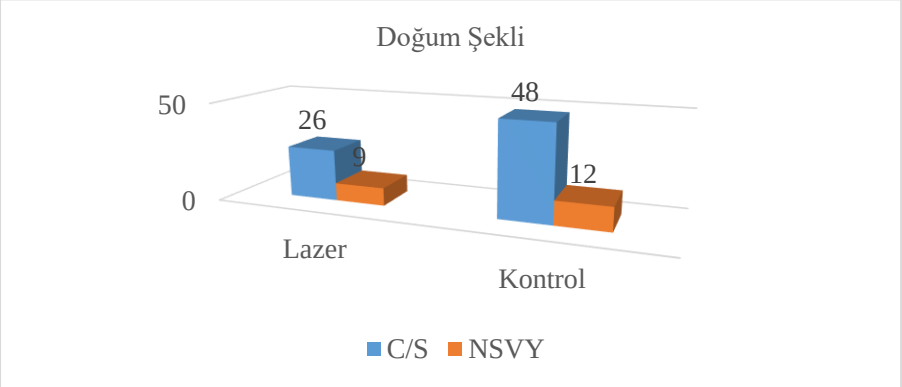
Cinsiyet ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde kız veya erkek cinsiyetin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.982)



Şekil 20: Cinsiyet Dağılımı

Lazer grubunda 35 bebeğin 26'sı (%74.3) sezaryen (C/S) ile, dokuz'u (%25.7) normal sponton vajinal yol (NSVY) ile, kontrol grubunda 60 bebeğin 48'i (%80) C/S ile, 12'si (%20) NSVY ile doğmuş olarak bulundu.

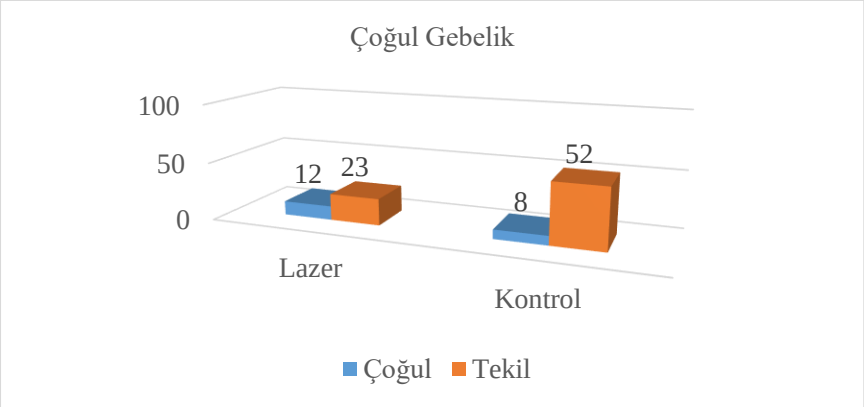
Doğum şekli ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde C/S veya NSVY ile doğum öyküsünün lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.517)



Şekil 21: Doğum Şekli ve Dağılımı

Lazer grubunda 35 bebeğin 12'sinde (%34.3), kontrol grubunda 60 bebeğin sekizinde (%13.3) çoğul gebelik öyküsü bulundu.

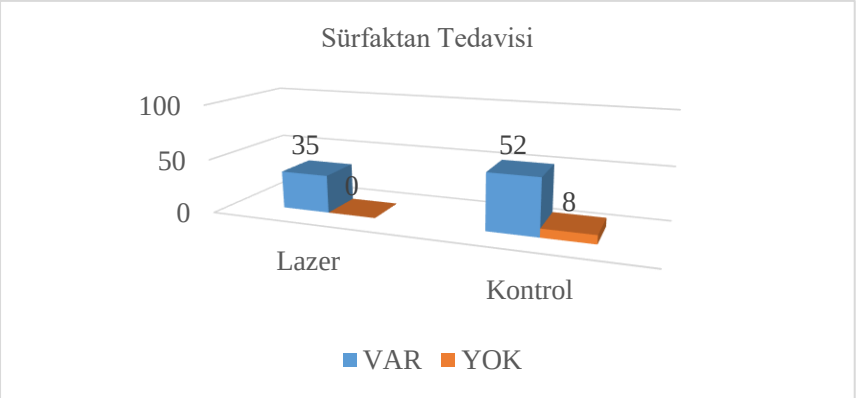
Çoğul gebelik ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde çoğul gebeliğin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı görüldü. (P=0.016)



Şekil 22: Çoğul Gebelik Sıklığı

Lazer grubunda 35 bebeğin tümüne (%100), kontrol grubunda 60 bebeğin 52'sine (%86.7) sürfaktan tedavisi uygulandığı görüldü.

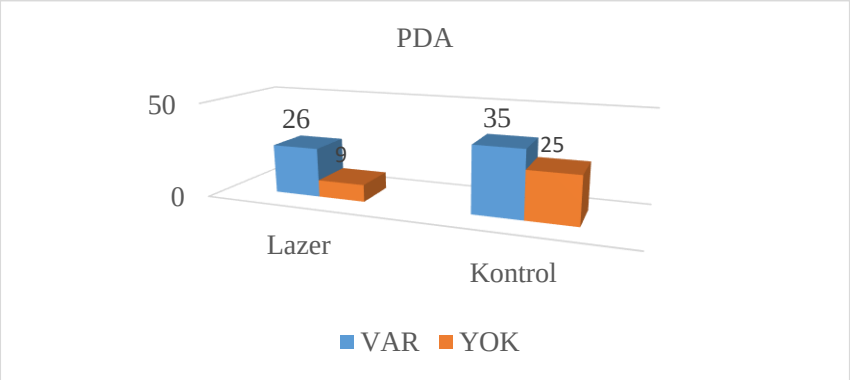
Sürfaktan tedavisi ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde sürfaktan tedavisinin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı görüldü.(P=0.025)



Şekil 23: Sürfaktan Tedavisi Dağılımı

Lazer grubunda 35 bebeğin 26'sında (% 74.3) kontrol grubunda 60 bebeğin 35'inde (%58.3) Patent Duktus Arteriyozus (PDA) saptandı.

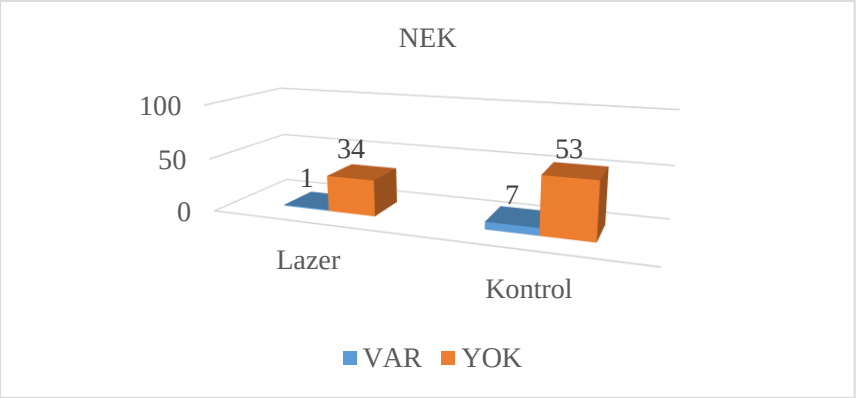
PDA ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde PDA varlığının lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.118)



Şekil 24: Patent Duktus Arteriyozus Sıklığı

Lazer grubunda 35 bebeğin birinde (%2.9), kontrol grubunda 60 bebeğin yedisinde (%11.7) Nekrotizan enterokolit (NEK) bulundu.

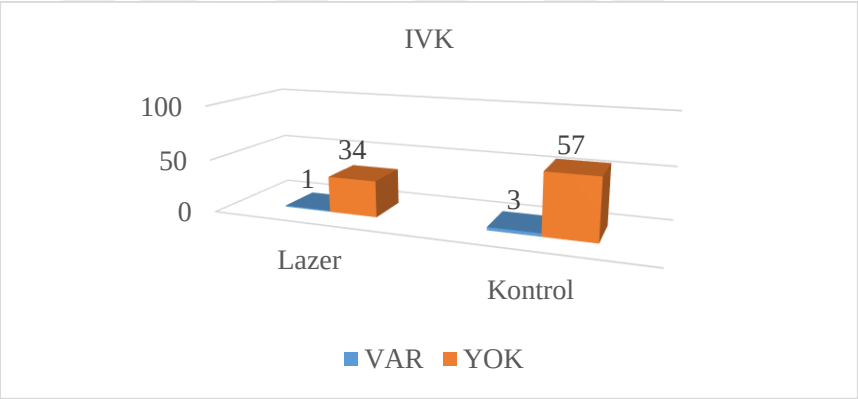
NEK ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde NEK 'in lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü.(P=0.136)



Şekil 25: Nekrotizan Enterokolit Sıklığı

Lazer grubunda 35 bebeğin birinde (%2.9), kontrol grubunda 60 bebeğin üçünde (% 5) İntraventriküler kanama (İVK) bulundu.

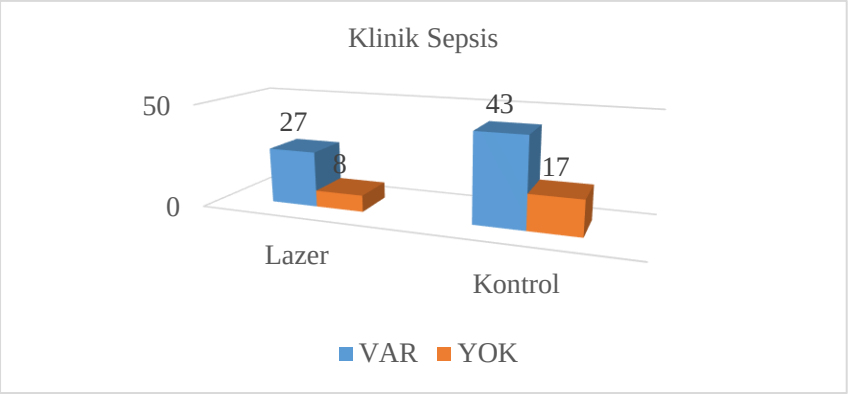
İVK ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde İVK 'nın lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.616)



Şekil 26: İntraventriküler Kanama Sıklığı

Lazer grubunda 35 bebeğin 27'sinde (%77.1, kontrol grubunda 60 bebeğin 43'ünde (%71.7) klinik sepsis bulundu.

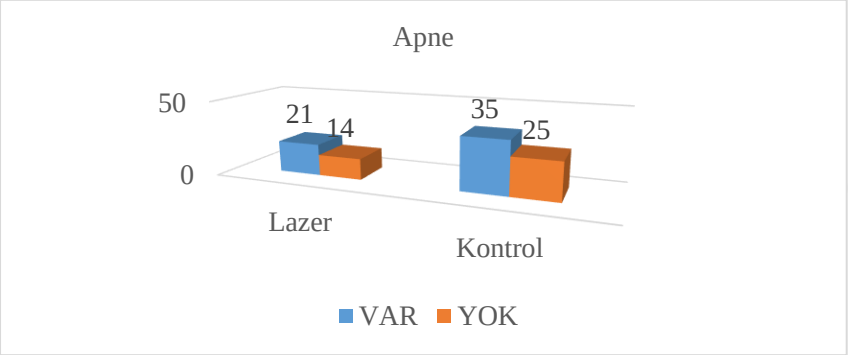
Sepsis ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, sepsis varlığının lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.559)



Şekil 27: Sepsis Sıklığı

Lazer grubunda 35 bebeğin 21'inde (% 60), kontrol grubunda 60 bebeğin 35'inde (% 58.3) apne bulundu.

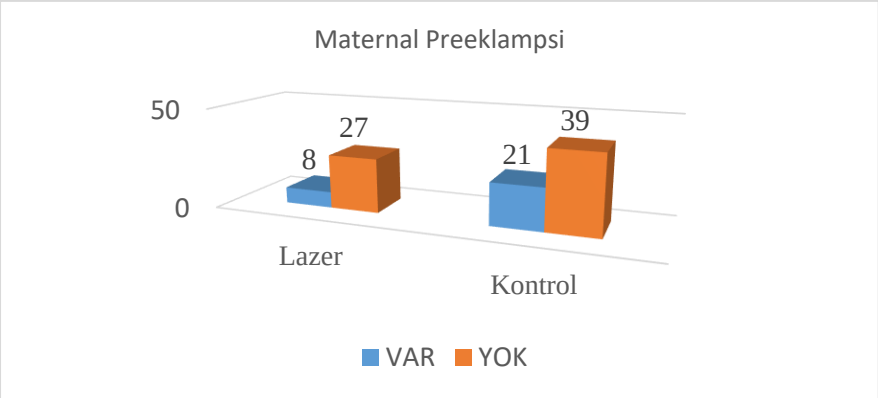
Apne ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, apnenin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.873)



Şekil 28: Apne Sıklığı

Lazer grubunda 35 bebeğin sekizinde (% 22.9) kontrol grubunda 60 bebeğin 21'inde (% 35) maternal preeklampsi öyküsü bulundu.

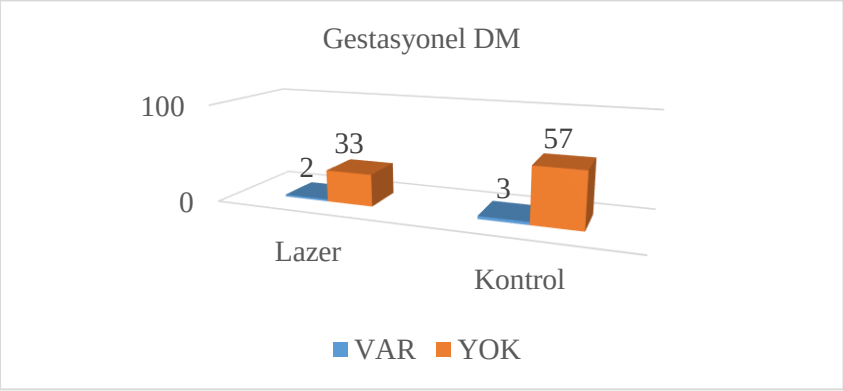
Maternal preeklampsi ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, preeklampsinin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.215)



Şekil 29: Maternal Preeklampsi Sıklığı

Lazer grubunda 35 bebeğin ikisinde (%5.7), kontrol grubunda 60 bebeğin üçünde (% 5) gestasyonel DM öyküsü bulundu.

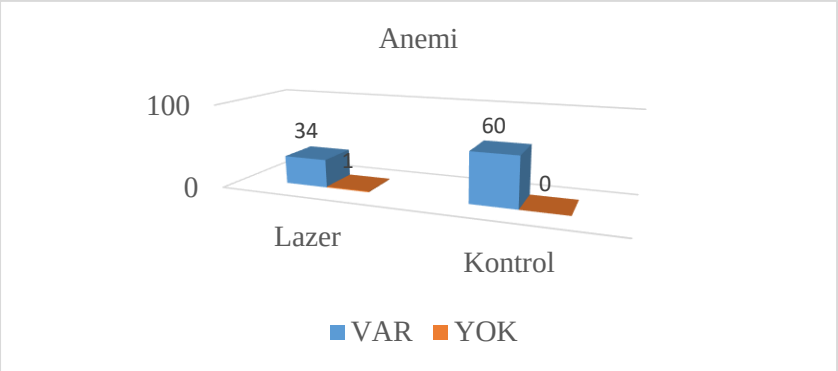
Gestasyonel DM ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, gestasyonel DM'un lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.880)



Şekil 30: Gestasyonel DM Sıklığı

Lazer grubunda 35 bebeğin 34'ünde (%97.1), kontrol grubunda 60 bebeğin tamamında (%100) anemi bulundu.

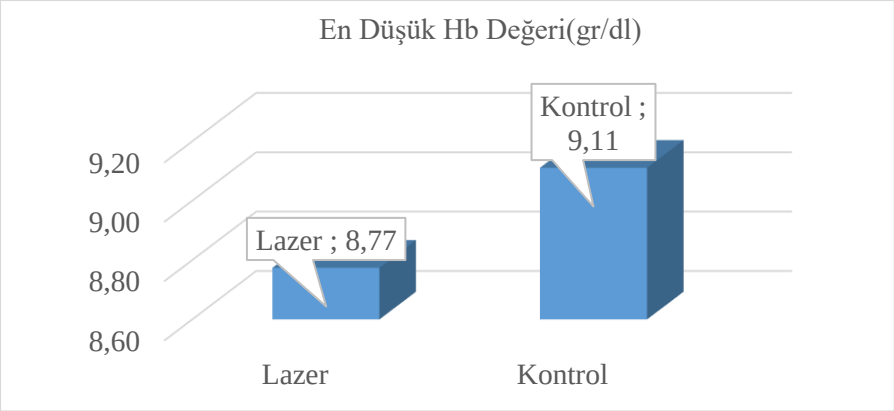
Anemi ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, aneminin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.188)



Şekil 31: Anemi Sıklığı

Lazer grubunda en düşük hemoglobin ortalaması 8.774 ± 2.2 gr/dl (aralık: 6.2-17 gr/dl ortanca 8.2 gr/dl), kontrol grubunda en düşük hemoglobin ortalaması 9.111 ± 1.981 gr/dl (aralık: 5.4-16.1 gr/dl ortanca 8.7 gr/dl) olarak bulundu.

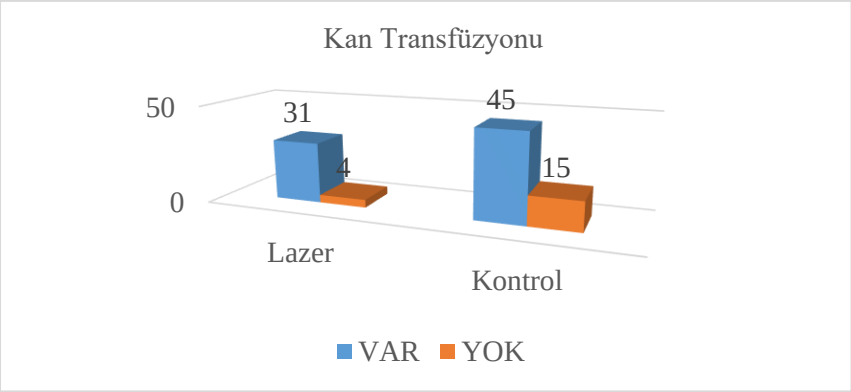
En düşük hemoglobin değeri ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, en düşük hemoglobin değerinin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.167)



Şekil 32: En Düşük Hemoglobin Değeri Ortalaması

Lazer grubunda 35 bebeğin 31'inde (%88.6), kontrol grubunda 60 bebeğin 45'inde (%75) kan transfüzyonu uygulandığı bulundu.

Kan transfüzyonu ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, kan transfüzyonunun lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.111)

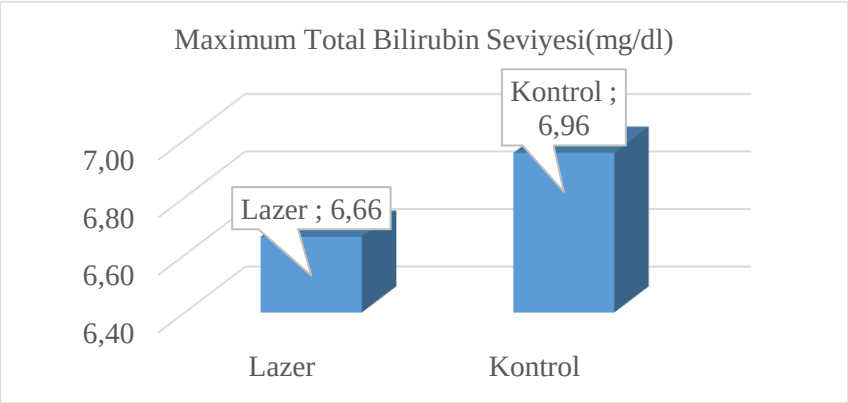


Şekil 33: Kan Transfüzyonu Sıklığı

Her iki grubun tamamında hiperbilirubinemi bulundu. Hiperbilirubinemi ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, hiperbilirubineminin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü.

Lazer grubunda maksimum total bilirubin ortalaması 6.663 ± 1.87 mg/dl (aralık:1.53-11.6 mg/dl ,ortanca 6.3 mg/dl), kontrol grubunda maksimum total bilirubin ortalaması 6.955 ± 2.14 mg/dl (aralık: 4.2-16.2 mg/dl ortanca 6.55 mg/dl) olarak bulundu.

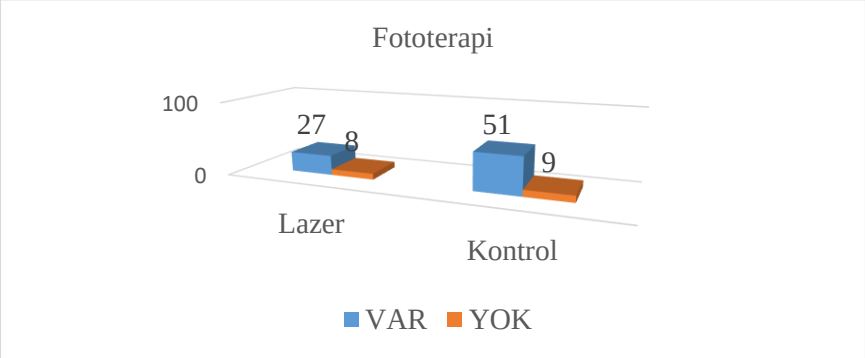
Maksimum total bilirubin değeri ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, maksimum total bilirubin değerinin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü.(P=0.817)



Şekil 34: Maksimum Total Bilirubin Değeri Ortalaması

Lazer grubunda 35 hastanın 27'sinde (%77.1), kontrol grubunda 60 hastanın 51'inde (% 85) fototerapi uygulandığı bulundu.

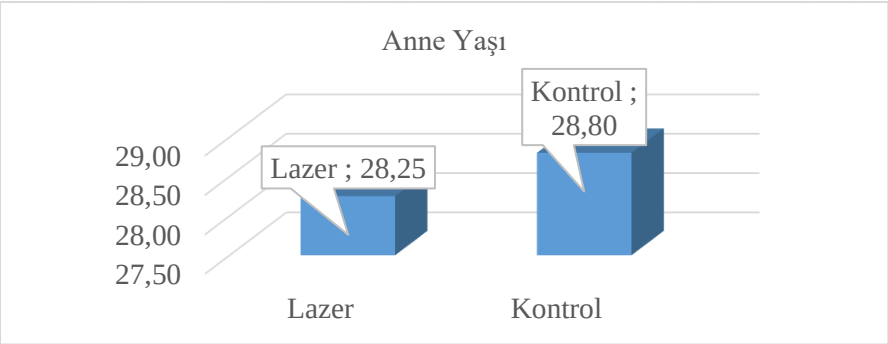
Fototerapi ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, fototerapinin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.335)



Şekil 35: Fototerapi Sıklığı

Lazer grubunda ortalama anne yaşı 28.25 ± 4.72 (aralık: 18-35 ortanca 28),kontrol grubunda ortalama anne yaşı 28.8 ± 6.163 (aralık: 17-41 ortanca 28) olarak bulundu.

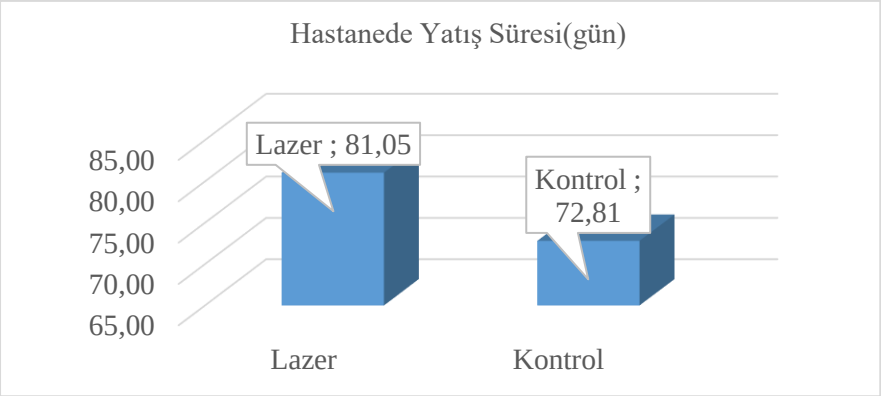
Anne yaşı ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, anne yaşının lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.920)



Şekil 36: Anne Yaşı Ortalaması

Lazer grubunda ortalama hastanede yatış süresi 81.05 ± 27.2 gün (aralık: 15-161 gün ortanca 84 gün) kontrol grubunda ortalama yatış süresi 72.81 ± 23.29 gün (aralık: 33-139 gün ortanca 70 gün) olarak bulundu.

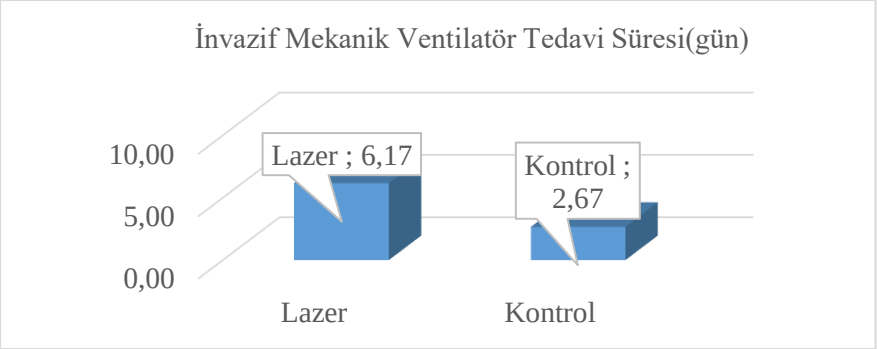
Yatış süresi ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, yatış süresinin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.069)



Şekil 37: Hastanede Yatış Süsresi Ortalaması

Lazer grubunda ortalama invazif mekanik ventilatör (İMV) süresi 6.171 ± 9.39 gün (aralık: 0-52 gün ortanca 4 gün) kontrol grubunda ortlama İMV süresi 2.666 ± 5.232 gün (aralık:0-27 gün ortanca 1 gün) olarak bulundu.

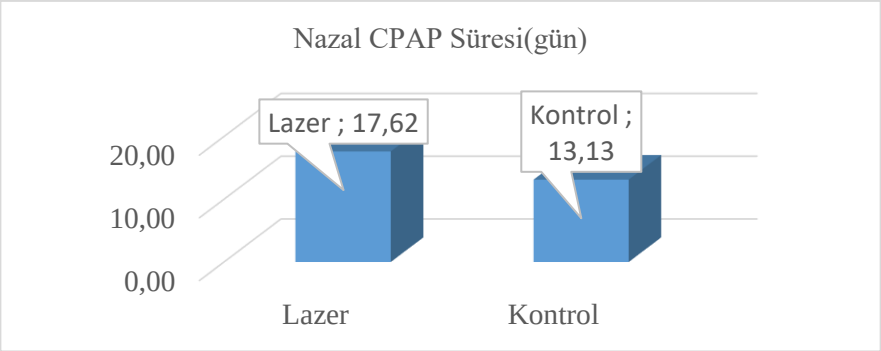
İnvazif mekanik ventilatör süresi ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, uzamış imv süresinin, lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı görüldü. (P<0.001)



Şekil 38: İnvazif Mekanik Ventilatör Tedavisi Süresi Ortalaması

Lazer grubunda ortalama nazal cpap süresi 17.62 ± 14.1 gün (aralık: 3-55 gün ortanca 15 gün) kontrol grubunda ortalama nazal cpap süresi 13.13 ± 12.61 gün (aralık:0-45 gün ortanca 7.5 gün) olarak bulundu.

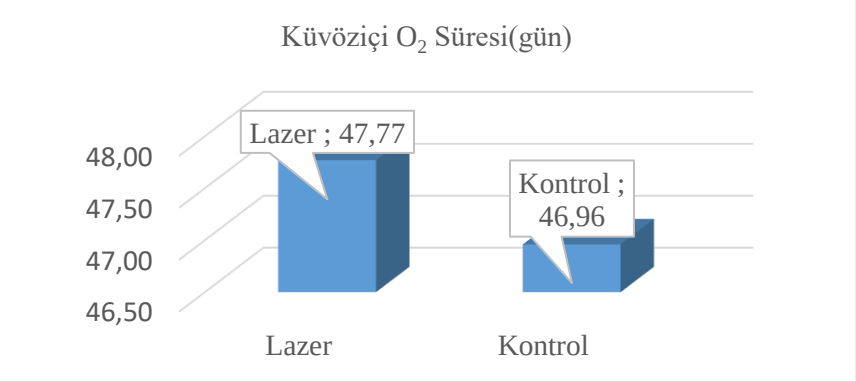
Nazal CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) süresi ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, nazal cpap süresinin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.070)



Şekil 39: Nazal CPAP Tedavi Süresi Ortalaması

Lazer grubunda ortalama küvöziçi O_2 süresi 47.77 ± 18.7 gün (aralık: 6-110 gün ortanca 45 gün) kontrol grubunda ortalama küvöziçi O_2 süresi 46.96 ± 22.56 gün (aralık: 4-126gün ortanca 46 gün) olarak bulundu.

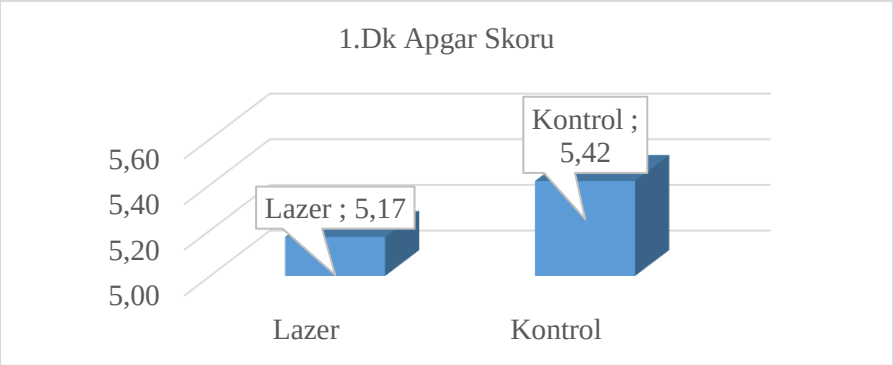
Küvöziçi O_2 süresi ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, küvöziçi O_2 süresinin lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (P=0.972)



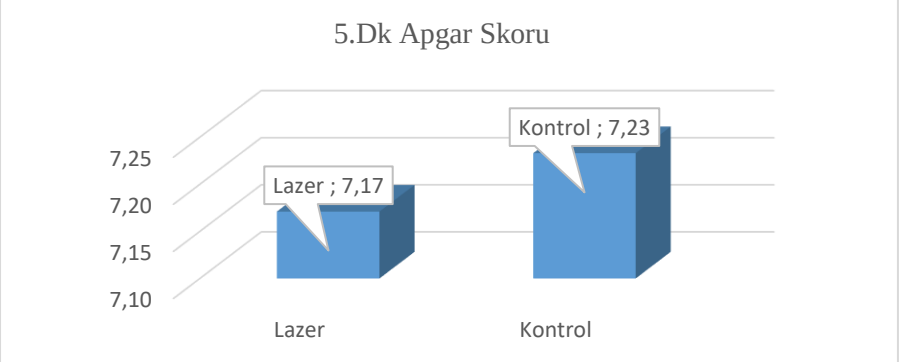
Şekil 40: Küvöziçi O_2 Tedavi Süresi Ortalaması

Lazer grubunda ortalama 1. Dk apgar skoru 5.171 ± 1.22 (aralık: 3-7 ortanca 5), ortalama 5. Dk apgar skoru 7.171 ± 1.12 (aralık: 5-10 ortanca 7), kontrol grubunda ortalama 1. Dk apgar skoru 5.416 ± 1.453 (aralık: 1-8 ortanca 5), ortalama 5. Dk apgar skoru 7.233 ± 1.406 (aralık: 3-10 ortanca 7) olarak bulundu.

1. ve 5. Dk Apgar skoru ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, 1. ve 5. Dk Apgar skorunun lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimine etkisinin olmadığı görüldü. (1. Dk apgar p=0.320 5. Dk apgar p=0.725)

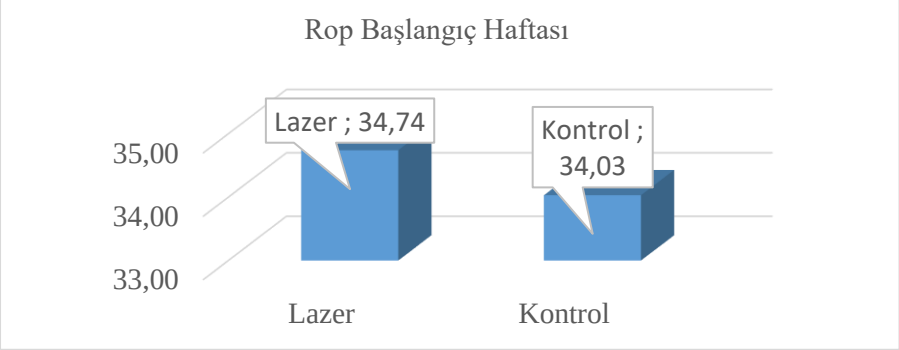


Şekil 41: 1. Dk APGAR Skoru Ortalaması



Şekil 42: 5. Dk APGAR Skoru Ortalaması

Lazer grubunda ROP tespit edilen hafta ortalaması 34.74 ± 2.07 hafta (aralık: 30-40 hafta ortanca 35 hafta), kontrol grubunda ROP tespit edilen hafta ortalaması 34.03 ± 2.17 hafta (aralık: 30-41 hafta ortanca 34 hafta) olarak bulundu.

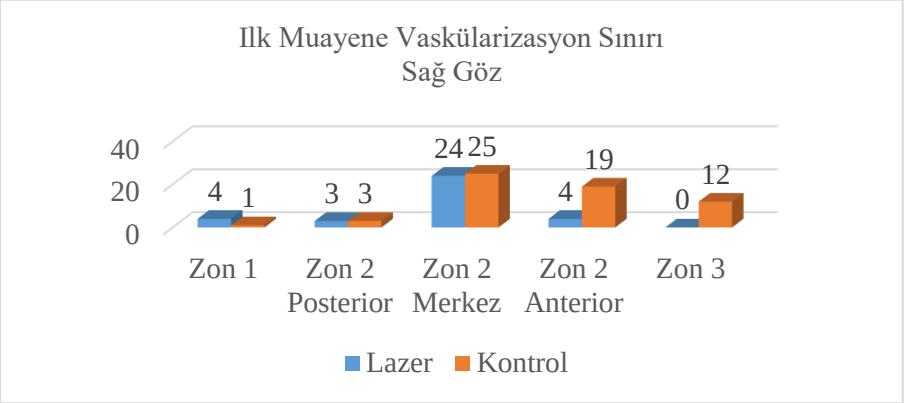


Şekil 43: ROP Başlangıç Haftası Ortalaması

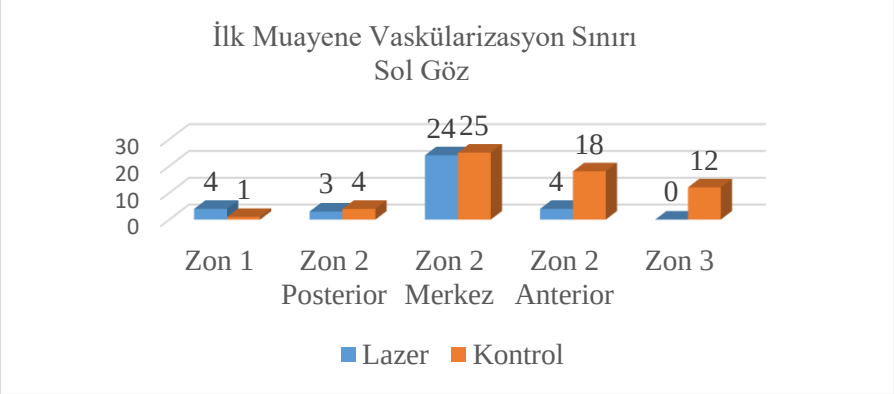
İlk muayenedeki vaskülarizasyon alanının ulaştığı sınır her iki göz için ayrı ayrı incelendiğinde lazer grubunda her iki gözde vaskülarizasyonun; dört bebekte (% 11.4) zon 1 de, üç bebekte (% 8.6) zon 2 posteriorda, 24 bebekte (%68.6) zon 2 merkezde, dört bebekte (%11.4) zon 2 anteriorda sonlandığı görüldü.

Kontrol grubunda sağ gözde vaskülarizasyonun, bir bebekte (%1.7) zon 1'de, üç bebekte (% 5) zon 2 posteriorda, 25 bebekte (% 41.7) zon 2 merkezde, 19 bebekte (%31.7) zon 2 anteriorda, 12 bebekte (% 20) zon 3' te sonlandığı bulundu. Sol göz için bakıldığında vaskülarizasyonun; bir bebekte (%1.7) zon 1'de , dört bebekte (%6.7) zon 2 posteriorda, 25 bebekte (% 41.7) zon 2 merkezde, 18 bebekte (%30) zon 2 anteriorda, 12 bebekte (%20) zon 3' te sonlandığı görüldü.

İlk muayenedeki vaskülarizasyon sınırı ile tedavi gerektiren ROP gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, vaskülarizasyon sınırının daha geride olması lazer fotokoagülasyon gerektiren ROP gelişimini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı görüldü. (P<0.001)



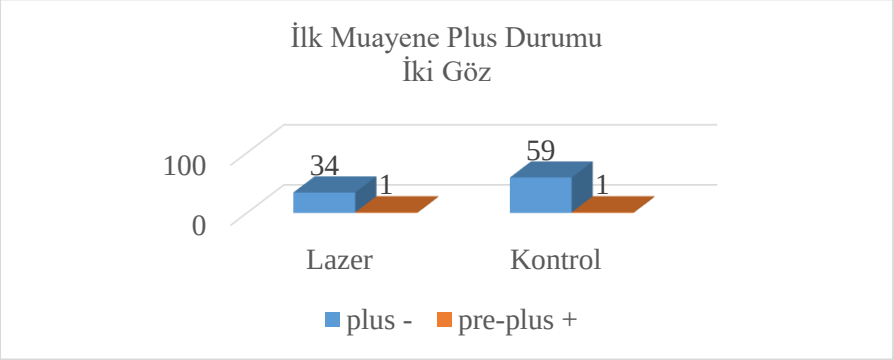
Şekil 44: İlk Muayene Vaskülarizasyon Sınırı Dağılımı (Sağ Göz)



Şekil 45: İlk Muayene Vaskülarizasyon Sınırı Dağılımı (Sol Göz)

İlk muayenedeki plus hastalığı durumu değerlendirildiğinde lazer grubunda 34 bebekte (% 97.1) her iki gözde plus hastalığının olmadığı ,bir bebekte (%2.9) her iki gözde pre-plus hastalığı olduğu bulundu.

Kontrol grubunda 59 bebekte (% 98.3) her iki gözde plus hastalığının olmadığı, bir bebekte (%1.7) pre-plus hastalığı olduğu bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

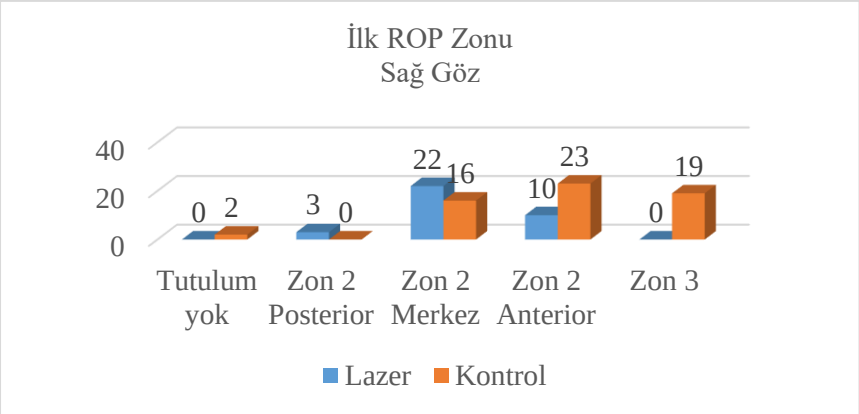


Şekil 46: İlk Muayene Plus Hastalığı Dağılımı

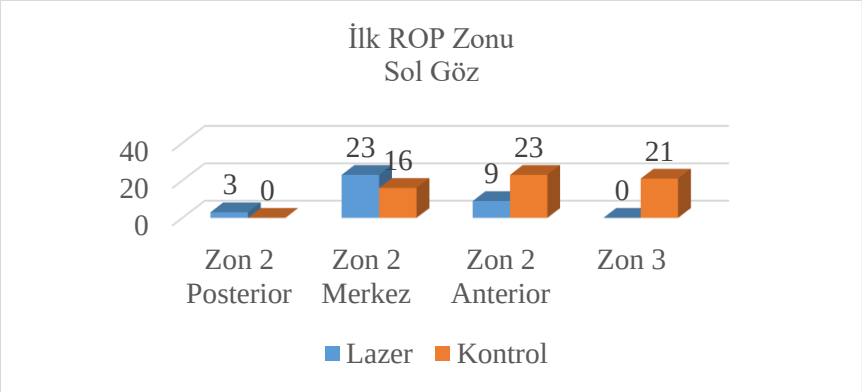
İlk muayenede herhangi bir gözde ROP tespit edildiği anda hastalığın başladığı zonlar her iki göz için değerlendirildiğinde, lazer grubunda sağ gözde hastalığın üç bebekte (%8.6) zon 2 posteriorda, 22 bebekte (% 62.9) zon 2 merkezde, 10 bebekte (% 28.6) zon 2 anteriorda başladığı tespit edildi. Sol gözde üç bebekte (%8.6) zon 2 posteriorda, 23 bebekte (% 65.7) zon 2 merkezde, dokuz bebekte (% 25.7) zon 2 anteriorda başladığı tespit edildi.

Kontrol grubunda sağ gözde iki bebekte (%3.3) tutulum tespit edilmedi,16 bebekte (% 26.7) zon 2 merkezde, 23 bebekte (% 38.3) zon 2 anteriorda ,19 bebekte (% 31.7) zon 3'te başladığı tespit edildi. Sol gözde 16 bebekte (% 26.7) zon 2 merkezde, 23 bebekte (% 38.3) zon 2 anteriorda 21 bebekte (% 35) zon 3'te hastalığın başladığı tespit edildi.

ROP başlangıç zonları ile tedavi gerektiren ROP arasındaki ilişki incelendiğinde, tutulan zonun daha geride olması lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı görüldü. ($P<0.001$)



Şekil 47: ROP Başlangıç Zonları ve Dağılımı (Sağ Göz)

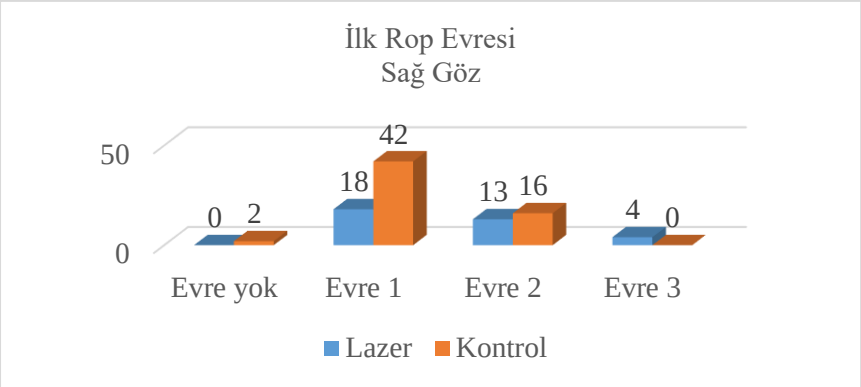


Şekil 48: ROP Başlangıç Zonları ve Dağılımı (Sol Göz)

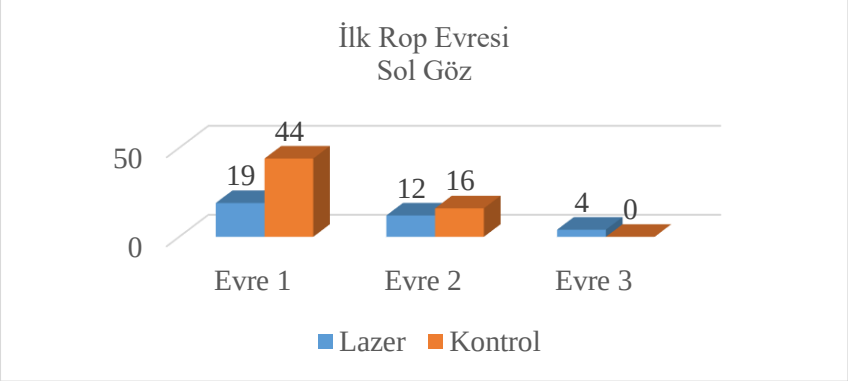
Başlangıç ROP evresi değerlendirildiğinde lazer grubunda sağ gözde 18 bebekte (% 51.4) evre 1 ROP, 13 bebekte (% 37.1) evre 2 ROP, dört bebekte (%11.4) evre 3 ROP tespit edildi. Sol gözde 19 bebekte (%54.3) evre 1 ROP, 12 bebekte (%34.3) evre 2 ROP, dört bebekte (% 11.4) evre 3 ROP tespit edildi.

Kontrol grubunda sağ gözde iki bebekte (%3.3) tutulum tespit edilmedi, 42 bebekte (%70) evre 1 ROP, 16 bebekte (% 26.7) evre 2 ROP tespit edildi. Sol gözde 44 bebekte (%73.3) evre 1 ROP, 16 bebekte (%26.7) evre 2 ROP tespit edildi.

Başlangıç evresi ile tedavi gerektiren ROP arasındaki ilişki incelendiğinde, başlangıç evresinin evre 2 ve üzerinde olması lazer fotokoagülasyon tedavisi gerektiren ROP gelişimini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı görüldü. (P=0.011(sağ göz) P=0.030(sol göz))



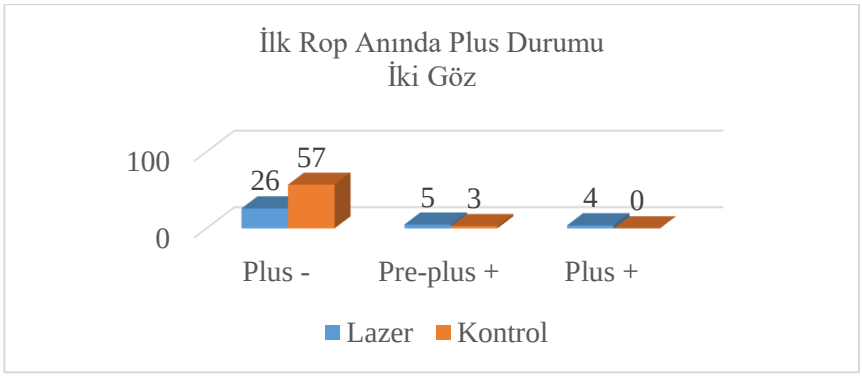
Şekil 49: ROP Başlangıç Evreleri ve Dağılımı (Sağ Göz)



Şekil 50: ROP Başlangıç Evreleri ve Dağılımı (Sol Göz)

İlk ROP tanısı ile birlikte plus hastalığı durumu incelendiğinde, lazer grubunda her iki gözde 26 bebekte (% 74.3) plus hastalığının olmadığı, beş bebekte (% 14.3) pre-plus hastalığı, dört bebekte (% 11.4) plus hastalığı tespit edildi.

Kontrol grubunda 57 bebekte (% 95) plus hastalığının olmadığı, üç bebekte (%5) pre-plus hastalığı tespit edildi. İki grup karşılaştırıldığında lazer grubunun, ilk muayeneden ilk rop tanısına kadar olan süre içinde daha agresif progresyon gösterdiği belirlendi.



Şekil 51: İlk ROP ve Plus Hastalığı Sıklığı

5. TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım hizmeti sunulan ülkelerde çocukluk çağı körlüklerinin önde gelen nedenlerinden biri prematüre retinopatisidir. Etkin tarama ve erken tedavi imkanlarının artmasına rağmen, düşük gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılır hale gelmesinden dolayı halen prematüre retinopatisi olgularının sıklığında artış olmaktadır (238). Gelişmiş ülkelerde prematüre retinopatisi tüm çocukluk çağı körlüklerinin %6-18'den sorumluyken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha fazladır (239).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda PR için en önemli risk faktörlerinin düşük gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlığı olduğu belirlenmiştir (240).

Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım servisinde prematürite ve prematüre retinopatisi nedeniyle takip ve tedavisi yapılan bebeklerde doğum haftası ortalamaları benzer olacak şekilde ROP ile ilgili çeşitli maternal risk faktörlerinin, prematüre bebeklerde görülen çeşitli risk faktörlerinin ve ROP hastalığının kendisi ile ilgili faktörlerin tedavi gerektiren PR gelişimi üzerine olan etkileri incelendi.

Bugüne kadar PR insidansı üzerine yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Palmer ve ark. ABD'de doğum ağırlığı <1251 gr olan 4099 olgu ile yaptıkları çalışmada %65,8 olarak bildirilmiştir (5). Darlow ise 1500 gr altındaki 411 olgu ile yaptığı çalışmada PR sıklığını %21 olarak bildirilmiştir (241). ETROP çalışmasında doğum ağırlığı 750 gr altında olan yenidoğanların %92,7 sinde PR geliştiği bildirilmiştir (242). İngiltere'de Clark ve ark. doğum ağırlığı 1500 gr altı doğum haftası 32 hafta altı olan 204 olgu üzerindeki çalışmalarında PR sıklığını %51 olarak bildirmişlerdir (243). Danimarka'da Fledelius ve Kjer'in yaptıkları çalışmada doğum ağırlığı 1500 gr altı olan 591 olgu ile PR sıklığını %31 olarak bildirmişlerdir (244). Hindistanda Varughese ve ark. tarafından yapılan çalışmada PR sıklığını %51 olarak bildirilmiştir (245). Brezilya'da Fortes Filho ve ark.'nın çalışmasında gestasyon yaşı 32 hafta altında ve doğum ağırlığı 1500 gr altında olan olgularda PR sıklığını %24,7 bildirmişlerdir (246). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise PR sıklığını Özcan ve ark. %14.4 (247), Bozkurt ve ark. %63,6 (248) Kavuncuoğlu ve ark. %23 (39), Gültan ve ark. %10 (249), Gezer ve ark. ise %26.4 (250) olarak bildirmişlerdir. Farklı sonuçların önemli nedeni PR gelişiminin multifaktöriyel olması ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin (YYBÜ) gelişmişlik düzeylerinin farklı oluşu ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamız bir insidans çalışması değildir ve incelenen bebeklerin tümü PR'li bebeklerdir. Çalışmamızda ortalama doğum haftaları benzer olacak şekilde bebekler gruplandırılmıştır. Çalışmamız, lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılan toplam 35 PR'li bebek (lazer grubu) ile tedavi yapılmadan regresyon gösteren toplam 60 PR'li bebeğin (kontrol grubu) bulunduğu iki gruptan oluşmaktadır.

Literatürde PR gelişiminde en önemli risk faktörlerinin düşük gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlığı olduğunu gösteren birçok benzer çalışma mevcuttur. Çok düşük gebelik haftalarında (24- 27 hafta) ve ileri derece düşük doğum ağırlığı (<1000) olan yenidoğanlarda PR'nin daha sık ve daha şiddetli görüldüğü gösterilmiştir (96). Yaman ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 1250 gr'ın altındaki bebeklerde eşik hastalık %13.6 oranında görülürken, 1251-1500 arasındaki bebeklerde %8.3 oranında görülmüştür. Aynı çalışmada, gestasyonel yaşlarına göre 28 hafta ve altındaki bebeklerde eşik hastalık gelişimi %25 iken, 29 hafta ve üstünde %1.3 olarak gözlenmiştir (98).

İkiz prematüre yenidoğanlar üzerinde yapılan bir çalışma; gestasyonel yaşın, doğum ağırlığına göre ROP gelişimi üzerinde daha önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (99).

Bu nedenle biz çalışmamızda, gestasyonel yaşları benzer olan bebeklerde diğer risk faktörlerinin tedavi gerektiren PR gelişimi üzerine olan etkilerini inceledik.

Esen ve arkadaşları, PR'e bağlı tedavi gereken bebeklerin ortalama doğum ağırlığını 1152,2 gr (520-2120 gr) ve ortalama doğum haftasını 28,3 hafta (24-34 hafta) olarak bildirmişlerdir (251). Bizim çalışmamızda ortalama doğum ağırlığının tedavi gerektiren PR gelişimi üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

Ülkemizden Basmak ve ark. (252) ikisi 32 hafta, ikisi 33 hafta ve üçü 34 hafta doğum haftasına sahip eşik hastalık geliştiren yedi bebek bildirmiştir (ortalama doğum ağırlığı 1857 gr). Hutchinson ve ark. (253) 32 haftalık ve 1600 gr üzerinde ciddi PR geliştiren yedi bebek bildirmiş ve güncel tarama protokolleri ile bu bebeklerin kaçırılabileceğini vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda da biri GY 32 hafta ve DA 1750 gram olan , diğeri GY 34 hafta ve DA 3760 gram olan ve lazer tedavisi yapılan iki bebek bulunmaktadır. Bu gözlemler her ülkenin kendi tarama rehberini oluşturması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Seiberth ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Erkek bebeklerde genellikle daha kolay etkilenir oldukları RDS insidansı ve mortalite insidansı yüksek olduğu için görme problemlerinin insidansının da yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (136). Bizim çalışmamızda ise bebeklerin %51.6'sı kız, % 48.4 ü erkek olarak

belirlendi.Lazer yapılan grupta bu oran %51.4 kız ,%48.6 erkek olarak bulundu. Cinsiyetin, tedavi gerektiren PR gelişimine etkisi değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda bebeklerin %77.9'unda C/S ile doğum, % 22.1'inde NSVY ile doğum öyküsü mevcuttu. Doğum şeklinin tedavi gerektiren PR gelişimine etkisi değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Çoğul gebeliğin PR gelişimi üzerindeki etkisine bakıldığında literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çoğul gebelik daha önceki çalışmalarda göz önünde bulundurulması gereken bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (254,255). Altunbaş ve ark. çalışmalarında çoğul doğum ile PR insidansı arasında ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir (41). Palmer ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, çoğul doğumların %46'sında, tekil doğumların da %45'inde PR geliştiğini saptamış ve PR şiddet ve insidans oranını her iki grupta benzer olduğunu bildirmişlerdir (5). Riazi- Efsahani ve ark. (256) sadece çoğul gebelik ile PR gelişimi ve şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmışlar çoğul gebelikler ile tekil gebelikler arasında PR gelişimi ve şiddet açısından anlamlı fark bulmamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Kocabeyoğlu ve ark. (257) çoğul gebeliğin PR gelişimi için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda bebeklerin %21.1'inde çoğul gebelik ,%78.9 'unda tekil gebelik öyküsü mevcuttu. Lazer yapılan bebeklerin % 34.3 'ünde çoğul gebelik öyküsü mevcuttu.

Bizim çalışmamızda çoğul gebelik tedavi gerektiren PR gelişiminde tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı çıkması üzerine (P=0.016) lojistik regresyon analizine dahil edildi ve anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu (P=0.039).

Çoğul gebeliğe bağlı perinatal ve postnatal komplikasyon riski artmaktadır. Bu bebeklerin büyük bir kısmı daha erken haftalarda ve sezaryen ile doğmaktadır. Yine bu bebeklerde PR gelişimi riskini arttırabilecek preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği, patent duktus arteriozus, makadi geliş gibi risk faktörleri daha sık görülmektedir.

Gebelik toksemisinin (preeklampsi) PR insidansına olan etkileri çelişkilidir. Fetusun matürasyonunun toksemide hızlandığı bu nedenle PR'nin daha az görüldüğü belirtilmiştir (258). Bir başka çalışmada Kopylov ve ark. hipotezini destekler şekilde Seibhert ve ark. (136), preeklamptik anne öyküsü olan bebeklerde PR sıklığının daha az görüldüğünü bildirmişlerdir. Diğer görüşe göre ise doğum öncesi gelişen preeklampsi kronik intrauterin hipoksiye yol açarak PR riskini arttırmaktadır. Withagen ve ark. çalışmalarında preeklampsi ve PR gelişimi

arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (259). Bizim çalışmamızda maternal risk faktörlerinden anne yaşı, gestasyonel DM, maternal preeklampsi açısından, tedavi edilen grup ile edilmeyen grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sepsis ile PR arasında ilişki birçok çalışmada araştırılmış tartışmalı bir konudur. Sistemik enfeksiyonun gelişmekte olan retinal damar duvarlarında hasara, inflamatuvar sitokinler ve VEGF gibi anjiogenik maddelerin üretiminde artış ile şiddetli PR gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür. Seibhert ve ark. (136) 38 ayrı risk faktörünü değerlendirdikleri çalışmalarında sepsis'in PR gelişim sıklığını arttıran bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarda bakteriyel ve fungal etkenlerin neden olduğu sepsisler ile ilgili farklı sonuçlar bulunmuştur. Mittal ve ark.'nın (260) yaptığı bir çalışmada kandida sepsisinin ROP şiddetini ve lazer cerrahisi gereksinimini beş kat arttırdığı saptanmıştır. Tolsma ve ark. (261) neonatal bakteriyeminin özellikle çok küçük doğum haftalı bebeklerde ağır PR için risk faktörü olduğu göstermişler. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Küçükevcilioğlu ve ark. (262) sepsis'in hem PR gelişimi hem de tedavi gereksinimi açısından istatiksel anlamlı bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Satar ve ark.'nın çalışmalarında sepsis ve PR arasında anlamlı derecede ilişki olduğu bildirilmiştir (263). Gezer ve ark. da çalışmalarında sepsisin PR gelişimini anlamlı derecede arttırdığını bidirmişlerdir (250). Zengin ve ark. (264) sepsis ile PR gelişim sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit etmemişler fakat tedavi gereksinimi olan grupta sepsisin bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda bebeklerin % 73 'ünde klinik sepsis tanısı mevcuttu. Lazer grubunda bu oran % 77.1 olarak bulundu. İki grup arasında sepsis açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Prematüre bebeklere uygulanan oksijen destek tedavisinin PR gelişim riskini arttırdığı yıllardır bilinmektedir (265). Serbest oksijen radikallerinin PR etyopatogenezinde rol aldığı, antioksidan sistemi tam gelişmemiş preterm infantların retinasında sitotoksisiteye yol açtığı bildirilmiştir (266). PR gelişimini önlemek amacıyla infantlarda oksijen kısıtlanmasına gidilmesinin PR insidansını azalttığı, fakat diğer sistemik komorbiditeler nedeniyle hipoksik kalan infantlarda morbidite ve mortalite oranlarını arttırdığı görülmüştür (267). Kandaki oksijen saturasyonunu ölçen cihazların geliştirilmesi ile preterm infantlarda PR gelişimini engelleyecek ve mortalite ile morbidite oranlarını arttırmayacak SpO_2 düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır (268,269). Önceden yapılmış bazı çalışmalarda düşük oksijen saturasyonu ile takip edilen prematürelerin daha az ileri evre PR geliştirdiği gösterilmiştir (268,270,271). Eşik öncesi hastalığa sahip preterm infantlar üzerinde yapılan STOP-ROP (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity) çalışmasında %89 – %95 ve %96 – %99 hedef SpO_2 grupları karşılaştırılmış olup her iki grup

arasında eşik hastalığa ilerleme oranında anlamlı bir fark saptanmamış ve yüksek saturasyonda oksijen hedeflenen grupta daha fazla sistemik problem görüldüğü kaydedilmiştir (269). Ayrıca arteryal oksijen dalgalanmalarının, sürekli hiperoksiye göre daha zararlı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (93,272,273). Ancak PR riskini ve pulmoner problemleri azaltan, yenidoğan morbiditesi ve mortalitesini etkilemeyen en iyi oksijen saturasyonu değerleri hala belirlenebilmiş değildir. Fakat genel görüş SpO_2'nin %90'ının altında tutulmaması yönündedir (274).

Çalışmamızda hedef oksijen saturasyonunu belirlemeden ziyade, oksijen desteği uygulanma şeklini ve süresini incelemeyi amaçladık. Çalışmamız, her ayrı cihaz için ayrı ayrı sürelerin kaydedilmesi ve gruplar arasında karşılaştırılması açısından diğer çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Tedavi edilmeyen grupta uygulanan oksijen destek süreleri ortalaması İMV'de 2.66 ± 5.23 gün, nazal CPAP'da 13.13 ± 12.61 gün ve küvöz içinde 46.96 ± 22.56 gün olarak bulunmuş olup tedavi edilen grupta bu değerler sırasıyla 6.17 ± 9.39 gün, 17.62 ± 14.1 gün ve 47.77 ± 18.7 gündür.

2013 yılında Çin'de yayınlanmış bir çalışmada ise 10 günden uzun süren İMV uygulamasının tedavi edilen PR hastalarında daha çok olduğunu göstermişlerdir (275). Bassiouny ve arkadaşları da PR için risk tanımlaması yaptıkları çalışmalarında uzamış İMV süresinin PR gelişimi için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (276). 2009 yılında Brezilya'da yapılmış bir çalışmada ise hastalara İMV ve nazal CPAP uygulanıp uygulanmadığına bakılmış ve şiddetli PR vakaları ile hafif PR vakaları arasında fark bulunamadığı bildirilmiştir (277). Huang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, daha uzun süre oksijen desteği alan ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan olgularda PR sıklığının arttığı gösterilmiştir (278). Kim ve ark. çalışmalarında uzamış mekanik ventilatör tedavisinin PR sıklığını anlamlı derecede arttırdığını saptamışlardır (279). Kirsten ve ark.'nın çalışmasında mekanik ventilatöre bağlanmış olgularda ileri evre PR geliştiğini bildirmişlerdir (280). Sarıkabadayı ve ark.'nın çalışmasında mekanik ventilatöre bağlı kalmanın PR sıklığını arttırdığını bildirilmiştir (281).

Bizim çalışmamızda nazal CPAP ve küvöziçi O_2 tedavisi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İMV'nin ise tedavi gerektiren PR gelişimini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı görüldü ($P<0.001$). Mekanik ventilatör yüksek basınç altında oksijeni akciğerlere girmeye zorlar. Bu nedenle mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki artan PR' nin ve tedavi ihtiyacının sebebi yüksek oksijen basıncına uzamış maruziyet olabilir.

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan İMV süresi, lojistik regreyon analizine dahil edildi ancak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan bir başka risk faktörü de sürfaktan kullanımıdır. Sürfaktan kullanımının PR gelişimi üzerine etkisi tartışmalıdır. Pulmoner sistem ile ilgili risk faktörlerini azaltarak pozitif etkileri olabildiği gibi çok küçük bebeklerin dahi hayatta kalabilmesi sonucu artmış PR sıklığına neden olabilmektedir. Hussain ve ark. (4), Rowlands ve ark. (282) yaptıkları çalışmalarda surfaktanın PR sıklığını arttırmadığını bildirmişlerdir. Altunbaş ve ark. çalışmalarında sürfaktan tedavisi ile PR gelişme riskini belirleyemediklerini bildirmişlerdir (41). Repka ve ark. çalışmalarında sürfaktan tedavisi uygulanan bebeklerde PR gelişme riskinin azaldığını bildirmişlerdir (283). Bunun yanında Seibhert ve ark.(136) ile ülkemizde yapılan çalışmada Zengin ve ark. (264) surfaktan kullanımının PR gelişimi için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Termote ve ark. sürfaktan tedavisi ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir (284).

Biz çalışmamızda surfaktan kullanımının PR tedavi gereksinimi için etkisini değerlendirdik. Tek değişkenli analizde surfaktan kullanımı ile istatiksel anlamlı ilişki bulundu.($p=0.025$). Sürfaktan kullanımı ile artan PR tedavi ihtiyacının sebebi, sürfaktan kullanımı ile çok küçük bebeklerin yaşatılabiliyor olmasına bağlı olabilir. Sürfaktan kullanımı lojistik regresyon analizine dahil edildi, modelde anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı.

Risk faktörlerinden olan kan transfüzyonunun etkisine bakıldığında; Hammer ve ark. (129) yaptığı çalışmada bebeklere transfüze edilen yetişkin hemoglobinin, fetal hemoglobine oranla daha etkili oksijen taşıdığı, bunun da doku oksijenlenmesini beklenenin üzerinde arttırdığı gösterilmiştir. Inder ve arkadaşları (132) tarafından yapılan çalışmada çok düşük doğum ağırlığına sahip prematürelerde ilk yedi günde fazla eritrosit transfüzyonunun serum demiri ve transferin satürasyonunda artışa neden olarak gestasyonel yaş, postnatal steroid kullanımı ve oksijen tedavisinden bağımsız olarak PR riskini arttırdığını saptamışlardır. Englert ve ark.'nın çalışmasında kan transfüzyonu sayısının prematüre bebeklerde ileri evre PR gelişiminde etkili olduğu belirlenmiştir (16). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Küçükevcilioğlu ve ark. (262), Zengin ve ark. (264), Özbek ve ark. (42) kan transfüzyonu ile PR gelişim sıklığı arasında anlamlı ilişki bildirmişlerdir. Sönmez ve arkadaşları 199 prematüre bebeği inceledikleri çalışmalarında transfüzyon ile PR gelişimi arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Kan değişimi ve transfüzyonu sırasında kullanılan kanların erişkin tipi hemoglobin içermesi nedeniyle dokulara daha yüksek oranda oksijen gitmekte ve bu durum retinal damarlarda zedeleyici etki yaparak PR gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bizim çalışamızda tüm bebeklerin % 80 'inde kantransfüzyonu öyküsü mevcuttu. Lazer grubunda bu

oran %88.6 olarak bulundu. En düşük hemoglobin değerlerine bakıldığında lazer grubunda en düşük hemoglobin ortalaması 8.774 ± 2.2 gr/dl, kontrol grubunda 9.111 ± 1.981 olarak bulundu. Çalışmamızda en düşük hemoglobin değeri ve kan transfüzyonunun PR tedavi gereksinimi üzerine olan etkisini inceledik ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Bazı çalışmalar İVK'yı ciddi ve hafif evre PR gelişimi için risk faktörü olarak bildirmişlerdir (285,286). İntraventriküler kanama PR arasında, retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olması nedeni ile çok yakın bir ilişki mevcuttur. Kan akımı regülasyonundaki bozukluklar hem santral sinir sistemi hem de retinal dokunun zedelenmesine neden olmaktadır. 558 prematüre bebeğin dahil edildiği ülkemizde yapılmış bir çalışmada intraventriküler hemorajinin hem PR gelişim sıklığını istatiksel anlamlı şekilde arttırdığı hemde tedavi edilen hastalarda daha yüksek oranda birlikteliği gösterilmiştir (264). Küçükevcilioğlu ve ark. (262) intraventriküler hemorajiyi PR gelişim sıklığını arttırması açısından istatiksel olarak anlamlı, çoklu regresyon analizinde anlamsız bulmuşlar. Aynı çalışmada tedavi gereksinimi olan grupta ise intraventriküler hemorajinin hem tekli analizde hem de çoklu regresyon analizinde istatiksel olarak anlamlı şekilde riski arttırdığı tespit edilmiştir. Bunun yanında Kocabeyoğlu ve ark. (257), Özcan ve ark., (44), Özbek ve ark. (42) yaptıkları çalışmalarda intraventriküler hemoraji ile PR sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir.

Bizim çalışmamızda İVK ile tedavi gerektiren PR arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

PDA varlığının PR gelişimindeki etkisi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar dikkat çekmektedir. Todd ve ark. çalışmalarında PDA varlığı ile PR gelişimi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (287). Allegaert ve ark. çalışmalarında PDA saptanan olgularda PR şiddet ve sıklığının arttığını bildirmişlerdir (288). Satar ve ark. çalışmalarında PDA varlığı ile PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir (263). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Zengin ve ark. (264) PDA'yı bir risk faktörü olarak belirtirken, Özbek ve ark. (42) aynı ilişkiyi tesbit etmemişlerdir. Çalışmamızda tek değişkenli analizde PDA ile PR tedavi gereksinimi açısından istatistiksel anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulundu.

Tedavi edilen hasta grubunda NEK için bakıldığında tek değişkenli analizde istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Seibhert ve ark. (136) yaptıkları çalışmada NEK'in PR sıklığını azaltan bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Zengin ve ark. (264) ise NEK'in PR

gelişimi ve tedavi gereksinimi için risk teşkil ettiğini bildirmişlerdir. Düşük doğum ağırlığı ve doğum haftası dışındaki diğer tüm literatürde araştırılmış risk faktörlerine benzer şekilde NEK'in de PR ilişkisi tartışmalı bir konudur.

Tedavi edilen hasta grubunda apne açısından bakıldığında tek değişkenli analizde istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Satar ve ark.'nın yaptığı çalışmada apne atağı geçiren vakalarda PR gelişiminin daha fazla olduğu saptanmıştır (263). Acunaş ve ark. çalışmalarında canlandırma gerektiren apnenin PR gelişimini artırdığını saptamışlardır (289).

Hiperbilirübinemi ile PR gelişimi arasındaki ilişki net değildir. Milner ve ark.'nın çalışmasında hiperbilirübinemi ile PR gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir (290). Satar ve ark. çalışmalarında hiperbilirübinemi ve PR gelişen olgular arasında ilişki saptamamıştır (263). Altunbaş ve ark. ise çalışmalarında hiperbilirübinemi gelişen bebeklerde PR sıklığının arttığını bildirmişlerdir (41). Biz çalışmamızda hiperbilirubinemi, maksimum total bilirubin değeri ve fototerapi ile tedavi gerektiren PR ile arasındaki ilişkiyi inceledik ve her üç durum için de istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre de 1. Ve 5. Dk APGAR skorudur. Marinov ve ark. 132 preterm yenidoğanda yaptıkları çalışmada, 5. Dakikadaki Apgar skorunun altı veya daha düşük olmasının tedavi gerektiren ROP'a progresyon için anlamlı ve bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (135).

Bizim çalışmamızda tedavi edilen grupta 1. Dk APGAR skoru ortalaması 5.171 ± 1.22 (aralık: 3-7 ortanca 5), 5. Dk APGAR skoru ortalaması 7.171 ± 1.12 (aralık: 5-10 ortanca 7) olarak bulundu ve tedavi gereksinimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Hastanede yenidoğan yoğun bakımda yatış sürelerinin incelediğimizde lazer grubunda ortalama yatış süresi 81.05 ± 27.2 gün, kontrol grubunda 72.81 ± 23.29 gün olarak bulundu. Acunaş ve ark. çalışmalarında PR gelişen olguların hastanede yatış sürelerinin PR gelişmeyen olgulara göre daha uzun olduğunu bildirmişlerdir (289). Yine Yalaz ve ark. da PR gelişen ve gelişmeyen olguların hastanede yatış süreleri arasında anlamlı farklılıklar bildirmişlerdir (291). Bizim çalışmamızda yatış süresi ile tedavi edilen PR olguları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Biz çalışmamızda; ilk muayenedeki vaskülarizasyonun ulaştığı sınır, ilk muayenedeki plus hastalığı durumu, ilk ROP evresi, ilk ROP' un görüldüğü zon, ilk ROP geliştiğindeki plus hastalığı durumu gibi hastalığın kendisi ile ilgili parametreleri de karşılaştırıdık.

İlk muayenedeki vaskülarizasyon sınırları her iki göz için ayrı ayrı incelendiğinde lazer grubunda her iki gözde vaskülarizasyonun; dört bebekte (% 11.4) zon 1 de, üç bebekte (% 8.6) zon 2 posteriorda, 24 bebekte (%68.6) zon 2 merkezde, dört bebekte (%11.4) zon 2 anteriorda sonlandığı görüldü.

Kontrol grubunda sağ gözde vaskülarizasyonun; bir bebekte (%1.7) zon 1'de, üç bebekte (% 5) zon 2 posteriorda, 25 bebekte (% 41.7) zon 2 merkezde, 19 bebekte (%31.7) zon 2 anteriorda, 12 bebekte (% 20) zon 3' te sonlandığı bulundu.

Sol göz için bakıldığında vaskülarizasyonun; bir bebekte (%1.7) zon 1'de, dört bebekte (%6.7) zon 2 posteriorda, 25 bebekte (% 41.7) zon 2 merkezde, 18 bebekte (%30) zon 2 anteriorda, 12 bebekte (%20) zon 3' te sonlandığı görüldü.

İlk muayedeki vaskülarizasyon sınırı ile tedavi gerektiren PR gelişimi arasında tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı fark bulundu (P<0.001) ancak lojistik regresyon analizinde anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı.

Çalışmamızda Plus hastalığını iki zamanlı olarak inceledik. Birinci olarak ilk ROP muayenesindeki plus hastalığı durumunu ikinci olarak ROP hastalığı başlangıcındaki plus hastalığı durumunu karşılaştırdık.

İlk muayenedeki plus hastalığı durumu ile tedavi gerektiren PR arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

ROP başlangıcındaki plus hastalığını incelediğimizde tedavi edilen grupta beş bebekte (%14.3) her iki gözde pre-plus hastalığı, dört bebekte (% 11.4) her iki gözde plus hastalığı bulundu. Kontrol grubunda ise üç bebekte(% 5) her iki gözde pre-plus hastalığı bulundu.

ETROP çalışmasında PR gelişen 2320 bebekten 556 'sında (%24) plus hastalığı saptanmıştır (242).

Kötü prognoz göstergesi olan ROP geliştiği andaki plus hastalığı varlığı, tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve (P=0.003) lojistik regresyon analizinde tedavi gerektiren PR için anlamlı risk faktörü olarak bulundu. (P=0.039)

ROP başlangıç zonlarını ve evrelerini incelediğimizde her iki göz için değerlendirildiğinde, sağ gözde hastalığın üç bebekte (%8.6) zon 2 posteriorda, 22 bebekte (% 62.9) zon 2 merkezde, 10 bebekte (% 28.6) zon 2 anteriorda başladığı tespit edildi. Sol gözde üç bebekte (%8.6) zon 2 posteriorda, 23 bebekte (% 65.7) zon 2 merkezde, dokuz bebekte (%

25.7) zon 2 anteriorda başladığı tespit edildi. Lazer grubunda sağ gözde 18 bebekte (% 51.4) evre 1 ROP, 13 bebekte (% 37.1) evre 2 ROP, dört bebekte (%11.4) evre 3 ROP tespit edildi. Sol gözde 19 bebekte (%54.3) evre 1ROP, 12 bebekte (%34.3) evre 2 ROP, dört bebekte (% 11.4) evre 3 ROP tespit edildi.

Kontrol grubunda sağ gözde iki bebekte (%3.3) tutulum tespit edilmedi,16 bebekte (% 26.7) zon 2 merkezde, 23 bebekte (% 38.3) zon 2 anteriorda ,19 bebekte (% 31.7) zon 3'te başladığı tespit edildi. Sol gözde 16 bebekte (% 26.7) zon 2 merkezde, 23 bebekte (% 38.3) zon 2 anteriorda 21 bebekte (% 35) zon 3'te hastalığın başladığı tespit edildi. Kontrol grubunda sağ gözde iki bebekte (%3.3) tutulum tespit edilmedi, 42 bebekte (%70) evre 1 ROP, 16 bebekte (% 26.7) evre 2 ROP tespit edildi. Sol gözde 44 bebekte (%73.3) evre 1 ROP, 16 bebekte (%26.7) evre 2 ROP tespit edildi.

PR tanısı alan olguların evre düzeyleri birçok çalışmada farklı sonuçlar ile bildirilmiştir. Palmer ve ark. çalışmalarında PR gelişen olguların %25,2'sinin evre 1, %21,2'sinin evre 2, %18,3'ünün evre 3, %35,3'ünün evre 4 ve 5 hastalık olduğunu bildirmişlerdir (5). Ülkemizde ise Altunbaş ve ark. çalışmalarında %36 evre 1, %28 evre 2, %32 evre 3, %4 evre 4, Bozkurt ve ark. çalışmalarında %50 evre 1, %20 evre 2, %25 evre 3 ve %5 evre 4 hastalık olduğunu bildirmişlerdir (41,248).

ROP başlangıç zonu ve evresi ile tedavi gerektiren hastalık arasında tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı fark bulunmuş olup lojistik regresyon analizinde ROP başlangıç zonu tedavi gerektiren hastalık için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur.($P<0.001$)

Prematürite retinopatisinde lazer fotokoagülasyon (LFK) ile avasküler retinanın ablasyonu, güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemi olarak yerini almıştır ve dünya üzerinde standart tedavi yöntemidir.

Landers ve ark dokuz hastanın 15 gözüne laser tedavisi uygulamışlardır ve bu çalışmanın sonucunda iyi anatomik sonuca % 73 oranında ulaştıklarını bildirmişlerdir (292). McGregor ve ark. yaptıkları çalışmalarında ise 86 göze diod laser uygulamışlar ve %85' inde başarılı anatomik sonuçlar elde etmişlerdir (293). Kim ve ark.16 eşik evrede yaptıkları lazer fotokoagülasyon ile %86 gerileme sağlamışlardır (294). Ülkemizden Yaman ve ark. laser tedavisi ile %95.8 oranında başarılı sonuç elde etmişlerdir (295). Ankara Üniversitesi'nden Süren ve ark. komplikasyonsuz gerileme gösteren bebeklerin oranını %86.3 olarak bildirmişlerdir (296).

Biz de kliniğimizde ablatif tedavi gerektiren PR olgularında LFK tedavisini uygulamaktayız. LFK nın amacı avasküler retina ablasyonu yaparak VEGF seviyesini ve neovaskülarizasyonu azaltmaktır. Çalışmamızda LFK tedavisi uyguladığımız 35 bebeğin 70 gözü bulunmaktadır. Bu 35 hastanın 27'si(% 77.1) evre 3 PR ve plus hastalığına, sekizi ise (% 22.9) evre 2 PR ve plus hastalığına sahipti. LFK tedavisi uyguladığımız tüm hastaların retinaları rekole kaldı ve plus hastalıkları geriledi. Bu durum LFK tedavisinin ne kadar etkili olduğunu birkez daha göstermiştir.

LFK tedavisine bağlı olarak birtakım komplikasyonlar gelişebilmektedir. Fallaha ve ark., lazer sonrası komplikasyonları inceledikleri çalışmalarında, konfluen lazer tedavisi yaptıkları gözlerden %2.3'ünde kornea ödemi, %2.3'ünde ön segment iskemisi, %7.9'unda vitre içi kanama, %2.3'ünde arka sineşi, %4.49'unda katarakt ve %12'sinde ise makula ektopisi tespit etmişlerdir (297). Bizim LFK tedavisi uyguladığımız bebeklerin herhangi birinde komplikasyon gelişmemiştir

Sonuç olarak son yıllardaki yenilikler sonucunda, riskli prematürelerin sağkalım oranlarının artması ile kalıcı körlüğe neden olan PR sıklığında artış olmuştur. Bu nedenle PR risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekir. Çalışmamızda ROP gelişiminde etkisi olabilen risk faktörlerinin içinde lazer fotokoagülasyon tedavisi gereksinimi açısından en önemli risk faktörleri; çoğul gebelik, invazif mekanik ventilasyon süresi, sürfaktan tedavisi, ROP başlangıç zonları ve başlangıç evresi, ROP başlangıcındaki plus hastalığı varlığı olarak bulundu.

Prematüre bebeklerde risk faktörlerinin iyi bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması ve retina muayenelerinin zamanında yapılması prematüre retinopatisi gelişimine bağlı istenmeyen sonuçları önleyecektir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 95 PR li bebek alınmıştır. 35 bebek lazer fotokoagülasyon tedavisi ihtiyacı olan (%36.8) grubu oluşturmaktadır.

2. Tedavi edilen bebeklerin ortalama gestasyon yaşı 27.25 ± 2.26 hafta (aralık: 24-34 hafta, ortanca 27 hafta), ortalama doğum ağırlığı 966.8 ± 558 gram (aralık:485-3760 gram, ortanca 825 gram) olarak bulundu.

3. Doğum ağırlığı ile tedavi gereksinimi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

4. Tedavi edilen 35 bebeğin ilk muayenesinde sağ gözde 18 bebekte (% 51.4) evre 1 ROP, 13 bebekte (% 37.1) evre 2 ROP, dört bebekte (%11.4) evre 3 ROP tespit edildi. Sol gözde 19 bebekte (%54.3) evre 1 ROP, 12 bebekte (%34.3) evre 2 ROP, dört bebekte (% 11.4) evre 3 ROP tespit edildi.

5. ROP başlangıç evresi ile tedavi gereksinimi arasında istatistiksel anlamlı faklılık mevcuttu. (P=0.011)

6. Tedavi edilen bebeklerin ROP başlangıç zonları sağ gözde hastalığın üç bebekte (%8.6) zon 2 posteriorda, 22 bebekte (% 62.9) zon 2 merkezde, 10 bebekte (% 28.6) zon 2 anteriorda başladığı tespit edildi. Sol gözde üç bebekte (%8.6) zon 2 posteriorda, 23 bebekte (% 65.7) zon 2 merkezde, dokuz bebekte (% 25.7) zon 2 anteriorda başladığı tespit edildi.

7. ROP başlangıç zonu, tedavi gereksinimi açısından lojistik regresyon analizinde anlamlı risk faktörü olarak bulundu. (P<0.001)

8. PR tedavi gereksiniminin cinsiyete göre değişmediği görüldü.

9. Maternal risk faktörleri (anne yaşı, preeklampsi, gestasyonel DM) ile tedavi gereksinimi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

10. Tedavi edilen 35 bebeğin 12 ‘sinde (% 34.3) çoğul gebelik öyküsü mevcuttu. Lojistik rekresyon analizinde çoğul gebelik tedavi gereksinimi açısından anlamlı risk faktörü olarak bulundu. (P=0.039)

11. PR tedavi gereksiniminin doğum şekline göre değişmediği görüldü.

12. Sepsis ile tedavi gereksinimi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

13. Oksijen destek tedavi şekillerinden nazal CPAP ve küvöziçi O_2 desteği ile PR tedavi gereksiniminin değişmediği görüldü.

14. Oksijen destek tedavi şekillerinden olan mekanik ventilatör tedavisi ile PR tedavi gereksinimi arasınnda istatistiksel anlamlı fark bulundu. (P<0.001). Buna göre üç günden fazla mekanik ventilatör desteğinin tedavi gereksinimini arttırdığı görüldü.

15. Tedavi edilen grupta ortalama yatış süresi 81.05 ± 27.2 gün (aralık: 15-161 gün ortanca 84 gün) olarak bulundu. Yatış süresinin PR tedavi gereksinimini değiştirmediği görüldü.

16. Tedavi edilen 35 bebeğin tümüne sürfaktan tedavisi uygulanmıştı. Sürfaktan tedavisinin PR tedavi gereksinimini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı görüldü. (P=0.025)

17. Tedavi edilen grupta en düşük hemoglobin ortalaması 8.774 ± 2.2 gr/dl (aralık: 6.2-17 gr/dl ortanca 8.2 gr/dl) olarak bulundu. Tedavi edilen 35 bebeğin 31'ine (%88.6) kan transfüzyonu uygulandığı bulundu. En düşük hemoglobin değerinin ve kan transfüzyonunun PR tedavi gereksinimini değiştirmediği görüldü.

18. Tedavi edilen grupta maksimum total bilirubin ortalaması 6.663 ± 1.87 mg/dl (aralık:1.53-11.6 mg/dl, ortanca 6.3 mg/dl) olarak bulundu. Tedavi edilen 35 bebeğin 27 'sine (% 77.1) fototerapi uygulandığı bulundu. Maksimum total bilirubin değerinin ve fototerapinin PR tedavi gereksinimini değiştirmediği görüldü.

19. PDA, NEK, İVK ve apne'nin PR tedavi gereksinimini değiştirmediği görüldü.

20. Tedavi edilen grupta 1. Ve 5. Dk APGAR skoru ortalamaları sırasıyla 5.171 ± 1.22 (aralık: 3-7 ortanca 5), 7.171 ± 1.12 (aralık: 5-10 ortanca 7) olarak bulundu. APGAR skorunun PR tedavi gereksinimini değiştirmediği görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near- term) bebeks: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatrics 2006;118(3):1207-14.

2. Jandeck C, Foerster MH. Clinical Course and Treatment. In: Joussen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ, eds. Retinal Vascular Diseases, 1st ed. New York: Springer Berlin Heidelberg, 2007;403

3. Özcan PY, Çıtırık M.[Current Classification, Screening, examination met- hods and treatment in Retinopathy of prematurity]. Ret-Vit 2016;24(4):271- 279.

4. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematu- rity, 1989-1997. Pediatrics.1999;104(3):e26.

5. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology.1991;98(11):1628-40.

6. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Pediatrics.2005;115(4):990-6.

7. Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2005;90(3):F240-4.

8. Todd DA, Wright A, Smith J, Group N. Severe retinopathy of prematurity in infants <30 weeks' gestation in New South Wales and the Australian Capital Territory from 1992 to 2002. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2007;92(4):F251-4.

9. Sears J, Capone A. Chapter 19-Vascular Diseases-Retinopathy of Prematurity. Ed:Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Mosby, pp. 8.19.1-8.19.7, London, UK, 1999.

10. Chan-Ling T, McLeod DS, Hughes S, et al. Astrocyte-endothelial cell relationships during human retinal vascular development. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:2020–32.

11. McLeod DS, Hasegawa T, Prow T, et al. The initial fetal human retinal vasculature develops by vasculogenesis. Dev Dyn 2006;235:3336–47.

12. Hartnett ME. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity. Ophthalmology. 2015;122(1):200-210.

13. Smith LE, Hard AL, Hellström A. The biology of retinopathy of Prema- turity: How Knowledge of Pathogenesis Guides Treatment. Clin Perinatol 2013;40(2):201-214.

14. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020--the right to sight. Bull World Health Organ. 2001;79(3):227-232.

15. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. Cr- yotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmol. 1993;100(2):230-73.

16. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2001;21(1):6.

17. Harrell SN, Brandon DH. Retinopathy of prematurity: the disease pro- cess, classifications, screening, treatment, and outcomes. Neonatal Netw 2007;26(6):371-8.

18. Terry TL. Retrolental fibroplasia. J Pediatr. Dec 1946;29(6):770-773.

19. Patz A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. Trans Am J Ophthalmol Soc. 1953;34:1249

20. Owens WC , Owens EU. Retrolental fibroplasia in prematüre infants. Am J Ophthalmol. 1949;32:1-29

21. Heath P. Pathology of retinopathy of prematurity ,RLF . Am J Ophthalmol . 1953;35:1249

22. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, Group GR. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. BMC Pregnancy Childbirth.2010;10 Suppl 1:S1.

23. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet.2012;379(9832):2151-61.

24. Hellstrom A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet.2013;382(9902):1445-57.

25. Mc Namara JA, Tasman WS. Retinopathy of prematurity. Ophtalmology Clinics of North America.1990;3:413-27.

26. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. AMA Arch Ophthalmol.1956;56(4):481-543.

27. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. J Am Med Assoc.1954;155(3):223-6.

28. Avery ME. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. J Pediatr.1960;57:553-9.

29. McDonald AD. Cerebral Palsy in Children of Very Low Birth Weight. Arch Dis Child.1963;38:579-88.

30. Hunter DG, Mukai S. Retinopathy of prematurity: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Int Ophthalmol Clin.1992;32(1):163-84.

31. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1984;102: 1130-1134.

32. Muñoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. Br J Ophthalmol 2002; 86: 498-504.

33. Kocur I, Kuchynka P, Rodni S, Baráková D, Schwartz EC. Causes of severe visual impairment and blindness in children attending schools for the visually handicapped in the Czech Republic. Br J Ophthalmol 2001; 85:1149-1152.

34. Riise R. Nordic registers of visually impaired children. Scand J Soc Med.1993;21(2):66-8.

35. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, Bryson CQ, Lemons JA, Schreiner RL. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. Arch Ophthalmol.1983;101(11):1686-8.

36. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 1/2-year outcome--structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Co-operative Group. Arch Ophthalmol.1993;111(3):339-44.

37. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) rando- mized trial. Trans Am Ophthalmol Soc.2004;102:233-48; discussion 48-50.

38. Bas AY, Koc E, Dilmen U, Group ROPNS. Incidence and severity of retinopat- hy of prematurity in Turkey. Br J Ophthalmol.2015;99(10):1311-4.

39. Kavuncuoğlu S, Akar S, Yeşinel S, Kesikminare M, Yetik H, Altuncu E, Aldemir E. Riskli prematürelerde 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji 8. Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri Kongre Kitabı (Ed. Öztürk M A, Bayat M.) 2005; 321.)

40. Akman I, Demirel U, Yenice Ö, İlerisoy H, Kazokoğlu H, Özek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. Eur J Ophthalmol. 2010;20:931-7.

41. Altunbaş H, Kır N, Ovalı T, Dağoğlu T.Prematüre Retinopatisi: Klinik Seyir ve Risk Faktörleri.Turk J Ophthalmol 2002; 32: 286-290.

42. Özbek E, Genel F, Atlıhan F, Güngör İ, Malatyalı R, Menteş J, Berk T. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2011; 1(1):7-12.

43. Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkılıç K, Çetin N. Prematüre retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. Erciyes Tıp Dergisi 2005;27:104-109. .

44. Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H, Bavbek T, Toker E, Özek E. Prematüre Retinopatisi Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri ve Tarama Sonuçları. Ret-Vit 2006;14:127-132.

45. Sönmez K, Özcan P, İlhan B, Altıntaş A. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Bebeklerde Prematüre Retinopatisi Sıklığı, Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri ve Tedavi Sonuçları. Ret-Vit 2011;19:225-230.

46. Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, Baş A, Demirel N, Türkbay D. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012; 55: 125-131.

47. Ozcan PY, Con R, Celik HT. Türkiye'de Güneydoğu Anadolu Bölgesi Şanlıurfa İlinde Prematüre Retinopatisi Görülme Sıklığı, Risk Faktörleri ve Tedavi Sonuçları. Turkiye Klinikleri J Med Sci.2015;35(4):240-7.

48. Hanedar A, Göncü T, Adıbelli FM, Çakmak A, Oğuz H. Prematüre Retinopatisi Tarama ve Tedavi Sonuçları. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.2015;12(2):274-80.

49. Demir S, Yucel OE, Niyaz L, Karakus G, Ariturk N. Incidence of retinopathy of prematurity in the middle Black Sea region of Turkey over a 10-year period. J AAPOS.2015;19(1):12-5.

50. Austeng D, Kallen KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmstrom GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. Arch Ophthalmol.2009;127(10):1315-9.

51. Markestad T, Kaaresen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. Pediatrics.2005;115(5):1289-98.

52. Rekha S, Battu RR. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. Indian Pediatr.1996;33(12):999-1003.

53. Larsson E, Holmstrom G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. Br J Ophthalmol.2002;86(12):1399-402.

54. Al-Amro SA, Al-Kharfi TM, Thabit AA, Al-Mofada SM. Retinopathy of prematurity at a University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. Saudi Med J.2003;24(7):720-4.

55. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. J Pediatr Ophthalmol Strabismus.2003;40(4):208-12.

56. Martin Begue N, Perapoch Lopez J.[Retinopathy of prematurity: incidence, severity and outcome]. An Pediatr (Barc).2003;58(2):156-61.

57. Gotz-Wieckowska A, Rydlewska-Fojut M, Siwiec-Proscinska J, Sierzputowska M, Gadzinowski J.[Incidence and the progression of the acute-phase of the retinopathy of prematurity in infants hospitalized in Neonatology Department of University of Medical Sciences in Poznan]. Klin Oczna.2004;106(3 Suppl):498-9.

58. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. Ann Acad Med Singapore.2005;34(2):169-78.

59. Good WV. Screening for retinopathy of prematurity: no ophthalmologist required? Br J Ophthalmol.2000;84(2):127-8.

60. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. Eye (Lond).2009;23(1):25-30.

61. Binkhathlan AA, Almahmoud LA, Saleh MJ, Srungeri S. Retinopathy of pre- maturity in Saudi Arabia: incidence, risk factors, and the applicability of current screening criteria. Br J Ophthalmol.2008;92(2):167-9.

62. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41(5):1217–28.

63. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. Br J Op- hthalmol. 1954; 38(7):397–432.

64. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. N Engl J Med. 2012;367(26):2515-2526.

65. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis 2007;102:133-40.

66. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity Growth Horm IGF Res 2004;14:140-4.

67. Madan A, Penn JS. Animal models of oxygen-induced retinopathy. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. 2003; 8:d1030–43.

68. Gupta MP, Chan RVP, Anzures R, Ostmo S, Jonas K, et al. Practice patterns in retinopathy of prematurity treatment for disease milder than recommended by guidelines. Am J ophthalmol 2016;163:1-10.

69. Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. Angiogenesis 2008;11(2):109–119.

70. Guzy RD, Schumacker PT. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. Exp Physiol 2006;91:807-19.

71. Beauchamp MH, Sennlaub F, Speranza G, et al. Redox depen- dent effects of nitric oxide on microvascular integrity inoxygen- induced retinopathy. Free Radic Biol Med 2004;37:1885-94.

72. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, D'Amore PA. Oxygen-induced retinopathy in the Mouse. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1994;35: 101-111.

73. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. Proc. Natl. Acad. Sci. 1995;92:905–909.

74. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1996;114:1219–1228.

75. Budd S, Byfield G, Martiniuk D, Geisen P, Hartnett ME. Reduction in endothelial tip cell filopodia corresponds to reduced intravitreous but not intraretinal vascularization in a model of ROP. Exp Eye Res. 2009; 89(5):718–27.

76. Geisen P, Peterson LJ, Martiniuk D, Uppal A, Saito Y, Hartnett ME. Neutralizing antibody to VEGF reduces intravitreous neovascularization and does not interfere with vascularization of avascular retina in a rat model of retinopathy of prematurity. Mol Vis. 2008;14(11):345–57.

77. Hartnett ME. Studies on the pathogenesis of avascular retina and neovascularization into the vitreous in peripheral severe retinopathy of prematurity (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc 2010;108:96–119.

78. Liu CH, Wang Z, Sun Y, Chen J. Animal models of ocular angiogenesis: from development to pathologies. FASEB J 2107;31:000-000.

79. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. Mol Vis[serial online] 2004;10:512–20.

80. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. Surv Ophthalmol. 2017 ;62(3):257-276.

81. Hartnett ME, Capone A Jr. Advances in diagnosis, clinical care, research, and treatment in retinopathy of prematurity. Eye Brain. 2016;8:27-29.

82. Hartnett ME, Martiniuk D, Byfield G, Geisen P, Zeng G, Bautch VL. Neutralizing VEGF decreases tortuosity and alters endothelial cell division orientation in arterioles and veins in a rat model of ROP: relevance to plus disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(7):3107–14.

83. Powell-Braxton L, Hollingshead P, Warburton C, et al. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. Genes Dev. 1993; 7(12B):2609–2617.

84. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. Endocr Rev. 2002;23(6):824–854.

85. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF- survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(10):5804–5808.

86. Stahl A, Chen J, Sapieha P, Seaward MR, Krah NM, Dennison RJ, et al. Postnatal weight gain modifies severity and functional outcome of oxygen-induced proliferative retinopathy. Am J Pathol. 2010; 177(6):2715–23.

87. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. Science. 1997;276(5319):1706– 1709.

88. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. Nat Med. 1999; 5 (12):1390–5.

89. Lofqvist C, Chen J, Connor KM, Smith AC, Aderman CM, Liu N, et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104(25):10589–94

90. Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, et al. Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. Ophthalmology 1987;94:630–638. .

91. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. N Engl J Med 1992;326:1050–1054. .

92. Penn JS, Tolman BL, Lowery LA. Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993;34(3):576-85.

93. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. J Perinatol. 2004;24(2):82-7.

94. Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? Pediatrics 2003; 111: 339–345.

95. Vanderveen DK , Mansfield TA ,Eicvenhald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of rethinopathy of prematurity. J AAPOS 2006;10:445-448 .

96. Akkoyun İ, Oto S, Yılmaz G et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. J AAPOS 2006; 10: 449-453. .

97. Arroe M, Peitersen B. Retinopathy of prematurity: review of a seven-year period in a Danish neonatal intensive care unit. Acta Paediatr. 1994; 83: 501-505.

98. Yaman A, Berk AT, Kaynak S. Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörlerin gelişimi. MN Oftalmol 2005; 12: 45-48.

99. Woo SJ, Park KH, Ahn J, Oh KJ, Lee SY, Jeong EH, et al. A co-twin study of the relative effect of birth weight and gestational age on retinopathy of prematurity. Eye (Lond). 2011;25(11):1478-83

100. Zenaida Soriano R, Sharef Waadallah A-M, Flordeliz B, Cheryl M, Anuradha G, Sanaa A-Z, et al. Retinopathy of prematurity: Revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. Oman Journal of Ophthalmology. 2017(1):26.

101. Gebesce A, Uslu H, Keles E, Yldrm A, Gürler B, Yazgan H, et al. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. Turkish Journal of Medical Sciences. 2016;46(2):315-20.

102. Pappa P, Sudha V, Ferzana M. RETINOPATHY OF PREMATURITY- A CLINICAL STUDY. Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare, Vol 4, Iss 4, Pp 191-200 (2017). 2017(4):191.

103. Thomas K, Shah PS, Canning R, Harrison A, Lee SK, Dow KE. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. Journal Of Neonatal-Perinatal Medicine. 2015;8(3):207-14.

104. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, Rasmussen S, Bangsgaard R, Fledelius HC, et al. Neonatal Risk Factors for Treatment-Demanding Retinopathy of Prematurity: A Danish National Study. Ophthalmology. 2016;123(4):796-803.

105. Wang ZH, Gao PF, Bai H, Li YY. Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity. Int J Ophthalmol. 2015;8(6):1207-10.

106. Owen LA, Morrison MA, Hoffman RO, Yoder BA, DeAngelis MM. Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. PLoS One. 2017;12(2):1-14.

107. Arima M, Tsukamoto S, Fujiwara K, Murayama M, Fujikawa K, Sonoda KH. Late-onset Circulatory Collapse and Continuous Positive Airway Pressure are Useful Predictors of Treatment-requiring Retinopathy of Prematurity: A 9-year Retrospective Analysis. Sci Rep. 2017;7(1):3904.

108. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R, Chandra P, Agarwal R, et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. Indian journal of pediatrics. 2011;78(7):812-6.

109. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Yip S, Cheng E, et al. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity From 2 Neonatal Intensive Care Units in a Hong Kong Chinese Population. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2016;5(3):185-91.

110. Wolforth LM, Loo SW, Sood SL. Retinopathy of Prematurity and Ethnicity in Hawai'i: A Retrospective Study (1996 - 2006) of Medical Records from Kapi'olani Medical Center for Women and Children. Hawaii J Med Public Health. 2016;75(3):68-72.

111. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Yip S, Cheng E, Liu CC, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in multiple gestations: a Chinese population study. Medicine (Baltimore). 2015;94(18):1-6.

112. Perez-Munuzuri A, Couce-Pico ML, Bana-Souto A, Lopez-Suarez O, Iglesias-Deus A, Blanco-Teijeiro J, et al. Preclinical screening for retinopathy of prematurity risk using IGF1 levels at 3 weeks post-partum. PLoS One. 2014;9(2):1-7.

113. Sathar A, A S, Girijadevi PS, L.B J, S SK, Pillai RK. Original article: Risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India. Clinical Epidemiology and Global Health. 2017:1-6

114. Port AD, Chan RV, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(10):1669-77.

115. Inês C, Catarina P, Mafalda M, Sofia A-L, Cristina S, Graça P, et al. Retinopathy of prematurity: results from 10 years in a single neonatal intensive care unit. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. 2017(1):1-8.

116. Zamorano Jimenez CA, Salgado Valladares M, Velasquez Valassi B.[Risk factors associated to retinopathy of prematurity]. Gac Med Mex. 2012;148(1):19-25.

117. Kucukevcilioglu M, Mutlu FM, Sarici SU. Ocular morbidities of premature children with mild or no retinopathy of prematurity. Turk J Pediatr. 2015;57(2):129-35.

118. Mitsiakos G, Papageorgiou A. Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. Hippokratia. 2016;20(2):121-6.

119. Ortega-Molina JM, Anaya-Alaminos R, Uberos-Fernandez J, Solans-Perez de Larraya A, Chaves-Samaniego MJ, Salgado-Miranda A, et al. Genetic and Environmental Influences on Retinopathy of Prematurity. Mediators Inflamm. 2015;2015:1-7.

120. Kavurt S, Ozcan B, Aydemir O, Bas AY, Demirel N. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. Indian Pediatr. 2014;51(10):804-6.

121. Waheeb S, Alshehri K. Incidence of retinopathy of prematurity at two tertiary centers in Jeddah, Saudi Arabia. Saudi J Ophthalmol. 2016;30(2):109- 12.

122. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. BMC Pediatr. 2013;13:78.

123. Hadi AM, Hamdy IS. Correlation between risk factors during the neonatal period and appearance of retinopathy of prematurity in preterm infants in neonatal intensive care units in Alexandria, Egypt. Clin Ophthalmol. 2013;7:831-7.

124. Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. J Chin Med Assoc 2003;66:662-8. .

125. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2002;39:157-65. .

126. Hwang JH, Lee EH, Kim EA. Retinopathy of Prematurity among Very- Low-Birth-Weight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors. J Korean Med Sci. 2015;30:88-94.

127. Yum SK, Moon CJ, Youn YA, Lee JH, Kim SY, Sung IK. Expanded criteria for retinopathy of prematurity screening in moderately preterm infants: Single-center pilot study. Pediatr Int. 2016;58(11):1158-62.

128. Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. Eye (Lond). 2017;31(10):1451-1455.

129. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, et al. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 1986;102:1–6. .

130. Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta A. Risk factors of threshold retinopathy of prematurity. Indian Pediatr. 2004;41(7):665-71. .

131. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. JAAPOS 2000;4:343-7. .

132. Inder TE, Clement RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. J Pediatr 1997;131:541-4. .

133. Abrishami M, Maemori GA, Boskabadi H, Yaeghobi Z, Mafi-Nejad S, Abrishami M. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in mashhad, northeast iran. Iran Red Crescent Med J. 2013;15(3):229-33.

134. Lee JH, Hornik CP, Testoni D, Laughon MM, Cotten CM, Maldonado RS, et al. Insulin, Hyperglycemia, and Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low-Birth-Weight Infants. Am J Perinatol. 2016;33(4):393-400.

135. Marinov VG, Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Krasteva MB. The 5-minute Apgar Score as a Prognostic Factor for Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. Folia Med (Plovdiv). 2017;59(1):78-83.

136. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. Ophthalmologica 2000;214(2):131–135. .

137. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, Nadas AS.Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. Pediatrics. 1985;76(3):339-44. .

138. Zayed M, Uppal A, Hartnett ME. New-Onset Maternal Gestational Hypertension and Risk of Retinopathy of Prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 May 12. [Epub ahead of print] PMID: 20463319. .

139. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. J Pediatr 2003; 142: 656-661.

140. Finer NN, Schindler RF, Grant G, Hill GB, Peters K. Effect of intramuscular vitamin E on frequency and severity of retrolental fibroplasia. A controlled trial. Lancet. 1982; 1: 1087- 1091. .

141. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Postnatal corticosteroids and risk of retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2016;20(4):348-52.

142. Hakeem AH, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of prematurity: a study of prevalence and risk factors. Middle East African journal of ophthalmology. 2012;19(3):289-94.

143. Ludwig CA, Greven MA, Moshfeghi DM. Predictors of treatment-warranted retinopathy of prematurity in the SUNDROP cohort: influence of photographic features. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017:1-12.

144. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. J aapos. 2006;10(3):253-61

145. Ying GS, Quinn GE, Wade KC, Repka MX, Baumritter A, Daniel E, et al. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. JAMA Ophthalmol. 2015;133(3):304-11.

146. Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM, Pakalnis AV, Tung B, Hardy RJ, et al. Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol. 1997;115(5):604-8.

147. Csak K, Szabo V, Szabo A, Vannay A. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. Front Biosci. 2006;11:908-20.

148. Mohamed S, Schaa K, Cooper ME, Ahrens E, Alvarado A, Colaizy T, et al. Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. Pediatr Res. 2009;65(2):193-7.

149. Flitcroft DI, Nolan L, O'Connor J, Lanigan B, O'Keefe M. Comparison of Retinopathy of Prematurity (ROP) in mono– and dizygotic twins: Evidence for genetic and intrauterine environmental factors in ROP aetiology. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2004;45(13):4020-.

150. 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

151. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Chu BC, Yuen CY. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. Int Ophthalmol. 2015;35(3):365-73.

152. Tunay ZO, Ozdemir O, Acar DE, Oztuna D, Uras N. Maternal Diabetes as an Independent Risk Factor for Retinopathy of Prematurity in Infants With Birth Weight of 1500 g or More. Am J Ophthalmol. 2016;168:201-6.

153. Dai AI, Demiryürek S, Aksoy SN, Perk P, Saygili O, Güngör K. Maternal iron deficiency anemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. Pediatric Neurology. 2015;53(2):146-50.

154. Alizadeh Y, Zarkesh M, Moghadam RS, Esfandiarpour B, Behboudi H, Karambin MM, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in North of Iran. Journal of Ophthalmic & Vision Research. 2015;10(4):424-8.

155. Classıfıcatıon of retrolental fibroplasia. Am J Ophthalmol. Oct 1953;36(10):1333-1335.

156. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. Jul 1987;105(7):906- 912.

157. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. Jul 2005;123(7):991-999.

158. Sanghi G, Dogra MR, Dogra M, Katoch D, Gupta A. A hybrid form of retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol. Apr 2012;96(4):519-522.

159. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol. Apr 1988;106(4):471-479.

160. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for

retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. Dec 2003;121(12):1684-1694.

161. Rezai KA, Eliott D, Ferrone PJ, Kim RW Near confluent laser photocoagulation for thetreatment of threshold retinopathy of prematurity. ArchOphthalmol.2005;123:621-6.

162. Palmer EA, Phelps DL, Spencer R, Lutty GA. Retinopathy of Prematurity. Ed: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, The Retina 4th Edition Volume 2 pp. 1447-1474, Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2006. .

163. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 1995;119:175-80.

164. 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;119:873–877.

165. White JE, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapyfor threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1997;34:83–87.

166. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. Am J Ophthalmol. 2013;155:159–64.

167. Siatkowski RM, Good WV, Summers CG, Quinn GE, Tung B.Clinical characteristics of children with severe visual impairment but favorable retinal structural outcomes from the EarlyTreatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. JAPOOS 2013;17:129–134.

168. BEAT-ROP; Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ROP; N Engl J Med 2011;364:603–615.

169. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics 2013;131:189–195.

170. Renolds ND. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011;364:677–678.

171. Vander Veen DK, Melia M, Yang MB, Hutchinson AK, Wilson LB, Lambert SR. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Primary Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology.2017;124:619-633.

172. Vinekar A, Trese MT, Capone A Jr; Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity (PHOTO-ROP) Cooperative Group. Evolution of retinal detachment in posterior retinopathy of prematurity: impact on treatment approach. Am J Ophthalmol 2008;145(3):548-55.

173. Maguire AM, Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. Arch Ophthalmol 1992;110(2):284-6.

174. Capone A Jr, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. Ophthalmology 2001;108(11):2068-70.

175. Capone A Jr, Trese MT, Hartnett ME. Treatment of stage 4 and 5 retinopathy of prematurity. In Pediatric retina. Ed Hartnett ME, Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia. 2014 pp:597-603.

176. Erol N, Gürsoy H, Sahin A, Basmak H. Intravitreal bevacizumab following laser therapy for severe retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2010;47 online:e1-4.

177. Repka MX, Palmer EA. Involution of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2000;118:645-9.

178. Smith BT, Tasman WS. Retınopathy Of Prematurıty: Late Complıcatıons In The Baby Boomer Generatıon (1946–1964). Trans Am Ophthalmol Soc 2005;103:225-236.

179. Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. Br J Ophthalmol 2000;84:138-143.

180. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Wallace DK, Hardy RJ, Tung B et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Progression of myopia and high myopia in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study: findings at 4 to 6 years of age. J AAPOS. 2013;17(2):124-128.

181. Kaiser RS, Trese MT, Williams GA, Cox MS Jr. Adult retinopathy of prematurity: outcomes of rhegmatogenous retinal detachments and retinal tears. Ophthalmology 2001;108:1647-1653.

182. 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(5):449-452.

183. Baker PS, Tasman W. Myopia in Adults with Retinopathy of Prematurity. Am J Ophthalmol 2008;145:1090-1094.

184. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, Buckley E, Flynn JT, Palmer EA. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1992;99.

185. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, et al. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: findings to 3 years of age. Ophthalmology. 2009;116:332-9.

186. Fledelius HC. Prematurity and the eye. Ophthalmic 10-year follow-up of children of low and normal birth weight. Acta Ophthalmol Suppl 1976;128:3–245.

187. Kushner BJ. The sequelae of regressed retinopathy of prematurity. In: Silverman WA, Flynn JT (eds) Retinopathy of prematurity. Boston: Blackwell, 1985.

188. Cats BP, Tan KE. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of longterm (6–10 years) ophthalmological morbidity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1989;26:271–275.

189. Page JM, Schneeweiss S,Whyte HE, Harvey P. Ocular sequelae in premature infants. Pediatrics 1993;92:787–790.

190. Snir M, Nissenkorn I, Sherf I et al. Visual acuity, strabismus, and amblyopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. Ann Ophthalmol 1988;20:256–258.

191. Gallo JE, Holmström G, Kugelberg U, et al. Regressed retinopathy of prematurity and its sequelae in children aged 5–10 years. Br J Ophthalmol 1991;75:527–531.

192. Alfieri MC,Magli A, Chiosi E, De CG.The Annette von Droste-Hulshoff syndrome. Pseudostrabismus due to macular ectopia in retinopathy of prematurity. Ophthalmic Paediatr Genet 1988;9:13–16.

193. Fledelius HC. Pre-termdelivery and subsequent ocular development. A 7–10 year follow-up of children screened 1982–1984 for ROP. 4) Oculometric and other metric considerations. Acta Ophthalmol Scand 1996:74:301–305

194. Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. Br Ophthalmol 1999;83:143–150.

195. Larsson EK, Rydberg AC, Holmstrom GE (2005) A population-based study on the visual outcome in 10-year-old preterm and full-term children. Arch Ophthalmol 123:825–832.

196. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Moseley M, Fielder AR. Visual function in low birthweight children. Br J Ophthalmol. 2004 Sep;88(9):1149-53.

197. Spencer R. Long-term visual outcomes in extremely low-birth-weight children (an American Ophthalmological Society thesis).Trans Am Ophthalmol Soc. 2006;104:493-516.

198. Isenberg SJ. Macular development in the premature infant. Am J Ophthalmol 1986;101:74–80.

199. Michael AJ, Pesin SR, Katz LJ, et al. Management of late onset angle-closure glaucoma associated with retinopathy of prematurity.Ophthalmology 1991;98:1093-8.

200. Kwitko ML. Secondary glaucoma in infancy and childhood. In:Glaucoma in Infants and Children. New York: Appleton- Century-Croft 1973.

201. Kushner BJ. Ciliary block glaucoma in retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1982;100:1978–1079.

202. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome -structure and function. Arch Ophthalmol 1990;108:1408-1416.

203. Tufail A, Singh AJ, Haynes RJ, Dodd CR, McLeod D, Charteris DG. Late Onset Vitreoretinal Complications of Regressed Retinopathy of Prematurity. Br J Ophthalmol. 2004;88(2):243-246.

204. Cryotheraphy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotheraphy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Arch Ophthalmol. 2001;119(8):1110-1118.

205. Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. Am J Ophtalmol. 1969;68:578-94.

206. Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. Eye (Lond). 2015;29(1):1-14.

207. Karth P, Kim Bryan, Shapiro M. Differential Diagnosis and Atypical ROP. Azad R ed; In Textbook Retinopathy of Prematurity, Wolters Kluwer Health (India); 2011.

208. Miyakubo H, Hashimoto K, Miyakubo S. Retinal vascular pattern in familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1984; 91: 1524-30.

209. Sızmaz S, Yonekawa Y, T Trese. Familial Exudative Vitreoretinopathy. Turk J Ophthalmol. 2015;45(4):164-8.

210. Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2011;118:2070-5.

211. Reese AB. Persistent hyperplastic primary vitreous. Am J Ophthalmol. 1955;40(3):317-31.

212. Goldberg MF. Persistent fetal vasculature (PFV): an integrated interpretation of signs and symptoms associated with persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV). LIV Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol. 1997;124(5):587-626

213. Hu A, Pei X, Ding X, Li J, Li Y,LiuF,LiZ,et al. Combined Persistent Fetal Vasculature: A Classification Based on High-Resolution B-Mode Ultrasound and Color Doppler Imaging. Ophthalmology. 2016;123(1):19-25.

214. Spitznas M, Koch F, Pohl S. Ultrastructural pathology of anterior persistent hyperplastic primary vitreous. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1990;228:487-96.

215. Shastry BS. Persistent hyperplastic primary vitreous: congenital malformation of the eye. Clin Exp Ophthalmol. 2009;37(9):884-90.

216. Berger W. Molecular dissection of Norrie disease. Acta Anat (Basel) 1998;162:95-100.

217. Norrie G. Causes of blindness in children. Acta Ophthalmol. 1927;5:357-86.

218. Walsh MK, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Early vitrectomy effective for Norrie disease. Arch Ophthalmol. 2010;128(4):456-60.

219. Sudha D, Ganapathy A, Mohan P, Mannan AU, Krishna S, Neriyanuri S, et al. Clinical and genetic analysis of Indian patients with NDP-related retinopathies. Int Ophthalmol. 2017[Epub ahead of print]

220. Smith SE, Mullen TE, Graham D, Sims KB, Rehm HL. Norrie disease: extraocular clinical manifestations in 56 patients. Am J Med Genet A. 2012;158A(8):1909- 17.

221. Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia Pigmenti: A Comprehensive Review and Update. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2015;46(6):650-7

222. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. Acta Ophthalmol Scand. 2000;78(3):348-53.

223. Huang SY, Chen LJ, Chiu SC. A 7-year-old female child of incontinentia pigmenti presenting with vitreous hemorrhage. Indian J Ophthalmol. 2017;65(6):533-5.

224. Chen CJ, Han IC, Goldberg MF. Variable expression of retinopathy in a pedigree of patients with incontinentia pigmenti. Retina. 2015;35(12):2627-32.

225. Gong Y, Vikkula M, Boon L, Liu J, Beighton P, Ramesar R, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. Am J Hum Genet. 1996;59(1):146-51

226. Huang W, Li Q, Amiry-Moghaddam M, Hokama M, Sardi SH, Nagao M, et al. Critical Endothelial Regulation by LRP5 during Retinal Vascular Development. PLoS One. 2016;11(3):e0152833.

227. Streeten EA, Ramirez S, Eliades M, Jaimungal S, Chandrasekaran S, Kathleen R, et al. Fractures on bisphosphonates in osteoporosis pseudoglioma syndrome (OPPG): pQCT shows poor bone density and structure. Bone. 2015;77:17-23.

228. Amerıcan Academy Of Pedıatrıcs Sectıon On OphthalMology, Et Al. Screening Examination Of Premature İnfants For Retinopathy Of Prematurity. Pediatrics, 2013, 131(1): 189-195.

229. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. Early Hum Dev. 2008;84(2):71-4.

230. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi - 2016.

231. Başmak H, Niyaz L, Sahin A, Erol N, Gürsoy HH. Retinopathy of prematurity: screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. Eur J Ophthalmol. 2009;20(4):752-5.

232. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. Early Hum Dev 2008;84(2):83-8.

233. Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. Neoreviews 2008; 9: e520.

234. Strauss RG. Anemia of prematurity: pathophysiology and treatment. Blood Rev 2010; 24: 221-225.

235. Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA: Differential diagnosis and management of anemia in the newborn, Pediatr Clin North Am 51:1087–1107, 2004.

236. Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. Pediatrics 2003;111(4):914.

237. European Medicines Agency (EMA), Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis 2010

238. Quiram PA, Capone A. Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. Curr Opin Ophthalmol. 2007;18(3):228-34

239. Gilbert, C, Rahi, J, Eckstein, M, O'Sullivan, J, Foster, A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. Lancet 1997; 350(9070):12-14.

240. Quinn GE. Retinopathy of prematurity. In: Taeusch HW, Ballard RA eds. Avery's Diseases of the Newborn Pennsylvania: WB Saunders, 1998:1329-1342

241. Darlow B.A.:Incidence of retinopathy of prematurity in New Zeland Arc. Dis.Child 1988;63:1083-1087

242. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics 2005; 116: 15-23

243. Clark D.I, O'Brien C, Weindling A.M, Saeed M. Initial experience of screening for retinopathy of prematurity Arch Dis Child 1992;67:1223-36.

244. Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish country. Epidemiological experience over 20 years. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:38-41

245. Varughese S, Jain S, Gupta N, Singh S, Tyagi V, Puliyel J.M. Magnitude of the problem of retinopathy of prematurity. Experience in a large maternity unit with a medium size level-3 nursery. Indian J Ophthalmol 2001; 49(3):187-188.

246. Fortes Filho JB, Barros CK, da Costa MC, Procianoy RS. Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil. J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):209–216.

247. Özcan A,Soylu M, Demircan N, Satar M,Narlı N :Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1997; 27:290-294

248. Bozkurt N, Anveriazer M, Öğüt MS, Kazakoğlu H, Bavbek T, Özek E, Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve takip sonuçları. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1997;29:149-156

249. Gültan E, Kutluk S, Önder F, Arsan S, Kural G.Prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. Ret-Vit 1996;3:619-24.

250. Gezer A, Sezen F, Şerifoğlu I, Karaçorlu M : Management of retinopahy of prematurity with cryotherapy. Eur J Ophthalmol 1999;9:49-52

251. Esen E, Erdem E, Yar K, Demircan N, Soylu M. Prematüre Retinopatisi Tarama Sonuçlarımız: İdeal Tarama Programı Nasıl Olmalı? Turkish Journal of Ophthalmology/Turk Oftalmoloji Dergisi, 2014; 44:42-46.

252. Basmak, H., Niyaz, L., Sahin, A., Erol, N., Gürsoy, H.H. Retinopathy of prematurity: screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. Eur J Ophthalmol 2010 Feb 5; Epub ahead of print.

253. Hutchinson, A.K., O'Neil, J.W., Morgan, E.N., Cervenak, M.A., Saunders, R.A. Retinopathy of prematurity in infants with birth weights greater than 1250 grams. J AAPOS 2003; 7(3):190-194.

254. Smith, J., Spurrier, N., Goggin, M. Retinopathy of prematurity in a south Australian neonatal intensive care unit. Aust N Z J Ophthalmol 1995; 23:49-54.

255. Nodgaard, H., Andreasen, H., Hansen, H., Sorensen, H.T. Risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP) in northern Jutland, Denmark 1990-1993. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74:306-310.

256. Riazi-Esfahani, M. AY., Karkhaneh, R., et al.(2008). Retinopathy of Prematurity: Single versus Multiple-Birth Pregnancies. J Ophthalmic Vis Res.;3:47-51.

257. Kocabeyoğlu, S., Kadayıfçılar, S., Eldem, B., (2011). Prematüre retinopatisinde klinik seyir, tedavinin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerininbelirlenmesi. Türk Oftalmoloji Dergisi;41:128-132.

258. Kopylov, U., Sirota, L., Linder, N., (2002). Retinopathy of prematurity risk factors Harefuah ;141:1066-1069

259. Withagen MI. Neonatal outcameof temporizing treatment in early-onset preeclampsia. Eur J Obstet Gnecol Reprod Biol 2001;94:211-5

260. Mittal, M., Dhanireddy, R., Higgins, R.D., Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. Pediatrics;101:654-657.

261. Tolsma, K.W., Elizabeth, N., Minghua, L.C., et al. (2011). Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity. The ELGAN study. JAMA Ophthalmology;129:1555-1563.

262. Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı US, et al.(2013). Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. Turk J Pediatr; 55: 467-474.

263. Satar M, Narlı N, Soylu M, Özcan A. Prematüre retinopatisi ve risk faktörleri. ÇÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1998;23:29-34.

264. Zengin, N., Özer, E.A., Zengin, M.Ö., Türe, G., Sütçüoğlu, S., Talay, E., (2014). Prematüre retinopatisi sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi;57:87-96.

265. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States—1979. Pediatrics 1981;67:924–926.

266. Hardy P, Beauchamp M, Sennlaub F, Gobeil F Jr, Tremblay L, Mwaikambo B, et al. New insights into the retinal circulation: inflammatory lipid mediators in ischemic retinopathy. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005; 72: 301–325.

267. Hatfield EM. Blindness in infants and young children. Sight Sav Rev 1972;42:69–89.

268. Sun SC. Relation of target SpO2 levels and clinical outcome in ELBW infants on supplemental oxygen. Pediatr Res 2002; 51: 350A.

269. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial I: primary outcomes. Pediatrics 2000; 105: 295–310.

270. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F106–110.

271. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010;362(21):1959–1969.

272. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, et al. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. J Pediatr 2010; 157: 69–73.

273. Coleman RJ, Beharry KD, Brock RS, Abad-Santos P, Abad-Santos M, Modanlou HD. Eff ects of brief, clustered versus dispersed hypoxic episodes on systemic and ocular growth factors in a rat model of oxygen-induced retinopathy. Pediatr Res 2008; 64: 50.

274. Askie LM. Optimal oxygen saturations in preterm infants: A moving target. Curr Opin Pediatr 2013;25:188-192.

275. Ju RH, Zhang JQ, Ke XY, Lu Xh, Liang LF, Wang WJ. Spontaneous regression of retinopathy of prematurity: incidence and predictive factors. Int J Ophthalmol 2013;6(4):475-480.

276. Bassiouny MR. Risk factors associated with retinopathy of prematurity: a study from Oman. J Trop Pediatr 1996;42:355-358.

277. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009; 247: 831–836.

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

279. Kim T, Sohn J, Pi S, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. Paediatr Perinat Epidemiol 2004;18:130-34.

280. Kirsten GF, Van Zyl JI, Le Grange M, et al. The outcome at 12 months of very-lowbirthweight infants ventilated at Tygerberg Hospital. S Afr Med J 1995;85:649–54

281. Sarıkabadayı YU, Aydemir O, Tunay ZO, Aydemir C, Tok L, Oğuz Ş, S. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: Frequency and risk factor. Ophthalmic Epidemiology 2011;18:269-74.

282. Rowlands, E., Ionides, A.C., Chinn, S., Mackinnon, H., Davey, C.C., (2001). Reduced incidence of retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol.;85:933-935.

283. Repka M.X, Hudak M.L, Parsa C.F, Tielsch J.M. Calf lung surfactant extract prophlaxis and retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1992;99:531-536

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

285. Liu, P., Fang, P.C., Huang, C.B., Kou, H.D., Chung, M.Y., Yang, Y.H. et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in prematüre infants weighing less than 1600 gram. Am J Perinatol 2005; 22:115-120.

286. Watts, P., Adams, G.G., Thomas, R.M., Bunce, C. Intraventrıcular hemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 2000; 84:596-599.

287. Todd DA, Kennedy J, Roberts S at al. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks gestation at birth. Aust N Z J Ophtalmol 1994;22(1):19-23

288. Allegaert K, Coen K, Devlieger H. On behalf of the Epibel Study Group Threshold retinopathy at threshold of viability. The Epibel Extended Report. Br J Ophtalmol 2004; 88:239-42.

289. Acunaş B, Esgin H, Vatansever Ü, Altıay S, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999;42:493-500.

290. Milner JD, Aly HZ, Ward LB, El-Mohandes A. Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in vry low birthweight infants. J Perinatol 2003; 23: 208-211

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

292. Landers MB, Toth CA, Semple HC, et al.: Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser fotocoagulation. Arch Ophthalmol. 1992; 110:44-47.

293. Mc Gregor ML, Wherley AJ, Fellows RR, et al.: A comparison of cryotherapy versus diode laser retinopexy in 100 consecutive infants treated for threshold retinopathy of prematurity. JAAPOS. 1998; 2:360-364.

294. Kim JE, Lee AC.: Demographic Changes and Response to Laser Treatment in Threshold Retinopathy of Prematurity: 10-Year Experience. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009;2:1-5.

295. Yaman A, Çetin E, Berk AT, Kaynak S. Prematür Retinopatisinde Tedavi Sonuçlarımız. Ret -Vit 2004; 1 12 : :122-125.

296. Süren E, Batıoğlu F, Özmert E, Atasay B, Atilla H. Prematüre Retinopatisinde Lazer Fotokoagülasyon ve/ veya Krioterapi Sonuçları ve Risk Faktörleri ile İlişkisi. Ret-Vit 2010;18:29-33.

297. Fallaha N, Lynn MJ, Aaberg TM Jr, et al. Clinical outcome of confluent laser photoablation for retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2002;6:81-5