HEMOGLOBİN, ALBÜMİN, LENFOSİT VE TROMBOSİT (HALP) SKORU İLE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Ali Said YER

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK

Yüksek Lisans Tezi - 2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

HEMOGLOBİN, ALBÜMİN, LENFOSİT VE TROMBOSİT (HALP) SKORU İLE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Ali Said YER

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK

ERZURUM

2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

HEMOGLOBİN, ALBÜMİN, LENFOSİT VE TROMBOSİT (HALP) SKORU İLE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Ali Said YER

Tez Savunma Tarihi : 27.08.2025

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK
(Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Konca ALTINKAYNAK
(Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doc. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN
(Atatürk Üniversitesi)

Onay
Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM – 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **I**
TEŞEKKÜR ..... **III**
ÖZET ..... **IV**
ABSTRACT ..... **V**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VII**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VIII**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **IX**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Prematüre Retinopatisi 4
2.1.1. Tanım 4
2.1.2. Tarihçe 5
2.1.3. Epidemiyoloji 6
2.1.3.1. Küresel Görülme Sıklığı 6
2.1.3.2. Ülke Bazlı Veriler ve ROP Prevalansı 7
2.1.3.3. Türkiye'de ROP Durumu 7
2.1.3.4. ROP'un Zaman İçinde Değişimi 8
2.1.4. Patofizyoloji 8
2.1.4.1. Faz I: Hiperoksik Baskılanma Dönemi 8
2.1.4.2. Faz II: Hipoksik Proliferasyon Dönemi 9
2.1.4.3. Ara Mekanizmalar ve Düzenleyici Faktörler 9
2.1.4.4. Patofizyoloji ile Tedavi Yaklaşımı Arasındaki İlişki 10
2.1.5. ROP Gelişimini Etkileyen Faktörler 10
2.1.5.1. Prenatal Risk Faktörleri 11
2.1.5.2. Postnatal Risk Faktörleri 12
2.1.5.3. Çevresel ve Sistemik Faktörler 15
2.1.6. ROP'un Klinik Bulguları ve Tanı Kriterleri 16
2.1.6.1. Klinik Bulgular 16
2.1.6.2. Tanı Yöntemleri 17
2.1.7. ROP'un Evreleme Sistemi 17
2.1.7.1. ICROP Sınıflaması 17
2.1.7.2. Zon ve Evre Kavramı 18
2.1.7.3. Plus Hastalığı ve Agresif ROP (A-ROP) 19

2.1.8. ROP Tedavi Yöntemleri 21
2.1.8.1. Lazer Fotokoagülasyon 21
2.1.8.2. Anti-VEGF Tedaviler 22
2.1.8.3. Cerrahi Müdahaleler 22
2.1.8.4. Tedaviye Yanıt Takibi ve Rekürrens 23
2.1.9. ROP Tarama Protokolleri ve Güncel Yaklaşımlar 23
2.1.9.1. Tarama Kriterleri 23
2.1.9.2. Ulusal ve Uluslararası Tarama Kriterleri 24
2.1.9.3. Pandemi Sonrası Tarama Değişiklikler 25
2.1.9.4. Yapay Zeka Destekli Sistemler 25
2.1.10. ROP'un Uzun Dönem Sonuçları ve Komplikasyonları 26
2.1.10.1. Görme Kaybı ve Fonksiyonel Sequelae 26
2.1.10.2. Refraksiyon Kusurları 27
2.1.10.3. Retina Dekolmanı, Glokom, Ambliyopi 27
2.1.11. ROP ile İlişkili Biyobelirteçler 28
2.1.11.1. İnflamatuvar Belirteçler 28
2.1.11.2. Oksidatif Stres Belirteçleri 28
2.1.11.3. Anjiyojenik Faktörler 28
2.2. HALP Skoru 29
2.2.1. HALP Skorunun Klinik Uygulamaları 29
3. MATERYAL VE METOT 31
3.1. Çalışmanın Dizaynı 31
3.2. Etik Onam, Çalışma Zamanı ve Yeri 31
3.3. Hasta Grupları 31
3.4. Laboratuvar Değerleri: 32
3.5. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 33
3.6. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 34
3.7. İstatistiksel Analiz 35
4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA 67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 78
KAYNAKLAR 80
EKLER 95
EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu 95
EK-2. Etik Kurul Onay Formu 96

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin her aşamasında özveriyle yanımda olan, akademik rehberliğini büyük bir titizlik ve içtenlikle yürüten, bilimsel yaklaşımıyla sürecin verimli ilerlemesini sağlayan çok kıymetli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle akademik gelişimime değerli katkılar sunan, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı kıymetli hocam Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, derslerine katılma fırsatı bulduğum, akademik birikimleriyle bana ilham veren değerli hocalarım Prof. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK, Doç. Dr. Esra LALOĞLU ve Doç. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN'a, araştırmamda veri toplama sürecine destek veren, çalışmamın gerçekleşmesini mümkün kılan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ ve Doç. Dr. Mustafa KARA'ya, çalışmamın en önemli aşamalarından biri olan araştırma verilerinin temininde bilgi, zaman ve emeğini esirgemeden destek olan; katkılarıyla bu tezin tamamlanmasında çok değerli bir rol üstlenen Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Büşra ÇALIŞKAN'a, tüm bu akademik sürecin yanı sıra, koşulsuz sevgileri, sabırları ve fedakârlıklarıyla her zaman yanımda olan sevgili anneme, değerli eşime ve hayatıma anlam katan sevgili kızım ile oğluma; minnet ve şükran duygularımla teşekkür ederim.

Ali Said YER

ÖZET

Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Trombosit (HALP) Skoru ile Prematüre Retinopatisi (ROP) Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç: Prematüre retinopatisi (ROP) gelişiminde ve hastalığın evrelerinde HALP (Hemoglobin, Albümin, Lenfosit, Platelet) skorunun ve çeşitli klinik değişkenlerin rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada 160 prematüre bebek incelendi; olgular ROP gelişen (n=76) ve gelişmeyen (n=84) gruplara ayrıldı. HALP skorları doğumda (HALP-1) ve 34–36. haftalar arasında (HALP-2) hesaplandı. HALP-2 için ROC analizi yapılarak Youden indeksiyle 34.8 eşik belirlendi ve bu eşiğe göre düşük/yüksek risk grupları oluşturuldu. HALP-1 ile HALP-2 farkını yansıtan HALP-FARK değişkeni değerlendirildi; ayrıca sayısal ve kategorik klinik değişkenlerin ROP ile ilişkisi analiz edildi.

Bulgular: HALP-2 skoru ROP gelişen grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$); ROC analizinde güçlü ayırt edicilik saptandı (AUC=0.882). 34.8 eşiğinde düşük HALP-2, ROP riskini yaklaşık 13.6 kat artırdı (OR=13.65; $p<0.001$). HALP-FARK da anlamlıydı ($p=0.001$). Entübasyon, PDA, sürfaktan tedavisi ve transfüzyon ROP ile ilişkili bulundu; düşük hemoglobin, albümin ve trombosit düzeyleri ROP ile negatif, yüksek lenfosit yüzdesi ise pozitif yönde ilişkiliydi.

Sonuç: HALP skoru ve bazı klinik değişkenler, ROP gelişimi ve evresel şiddetin öngörüsünde anlamlı belirteçlerdir. Özellikle HALP-2, yüksek ayırt edici performans göstermekte ve 34.8 eşiği üzerinden yapılan risk tabakalaştırması, prematüre bebeklerde erken dönemde riskli olguların saptanmasına ve ROP'un önlenmesine yönelik tarama ile müdahale stratejilerine katkı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, HALP skoru, lojistik regresyon, prematüre retinopatisi, ROC analizi

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score and Retinopathy of Prematurity (ROP)

Aim: This study aimed to investigate the role of the HALP (Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, Platelet) score and various clinical variables in the development and staging of retinopathy of prematurity (ROP).

Materials and Methods: In this retrospective study, 160 preterm infants were evaluated and divided into two groups: those who developed ROP (n = 76) and those who did not (n = 84). HALP scores were calculated at birth (HALP-1) and between 34–36 gestational weeks (HALP-2). Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed for HALP-2, and a cutoff value of 34.8 was determined using the Youden index to classify infants into low- and high-risk groups. The HALP-FARK variable, reflecting the difference between HALP-1 and HALP-2, was also assessed. Furthermore, the relationships between ROP and various numerical and categorical clinical variables were analyzed.

Results: The HALP-2 score was significantly lower in the ROP group ($p < 0.001$) and demonstrated strong discriminatory power in ROC analysis (AUC = 0.882). At the cutoff of 34.8, a low HALP-2 score increased the risk of ROP by approximately 13.6 times (OR = 13.65; $p < 0.001$). HALP-FARK was also statistically significant ($p = 0.001$). Endotracheal intubation, patent ductus arteriosus (PDA), surfactant therapy, and blood transfusion were associated with ROP. Lower hemoglobin, albumin, and platelet levels were negatively associated with ROP, while higher lymphocyte percentage showed a positive association.

Conclusion: The HALP score and certain clinical variables are significant predictors of both the development and the severity of ROP. In particular, HALP-2 demonstrated high discriminatory performance, and risk stratification based on the 34.8 cutoff may contribute to the early identification of high-risk infants, thereby informing screening and intervention strategies aimed at preventing ROP in preterm populations.

Keywords: Biomarker, HALP score, logistic regression, retinopathy of prematurity, ROC analysis

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAO : Amerikan oftalmoloji akademisi

AAP : Amerikan pediatri akademisi

AI : Yapay zekâ (Artificial ıntelligence)

ALB : Albümin

AP-ROP : Agresif posterior prematüre retinopatisi

AUC : Eğri altındaki alan (Area under the curve)

BEAT-ROP : Bevacizumab ile prematüre retinopatisi tedavisi çalışması

BPD : Bronkopulmoner displazi

COVID-19 : Koronavirüs hastalığı 2019

CPAP : Sürekli pozitif havayolu basıncı

CRP : C-reaktif protein

DeepROP : Prematüre retinopatisi tespiti için derin öğrenme sistemi

GPx : Glutatyon peroksidaz

HALP : Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit skoru

HALP-1 : Doğumda ölçülen HALP skorunun kısaltması

HALP-2 : 34–36. haftalar arası HALP skorunun kısaltması

HALP-2 RİSK : HALP-2 skoruna göre belirlenmiş risk sınıflaması

HALP-FARK : HALP-1 ve HALP-2 skorları arasındaki fark

HB : Hemoglobin

HIF-1α : Hipoksiye duyarlı faktör-1 alfa

ICROP : Uluslararası prematüre retinopatisi sınıflaması

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IL-6 : İnterlökin-6

IUGR : Rahim içi büyüme geriliği (Intrauterine growth restriction)

IVH : İntraventriküler kanama

i-ROP : Prematüre retinopatisinde görüntüleme ve bilişim

i-ROP DL : i-ROP derin öğrenme sistemi (Deep learning)

LYM : Lenfosit

MDA : Malondialdehit

MV : Mekanik ventilasyon türü

NEK : Nekrotizan enterokolit

NLR : Nötrofil/lenfosit oranı

PDA : Patent duktus arteriozus

PLR : Trombosit/lenfosit oranı

PLT : Trombosit

PPV : Pars plana vitrektomi

RDS : Respiratuvar distres sendromu

RLF : Retrolental fibroplazi

ROP : Prematüre retinopatisi

ROP-Negatif : ROP gelişmeyen grup (ROP-Yok)

ROP-Pozitif : ROP gelişen grup (ROP-Var)

ROP-Reg : Spontan gerileyen ROP

ROP-Tx : Tedavi gerektiren ROP

SIRS : Sistemik inflamatuar yanıt sendromu

SOD : Süperoksit dismutaz

TNF-α : Tümör nekroz faktörü alfa

TR-ROP : Türkiye prematüre retinopatisi çalışması

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

WHO : Dünya sağlık örgütü (World health organization)

WINROP : Ağırlık, insülin benzeri büyüme faktörü I ve ROP

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 2.1. RetCam fundus görüntülerinde ROP evre 1, 2, 3 ve 4A görünümleri.....19

Şekil 2.2. RetCam fundus görüntülerinde ROP'un ileri evre ve özel formları.....20

Şekil 2.3. RetCam fundus ile eşik, Tip 1 ve Tip 2 ROP olguları ile lazer tedavisi sonrası.....21

Şekil 4.1. HALP-1 skorunun ROP pozitifliğine ait ROC eğrisi (AUC = 0.552).....51

Şekil 4.2. HALP-FARK skorunun ROP pozitifliğine ait ROC eğrisi (AUC = 0.646).....52

Şekil 4.3. HALP-2 skorunun ROP pozitifliğine ait ROC eğrisi (AUC = 0.882).....53

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 4.1. Cinsiyetin ROP pozitifliği ve evrelerine göre dağılımı.....38

Tablo 4.2. Nominal klinik değişkenlerin ROP pozitifliği ile ilişkisi.....40

Tablo 4.3. Mekanik ventilasyon türü ile ROP pozitifliği arasındaki ilişki 41

Tablo 4.4. Nominal klinik değişkenler ile ROP evreleri arasındaki ilişki.....44

Tablo 4.5. Mekanik ventilasyon türü ile ROP evreleri arasındaki ilişki 45

Tablo 4.6. ROP pozitifliğine göre sürekli değişken karşılaştırılması.....46

Tablo 4.7. ROP evrelerine göre sürekli değişken karşılaştırılması.....48

Tablo 4.8. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizi.....50

Tablo 4.9. HALP-1 skorunun ROC analizi sonucu.....51

Tablo 4.10. HALP-FARK skorunun ROC analizi sonucu.....52

Tablo 4.11. HALP-2 skorunun ROC analizi sonucu.....53

Tablo 4.12. HALP-2 RİSK değişkenine göre ROP pozitifliği dağılımı.....54

Tablo 4.13. ROP pozitifliği ile HALP-2 RİSK lojistik regresyon analizi 55

Tablo 4.14. ROP evresi ile HALP-2 RİSK çoklu lojistik regresyon analizi.....56

Tablo 4.15. ROP pozitifliği ve sürekli değişken binary lojistik regresyon analizi.....58

Tablo 4.16. ROP pozitifliği ve nominal değişken binary lojistik regresyon analizi.....60

Tablo 4.17. ROP evreleri ve sürekli değişken çoklu lojistik regresyon analizi.....62

Tablo 4.18. ROP evreleri ve nominal değişken çoklu lojistik regresyon analizi.....63

Tablo 4.19. ROP pozitifliği ile laboratuvar parametreleri korelasyon analizi.....65

Tablo 4.20. ROP evreleri ile laboratuvar parametreleri korelasyon analizi..... 66

1. GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP), düşük doğum ağırlıklı ve prematüre doğan bebeklerde görülen, tedavi edilmediğinde kalıcı görme kaybına yol açabilen ciddi bir vaskülo-proliferatif retina hastalığıdır. Prematüre doğumlar sonucunda retina vaskülarizasyonu tamamlanmadan dünyaya gelen bebeklerde, dış ortamda maruz kalınan hiperoksik ortam, retinal damar gelişimini kesintiye uğratır ve anormal damar oluşumlarını tetikler (Hartnett, 2010; Hellström ve ark., 2013; Fu ve ark., 2022).

Bu patolojik süreç, neovaskülarizasyon, fibro-vasküler proliferasyon ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Fierson ve ark., 2018).

ROP, halen neonatal yoğun bakım ünitesinde izlenen bebekler arasında önlenebilir körlüğün en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (Quinn ve ark., 2018).

ROP'un oluşumunda pek çok risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte, prematüritenin derecesi ve doğum ağırlığı temel belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır. Ancak günümüzde, yalnızca gestasyonel yaş ve ağırlığın yeterli bir risk belirteci olmadığı, birçok sistemik klinik durumun ve biyokimyasal değişikliğin de hastalığın patogenezine katkıda bulunduğu anlaşılmıştır (Hellström ve ark., 2013).

Bu bağlamda, yenidoğan dönemindeki inflamasyon, hipoksi, oksidatif stres, enfeksiyon, kan transfüzyonları, Mekanik ventilasyon türü, postnatal steroid kullanımı gibi birçok faktörün retinal vaskülogenez sürecini etkilediği bilinmektedir. Bu durum, daha bütüncül bir yaklaşımı zorunlu kılmakta, yalnızca klinik verilerin değil, aynı zamanda biyobelirteçlerin de değerlendirilmesini gerektirmektedir (Tian ve ark., 2023).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, sistemik inflamasyon ve hematolojik durumun, ROP gelişimiyle olan ilişkisini ortaya koymaya yönelik olarak çeşitli biyobelirteçlerin kullanımını gündeme getirmiştir. Bu bağlamda, hemoglobin, albümin, lenfosit ve

trombosit gibi parametrelerin kombinasyonuyla oluşturulan HALP skoru, ilk kez solid tümörlerde prognoz göstergesi olarak önerilmiş, daha sonra farklı alanlarda inflamatuvar belirteç olarak da kullanılmaya başlanmıştır (Peng ve ark., 2020).

HALP skoru; sistemik inflamasyon, beslenme durumu, immün yanıt ve hematolojik fonksiyonları birleştiren bir indeks olarak erişkin popülasyonda çeşitli hastalıklarda prognostik belirteç olarak kullanılmıştır (Zheng ve ark., 2023).

Neonatal dönemde ise yeni araştırmalarda, örneğin hipoksik-iskemik ensefalopatisi gibi durumlarda, erken dönemde risk sınıflandırması için potansiyel taşıdığı gösterilmiştir (Toptan ve ark., 2024).

ROP ile HALP skoru arasındaki ilişkiyi ele alan çalışmalar oldukça sınırlı olmakla birlikte, bu parametrenin retinanın vasküler gelişimini etkileyebilecek hematolojik ve biyokimyasal faktörleri içerdiği göz önünde bulundurulduğunda, prematüre bebeklerde ROP riskini öngörmede önemli bir yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Retinal dokunun oksijenlenmeye hassasiyeti, hipoksiye yanıt olarak neovaskülarizasyon gelişimi ve bu sürecin inflamatuvar mekanizmalarla etkileşimi, HALP skorunda yer alan parametrelerin fizyopatolojik önemini daha da artırmaktadır (Wu ve ark., 2023).

Ayrıca, neonatal dönem boyunca HALP skorunun farklı zamanlarda değerlendirilmesi (örn. doğumda ölçülen ve 34–36. haftalar arası gibi) ROP'un evresel ilerleyişini daha iyi tahmin etmeye olanak sağlayabilir. Bu bağlamda, zaman içinde HALP skorundaki değişimin değerlendirilmesi, yalnızca hastalığın varlığını değil, aynı zamanda ciddiyetini ve müdahale gereksinimini de öngörebilecek dinamik bir yaklaşım sunabilir.

Bu doğrultuda ROC analizi ile kesim noktalarının belirlenmesi, lojistik regresyon modelleriyle ilişkili klinik değişkenlerin analiz edilmesi ve çoklu regresyon yaklaşımları, HALP skorunun ROP üzerindeki öngörü gücünü değerlendirmede etkili istatistiksel yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır (Zhao ve ark., 2021).

Bunların yanında, günümüzde ROP'un önlenmesi ve erken tanısı için sadece klinik bulgular değil, dijital teknolojiler ve yapay zeka destekli görüntüleme sistemleri de kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle i-ROP gibi algoritmalar, hastalığın evresini ve tedavi gerekliliğini daha hassas değerlendirme imkânı sunmaktadır (Brown ve ark., 2018).

Ancak bu sistemlerin klinik karar süreçlerinde kullanılabilmesi için biyobelirteçlerle kombine edilmesi, daha güçlü öngörü modellerinin oluşturulmasına olanak tanıyabilir. Böylece erken tanı, zamanında müdahale ve körlük gibi geri dönüşü olmayan komplikasyonların önlenmesi açısından önemli bir adım atılmış olur.

Bu çalışmada, HALP skorunun farklı zaman noktalarında (doğum ve 34–36. hafta) değerlendirilerek ROP pozitifliği ve evreleri ile ilişkisi istatistiksel olarak incelenmiş; ayrıca HALP skoru dışında doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, BPD, PDA, sepsis, mekanik ventilasyon türü, surfaktan tedavisi, transfüzyon ve glisemik durum gibi klinik faktörlerin de etkisi araştırılmıştır.

Bu yönüyle çalışma, ROP riskini daha hassas belirlemeye yönelik bütüncül bir model sunmayı hedeflemektedir. Elde edilen bulguların, prematüre bebeklerde tarama protokollerinin optimize edilmesine, riskli olguların erken dönemde belirlenmesine ve önleyici stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüre Retinopatisi

2.1.1. Tanım

Prematüre Retinopatisi (ROP), prematüre doğan bebeklerde retina damarlarının tam olarak gelişememesi sonucu ortaya çıkan, anormal damar proliferasyonu ile karakterize, potansiyel olarak kalıcı görme kaybına neden olabilen vitreoretinal bir hastalıktır (Hartnett & Penn, 2012).

Retina damarlarının fizyolojik gelişimi fetüsün yaklaşık 16. gebelik haftasında başlar ve normal şartlarda term gebelikte, yani 40. haftada tamamlanır (Pierce ve ark., 1996).

Ancak prematüre doğum, bu süreci kesintiye uğratarak retina damarlarının immatür ve eksik kalmasına yol açar. Bunun sonucunda oluşan avasküler retina alanları, postnatal dönemde hipoksik uyarıya maruz kalarak anormal neovaskülarizasyon süreçlerini tetikler.

ROP, klinik olarak genellikle iki evrede incelenir. İlk evrede, doğum sonrası maruz kalınan hiperoksi nedeniyle retina damar gelişimi baskılanır (VEGF ve IGF-1 düzeyleri azalır). İkinci evrede ise hipoksiye yanıt olarak bu faktörlerde artış meydana gelir ve bu durum patolojik damar oluşumunu başlatır. Bu patolojik süreç, fibro-vasküler proliferasyonlar ve ileri evrelerde retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (Hellström ve ark., 2013).

ROP, sadece neonatal bir göz hastalığı olmanın ötesinde, yenidoğan yoğun bakım kalitesini ve sistemik neonatal sağlığı yansıtan önemli bir sağlık göstergesidir (Zin & Gole, 2013). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, önlenebilir körlük nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır.

2.1.2. Tarihçe

Prematüre retinopatisi (ROP) ilk kez 1942 yılında Terry tarafından tanımlanmış ve başlangıçta "retrolental fibroplazi (RLF)" adıyla adlandırılmıştır. Bu terim, lens arkasında oluşan fibröz dokuların neden olduğu opasiteyi ve körlüğü tanımlamak için kullanılmıştır (Terry, 1942). 1950'li yıllarda oksijen tedavisinin yaygınlaşmasıyla birlikte, özellikle yüksek konsantrasyonda oksijen verilen prematüre bebeklerde RLF vakalarında belirgin artış yaşanmış ve bu durum literatürde "birinci ROP salgını" (first epidemic) olarak tanımlanmıştır (Campbell, 1951).

1960'larda oksijen kullanımının daha kontrollü hale getirilmesiyle ROP insidansında geçici bir azalma görülse de, 1970–1980'li yıllarda neonatal yoğun bakım teknolojilerinin gelişmesi ve çok daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılabilmesi ile "ikinci ROP dalgası" başlamıştır (Gilbert, 2008). Bu dönemde gelişmiş ülkelerde, sağkalım oranları arttıkça ROP insidansında yeniden yükseliş gözlenmiştir.

1990'lardan itibaren ise özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde prematüre bebeklerin sağkalım oranlarının artmasıyla birlikte ROP yeniden önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiş ve bu durum "üçüncü ROP salgını" olarak tanımlanmıştır (Blencowe ve ark., 2013). Bu son dalga, neonatal bakımın kalitesi ile ROP sıklığı arasındaki ilişkiyi daha da belirgin hale getirmiştir.

ROP'un tanısal sınıflandırılması ve evrelemesi ise ilk kez 1984 yılında International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) sistemi ile standartlaştırılmıştır. Bu sistem, zon (lokalizasyon), evre (şiddet) ve plus/pre-plus hastalık gibi klinik kriterler üzerinden yapılandırılmıştır (ICROP Committee, 1984). Bu sınıflama, 2005 ve 2021 yıllarında güncellenmiş; özellikle pre-plus bulgular, "agresif posterior ROP" (AP-ROP), reaktivasyon ve rekürrens gibi yeni klinik durumlar sisteme

entegre edilmiştir (ICROP Committee, 2005; Chiang ve ark., 2021). Böylece tanısal kesinlik ve tedavi rehberliği açısından evrensel bir temel oluşturulmuştur.

Günümüzde ROP'un hem klinik hem epidemiyolojik yönü, neonatal yoğun bakım kalitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle ROP, yalnızca bir oftalmolojik hastalık değil, aynı zamanda sistemik neonatal sağlık hizmetlerinin bir aynası olarak kabul edilmektedir (Gilbert & Foster, 2001).

2.1.3. Epidemiyoloji

Prematüre retinopatisi (ROP), tüm dünyada prematüre doğan bebeklerde ciddi görme kaybının en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Hastalığın görülme sıklığı; doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, neonatal bakım kalitesi, oksijen tedavi protokolleri, sepsis gibi eşlik eden morbiditeler ve ülkenin sağlık altyapısı gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak önemli değişkenlik göstermektedir (Blencowe ve ark., 2013; Fierson, 2018). Gelişmiş ülkelerde ROP tarama ve tedavi protokollerinin yaygınlığı sayesinde körlük oranları azalmışken, düşük ve orta gelirli ülkelerde hastalık halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak ön plandadır (Gilbert, 2008).

2.1.3.1. Küresel Görülme Sıklığı

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 15 milyon bebek prematüre olarak doğmakta ve bu bebeklerin %10–30'unda ROP gelişmektedir (World Health Organization [WHO], 2010). Prematürelik oranlarındaki artış, özellikle neonatal bakım hizmetlerinin yetersiz olduğu ülkelerde ROP yükünü daha da artırmaktadır. Blencowe ve arkadaşlarının (2013) modellemesine göre, her yıl yaklaşık 184.700 prematüre bebekte ROP gelişmekte, bunların yaklaşık 20.000'i kalıcı görme kaybı ile sonuçlanmaktadır.

ROP'un görülme riski, yalnızca doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşla sınırlı değildir. Uygulanan oksijen tedavileri, yoğun bakım teknolojileri, enfeksiyon kontrolü,

transfüzyon oranları gibi sistemik faktörler de ülkeden ülkeye değişen sıklık oranlarını etkileyen temel belirleyicilerdir (Hellström ve ark., 2013; Zin & Gole, 2013).

2.1.3.2. Ülke Bazlı Veriler ve ROP Prevalansı

Literatürde farklı ülkelere ait çok merkezli çalışmalar, ROP prevalansının bölgesel farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur:

ABD: <1250 g doğan bebeklerde ROP sıklığı %68'e kadar ulaşabilmektedir. Şiddetli ROP oranı ise %6–8 arasında bildirilmektedir (Good ve ark., 2005).

Hollanda: 30 hafta altı doğumlarda 2010 sonrası dönemde ROP insidansı %20 civarında saptanmıştır (Termote ve ark., 2019).

Çin ve Hindistan: Gelişmekte olan bu ülkelerde ROP prevalansı %30–40 arasında değişmekte, tedavi gerektiren formların oranı da gelişmiş ülkelere kıyasla daha yüksektir (Gilbert, 2008).

2.1.3.3. Türkiye'de ROP Durumu

Ülkemizde ROP insidansı, hastanelerin düzeyine ve bakım protokollerine göre değişkenlik göstermektedir. Özellikle üçüncü basamak yoğun bakım ünitelerinde yürütülen güncel tarama protokollerine rağmen, ileri evre ROP sıklığı halen önemlidir.

Çok merkezli TR-ROP çalışmasına göre, doğum ağırlığı ≤1500 g veya gestasyonel yaşı ≤32 hafta olan 6.115 prematüre bebeğin %27'sinde ROP gelişmiş ve %6.7'si tedavi gerektiren evrelere ilerlemiştir (Çetin ve ark., 2016).

Tez düzeyindeki hastane temelli çalışmalarda da, tedavi gerektiren ROP oranları %5–8 aralığında bildirilmiştir. Türkiye'de ROP ile mücadele, hem ulusal tarama rehberleri hem de neonatolog–oftalmolog iş birliğini artıran sistematik protokollerle desteklenmektedir (Türk Neonatoloji Derneği, 2022).

2.1.3.4. ROP'un Zaman İçinde Değişimi

ROP'un tarihsel görülme sıklığı üç ayrı epidemik dalga ile tanımlanmıştır:

Birinci Dalga (1950'ler): Oksijen tedavisinin kontrolsüz kullanımı sonucu prematürelerde ani ROP artışı yaşanmış, bu dönemde körlük insidansı dramatik şekilde yükselmiştir (Campbell, 1951).

İkinci Dalga (1970–1980'ler): Neonatal yoğun bakımın gelişmesiyle daha düşük gestasyonel yaşta bebeklerin yaşatılması mümkün olmuş, bu durum ROP insidansını tekrar artırmıştır.

Üçüncü Dalga (2000'ler sonrası): Gelişmekte olan ülkelerde prematüre sağkalım oranlarının artmasına karşın, oksijen takibi ve tarama altyapısının yetersizliği nedeniyle ROP insidansı ve körlük oranları yükselmiştir (Gilbert, 2008; Zin & Gole, 2013).

Bu üç dalga, ROP'un sadece biyolojik değil aynı zamanda sağlık sistemlerine bağlı olarak evrilen bir hastalık olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

2.1.4. Patofizyoloji

Prematüre Retinopatisi (ROP), fetal retina damarlarının gelişiminin doğumla birlikte yarım kalması sonucu ortaya çıkan ve postnatal dönemde çevresel faktörlerin etkisiyle ilerleyen iki fazlı, kompleks bir patofizyolojik süreci yansıtır. Hastalığın gelişiminde temel belirleyici, retina vasküler gelişiminin doğum sonrasında dış ortamla etkileşime girmesidir (Hartnett & Penn, 2012; Smith, 2005).

2.1.4.1. Faz I: Hiperoksik Baskılanma Dönemi

Prematüre doğum sonrası karşılaşılan hiperoksik çevre, vaskülogenezde temel rol oynayan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinde belirgin bir düşüşe neden olur. Bu baskılanma, retina üzerinde

damar gelişiminin duraklamasına ve geniş avasküler alanların ortaya çıkmasına yol açar (Hellström ve ark., 2013). Hiperoksi ayrıca hipoksiye yanıt faktörü-1 alfa (HIF-1α) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini de inhibe ederek vasküler gelişimi daha da geciktirir (Hartnett & Penn, 2012).

2.1.4.2. Faz II: Hipoksik Proliferasyon Dönemi

Avasküler retina dokularında artan metabolik ihtiyaçlara bağlı olarak gelişen hipoksi, VEGF ve IGF-1 düzeylerinde yeniden artışa neden olur (Hellström ve ark., 2013; Sato ve ark., 2009). Ancak bu dönemde oluşan neovaskülarizasyon, yapısal olarak olgunlaşmamış, vitreus içine doğru uzanım gösteren, kolayca kanayan ve fibro-vasküler proliferasyonlara yol açabilen anormal damarlardan oluşur (Hellström ve ark., 2013). Süreç ilerlediğinde, traksiyonel retina dekolmanı gibi görme kaybıyla sonuçlanabilecek ciddi komplikasyonlar gelişebilir (Hellström ve ark., 2013; Mintz-Hittner ve ark., 2007).

2.1.4.3. Ara Mekanizmalar ve Düzenleyici Faktörler

ROP'un patofizyolojik sürecine etki eden çeşitli moleküler ve hücresel mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir:

HIF-1α (Hypoxia-Inducible Factor-1α): Hipoksi durumunda aktive olan bu transkripsiyon faktörü, VEGF ekspresyonunu artırarak anormal damar büyümesini tetikler (Hellström ve ark., 2013).

İnflamatuar Sitokinler: IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuar mediatörler, vasküler permeabiliteyi artırarak patolojik damar oluşumuna katkı sağlar. Sepsis gibi sistemik inflamatuar durumlar, bu sitokinlerin düzeylerini artırarak ROP gelişimini hızlandırabilir (Hartnett & Penn, 2012).

IGF-1 Eksikliği: IGF-1, VEGF ile sinerjistik çalışarak damar endotel hücrelerinin stabil gelişimini destekler. Eksikliği durumunda vasküler yapılar olgunlaşamaz ve kırılgan neovaskülarizasyon riski artar (Chen & Smith, 2007).

2.1.4.4. Patofizyoloji ile Tedavi Yaklaşımı Arasındaki İlişki

ROP'un iki fazlı gelişim süreci, özellikle Faz II'de artan VEGF aktivitesini hedef alan tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Anti-VEGF tedavileri (örneğin bevacizumab, ranibizumab), retinal neovaskülarizasyonu baskılayarak progresyonu durdurmayı amaçlar (Mintz-Hittner ve ark., 2011).

VEGF'in sistemik fizyolojik işlevleri (nörogelişim, akciğer maturasyonu vb.) göz önüne alındığında bu tedavilerin güvenliliği halen dikkatle değerlendirilmektedir (Morin ve ark., 2016).

2.1.5. ROP Gelişimini Etkileyen Faktörler

Prematüre Retinopatisi (ROP), yalnızca retinal vasküler immatüriteye bağlı olarak gelişmeyen, çok sayıda prenatal, postnatal ve çevresel faktörün etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır (Hellström ve ark., 2013). Hastalığın gelişiminde en önemli belirleyicilerden biri düşük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı olsa da, oksijen maruziyeti, enfeksiyonlar, sistemik inflamasyon, hemodinamik dengesizlikler, metabolik bozukluklar gibi pek çok etken ROP gelişimini tetikleyebilir veya şiddetini artırabilir.

Bu faktörlerin doğru şekilde tanımlanması, etkili tarama protokollerinin oluşturulması ve koruyucu stratejilerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Son yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalar, bu faktörlerin yalnızca bireysel olarak değil, birlikte ve birbirlerini etkileyerek ROP'un patogenezine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Fierson ve ark., 2018; Hellström ve ark., 2013).

2.1.5.1. Prenatal Risk Faktörleri

ROP gelişiminde prenatal dönemde etkili olan risk faktörleri, fetal retina vaskülogenezinin doğum öncesi dönemde kesintiye uğramasına neden olan biyolojik ve sistemik koşulları kapsamaktadır. En önemli prenatal belirleyiciler arasında düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve anneye ait obstetrik komplikasyonlar yer almaktadır (Blencowe ve ark., 2013; Luo ve ark., 2022).

a) Düşük Gestasyonel Yaş ve Doğum Ağırlığı

ROP pozitifliği ile en kuvvetli ilişki gösteren değişkenler, düşük gebelik yaşı (≤32 hafta) ve düşük doğum ağırlığı (≤1500 gram) olarak tanımlanmıştır (Fierson ve ark., 2018). Bu iki parametre, retinal vasküler gelişimin tamamlanmamış olduğunu gösterir. Retina damarlarının immatür olduğu bu durumda, doğum sonrası maruz kalınan hiperoksik çevre, damar gelişimini daha da baskılayarak ROP'a zemin hazırlar (Hellström ve ark., 2013).

Ne kadar erken doğum gerçekleşirse, retina o kadar az damarlanmış olur. Bu da ROP'un yalnızca varlığını değil, aynı zamanda başlama zamanını ve şiddetini de etkileyen bir faktördür. Erken doğan bebeklerde hastalığın daha erken başlaması ve daha hızlı progresyon göstermesi bu mekanizmayla açıklanabilir (Blencowe ve ark., 2013).

b) Intrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)

IUGR, fetusun gebelik haftasına göre beklenen büyüklüğün altında kalması ile karakterizedir ve sıklıkla kronik intrauterin hipoksi ile ilişkilidir. Bu durum, retina da dahil olmak üzere tüm fetal vasküler yapılarda gelişimsel bozulmalara neden olabilir. IUGR'nin ROP için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı bazı çalışmalarda tartışmalı bulunmakla birlikte, çok sayıda meta-analiz IUGR'nin ROP insidansını artırdığını göstermektedir (Luo ve ark., 2022).

c) Anneye Ait Preeklampsi, Plasental Yetmezlik ve Enfeksiyonlar

Preeklampsi ve plasental yetersizlik, uteroplazental perfüzyonun azalmasına yol açarak fetüsün intrauterin beslenmesini ve özellikle retinal vasküler gelişimini olumsuz etkileyebilir (Liceaga et al., 2024).

Benzer şekilde, maternal enfeksiyonlar ya da sistemik inflamasyon, fetüsteki immün yanıtı aktive ederek doğum sonrası dönemde inflamatuar ortamın artmasına neden olabilir; bu durum postnatal dönemde ROP tablosunun şiddetini artırabilir (Lynch et al., 2018; Wu et al., 2023).

2.1.5.2. Postnatal Risk Faktörleri

Postnatal dönemde gelişen birçok klinik durum ve uygulanan medikal tedavi, prematüre bebeklerde ROP riskini artırabilmektedir. Bu risk faktörlerinin çoğu; oksijen toksisitesi, sistemik inflamasyon, hemodinamik dengesizlik, oksidatif stres, vasküler hasar ve metabolik bozukluklar gibi ortak mekanizmalar üzerinden retina vaskülogenezi üzerine olumsuz etki göstermektedir (Hellström ve ark., 2013; Saugstad, 2006).

Aşağıda en sık bildirilen postnatal risk faktörleri sıralanmıştır:

a) Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) ve Mekanik Ventilasyon Türü

RDS, özellikle surfaktan eksikliği nedeniyle ortaya çıkan ve hipoksemi ile karakterize bir akciğer hastalığıdır. RDS tedavisinde kullanılan yüksek konsantrasyonlu oksijen ve uzun süreli mekanik ventilasyon, retinal vasküler yapılarda oksidatif strese neden olarak neovaskülarizasyonu tetikler (Chang ve ark., 2019).

Ayrıca ventilasyon süresinin uzaması, retina damarlarının hiperoksiye daha uzun süre maruz kalmasına ve dolayısıyla Faz I'in uzamasına neden olur. Bu da sonrasında daha şiddetli neovaskülarizasyon ile sonuçlanabilir (Hellström ve ark., 2013).

b) Bronkopulmoner Displazi (BPD)

BPD, prematüre bebeklerde uzun süreli oksijen ve mekanik ventilasyon sonrası gelişen kronik akciğer hastalığıdır. BPD'ye eşlik eden sistemik inflamasyon, vasküler gelişimi baskılayarak retinal damar oluşumunu sekteye uğratır (Sweet ve ark., 2019). BPD tanısı alan bebeklerde retina vaskülogenezi daha ileri düzeyde bozulmuş bulunmakta, bu da hastalığın hem görülme sıklığını hem de şiddetini artırmaktadır (Luo ve ark., 2022).

c) Patent Duktus Arteriyozus (PDA)

PDA, fetal dönemde açık olan ductus arteriosus'un postnatal dönemde kapanmamasıyla karakterizedir. Hemodinamik olarak anlamlı PDA, sistemik ve retinal perfüzyonun bozulmasına yol açar. Yetersiz retina perfüzyonu, hipoksiye neden olarak anormal neovaskülarizasyonu tetikleyebilir (Goldstein ve ark., 2019). PDA tanısı konulan bebeklerde, özellikle tedavi gerektiren ileri evre ROP oranı daha yüksek bulunmuştur (Sezgin Güneş ve ark., 2023).

d) Sepsis ve Sistemik Enfeksiyonlar

Sepsis, sistemik inflamatuar yanıt sendromuna (SIRS) neden olur. Bu süreçte IL-6, TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin artışı, hem retina damar yapılarında fonksiyon bozukluğuna hem de VEGF artışına neden olarak patolojik anjiyogenezi destekler (Ng ve ark., 2004). Neonatal sepsis, ROP için hem bağımsız bir risk faktörü hem de diğer komplikasyonları artıran bir ortam yaratmaktadır (Tian ve ark., 2023).

e) Nekrotizan Enterokolit (NEK)

NEK, prematüre bebeklerde gastrointestinal sistemin inflamasyon ve nekroz ile seyreden ciddi bir hastalığıdır. NEK sırasında ortaya çıkan sistemik inflamasyon ve endotoksinler, retinal damar gelişimini olumsuz etkileyebilir (Tremblay ve ark., 2013).

Özellikle cerrahi NEK geçiren olgularda ROP insidansının anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir (Biouss ve ark., 2022).

f) İntraventriküler Hemoraji (IVH)

IVH, prematüre beyin dokusunun damarlarının kırılganlığına bağlı gelişen ventriküler kanamalardır. Beyin damarları ile retina damarları ortak gelişim özellikleri taşıdığından, IVH aynı zamanda retinal vasküler immatürite göstergesi olarak kabul edilmektedir (Volpe, 2008; Lee & Dammann, 2012).

Ağır derecede IVH geçiren prematüre bebeklerde, daha sık ve ağır seyirli retinopati geliştiği bildirilmiştir. Özellikle Grade 3–4 IVH varlığı, tedavi gerektiren ROP pozitifliği ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (Watts ve ark., 2000; Dani ve ark., 2021; Yau ve ark., 2022).

g) Sürfaktan Tedavisi

RDS tedavisinde kullanılan sürfaktan, yaşam kurtarıcıdır. Ancak bu tedavi genellikle yüksek konsantrasyonlu oksijen ve ventilasyon desteğiyle birlikte verildiği için hiperoksiye bağlı oksidatif stresin artmasına neden olabilir. Bu da dolaylı olarak ROP gelişimine katkıda bulunabilir (Kakkilaya ve ark., 2021).

h) Eritrosit Transfüzyonları

Prematüre bebeklerde sık uygulanan eritrosit transfüzyonları, dolaşımdaki serbest demir düzeyini artırarak reaktif oksijen türleri aracılığıyla retina üzerinde oksidatif hasara neden olabilir (Widness, 2008). Ayrıca transfüzyonun sıklığı ve zamanlaması da ROP riskini etkileyen önemli değişkenlerdir.

i) Glukoz Metabolizması Bozuklukları (Hipoglisemi / Hiperglisemi)

Hem hipoglisemi hem de hiperglisemi, retinal endotel bütünlüğünü bozarak ROP'a zemin hazırlayabilir. Özellikle hiperglisemi, osmotik stres, endotel disfonksiyon ve inflamasyon üzerinden ROP gelişimine katkı sağlar (Tang ve ark., 2024; Mohsen ve ark., 2022).

j) Postnatal Steroid Kullanımı

Glukokortikoidlerin antiinflamatuar etkileri faydalı olsa da, yüksek doz veya uzun süreli kullanım retina damar gelişimini olumsuz etkileyebilir. Etkinin doza ve kullanım zamanına göre değiştiği bildirilmiştir (Toptan ve ark., 2024; Kabra ve ark., 2006).

2.1.5.3. Çevresel ve Sistemik Faktörler

ROP'un gelişiminde yalnızca prematüreliğe özgü biyolojik mekanizmalar değil, aynı zamanda bebeğin doğum sonrası maruz kaldığı bakım koşulları, tedavi ortamı, oksijen yönetimi ve sağlık sistemi altyapısı da belirleyici rol oynamaktadır (Gilbert, 2008; Zin & Gole, 2013). Bu nedenle ROP, sadece bireysel bir hastalık değil, aynı zamanda yeni doğan yoğun bakım kalitesinin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

a) Oksijen Tedavisi ve Oksijen Fluktuasyonu

Oksijen tedavisi, prematüre bebeklerin yaşamını sürdürmesi açısından vazgeçilmezdir. Ancak yüksek konsantrasyonlu ve kontrolsüz oksijen verilmesi, retinal vasküler gelişimi bozarak ROP gelişimini tetikler. Hiperozemi, Faz I döneminde VEGF baskılanmasına, ardından gelen hipoksi ise anormal neovaskülarizasyona yol açar (Shah ve ark., 2022).

Özellikle oksijen düzeylerinde ani dalgalanmalar (fluktuasyonlar), sabit hiperoksiye göre daha güçlü bir risk faktörüdür. Bu dalgalanmalar, retina vasküler sisteminde sürekli adaptasyon baskısı oluşturarak anormal proliferatif yanıtları tetikler

(Saugstad, 2006). Bu nedenle güncel kılavuzlar, oksijen saturasyonunun hedef aralıklarda (örn. %90–95) tutulmasını önermekte; ani yükselme ve düşüşlerin en aza indirilmesini vurgulamaktadır (Fierson ve ark., 2018).

b) Yoğun Bakım Koşulları ve Ülke Gelir Düzeyi

ROP insidansı, yalnızca biyolojik değil aynı zamanda sistemik koşullara da bağlıdır. Gelişmekte olan ülkelerde:

Yoğun bakım ünitelerinin sayıca az olması, oksijen izleminde otomatik sistemlerin bulunmaması, retina uzmanı eksikliği, tarama protokollerinin eksik uygulanması, gibi nedenlerle ROP sıklığı ve ileri evre ROP oranı anlamlı şekilde artmaktadır (Blencowe ve ark., 2013; Zin & Gole, 2013). Bu ülkelerde ROP, önlenebilir körlük nedenlerinin başında gelmektedir.

Gelişmiş ülkelerde, sıkı ROP tarama programları, standartlaştırılmış oksijen izlem protokolleri ve lazer veya anti-VEGF gibi etkili tedavilere erişim sayesinde, ROP'a bağlı görme kaybı oranları önemli ölçüde azalmıştır; bu da ROP'un yalnızca tıbbi değil, aynı zamanda sağlık politikası seviyesinde ele alınması gereken bir sorun olduğunu göstermektedir (Rodriguez ve ark., 2023; Shah ve ark., 2016).

2.1.6. ROP'un Klinik Bulguları ve Tanı Kriterleri

2.1.6.1. Klinik Bulgular

Prematüre Retinopatisi (ROP), genellikle başlangıç döneminde klinik belirti vermeyen, ancak ilerlemesi halinde kalıcı görme kaybı gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir retinal vasküler proliferatif hastalıktır. ROP'un erken evreleri genellikle asemptomatiktir ve yalnızca retina muayenesi ile tespit edilebilir. Ancak ilerleyen evrelerde çeşitli klinik bulgular ortaya çıkabilir. Bunlar arasında leukokori (beyaz pupilla

refleksi), şaşılık, nistagmus, ambliyopi ve total retina dekolmanı sonucu gelişen körlük sayılabilir (Hartnett & Penn, 2012; Blencowe ve ark., 2013).

İleri evrelerde oluşan vitreoretinal traksiyon ve fibro-vasküler proliferasyonlar, retina tabakasının yerinden ayrılmasına neden olarak görme fonksiyonunu ciddi şekilde tehdit eder (ICROP, 2021).

2.1.6.2. Tanı Yöntemleri

ROP tanısı, doğrudan fiziksel muayene ile değil, retinal değerlendirme yöntemleri ile konur. Altın standart tanı yöntemi, deneyimli bir retina uzmanı tarafından yapılan indirekt binoküler oftalmoskopidir. Bu yöntem ile retinal vaskülarizasyon düzeyi, artı hastalık varlığı, zon ve evre tespiti mümkündür (Fierson ve ark., 2018). Bununla birlikte, son yıllarda dijital fundus görüntüleme cihazları (örn. RetCam) kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu sistemler, özellikle uzman erişiminin kısıtlı olduğu bölgelerde tarama açısından avantaj sağlar ve görüntülerin tele-tıp yoluyla uzmana iletilmesine olanak tanır. Daha da önemlisi, yapay zeka destekli tarama sistemleri ROP tanısında umut vadetmektedir. "i-ROP DL" algoritması, artı hastalık tespiti için yüksek doğrulukla çalışan derin öğrenme temelli bir sistem olarak geliştirilmiş ve klinik kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (Brown ve ark., 2018; Redd ve ark., 2022). Ayrıca bu sistemlerin, uzmanlar arası değişkenliği azaltarak tanısal tutarlılığı artırabileceği gösterilmiştir.

2.1.7. ROP'un Evreleme Sistemi

2.1.7.1. ICROP Sınıflaması

Uluslararası prematüre retinopatisi sınıflandırması olan ICROP, 1984 ve 2005 yıllarındaki revizyonlardan sonra, 2021 yılında üçüncü kez güncellenmiştir (Chiang ve ark., 2021).

ICROP-3, retina tutulumu (zon), hastalığın ciddiyeti (evre), vasküler aktivite (pre-plus / plus hastalık) ve hastalığın yaygınlığı gibi temel parametreleri daha ayrıntılı şekilde tanımlar. Bu güncellemeyle birlikte, "posterior zone II" bölgesi, "notch" ifadeleri, evre 5'in alt kategorileri, hastalık regresyonu/reaktivasyonu ve uzun vadeli sekeller gibi yeni kavramlar tanımlanmıştır (Chiang ve ark., 2021; Fielder ve ark., 2022).

2.1.7.2. Zon ve Evre Kavramı

ICROP-3 sınıflamasına göre retina zonları üç anatomik halkadan oluşur:

Zon I: Optik sinir başından makula merkezine olan mesafenin iki katı yarıçaplı, dairesel bölgedir. ROP açısından en kritik ve yüksek riskli bölgedir.

Posterior Zone II: Zon I'in hemen dışındaki, 2 disk çapı mesafe ile sınırlanan alandır. Agresif formlar için yeni tanımlanmış bir anatomik bölgedir.

Zon II–III: Zon II, ora serrata'ya kadar olan alanı; Zon III ise sadece temporal periferiyi kapsar ve retina vaskülarizasyonunun sonlandığı bölgeleri içerir (Chiang ve ark., 2021). Evreleme şu şekilde tanımlanır:

Evre 1: İnce bir demarkasyon çizgisi (demarcation line) (Şekil 2.1A)

Evre 2: Yükselmiş, ridge (kabartı) oluşumu (Şekil 2.1B)

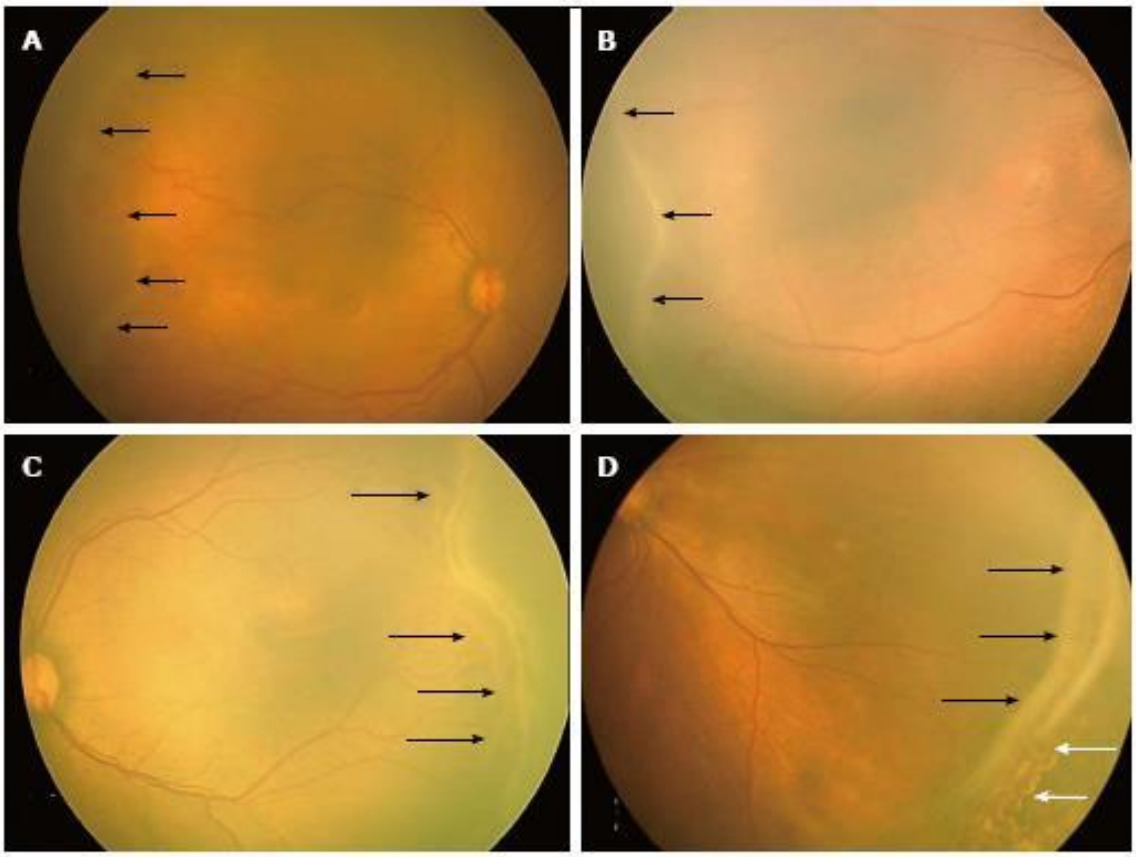
Evre 3: Ekstra-retinal fibro-vasküler proliferasyon (Şekil 2.1C)

Evre 4: Parsiyel retina dekolmanı, Klinik olarak iki alt grupta değerlendirilir:

- Foveayı kapsamayan kısmi retina dekolmanı Evre 4A (Şekil 2.1D)
- Foveayı içine alan kısmi retina dekolmanı Evre 4B (Şekil 2.2A)

(ICROP, 2021).

Evre 5: Total retina dekolmanı (Şekil 2B). 5A: açık funnel tipi, 5B: kapalı funnel tipi (Fielder ve ark., 2022).



Şekil 2.1. RetCam fundus görüntülerinde ROP evre 1, 2, 3 ve 4A görünümleri

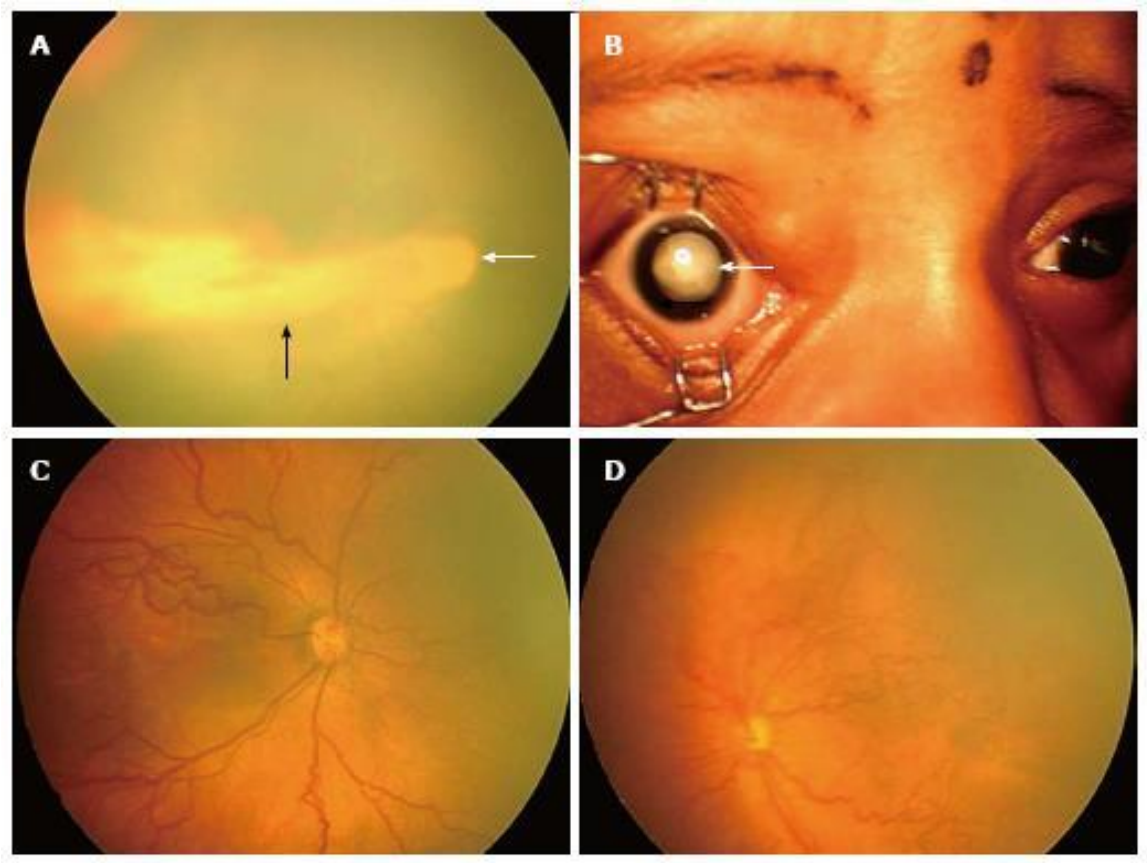
A: Sınır çizgisi (demarkasyon hattı) ile karakterize Evre 1 ROP'a ait sağ göz fundus görüntüsü (siyah oklar). B: Ridge formasyonu ile tanımlanan Evre 2 ROP'un sağ göz fundus görünümü (siyah oklar). C: Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonun izlendiği Evre 3 ROP'un sol göz fundus görüntüsü (siyah oklar). D: Foveayı içermeyen kısmi retina dekolmanının (Evre 4A) görüldüğü sol göz fundus görüntüsü (siyah oklar). Lazer fotokoagülasyon izleri beyaz oklarla belirtilmiştir (Shah ve ark., 2016).

Zon tanımlamasında, en posterior yerleşimli lezyonun zon sınıflamasını belirlediği vurgulanır. Örneğin, retinal damarlar zon II'de sonlanmış olsa da, zon I'e doğru bir çıkıntı (notch) varsa bu alan "zone I secondary to notch" olarak tanımlanmalıdır. Bu yaklaşım, tanı doğruluğu ve uygun tedavi planlaması açısından önemlidir (Chiang ve ark, 2021).

2.1.7.3. Plus Hastalığı ve Agresif ROP (A-ROP)

ICROP-3 sınıflamasında, daha önce "agresif posterior ROP (AP-ROP)" olarak adlandırılan form, genişletilerek "agresif ROP (A-ROP)" şeklinde yeniden tanımlanmıştır (Şekil 2.2D). A-ROP, tipik evre progresyonunu göstermeyen, hızla ilerleyen ve ileri düzeyde görme kaybına yol açabilen ciddi bir hastalık formudur (Naravane ve ark, 2022).

Öte yandan, "plus hastalığı", posterior retinal damarların dilatasyonu ve tortuozitesi ile karakterizedir (Şekil 2.2C). Bu bulgulara sıklıkla iris vaskülarizasyonu artışı, pupil reaksiyonunda azalma ve vitreus bulanıklığı eşlik eder. ICROP-3, plus ve pre-plus hastalıkları, retinal vasküler değişikliklerin bir spektrumu olarak ele alır (Chiang ve ark, 2021; Fielder ve ark, 2022).



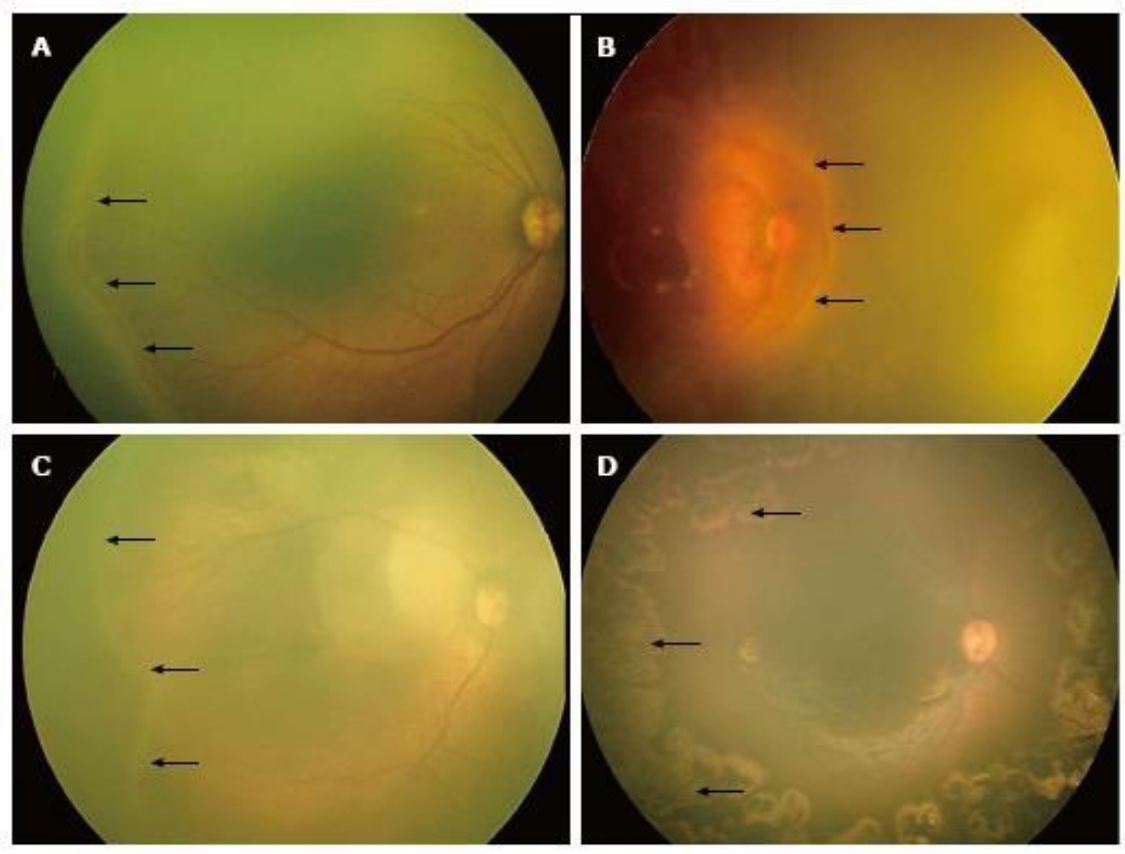
Şekil 2.2. RetCam fundus görüntülerinde ROP'un ileri evre ve özel formları

A: Foveayı da içeren kısmi retina dekolmanı ile karakterize Evre 4B ROP'un sağ göz fundus görüntüsü (siyah ok). Optik disk beyaz ok ile işaretlenmiştir. B: Total retina dekolmanı görülen Evre 5 ROP'a ait sağ göz ön segment görüntüsü (beyaz ok). C: Plus hastalığına işaret eden venöz dilatasyon ve arteriyel tortuozitenin izlendiği sağ göz fundus görüntüsü. D: Agresif posterior prematüre retinopatisi (AP-ROP) görünümünü gösteren sol göz fundus görüntüsü (Shah ve ark., 2016).

2.1.8. ROP Tedavi Yöntemleri

2.1.8.1. Lazer Fotokoagülasyon

Lazer fotokoagülasyon, ROP tedavisinde uzun yıllardır "altın standart" yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu tedavi yönteminde, retina üzerindeki avasküler alanlar lazer ile ablasyon işlemine tabi tutulur ve anormal neovaskülarizasyonun ilerlemesi engellenir (Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group [ETROP], 2003). Lazer tedavisi, özellikle Tip 1 ROP olarak tanımlanan yüksek riskli evrelerde, retina dekolmanını önleme açısından etkinlik göstermiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. RetCam fundus ile eşik, Tip 1 ve Tip 2 ROP olguları ile lazer tedavisi sonrası

A: Sağ gözde eşik ROP bulguları (siyah oklar). B: 1. bölgede Evre 3 ROP (siyah oklar) ve Tip 1 ROP'a işaret eden artı hastalık. C: 2. bölgede Evre 2 ROP (siyah oklar) ve Tip 2 ROP'a uyan ancak artı hastalık bulunmayan görünüm. D: Lazer fotokoagülasyon izlerinin izlendiği sağ göz fundus görüntüsü (siyah oklar) (Shah ve ark., 2016).

Ancak bu yöntemin bazı sınırlamaları vardır. Özellikle posterior yerleşimli ROP vakalarında teknik zorluklar oluşabilir ve skotom, görme alanı daralması gibi uzun dönem komplikasyonlar gelişebilir (Fierson ve ark., 2018).

2.1.8.2. Anti-VEGF Tedaviler

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), ROP patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, anti-VEGF ajanları (örneğin Bevacizumab, Ranibizumab) son yıllarda ROP tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. BEAT-ROP çalışması, intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun, özellikle zona I hastalığında lazer tedavisine kıyasla daha başarılı sonuçlar sağladığını göstermiştir (Mintz-Hittner ve ark., 2011).

Anti-VEGF tedavisi ile lazer tedavisine göre daha az retina hasarı oluşmakta ve periferik vaskülarizasyon daha iyi korunabilmektedir. Bununla birlikte, sistemik emilim ve uzun dönem nörogelişimsel etkiler üzerine olan olası etkiler halen tartışmalıdır (Stahl ve ark., 2019).

Ranibizumab, bevacizumab'a göre daha kısa yarı ömürlü olup, sistemik emilimi daha az olan bir seçenektir (Pintara ve ark., 2022). Bu durum, daha güvenli bir profil sunabileceğine işaret etmektedir.

2.1.8.3. Cerrahi Müdahaleler

Cerrahi tedavi genellikle ileri evre ROP (evre 4–5) olgularında uygulanır. Pars plana vitrektomi (PPV) ve skleral çökertme (scleral buckling), retinal dekolmanı düzeltmek ve anatomik bütünlüğü sağlamak amacıyla tercih edilir (Azad ve ark., 2020).

Skleral çökertme, dışardan uygulanan destekle retina altına sıvı geçişini azaltırken, vitrektomi ise traksiyonu ortadan kaldırarak görme aksını düzeltmeyi hedefler. Bu cerrahilerin başarı oranı evreye ve uygulama zamanına göre değişmekte olup, özellikle total dekolmanlı evre 5 hastalarda sonuçlar sınırlıdır (Tsai, 2022).

2.1.8.4. Tedaviye Yanıt Takibi ve Rekürrens

Tedavi sonrası bebeklerin düzenli aralıklarla takip edilmesi kritik öneme sahiptir. Anti-VEGF tedaviler sonrası, retina vaskülarizasyonu tamamlanana kadar hastalık tekrarlayabileceği için uzun dönem takip önerilmektedir (Mintz-Hittner ve ark., 2011; Stahl ve ark., 2019).

Rekürrens genellikle haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir ve tekrar tedavi gerektirebilir. Özellikle anti-VEGF tedavisi uygulanan olgularda geç rekürrens riski göz önüne alınarak, en az 60 haftalık postmenstrüel yaşa kadar takip sürdürülmelidir (Fierson ve ark., 2018).

2.1.9. ROP Tarama Protokolleri ve Güncel Yaklaşımlar

2.1.9.1. Tarama Kriterleri

Prematüre retinopatisi (ROP), asemptomatik seyreden ve kısa sürede ilerleyebilen bir hastalık olması nedeniyle, risk altındaki tüm bebeklerin düzenli olarak taranması büyük önem taşımaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Amerikan Prematüre Retinopatisi Komitesi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) tarafından yayımlanan kılavuzlara göre; doğum haftası ≤30 hafta ve/veya doğum ağırlığı ≤1500 gram olan tüm bebeklerin tarama kapsamına alınması önerilmektedir (Fierson ve ark., 2018).

Bununla birlikte, klinik olarak instabil seyreden, 1500–2000 gram aralığında doğmuş ya da 30 haftadan büyük olan bazı bebeklerde de doktor kararıyla tarama yapılması gerekmektedir. İlk tarama muayenesinin zamanlaması, bebeklerin postnatal ve postmenstrüel yaşlarına göre belirlenmektedir. Genellikle ilk oftalmolojik değerlendirme, doğumdan sonraki 4. ila 6. haftalarda veya postmenstrüel 31.–33. haftalar arasında yapılmalıdır (ICROP, 2021).

Tarama sıklığı ise, retinanın vaskülarizasyon durumu ve hastalığın progresyon hızına göre belirlenir. ROP'un gerilemesi veya retina damarlarının tam olarak geliştiği doğrulanana kadar düzenli aralıklarla göz kontrolleri devam ettirilmelidir.

ROP, doğumdan sonraki haftalar içinde ilerleyebilen ve özellikle belirli postmenstrüel haftalarda gelişme riskinin arttığı bir hastalıktır. Literatürde, ROP'un sıklıkla 32. gebelik haftasından sonra başladığı ve 34.–36. haftalar arasında progresyon göstererek klinik açıdan daha belirgin hale geldiği bildirilmiştir (Hellström ve ark., 2013). Bu nedenle, bu dönem ROP açısından kritik bir pencere olarak kabul edilmektedir.

2.1.9.2. Ulusal ve Uluslararası Tarama Kriterleri

Prematüre retinopatisi (ROP), asemptomatik seyreden ve hızlı ilerleyebilen bir hastalık olduğundan, yüksek riskli yenidoğanlarda evrensel tarama protokolleri uygulanmaktadır.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Amerikan Prematüre Retinopatisi Komitesi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) tarafından önerilen güncel kılavuzlara göre, doğum haftası ≤30 olan ve/veya doğum ağırlığı ≤1500 gram olan tüm bebeklerin ROP açısından taranması gerekmektedir (Fierson ve ark., 2018). Ayrıca klinik olarak instabil durumda olan ve 1500–2000 gram ağırlığında ya da >30 hafta doğan bazı bebekler de riskli gruba alınarak tarama kapsamına dahil edilmektedir.

Türkiye Ulusal Neonatal ROP Tarama Rehberi (2022)'ye göre ise, doğum ağırlığı ≤1500 g veya gestasyonel yaşı ≤32 hafta olan tüm prematüre bebeklerin taranması önerilmekte; ayrıca 1500–2000 g veya >32 hafta doğan ve ağır sistemik sorunlar geçirmiş olan bebekler de değerlendirmeye alınmalıdır (Türk Neonatoloji Derneği, 2022).

İlk oftalmolojik muayene, doğumdan sonraki 4–6. haftalarda veya postmenstrüel 31–33. haftalar arasında planlanmalıdır. Takip sıklığı, retina vaskülarizasyon durumu ve hastalık evresine göre belirlenir (ICROP, 2021).

2.1.9.3. Pandemi Sonrası Tarama Protokollerindeki Değişiklikler

COVID-19 pandemisi, ROP tarama hizmetlerinde önemli zorluklara ve adaptasyonlara yol açmıştır. Pandemi sürecinde fiziksel temasın azaltılması, seyahat kısıtlamaları ve yoğun bakım yükü nedeniyle bazı merkezlerde tarama protokolleri geçici olarak esnetilmiş veya ertelenmiştir (Yonekawa ve ark., 2020).

Bu dönemde telemedicine tabanlı sistemler ve mobil fundus görüntüleme cihazlarının kullanımı artmıştır. Hastaneler, acil durum algoritmaları geliştirerek yalnızca tedavi gerektirecek vakaların öncelikli takibini sağlamıştır. Bu deneyimler, post-pandemi dönemi için daha esnek ve kişiselleştirilmiş tarama yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin hazırlamıştır.

Ayrıca, bazı ülkelerde doğrudan uzaktan görüntü analizi ile ROP yönetimi yapılabileceği gösterilmiş ve bu durum, kaynak kısıtlı bölgeler için umut verici bir yaklaşım olarak tanımlanmıştır (Campbell ve ark., 2021).

2.1.9.4. Yapay Zeka Destekli Sistemler

ROP taramasında yapay zeka (AI) ve otomatik analiz sistemlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

i-ROP Deep sistemi, dijital fundus görüntülerini analiz ederek plus hastalık tanısını koymakta ve tanı doğruluğunda uzman hekimlerle karşılaştırılabilir sonuçlar vermektedir (Brown ve ark., 2018).

WINROP (Weight, Insulin-like Growth Factor I, Neonatal ROP) algoritması, bebeklerin doğum sonrası kilo alımına ve serum IGF-1 düzeylerine göre ROP riskini öngörebilen çevrim içi bir risk tahmin aracıdır (Hellström ve ark., 20013).

DeepROP gibi daha yeni sistemler, derin öğrenme algoritmalarını kullanarak geniş veri kümelerinde otomatik zon/evre/plus tanılaması yapabilmektedir.

Bu sistemler, özellikle oftalmoloji uzmanının bulunmadığı veya tarama kapasitesinin sınırlı olduğu bölgelerde erken tanı ve yönlendirme açısından önemli katkılar sunmaktadır (Xie ve ark., 2021). Yapay zeka tabanlı tarama sistemleri, insan gözlemine bağlı hataları azaltmakta, hızlı ve tekrarlanabilir sonuçlar sunmakta ve zamanla rutin tarama protokollerinin ayrılmaz bir parçası haline gelmektedir.

2.1.10. ROP'un Uzun Dönem Sonuçları ve Komplikasyonları

Prematüre retinopatisi (ROP), zamanında ve etkili şekilde tedavi edilmediğinde yaşam boyu sürecek ciddi görsel bozukluklara yol açabilir. Tedavi edilen bebeklerde bile uzun dönemli oküler ve görsel komplikasyonlar sıkça görülmektedir. Bu nedenle, ROP sadece neonatal dönemin değil, çocukluk ve erişkin yaşamın da önemli bir sağlık sorunudur.

2.1.10.1. Görme Kaybı ve Fonksiyonel Sequelae

ROP'un en ciddi komplikasyonlarından biri kalıcı görme kaybıdır. Özellikle ileri evre (evre 4 ve 5) hastalarda total retina dekolmanı, maküler çekilme veya optik atrofi sonucu görme tamamen kaybedilebilir. Ağır ROP geçiren çocukların %20–30'unda ciddi görme kısıtlılığı saptanmıştır (Hellström ve ark., 2013). Ayrıca, erken dönemde tedavi edilse dahi bu hastalarda görsel dikkat eksikliği, okuma zorluğu ve oküler motor disfonksiyonlar gibi fonksiyonel sekeller de gelişebilmektedir (Quinn ve ark., 2016).

2.1.10.2. Refraksiyon Kusurları

ROP öyküsü olan bebeklerde refraksiyon kusurları sıklıkla bildirilmiştir. Özellikle yüksek dereceli miyopi, en sık görülen bozukluktur ve bu durum doğrudan prematürelik ile ilişkili olmakla birlikte ROP varlığı ve tedavisine de bağlıdır (Quinn & Dobson, 2010).

Lazer tedavisi uygulanmış bebeklerde, normal retina gelişimi engellendiğinden aksiyel uzunluk azalmakta, bu da yüksek miyopi riskini artırmaktadır. Ayrıca, astigmatizma, anizometropi ve hipermetropi gibi diğer kırma kusurları da ROP geçiren çocuklarda sık görülmektedir. Bu durum, okul öncesi dönemde mutlaka gözlük kullanımı ve görsel rehabilitasyon gereksinimini doğurur.

2.1.10.3. Retina Dekolmanı, Glokom, Ambliyopi

ROP'un geç dönemdeki en ciddi anatomik komplikasyonlarından biri retina dekolmanıdır. Tedaviye rağmen veya progresif hastalık sonucu, makülayı da içine alan total traksiyonel retina dekolmanları gelişebilir (Blair ve ark., 2020). Bu durum genellikle görme kaybı ile sonuçlanır.

Glokom, özellikle lazer tedavisi sonrası gelişebilen, açının daralması veya oküler gelişim anomalileri ile ilişkili bir komplikasyondur. Tedaviye rağmen intraoküler basınç kontrolü zor olabilir ve glokomun görmeyi daha da kötüleştirme potansiyeli yüksektir (Gole ve ark., 2001).

Ambliyopi (göz tembelliği), tek taraflı ya da eşitsiz görme gelişimine bağlı olarak ortaya çıkan bir komplikasyondur. Retinopati prematürite (ROP) nedeniyle retinal uyarının azalması, strabismus veya kırma kusurlarına (özellikle astigmatizma ve anisometropi) bağlı olarak ambliyopi gelişebilir (Park, Ma & Choi, 2023; Strelnikov et al., 2024). Bu nedenle, ROP öyküsü olan çocukların erken okul öncesi dönemde düzenli oftalmolojik kontrolleri kritik derecede önemlidir.

2.1.11. ROP ile İlişkili Biyobelirteçler

Prematüre retinopatisi (ROP), patogenezinde oksidatif stres, inflamasyon, anjiyogenez ve immün yanıttaki bozuklukların etkili olduğu kompleks bir hastalık olup, bu mekanizmaları yansıtan biyobelirteçlerin incelenmesi ROP'un öngörülmesi açısından önem kazanmıştır (Hellström ve ark., 2013). Günümüzde birçok çalışma, ROP'un erken dönemde saptanmasına yönelik biyobelirteçlerin tanımlanmasına odaklanmaktadır.

2.1.11.1. İnflamatuvar Belirteçler

CRP, IL-6, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler, prematüre yenidoğanlarda sistemik inflamasyonu yansıtarak ROP riskini öngörmede kullanılmaktadır. Ayrıca nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi hematolojik göstergeler de inflamasyon düzeyinin dolaylı belirteçleri olarak rapor edilmiştir (Celik ve ark., 2020).

2.1.11.2. Oksidatif Stres Belirteçleri

ROP'un patogenezinde reaktif oksijen türlerinin önemli rol oynaması nedeniyle malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi oksidatif stres belirteçleri, hastalığın biyolojik iz düşümünü sunan göstergeler olarak değerlendirilmektedir (Saugstad ve ark., 2008).

2.1.11.3. Anjiyojenik Faktörler

ROP'un ikinci fazında retinal hipoksiye bağlı olarak artan VEGF, vasküler proliferasyonu tetikler. VEGF düzeyinin artışı ile ROP'un şiddeti arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. IGF-1 gibi büyüme faktörleri ise retinal vaskülarizasyonu destekleyerek VEGF aktivitesinin kontrolünü sağlar (Hellström ve ark., 2013; Löfqvist ve ark., 2006).

2.2. HALP Skoru

HALP skoru, Hemoglobin × Albümin × Lenfosit / Trombosit formülüyle hesaplanan, sistemik inflamasyon ve beslenme durumunu eş zamanlı olarak yansıtan bir immün-beslenme parametresidir.. Enflamasyon, immünite, hematolojik denge ve beslenme durumunu bir arada yansıtır (Xu ve ark., 2023; Chen ve ark., 2015). Düşük hemoglobin ve albümin, immün-beslenme yetersizliği; yüksek trombosit sayısı inflamatuvar durumla ilişkiliyken, lenfosit sayısı ise bağışıklık durumunu gösterir (Liang & Jiang, 2024). HALP bileşenleri şunlardır:

- Hemoglobin, albümin: Beslenme durumu ve anemi göstergeleri.
- Lenfosit: Tümör ve enfeksiyon karşıtı bağışıklık yanıtının göstergesi.
- Trombosit: İltihap, vasküler hasar ve sitokin salımıyla bağlantılıdır.

Bu bileşenlerin birleştirilmesi, sistemik inflamasyon ve immün-beslenme durumunu tek skorda yansıtabilir (Rivera ve ark., 2017; Fevereiro-Martins ve ark., 2023).

2.2.1. HALP Skorunun Klinik Uygulamaları

Onkoloji Alanında HALP skoru, mide kanseri (Chen ve ark., 2015), prostat, mesane, böbrek ve kolorektal kanserler gibi birçok malignitede güçlü bir prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. Düşük HALP skoru, genellikle sistemik inflamasyon, immünsüpresyon ve malnütrisyonun bir göstergesi olup, bu nedenle birçok klinik durumda daha kötü sağkalım oranları ve olumsuz prognozla anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (Liu ve ark., 2023; Peng ve ark., 2022).

Meme kanseri: Halp yüksek olan grupta 5-yıllık sağkalım daha yüksektir; düşük HALP prognoz kötüyle ilişkilidir (Jiang ve ark., 2024).

Glioblastoma: Yüksek HALP; daha uzun genel ve ilerlemesiz sağkalım ile ilişkili (Demir ve ark., 2024).

Miyelodisplastik sendrom: HALP > 67.5 olan hastalarda hayatta kalım anlamlı şekilde düşüktür (Gürsoy ve ark., 2024).

Akut iskemik inme / mekanik trombektomi sonrası: Düşük HALP (<13.10), 90 günde mortalite riskini artırıcıdır (Şener ve ark., 2024). İnme ilişkili enfeksiyon: HALP düşük olan grupta enfeksiyon riski ve mortalite artışı saptanmıştır (Öztürk ve ark., 2024).

Akut dekompanse kalp yetmezliği: HALP ve diğer hematolojik parametreler kısa dönem mortalite tahmini için faydalıdır (Yılmaz ve ark., 2024).

Kardiyovasküler ve nörovasküler hastalıklarda, HALP skoru, sistemik inflamasyon ve beslenme durumu gibi temel fizyopatolojik süreçleri yansıttığı için prognostik bir belirteç olarak değer taşımaktadır. Özellikle genel popülasyonda düşük HALP skoru, uzun dönem tüm nedenlere bağlı mortaliteyle anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (Li ve ark., 2023; Wu ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2024).

Komplike divertikülit: HALP ile hastalık şiddeti öngörüsünde anlamlı bir belirteçtir (Barlas ve ark., 2024). Geç başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığı: HALP düşüklüğü bağımsız risk faktörüdür (Seyhanlı ve ark., 2024).

Osteoartrit ve mortalite: HALP düşük olanlarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski anlamlı şekilde yüksektir (Li ve ark., 2025).

Literatürde ROP ile HALP skoru arasındaki ilişkiyi inceleyen doğrudan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Yani HALP skorunun ROP riskini veya prognozunu değerlendirmede kullanılabilirliğine dair henüz klinik veri yoktur. Ancak ROP patogenezi, retinal iskemia, vaskülarizasyon bozukluğu, neovaskülarizasyon süreciyle ilerler. Bu süreçte, oksidatif stres, inflamasyon, immünolojik süreçler ve malnütrisyon başlıca patofizyolojik unsurlardır (Rivera ve ark., 2017; Kim ve ark., 2023; Fevereiro-Martins ve ark., 2023; Strube, 2022).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışmanın Dizaynı

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Etik Onam, Çalışma Zamanı ve Yeri

Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülen çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 28.02.2025 tarihli, B.30.2.ATA.0.01.00/249 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Bu çalışma, Kasım 2018 ile Şubat 2025 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde ROP riski taşıyan bebekler üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Hasta Grupları

Çalışmaya, 36. haftadan önce doğmuş toplam 188 prematüre bebek dâhil edilmiştir. Bu vakalardan ikisinde, agresif posterior ROP (AP-ROP) gelişmiş olması ve örneklem büyüklüğünün istatistiksel analiz için yetersiz kalması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, 26 bebek, eksik laboratuvar verileri sebebi ile değerlendirme dışı tutuldu. Sonuç olarak, analizlerde toplam 160 prematüre bebeğe ait veriler kullanılarak değerlendirmeler gerçekleştirildi.

Bu doğrultuda, istatistiksel değerlendirmeler ROP'un varlığına göre ikili bir gruplamaya tabi tutulmuştur:

- ROP-Negatif (kontrol grubu) (n=84)
- ROP-Pozitif (n=76)

Ayrıca ROP'un varlığı ve klinik seyri göz önünde bulundurularak bebekler üç grupta sınıflandırılmıştır:

- ROP-Negatif (Evre 0): ROP gelişmeyen hastalar (n=84)
- ROP-Reg (Evre 1–2): Spontan gerileyen ROP olguları (n=48)
- ROP-Tx (≥ Evre 3): Lazer tedavisi gerektiren olgular (n=28)

Her bireye ait tıbbi veriler elektronik hasta kayıtlarından elde edilmiştir. Kaydedilen parametreler şu şekilde özetlenmiştir:

Demografik Veriler: Cinsiyet, doğum ağırlığı (gram), doğum haftası

Klinik Risk Faktörleri: Sepsis, solunum sıkıntısı sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriyozus (PDA), intraventriküler hemoraji (IVH), nekrotizan enterokolit (NEK), hipoglisemi, hiperglisemi, transfüzyon, postnatal steroid kullanımı, mekanik ventilasyon türü ve yoğun bakım süresi (gün).

3.4. Laboratuvar Değerleri

- Doğumda ölçülen (erken dönem):
  - Hemoglobin (HGB) – g/dL
  - Albümin (ALB) – g/dL
  - Lenfosit (LYM#) – $10^3/\mu L$
  - Lenfosit (LYM%) – %
  - Trombosit (PLT) – $10^3/\mu L$
- Doğum sonrası 34-36. haftalar arası (geç dönem):
  - Hemoglobin (HGB) – g/dL
  - Albümin (ALB) – g/dL
  - Lenfosit (LYM#) – $10^3/\mu L$
  - Lenfosit (LYM%) – %
  - Trombosit (PLT) – $10^3/\mu L$

Bu hematolojik değerler kullanılarak her hasta için HALP skoru iki ayrı dönemde hesaplanmıştır:

HALP-1: Doğumda ölçülen (erken dönem)

HALP-2: Doğumdan sonra 34–36. haftalar arasında alınan veriler (geç dönem)

HALP skoru aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

HALP = (Hemoglobin [g/dL] × Albümin [g/dL] × Lenfosit [/10³/μL]) / Trombosit [/10³/μL]

3.5. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Bu çalışmaya, ROP açısından takip edilen ve gerekli laboratuvar verileri eksiksiz şekilde erişilebilen prematüre bebekler dahil edilmiştir. Çalışma kapsamına alınan olgularda aşağıdaki kriterler aranmıştır:

- Gestasyonel yaşın 36 hafta ve altında olması,
- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlem süresince en az iki kez (doğumda ölçülen ve doğum sonrası 34–36. haftalar arasında) tam kan sayımı (hemogram), albümin ve lenfosit düzeylerinin kayıtlı olması,
- ROP taramasının, göz hastalıkları uzmanları tarafından ulusal kılavuzlara uygun şekilde yapılmış ve sınıflandırmasının (ROP-Negatif, ROP-Reg, ROP-Tx) eksiksiz şekilde dosyalanmış olması,
- Hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyalarından retrospektif olarak eksiksiz klinik veri erişiminin mümkün olması.

Sepsis, RDS, BPD, PDA, IVH, NEK, hipoglisemi, hiperglisemi, transfüzyon, postnatal steroid kullanımı ve Mekanik ventilasyon türü gibi klinik durumları mevcut ya da mevcut olmayan tüm prematüre bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu klinik risk faktörleri, çalışmada ROP gelişimini etkileyebilecek değişkenler olarak analiz edilmiştir.

3.6. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışma kapsamına alınabilecek prematüre olgular arasından aşağıdaki kriterlerden birini veya daha fazlasını taşıyan hastalar analiz dışı bırakılmıştır:

- Doğumda veya takip sürecinde majör konjenital anomalisi bulunan bebekler,
- Kan örneklerinde eksiklik, hemogram veya biyokimya değerlerinde ciddi ölçüm hatası ya da eksik kayıt bulunan olgular,
- ROP taraması yapılmamış ya da değerlendirme sonucu dosyalanmamış hastalar, yoğun bakım izleminde erken eksitus (ölüm) nedeniyle ROP takibi tamamlanamayan olgular,
- HALP skorunu oluşturan parametrelerin biri veya birkaçı için, doğum sonrası 34–36. haftalarda ölçüm yapılmamış olan hastalar,
- Doğum sonrası 34–36. haftaları arasında gelişen ağır sistemik enfeksiyon, malign hastalık ya da immünsüpresif tedavi gibi HALP skorunu doğrudan etkileyebilecek klinik durumları bulunan bebekler.

Bu kriterler doğrultusunda, analizlerde yalnızca eksiksiz ve güvenilir verilere sahip prematüre bireyler değerlendirmeye alınmıştır. Bu sayede, çalışmanın iç geçerliliği korunmuş ve sonuçların istatistiksel gücü artırılmıştır.

Retinal muayeneler, pupillanın topikal tropikamid ve fenilefrin ile dilate edilmesinin ardından, 20D veya 28D lens ve binoküler indirekt oftalmoskop yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen tüm bulgular, Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması (ICROP) kriterleri doğrultusunda evrelenmiştir. ROP gelişmeyen ya da spontan gerileme gösteren bebekler, retinal vaskülarizasyon süreci tamamlanıncaya kadar izlem altında tutulmuştur (Gopal, 1995). Lazer tedavisi endikasyonu bulunan olgularda

diyot fotokoagülasyon uygulanmış ve tedavi sonrası takip muayeneleri belirlenen periyotlarda devam ettirilmiştir (Rezai ve ark., 2005).

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY) versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin analizine geçilmeden önce tüm değişkenler uygun şekilde bilgisayar sistemine girilmiş, eksik ve aykırı değerler kontrol edilmiştir.

Analiz sürecinde öncelikle, sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri değerlendirilmiştir. Bu amaçla Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk normallik testleri uygulanmıştır. Test sonuçlarına göre bazı değişkenlerin normal dağılım özellikleri gösterdiği, bazılarının ise parametrik olmayan dağılım gösterdiği belirlenmiş; bu doğrultuda uygun istatistiksel testler seçilmiştir.

Tanımlayıcı analizler kapsamında: Sürekli değişkenler, ortalama ± standart sapma ya da medyan (minimum–maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) ile özetlenmiştir. İki grup arasında (örneğin ROP negatif/pozitif) sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında: Normal dağılım gösteren değişkenlerde Independent Samples t-testi, Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann–Whitney U testi uygulanmıştır.

Üç grup (ROP-Negatif, ROP-Reg, ROP-Tx) arasında yapılan karşılaştırmalarda: Parametrik veriler için Tek yönlü ANOVA (One-Way ANOVA), Parametrik olmayan veriler için Kruskal–Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlı fark bulunan durumlarda post-hoc testlerle ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

Kategorik değişkenler arasında ilişki değerlendirilmesi için Pearson Ki-kare (χ^2) testi uygulanmış, gerektiğinde Fisher's Exact test kullanılmıştır.

Ayrıca, sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla korelasyon analizleri yapılmıştır: Normal dağılım gösteren değişkenler arasında Pearson korelasyon testi, parametrik olmayan değişkenler arasında ise Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Elde edilen korelasyon katsayısına göre ilişki düzeyleri aşağıdaki gibi yorumlanmıştır:

- ✓ 0.00–0.25: Zayıf korelasyon
- ✓ 0.26–0.50: Orta düzeyde korelasyon
- ✓ 0.51–0.75: Güçlü korelasyon
- ✓ 0.76–1.00: Çok güçlü korelasyon

ROP pozitifliği (var/yok) ile sayısal değişkenler arasındaki farklar değerlendirilmiş; ayrıca HALP skoru doğumda ölçülen (HALP-1) ve 34–36. haftalar arasında (HALP-2) tekrar ölçüldüğünden, bu iki zaman arasındaki farkı temsil eden HALP-FARK (HALP-1-HALP-2) değişkeni oluşturulmuştur.

HALP-1, HALP-2 ve HALP-FARK skorlarının prematüre retinopatisi (ROP) gelişimini öngörme gücü ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) hesaplanmış ve en uygun kesim noktası Youden indeksi yardımıyla belirlenmiştir. Youden İndeksi; duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) değerlerinin toplamından 1 çıkarılarak hesaplanan bir metriktir (J = Sensitivite + Spesifite – 1). Bu indeksin en yüksek olduğu nokta, hem duyarlılığı hem de özgüllüğü en iyi şekilde dengeleyen eşik değer olarak kabul edilir. HALP-2 için belirlenen cut-off değeri, çalışmada yeni bir ikili değişken olan HALP-2 RİSK (düşük risk / yüksek risk) kategorisinin oluşturulmasında kullanılmıştır. Bu yeni kategorik değişken ile ROP pozitifliği arasındaki ilişki Ki-kare testi ile incelenmiş ve anlamlı bulunmuştur.

Ek olarak, ROP gelişimini etkileyen bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla binary lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bağımlı değişken olarak ROP pozitifliği (var/yok) kullanılmış; bağımsız değişkenler olarak HALP-2, HALP-2 RİSK, doğum haftası, doğum ağırlığı, sepsis, Mekanik ventilasyon türü gibi klinik parametreler modele dahil edilmiştir. Anlamlı bulunan değişkenler için olasılık oranı (OR), %95 güven aralığı (CI) ve p değerleri raporlanmıştır.

Ayrıca, ROP evreleri (ROP-Negatif, ROP-Reg, ROP-Tx) dikkate alınarak çoklu kategorili (multinomial) lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Bu analizde referans kategori olarak "ROP-Negatif" grubu alınmış, diğer iki evre ile karşılaştırmalı olarak değişkenlerin etkisi değerlendirilmiştir. Modelin anlamlılığı ve uyumu test edilmiş, anlamlı bulunan değişkenler için OR, CI ve p değerleri raporlanmıştır.

Son aşamada, HALP-1 ve HALP-2 skorlarının hesaplanmasında kullanılan hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar parametrelerinin, prematüre retinopatisi gelişimi ve evresel dağılımı ile olan ilişkilerini ortaya koymak amacıyla korelasyon analizleri gerçekleştirilmiştir.

Tüm istatistiksel analizler iki yönlü olarak gerçekleştirilmiş olup, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Analize dahil edilen 160 bebeğin 84'ü (%52.5) ROP gelişmeyen kontrol grubunu oluştururken, 76'sında (%47.5) ROP pozitif grubunu oluşturdu. ROP pozitif 76 bebek evrelerine göre sınıflandırıldığında; 48'i (%30.0) spontan gerileme (ROP-Reg) gösterirken, 28'i (%17.5) tedavi gerektiren (ROP-Tx) evrede yer aldı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 160 olgunun 76'sı (%47.5) erkek, 84'ü (%52.5) kız cinsiyetteydi. Cinsiyet ile ROP pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde; erkek bebeklerin %48.0'inde, kız bebeklerin ise %46.4'ünde ROP pozitif olduğu belirlendi. Uygulanan Ki-kare analizi sonucunda, cinsiyet ile ROP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.562$).

Cinsiyet ile ROP evreleri (ROP-Negatif, ROP-Reg, ROP-Tx) arasındaki ilişki de değerlendirildi. Erkek bebeklerin %52.0'sinde ROP negatifken, %30.7'sinde ROP-Reg izlenmiş ve %17.3'ünde ROP-Tx evresinde olduğu saptandı. Kız bebeklerde ise ROP gelişmeme oranı %53.6, regresyon oranı %29.8 ve ROP-Tx oranı %16.7 olarak hesaplandı. Yapılan Ki-kare testi sonucunda, cinsiyet ile ROP evreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.310$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Cinsiyetin ROP pozititifliği ve evrelerine göre dağılımı

Cinsiyet	Toplam (n, %)	ROP-Negatif (n, %)	ROP-Reg (n, %)	ROP-Tx (n, %)	ROP (+) Toplam (n, %)
Erkek	76 (%47.5)	39 (%52.0)	23 (%30.7)	14 (%17.3)	37 (%48.0)
Kız	84 (%52.5)	45 (%53.6)	25 (%29.8)	14 (%16.7)	39 (%46.4)
Toplam	160 (%100)	84 (%52.5)	48 (%30.0)	28 (%17.5)	76 (%47.5)

Grupların karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi-square) testi kullanılmış olup cinsiyet ile ROP pozitifliği arasındaki ilişki: p = 0.562 (anlamlı değil) ,cinsiyet ile ROP evreleri arasındaki ilişki: p = 0.310 (anlamlı değil).

ROP pozitifliği ile nominal risk faktörleri arasındaki ilişkiler aşağıda özetlenmiştir:

Bronkopulmoner Displazi (BPD) bulunan olguların %64.0'ında ROP pozitif olduğu, BPD olmayan olguların ise yalnızca %26.8'inde ROP pozitifliği saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) olan olguların %52.6'sında ROP gelişirken, RDS olmayanlarda bu oran %20.0 olarak saptandı ($p = 0.003$).

Patent Duktus Arteriozus (PDA) tanısı bulunan olguların %63.0'ında ROP pozitifken, PDA bulunmayanlarda bu oran %41.2 idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p = 0.012$).

Sepsis gelişen olguların %56.7'sinde ROP pozitifken, sepsis gözlenmeyenlerde bu oran %20.0'di ($p < 0.001$).

Postnatal steroid tedavisi uygulanan olguların %69.2'sinde ROP pozitifken, tedavi uygulanmayanlarda bu oran %40.5 olarak saptandı ($p = 0.002$).

Sürfaktan tedavisi alan bebeklerin %67.1'inde ROP gelişmişken, almayanlarda bu oran %29.8 idi. ($p < 0.001$).

Transfüzyon yapılan bebeklerin %70.5'inde ROP pozitif olduğu, transfüzyon uygulanmayanlarda bu oranın %25.6 olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p < 0.001$).

Hiperglisemi gelişen bebeklerde ROP oranı %75.0 iken, hiperglisemisi olmayanlarda bu oran %42.6 olarak bulundu ($p = 0.003$).

İntraventriküler hemoraji (IVH), Nekrotizan enterokolit (NEK) ve Hipoglisemi ile ROP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0.363, p = 0.156, p = 0.901) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Nominal klinik değişkenlerin ROP pozitifliği ilişkisi

Değişken	**ROP-Negatif (n, %)**	**ROP-Pozitif (n, %)**	**Toplam (n)**	**P Değeri**
BPD (-)	52 (%73.2)	19 (%26.8)	71	**< 0.001***
BPD (+)	32 (%36.0)	57 (%64.0)	89	
RDS (-)	20 (%80.0)	5 (%20.0)	25	**0.003***
RDS (+)	64 (%47.4)	71 (%52.6)	135	
PDA (-)	67 (%58.8)	47 (%41.2)	114	**0.012***
PDA (+)	17 (%37.0)	29 (%63.0)	46	
Sepsis (-)	32 (%80.0)	8 (%20.0)	40	**< 0.001***
Sepsis (+)	52 (%43.3)	68 (%56.7)	120	
Postnatal Steroid (-)	72 (%59.5)	49 (%40.5)	121	**0.002***
Postnatal Steroid (+)	12 (%30.8)	27 (%69.2)	39	
Sürfaktan Tedavisi (-)	59 (%70.2)	25 (%29.8)	84	**< 0.001***
Sürfaktan Tedavisi (+)	25 (%32.9)	51 (%67.1)	76	
Transfüzyon (-)	61 (%74.4)	21 (%25.6)	82	**< 0.001***
Transfüzyon (+)	23 (%29.5)	55 (%70.5)	78	
Hiperglisemi (-)	78 (%57.4)	58 (%42.6)	136	**0.003***
Hiperglisemi (+)	6 (%25.0)	18 (%75.0)	24	
IVH (-)	69 (%54.3)	58 (%45.7)	127	0.363
IVH (+)	15 (%45.5)	18 (%54.5)	33	
NEK (-)	76 (%54.7)	63 (%45.3)	139	0.156
NEK (+)	8 (%38.1)	13 (%61.9)	21	
Hipoglisemi (-)	69 (%52.3)	63 (%47.7)	132	0.901
Hipoglisemi (+)	15 (%53.6)	13 (%46.4)	28	

*Grupların karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi-square) testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri * işareti ile koyu renkli olarak gösterilmiştir.*

Mekanik ventilasyon türü ile ROP pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Mekanik ventilasyon uygulanmayan bebeklerin yalnızca %14.3'ünde ROP pozitifken, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulanan olgularda bu oran %58.3; entübe edilen olgularda ise %60.9 olarak saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Mekanik ventilasyon türü ile ROP pozitifliği arasındaki ilişki

Mekanik Ventilasyon Türü	**ROP-Negatif (n, %)**	**ROP-Pozitif (n, %)**	**Toplam (n)**	**p değeri**
MV Yok	36 (85.7)	6 (14.3)	42	**< 0.001***
CPAP	30 (41.7)	42 (58.3)	72	
Entübe	18 (39.1)	28 (60.9)	46	

*Grupların karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi-square) testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri * işareti ile koyu renkli olarak gösterilmiştir.*

ROP evreleri ile klinik ve değişkenler arasındaki ilişkiler incelendiğinde aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır:

Bronkopulmoner Displazi (BPD) olanlar ile ROP evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. BPD tanısı olmayan bebeklerin %73.2'sinde ROP negatifken, %18.3'ünde ROP-Reg göstermiş ve yalnızca %8.5'inde ROP-Tx gözlenmiştir.

Buna karşılık, BPD tanısı olan bebeklerde ROP negatif oranı %36.0 iken; %39.3'ünde ROP-Reg göstermiş ve %24.7'sinde ROP-Tx pozitif bulunmuştur. Yapılan Ki-kare testi sonucunda bu dağılımlar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) tanısı olmayan bireylerin %80.0'ında ROP negatifken, %20.0'ında ROP-Reg saptanmış, ROP-Tx olgusu bulunmamıştır. Buna karşılık, RDS tanısı olan grupta ROP negatiflerin oranı %47.4, ROP-Reg oranı %31.9, ROP-Tx oranı ise %20.7 olarak saptanmıştır ($p=0.005$).

Patent Duktus Arteriozus (PDA) tanısı olmayan olguların %58.8'inde ROP negatifken, %31.6'sında ROP-Reg ve sadece %9.6'sında ROP-Tx gözlenmiştir. Buna karşın PDA tanısı olan bireylerin yalnızca %37.0'ında ROP negatifken. %26.1'inde ROP-Reg ve %36.9'unda ROP-Tx izlenmiştir ($p<0.001$).

Sepsis tanısı olmayan olguların %80.0'ında ROP negatifken, %20.0'ında ROP-Reg gözlenmiş ve hiçbirinde ROP-Tx izlenmemiştir. Buna karşılık, sepsis tanısı olan olguların %43.3'ünde ROP negatifken, %33.3'ünde ROP-Reg ve %23.3'ünde ROP-Tx pozitiftir ($p<0.001$).

Postnatal steroid kullanmayan bebeklerin %59.5'inde ROP negatifken, %30.6'sında ROP-Reg ve %9.9'unda ROP-Tx pozitifliği izlenmiştir. Postnatal steroid kullanan bebeklerin yalnızca %30.8'inde ROP negatifken, %28.2'sinde ROP-Reg ve %41.0'ında ROP-Tx saptanmıştır ($p<0.001$).

Sürfaktan tedavisi almayan bebeklerin %70.2'sinde ROP negatifken, %22.6'sında ROP-Reg ve %7.1'inde ROP-Tx izlenmiştir. Sürfaktan tedavisi alan bebeklerin yalnızca %32.9'unda ROP negatifken, %38.2'sinde ROP-Reg ve %28.9'unda ROP-Tx evresi saptanmıştır ($p<0.001$).

Transfüzyon uygulanmayan bebeklerin %74.4'ünde ROP negatifken, yalnızca %2.4'ünde ROP-Tx evresi izlenmiştir. Transfüzyon uygulanan bebeklerde ROP görülmeme oranı %29.5 iken, ROP-Tx oranı %33.3 olarak saptanmıştır ($p<0.001$).

Hiperglisemi olmayan olguların %57.4'ünde ROP negatifken, %14.7'sinde ROP-Tx evresi izlenmiştir. Hiperglisemi tespit edilen olguların yalnızca %25.0'inde ROP izlenmezken, %33.3'ünde ROP-Tx evresi gözlenmiştir ($p=0.009$).

İntraventriküler hemoraji (IVH) olmayan olguların %54.3'ünde ROP negatifken, %17.3'ünde ROP-Tx evresi tespit edilmiştir. IVH varlığı olan olguların ise %45.5'inde ROP izlenmezken, %18.2'sinde ROP-Tx evresi izlenmiştir (p=0.617).

Nekrotizan enterokolit (NEK) olmayan olguların %54.7'sinde ROP negatifken, %16.5'inde ROP-Tx evresi izlenmiştir. NEK varlığı olan olguların ise %38.1'inde ROP negatifken, %23.8'inde ROP-Tx evresi saptanmıştır (p=0.362).

Hipoglisemi bulunmayan olguların %52.3'ünde ROP negatifken, %18.2'sinde ROP-Tx pozitifliği saptanmıştır. Hipoglisemi varlığı olan olguların %53.6'sında ROP yokken, %14.3'ünde ROP-Tx izlenmiştir (p=0.878) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Nominal klinik değişkenler ile ROP evreleri arasındaki ilişki

Değişken	ROP-Negatif (n, %)	ROP-Reg (n, %)	ROP-Tx (n, %)	Toplam (n)	p değeri
BPD (-)	52 (%73.2)	13 (%18.3)	6 (%8.5)	71	**<0.001***
BPD (+)	32 (%36.0)	35 (%39.3)	22 (%24.7)	89	
RDS (-)	20 (%80.0)	5 (%20.0)	0 (%0,0)	25	**0.005***
RDS (+)	64 (%47.4)	43 (%31.9)	28 (%20.7)	135	
PDA (-)	67 (%58.8)	36 (%31.6)	11 (%9.6)	114	**<0.001***
PDA (+)	17 (%37.0)	12 (%26.1)	17 (%36.9)	46	
Sepsis (-)	32 (%80.0)	8 (%20.0)	0 (%0.0)	40	**<0.001***
Sepsis (+)	52 (%43.3)	40 (%33.3)	28 (%23.3)	120	
Postnatal Steroid (-)	72 (%59.5)	37 (%30.6)	12 (%9.9)	121	**<0.001***
Postnatal Steroid (+)	12 (%30.8)	11 (%28.2)	16 (%41.0)	39	
Sürfaktan tedavisi (-)	59 (%70.2)	19 (%22.6)	6 (%7.1)	84	**<0.001***
Sürfaktan tedavisi (+)	25 (%32.9)	29 (%38.2)	22 (%28.9)	76	
Transfüzyon(-)	61 (%74.4)	19 (%23.2)	2 (%2.4)	82	**<0.001***
Transfüzyon (+)	23 (%29.5)	29 (%37.2)	26 (%33.3)	78	
Hiperglisemi (-)	78 (%57.4)	38 (%27.9)	20 (%14.7)	136	**0.009***
Hiperglisemi (+)	6 (%25.0)	10 (%41.7)	8 (%33.3)	24	
IVH (-)	69 (%54.3)	36 (%28.3)	22 (%17.3)	127	0.617
IVH (+)	15 (%45.5)	12 (%36.4)	6 (%18.2)	33	
NEK (-)	76 (%54.7)	40 (%28.8)	23 (%16.5)	139	0.362
NEK (+)	8 (%38.1)	8 (%38.1)	5 (%23.8)	21	
Hipoglisemi (-)	69 (%52.3)	39 (%29.5)	24 (%18.2)	132	0.878
Hipoglisemi (+)	15 (%53.6)	9 (%32.1)	4 (%14.3)	28	

*Grupların karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi-square) testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri * işareti ile koyu renkli olarak gösterilmiştir.*

Mekanik ventilasyon türü ROP evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.001). Mekanik ventilasyon kullanılmayan bebeklerin %85.7'sinde ROP negatifken, yalnızca %9.5'inde ROP-Reg ve %4.8'inde ROP-Tx pozitifliği görüldüğü belirlenmiştir. CPAP uygulanan bebeklerde ise ROP negatiflik oranı %41.7 iken, %36.1'inde ROP-Reg ve %22.2'sinde ROP-Tx pozitifliği saptanmıştır. Entübe edilen bebeklerde ise ROP Negatif oranı %39.1, ROP-Reg oranı %39.1 ve ROP-Tx oranı %21.7 bulunmuştur (p<0.001) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Mekanik ventilasyon türü ile ROP evreleri arasındaki ilişki

Mekanik Ventilasyon Türü	**ROP-Negatif (n, %)**	**ROP-Reg (n, %)**	**ROP-Tx (n, %)**	**Toplam (n)**	**p değeri**
Yok	36 (%85.7)	4 (%9.5)	2 (%4.8)	42	**<0.001***
CPAP	30 (%41.7)	26(%36.1)	16 (%22.2)	72	
Entübe	18 (%39.1)	18(%39.1)	10 (%21.7)	46	

*Grupların karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi-square) testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri * işareti ile koyu renkli olarak gösterilmiştir.*

ROP pozitifliği ile sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır; HALP-1 (Doğumda Ölçülen HALP Skoru): Grupların dağılımı Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiş, hem ROP pozitif (p<0.001) hem de ROP negatif (p<0.001) gruplarda normal dağılım özelliği göstermediği tespit edilmiştir. Bu nedenle parametrik olmayan Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda, HALP-1 skorları açısından ROP pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.255).

HALP-2 (34–36. haftalar arasında HALP Skoru): Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerine göre her iki grup da normal dağılım göstermiştir (ROP Negatif: p=0.258; ROP Pozitifr: p=0.069). Bu nedenle gruplar arası karşılaştırmada bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Analiz sonucunda, ROP pozitif grupta HALP-2

skorlarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur (ROP Negatif: 48.30 ± 17.35; ROP Pozitif: 24.63 ± 9.24; p<0.001).

Doğum Haftası: Gruplarda normal dağılım özelliği görülmediği için (ROP Negatif: p<0.001; ROP Pozitif: p=0.016), Mann-Whitney U testi ile analiz gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, ROP pozitif bebeklerin doğum haftası anlamlı düzeyde daha düşüktür (p<0.001).

Doğum Ağırlığı: Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerine göre, ROP gelişen grup normal dağılmadığı için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda, ROP pozitif grupta doğum ağırlıklarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (p<0.001).

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Kalış Süresi: Normallik varsayımı sağlanmadığı için Mann-Whitney U testi ile analiz yapılmıştır. ROP pozitif olgularda yoğun bakım kalış süresi anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur (p<0.001) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. ROP pozitifliğine göre sürekli değişken karşılaştırılması

Değişken	**ROP-Negatif (n=84) Ortalama ± SS**	**ROP-Pozitif (n=76) Ortalama ± SS**	**p değeri**
HALP-1	84.46 (median)	76.12 (median)	0.255
HALP-2	48.30 ± 17.35	24.63 ± 9.24	**<0.001***
Doğum Haftası	107.03 (median)	51.18 (median)	**<0.001***
Doğum Ağırlığı (g)	106.55 (median)	51.71 (median)	**<0.001***
Yenidoğan Yoğun Bakım Süresi (gün)	56.76 (median)	106.74 (median)	**<0.001***

*Grupların karşılaştırılmasında HALP-2 için Independent t-Test diğerleri için Mann-Whitney U testleri kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri * işareti ile koyu renkli olarak gösterilmiştir.*

ROP Evreleri ile Sürekli Değişkenlerin karşılaştırılmasında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

HALP-1 (Doğumda Ölçülen HALP Skoru): Çalışmamızda doğumda ölçülen HALP-1 skorlarının, ROP evreleri (ROP Negatif, ROP-Reg ve ROP-Tx) arasında yapılan normallik testleri sonucunda her üç grubun dağılımı normal olmadığı için parametrik olmayan test kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.255$).

HALP-2 (34–36. haftalar arasında HALP Skoru): Çalışmada HALP-2 skorlarının ROP evrelerine (ROP-Negatif, ROP-Reg, ROP-Tx) göre normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirilmiştir. Her üç grup için de anlamlılık düzeyleri $p > 0.05$ olarak bulunmuştur. HALP-2 skorları normal dağılım gösterdiği için tek yönlü ANOVA ile analiz edilmiş, üç grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($F(2.157) = 56.553$; $p < 0.001$). Tukey HSD post-hoc testi, tüm grup çiftleri arasında fark olduğunu göstermiştir; en yüksek ortalama ROP Negatif grubunda (48.31 ± 17.35), en düşük ortalama ise ROP-Tx grubunda (22.82 ± 6.76) bulunmuştur.

Doğum Haftası: Çalışmamızda doğum haftası ile ROP evresi arasındaki ilişki incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. ROP evrelerine göre doğum haftası ortalamaları anlamlı şekilde farklılık göstermektedir (Kruskal-Wallis $\chi^2(2) = 64.251$; $p < 0.001$).

Doğum Ağırlığı: Doğum ağırlığı değişkeninin dağılımı, ROP evrelerine göre gruplandırıldığında normal dağılım gösterdiği saptanmıştır. ROP evreleri ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (ANOVA $F(2.157) = 48.865$; $p < 0.001$). Games-Howell post-hoc testi sonucunda, üç grup arasında da anlamlı

fark olduğu saptanmıştır. ROP-Negatif bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması (1565.02 ± 396.84 g), ROP-Tx grubuna kıyasla belirgin olarak yüksektir (852.86 ± 153.83 g).

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Kalış Süresi: Yoğun bakım kalış süresi ile ROP evresi arasındaki normal dağılım sağlanmadığı için Kruskal-Wallis testi tercih edilmiş, analiz sonucunda yoğun bakım kalış süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2(2) = 58.294$, $p < 0.001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. ROP evrelerine göre sürekli değişken karşılaştırılması

Değişken	ROP Evresi	n	Ortalama ± SS (median)	Test Sonucu	P Değeri
HALP-1	ROP-Negatif	84	75.25 (median)	$\chi^2(2) = 1.295$	0.255
	ROP-Reg	48	82.93 (median)		
	ROP-Tx	28	61.70 (median)		
HALP-2	ROP-Negatif	84	48.31 ± 17.35	F(2.157) = 56.553	**<0.001***
	ROP-Reg	48	25.69 ± 10.34		
	ROP-Tx	28	22.82 ± 6.76		
Doğum Haftası	ROP-Negatif	84	31.51 (median)	$\chi^2(2) = 64.251$	**<0.001***
	ROP-Reg	48	28.81 (median)		
	ROP-Tx	28	27.00 (median)		
Doğum Ağırlığı (g)	ROP-Negatif	84	1565.02 ± 396.84	F(2.157) = 48.865	**<0.001***
	ROP-Reg	48	1161.31 ± 361.71		
	ROP-Tx	28	852.86 ± 153.83		
Yenidoğan Yoğun Bakım Süresi (gün)	ROP-Negatif	84	42.81 (median)	$\chi^2(2) = 58.294$	**<0.001***
	ROP-Reg	48	61.37 (median)		
	ROP-Tx	28	88.79 (median)		

*Normallik testi durumuna göre HALP-2 ve Doğum Ağırlığı için ANOVA, diğerleri için Kruskal-Wallis testi uygulanmış; anlamlı farklar * işaretiyle ve koyu olarak belirtilmiştir.*

Sayısal Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi: Çalışmada yer alan sayısal değişkenler olan HALP-1, HALP-2, HALP-FARK, doğum haftası, doğum ağırlığı ve yoğun bakım kalış süresi arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir.

HALP-1 skoru, HALP-2 ($r = 0.319$; $p < 0.001$) ve HALP-FARK ($r = 0.718$; $p < 0.001$) ile pozitif ve anlamlı ilişki göstermiştir. Aynı zamanda doğum haftası ($r = 0.476$; $p < 0.001$) ve doğum ağırlığı ($r = 0.466$; $p < 0.001$) ile de pozitif yönde anlamlı ilişkilidir. Buna karşılık HALP-1 ile yoğun bakım kalış süresi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r = -0.214$; $p = 0.006$).HALP-2 skoru, doğum haftası ($r = 0.551$; $p < 0.001$) ve doğum ağırlığı ($r = 0.548$; $p < 0.001$) ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. HALP-2 ile yoğun bakım kalış süresi arasında ise anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır ($r = -0.547$; $p < 0.001$). Bunun yanında HALP-2 ile HALP-FARK arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($r = -0.261$; $p < 0.001$).

HALP-FARK değişkeni ile yoğun bakım kalış süresi arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki vardır ($r = 0.317$; $p < 0.001$). Ancak HALP-FARK ile doğum haftası ($r = -0.115$; $p = 0.142$) ve doğum ağırlığı ($r = -0.093$; $p = 0.238$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Doğum haftası ile doğum ağırlığı arasında güçlü pozitif korelasyon belirlenmiştir ($r = 0.734$; $p < 0.001$).

Öte yandan doğum haftası, yenidoğan yoğun bakım kalış süresi ile negatif yönde anlamlı bir ilişki göstermektedir ($r = -0.529$; $p < 0.001$). Benzer şekilde doğum ağırlığı ile yenidoğan yoğun bakım kalış süresi arasında da negatif ve anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r = -0.520$; $p < 0.001$) (Tablo 4.8).

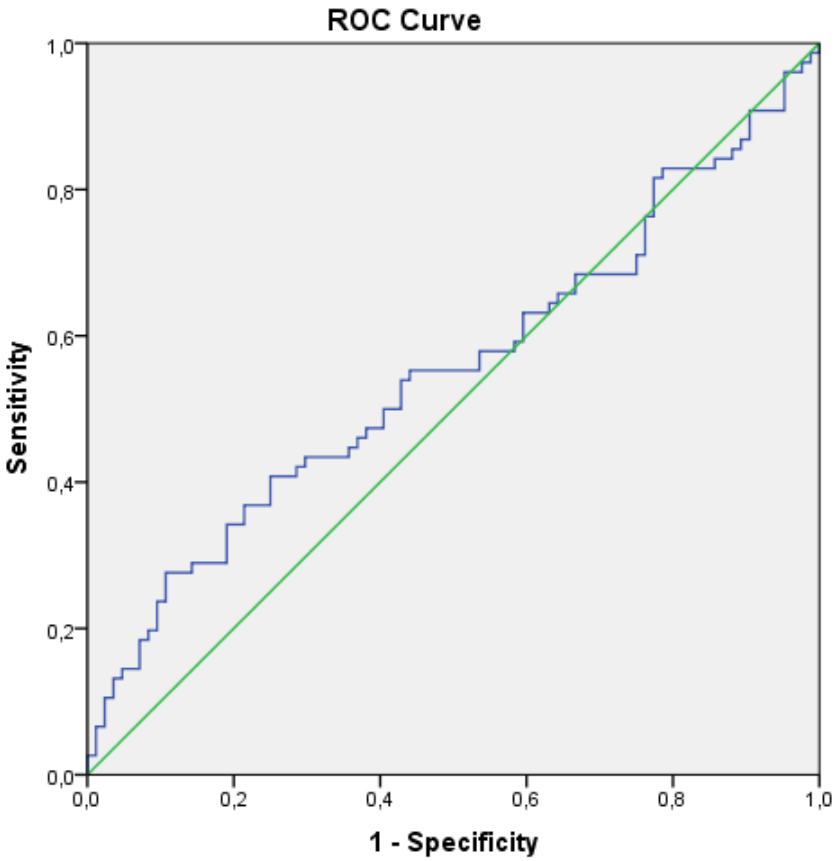
Tablo 4.8. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	HALP-1	HALP-2	HALP-FARK	Doğum Haftası	Doğum Ağırlığı (g)	Yenidoğan Yoğun Bakım Süresi (gün)
HALP-1		0.319** p < 0.001	0.718** p < 0.001	0.476** p < 0.001	0.466** p < 0.001	-0.214** p = 0.006
HALP-2	0.319** p < 0.001		-0.261** p < 0.001	0.551** p < 0.001	0.548** p < 0.001	-0.547** p < 0.001
HALP-FARK	0.718** p < 0.001	-0.261** p < 0.001		-0.115 p = 0.142	-0.093 p = 0.238	0.317** p < 0.001
Doğum Haftası	0.476** p < 0.001	0.551** p < 0.001	-0.115 p = 0.142		0.734** p < 0.001	-0.529** p < 0.001
Doğum Ağırlığı (g)	0.466** p < 0.001	0.548** p < 0.001	-0.093 p = 0.238	0.734** p < 0.001		-0.520** p < 0.001
Yenidoğan Yoğun Bakım Süresi (gün)	-0.214** p = 0.006	-0.547** p < 0.001	0.317** p < 0.001	-0.529** p < 0.001	-0.520** p < 0.001	

*Korelasyon katsayısı (r), değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü ifade eder. Pozitif değerler doğrudan (pozitif) ilişkiyi, negatif değerler ise ters yönlü (negatif) ilişkiyi gösterir. ** işareti, p < 0.01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişkileri belirtmektedir.*

ROC Analizi Sonuçları: Çalışmada HALP-1, HALP-2 ve HALP-FARK değişkenlerinin prematüre retinopatisi gelişimini öngörmedeki ayırt edicilik güçleri ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirildi. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC), %95 güven aralıkları ve uygun kesim noktaları hesaplandı.

HALP-1 değişkenine ait ROC analizi sonucunda, HALP-1 skorunun ROP gelişimini öngörmedeki ayırt edici gücü düşük bulunmuştur (AUC = 0.552; %95 GA: 0.461–0.643; p > 0.05) (Şekil 4.1) (Tablo 4.9).



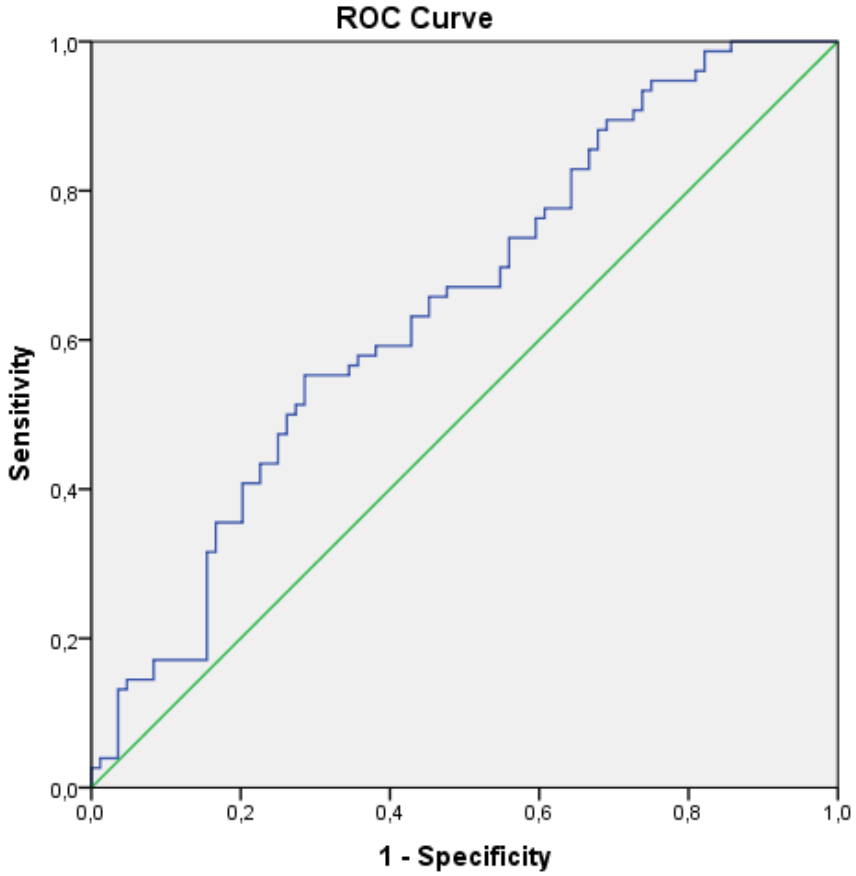
Şekil 4.1. HALP-1 skorunun ROP pozitifliğine ait ROC eğrisi (AUC = 0.552)

Tablo 4.9. HALP-1 skorunun ROC analizi sonucu

Değişken	AUC	95% CI	(p)	Yorumu
HALP-1	0.552	0.461 – 0.643	> 0.05	Ayırt edici değil

Tanısal ayırt ediciliği AUC değeriyle değerlendirilmiştir.

HALP-FARK değişkeni için AUC değeri 0.646 olarak belirlendi (95% GA: 0.562–0.731; p=0.001) (Şekil 4.2). Bu sonuca göre HALP-FARK'ın ROP öngörüsündeki performansı orta düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.10).



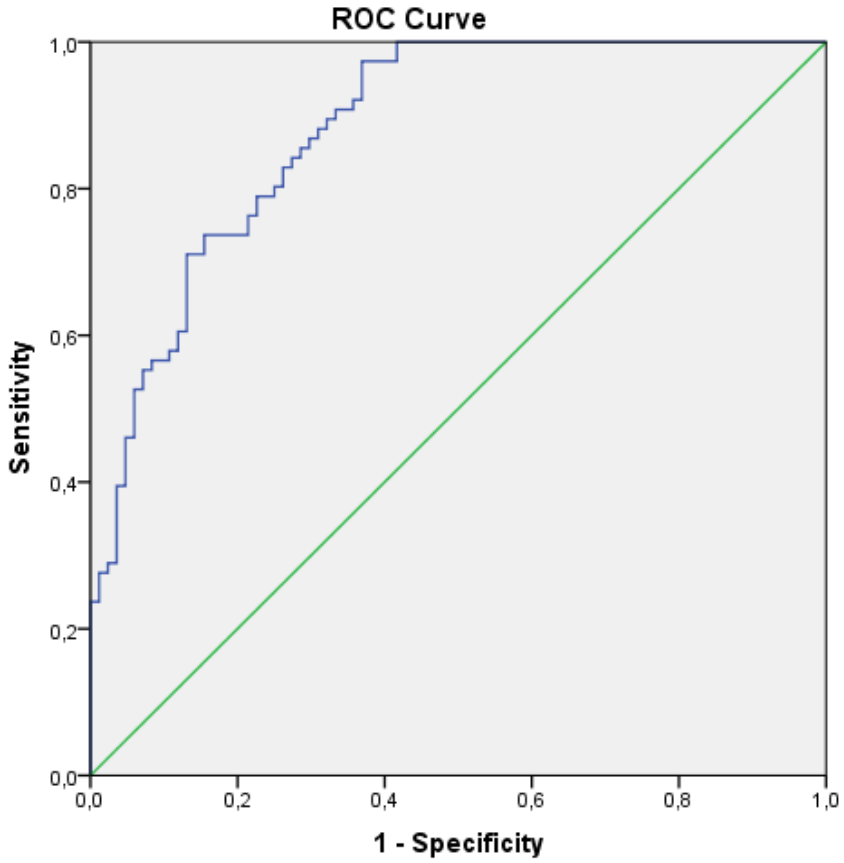
Şekil 4.2. HALP-FARK skorunun ROP pozitifliğine ait ROC eğrisi (AUC = 0.646)

Tablo 4.10. HALP-FARK skorunun ROC analizi sonucu

Değişken	**AUC**	**95% CI**	**(p)**	**Yorumu**
HALP-FARK	0.646	0.562 – 0.731	**0.001***	Orta düzeyde başarılı

*ROC analizinde değişkenlerin tanısal ayırt ediciliği AUC değeriyle değerlendirilmiş; istatistiksel olarak anlamlı farklar * işaretiyle ve koyu olarak belirtilmiştir.*

HALP-2 değişkeni en yüksek ayırt edici performansa sahiptir. HALP-2'ye ait ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) 0.882 (95% GA: 0.832–0.932) olarak hesaplanmış olup Youden indeksi ile belirlenen 34.8 eşiğinde duyarlılık %82.9 (63/76), özgüllük %73.8 (62/84), PPV %74.1 (63/85), NPV %82.7 (62/75) ve doğruluk %78.1 (125/160) olarak hesaplandı. (Şekil 4.3), bu değer oldukça yüksek bir tanısal doğruluğa işaret etmektedir (Tablo 4.11).



Şekil 4.3. HALP-2 skorunun ROP pozitifliğine ait ROC eğrisi (AUC = 0.882)

Tablo 4.11. HALP-2 skorunun ROC analizi sonucu

Değişken	AUC	95% CI	(p)	Yorumu
HALP-2	0.882	0.832 – 0.932	**< 0.001***	**Çok güçlü ayırt edici**

*ROC analizinde değişkenlerin tanısal ayırt ediciliği AUC değeriyle değerlendirilmiş; istatistiksel olarak anlamlı farklar * işaretiyle ve koyu olarak belirtilmiştir.*

HALP-2 değerinin, ROC analizine göre belirlenen 34.8 cut-off değeri kullanılarak HALP-2_RİSK adlı ikili bir değişken oluşturulmuştur. Bu değişkenin ROP pozitifliği ile ilişkisi incelendiğinde, yüksek risk grubunda (HALP-2 ≤ 34.8) yer alan bebeklerin %74.1'inde ROP geliştiği, buna karşılık düşük risk grubunda (HALP-2 > 34.8) bu oranın yalnızca %17.3 olduğu belirlenmiştir.

Analizde optimal cut-off (eşik) değerinin belirlenmesinde kullanılan Youden İndeksinde (J indeksi) belirlenen 34.8 eşik değeri, HALP-2 skorunun ROP gelişimini öngörme açısından en uygun sınıflandırma noktasını temsil etmektedir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. HALP-2 RİSK değişkenine göre rop pozitifliği dağılımı

HALP-2 RİSK	**ROP-Negatif (n, %)**	**ROP-Pozitif (n, %)**	**Toplam (n, %)**
Düşük Risk (HALP-2 > 34.8)	62 (%82.7)	13 (%17.3)	75 (%46.9)
Yüksek Risk (HALP-2 ≤ 34.8)	22 (%25.9)	63 (%74.1)	85 (%53.1)
Toplam	84 (%52.5)	76 (%47.5)	160 (%100)

ROP gelişimininde, 34.8 eşiğinde HALP-2 RİSK, anlamlı biçimde ayırt etti (p<0.001): duyarlılık %82.9, özgüllük %73.8, PPV %74.1, NPV %82.7, doğruluk %78.1.

Yapılan Ki-Kare analizine göre bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2(1) = 51.519$, $p < 0.001$). Ayrıca hesaplanan odds ratio değeri (OR = (63 / 22) / (13 / 62) ≈ 13.65) 13.65 olup, düşük HALP-2 skoruna sahip bebeklerin ROP geliştirme riskinin yaklaşık 13.6 kat arttığı görülmüştür.

HALP-2 RİSK değişkeninin ROP gelişimini öngörme gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ikili lojistik regresyon analizinde model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 55.027$; $p < 0.001$).

Modele göre, HALP-2 skoru düşük olan (HALP-2 RİSK <34.8 yüksek risk) prematüre bebeklerde, HALP-2 skoru yüksek olanlara (HALP-2 RİSK ≥34.8 düşük risk) kıyasla ROP pozitifliği olasılığı 13.7 kat daha fazladır (OR = 13.65; %95 GA: 6.323–29.499; $p < 0.001$). Modelin genel doğru sınıflama oranı %78.1 olarak hesaplanmış ve bu durum HALP-2 RİSK değişkeninin tanısal ayırt ediciliğinin güçlü olduğunu göstermiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. ROP pozitifliği ile HALP-2 RİSK lojistik regresyon analizi

Değişken	B	S.E.	Wald	p	Exp(B) (OR)	%95 Güven Aralığı
HALP-2 RİSK (yüksek risk)	2.614	0.393	44.270	**<0.001**	13.65	6.323 – 29.499
Sabit (Constant)	-1.562	0.305	26.226	**<0.001**	0.21	—

B: Katsayı (regresyon katsayısı), S.E.: Standart hata, Wald: Wald testi istatistiği, Exp(B): Odds ratio (OR), %95 Güven Aralığı: OR'un güvenilirlik sınırlarını ifade eder. p < 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ve koyu olarak gösterilmiştir.

HALP-2 RİSK değişkeni ile ROP evreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla çok kategorili (multinomial) lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

ROP evresi, "ROP Negatif" kategorisi referans alınarak üç düzeyde (ROP Negatif, ROP-Reg, ROP-Tx) incelenmiştir. Model genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 58.491$; df = 2; $p < 0.001$), bu da HALP-2 RİSK değişkeninin ROP evresi üzerinde belirleyici bir etkisi olduğunu göstermektedir.

HALP-2 RİSK değişkeni, ROC analiziyle belirlenen 34.8 kesim noktasına göre ikili kodlandı (<34.8 [yüksek risk/düşük HALP-2], ≥34.8 [düşük risk/yüksek HALP-2]). Bağımlı değişken ROP evresi (ROP Negatif [referans], ROP-Reg, ROP-Tx) için çok kategorili lojistik regresyon analizinde, HALP-2'nin ≥34.8 olması ROP açısından

koruyucu bulunmuştur: ROP-Reg için OR = 0.105 ($p < 0.001$) ve ROP-Tx için OR = 0.027 ($p < 0.001$). Klinik yorum kolaylığı açısından tersine çevrilmiş olarak ifade edildiğinde, düşük HALP-2 (<34.8) varlığında ROP-Negatif'e göre olasılık oranı ROP-Reg için yaklaşık 9.52 kat, ROP-Tx için 37.04 kat daha yüksektir. Bu bulgu, düşük HALP-2 düzeyinin ROP pozitifliği ve şiddetiyle artan şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. ROP evresi ile HALP-2 RİSK çoklu lojistik regresyon analizi

Karşılaştırma (ROP Evresi)	B	S.E.	Wald	p	Exp(B) (OR)	%95 Güven Aralığı
ROP-Reg grubu (Referans: ROP Negatif)	–2.249	0.424	28.178	**< 0.001**	0.105	0.046 – 0.242
ROP-Tx grubu (Referans: ROP Negatif)	–3.601	0.775	21.611	**< 0.001**	0.027	0.006 – 0.125

B: Katsayı (regresyon katsayısı), S.E.: Standart hata, Wald: Wald testi istatistiği, Exp(B): Odds ratio (OR), %95 Güven Aralığı: OR'un güvenilirlik sınırlarını ifade eder. p < 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ve koyu olarak gösterilmiştir.

HALP-2 RİSK grubuna ilişkin yapılan ikili ve çok kategorili lojistik regresyon analizlerinin ardından, çalışmamızda yer alan diğer tüm sayısal (scale) ve kategorik (nominal) değişkenlerin de ROP pozitifliği ve evreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla ayrı ayrı regresyon analizleri uygulanmıştır.

ROP Gelişimine Göre Binary Lojistik Regresyon Bulguları

Değişkenlerin ROP pozitifliği üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan binary lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen bulgular aşağıda verilmiştir:

Modelin genel uyumu değerlendirildiğinde, Omnibus testinin anlamlı bulunması ($\chi^2(5) = 117.698$; $p < 0.001$) modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

Modelin varyans açıklayıcılığı, Nagelkerke $R^2 = 0.695$ olarak hesaplanmış olup, bu değer bağımlı değişkendeki varyansın yaklaşık %70'inin model tarafından açıklandığını göstermektedir.

Hosmer-Lemeshow uyum testi sonuçlarına göre ($\chi^2(8) = 8.349$; $p = 0.400$), modelin gözlenen ve beklenen değerler arasında iyi bir uyum sağladığı görülmüştür. Ayrıca modelin sınıflandırma doğruluğu %85.6 olarak belirlenmiş ve bu oran, modelin yüksek düzeyde ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Binary lojistik regresyon analizine dahil edilen sayısal değişkenlerden HALP-1, HALP-2, doğum haftası, ROP gelişimiyle anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir:

HALP-1 (Doğumda Ölçülen HALP Skoru): HALP-1 değerindeki her bir birimlik artış, ROP pozitifliği olasılığını anlamlı şekilde artırmaktadır ($B = 0.022$; $p = 0.006$; OR = 1.022; %95 GA: 1.006–1.038).

HALP-2 (34–36. Haftalar Arası HALP Skoru): HALP-2 değerinde her bir birimlik artış, ROP pozitifliği riskini anlamlı şekilde azaltmaktadır ($B = –0.143$; $p < 0.001$; OR = 0.867; %95 GA: 0.817–0.920).

Doğum Haftası: Her bir haftalık artış, ROP pozitifliği riskini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmaktadır ($B = –0.421$; $p = 0.007$; OR = 0.656; %95 GA: 0.484–0.889).

Doğum Ağırlığı: Doğum ağırlığı değişkeni regresyon modelinde anlamlı bir prediktör olarak bulunmamıştır ($B = 0.000$; $p = 0.835$; OR = 1.000; %95 GA: 0.998–1.002).

Yenidoğan Yoğun Bakım Kalış Süresi (Gün): Yeni doğan yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin ROP pozitifliği üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir ($B = 0.006$; $p = 0.583$; OR = 1.006; %95 GA: 0.986–1.026) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. ROP pozitifliği ve sürekli değişken binary lojistik regresyon analizi

Değişkenler	B	S.E.	Wald	p	OR Exp(B)	95% Güven Aralığı
HALP-1	0.022	0.008	7.587	**0.006**	1.022	1.006 – 1.038
HALP-2	-0.143	0.030	22.428	**<0.001**	0.867	0.817 – 0.920
Doğum Haftası	-0.421	0.155	7.375	**0.007**	0.656	0.484 – 0.889
Doğum Ağırlığı	0.000	0.001	0.043	0.835	1.000	0.998 – 1.002
Yenidoğan Yoğun Bakım Kalış Süresi (gün)	0.006	0.010	0.302	0.583	1.006	0.986 – 1.026
Sabit	15.554	4.192	13.765	**<0.001**		—

B: Katsayı (regresyon katsayısı), S.E.: Standart hata, Wald: Wald testi istatistiği, Exp(B): Odds ratio (OR), %95 Güven Aralığı: OR'un güvenilirlik sınırlarını ifade eder. p < 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ve koyu olarak gösterilmiştir.

Nominal değişkenlerin ROP pozitifliği üzerindeki etkisine ilişkin lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen bulgular aşağıda verilmiştir:

ROP pozitifliği ile ilişkili kategorik değişkenlerin etkisini belirlemek amacıyla yapılan binary lojistik regresyon analizinde modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Omnibus Testi $\chi^2(13) = 55.671$, $p < 0.001$). Modelin varyans açıklayıcılığı Nagelkerke $R^2 = 0.392$ olarak hesaplanmış ve modelin bağımlı değişkendeki varyansın %39.2'sini açıkladığı anlaşılmıştır. Hosmer-Lemeshow uyum testi ($\chi^2(8) = 8.557$, $p = 0.381$), modelin gözlenen ve beklenen değerler arasında iyi bir uyum sağladığını göstermektedir. Modelin sınıflandırma doğruluğu %72.5 olarak bulunmuştur.

Analiz sonucunda aşağıdaki kategorik değişkenlerin ROP pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı etkiler gösterdiği saptanmıştır:

Mekanik ventilasyon (Entübe): Entübasyon uygulanan bebeklerde ROP pozitifliği riski, CPAP (MV'siz olgular modele alınmadı) ile izlenenlere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. ($B = 1.580$; $p = 0.017$; OR = 4.856; %95 GA: 1.327–17.767).

Sürfaktan Tedavisi: Sürfaktan alan bebeklerde ROP pozitifliği olasılığı anlamlı olarak yüksektir ($B = 0.981$; $p = 0.040$; OR = 2.667; %95 GA: 1.045–6.810).

Transfüzyon: Kan transfüzyonu yapılan bebeklerde ROP pozitifliği riski anlamlı düzeyde artmıştır ($B = 1.534$; $p = 0.010$; OR = 4.636; %95 GA: 1.445–14.874).

Diğer nominal değişkenlerin (RDS, BPD, PDA, NEK, IVH, hipoglisemi, hiperglisemi, postnatal steroid, sepsis) bu modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tümü için $p > 0.05$). (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. ROP pozitifliği ve nominal değişken binary lojistik regresyon analizi

Değişkenler	B	S.E.	Wald	p	Exp(B) OR	95% Güven Aralığı
Mekanik ventilasyon (Entübe)	1.580	0.662	5.700	**0.017**	4.856	1.327 – 17.767
Sürfaktan Tedavisi	0.981	0.478	4.208	**0.040**	2.667	1.045 – 6.810
Transfüzyon	1.534	0.595	6.650	**0.010**	4.636	1.445 – 14.874
Hiperglisemi	1.019	0.638	2.556	0.110	2.772	0.794 – 9.670
Sepsis	0.429	0.580	0.547	0.459	1.536	0.493 – 4.785
RDS	–0.859	0.751	1.309	0.253	0.423	0.097 – 1.845
BPD	0.426	0.505	0.711	0.399	1.531	0.569 – 4.117
PDA	–0.606	0.498	1.483	0.223	0.545	0.205 – 1.447
NEK	–0.511	0.646	0.627	0.428	0.600	0.169 – 2.126
IVH	0.474	0.517	0.842	0.359	1.607	0.583 – 4.427
Hipoglisemi	–0.242	0.608	0.159	0.690	0.785	0.238 – 2.583
Postnatal Steroid	–0.208	0.573	0.131	0.717	0.812	0.264 – 2.499

B: Regresyon katsayısı, S.E.: Standart hata, Wald: Wald testi istatistiği, Exp(B): Odds ratio (OR), %95 Güven Aralığı: OR'un güvenilirlik sınırlarını ifade eder. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ve koyu olarak gösterilmiştir.

ROP Evrelerine Göre Çoklu Lojistik Regresyon Bulguları

ROP evrelerine göre (ROP Negatif, ROP-Reg, ROP-Tx) sayısal değişkenlerin etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan multinomial lojistik regresyon analizinde, modelin genel olarak istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($\chi^2 = 144.526$; df = 10; $p < 0.001$). Varyans açıklayıcılığı Nagelkerke $R^2 = 0.687$ olup, bu değer modelin ROP evresindeki varyansın yaklaşık %69'unu açıkladığını göstermektedir.

Bağımsız değişkenlerin modele katkısı ayrı ayrı değerlendirildiğinde, HALP-1 ($p < 0.001$), HALP-2 ($p < 0.001$) ve doğum haftası ($p = 0.019$) değişkenlerinin modelde anlamlı yer tuttuğu görülmüştür.

HALP-1 düzeyindeki her bir birimlik artışın, ROP-Reg gelişme olasılığını anlamlı şekilde artırdığı saptanmıştır (B = 0.024; p = 0.003; OR = 1.024; %95 GA: 1.008–1.040). HALP-2 düzeyindeki artışın, ROP-Reg gelişme riskini anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür (B = –0.147; p < 0.001; OR = 0.864; %95 GA: 0.812–0.918). Doğum haftası arttıkça ROP-Reg gelişme olasılığının azaldığı belirlenmiştir (B = –0.385; p = 0.019; OR = 0.680; %95 GA: 0.494–0.938).

HALP-2 skorundaki artışın, ROP-Tx gelişimini anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür (B = –0.129; p = 0.001; OR = 0.879; %95 GA: 0.815–0.948).

Doğum haftası ilerledikçe ROP-Tx oluşma olasılığı anlamlı şekilde azalmaktadır (B = –0.460; p = 0.018; OR = 0.631; %95 GA: 0.431–0.925). Benzer şekilde, doğum ağırlığındaki değişim ROP evresi üzerinde anlamlı bir yordayıcı olmamış (p = 0.154) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ile ROP evreleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p = 0.286) (Tablo 4.17).

Tablo 4. 17. ROP evreleri ve sürekli değişken çoklu lojistik regresyon analizi

Değişken	ROP Evresi	B	P	(Exp(B)) OR	%95 Güven Aralığı
HALP-1	ROP-Reg	0.024	**0.003**	1.024	1.008 – 1.040
HALP-2	ROP-Reg	–0.147	**< 0.001**	0.864	0.812 – 0.918
Doğum Haftası	ROP-Reg	–0.385	**0.019**	0.680	0.494 – 0.938
HALP-2	ROP-Tx	–0.129	**0.001**	0.879	0.815 – 0.948
Doğum Haftası	ROP-Tx	–0.460	**0.018**	0.631	0.431 – 0.925

B: Regresyon katsayısı, Exp(B): Odds ratio (OR), %95 Güven Aralığı: OR'un güvenilirlik sınırlarını ifade eder. p < 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ve koyu olarak gösterilmiştir.

ROP evreleri ile nominal değişkenler arasındaki ilişki çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Modelin genel geçerliliğini test etmek amacıyla yapılan Likelihood Ratio Testi anlamlı bulunmuştur ($\chi^2(26) = 90.323$, $p < 0.001$), bu da modelin gruplar arasında anlamlı ayrım yaptığını göstermektedir. Modelin genel uygunluğu Likelihood Ratio testi ile anlamlı bulunmuştur ($\chi^2(26)=90.323$, $p<0.001$). Nagelkerke $R^2=0.498$, model uyumunun orta–yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Çok kategorili lojistikte model uyumu Pearson iyi-uyum istatistiği ile değerlendirildi ($\chi^2(df)=167.566$, $p=0.325$; ayrıca uygun olduğunda Deviance de raporlanabilir). Hosmer–Lemeshow testi multinomial modeller için kullanılmadığından raporlanmamıştır.

Anlamlı bulunan değişkenler aşağıda özetlenmiştir:

PDA (Patent Duktus Arteriozus): PDA varlığı, ROP-Reg evresine geçiş olasılığını anlamlı şekilde artırmaktadır (B = 1.139; p = 0.042; OR = 3.124; %95 GA: 1.043–9.359).

Mekanik Ventilasyon (Entübasyon): Entübasyon, ROP Negatif'a kıyasla ROP-Reg kategorisinde olma olasılığını anlamlı düzeyde artırmıştır (B=1.602; OR=4.965; %95 GA: 1.242–19.842; p=0.023). ROP-Tx kategorisi için entübasyon etkisi anlamlı değildir.

Sürfaktan Tedavisi: Sürfaktan alan bebeklerin ROP-Reg evresine geçiş riski anlamlı derecede daha düşüktür (B = –3.095; p = 0.005; OR = 0.045; %95 GA: 0.005–0.395) (Tablo 4.18). Diğer değişkenlerin modelde anlamlı katkısı gözlenmedi (p>0.05).

Tablo 4.18. ROP evreleri ve nominal değişken çoklu lojistik regresyon analizi

Değişken	ROP Evresi (ROP-Negatif referans)	B	p	(Exp(B)) OR	%95 Güven Aralığı
PDA	ROP-Reg	1.139	0.042	3.124	1.043 – 9.359
Sürfaktan	ROP-Reg	–3.095	0.005	0.045	0.005 – 0.395
Mekanik ventilasyon (entübe)	ROP-Reg	1.602	0.023	4.965	1.242 – 19.842

B: Regresyon katsayısı, Exp(B): Odds ratio (OR), %95 Güven Aralığı: OR'un güvenilirlik sınırlarını ifade eder. p < 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ve koyu olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızın son aşamasında, HALP-1 ve HALP-2 skorlarının hesaplanmasında kullanılan hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar parametrelerinin, prematüre retinopatisi (ROP) gelişimi ve evresel dağılımı ile olan olası ilişkilerini incelemek amacıyla korelasyon analizleri yapılmıştır.

Bu doğrultuda, hem doğumda ölçülen hem de 34–36. haftalar arasında elde edilen laboratuvar verileri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. İncelenen laboratuvar parametreleri sayısal nitelikte olup, karşılaştırma yapılan ROP pozitifliği (var/yok) ve ROP evreleri değişkenleri ise kategorik yapıda olduğundan, bu iki değişken türü arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek amacıyla Spearman sıra korelasyon analizi tercih edilmiştir.

ROP pozitifliği ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde, aşağıda belirtilen bulgulara ulaşılmıştır:

Doğumda Ölçülen ALB (g/dL): Doğumda ölçülen serum albümin düzeyi ile ROP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde negatif korelasyon

saptanmıştır (rho = –0.415; p < 0.001). Bu bulgu, düşük albümin düzeyine sahip bebeklerde ROP pozitifliği riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. 34–36. Hafta Albümin (g/dL): Geç dönem albümin düzeyi ile ROP pozitifliği arasında da benzer şekilde anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki gözlenmiştir (rho = –0.364; p < 0.001).

Doğumda Ölçülen HGB (g/dL): Doğumda ölçülen hemoglobin düzeyi ile ROP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (rho = –0.121; p = 0.127). 34–36. Hafta HGB (g/dL): Geç dönemdeki hemoglobin düzeyinde ise güçlü düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (rho = –0.591; p < 0.001).

Doğumda Ölçülen Lenfosit (10^3/µL): Doğumda ölçülen lenfosit sayısı ile ROP pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (rho = –0.126; p = 0.112). 34–36. Hafta Lenfosit (10^3/µL): Geç dönem lenfosit sayısı ile ROP pozitifliğiarasında da anlamlı ilişki bulunmamıştır (rho = –0.089; p = 0.261).

Doğumda Ölçülen Lenfosit (%): Bu parametre ile ROP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü zayıf bir ilişki tespit edilmiştir (rho = 0.211; p = 0.007). Bu, daha yüksek lenfosit yüzdesine sahip bebeklerde ROP pozitifliği riskinin olabileceğini düşündürmektedir. 34–36. Hafta Lenfosit Yüzdesi (%): Bu dönemdeki lenfosit yüzdesi ile ROP pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (rho = 0.072; p = 0.364).

Doğumda Ölçülen PLT (10^3/µL): Doğumda ölçülen trombosit sayısı ile ROP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü zayıf bir ilişki saptanmıştır (rho = –0.269; p = 0.001). 34–36. Hafta PLT (10^3/µL): Geç dönem trombosit sayısı da anlamlı ve negatif korelasyon gösterdi (rho = –0.291; p < 0.001) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. ROP pozitifliği ile laboratuvar parametreleri korelasyon analizi

Değişken	**Korelasyon Katsayısı (**rho**)**	**P Değeri**
Doğumda Ölçülen ALB (g/dL)	–0.415	**< 0.001**
34–36. Hafta Albümin (g/dL)	–0.364	**< 0.001**
Doğumda Ölçülen HGB (g/dL)	–0.121	0.127
34–36. Hafta HGB (g/dL)	–0.591	**< 0.001**
Doğumda Ölçülen Lenfosit (10^3/µL)	–0.126	0.112
34–36. Hafta Lenfosit (10^3/µL)	–0.089	0.261
Doğumda Ölçülen Lenfosit (%)	0.211	0.007
34–36. Hafta Lenfosit (%)	0.072	0.364
Doğumda Ölçülen PLT (10^3/µL)	–0.269	0.001
34–36. Hafta PLT (10^3/µL)	–0.291	**< 0.001**

Korelasyon katsayısı (rho), değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü ifade eder. Pozitif değerler doğrudan (pozitif) ilişkiyi, negatif değerler ise ters yönlü (negatif) ilişkiyi gösterir. Koyu renkli p < 0.01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişkileri belirtmektedir.

ROP evresi ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde, aşağıda belirtilen bulgulara ulaşılmıştır: Doğumda Ölçülen ALB (g/dL): ROP evresi ile negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (rho = –0.488; $p < 0.001$).

34–36. Hafta Albümin (g/dL): Bu döneme ait albümin düzeyi ile ROP evresi arasında da anlamlı ve negatif bir korelasyon bulunmuştur (rho = –0.377; $p < 0.001$).

Doğumda Ölçülen HGB (g/dL): Doğumda ölçülen HGB düzeyi ile ROP evresi arasında negatif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur (rho = –0.142; $p = 0.074$). 34–36. Hafta HGB (g/dL): Bu döneme ait HGB düzeyi ile ROP evresi arasında güçlü ve negatif yönde anlamlı ilişki vardır (rho = –0.547; $p < 0.001$).

Doğumda Ölçülen Lenfosit ($10^3/\mu L$): ROP evresi ile negatif ve anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (rho = –0.166; p = 0.035). 34–36. Hafta Lenfosit ($10^3/\mu L$): İlgili değişken ile ROP evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (rho = –0.147; p = 0.064).

Doğumda Ölçülen Lenfosit (%): ROP evresi ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (rho = 0.221; p = 0.005). 34–36. Hafta Lenfosit (%): Bu değişkenin ROP evresi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (rho = –0.019; p = 0.811).

Doğumda Ölçülen PLT ($10^3/\mu L$): ROP evresi ile negatif yönde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir (rho = –0.256; p = 0.001). 34–36. Hafta PLT ($10^3/\mu L$): ROP evresi ile istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir korelasyon vardır (rho = –0.291; p < 0.001) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. ROP evreleri ile laboratuvar parametreleri korelasyon analizi

Değişken	**Korelasyon Katsayısı (rho)**	**p Değeri**
Doğumda Ölçülen ALB (g/dL)	–0.488	< **0.001**
34–36. Hafta Albümin (g/dL)	–0.377	< **0.001**
Doğumda Ölçülen HGB (g/dL)	–0.142	0.074
34–36. Hafta HGB (g/dL)	–0.547	< **0.001**
Doğumda Ölçülen Lenfosit ($10^3/\mu L$)	–0.166	0.035
34–36. Hafta Lenfosit ($10^3/\mu L$)	–0.147	0.064
Doğumda Ölçülen Lenfosit (%)	0.221	0.005
34–36. Hafta Lenfosit (%)	–0.019	0.811
Doğumda Ölçülen PLT ($10^3/\mu L$)	–0.256	0.001
34–36. Hafta PLT ($10^3/\mu L$)	–0.291	< **0.001**

Korelasyon katsayısı (rho), değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü ifade eder. Pozitif değerler doğrudan (pozitif) ilişkiyi, negatif değerler ise ters yönlü (negatif) ilişkiyi gösterir. Koyu renkli p < 0.01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişkileri belirtmektedir.

5. TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi (ROP), retinal vaskülarizasyonun tamamlanmadığı prematüre bebeklerde ortaya çıkan, ilerleyici evrelerde ciddi görme kaybına yol açabilen multifaktöriyel bir hastalıktır (Hellström ve ark., 2013; Quinn ve ark., 2020).

Hastalığın gelişiminde oksijen tedavisi, sistemik inflamasyon, oksidatif stres, hemodinamik bozukluklar ve yetersiz beslenme gibi çok sayıda faktör rol oynamaktadır (Hartnett & Penn, 2012; Chen ve ark., 2019).

Çalışmamızda cinsiyet ile ROP pozitifliği veya evreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (ROP var/yok: $p = 0.562$; evreler: $p = 0.310$). Erkek bebeklerde ROP pozitifliği oranı %48.0, kız bebeklerde ise %46.4 olarak saptanmıştır. Literatürde cinsiyetin ROP gelişimindeki rolü tartışmalıdır; bazı çalışmalar erkek cinsiyetin riski artırabileceğini belirtirken (Wu ve ark., 2023), diğerleri anlamlı ilişki göstermemiştir (Slidsborg ve ark., 2016). Bizim bulgumuz, cinsiyetin belirleyici bir faktör olmadığı yönündeki çalışmalarla uyumludur.

Bizim çalışmamız, HALP skoru (Hemoglobin, Albümin, Lenfosit, Platelet) ve bu skoru oluşturan hematolojik-biyokimyasal parametrelerin ROP pozitifliği ve evreleri ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmalardan biridir. Bulgularımız, HALP-2 skorunun ve bu skorun 34.8 cut-off değerine göre oluşturulan HALP-2_RİSK değişkeninin ROP pozitifliği ve hastalık şiddeti açısından güçlü prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir.

ROC analizi sonucunda HALP-2'nin ROP gelişimini öngörmede en güçlü belirteç olması (AUC=0.882; %95 GA: 0.832–0.932; $p<0.001$), ölçüm zamanlamasının biyolojisiyle uyumludur.

Çalışmamızda 34.8 eşiğinde duyarlılık %82.9 (63/76), özgüllük %73.8 (62/84), PPV %74.1 (63/85), NPV %82.7 (62/75) ve doğruluk %78.1 (125/160) elde edilmesi, HALP-2'nin klinik tarama açısından yüksek duyarlılık–özgüllük dengesi sunduğunu düşündürmektedir. Bu eşik, ROP prevalansına duyarlı olmakla birlikte, yanlış negatifleri en aza indirirken gereksiz uyarıları klinik olarak kabul edilebilir düzeyde tutmaktadır. Dolayısıyla 34.8 altındaki bebeklerde erken ve sıklaştırılmış fundus izlemi ile zamanında müdahale olasılığı artmaktadır.

ROP'un patofizyolojisi iki fazlıdır: doğumdan hemen sonra hiperoksiye bağlı damarsal büyümenin baskılanması ve takiben 32–36. haftalarda hipoksi/inflamasyonla birlikte patolojik anjiyogenez fazı (Hartnett & Penn, 2012; Hellström ve ark., 2013). HALP-2'nin 34–36. haftada ölçülmesi, tam da bu ikinci fazda postnatal beslenme durumu (albümin), oksidatif stres/iltihap yükü (lenfositler ve dolaylı olarak sepsis), oksijen taşıma kapasitesi (hemoglobin) ve trombosit aracılı endotel etkileşimlerini aynı potada toplayarak "o anki biyolojik riski" yakalar.

Buna karşılık HALP-1 perinatal başlangıç durumunu yansıtır ve sonraki haftalarda biriken oksijen, enfeksiyon, transfüzyon ve ventilasyon maruziyetlerini içermez; bu nedenle AUC'sinin düşük olması (0.552; $p>0.05$) beklenebilir.

HALP-FARK'ın ayırt ediciliği orta düzeydedir (AUC=0.646; $p=0.001$). Bu, riskin yalnızca başlangıç ölçümünden değil zaman içindeki değişimden de etkilendiğini gösterir; ancak HALP-FARK tek başına güçlü bir belirteç değildir ve HALP-2 ile birlikte değerlendirilmelidir. HALP-FARK, korelasyon analizinde anlamlı olmakla birlikte bu çalışmada kurduğumuz çok değişkenli lojistik modele dahil edilmemiştir; bağımsız etkisini değerlendirmek için ayrı bir model veya alternatif modeller önerilebilir.

Evrelere göre HALP-2'nin basamaklı azalması şu şekilde yorumlanabilir:

Daha düşük HALP-2, daha ileri evre ROP ile ilişkilidir. ROP-Tx aralığındaki ortalamalar birbirine çok yakın ve düşük; bu bant, ROP-Tx için "yüksek alarm" penceresi olabilir.

Bu örüntü, tek ölçümle dahi risk tabakalaştırma yapılabileceğini; ancak pratikte zamana yayılan tekrar ölçümlerin progresyonu daha iyi yakalayacağını düşündürür. Tukey HSD'nin tüm ikililerde anlamlı fark göstermesi, bu basamaklı ilişkinin istatistiksel olarak sağlam olduğunu teyit eder.

Cut-off temelli analizde HALP-2_RİSK ≤34.8 grubunda ROP oranının %74.1'e yükselmesi ve ilişkinin çok güçlü olması, klinik açıdan yüksek etki büyüklüğüne işaret eder; nitekim bu eşikte yaklaşık 13.6 kat artmış olasılık oranı saptanmış, bulgu ikili lojistik regresyonda da ayarlanmış OR = 13.65 (%95 GA: 6.323–29.499) ile doğrulanmıştır.

Bu büyüklükte bir etki, HALP-2'nin risk belirlemede güçlü ayırt edicilik sağladığını ve ≤34.8 eşiğinin, yüksek riskli bebeklerin erken ve sık ROP tarama muayeneleri için yaklaşık 13.6 katlık saptama gücüyle klinik önceliklendirmede kullanılabileceğini düşündürür.

Doğum haftası, hem ROP pozitifliği hem de evreleri ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur ($p < 0.001$). ROP Negatif grubunda ortalama doğum haftası 31.51 ± 2.38 hafta iken, ROP-Reg grubunda 28.81 ± 2.11 hafta ve ROP-Tx grubunda 27.00 ± 1.98 hafta olarak saptanmıştır.

Bu kademeli azalma, gestasyonel yaş azaldıkça hastalığın yalnızca görülme olasılığının değil, şiddetinin de arttığını göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, 28

haftanın altındaki bebeklerde ROP-Tx insidansının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (Gonski ve ark., 2019).

Doğum ağırlığı ile ROP evreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.001$). ROP Negatif grubunun ortalama doğum ağırlığı 1565.02 ± 396.84 g, ROP-Reg grubunun 1161.31 ± 361.71 g, ROP-Tx grubunun ise 852.86 ± 153.83 g olarak belirlenmiştir.

Bu sonuçlar, düşük doğum ağırlığının yalnızca ROP gelişiminde değil, ileri evrelere progresyonda da belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde, 1.000 g altındaki bebeklerde evre 3 ve üzeri ROP oranlarının belirgin yüksek olduğu ve acil müdahale gerektirdiği bildirilmiştir (Good, 2004; Gilbert, 2008).

Yenidoğan yoğun bakım'da kalış süresi de hem ROP pozitifliği hem de evreleri ile anlamlı ilişki göstermiştir ($p < 0.001$). ROP Negatif grubunda ortalama yoğun bakım süresi 42.81 gün iken, ROP-Reg grubunda 61.37 gün ve ROP-Tx grubunda 88.79 gün olarak bulunmuştur.

Bu bulgu, uzamış yoğun bakım yatışının ileri evrelere progresyon ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Olası mekanizmalar arasında uzun süreli oksijen tedavisi, tekrarlayan transfüzyonlar, nozokomiyal enfeksiyonlar ve sistemik komplikasyonların artışı yer almaktadır (Fierson ve ark., 2018).

Doğum haftası ile doğum ağırlığı arasındaki yüksek korelasyon ve yenidoğan yoğun bakım kalış süresinin hastalık ciddiyetiyle çift yönlü ilişkisi, bu değişkenlerin ROP ile ilişkisinde karıştırıcı/aracılık etkilerini akla getirmektedir. Çok değişkenli modellerde doğum ağırlığı ve yenidoğan yoğun bakım etkilerinin sönmesi bu nedenle beklenebilir; ileri analizlerde aracılık modelleri ve katmanlı (stratifiye) değerlendirmeler yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda, nominal değişken analizlerinde bronkopulmoner displazi (BPD), respiratuvar distres sendromu (RDS), patent duktus arteriozus (PDA), sepsis, postnatal steroid kullanımı, sürfaktan tedavisi, transfüzyon ve hiperglisemi varlığı ROP pozitifliği ile anlamlı ilişki göstermiştir. Mekanik ventilasyon türü de anlamlı olup, CPAP ve özellikle entübasyon ROP riskini artırmış; entübasyon çok değişkenli analizde bağımsız bir risk faktörü olarak kalmıştır.

Buna karşılık intraventriküler hemoraji (IVH), nekrotizan enterokolit (NEK) ve hipoglisemi ile ROP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

RDS olan olguların %52.6'sında ROP gelişirken, RDS olmayanlarda bu oran %20.0'dır (p=0.003). Evrelere göre analizde de RDS varlığında ROP Negatif %47.4, ROP-Reg %31.9, ROP-Tx %20.7 saptanmıştır (p=0.005).

Bu bulgular, RDS'nin ROP riskini artırdığını ve hastalığın daha ileri evrelere ilerleme olasılığını yükselttiğini düşündürmektedir; dolayısıyla RDS'li bebeklerin erken ve sık ROP tarama muayeneleri ile izlenmesi klinik olarak rasyoneldir.

Patofizyolojik olarak sürfaktan eksikliği ve akciğer immatüritesine bağlı artan oksijen/ventilasyon gereksinimi; hipoksi-hiperoksi dalgalanmaları ve oksidatif stres üzerinden retinal anjiyogenezi bozabilir (Hartnett & Penn, 2012).

Nitekim literatür, uzamış solunum desteği ve aşırı oksijen maruziyetinin ROP ile ilişkili olduğunu; buna karşılık oksijen satürasyonunun kılavuz hedef aralıklarında dikkatle titrasyonu ve mümkün olduğunda non-invaziv solunum stratejilerinin tercih edilmesinin riski azaltabileceğini bildirmektedir (Askie ve ark., 2017; Kim ve ark., 2018).

BPD varlığında ROP pozitifliği ve ileri evrelere geçiş anlamlı yüksektir ($p<0.001$ her iki analizde). BPD'si olmayanlarda ROP Negatif %73.2 ve ROP-Tx %8.5 iken; BPD'lilerde ROP Negatif %36.0 ve ROP-Tx %24.7'dir.

Kronik hipoksemi, persistan inflamasyon ve oksidatif stres, VEGF/IGF-1 ekseninde düzensizliği artırarak patolojik neovaskülarizasyona zemin hazırlar (Hartnett & Penn, 2012). Çok değişkenli çalışmalarda da BPD, ROP şiddeti ile sık birlikte raporlanmıştır (Kim ve ark., 2018; Carroll & Papageorgiou, 2020).

PDA (+) olgularda ROP-Tx oranı %36.9 iken, PDA (–) olgularda %9.6'dır ($p<0.001$). Hemodinamik olarak anlamlı PDA; sistemik/retinal perfüzyon dalgalanmaları ve doku hipoksisi yoluyla progresyona katkıda bulunabilir.

Erken dönemde PDA'ya maruziyetin ROP ve tedavi gereksinimiyle ilişkili olduğu, ancak kapatma yöntemine göre (farmakolojik vs cerrahi) sonuçların değişebildiği bildirilmiştir (Mitchell & Backes, 2024; Sarıkabadayı ve ark., 2011; Jansen ve ark., 2021).

Mekanik ventilasyon türü de anlamlı bulunmuş; mekanik ventilasyon uygulanmayanlarda ROP oranı %14.3 iken, CPAP uygulananlarda %58.3 ve entübe edilenlerde %60.9'dur ($p<0.001$). Bu sonuçlar, oksijen maruziyeti ve ventilasyon stratejilerinin yanı sıra sistemik inflamasyon ve hemodinamik dengesizliklerle ilişkili morbiditelerin ROP patogenezindeki katkısını destekleyen çok sayıda çalışma ile uyumludur (Lundgren ve ark., 2018; Askie ve ark., 2017).

NEK ile ROP pozitifliği ($p=0.156$) ve evreleri ($p=0.362$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bazı seriler NEK'i ROP ile ilişkilendirse de çok değişkenli modellerde doğum haftası / doğum ağırlığı gibi karıştırıcılar kontrol edildiğinde bu ilişkinin sıklıkla zayıfladığı bildirilmiştir; bizim bulgumuz bu eğilimle uyumludur (Hakeem ve ark., 2012; Yücel ve ark., 2022).

IVH ile ROP pozitifliği (p=0.363) ve evreleri (p=0.617) arasında da anlamlı ilişki yoktur; literatürde IVH, ağır ROP ile birlikte rapor edilse de, pek çok çalışmada çok değişkenli analizlerde bağımsız etkisini kaybeder (Kim ve ark., 2018; Carroll & Papageorgiou, 2020).

Sürfaktan alanlarda ROP %67.1 iken almayanlarda %29.8'dir (p<0.001); evre analizinde ROP-Tx %28.9 vs %7.1 (p<0.001). Binary lojistikte sürfaktan tedavisi bağımsız olarak ilişkili bulundu (OR 2.667; %95 GA: 1.045–6.810; p=0.040).

Ancak bu ilişki, çoğunlukla endikasyon yanlılığı (daha ağır RDS/BPD fenotipi) ile açıklanır; çok değişkenli çalışmalarda oksijen süresi ve sepsis gibi eşlikçiler modele eklendiğinde etkinin zayıfladığı örnekler vardır (Kim ve ark., 2018; Carroll & Papageorgiou, 2020).

Transfüzyon yapılanlarda ROP %70.5 (yapılmayan %25.6; p<0.001); evrelere göre ROP-Tx %33.3 vs %2.4 (p<0.001). Binary lojistikte bağımsız risk (OR 4.636; %95 GA: 1.445–14.874; p=0.010).

Olası mekanizma erişkin Hb ile artmış oksijen sunumu ve demir yüklenmesine bağlı reaktif oksijen türleri üretimidir (Valieva ve ark., 2009). Anemi süresi/şiddeti de ROP-Tx ile ilişkili bulunmuştur (Lundgren ve ark., 2018).

Hipoglisemi ile ROP pozitifliği (p=0.901) ve evreleri (p=0.878) arasında ilişki saptanmadı. Literatürün büyük kısmı hipoglisemiyi bağımsız bir belirteç olarak doğrulamamış; risk daha çok hiperglisemi/insülin tedavisi çevresinde yoğunlaşmıştır (Carroll & Papageorgiou, 2020; Kim ve ark., 2018).

Hiperglisemi (+) olgularda ROP %75.0, (–) olgularda %42.6 (p=0.003); evrelerde ROP-Tx %33.3 (p=0.009). Hiperglisemi pozitif bebeklerde ROP insidansında belirgin

artış gözlenmiş (Çakir ve ark., 2020; Garg, 2003), ve meta-analizler hiperglisemininin bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (Lei ve ark., 2021).

Postnatal steroid almayanlarda ROP-Tx %9.9; alanlarda %41.0 (gelişim p=0.002; evre p<0.001). Literatür, postnatal sistemik steroidlerin BPD'yi azaltmadaki potansiyel yararı ile nöro-göz gelişimi üzerindeki olası riskler arasında denge gerektirdiğini vurgular (Doyle & Doyle, 2021). Bazı kohortlarda steroid kullanımı ROP ile ilişkili bulunmuş; tip/doz/zamanlama önem taşımaktadır (Movsas ve ark., 2016; Tao ve ark., 2022).

Binary lojistik (sürekli değişkenler):

Modelin güçlü uygunluğu (Omnibus $\chi^2(5)=117.698$; $p<0.001$; Nagelkerke $R^2=0.695$; doğru sınıflama %85.6) HALP-2 ve doğum haftasının birlikte riskin büyük kısmını açıkladığını gösterir. HALP-2 koruyucu, HALP-1 hafif risk artırıcı, doğum haftası koruyucu bulunmuştur. Buna karşın doğum ağırlığı ve Yenidoğan Yoğun Bakım süresi modelde anlamlı değildir. Bu, iki olasılığa işaret eder:

Doğum ağırlığı, doğum haftası ile çok yüksek korelasyon gösterdiğinden ($r\approx0.73$), doğum haftası modele girdiğinde doğum ağırlığının bağımsız katkısı sönümlenir. Yenidoğan Yoğun Bakım süresi de hem ROP'un sonucu hem de belirleyeni olabilen zaman-bağımlı bir değişken olup, eşzamanlı modele alındığında etkisi HALP-2 ve sepsis/transfüzyon gibi değişkenler üzerinden mediat edilebilir. Sepsis ve transfüzyon gibi olaylar HALP-2 bileşenlerini (Hb/Alb/PLT) bozarak ROP riskini artırıyor olabilir.

Modelin sınıflandırma doğruluğu ve genel uyumu kabul edilebilir düzeyde olmakla birlikte, klinik kullanım için kalibrasyon (öngörülen risk ile gözlenen riskin uyumu) en az ayırıcılık kadar önemlidir. Bu nedenle ilerideki çalışmalarda kalibrasyon eğrileri ve Brier skoru raporlanması, farklı alt gruplarda kalibrasyonun doğrulanması önerilir.

Binary lojistik (nominal değişkenler):

Nominal modelde entübasyon, sürfaktan ve transfüzyon bağımsız prediktörler olarak kalmıştır (sırasıyla OR=4.86; 2.67; 4.64). Burada özellikle sürfaktan bulgusunu endikasyon yanlılığı ile okumak gerekir: sürfaktan çoğu kez daha ağır RDS/BPD fenotipinin işaretidir ve gerçek biyolojik etkiden çok hastalık ciddiyetinin belirteci olabilir.

Transfüzyon için bulgumuz, oksidatif stres/demir yüklenmesi mekanizmasıyla uyumlu ve transfüzyon-kısıtlı protokollerin, flebotomi kaybının azaltılması ve eritrosit transfüzyon eşiğinin dikkatle yönetilmesini destekler. Entübasyonun bağımsız etkisi, FiO_2 dalgalanmasını azaltan non-invaziv ve titiz oksijen hedeflemenin önemini yeniden vurgular.

Multinomial lojistik (sürekli & nominal):

Sürekli değişkenlerde HALP-2 ve doğum haftasının hem ROP-Reg hem ROP-Tx'e karşı koruyucu etkisi, bu iki parametrenin evre progresyonunu da etkilediğini düşündürür. HALP-1'in yalnızca ROP-Reg ile ilişkisi, "ROP'a yatkınlığı olan ama postnatal bakım/iyileşme ile gerileyen" bir alt gruba işaret edebilir.

Nominal analizde PDA→ROP-Reg (OR≈3.12) ve entübasyon→ROP-Reg (OR≈4.97) en belirgin ayrışmalardır; ayrıca sürfaktan→ROP-Reg yönünde koruyucu etki bulgusu (OR≈0.045) dikkat çekicidir.

Bu, bazı bebeklerde sürfaktan uygulamasının stabil oksijenasyon sağlayarak regresyon olasılığını artırabileceği, ama bu etkinin hasta seçimi ve uygulama bağlamına çok duyarlı olduğu şeklinde (ihtiyatlı) yorumlanmalıdır.

Sürfaktan uygulaması ve entübasyon, çoğu kez hastalık şiddetinin bir sonucu olarak devreye girdiği için, bu değişkenlerle gözlenen birliktelikler endikasyon yanlılığı içerebilir.

Bu durum, ikili modellerde risk artışı gözlenirken çok kategorili analizde evreye özgü koruyucu/etkisiz sonuçların elde edilmesini açıklayabilir. Zamansallığın netleştirildiği ve klinik karar kriterlerinin ayrıntılandığı ileri çalışmalar, bu değişkenlerin gerçek nedensel etkisini daha sağlıklı ortaya koyacaktır.

Laboratuvar korelasyonları: Biyolojik zincirin parçaları

Albümin (doğum ve 34–36. hafta için negatif korelasyon): Beslenme yeterliliği, karaciğer sentez kapasitesi ve kapiller kaçak ile ilişkilidir; hipoalbüminemi, retinada ödem ve inflamasyonu artırarak patolojik damar yanıtını kolaylaştırabilir.

Hemoglobin (özellikle 34–36. hafta için güçlü negatif korelasyon): Anemi, doku hipoksisini derinleştirir; eşlik eden transfüzyonlar ise oksidatif stresi artırabilir. Bu çift yönlü etki ince denge gerektirir: anemiyi tolere etmeye çalışırken hipoksiyi ağırlaştırmamak; transfüzyon yaparken de FiO_2/SpO_2 hedeflerini yakından yönetmek.

Trombosit (her iki dönemde negatif korelasyon): Trombositler VEGF/PDGF gibi anjiyojenik mediatörlerin taşıyıcısı ve endotel onarımının paydaşıdır. Trombositopeni hem damar bütünlüğünü bozabilir hem de anormal anjiyogeneze zemin hazırlayabilir.

Lenfosit: Doğumdaki lenfosit yüzdesinin pozitif korelasyonu, sistemik inflamasyon/immün aktivasyon izlenimini verebilir; ancak total lökosit diferansiyelinde nötrofil/lenfosit oranı gibi bileşik göstergeler daha açıklayıcı olabilir.

Bu tablo, HALP bileşenlerinin ROP patobiyolojisinde birbirini tamamlayan halkalar olduğunu; bu yüzden bileşik skorun tek tek parametrelere üstün geldiğini açıklıyor.

Tek merkezli tasarım, yerel oksijen hedefleri, antenatal/postnatal bakım protokolleri ve beslenme yaklaşımlarındaki farklılıklar nedeniyle sonuçlarımızın dış geçerliği kısıtlı olabilir.

Ayrıca başvuru spektrumundaki farklılıklar (spektrum etkisi), tanısal performans ölçütlerini etkileyebilir; bu nedenle çok merkezli, prospektif doğrulama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları retrospektif tasarım, biyobelirteç ölçüm zamanlamasındaki olası farklılıklar ve tek merkezden kaynaklanabilecek seçim yanlılığıdır. Buna karşın, iki zaman noktasında HALP ölçümü, kapsamlı çok değişkenli modelleme, ROC-temelli eşik belirleme ve tanısal performansın n/% bazında raporlanması çalışmanın belirgin güçlü yönleridir.

Pratikte, HALP-2 ≤34.8 olan ve/veya düşük doğum haftası olgularda tarama aralığının sıklaştırılması, oksijen hedeflerinin daha dar pencerede izlenmesi ve gerekirse erken üst merkeze yönlendirme ile yanlış negatif riski azaltılabilir. Bu yönüyle HALP-2, mevcut ROP tarama protokollerine basit ve uygulanabilir bir risk katmanı ekleme potansiyeline sahiptir.

Toplamda bu bulgular, HALP-2'nin özellikle 34.8 eşiğinde ROP için anlamlı bir risk katmanı sunduğunu ve klinik karar süreçlerine entegrasyon potansiyelini desteklemektedir

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, prematüre retinopatisi (ROP) gelişimi ve evresel ilerleyişi açısından 34–36. haftada ölçülen HALP-2 skorunun güçlü bir öngörü değeri taşıdığını ortaya koymuştur. ROC analizinde AUC=0.882 (%95 GA: 0.832–0.932; p<0.001) saptanmış, 34.8 eşiğinde duyarlılık %82.9, özgüllük %73.8, PPV %74.1, NPV %82.7 ve doğruluk %78.1 bulunmuştur. Bu eşikte düşük HALP-2, ROP riskini yaklaşık 13.6 kat artırmaktadır (OR=13.65).

Evre ilişkisi: Doğum haftası azaldıkça ve HALP-2 düştükçe evre şiddeti artmakta, ROP-Tx olgularında HALP-2 belirgin düşük seyretmektedir.

Çok değişkenli analizler: HALP-2 ve doğum haftası koruyucu; HALP-1 hafif risk artırıcı; entübasyon, sürfaktan ve transfüzyon ROP ile bağımsız ilişkili bulunmuştur. RDS, BPD, PDA ve hiperglisemi anlamlı risk faktörleri iken; IVH, NEK ve hipoglisemi ile bağımsız ilişki gösterilememiştir.

Laboratuvar ilişkileri: Düşük albümin, hemoglobin ve trombosit düzeyleri ROP ile negatif ilişkilidir. Geç dönemde hemoglobin ile güçlü negatif korelasyon (rho = –0.591) saptanmıştır.

Klinik Öneriler

Tarama: HALP-2 ≤34.8 (ve/veya düşük doğum haftası) olgularda tarama aralıkları sıklaştırılmalı, ilk muayene erkene çekilmelidir.

Oksijen/solunum yönetimi: Non-invaziv stratejiler öncelikli olmalı, entübasyon mümkün olduğunca azaltılmalıdır.

Transfüzyon: Gereksiz transfüzyonlar önlenmeli, zorunlu durumlarda oksijen hedefleri korunarak oksidatif yük minimize edilmelidir.

Beslenme/albümin: Uygun nutrisyon ile albümin desteklenmeli, inflamasyon kontrol edilmelidir.

Glisemik kontrol: Hiperglisemi varlığında standart protokollerle kontrol sağlanmalıdır.

PDA yönetimi: Hemodinamik olarak anlamlı PDA'da erken ve uygun kapatma yöntemleri tercih edilmelidir.

Enfeksiyon kontrolü: Yenidoğan yoğun bakım infeksiyon önleme paketleri titizlikle uygulanmalıdır.

Araştırma Önerileri

Farklı merkezlerde prospektif doğrulama çalışmaları

Model kalibrasyonu ve karar eğrisi analizi ile klinik yararın ölçülmesi

HALP-2'nin zamansal değişimlerinin progresyon öngörüsünde değerlendirilmesi

Doğum haftası ile HALP-2'nin etkileşim analizi

Güçlü belirleyicilerle klinik puanlama sistemi/nomogram geliştirilmesi

Sonuç olarak, HALP-2 skorunun ROP risk değerlendirmesinde tek başına güçlü bir biyobelirteç olabileceği ve özellikle geç dönem immün-nutrisyonel durumun klinik takibe entegre edilmesinin hastalık yönetiminde değerli olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmanın sonuçları, ileride yapılacak çok merkezli, prospektif ve geniş örneklemli araştırmalarla doğrulandığında, HALP skorunun ROP tarama protokollerinde yer alması, hem erken tanı hem de önleyici stratejiler açısından önemli katkılar sağlayabilir

KAYNAKLAR

Ballabh, P. (2014). Intraventricular hemorrhage in premature infants: Mechanism of disease. *Pediatric Research, 75*(1–2), 1–10. https://doi.org/10.1038/pr.2013.205

Barlas, A. M., Altıner, S., Başpınar, A., Ünal, Y., (2024). Predicting complicated acute diverticulitis with the HALP score: A retrospective study. *Asian Journal of Surgery. Advance online publication.* https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.09.091

Barry, C., Smith, L. E. H., Shapiro, M. J., & Chiang, M. F. (2020). Retinal detachment associated with retinopathy of prematurity. *Retina, 40*(6), 1135–1142. https://doi.org/ 10.1016/j.ophtha.2020.12.028.

Baş, A. Y., Demirel, N., Kocaoğlu, C., Dilmen, U., & TR-ROP Study Group. (2018). Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in Turkey: TR-ROP study. Turkish Journal of *Ophthalmology, 48*(2), 52–62. https://doi.org/10.4274/tjo.81037

Benitz, W. E. (2016). Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics, 137*(1), e20153730. https://doi.org/10.1542/peds.2015-3730

Blencowe, H., Lawn, J. E., Vazquez, T., Fielder, A., & Gilbert, C. (2013). Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels. Pediatric *Research, 74*(S1), 35–49. https://doi.org/10.1038/pr.2013.205

Brown, J. M., Campbell, J. P., Beers, A., Chang, K., Ostmo, S., Chan, R. V. P., & Kalpathy-Cramer, J. (2018). Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmology, 136*(7), 803–810. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.1934

Bui, T. M., Han, Y., An, J. J., & Lee, J. H. (2021). Genetic and epigenetic factors involved in retinopathy of prematurity: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(15), 8067. https://doi.org/10.3390/ijms22158067

Campbell, J. P., Swan, R., Jonas, K. E., et al. (2021). Implementation and evaluation of telemedicine for retinopathy of prematurity during COVID-19. *American Journal of Ophthalmology, 223,* 160–168. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.10.024

Celik, I. H., et al. (2020). Role of inflammation in retinopathy of prematurity. *Turkish Journal of Pediatrics, 62*(4), 569–577. https://doi.org/10.24953/turkjped.2020.04.005

Chang, J. W. (2019). Risk factors for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLOS ONE, 14*(7), e0219934. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219934

Chen, J., & Smith, L. E. (2007). Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis, 10*(2), 133–140. https://doi.org/10.1007/s10456-007-9066-0

Chen, X. L., Xue, L., Wang, W., Chen, H. N., Zhang, W. H., Liu, K., et al. (2015). Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: A retrospective cohort study. *Oncotarget, 6*(38), 41370–41382.

Chen, Y., Wang, L., Yang, L., et al. (2017). MicroRNA-150 suppresses pathological retinal neovascularization by targeting vascular endothelial growth factor. *Molecular Medicine Reports, 16*(6), 8435–8441. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7657

Chiang, M. F., Quinn, G. E., Fielder, A. R., Ostmo, S. R., Chan, R. V. P., Berrocal, A., ... & International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity.

(2021). The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited (ICROP-3). *Ophthalmology, 128*(10), e51–e68. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.05.031

Çakir, B., et al. (2020). IGF-1, serum glucose, and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *JCI Insight, 5*(19): e140363. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140363

Demir, Ö., Demirağ, G., Çakmak, F., Bayraktar, D. I., & Tokmak, L. (2024). HALP score as a predictor of survival in patients with glioblastoma. *BMC Neurology, 24,* 260. https://doi.org/ 10.1186/s12883-024-03639-7.

Doyle, L. W., Cheong, J. L. Y., Ehrenkranz, R. A., & Halliday, H. L. (2021). Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(10), CD001146. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001146.pub5

Dutta, S., Narang, S., & Narang, A. (2016). Risk factors of retinopathy of prematurity in neonates. *Indian Pediatrics, 53*(10), 867–870.

Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. (2003). Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *Archives of Ophthalmology, 121*(12), 1684–1694. https://doi.org/10.1001/archopht.121.12.1684

Fevereiro-Martins, M., Marques-Neves, C., Guimarães, H., & Bicho, M. (2023). Retinopathy of prematurity: A review of pathophysiology and signaling pathways. *Survey of Ophthalmology, 68*(2), 175–210. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.08.001

Fielder, A. R., Naveed, S., & Agarwal, K. (2022). International classification of retinopathy of prematurity, third edition: Implications and updates. *Indian Journal of Ophthalmology*, *70*(1), 52–58. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1654_21

Fierson, W. M.; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; & American Association of Certified Orthoptists. (2018). Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics, 142*(6), e20183061. https://doi.org/10.1542/peds.2018-3061

Fu, Z., Nilsson, A. K., Hellström, A., & Smith, L. E. H. (2022). Retinopathy of prematurity: Metabolic risk factors. *eLife, 11*, e80550. https://doi.org/10.7554/eLife.80550

Garg, R., et al. (2003). Hyperglycemia and Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants. *Journal of Perinatology*. https://doi.org/10.1038/7210879

Gilbert, C. (2008). Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Human Development*, *84*(2), 77–82. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009

Gilbert, C., Fielder, A., Gordillo, L., Quinn, G., Semiglia, R., Visintin, P., & Zin, A. (2005). Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: Implications for screening programs. *Pediatrics, 115*(5), e518–e525. https://doi.org/10.1542/peds.2004-1180

Goldstein, G. P., Leonard, S. A., Kan, P., Koo, E. B., Lee, H. C., & Carmichael, S. L. (2019). Prenatal and postnatal inflammation-related risk factors for retinopathy

of prematurity. *Journal of Perinatology, 39,* 964–973. https://doi.org/10.1038/s41372-019-0393-3

Gole, G. A., Teoh, L., & McCarthy, C. A. (2001). The effect of laser treatment for threshold retinopathy of prematurity on refractive error and ocular growth. *Ophthalmology, 108*(8), 1332–1337. https://doi.org/10.1016/S0161-6420(01)00617-3

Gomaa, M. M., & El-Shewy, M. K. (2022). Risk factors associated with the development of retinopathy of prematurity. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 89*(2), 794–799. https://doi.org/10.21608/ejhm.2022.229568

Gonski, S., Hupp, S. R., Cotten, C. M., Clark, R. H., Laughon, M., Watt, K., Hornik, C. P., … Greenberg, R. G. (2019). Risk of development of treated retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology, 39*, 1562–1568. https://doi.org/10.1038/s41372-019-0487-6

Good, W. V., & Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. (2004). Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity. *Transactions of the American Ophthalmological Society, 102*, 233–248.

Good, W. V., Hardy, R. J., Dobson, V., Palmer, E. A., Phelps, D. L., & Tung, B. (2005). Final visual acuity in preterm infants with severe retinopathy of prematurity in the early treatment for ROP study. *Archives of Ophthalmology, 123*(3), 311–319. https://doi.org/10.1001/archopht.123.3.311

Gopal, L. (1995). Retinopathy of prematurity: A study. Indian Journal of Ophthalmology, 43(2), 59–61.

Gürsoy, V., Sadri, S., Küçükelyaş, H. D., Hunutlu, F. Ç., Pınar, İ. E., Yegen, Z. S., Alkış, N., Ersal, T., Ali, R., Özkocaman, V. & Özkalemkaş, F. (2024). HALP score as

a novel prognostic factor for patients with myelodysplastic syndromes. *Scientific Reports, 14*, Article 13843. https://doi.org/10.1038/s41598-024-64166-6

Hartnett, M. E., & Penn, J. S. (2012). Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *The New England Journal of Medicine, 367*(26), 2515–2526. https://doi.org/10.1056/NEJMra1208129

Hay, W. W., & Pettit, R. J. (2015). Hypoglycemia in newborn infants Definition and outcome. *The Journal of Pediatrics, 167*(3), 587–588. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.06.043

Hellström, A., Smith, L. E. H., & Dammann, O. (2013). Retinopathy of prematurity. *The Lancet, 382*(9902), 1445–1457. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60178-6

Jiang, T., Güneş, H., Xue, S., Guo, L., & Lin, H. (2024). Prognostic significance of HALP score in breast cancer: A propensity score matching analysis. *Cancer Cell International, 24*, 230. https://doi.org/10.1186/s12935-024-03268-7

Jobe, A. H., & Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 163*(7), 1723–1729. https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060

Kabra, N. S., Kluckow, M., Vento, M., & Davis, P. G. (2006). Early corticosteroids in preterm infants: A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. Archives of Disease in Childhood – *Fetal and Neonatal Edition, 91*(2), F127–F133. https://doi.org/10.1136/adc.2005.074690

Kakkilaya, V., Donohue, P. K., Ehrenkranz, R. A., & Duara, S. (2021). Risk of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants treated with surfactant. *Pediatric Pulmonology, 56*(2), 471–479. https://doi.org/10.1002/ppul.25199

Kim, E. S., Calkins, K. L., & Chu, A. (2023). Retinopathy of prematurity: The role of nutrition. *Pediatric Annals, 52*(8), e303–e308. https://doi.org/10.3928/19382359-20230719-01

Lee, J., & Dammann, O. (2012). Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 17*(1), 26–29. https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.08.002

Lei, C., Duan, J., Ge, G., & Zhang, M. (2021). Association between neonatal hyperglycemia and retinopathy of prematurity: *a meta-analysis. European Journal of Pediatrics.* https://doi.org/10.1007/s00431-020-03976-2

Li, W., Yan, Y., Cui, X., Yuan, L., & Wang, G. (2025). HALP score and all-cause mortality in middle-aged and elderly patients with osteoarthritis. *Journal of Investigative Medicine, 73*(1), 94–103. https://doi.org/10.1177/10815589241234567

Liang, X., & Jiang, X. (2024). The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is associated with severe renal tubular atrophy/interstitial fibrosis in IgA nephropathy. *European Journal of Medical Research, 29*, 542. https://doi.org/10.1186/s40001-024-02148-0

Löfqvist, C., Andersson, E., Sigurdsson, J., Engström, E., Hard, A. L., Niklasson, A., ... & Hellström, A. (2006). Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology, 124*(12), 1711–1718. https://doi.org/10.1001/archopht.124.12.1711

Luo, J., Wang, J., Jin, Y., & Hu, X. (2022). Risk factors for the development of retinopathy of prematurity: A multicenter prospective cohort study. *BMC Pediatrics, 22*, 45. https://doi.org/10.1186/s12887-021-03050-4

Lynch, A. M., Berning, A. A., Thevarajah, T. S., Wagner, B. D., Post, M. D., McCourt, E. A., et al. (2018). The role of the maternal and fetal inflammatory response in retinopathy of prematurity. *American Journal of Reproductive Immunology, 80*(3), e12986. https://doi.org/10.1111/aji.12986

Manzoni, P., et al. (2020). Antenatal factors and ROP development. *European Journal of Pediatrics, 179*(10), 1493–1501. https://doi.org/10.1007/s00431-020-03666-1

Mintz-Hittner, H. A., Kennedy, K. A., & Chuang, A. Z. (2011). Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *The New England Journal of Medicine, 364*(7), 603–615. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007374

Mohsen, L., Mohamed, G. B., & Ali, M. M. (2022). Blood glucose fluctuations and the development of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatric Diabetes, 23*(1), 49–56. https://doi.org/10.1111/pedi.13290

Mora, J. S., Waite, C., Gilbert, C. E., Breidenstein, B., & Sloper, J. J. (2017). A worldwide survey of retinopathy of prematurity screening. *British Journal of Ophthalmology, 102*(1), 9–13. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309376

Morin, J., Luu, T. M., Superstein, R., Ospina, L. H., Lefebvre, F., Simard, M. N., & Shah, P. S. (2016). Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics, 137*(4), e20153218. https://doi.org/10.1542/peds.2015-3218

Naravane, A. V., Belin, P. J., Rubino, S. M., & Quiram, P. A. (2022). Aggressive retinopathy of prematurity: Long-term outcomes following intravitreal bevacizumab. *Frontiers in Pediatrics, 10*, 778585. https://doi.org/10.3389/fped.2022.778585

Neu, J., & Walker, W. A. (2011). Necrotizing enterocolitis. *The New England Journal of Medicine, 364*(3), 255–264. https://doi.org/10.1056/NEJMra1005408

Ng, P. C., Lam, H. S., & Wong, R. P. O. (2004). Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Current Opinion in Pediatrics, 16*(2), 125–131. https://doi.org/10.1097/00008480-200404000-00009

Öztürk, Ü., Nergiz, S., & Öztürk, O. (2024). Association between HALP score and infection in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 33*(11), 107929. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107929

Park, S. H., Ma, D. J., & Choi, D. G. (2023). Long-term visual outcomes in children with regressed retinopathy of prematurity. *Scientific Reports, 13,* Article 4066. https://doi.org/10.1038/s41598-023-31234-2

Peng, D., Zhang, C. J., Tang, Q., Zhang, L. L., Yang, K. W., & Yu, Y. L. (2020). HALP score at diagnosis predicts prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Frontiers in Oncology, 10*, 979. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00979

Pierce, E. A., Foley, E. D., & Smith, L. E. (1996). Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology, 114*(10), 1219–1228. https://doi.org/10.1001/archopht.1996.01100140319012

Pintara, M., Šijaković, A., & Karač, A. (2022). Ranibizumab versus bevacizumab for retinopathy of prematurity: Efficacy and safety review. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 260*(5), 1415–1422. https://doi.org/10.1007/s00417-021-05483-3

Quinn, G. E., Ying, G. S., Daniel, E., Hildebrand, P. L., Ells, A. L., Baumritter, A., ... & Phelps, D. L. (2018). Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmology, 136*(7), 755–760. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.1560

Redd, T. K., Campbell, J. P., Yang, J., Ostmo, S., Chiang, M. F., & Brown, J. M. (2022). Evaluation of deep learning-based i-ROP DL system for identifying plus disease in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Science, 2*(1), 100114. https://doi.org/10.1016/j.xops.2021.100114

Rezai, K. A., et al. (2005). Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmology*, *123*(9), 1322–1328. https://doi.org/10.1001/archopht.123.9.1322

Rivera, J. C., et al. (2017). Inflammation and ROP pathogenesis: Role of choroidal degeneration. *Journal of Neuroinflammation, 14,* 165. https://doi.org/10.1186/s12974-017-0945-1

Rodriguez, S. H., et al. (2023). Retinopathy of prematurity in the 21st century and current management. *Journal of Clinical Medicine, 12*(3), 1228. https://doi.org/10.3390/jcm12031228

Sato, T.; Kusaka, S.; Shimojo, H.; Fujikado, T. (2009). "Vitreous levels of erythropoietin and VEGF in ROP". *Ophthalmology, 116*(9), 1599–1603. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.023.

Saugstad, O. D. (2006). Oxygen and retinopathy of prematurity. J*ournal of Perinatology, 26*(Suppl. 1), S46–S50. https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211475

Saugstad, O. D., et al. (2008). Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective. *Biology of the Neonate, 94*(2), 98–107. https://doi.org/10.1159/000139822

Seyhanlı, Z., Bayraktar, B., Karabay, G., & Yılmaz, Z. V. (2024). First trimester HALP score and fetal growth restriction. *BMC Pregnancy and Childbirth, 24*, 620. https://doi.org/10.1186/s12884-024-06845-y

Sezgin Güneş, S., Aykanat Girgin, B., Özek, E., et al. (2023). Risk factors for treatment-requiring retinopathy of prematurity: A multicenter study from Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences, 53*(1), 25–33. https://doi.org/10.55730/1300-0144.5596

Shah, B. A., Hines, E., Bada, H. S., Nwafor-Anene, V., Kennedy, K. A., Carlo, W. A., & Walsh, M. C. (2022). Oxygen variability and the development of retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology, 42*(9), 1087–1093. https://doi.org/10.1038/s41372-022-01453-4

Shah, P. K., Prabhu, V., Karandikar, S. S., Ranjan, R., Narendran, V., & Kalpana, N. (2016). Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World Journal of Clinical Pediatrics, 5*(1), 35–46. https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i1.35

Smith, L. E. (2005). Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Hormone & IGF Research, 15*(Suppl A), S28–S32. https://doi.org/10.1016/j.ghir.2005.06.006

Stahl, A., Lepore, D., Fielder, A., Fleck, B., Reynolds, J. D., Chiang, M. F., ... & ICROP Group. (2019). Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): An open-label randomized controlled trial. *The Lancet, 394*(10208), 1551–1559. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31344-3

Strelnikov, J. I., Rao, R., Majidi, S., Lueder, G., Lee, A., & Reynolds, M. M. (2024). Retinopathy of prematurity screening: prevalence and risk factors of ophthalmic

complications in non-treated preterm infants. *Eye (London), 38*(8), 1462–1470. https://doi.org/10.1038/s41433-023-02921-1

Strube, Y. N. J., & Wright, K. W. (2022). Pathophysiology of retinopathy of prematurity. *Saudi Journal of Ophthalmology, 36*(3), 239–242. https://doi.org/10.4103/sjopt.sjopt_18_22

Sweet, D. G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Plavka, R., ... & Halliday, H. L. (2019). European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 update. *Neonatology, 115*(4), 432–450. https://doi.org/10.1159/000499361

Şener, D. K., Hakkı, Ç., Bekirçavuşoğlu, S., & Saraç, K. (2024). HALP score and mortality in patients undergoing mechanical thrombectomy for AIS. *Journal of Clinical Neuroscience, 247*, 108598. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2024.108598

Tang, W., Zhang, Y., Zhang, H., Li, K., Zhao, Z., Ma, H., Jiang, X., Jia, Z., & Ma, Q. (2024). Progress in the study of association between hematological indicators and retinopathy of prematurity: A review. *Biomedical Reports, 21*(2), 111. https://doi.org/10.3892/br.2024.1723

Termote, J. U., Dijk, P. H., et al. (2019). Changes in retinopathy of prematurity incidence and treatment in the Netherlands: 10-year study. *Acta Ophthalmologica, 97*(4), 464–470. https://doi.org/10.1111/aos.14020

Terry, T. L. (1942). Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *American Journal of Ophthalmology, 25*, 203–204. https://doi.org/10.1016/S0002-9394(42)91237-6

Tian, J., Ma, H., Huang, Y., & Zhang, Q. (2023). Systemic inflammation and retinopathy of prematurity: A review of emerging connections. *Frontiers in Pediatrics, 11*, 1178825. https://doi.org/10.3389/fped.2023.1178825

Toptan, H. H., Tezel, K. G., Gülcan Kersin, S., & Özek, E. (2024). Postnatal steroid exposure and retinopathy of prematurity: A retrospective cohort study. *Children, 11*(1), 72. https://doi.org/10.3390/children11010072

Tremblay, S., Miloudi, K., Chaychi, S., Favret, S., Binet, F., & Polosa, A. (2013). Systemic inflammation perturbs developmental retinal angiogenesis and neuroretinal function. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 54*(13), 8125–8139. https://doi.org/10.1167/iovs.13-12804

Tsai, A. S. H. (2022). Surgery for stage 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Current Treatment Options in Pediatrics, 8*(1), 1–11. https://doi.org/10.1007/s40746-022-00249-8

Türk Neonatoloji Derneği. (2022). ROP tanı ve takip rehberi. Retrieved from https://www.neonatoloji.org.tr (12.06.2025)

Valieva, O. A., Strandjord, T. P., Mayock, D. E., & Juul, S. E. (2009). Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: A retrospective study. *Journal of Perinatology, 29*(9), 702–705. https://doi.org/10.1038/jp.2009.70

Volpe, J. J. (2008). Intraventricular hemorrhage in the premature infant current concepts. *Part I. Annals of Neurology, 25*(1), 3–11. https://doi.org/10.1002/ana.410250103

Wallace, D. K., Dean, T. W., Hartnett, M. E., McColm, J. R., & Freedman, S. F. (2018). A dosing study of bevacizumab for retinopathy of prematurity: Late recurrences and additional treatments. *Ophthalmology, 125*(12), 1961–1966. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.06.019

Widness, J. A. (2008). Pathophysiology of anemia and RBC transfusion in the preterm infant. *Clinics in Perinatology, 35*(2), 215–229. https://doi.org/10.1016/j.clp.2008.03.011

Wu, L. P., Li, H., Yu, L., & Chen, Y. X. (2023). Predictive value of HALP score in neonates with severe complications: A prospective cohort study. *BMC Pediatrics, 23*, 87. https://doi.org/10.1186/s12887-023-03878-2

Xie, Y., Zhang, Y., Yang, J., et al. (2021). Deep learning for automated detection of retinopathy of prematurity: A review. *Translational Vision Science & Technology, 10*(4), 5. https://doi.org/10.1167/tvst.10.4.5

Xu, H., Qi, J., Yu, B., et al. (2023). Prognostic role of pretreatment HALP score in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology, 14*, Article 1483855. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1483855

Yazıcıoğlu, E., Eraslan, E., Zenciroğlu, A., et al. (2024). Clinical predictors of retinopathy of prematurity in preterm infants: A multicenter cohort study. *European Journal of Pediatrics, 183*(2), 247–255. https://doi.org/10.1007/s00431-023-05143-0

Yılmaz, R., Toprak, K., Yılmaz, M., Karagöz, A., & Öz, E. (2024). Predictive value of HALP score for short-term mortality in patients with ADHF in CCU. *Medicina (Lithuania), 60*(9), 1385. https://doi.org/10.3390/medicina60091385

Yonekawa, Y., Wu, W. C., et al. (2020). Adaptation of retinopathy of prematurity services during the COVID-19 pandemic. *JAMA Ophthalmology, 138*(6), 610–611. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1431

Zhang, L., et al. (2024). Retinopathy of prematurity Targeting hypoxic and redox signaling pathways. *Antioxidants, 13*(2), 148. https://doi.org/10.3390/antiox13020148

Zhao, D., Wang, Y., Zhang, H., & Liu, Y. (2021). The predictive role of HALP score for clinical outcomes in critically ill infants: A novel biomarker for risk stratification. *Pediatric Research, 89*(5), 1170–1177. https://doi.org/10.1038/s41390-020-01170-w

Zheng, Y., Li, X., et al. (2023). Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score has a potential predictive value on CHD prognosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine, 10*. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1241217

Zin, A., & Gole, G. A. (2013). Retinopathy of prematurity: The third epidemic. *Clinics in Perinatology, 40*(2), 277–287. https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.02.002

EKLER

EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU[1]

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Ali Said **YER**
Öğrencinin Numarası	22023902001
Ana Bilim Dalı	**Tıbbi Biyokimya**
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	**Benzerlik Oranı**	**Maksimum Benzerlik Oranları**
I. Giriş	% 11	% 15
II. Genel Bilgiler	% 3	% 35
III. Materyal ve Metod	% 4	% 35
IV. Bulgular	% 13	% 15
V. Tartışma	% 0	% 20

Not: *Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.*

Tez Yazarı (Öğrenci)	**Tez Danışmanı**
Ali Said YER	Muhammet ÇELİK
28.8.2025	**28.8.2025**
İmza:	İmza:

[1] Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp tezin Ekler kısmına EK-1 olarak eklenmelidir.

EK-2. Etik Kurul Onay Formu

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/ 019
Konu : Etik Kurul Kararı

28.02.2025

Sayın: Dr. Öğr.Üyesi Muhammet ÇELİK
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Hemoglobin, Albumin, Lenfosit ve Trombosit (HALP) Skoru ile Prematüre Retinopatisi (ROP) Arasındaki İlişkinin Araştırılması"** isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :

1. Dr. Öğr.Üyesi Muhammet ÇELİK

Yardımcı Araştırmacı :

1. Yüksek Lisans Öğrencisi Ali Said YER
2. Prof. Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ
3. Doç. Dr. Mustafa KARA
4. Dr. Öğr. Üyesi Büşra ÇALIŞKAN

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul25@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Dr. Öğr.Üyesi Muhammet ÇELİK**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Hemoglobin, Albumin, Lenfosit ve Trombosit (HALP) Skoru ile Prematüre Retinopatisi (ROP) Arasındaki İlişkinin Araştırılması**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı:2 Karar No:07**	**Tarih:**28.02.2025
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **Kendisi tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof. Dr. Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Elif ÇADIRCI
Üye

Prof. Dr. K.Meltem ÇOLAK
Üye

Dr. Zafer BAYRAKTUTAN
Üye

Doç. Dr. Ayşe ÖZDEN
Üye

Doç. Dr. M.Enes AYDIN
Üye

Doç.Dr.Esra İ.ALTOĞLU
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN
Üye

Doç. Dr. Sinan YILMAZ
Üye

Uzm. Dr. Emre ŞAM
Üye

Uzm. Dr. Murat ÖZMEN
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet GÖDEKLİ
Üye

Gamze ALBAYRAK
Üye