

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OTUZ DÖRT GESTASYON HAFTASINDAN ÖNCE  
DOĞAN PREMATÜRELERDE GELİŞEN TEDAVİ  
GEREKTİREN PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE RİSK  
FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ**

**Uzm. Dr. Mustafa Törehan ASLAN**

**İleri Yenidoğan Araştırmaları  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA  
2024**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OTUZ DÖRT GESTASYON HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN  
PREMATÜRELERDE GELİŞEN TEDAVİ GEREKTİREN  
PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE RİSK FAKTÖRLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Uzm. Dr. Mustafa Törehan ASLAN**

**İleri Yenidoğan Araştırmaları**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK**

**ANKARA**

**2024**

**OTUZ DÖRT GESTASYON HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN PREMATÜRELERDE GELİŞEN  
TEDAVİ GEREKTİREN PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE RİSK FAKTÖRLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Öğrenci Adı ve Soyadı: Uzm. Dr. Mustafa Törehan Aslan**

**Danışman: Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik**

**İkinci Danışman: -**

Bu tez çalışması 08.11.2024 tarihinde jürimiz tarafından "İleri Yenidoğan Araştırmaları Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** Prof.Dr.Elif Nursel ÖZMERT  
(Hacettepe Üniversitesi) (imza)

**Tez Danışmanı:** Doç.Dr. Hasan Tolga ÇELİK  
(Hacettepe Üniversitesi) (imza)

**Üye:** Prof.Dr.Serap SİVRİ  
(Hacettepe Üniversitesi) (imza)

**Üye:** Doç.Dr. Özden TURAN  
(Başkent Üniversitesi) (imza)

**Üye:** Dr.Öğretim Üyesi Yavuz Kemal ARIBAŞ  
(Hacettepe Üniversitesi) (imza)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

28 Kasım 2024

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

## **ETİK BEYAN**

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanının Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

**Uzm. Dr. Mustafa Törehan ASLAN**

## YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü/fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir (1).
- o Enstitü/fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ...ay ertelenmiştir (2).
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir (3).

03 / 07 / 2024

**Mustafa Törehan ASLAN**

i

<sup>i</sup>"**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" Madde 6.

- (1) Madde 6.1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6.2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7.1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.  
\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezinin hazırlanması sürecinde değerli katkıları hiçbir zaman esirgemeyen öncelikle tez danışmanım Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK'e, sabırla rehberlik ettiği, kıymetli bilgi ve tecrübelerini her daim paylaştığı, her aşamada destek olduğu ve gerçekleştirdiği paha biçilmez önderliği için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, yenidoğan yan dal uzmanlarına yönelik ülkemizde bir ilk olan bu akademik master programının kurulmasında üstün emekleri olan bölümümüzdeki diğer kıymetli hocalarım Prof. Dr. Şule YİĞİT hocama ve emekli olan Prof. Dr. Murat YURDAKÖK hocama kıymetli yüksek lisans programını bizlerle buluşturdıkları için başta ülkemiz ve kendi adıma gönülden teşekkür ederim. Ayrıca çok verimli akademik programın devamlılığının sağlanmasında her daim büyük emekleri olan Çocuk Sağlığı Enstitü Müdürü değerli Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT hocama içten teşekkürlerimi iletiyorum.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Eğitimi'min sonunda bu programa katılmam için teşvik ederek destek olan, beni gece gündüz demeden ince bir iğne oyası gibi yetiştiren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Emine Asuman ÇOBAN'a, Prof. Dr. Elmas Zeynep İNCE'ye ve Prof. Dr. Leyla KARADENİZ BİLGİN'e her daim gönülden şükranlarımı sunuyorum.

Tezimi yaptığım dönemde her daim desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Tuğba GÜRSOY'a, Koç Üniversitesi Hastanesi Yönetimi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Neonatoloji Bilim Dalı'nda görevli tüm meslektaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Yine bu önemli süreçte manevi desteğini her an yanımda hissettiğim, motivasyonumu yüksek tutmamdaki katkılarından dolayı canım eşim Op. Dr. İlke ÖZER ASLAN'a, kıymetli aileme ve sevgili arkadaşlarıma şükranlarımı sunuyor ve bu tezin, bilim dünyasına ve ilgili alana katkı sağlamasını umuyorum.

Herkesine en içten saygı ve sevgilerimle,

Uzm. Dr. Mustafa Törehan ASLAN

## ÖZET

**Aslan M.T., Otuz Dört Gestasyon Haftasından Önce Doğan Prematürelere Gelişen Tedavi Gerektiren Prematüre Retinopatisinde Risk Faktörlerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İleri Yenidoğan Araştırmaları Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2024.** Bu çalışmada, tedavi gerektiren prematüre retinopatisi (ROP) risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız tek merkezden ve retrospektif olarak planlandı. Koç Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2019-31.12.2022 tarihleri arasında takip edilmiş yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların demografik ve klinik özellikleri incelendi. Çalışmaya 185 prematüre bebek dahil edildi. Hastaların 83'ünde (%44.86) ROP tespit edildi. Çalışma hastaları olan 185 hastadan 60'ında (%32.43) evre 1, 22'sinde (%11.89) evre 2 ve birinde (%0.54) evre 3 prematüre retinopatisi tespit edildi. Prematüre retinopatisi tespit edilen 83 hastanın 13'ünün (%15.66) ROP için tedavi edildiği belirlendi. Prematüre retinopatisi nedeniyle tedavi edilen 13 hastadan dördü evre 1, sekizi evre 2 ve birinde evre 3 prematüre retinopatisi olduğu tespit edildi. Prematüre retinopatisi grubunda solunum destek süresi, maksimum oksijen desteği düzeyi, yatış süresi, maternal hipertansiyon, canlandırma ihtiyacı, bebekte hipotansiyon, erken ve geç sepsis, apne, patent duktus arteriozus (PDA), respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), transfüzyon ihtiyacı ve propranolol kullanımı yüksek bulundu. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde canlandırma ihtiyacı, postnatal steroid, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, İVK, BPD, PDA, sepsis (erken ya da geç), çoğul gebelik yokluğu, bebekte hipotansiyon, apne ve propranolol kullanımı hem ROP gelişimi hem de tedavi gerektiren ROP için risk faktörleri olarak anlamlı bulundu. Çoklu değişkenli lojistik regresyon modelinde ROP gelişimi için en önemli bağımsız risk faktörleri maternal hipertansiyon varlığı ve gebelik haftasının olduğu bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre retinopatisi, ROP, prematüre, yenidoğan, morbidite, tedavi



## ABSTRACT

**Aslan M.T., Evaluation of Risk Factors in Retinopathy of Prematurity Requiring Treatment That Develops in Prematures Born Before 34 Weeks of Gestation, Hacettepe University Graduate School Health Sciences, Advanced Neonatal Research Master Thesis, Ankara, 2024.** This study investigated the risk factors for retinopathy of prematurity (ROP) requiring treatment in premature. Our study was planned as a single center and retrospective. Newborns who were followed up between 01.01.2019 and 31.12.2022 in Koç University Hospital Neonatal Intensive Care Unit were included in the study. Demographic and clinical characteristics of the neonates included in the study were examined. The study included 185 premature babies. ROP was detected in 83 (44.86%) of the patients. Of the 185 study patients, 60 (32.43%) had stage 1, 22 (11.89%) had stage 2, and one (0.54%) had stage 3 retinopathy of prematurity. Of the 83 patients with retinopathy of prematurity, 13 (15.66%) were determined to be treated for ROP. Of the 13 patients treated for retinopathy of prematurity, four had stage 1, eight had stage 2, and one had stage 3 retinopathy of prematurity. In the retinopathy of prematurity group, respiratory support duration, maximum oxygen support level, hospitalization duration, maternal hypertension, need for resuscitation, hypotension in the baby, early and late sepsis, apnea, patent ductus arteriosus (PDA), respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia (BPD), intraventricular hemorrhage (IVH), need for transfusion and propranolol use was found to be high. In univariate logistic regression analysis, the need for resuscitation, postnatal steroid, erythrocyte suspension transfusion, IVH, BPD, PDA, sepsis (early or late onset), absence of multiple pregnancy, hypotension in the neonate, apnea and use of propranolol were found to be significant independent risk factors for both the development of ROP and ROP requiring treatment. In the multivariate logistic regression model, the most important independent risk factors for the development of ROP were found to be the presence of maternal hypertension and gestational age.

**Keywords:** Retinopathy of prematurity, ROP, premature, newborn, morbidity, treatment

## İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
ETİK BEYEN	iv
YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	xiii
İÇİNDEKİLER	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvii
TABLolar LİSTESİ	xix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xx
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans	4
2.3. Maliyet	6
2.4. Risk Faktörleri	7
2.4.1. Prenatal ve Natal Risk Faktörleri	7
2.4.2. Genetik	8
2.4.3. Gebelik Haftası ve Doğum Ağırlığı	9
2.4.4. Oksijen	10
2.4.5. Beslenme ve Büyüme	12
2.4.6. Enfeksiyon ve Enflamasyon	13
2.4.7. Diğer Risk Faktörleri	14
2.5. Etiyopatogenez	14
2.5.1. Prematüre Retinopatisi Gelişim Patofizyolojisi	14
VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü, EPO: eritropoetin, IGF 1: insülin benzeri büyüme faktörü	17
2.5.2. Diğer Aracı Mediyatörler	17
2.6. Sınıflandırma	18

2.7. Evreleme	20
2.8.Tarama	23
2.9. İzlem	23
2.10.Tedavi	26
2.10.1. Lazer fotokoagülasyon	27
2.10.2. Anti vasküler endotelial büyüme faktörü tedavileri	27
2.10.3. Diğer Tedaviler	29
2.10.4. Cerrahi Tedavi	30
2.10.5. Tedavi Sonrası İzlem	31
2.11. Prognoz	31
2.12. Önlem	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>34</b>
3.1. Çalışma Dizaynı	34
3.2. Dahil Edilme Kriterleri	34
3.3. Dışlama Kriterleri	34
3.4. Hasta Verisi Toplama	34
3.5. İstatistiksel Analiz	35
<b>4. BULGULAR</b>	<b>36</b>
4.1.Hastaların Demografik Özellikleri ve Klinik Sonuçları	36
4.2. Prematüre Retinopatisi Olan ve Olmayan Grupların Demografik ile Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	39
4.3. Prematüre Retinopatisi Gelişiminde Risk Faktörlerinin Belirlenmesi İçin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	44
4.4. Prematüre Retinopatisi Gelişiminde Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	45
4.5. Tedavi Gerektiren Prematüre Retinopatisi İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	46
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>49</b>
5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları	60
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>62</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>64</b>

<b>8. EKLER</b>	<b>80</b>
Ek-1. Etik Kurul Formu	80
Ek-2. Olgu Rapor Formu	81
Ek-3. Tez Çalışması Orijinallik Raporu	82
Ek-4. Dijital Makbuz	83
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>84</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>Angs</b>	: Anjiyopoietinler
<b>APE1/Ref-1</b>	: Apuritik/Apirimidinik Endonükleaz 1/Redüksiyon-Oksidasyon faktörü-1
<b>A-ROP</b>	: Agresif Prematüre Retinopatisi
<b>BOOST-II</b>	: Benefits of Oxygen Saturation Targeting trial-II
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner Displazi
<b>COT</b>	: Canadian Oxygen Trial
<b>CRYO-ROP</b>	: Cryotherapy For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group
<b>DA</b>	: Doğum Ağırlığı
<b>EMA</b>	: European Medicines Agency
<b>EMR</b>	: Erken Membran rüptürü
<b>EPO</b>	: Eritropoetin
<b>ETROP</b>	: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FiO<sub>2</sub></b>	: Solunan Havanın Oksijen Yüzdesi
<b>G-CSF</b>	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
<b>GH</b>	: Gebelik Haftası
<b>HIF-1<math>\alpha</math></b>	: Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1-alfa
<b>ICROP</b>	: International Classification of Retinopathy of Prematurity
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>İVF</b>	: İn-vitro Fertilizasyon
<b>İVK</b>	: İntraventriküler Kanama
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinazlar
<b>NEK</b>	: Nekrotizan Enterokolit
<b>NeOProm</b>	: Neonatal Oxygenation Prospect ve Meta-analysis
<b>NIV</b>	: Non-İnvaziv Ventilasyon
<b>PAR</b>	: Persistan Avasküler Retina
<b>PDA</b>	: Patent Duktus Arteriozus
<b>PVL</b>	: Periventriküler Lökmalazi

<b>RLF</b>	: Retrolental Fibroplazi
<b>ROP</b>	: Prematüre Retinopatisi
<b>SaO2</b>	: Oksijen Satürasyonu
<b>SGA</b>	: Gebelik Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı
<b>SUPPORT</b>	: Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial
<b>TRD</b>	: Traksiyonel Retinal Dekolman
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>WINROP</b>	: Weight, Insülin-Like Growth Factor, Neonatal Retinopathy of Prematurity

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Ülkelere göre prematüre retinopatisi insidansı	5
2.2. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre ülkemizdeki prematüre retinopatisi sıklığı	6
2.3. Prematüre retinopatisi gelişimi için başlıca risk faktörleri	7
2.4. Gebelik haftasına göre ilk prematüre retinopatisi tarama zamanı	24
2.5. Prematüre retinopatisi tarama muayenesi sonlandırma kriterleri	26
4.1. Hastaların demografik genel tanımlayıcı özellikleri	36
4.2. Hastaların klinik genel tanımlayıcı özellikleri	38
4.3. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri	40
4.4. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan gruplardaki demografik özellikler ile klinik sonuçlar	43
4.5. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile ROP için risk faktörlerinin değerlendirilmesi	45
4.6. Çoklu lojistik regresyon modeli ile ROP için risk faktörlerinin değerlendirilmesi	46
4.7. Tedavi gerektiren prematüre retinopatisi için bağımsız risk faktörleri	47

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
2.1. Prematüre retinopatisi evreleri	15
2.2. Prematüre retinopatisi gelişimi	17
2.3. Prematüre retinopatisi zonları	19
2.4. Prematüre retinopatisi evrelemesi	23
2.5. Prematüre retinopatisi izlem algoritması	25
2.6. Prematüre retinopatisi tedavi algoritması	27
2.7. Prematüre retinopatisi tedavi yaklaşımlarının 2011-2020 arasındaki değişimi	30
4.1. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalarda 1. ve 5. dakika Apgar skorları	41
4.2. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalarda entübasyon ile oksijen destek süreleri	41
4.3. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalarda anne yaşı ile yatış süreleri	42
4.4. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özellikler	44



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otuz yedinci gebelik haftasını (GH) tamamlamadan doğan yenidoğanlar prematüre bebekler olarak adlandırılmaktadır. Zamanından önce doğan bu prematüre bebeklerin GH ve doğum ağırlığı (DA) azaldıkça ters orantılı olarak morbiditeleri ve mortalite sıklığı artmaktadır. Modern tıbbi bakımdaki artışla birlikte yaşayan prematüre bebek sayısı artmakta ve daha düşük DA ile GH'daki prematüre bebeklerin yaşam şansı artmaktadır. Dolayısıyla dünyada morbiditelere sahip prematüre bebek sayısı da artmaktadır. Bu morbiditelerden önemli bir tanesi de prematüre retinopatisi (ROP) olup, çocukluk döneminde görme sorunları ve körlüğe neden olabilmektedir (1).

Prematüre retinopatisi, prematüre bebeklerde damarsal gelişimini tamamlamamış immatür retina damarlarının ekstrauterin hayatta anormal gelişimi ile retinada meydana gelen damarsal gelişim bozukluğudur. Anormal damarsal gelişim sonucunda retinal damarlarda dekolman gelişimine bağlı görmeye azalma ya da tamamen görme kaybı olabilmektedir. Gerekenden fazla verilen oksijen tedavisi, ROP'un gelişiminde önemli bir faktördür. Yüksek doku oksijen düzeyleri anormal retinal damar gelişimine, düşük doku oksijen düzeyleri ise hipoksiye ikincil olarak doku düzeyinde anormal retina gelişimine yol açabilir (1,2). Prematüre retinopatisi için en önemli risk faktörü düşük GH ve DA'dır. Bunlara ek olarak, hipoksi, hiperoksi, hiperkapni, uzun süren solunum destek ihtiyacı, asidoz, asfiksi, hipotermi, asidoz, hiperglisemi, intraventiküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), eritrosit transfüzyonu, eritropoetin kullanımı, büyüme faktörleri, beslenme ve sepsis ROP gelişimi için diğer risk faktörleri arasında sayılmaktadır (3). Prematüre retinopatisinin etiyojisi genetik, çevresel ve demografik faktörlerin karmaşık etkileşimi ile bilinen ve bilinmeyen birçok farklı risk faktörleri ile ROP gelişimi şekillenebilmektedir (4). Sayılan bu faktörler dışında birçok faktör daha ROP gelişimine neden olabilir. Bu yüzden ROP, düşük GH ve DA ile başlayan, ekstrauterin hayatta birçok faktör nedeniyle gelişimi söz konusu olan prematüre yenidoğanın önemli bir morbiditesidir (5). Prematüre retinopatisi prematüre bebeklerde körlüğe neden olmasının yanında tıbbi kötü uygulama iddiasıyla açılan davalara konu olabilmektedir (6). Dünyada genel

olarak prematürelere yaklaşık %10-15'inde ROP görülmektedir. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında ve GH 32 haftadan önce doğan prematürelere ROP riski belirgin şekilde artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde 27. GH altındaki bebeklerde ROP sıklığı %10-35 oranındadır. Gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde ROP insidansı gelişmiş ülkelere göre yüksek olmakla birlikte istatistikler ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir (2,7,8).

Genel olarak 32. GH'dan önce doğan her bebek ve 32. GH'den sonra doğan ROP açısından riskli bebekler ROP açısından taranmaktadır. Prematüre retinopatisi tanısı konulması durumunda risk faktörlerinin tespiti gereklidir. Prematüre retinopatisi için ana risk faktörleri belli olmasına rağmen diğer çoklu risk faktörleri ve riskin ağırlığı yenidoğan yoğun bakım üniteleri arasında değişkenlik gösterebilmektedir (7-9). Bu yüzden ROP açısından riskli prematüre bebek takibi yapan her ünite risk faktörlerini belirlemeli ve ROP açısından belirlenen risk faktörlerini azaltmalı ya da ortadan kaldırmalıdır. Bu çalışmada her ünite ROP için risk faktörlerinin farklı olması ve risk faktörlerinin ağırlığının değişkenlik gösterebilmesi hipotezinden yola çıkılarak 34. GH'den önce doğan prematürelere gelişen tedavi gerektiren prematüre retinopatisinde risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Tarihçe

Prematüre retinopatisi (ROP) ilk olarak Theodore L. Terry tarafından 1940'larda retrolental fibroplazi (RLF) olarak tanımlanmıştır (10). Oksijen tedavisinin ROP üzerindeki etkileri 1950'lerde keşfedilmiş ve bu durum neonatal bakım protokollerinde önemli değişikliklere yol açmıştır. 1940'ların sonu ve 1950'lerin başında kısıtlanmamış oksijen kullanımı ve günümüzdeki gibi uygun hasta izlemi yapılmamış olması nedeniyle çok fazla sayıda ROP vakası ortaya çıkmıştır. Bu dönemde, ROP'lu bebeklerin ortalama DA'ları İngiltere'de 1370 (934-1843) gram ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1354 (770-3421) gramdı (8,11). İkinci ROP salgını ise iyi gelişmiş yenidoğan ünitelerine sahip sanayileşmiş ülkelerde yenidoğan bakımı alanındaki sayısız ilerlemeyle birlikte daha immatür bebeklerin hayatta kalma oranının arttığı 1960'ların sonu ve 1970'lerin başında başladı (12,13). Prematüre bebeklerin çevre koşullarını kontrol etmeye yönelik teknolojilerdeki gelişmeler, aşırı prematüre bebeklerin hayatta kalma oranını iyileştirmiştir. Gelişmekte olan yenidoğan yoğun bakım ünitelerine sahip olan orta gelir düzeyindeki ülkelerde üçüncü ROP'un neden olduğu körlük salgını da 1990'ların başında meydana gelmiştir (8,14).

Prematüre retinopatisi prematüre doğan bebeklerin retina damarlarının anormal gelişimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Retina damarlarının doğum sonrası olgunlaşma sürecinde oksijen ve diğer birçok faktöre bağlı olarak retinal damarların düzensiz büyümesiyle karakterizedir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin %30-50'sini etkileyen bir retinal neovasküler bozukluktur. Bu durum ROP'u dünya çapında körlüğün ve çocukluk çağı görme bozukluğunun en yaygın nedenlerinden biri haline getirmektedir. Ek olarak, ROP'tan etkilenen prematüre bebeklerin %25-30'unda şiddetli ametropi, şaşılık, retinal fonksiyon anormallikleri ve şiddetli vakalarda körlük gibi ciddi göz komplikasyonlar gelişebilir. Yıllar içinde modern tıptaki ve yenidoğan bebeklerin bakımındaki gelişmelerle birlikte prematüre bebeklerin yaşam şansı artmıştır. Bunun sonucu olarak ROP riski taşıyan prematüre bebeklerin sayısı da artmıştır (15).

## 2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Tüm dünyada 37 haftadan daha erken doğan (prematüre) yenidoğan sıklığının yaklaşık %10 oranında olduğu düşünülmektedir. Prematüre doğan bebekler taşıdıkları diğer morbidite risklerine ilave olarak ROP açısından da risklidir. Prematüre retinopatisi sıklığı temel olarak GH ve DA ile ters orantılıdır (16). Dünya çapında, prematüre bebeklerin ROP sıklığı prenatal ve perinatal bakımın ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye değişkenlik gösterebilmesinden dolayı değişkenlik göstermektedir (15).

Gelişmiş ülkelerde özellikle 28. Haftadan daha erken doğan prematüre bebeklerde ROP görülebilirken, gelişmekte olan ülkelerde ise gebelik yaşı 34. Haftaya kadar olan prematüre bebeklerde dahi ROP görülebilmektedir. Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerdeki verilere göre DA 1500-2500 gram arası olan prematüre bebeklerde tedavi gerektiren ciddi ROP vakaları rapor edilmiştir (16,17). Gebelik haftası 32 haftanın altında doğan prematürelere genel ROP sıklığı yaklaşık %30 oranındadır (7). Gelişmiş ülkelerde ROP sıklığı 28 haftadan daha küçük prematürelere ortalama insidans %10-35 arasında değişmektedir (8). Prematüre retinopatisi GH 33-34 hafta arasında olan bebeklerde ise %21.6 oranında görülebilmektedir (18). Prematüre retinopatisi insidansı gelişmiş ülkeler olan Avustralya'da %15, ABD'de de %6.8 ve Kanada'da %3.9 olarak bulunmuştur. Prematüre retinopatisi insidansı gelişmekte olan bazı ülkeler olan Hindistan'da %10.2, Arjantin'de %13.4 ve İran'da %23.5 olarak rapor edilmiştir (19). Gebelik haftası azalması ile ROP sıklığının artmasına ek olarak, ülkelerin zaman içinde de ROP sıklığı da değişebilmektedir. ABD'de 2000 yılından 2012 yılına olan 12 yıllık süreçte ROP sıklığının %14.7'den %19.88'e yükseldiği rapor edildi. Doğum ağırlığı 2500 gram üzerinde %2.4 oranında ve DA 750-999 gram arasında %30.22 oranında ROP olduğu tespit edilmiştir (20). Hollanda'da 2009 ile 2017 yılları arasında ROP sıklığını değerlendiren bir çalışmada ise ROP insidansında %6.4, şiddetli ROP insidansında %2.3 oranında bir artış olduğu gösterilmiştir (21). Ülkemizde gebelik haftası 32 ve daha altında olan ve 32 haftanın üzerinde doğup hastaneye yatışı gereken preterm bebeklerde herhangi bir evredeki ROP sıklığı %27 ve ciddi ROP sıklığı %6.7 olarak belirlenmiştir (17). Tüm bu bilgiler dünyada ROP sıklığının ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye ve aynı ülkede zaman içinde değişebildiğini göstermektedir. Bazı Avrupa ülkelerindeki ROP insidansları Tablo 2.1'de yer verilmiştir.

**Tablo 2.1.** Ülkelere göre prematüre retinopatisi insidansı (7)

Ülke	Yazarlar	Yıllar	ROP Taraması Yapılan Bebekler (n)	ROP Tanısı Konulan Bebekler n (%)	Ciddi ROP (%)	Tedavi edilen ROP (%)	Ortalama Doğum Ağırlığı (g)
İngiltere	Wong ve ark.	2009-2011	16411	- (-)	-	3	-
	Tavassoli ve ark.	2009-2015	1152	- (-)	-	5.7-13.8	-
	Adams ve ark.	2013-2014	8112	- (-)	8,26	4	706
Fransa	Chan ve ark.	2009-2015	419	116 (27.7)	9,5	-	1034±263
Yunanistan	Matafsi ve ark.	2004-2015	1178	232 (19.7)	7,39	2.5	-
	Moutzouri ve ark.	2004-2020	1560	288 (18.5)	-	3.14	776±217
Hollanda	Trzcionkowska ve ark.	2017	933	264 (28.3)	4,4	-	-
Almanya	Larsen v ark.	2011-2018	52461	- (-)	-	1.42	-
	Akman ve ark.	2001-2017	864	- (-)	-	7.5	763±235
Norveç	Grottenberg ev ark.	2009-2017	1156	458 (39.6)	13,1	9.5	830±203
Polonya	Modrzejewska ve ark.	2012-2021	97214	15190 (15.6)	-	5	-
	Chmielarz-Czarnocińska ve ark.	2016-2019	1772	459 (25.9)	-	6.1	868±236
Portekiz	Almeida ve ark.	2012-2020	475	113 (23.8)	12.6	6.1	-
	Figueiredo ve ark.	2008-2019	239	101 (42.3)	11.9	-	1241±310
	Malheiro ve ark.	2010-2016	496	275 (64.1)	-	5.8	1222
İsviçre	Gerull ve ark.	2006-2015	6472	- (9.3)	1.8	1.2	-
İsveç	Holmström ve ark.	2008-2017	8473	2310 (31.9)	10.5	6.1	-
	Holmström ve ark.	2008-2015	5734	1829 (31.9)	-	5.7	-
	Pivodic ve ark.	2007-2017	7609	2427 (31.9)	-	5.8	1119±353
İtalya	Dani ve ark.	2017-2020	178	67 (38)	-	6.2	-
	Caruggi ve ark.	2015-2020	475	119 (25.1)	-	5.9	-

ROP: prematüre retinopatisi

Ülkemizde 2018 yılında 69 yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan çalışmada ROP sıklığı Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre ülkemizdeki prematüre retinopatisi sıklığı (17)

Gebelik haftası (hafta)	ROP taraması yapılan bebek sayısı (n)	ROP (n, %)	Ciddi ROP (n, %)
≤ 28	1539	968 (62.9)	332 (21.6)
29-32	3425	666 (19.4)	76 (2.2)
≤ 32	4964	1634 (32.9)	409 (8.2)
33-35	1030	56 (6.1)	6 (0.6)
> 35	121	5 (4.1)	-
<b>Toplam</b>	6115	1695 (27)	414 (6.7)
Doğum ağırlığı (gram)	ROP taraması yapılan bebek sayısı (n)	ROP (n, %)	Ciddi ROP (n, %)
≤ 1000	1109	761 (68)	288 (26)
101-1250	1085	438 (40)	74 (6.8)
1251-1500	1296	269 (20.8)	33 (2.5)
≤ 1500	3490	1468 (42)	395 (11)
1500-2000	1944	201 (10.3)	19 (1)
> 2000	681	26 (3.8)	-
<b>Toplam</b>	6115	1695 (27)	414 (6.7)

ROP: prematüre retinopatisi

### 2.3. Maliyet

Prematüre retinopatisinin yönetimi, tedavi ekonomisi, tarama ile ilişkili maliyetler, hasta ile ilgili maliyetler ve tıbbi yasal uyumluluk nedeniyle birçok sağlık sisteminde hala zorlu bir süreçtir. Bu nedenle hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde ülke kaynaklarının sağlık hizmetinde verimli bir şekilde nasıl kullanılacağı konusunda rehberlik etmek için güvenilir verilere ihtiyaç vardır. Dolayısıyla ROP konusunda sağlık maliyetlerinin azaltılabilmesi için risklerinin belirlenmesi, riskli hastaların yakın izlemi, önleyici ve erken tedavi edici yaklaşımlar gereklidir. Prematüre retinopatisi taraması ve tedavisinin maliyetleri, ortaya çıkan körlüğün toplumsal maliyetleriyle karşılaştırıldığında daha düşüktür. Ancak, ROP tanılı hasta popülasyonunda tarama programlarının veya ROP tedavilerindeki değişikliklerin maliyete etkilerini belirleyebilmek için çok az kanıt mevcuttur. Bir meta-analizde, Dünya’da ROP açısından hasta başına tarama maliyetlerinin 324-1072 Amerikan

doları, tedavi maliyetlerinin de 38-6500 Amerikan doları arasında değiştiği bildirilmiştir (6).

## 2.4. Risk Faktörleri

Prematüre retinopatisi gelişim süreci birçok faktör ile ilişkilidir. En iyi bilinen temel risk faktörleri düşük GH ve DA'dır. Bunun dışında prenatal, natal ve postnatal birçok faktör ROP gelişimini olumsuz şekilde etkileyebilir.

Prematüre retinopatisi gelişimi için başlıca risk faktörleri Tablo 2.3'de verilmiştir.

**Tablo 2.3.** Prematüre retinopatisi gelişimi için başlıca risk faktörleri (16)

Düşük gebelik haftası
Düşük doğum ağırlığı
Oksijen tedavisi ve yüksek konsantrasyonu
Asfiksi
Hipotermi
Metabolik asidoz
Hiperglisemi/insülin kullanımı
Mekanik ventilatör tedavisi (> 1 hafta)
Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni, kan gazında ani dalgalanmalar
Sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları
Hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuvar problemler
Patent duktus arteriozus
Respiratuvar distres sendromu
Bronkopulmoner displazi
İntrakraniyal kanama
Nekrozitan enterokolit
Kan transfüzyon sayısı, kan değişimi
Prematüre anemisinin tedavisinde erken eritropoetin kullanımı
Postnatal kilo alımının yavaş olması
Çoğul gebelik

### 2.4.1. Prenatal ve Natal Risk Faktörleri

Besinlerin, antioksidanların ve büyüme faktörlerinin plasentadan transferi gelişmekte olan fetus için olmazsa olmazdır. Bu transferin çoğu, ROP riskinin erken doğumla arttığı üçüncü trimesterde gerçekleşir. Preeklampsi, gelişmekte olan fetüste

göbek kordonundan besin ve oksijen akışının ulaşmasını azaltarak ROP gelişimine neden olabilir (22).

Prenatal ve natal risk faktörlerin değerlendirildiği çalışmalarda maternal ilaç kullanımı, sigara maruziyeti, koryoamniyonit, infertilite tedavisi, doğum şekli, preeklampsi, çoğul gebelik, multiparite, intrauterin büyüme kısıtlılığı, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığına (SGA: small gestational age) sahip olmak ve düşük Apgar skoru ile doğmak ROP gelişimi için olası risk faktörleri olarak rapor edilmiştir (23-26). Koryoamniyonitli annelerden doğan prematüre bebeklerde ROP riski, sağlıklı annelerden doğan prematüre bebeklere göre 1.5 kat daha fazla olabilmektedir. Annede meydana gelen hipotansiyon ROP riskini 2.2 kat ve erken membran rüptürü (EMR) olması 1.2 kat arttırabilmektedir (7). Toplam 2048 yenidoğanın dahil edildiği 5 farklı kohort çalışmasının incelendiği meta-analiz sonucunda sezaryen doğum ile karşılaştırıldığında normal vajinal yol ile doğan bebeklerde ROP insidansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak bu meta-analizdeki sonuçlar düzeltilmiş etkiler sonrasında orta derecedeki bir heterojenite ile istatistiksel olarak anlamsız saptanmış ve bu durumun muhtemelen 5 farklı kohort çalışmasındaki kontrol edilen değişkenlerin çoklu varyasyonlarından kaynaklanabiliyor olabileceği yorumu yapılmıştır (24). Preterm bebeklerde 5. dakika Apgar skorunun <7 olmasının ROP için artmış bir risk olduğu ifade edilmiştir (19). Meta-analizlerde preeklampsi, çoklu doğumlar ve sezaryen doğum ile ROP arasında bir ilişki gösterilememiştir (7). Dolayısıyla prenatal ve natal faktörleri tek başına ROP gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirmek zordur.

#### **2.4.2. Genetik**

Genetik polimorfizmler, belirli bir DNA dizisinin iki veya daha fazla dizi varyantından birini içerir ve en az %1'lik bir popülasyon sıklığıyla ortaya çıkar. Genetik polimorfizmler, kodlanmış enzimlerin aktivitesini, oksijen radikallerinin düzenlemesini sağlayan genleri ve bunlar tarafından reaktif oksijen radikallerinin indüklenmesi ile oluşabilecek komplikasyonların gelişme duyarlılığını etkileyebilir. Prematüre bebeklerde prematüre doğum ve oksijen radikalleri ile oluşan pro-oksidan ve pro-inflamatuar yanıtta yer alan genlerde genetik polimorfizmlerin ilişkileri



gösterilmiştir (4). Aşırı prematürelilik ile ROP güçlü bir şekilde ilişkili olmasına rağmen, çevresel faktörler de ROP gelişiminde rol oynamaktadır. Perinatal faktörler, DNA asetilasyonu ve metilasyonu yoluyla gen ekspresyonunu değiştirebilir ve bu dış faktörler prematüre bebeği şiddetli ROP'a duyarlı hale getirebilir. Çevresel faktörlerin katkısına ek olarak genetiğin dahil olduğu ikizleri içeren deneysel ve klinik çalışmalara göre ROP'a belirgin bir genetik yatkınlığın olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmalara göre benzer perinatal faktörlere maruz kalan bazı prematüre bebeklerin ROP'u şiddetli bir aşamaya ilerlerken, diğerlerinde kendiliğinden gerilediğinin gözlenmesi ROP etiolojisine genetik katkının güçlü bir göstergesidir (4,25). Ayrıca beyaz ırkta siyahılara göre, erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (27). Genetik faktörlerin ROP gelişimindeki rolünü anlamak ROP'un patofizyolojisini açıklamaya ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine olanak sağlayabilir. Genetik varyasyonların belirlenmesi kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. Böylece ROP'un azaltılması ya da önlenmesi ve yönetimi konusunda önemli ilerlemeler sağlanabilir (4).

#### **2.4.3. Gebelik Haftası ve Doğum Ağırlığı**

Prematüre retinopatisi için ana risk faktörleri düşük GH ve düşük DA'dır. Yenidoğanların GH ve DA azaldıkça (ters orantılı olarak) ROP riski de artmaktadır. Azalan GH ile birlikte fetüsün intrauterin büyümesi için gerekli olan büyüme faktörlerinde yetersizlikler meydana gelir. Büyüme yetersizliğine ek olarak immatür olarak doğan prematüre bebekler doğum sonrası yoğun postnatal olumsuz etkilere çok fazla maruz kalmaktadır. Bunun sonucu olarak ROP riski de bir o kadar artmaktadır (15).

Yapılan birçok çalışmada, düşük GH ve DA'nın ROP gelişimi üzerindeki olumsuz etkisi kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve düşük GH ile düşük DA'nın ROP riskini önemli ölçüde artırdığı ortaya konulmuştur (7,8,15,28). Prematüre retinopatisi tüm prematüre vakaların yaklaşık %15 -20'sini oluşturabilir. Doğum ağırlığı 1500 gramın ve GH 32 haftanın altında olan prematürelere herhangi bir şiddetteki ROP'un bildirilen insidans oranları %25 ile %40 arasında değişmektedir. Bu popülasyonun yaklaşık %6-10'unda şiddetli ROP gelişebilmektedir (29,30).

On yıl boyunca (1992-2002) yürütülen çok merkezli bir prospektif çalışmada, GH 22-25 arasında ROP sıklığı %43, 25-27 arasında %21 ve 27-30 arasında %3 olarak rapor edilmiştir (31). Rapor edilen bu sonuçlar, kaynakları yeterli ülkelerde yürütülen çalışmalarda ROP oranlarını yansıtmaktadır. Kaynakları yetersiz olan ülkelerde ROP oranları daha da yüksek olabilir. Buna ek olarak, daha yüksek DA'ya sahip daha büyük bebeklerde dahi ROP görülme eğilimi olabilir. Ayrıca, ROP'un GH ve DA ilişkisi yenidoğan alanındaki gelişmelerle birlikte zamanla değişebilir. Daha düşük GH'deki bebeklerin yaşam şansı arttıkça (özellikle <26 hafta) ROP'un genel insidansı da artıyor gibi görünmektedir. Ek olarak, ROP sıklığındaki artışın diğer nedeni muhtemelen rutin tarama yoluyla ve daha iyi yöntemlerle tanısal saptama oranının artmasıdır (4). Başka bir çalışmada, GH 27 hafta ve üstünde olan prematüre bebeklerde ROP oranlarının 30 yıllık bir süre boyunca (1990-2019) azaldığı gösterilmiştir. Gebelik haftası 27 haftadan küçük bebekler arasında, ROP oranları çalışma süresi boyunca hafifçe artmıştır (1990'larda %54, 2000'lerde %58, 2010'larda %60). Gebelik haftası 27 ile 32 hafta arasındaki prematüre bebekler arasında, ROP oranları 1990'larda %24'ten 2010'larda %13'e düşmüştür (30). Gebelik haftası 27 ile 32 hafta arasındaki prematüre bebeklerdeki ROP oranlarındaki düşüş, çalışma süresi boyunca solunum bakımı uygulamalarındaki ilerlemeleri (invaziv olmayan solunum desteğinin artan kullanımı ve daha az invaziv mekanik ventilasyon uygulamaları gibi) yansıtabilir. Çünkü invaziv mekanik ventilasyon ve oksijen maruziyeti ROP için önemli risk faktörlerindedir (4,30,31).

#### 2.4.4. Oksijen

Prematüre retinopatisi üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek oksijenin ROP gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (3,32,33). Oksijenin ROP üzerine olumsuz etkisinin keşfi 1950'li yıllara dayanmaktadır. Patz ve arkadaşları, %60 ve %35-40 oksijen konsantrasyonlarını test eden bir klinik çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmaya göre daha düşük oksijen konsantrasyonunun RLF ile daha az ilişkili olduğunu bulmuşlardır (34). Ashton ve arkadaşları, henüz bilinmeyen bir veya daha fazla anjiyojenik ajandan kaynaklanan yüksek oksijen kaynaklı vazooobliterasyon (Faz 1) ve göreceli hipoksi kaynaklı vazoproliferasyona (Faz 2) yol açan iki fazlı hipotezi geliştirdi (35). Bu sonuçlar, Kinsey ve arkadaşlarının yaptığı

daha sonraki çok merkezli bir araştırma ile doğrulandı (36). Daha sonra, oksijeni izlemek ve düzenlemek için teknolojik gelişmeler ROP'un daha az görülmesine yol açtı (22). Bu yüzden, ROP gelişim riskleri arasında yüksek oksijen düzeyleri en iyi bilinen risk faktörüdür. Doğum sonrası gelişimini tamamlamamış immatür retinanın yüksek oksijen düzeylerine maruziyeti ile normal damarsal gelişime neden olan büyüme faktörlerinin sentezi ve düzeyinin azalması ile normal vasküler gelişim sekteye uğrar. Daha sonra büyüme faktörlerinin artışı ile anormal damarsal gelişim meydana gelir. Yüksek oksijen düzeylerinin prematüre retinası üzerine bu olumsuz etkilerinin tanımlanması ile birlikte yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde oksijen kullanımına dair kısıtlılığa ve optimizasyona gidilmiştir. Ancak, oksijenin fazla kullanımının ROP riskini, kısıtlı kullanımının ise ölüm riskini artırdığı unutulmamalıdır (5,22).

Prematüre retinopatisini azaltmak için optimum hedef oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Gebelik haftası 28 haftadan küçük prematürelere doğum sonrası SaO<sub>2</sub> %88-98 arasında tutulanlarda ROP gelişimi oranı %27.7, SaO<sub>2</sub> %85-95 arasında olanlarda %15.6, SaO<sub>2</sub> %84-94 arası olanlarda %13.5 ve SaO<sub>2</sub> %70-90 arası olanlarda tutulanlarda ROP oranı %6.2 rapor edilmiştir. Ölüm ve serebral palsy sıklığı gruplar arasında benzer tespit edildi (37). Doğum ağırlığı <1500 gram olan prematürelere doğumdan sonraki iki hafta SaO<sub>2</sub>'nin %98'in üzerinde olması ile ciddi ROP sıklığı %5.5 daha fazla, %98 altında olması ile ciddi ROP sıklığı %3 olarak daha düşük saptanmıştır. Doğum sonrası ikinci haftadan sonra SaO<sub>2</sub> >92% olanlarda tedavi gerektiren ROP sıklığı %3.3 iken, SaO<sub>2</sub> ≤%92 olanlarda %1.3 düzeyinde anlamlı azaldığı rapor edilmiştir (38). Başka bir çalışmada ise, DA <1000 gram prematürelere ROP ve cerrahi gerektiren ROP sıklığının hedef SaO<sub>2</sub> >%95 olanlarda sırasıyla %29 ve %12, hedef SaO<sub>2</sub> ≤%95 olanlarda sırasıyla %10 ve %4 düzeyinde olduğu gözlenmiştir. Ayrıca hedef SaO<sub>2</sub> >%95 olanlarda bronkopulmoner displazi (BPD) (%53) hedef SaO<sub>2</sub> ≤%95 olanlara göre (%27) daha yüksek, mortalite ise benzer oranda (sırasıyla, %17 ve %24) bulundu (39).

Oksijen saturasyon hedefi %85-89 ve SaO<sub>2</sub> hedefi %91-95 olanları karşılaştıran iki büyük çalışmada (SUPPORT, Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial) ve BOOST-II, Benefits of Oxygen Saturation

Targeting Trial-II) düşük hedef SaO<sub>2</sub> grupta ROP sıklığı azalırken mortalitede artış olduğu bulunmuştur (40,41). Kanada'dan yürütülen COT (Canadian Oxygen Trial) çalışmasında yüksek SaO<sub>2</sub> (%91-95) hedeflerinin ROP sıklığını düşük SaO<sub>2</sub> hedeflerine göre (%85-89) artırmasına rağmen mortalite ve 18. ayda kalıcı nörolojik sekel riskini anlamlı olarak değiştirmedigi rapor edilmiştir (42). Hedef oksijen (SaO<sub>2</sub>: %85-89) ve (SaO<sub>2</sub>: %91-95) olarak gruplandırılan randomize üç (SUPPORT, BOOST II, COT) çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde (Neonatal Oxygenation Prospect ve Meta-analysis: NeOProm) SaO<sub>2</sub>'nin %85-89 aralığında tutulan grupta ciddi ROP sıklığının azaldığı ancak mortalite ve nekrotizan enterokolit (NEK) sıklığının arttığı rapor edilmiştir (43). Bu sonuçlara göre hem ROP hem de BPD'yi azaltmak için hedef SaO<sub>2</sub>'nin %91-94 aralığında tutulması önerilmiştir. Ayrıca, hem hipoksi hem de hiperoksi dalgalanmalarının en aza indirilmesi, oksijen tedavisinin sıkı yönetimi, özellikle ROP gelişiminin ilk aşamasında yüksek oksijenden kaçınmak ROP'u azaltabilir. Tüm bunları uygularken serebral palsy ve mortaliteyi artırmayacak şekilde yenidoğan yoğun bakım sürecini yönetmek gereklidir (16).

#### **2.4.5. Beslenme ve Büyüme**

Yenidoğanın retinal vaskülarizasyonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1: insulin-like growth factor 1) tarafından kontrol edilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF: vascular endothelial growth factor) ile yakın ilişkilidir. IGF-1, yeni oluşan endotelial hücrelerin hayatta kalmasına ve çoğalmasına yardımcı olur. IGF-1 seviyeleri, anneden elde edilen besinlerin glikolizi nedeniyle fetal yaşam boyunca yüksektir. Prematüre bebeklerde doğumdan sonra IGF-1 seviyelerinde ani bir düşüş olur. Yenidoğanların IGF-1 oluşumu için sınırlı ve yetersiz fizyolojik rezervleri vardır. Bu nedenle, retinanın büyümesi için optimum düzeyde beslenme gerekir (44).

Sağlıklı retinal vaskülarizasyon için beslenme, insülin, büyüme faktörleri, uzun zincirli yağ asitleri gibi elementler önemlidir (44). Beslenmenin ROP gelişimi üzerine etkisine bakıldığında erken agresif beslenme ve kilo alımının gerçekleşmesi durumunda ROP riskinin azalabileceği vurgulanmıştır. Anne sütü ile beslenenlerde formula ile beslenenlere oranla ROP sıklığının azaldığı belirlenmiştir (45). Anne sütünde bulunan dokosaheksaenoik asit ve arasıdonik asidin retina koruyucu etkisinin

anne sütünün prematüre retinopatisi üzerindeki olumlu etkisinin nedeni olduğu düşünülmektedir (22,46). Beslenme içeriğindeki karbonhidrat, yağ ve total kalori alımındaki azlık tedavi gerektiren ROP riskini de artırabilmektedir. Ancak protein alımındaki azlık ile ROP arasında bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir (47). Vitamin E ve C eksikliğinin ROP riskini artırabildiği ve vitamin A desteğinin ROP'u azalttığı rapor edilmiştir (48-50). Diyetle omega-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi alımı ROP riskinde azalmaya neden olabilmektedir (51). Ayrıca total parenteral beslenme süresinin uzun olmasının ROP sıklığını artırdığı rapor edilmiştir (44,52). Çoklu doymamış yağ asitlerinin ROP'u azaltmadığı, parenteral balık yağının soya bazlı olanlara oranla ROP şiddetini azalttığı da belirtilmiştir (44). Postnatal kilo alımı, yeterli ve uygun bir beslenme ile IGF-1 seviyelerinin artması ROP riskini azaltabilir (53). Prematürelere doğum sonrası kilo alımı ile IGF-1 arasında bir ilişki olsa da kilo alımı her zaman IGF-1 artışına neden olmaz (54). Özellikle NEK ve BPD gibi morbiditelerin varlığında kilo alımının yavaşlayabileceği ve sonuçta bu morbiditeler ile birlikte ROP görülebileceği bilinmelidir (44).

#### **2.4.6. Enfeksiyon ve Enflamasyon**

Yenidoğan sepsisi ilk üç günden önce olan erken sepsis ve üçüncü günden sonra olan geç sepsis olmak üzere ikiye ayrılır. Sepsis 10 yenidoğandan birini etkiler ve yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %15'inden sorumludur. Neonatal sepsiste ölüm oranı yaklaşık %17 kadardır (23). Özellikle mantar enfeksiyonları başta olmak üzere yenidoğan enfeksiyonları ROP için risk faktörüdür (55). Sistemik enfeksiyonun hiperoksi ile sinerjistik etki ederek ROP riskini arttırdığı düşünülmektedir (56). Sepsis ve ROP arasındaki ilişkiye patojene karşı sistemik inflamatuvar yanıt ve ardından gelen çoklu organ disfonksiyonu aracılık eder. Enfeksiyon, enflamasyon ve ROP arasındaki bağlantı neonatal sepsis sırasında proinflamatuvar sitokinler/kemokinler, serbest radikallerin normal retinal vaskülogenez ve anjiyogenezi etkilemesi ile açıklanır (23). Annede veya plasentada ortaya çıkan enflamasyon ile ROP arasında ilişki vardır. Koryoamniyonit ve funnisit gibi durumlar, fetusta sistemik inflamasyon yanıtlarıyla ilişkili olup ROP patogenezinde rol oynayabilmektedir (57). Deneysel kanıtlar, enflamasyonun oksijen stresi olmadığında dahi ROP'un vasküler özelliklerine neden olduğunu göstermektedir. Sistemik olarak verilen lipopolisakkarit, oksijenle uyarılan

retinopati olmamasına rağmen aktif mikroglia ve değişmiş nöral retinal yapıyı içeren vasküler kayba ve anormal anjiyogeneze neden olmuştur. İnterlökin 1 (IL-1) reseptörünün inhibisyonunun oksijenle uyarılan retinopati modelinde retinayı koruduğu gibi sonuçlar enflamasyonla ROP arasındaki sıkı ilişkiyi göstermektedir (22).

#### **2.4.7. Diğer Risk Faktörleri**

Prematüre anemisi, özellikle aşırı düşük DA bebekler olmak üzere prematüre bebeklerin çoğunu etkiler. Prematüre anemisi hem doğuştan hem de iatrojenik nedenlerden kaynaklanır ve aşırı prematüre bebeklerin %80'inden fazlasının doğumdan sonraki ilk ayda eritrosit transfüzyonu almasıyla sonuçlanır. Eritrosit transfüzyonunun faydası dokuya oksijen iletimini iyileştirmesidir. Oksijen iletimi hemoglobin konsantrasyonunun, arteriyel oksijen saturasyonunun ve sistemik kan akışının bir fonksiyonudur. Göreceli doku hipoksinin eritrosit transfüzyonu ile düzeltilmesi ile oksijen düzeyi artar ve hipoksi sonrası hiperoksi hasarı gelişmektedir. Bu durum hiperoksi ve oksijen radikal hasarına neden olmaktadır (58). Kan transfüzyonlarının ROP riskini arttırdığı gözlemi bu plato fizyolojik mekanizma ile açıklansa da eritrosit transfüzyonu ile ROP arasındaki ilişkinin düzeyi ve detaylı patofizyolojisi net olarak ortaya konamamıştır (59, 60). Prematüre retinopatisi nörolojik disfonksiyon, hidrosefali, beyin gelişim anomalisi, NEK, intraventriküler kanama (İVK) ve BPD ile birlikte görülebilmektedir. Bu nedenle, prematüre bebeklerde ROP riskini azaltmak için alınacak önleyici yaklaşımlar ile prematürelerin diğer morbiditelerinin azalmasıyla birlikte uzun dönem yaşam beklentileri de artmaktadır (22).

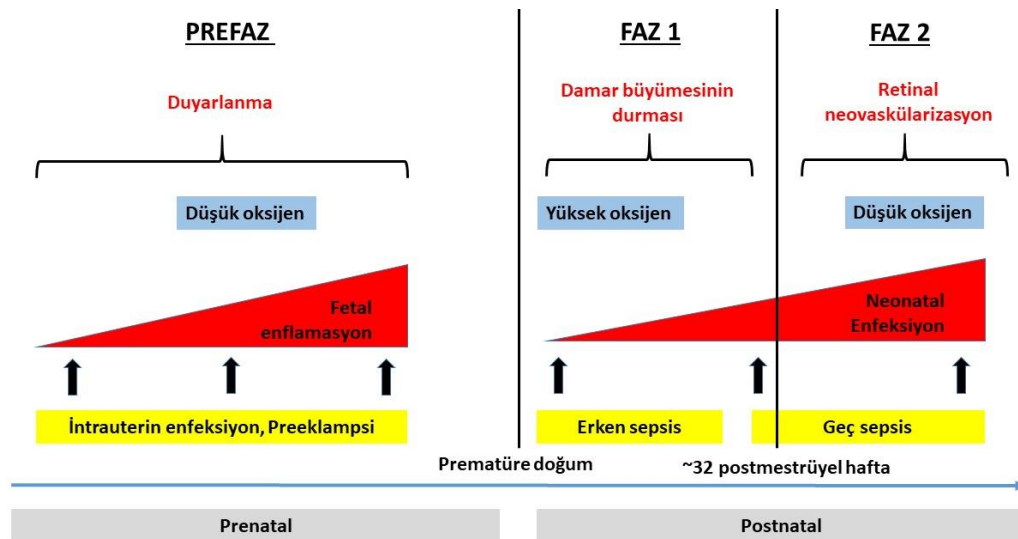
### **2.5. Etiyopatogenez**

#### **2.5.1. Prematüre Retinopatisi Gelişim Patofizyolojisi**

İntrauterin yaşamda yaklaşık altıncı haftadan sonra gözün ön segmenti hyaloid arterden beslenir. Hyaloid arter optik disk ve vitreusu geçtikten sonra iris ve lense ulaşmaktadır. İntrauterin dönemde gebeliğin 16. haftasından önce retina avaskülerdir. Gebeliğin 15-18. haftasında retinanın damarlanması başlar. Hyaloid arter 34. haftadan

sonra rezorbe olur. Retina damarları öncelikle optik diskten retinal alanın periferine doğru gelişir ve postmenstrüel 36. GH'de nazal bölgeye, 40. GH'de temporal bölgeye ulaşır. Prematüre bebeklerin retinaları GH'ye göre değişmekle beraber değişen oranda periferik retina avaskülerdir. Bu fizyolojik gelişime göre prematüre doğan bebeklerin immatür retinasının damarsal gelişimi doğumdan sonra da devam eder. Genel olarak retinal damarsal gelişim postmenstrüel 48-52. postmentrüel haftada tamamlanabilmektedir (16).

Prematüre retinopatisinin etiopatogenezi karmaşık olmakla beraber, ROP gelişimi iki farklı aşamada oluşmaktadır. Patz ve arkadaşları 1952'de yüksek düzeyde oksijenin ROP'a neden olduğunu göstermiştir (34). Sonrasında 1954'te Ashton ve arkadaşları oksijen toksisitesinin neden olduğu Faz 1'e ek olarak, hipoksi nedeniyle gelişen Faz 2'deki vazoproliferasyonun varlığını göstermişlerdir (35). Hiperoksinin uzaması, asidoz, enflamasyon, hipotermi, E vitamini eksikliği ya da omega 3 çoklu doymamış yağ asidi eksikliği gibi etkenler retinal hasar sürecini başlatabilir. Plasental alanda enfeksiyon veya enflamasyon prematüre retinasının antenatal olarak ROP açısından daha riskli hale gelmesine neden olabilir, bu faz "prefaz" olarak adlandırılmaktadır (16). Prematüre retinopatisi gelişimindeki fazlar Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



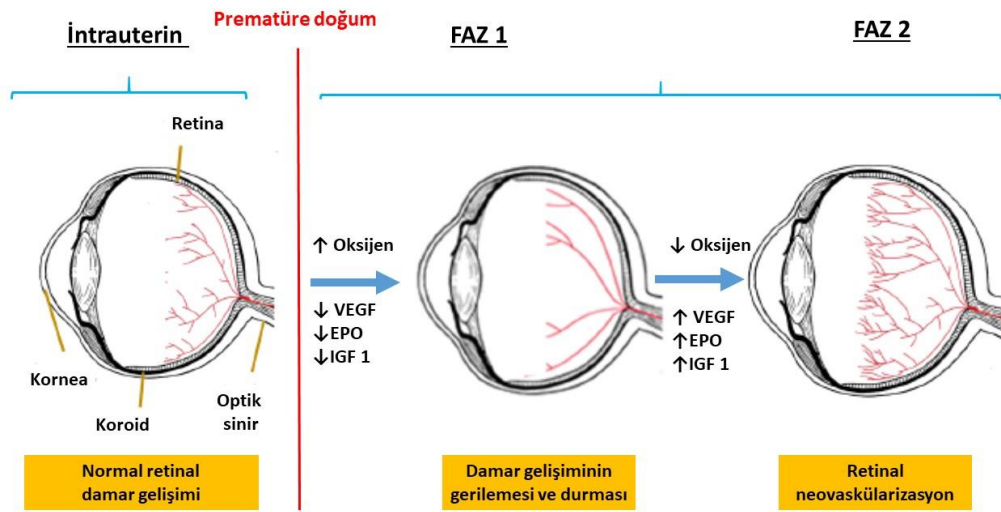
Şekil 2.1. Prematüre retinopatisi evreleri (61)

Faz 1: İntrauterin yaşamda fetal parsiyel oksijen basıncı 40-50 mmHg civarındadır. Prematüre doğum sonrası bebeğin oda havası ve ihtiyacı varsa solunum gereksinimi olması durumunda ek oksijen desteği ile hiperoksiye maruziyet söz konusudur. Prematüre retinopatisindeki bu erken dönemde “oksijen ile düzenlenen” VEGF ve eritropoetin (EPO) hiperoksi nedeniyle baskılanır. IGF-1 ve postnatal büyümenin yetersiz olması normal retinal vasküler gelişimi olumsuz etkiler. Bu durum yeni retinal damarların oluşumunun engellenmesi ve damarların kaybına sebep olur. Ek olarak, serbest oksijen radikalleri, oksidan hasar retinal vasküler endotel hücrelerinde vazooobliterasyon ve apopitoza neden olmaktadır (16).

İntrauterin üçüncü trimesteri ekstrauterin ortamda yaşayan prematüre bebeğin büyüme faktörlerindeki eksiklik nedeniyle retinal vaskülarizasyon gelişimi yetersiz olur. En önemli büyüme faktörü olan IGF-1, başlıca beyin, retina olmak üzere birçok dokunun büyüme ve gelişiminde rol alır. Plasental dolaşımın ortadan kalkmasıyla yaşamda anneden gelen ROP açısından koruyucu uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin temini de sonlanmış olur. Yeni damar oluşumu esnasında retinanın beslenmesi yetersiz kalır, fibröz doku oluşumu meydana gelir, sonrasında retina dekolmanına ilerleyebilen süreç başlar (61).

Hiperoksi nedeniyle vaskülarizasyonun azaldığı Faz 1’den sonra Faz 2 gelişimi başlar. Faz 2’de retinal gelişim süreci postnatal olarak devam eder. Bu süreçte vaskülarizasyondaki bozukluk kaynaklı doku oksijeni karşılanamaz ve doku hipoksisi gelişir. Retinadaki doku hipoksisi Faz 2’yi başlatır. Hipoksinin başlaması ile VEGF, IGF-1 ve EPO artar. Vaskülarizasyon, metabolik hız artar ve vasküler ile avasküler retina sınırında neovaskülarizasyon oluşur. Yeni oluşmaya başlayan damarlar retina dokusu üzerinde kümelenme yaparak sırt (Ridge) oluşturur. Neovaskülarizasyon ile ödem, dokular arası sızıntı ve sonrasında retina dekolmanı ile görme fonksiyonunda kayıp söz konusu olur. Bu sürecin hafif vakalarda gerilediği gözlemlenir. Ciddi ROP olgularında sırt oluşumu hattı üzerinden vitreus dokusu içine düzensiz şekilde büyüyen kıvrım şeklinde damarlar retinal yapıda bozulma, çekilme (traksiyon) sonuçta dekolman oluşumuna sebep olmaktadır. Faz 1’den Faz 2’ye geçiş süreci doğumun gerçekleştiği GH’ya ek olarak postmenstrüel yaşa da bağlıdır (16). Prematüre retinopatisi gelişim süreci Şekil 2.2’de gösterilmiştir.





VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü, EPO: eritropoetin, IGF 1: insülin benzeri büyüme faktörü

Şekil 2.2. Prematüre retinopatisi gelişimi (4)

### 2.5.2. Diğer Aracı Mediyatörler

Hiperglisemi ROP gelişme riskini artırmaktadır. Ayrıca hiperglisemiye bağlı insülin kullanımının ROP riskini %4-9 kadar daha fazla arttırabildiği gösterilmiştir (56). Plazma IGF-1 gebelik yaşı ile artar. Prematürelde doğum sonrası erken dönemde IGF-1 düzeylerinin düşmesi optimal retinal büyümenin sağlanamaması ve ROP gelişimi için risk oluşturmaktadır. Prematürelde doğum sonrası IGF-1 düzeyi beslenme ile artış gösterir. Açlık, enfeksiyon ve stres IGF-1'i azaltır. Fare modelinde düşük IGF-1 üretiminin retinal damarlarda yetersiz gelişime neden olduğu gösterilmiştir (62). Prematüre doğumun gerçekleşmesinden sonraki ilk birkaç hafta yetersiz beslenme durumunda düşük düzeyde olan IGF-1 düzeyinde artış olamamakta, metabolik hızın yüksek olması ve beraberinde ek hastalık varlığı immatür retinanın damarsal gelişimini olumsuz etkileyerek ROP gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Son yıllarda ROP gelişiminde VEGF ve hipoksi indüklenebilir faktör 1-alfa'nın (HIF-1 $\alpha$ : hypoxia inducible factor 1-alpha) rolleri ortaya konulmuştur (28). HIF-1, VEGF dahil olmak üzere çeşitli anjiyojenik genlerin transkripsiyonunu başlatır. HIF-1, hiperoksik süreç olan Faz 1 sırasında azalırken, hipoksik durum olan Faz 2 sırasında artar. HIF-1 inhibitörü kullanılarak HIF-1'in baskılanması ile hipoksi sırasında retinal neovaskülarizasyonun azaldığı gösterilmiştir (63). Anjiyopietinler (Angs), vasküler şekillenmeyi düzenleyen vasküler büyüme faktörleridir. Ang2'nin vitreus seviyesi, geç evre ROP'lu hastalarda artar. Ayrıca, Ang2 hipoksi ve VEGF uyarımı ile artar.

Glikoprotein bir hormon olan EPO, görsel fonksiyon gelişiminde önemlidir ve nöroprotektif özelliklere sahiptir. Eritropoetin, *in vitro* ve *in vivo* anjiyogenezisi destekler. EPO düzeyi ile ROP insidansı arasında pozitif bir korelasyon vardır (63).

Hücre dışı matrisi parçalayan matriks metalloproteinazlar (MMP) anjiyogenezde rol oynar. MMP-2 ve MMP-9 genlerinin ekspresyonu, *in vitro* ROP modelinde fare retinasında artmıştır. MMP'lerin baskılanması, *in vitro* retinal anjiyogenezini engellerken, MMP'ler de dahil olmak üzere proteazların artışı ile ROP şiddetlenir (64). Nöroprotektif, anti enflamatuvar ve anti oksidan özelliğe sahip Stanniosilin-1, VEGF üzerine aktive edici etkisi olan Adenozin, vasküler büyümeye etkili ve bir ligand olan Norrin, dokoheksaenoik asitten üretilmiş olan ve oksidan hasar, apoptosizten koruyucu, neovaskülarizasyonu azaltan çözünen Epoksid Hidrolaz'ın ROP oluşumu üzerindeki etkileri hayvanlar üzerinde gösterilmiştir (22). Prematüre bebekler, yarı esansiyel amino asitlerin endojen sentezini sürdürememeleri nedeniyle düşük seviyelerde arginin ve glutamine sahiptirler. Deneysel çalışmalar, bu amino asitlerin retinal vasküler gelişim fonksiyonunda önemli bir katkısı olduğunu göstermektedir. Fare modelinde arginin ve glutamin ek tedavisi ile neovaskülarizasyon ve vasküler hiperpermeabilite azaltılmıştır (65). Apuritik/apirimiditik endonükleaz 1/reduksiyon-oksidasyon faktörü 1 (APE1/Ref-1) retinal neovasküler hastalıklarda rol oynayan transkripsiyon faktörlerini düzenler (66). Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), hematopoietik progenitör hücreleri uyaran bir büyüme faktörüdür. Prematüre bebekler de dahil olmak üzere nötropenik hastalarda yaygın olarak kullanılır. G-CSF anti-inflamatuvar, anti-apoptotik ve nöroprotektif etkilere sahiptir. ROP'lu hastalarda vitreus G-CSF seviyeleri kontrol grubuna göre yüksektir (67). Ek olarak, G-CSF uygulanması, IGF-1 seviyelerini artırarak vasküler obliterasyonu ve neovaskülarizasyonu azaltmaktadır. Nörotrofinler, fibroblast büyüme faktörleri, semaforinler, heparan sülfat proteoglikanlar, nitrik oksit, katekolaminler gibi mediyatörler de retinopati sürecinde rol almaktadırlar (15). Bu mediyatörler üzerinde geliştirilecek tedaviler ileride ROP için umut verici olabilir (22).

## 2.6. Sınıflandırma

Prematürite retinopatisini tanı, takip ve tedavisini standardize edebilmek için ROP sınıflandırması yapılmıştır. İlk kez 1984'te uluslararası ROP sınıflandırması

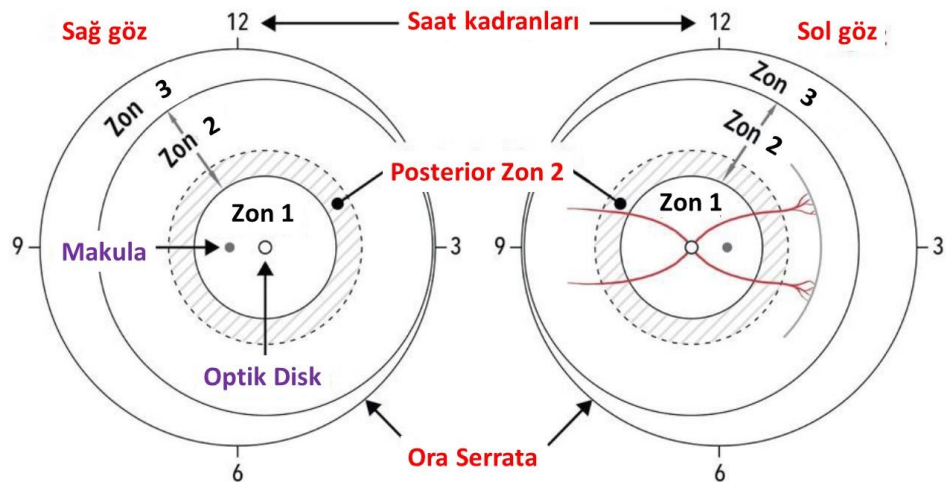
yapıldı ve 1987’de genişletildi (68). Ardından 2005’te uluslararası ROP sınıflandırması gözden geçirildi ve düzenlendi (69). Prematüre retinopatisinin yerleşim durumu, yaygınlığı ve ciddiyetinin belirlenmesi için retina optik diskten uzaklığına göre üç ayrı zona ayrılmaktadır. Retinal bölge zonları ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) çalışmasına göre belirlenmiştir (70).

**Zon 1:** Makuladaki fovea ile optik sinir arası uzaklığın iki katı yarıçaplı dairesel alanı ifade eder. Optik sinirin başı Zon 1’in merkezine konumlanmıştır. Bu bölge vaskülarizasyonu 28 ile 32 GH arasında tamamlanır ve en kritik alan olarak kabul edilir. Çünkü görme merkezi olan makulayı içerir. Zon 1'deki ROP, hızlı ilerleyebilir ve ciddi görme kaybına neden olabilir.

**Zon 2:** Optik sinir başından itibaren nazal ora serrataya kadar yarıçap oranındaki dairenin Zon 1’in dışında kalan dairesel alanı içerir. Zon 2 vaskülarizasyonu 36. GH civarında tamamlanır. Bu alan, makulayı içermez ancak hala görme için önemli olan bölgeleri kapsar. Zon 2'deki ROP daha yavaş ilerleyebilir ancak tedavi gerektirebilir

**Zon 3:** Zon 2’nin dışında temporal bölgeye doğru olan hilal biçimli alanı tanımlar. Yaklaşık 40. GH’de bu bölgenin vaskülarizasyonu tamamlanır. Bu bölgede gelişen ROP, genellikle daha az ciddi olup, daha az sıklıkla tedavi gerektirir (16).

Prematüre retinopatisi Zonları Şekil 2.3’te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Prematüre retinopatisi zonları (70)

## 2.7. Evreleme

Prematüre retinopatisi evrelemesi retinal vasküler proliferasyon oluşumuna göre 5 ayrı evreye ayrılmaktadır. Retinal muayenede ROP gelişimi henüz oluşmamışsa avasküler retinanın hangi zonda olduğu ifade edilmelidir (16).

**Evre 1:** Hafif anormal damar gelişimi ile karakterizedir. Retinada ince, düz çizgiler şeklinde yeni damar oluşumu gözlemlenir. Avasküler ve vasküler bölge arasında çizgi şeklinde demarkasyon hattı oluşumudur. Genellikle tedavi gerektirmez ve kendiliğinden iyileşebilir.

**Evre 2:** Orta düzeyde anormal damar gelişimi görülür. Sırt (Ridge) nedeniyle oluşan hafif kabarık neovasküler proliferasyon ile üç boyut kazanmış şekildir. Bu evrede, hastalık kendiliğinden düzelebilir ya da ilerleyebilir.

**Evre 3:** Ciddi anormal damar gelişimi ve artı "Plus" hastalığı bu evrede görülebilmektedir. Ridge'te ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonun başlaması söz konusudur.

**Evre 4A:** Makula tutulumu olmadan retinada parsiyel ayrılma vardır.

**Evre 4B:** Makula tutulumu ile birlikte parsiyel retinal ayrılma vardır.

**Evre 5:** Total retina dekolmanı söz konusudur.

ICROP'de Evre 5'in ayrıca evrelemesi yapılmıştır (69).

**Evre 5A:** Retinal arka kutbun oftalmoskopik incelemesinde total traksiyonel retinal dekolman (TRD) vardır.

**Evre 5B:** Retinanın lens arkasında tamamen toplanması. Lökokori görünümü ve huni şeklinde total TRD vardır.

**Evre 5C:** İrido kornea retiküler sineşi ile birlikte ön kamaranın daralması ve korneal opasifikasyonla giden lökokerik TRD söz konusudur.

**Yayılm derecesi:** Retinal göz bölgesi yüzeyi saat kadranlarına bölünür. Bu uygulama ile hastalığın hangi saat kadranında bulunduğu ifade edilebilir. Saat kadranları arasında ROP evrelerinin değişiklik gösterebildiği unutulmamalıdır.

Artı hastalık yani “Plus” hastalık: Retina arkasında arteriol dilatasyon ve venüllerde genişlemedir. “Plus” hastalık ROP ciddiyetinin göstergesidir. Optik sinir etrafında en az iki saat kadranı damarlarında dilatasyon ve tortiositede artış Plus hastalık olarak değerlendirilmektedir. “Plus” hastalık iris damarlarında genişleme, vitreusta bulanık görünüm ve pupil ışık reaksiyonunda azalma ile birliktelik gösterebilmektedir.

Preplus hastalık: “Artı” hastalık tanımı için yetersiz düzeyde bulgular yani damarlarda dilatasyon ve kıvrımlı damarlar oluşması durumudur. ICROP’ta preplus hastalık plus hastalığın öncüsü olarak tanımlanmıştır (70).

Bu tanımsal bulgular birleştirildiğinde her göz için Tip 1 ve Tip 2 veya Agresif ROP (A-ROP) tanımı yapılır (16).

**Eşik (Threshold) hastalık:** Zon 1 ya da Zon 2’de evre 3 ve “Plus” hastalık, ardışık 5 ya da ardışık olmayan 8 saat kadranı tutulumudur.

**Eşik öncesi (Prethreshold) hastalık:** Zon 1’de herhangi bir evrede ROP olan eşik hastalık olmaması, Zon 2’de “Plus” hastalık ve evre 2 ROP, Zon 2’de evre 3 ROP, Zon 2’de “Plus” hastalık ve eşik hastalıktan daha az saat kadran tutulumudur.

**Tip 1 ROP:** Yüksek riskli eşik öncesi hastalık

Zon 1’de herhangi bir evrede “Plus” hastalık, Zon 1’de evre 3 ROP, Zon 2’de evre 2 ya da evre 3 ROP ve “Plus” hastalıktır.

**Tip 2 ROP:** Düşük riskli olan eşik öncesindeki hastalık

Zon 1’de Plus hastalık olmadan evre 1 ya da evre 2 ROP, Zon 2’de Plus hastalık olmadan evre 3 ROP’tur.

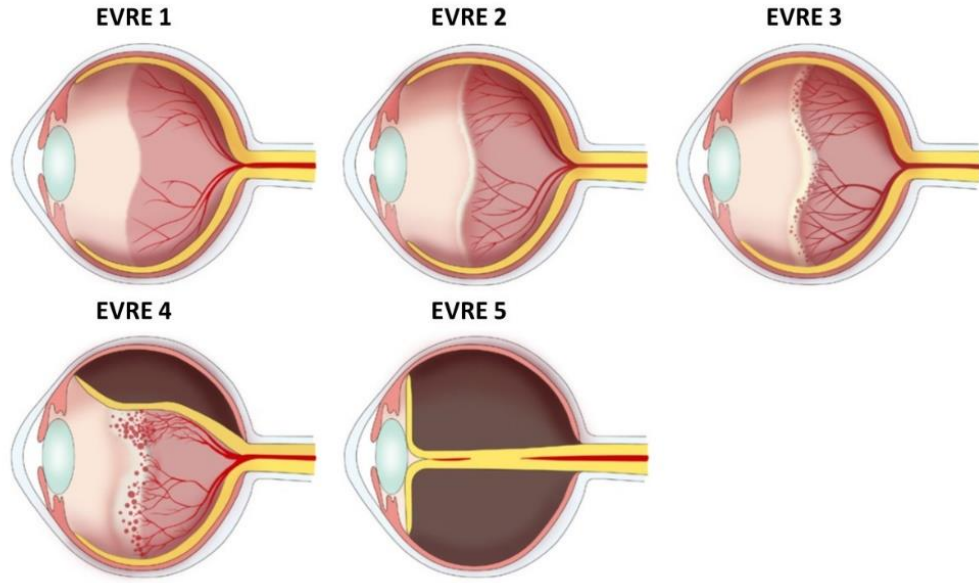
**Agresif ROP (A-ROP):** Hızlı şekilde ilerleyen ciddi ROP oluşumudur. Bu ROP tipi tedavi edilmediği takdirde hızlı bir şekilde evre 5'e ilerleyebilmektedir. A-ROP "Plus" hastalık, optik sinir etrafında dört kadranda ve periferik alanlarda orantısız şekilde olan belirgin bir hastalık durumudur. Zon 1 ya da posterior Zon 2'de avasküler alan sınırının tespit edilememesine bağlı evresini belirlemek zor olabilmektedir. Avasküler ve vasküler alanlar arasındaki sırta düz neovaskülarizasyon görülebilmektedir. Bu düz neovaskülarizasyon yüzeysel olarak kabarıklık olmadığından tanı zordur. Diğer bir özelliği klasik yolla evre 1'den 3'e ilerlemek yerine evre 4 ya da evre 5'e ilerleyebilir. A-ROP olan hastalar tanı alınca vasküler proliferasyon evrelerini takip etmeden derhal tıbbi müdahale yapılmalıdır.

**Ciddi ROP:** A-ROP ve Tip 1 ROP tedavi gerektiren şiddetli ROP formlarıdır (16).

**Regresyon:** Aktif olarak izlenen ROP ya da tedavi sonrası ROP bulgularının gerilemesi olarak tanımlanır. Regresyon kısmi ya da tam olabilmektedir. Kısmi regresyon durumunda periferde damarlanmanın olmaması yani "persistan avasküler retina (PAR)" ve vasküler anastomozlar görülebilir.

**Reaktivasyon:** Tedavi sonrasında gerileyen ROP'un ve vasküler bulguların tekrar meydana gelmesidir (70).

**Uzun dönem sekel:** Vitroretinal sorunlar, traksiyonel retina dekolmanı, epiretinal membranlar, periferik retinal yırtılma/delinme/dejenerasyon, ektoptik makula, retina dekolmanı, persistan avasküler retina, periferik retinal damarsal anastomoz ve glokom oluşabilmektedir (16). Prematüre retinopatisi evrelemesi Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Prematüre retinopatisi evrelemesi (8)

## 2.8.Tarama

2018 yılında Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin önerilerine göre GH  $\leq 30$  hafta veya DA  $\leq 1500$  gram tüm prematüre bebekler, ek olarak GH 30 haftadan büyük veya DA 1500-2000 gram arası olan riskli prematüre bebekler, kliniği kötü olan ve kardiyopulmoner desteğe ihtiyaç duyan bebeklerin taranması önerir (2). Ülkemizden yapılan TR-ROP çalışmasının sonuçlarına göre DA 1700 gram ve GH 34 hafta doğan bebeklere kadar tedavi gerektiren ROP vakalarının olduğu tespit edilmiştir (17). Bu veriler ışığında Türk Neonatoloji Derneği önerileri oluşturulmuştur. Buna göre DA  $\leq 1700$  gram veya GH  $< 34$  hafta olan prematüre tüm bebekler ve GH  $\geq 34$  hafta veya DA  $> 1700$  gram olarak doğan kardiyopulmoner destek almış veya klinisyenin ROP açısından riskli gördüğü prematüre bebeklerin taranması önerilmektedir (16).

## 2.9. İzlem

İlk taramadan sonra ROP tarama aralıkları genellikle 1-2 hafta arasında değişir. Taramalarda ROP tespit edilmez ise takip taramaları retina vaskülarizasyonu tamamlanana kadar mutlaka sürdürülmelidir. ROP tespit edilirse, hastalığın evresine ve ciddiyetine göre daha sık aralıklarla izlem yapılmalıdır. Prematüre retinopatisi

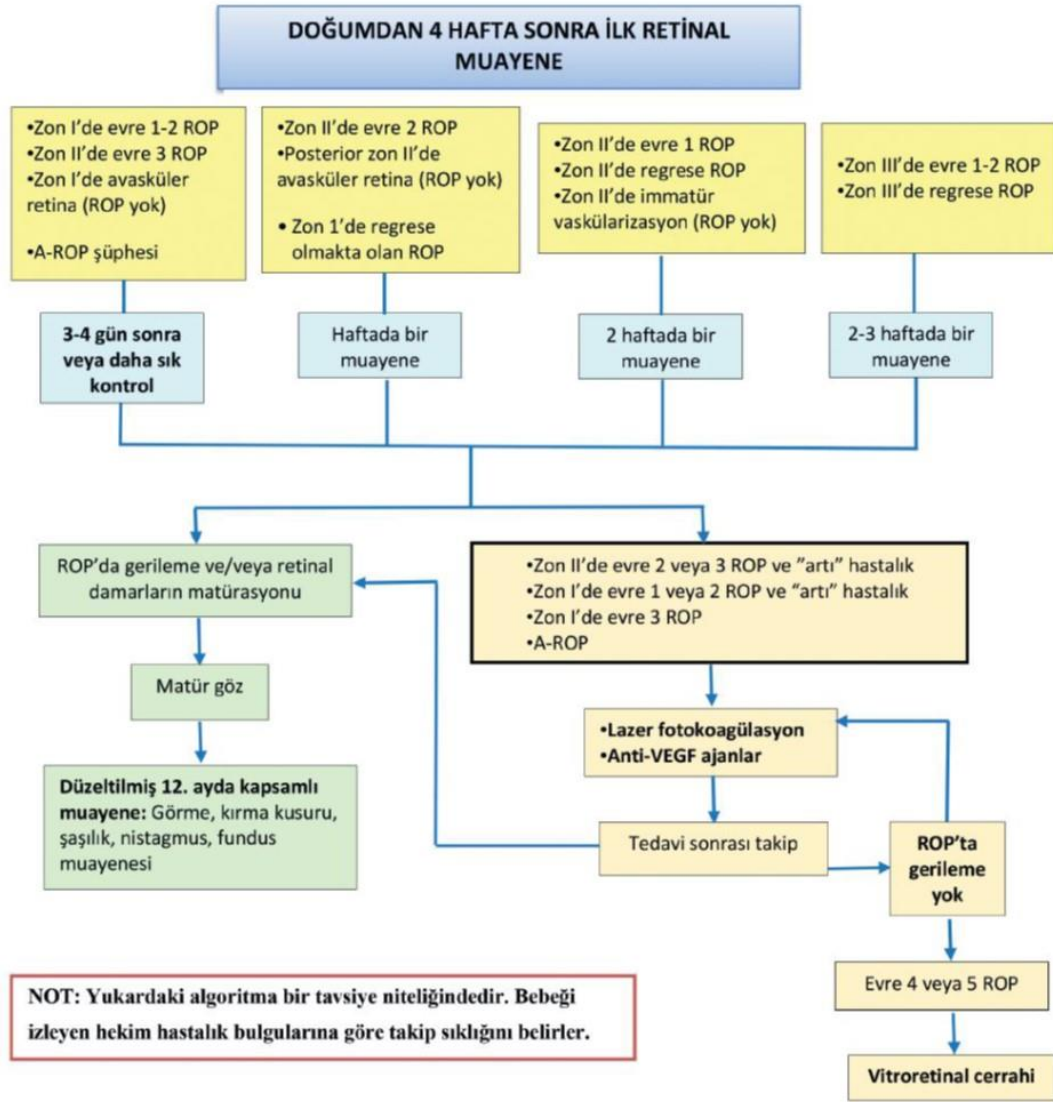
izlemi postmenstrüel yaşa ve hastalığın tutulumunun lokalizasyonuna uygun olarak yapılmaktadır. Postmenstrüel 30-32. hafta civarında retinal tarama muayeneleri başlamaktadır. Postmenstrüel 40-45. haftalara kadar ROP izlemi yapılarak sonlandırılır (16). Gebelik haftasına göre önerilen ilk ROP muayene zamanları Tablo 2.4'te verilmiştir. İzlem yapılması, sonlandırılması ve tedavinin kararı oküler oftalmoskop vasıtasıyla yapılan muayeneye göre karar verilmelidir.

**Tablo 2.4.** Gebelik haftasına göre ilk prematüre retinopatisi tarama zamanı (16)

Gebelik haftası (Hafta)	İlk muayene zamanı (Hafta)	
	Postmenstrüel	Kronolojik
22*	31	9
23*	31	8
24*	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32**	36	4
*Gebelik haftası 25 hafta altında postmenstrüel 31 hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlanınca yapılabilir		
** Gebelik haftası 32 üzerinde ilk muayene postnatal 4. haftada yapılır		

Ekstrauterin büyüme hızına göre ciddi ROP oluşumunu öngörebilmek ve takipte muayene sayılarını belirlemek için algoritmalar oluşturulmuştur. Gelişmiş ülkelerde GH 32 haftadan küçük prematüre bebeklerde algoritmaların duyarlılığı %100 olabilmektedir (71). Gelişmekte olan ülkelerde ise 32 GH daha büyük bebeklerde ciddi ROP görülme riski vardır. “Weight, Insülin-Like Growth Factor, Neonatal Retinopathy of Prematurity” (WINROP) olarak isimlendirilen ROP çalışmasında algoritma duyarlılığı düşük bulunmuştur (72). Ülkemiz şartlarına göre güncel veriler ışığında Türk Neonatoloji Derneği ROP izlem algoritması oluşturulmuştur. Türk Neonatoloji Derneği izlem algoritması Şekil 2.5'te gösterilmiştir.





**Şekil 2.5.** Prematüre retinopatisi izlem algoritması (16)

Prematüre retinopatisi olmayan prematüre bebeklerde retinal damarların zon 3'e ulaştığının doğrulanması ile retinal damarlanma tamamlandığında izlem muayeneleri sonlandırılabilir. Prematüre retinopatisi olan ancak tedavi edilmeyenlerde ROP ilerlemesinin durması ya da gerilemesi durumunda izlem aralıkları açılır. Ülkemiz için Türk Neonatoloji Derneği tarafından ülkemiz için önerilen tarama muayenesi izleminin sonlandırma kriterleri Tablo 2.5'te paylaşılmıştır (16).

**Tablo 2.5.** Prematüre retinopatisi tarama muayenesi sonlandırma kriterleri (16)

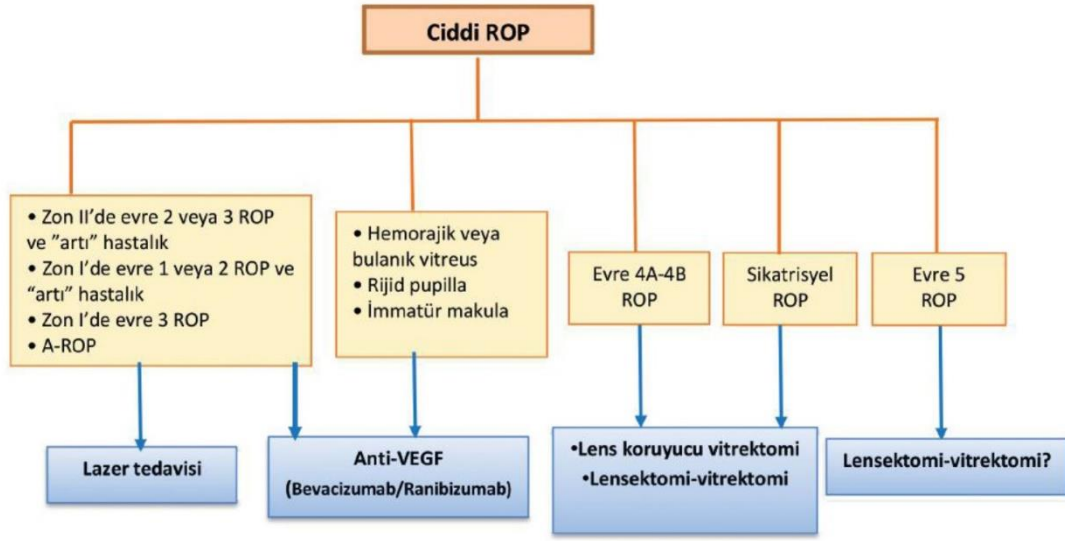
Retinal vaskülarizasyonun tamamlanması
Retinal alanlar zon 1 ve zon 2’de ROP yokken retinal damarlanmanın zon 3’e ulaşması
Eşik öncesi ve daha kötü ROP yokken postmenstrüel 45 haftaya gelinmiş olması
Gerilemekte olan ROP’ta reaktivasyon ya da progresyon gösterme riski taşıyan anormal damarlanma olmaması
Anti VEGF alan hastaların ROP reaktivasyonu için risli olan postmenstrüel 44-45 hafta arasında yakın izlem
Anti VEGF tedavisi alan ROP hastalarında postmestrüel en az 60. haftaya kadar izlem yapılır. İzlem sonlandırılması hasta bazında ve dikkatlice yapılmalıdır. Postmenstrüel 60. haftada retinal avasküler alan olması durumunda lazer fotokoagülasyon uygulanabilir.

## 2.10.Tedavi

Prematüre retinopatisi tedavisinde kullanılan yöntemler zaman içinde teknoloji ve tıbbi bilgilerin ilerlemesiyle birlikte değişmiştir. Konvansiyonel tedavi, fibrovasküler retina dekolmanını önlemek için anormal intravitreal anjiyogenezi inhibe etmeye odaklanmıştır. Periferik avasküler retinanın ablasyonunun, anjiyojenik faktörler ile uyarılan hipoksik retinayı yatıştırdığına veya tedavi ettiğine inanılmaktadır.

Prematüre retinopatisi tedavisi için 1980’lerde kriyoterapi kullanılırken, 2000’lerin başında lazer fotokoagülasyon, kriyoterapiye alternatif olarak ortaya çıkmıştır (73,74).

Sonraki yıllarda anti-VEGF ve lazer foto koagülasyon tedavileri yaygınlaşmıştır (16). Çok merkezli ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışması ile ROP lazer fotokoagülasyon kriterleri belirlenmiştir (75). Bu kriterlere göre, Zon1’de evre 1 veya evre 2 ROP ve “plus” hastalık, Zon 1’de evre 3 ROP, Zon 2’de evre 2 veya evre 3 ROP ve “plus” hastalık, A-ROP tedavi gerektiren durumlardır. A-ROP olan hastalar en kısa süre içinde, agresif olmayan durum varsa 48-72 saat içinde tedavi edilmelidir. Türk Neonatoloji Derneği ROP tedavi algoritması önerileri Şekil 2.6’da gösterilmiştir (16).



Şekil 2.6. Prematüre retinopatisi tedavi algoritması (16)

### 2.10.1. Lazer fotokoagülasyon

Prematüre retinopatisi için standart tedavi yöntemi lazer fotokoagülasyondur. Tedavinin amacı periferdeki avasküler retinal alanlarının ablasyonudur. Lazer fotokoagülasyon uygulanırken birincil ROP olan damarlarının üzerine değil, ROP damarlarının önündeki avasküler alana lazer fotokoagülasyon uygulanır. “Eşik hastalık” ve ek olarak yüksek riskli olan “eşik öncesi” hastalıkta retinal ablasyon tedavisi endikasyonu vardır. Lazer fotokoagülasyon sonrasında apne, bradikardi, ağrı, vitreus içine kanama, enfeksiyon, katarakt, glokom, posteriorda sineşi, görme keskinliğinde azalma ve lens/iris yanıkları gibi komplikasyonlar olabilir. A-ROP veya Zon 1 hastalıkta yoğun lazer tedavisi sonrasında ön segment iskemisi gibi ciddi komplikasyonlar gelişebileceğinden lazer fotokoagülasyon ilk tercih tedavi olarak uygulanmamalıdır. Lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılsa bile retinal dekolman oluşabilir ve evre 4 hastalığa ilerleyebilir. Lazer fotokoagülasyon ile vitreus kanaması ya da beyaz fibröz yapılarla retina dekolmanı oluşma riski yüksektir. Böyle durumlarda vitreoretinal cerrahi söz konusu olabilir (16,63).

### 2.10.2. Anti vasküler endotelyal büyüme faktörü tedavileri

Anti-VEGF tedavileri bevacizumab, ranibizumab, aflibercept ve pegaptanib olarak VEGF’i bloke ederek etki gösterir. Anti-VEGF tedaviler diyabetik retinopati,

retinal vasküler tıkanmalar ve sıklıkla makula dejenerasyonunda kullanılmaktadır. Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyon altın standart tedavidir. Ancak anti-VEGF tedavi, tedaviye hızlı cevap alınması, korneanın ya da lensin opasitesi durumunda uygulanabilmesi, genel anestezi gerektirmemesi, görme alanında daralma yapmaması, vitreusun bulanık ya da pupilin iyi dilate olamadığı durumlarda kullanılabilmesi ve daha kolay uygulanabilmesi açısından lazer fotokoagülasyona göre avantajlarıdır. Anti-VEGF tedavisi sonrası serum VEGF seviyelerinde azalma olması nedeniyle akciğer, böbrek ve beyin hasarı riski vardır. Anti-VEGF tedavisi sonrası özellikle “plus” hastalıkta hızlı gerileme önemli bir bulgudur. Ancak avasküler retinal dokunun vaskülarizasyonu yavaş olur ve uzun zaman alabilir. Hatta bazı retinalarda vaskülarizasyon tamamlanamayabilir (16,28,63). Bazen evre 3 ve 4’te anti-VEGF sonrası fibrozise bağlı kontraksiyon ile hızlı retina dekolmanı ile evre 5’e hızlı geçiş olabilir. Genellikle erişkin bevacizumab ve ranibizumab dozunun yarısı (sırasıyla, 0,675 mg/0,025 mL ve 0,25 mg/0,25 mL) uygulanır. Tedavi dozu arttıkça başarı artabilir ama yan etki riski de vardır (76). Bevacizumab tedavisinden sonra geç dönemde tekrarlama riskinden ötürü daha uzun takip önerilir. Lazer fotokoagülasyon sonrası yanıtızlık ise 2 ya da 3 hafta kadar sürebilir. Anti-VEGF tedavisi alanlarda fotokoagülasyona alanlara göre kötü nörogelişimsel sonuçlara dair halen şüpheler olsa da yeterli kanıt yoktur (77).

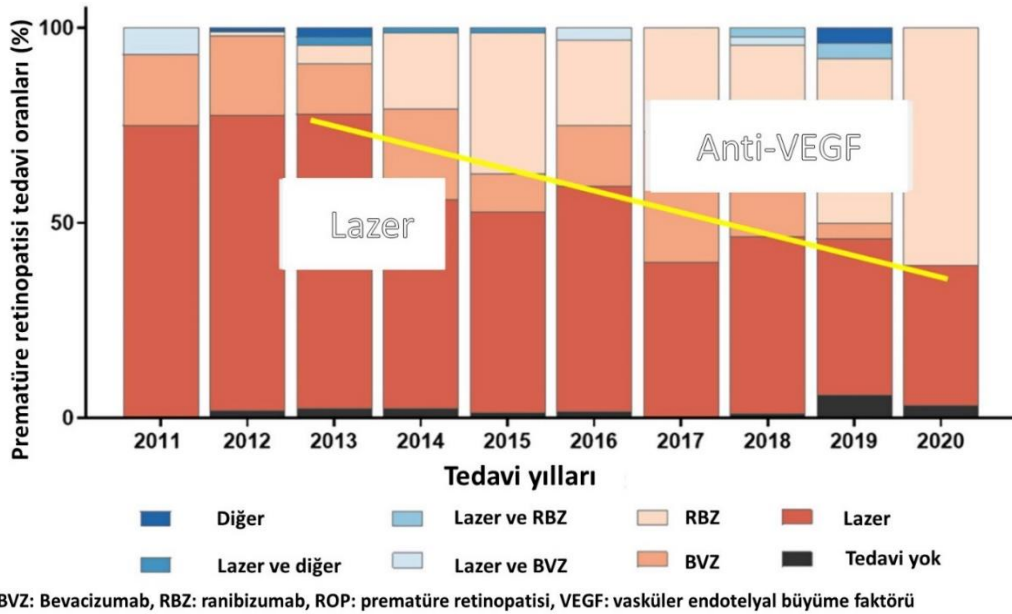
A-ROP, Zon 1 veya posterior Zon 2 ROP, makulanın vasküler olmadığı posterior hastalık, retina incelemesini zorlaştıran (pupil dilatasyonu yetersizliği, kornea ya da opasitesi, vitreusun kanaması ya da bulanık olması) durumlar ve genel anestezi alamayacak olan hastalar anti-VEGF tedavisi için ön planda olabilecek klinik durumlardır (16). Prematüre retinopatisi için Bevacizumab tedavisi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA: Food and Drug Administration) ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından endikasyon onayının olmadığı unutulmamalıdır. Endikasyon dışı kullanımı yapılmaktadır. Bu yüzden ROP tedavisi öncesi aileden yazılı olarak tedavi onamı almak gereklidir. Avrupa İlaç Ajansı (EMA: European Medicines Agency), “Zon 1 evre 1 plus, evre 2 plus, evre 3 veya 3 plus ROP, Zon 2 evre 3 plus ROP veya A-ROP tedavisinde ranibizumabın kullanımını onaylamıştır (16).

### 2.10.3. Diğer Tedaviler

Beta-adrenerjik reseptör blokleri olan propranolol, VEGF'yi inhibe etmesi nedeniyle infantil hemanjiyomu tedavi etmek için kullanılır. Bundan dolayı, ROP tedavisinde oral yoldan kullanılmıştır. Beta bloker ajanların antianjiyogenik ve antiproliferatif özellikleri nedeniyle ROP gelişimini azaltma ve durdurma etkisi olduğu rapor edilmiştir (78). Ancak bradikardi ve hipotansiyon gibi ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Göz damlası formundaki propranololün ROP üzerine etkisi net bilinmemektedir. Beta-adrenerjik reseptör blokerlerin ROP tedavisinde etki, yan etki, güvenilirlik, doz ve süresi konusunda yeterli kanıt yoktur (78). Kafein hem VEGF hem de MMP'lerin azalmasına ve sonuçta ROP ilerlemesinde azalmaya neden olmaktadır (80). Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksijenle tetiklenen neovaskülarizasyon ve ciddi ROP riskini azalttığı belirlenmiştir (81). Yağda çözünür vitamin olan A vitamini VEGF üretimi ve retinal anjiogenezisi azaltarak ROP ilerlemesini azaltabilir (82). Reaktif oksijen radikalleri prematüre retinasının mitokondriyal sistemini bozabileceğinden, antioksidan takviyelerinin ROP üzerine etkinliği araştırılmıştır. Vitamin E, D-penisilamin ve lutein ROP tedavisi için kullanılmıştır. D-penisilamin ve luteinin ROP üzerine etkisinin olmaması ve vitamin E kullanımında sepsis riskinde artış olması nedeniyle ROP tedavisinde bu anti oksidanların kullanımı önerilmemektedir (63,83). Postnatal ilk yedi günde steroid kullanımının ROP'u azalttığı ve yedinci günden sonra kullanımının ise ROP riskini artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiş olsa da steroidlerin genel olarak ROP üzerine etkinliği net olarak gösterilememiştir (84,85). Işık maruziyetinin ROP'u artırdığı düşünülse de ışığın azaltılmasının ROP riskini azaltmadığı belirlenmiştir (86). Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar hayvan modellerinde VEGF'i azalttığı gösterilmesine rağmen klinik çalışmalarda ROP üzerine olumlu etkileri gösterilememiştir (87). Kök hücre, mRNA ve gen tedavi uygulamalarının in-vitro şartlarda ROP üzerine umut verici sonuçları olsa da klinik uygulamada kullanımına dair henüz yeterince çalışma yoktur (63).

#### 2.10.4. Cerrahi Tedavi

Anti-VEGF ve lazer fotokoagülasyon tedavileri retina dekolmanına gidişi her zaman engellemeyebilir. Subtotal ya da total retina dekolmanı vakalarında vitreoretinal cerrahi uygulanmaktadır. Retinal cerrahi ile ışığın algılanmasının oranı %72 ve görme keskinliği sağlama oranı ise yaklaşık %15'tir (16). Cerrahi girişim olarak vitrektomi uygulanmaktadır. Vitrektomide ile vitreus cerrahi olarak uzaklaştırılır. Ardından traksiyona sebep olan fibrovasküler dokunun eksizyonu gerçekleştirilir. Retinanın anteriora çok fazla ilerlediğinin tespit edildiği vakalarda bazen lens eksizyonu da yapılır. Tedavi ile istenilen işlem gerçekleştirilse bile zayıf görme ve körlük gelişebilmektedir. Evre 5'te bilateral ya da çok yeni bir evre 5 ROP ise cerrahi için şans olabilmesine rağmen genellikle evre 5'te çoğunlukla cerrahi önerilmemektedir. Evre 5 ROP vakalarında göz küresinin deformasyonunun engellenmesi, el hareketi algılama ve ışık algısının sağlanması hedeflenmektedir. Klinik sonuçlar evre 4 A'da daha iyiyken, evre 4 B ya da evre 5'te başarı oranı oldukça düşüktür (88). Yıllar içerisinde lazer fotokoagülasyon ile tedavi yönteminde anti-VEGF tedavilerini uygulamaya doğru bir eğilim vardır. Almanya'dan sunulan verilere göre 2011 ile 2020 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte ROP tedavi yaklaşımları Şekil 2.7'de gösterilmiştir (89).



Şekil 2.7. Prematüre retinopatisi tedavi yaklaşımlarının 2011-2020 arasındaki değişimi (89)

### 2.10.5. Tedavi Sonrası İzlem

Prematüre retinopatisi için tedavi edilen hastalar tedaviden sonraki birinci ve yedinci günden başlayarak izlem muayeneleri hastalık gerileyene kadar yapılmalıdır. Lazer fotokoagülasyon tedavisinden sonraki bir iki haftalık süreçte hastalık seyrinde gerileme olmaktadır. Lazer tedavisi sonrasında gerilemeyen ya da ilerleme gösteren ROP olması durumunda lazer tedavisinin etkin şekilde yapılmadığından ve tedavide yetersiz alanların olduğundan şüphelenilmelidir. Bu durumda tekrar lazer fotokoagülasyon uygulanmalıdır (16).

Anti-VEGF sonrası iyileşme süresi lazer fotokoagülasyona göre daha kısa olup, yaklaşık bir-üç günde vaskülarizasyonun, ridge oluşumunun ve plus hastalığın gerilemesi beklenmektedir. Ancak avasküler alanların vaskülarizasyonu gecikebilir ya da hiç olmayabilir. Anti-VEGF sonrası beklenti, iki-üç gün içinde gerileme gözlenmesidir, birinci haftada değerlendirildikten sonra hastanın klinik durumu “regrese ROP” şeklinde tanımlanmalıdır. Ardından hasta izlemi Şekil 2.5’teki izlem şemasına uygun olarak retinal vaskülarizasyon tamamlanana kadar izlenmelidir (16,90). Tedavi sonrası proflaktik steroid ve midriyatik damlanın yedi gün süreyle kullanılması hifema, katarakt ve posterior sineşi gelişimini önlemek için önerilmektedir. Anti-VEGF uygulanan hastalarda ek olarak proflaktik antibiyotik kullanılabilir. Cerrahi sonrası ise steroid, antibiyotik ve midriyatik damlalar kullanılmalıdır (16). Lazer ya da anti-VEGF ile tedavi edilme endikasyonu olmayan ROP vakalarında akut ROP kliniği gerilemesi olduktan sonra bile altı aydan bir yıla kadar retinal muayenelerinin yapılması önerilmektedir. Hasta okul çağına gelene kadar yıllık olarak muayene edilmelidir. Tedavi uygulanan ya da ciddi ROP olan hastaların erişkinlik döneminde dahi muayeneleri sürdürülmelidir. Bu süreçte hastalarda olabilecek ambliyopi, miyopi, astigmatizma, şaşılık, katarakt, glokom, retina dekolmanı ve anizometri açısından aileler bilgilendirilmelidir (91).

### 2.11. Prognoz

Prematüre retinopatisinin klinik seyri değişkenlik göstermektedir. Zon 1’den başlayan hızlı klinik seyirli “plus” hastalık ve retina dekolmanı ROP’un kötü prognoz

göstergeleridir. Zon 2'den başlayan, yavaş klinik seyirli olan hastalık durumunda, ROP genel olarak tamamen iyileşme ya da kısmi retinal skar oluşumu ile sonlanmaktadır. Zon 3'ten başlayan ROP iyi bir prognoza sahiptir ve sıklıkla tam iyileşme söz konusudur. Bu hasta grubunda ROP gerilemesi %90 sıklıkla postmenstrüel 38 ile 44 hafta civarında gerçekleşir. Prematüre retinopatisi ilişkili görme bozukluğu ve körlük sıklığı bilinmemektedir. Hafif ROP (evre 1 ya da plus hastalık olmadan evre 2) olan ve retinal skar olmayan hastalar şaşılık, miyopi, ambliyopi ve nistagmus açısından normal term bebeklere göre risk altındadırlar (16). “plus” hastalık, evre 3 ve üzeri ciddi ROP olanlarda görme kaybı %7-15 oranında bildirilmiştir (92). Ciddi ROP olan ya da tedavi olan hastalarda katarakt, nistagmus, optik atrofi, retina dekolmanı, glokom, fitizis bulbi, mikro kornea, kırma kusuru ve makula ile ilgili sorunlar olabilmektedir (75). Ayrıca ciddi ROP olanlarda bilişsel, motor ve işitme sorunları riski 3 ile 4 kat yüksektir (93).

## 2.12. Önlem

Prematüre retinopatisi için en önemli risk faktörü prematürelilik ve düşük DA'dır. Düşük GH ve DA'nın doğumun mümkünse azaltılması ROP açısından birincil önleyici yaklaşım olabilir. Bir diğer önemli risk faktörü oksijen tedavisinin kendisi ve süresidir. Hastayı hiperoksiden, hipoksi/hiperoksi ataklarından korumak, oksijen seviyelerinin izlemi ve önerilen oksijen saturasyon düzeylerinde oksijen desteği verilmesi ROP için en önemli koruyucu önlemlerdir (16).

Gebeliğin 28. haftasından daha erken doğan bebeklere ek oksijen desteği verildiği sürece postmenstrüel 36 ile 40 haftaya kadar oksijen saturasyon izlemi gerekmektedir. Düşük SaO<sub>2</sub> (%85-89) ile yüksek SaO<sub>2</sub> (%91-95) hedefli grupları karşılaştıran SUPPORT, BOOST II ve COT çalışmalarının sonuçlarına göre düşük SaO<sub>2</sub> hedefli grupta ROP azalmıştır ancak NEK ve mortalite sıklığı artmıştır (40-42). Bu sonuçlardan ötürü oksijen desteği alan prematürelere hedef oksijen saturasyonunun %90-94 aralığında tutulması ve monitör alarm alt limitinin %89, üst limitinin %95 olması önerilmektedir. Ek olarak BPD'yi önleyecek oksijen ve mekanik ventilatör stratejileri de ROP riskini azaltacaktır (16). Anne sütündeki anti oksidan, immünmodülatör ve nöroprotektif içerikleri nedeniyle anne sütü formülaya oranla



ROP açısından koruyucu özelliğe sahiptir. Bu yüzden erken anne sütü ile beslenmeye önem verilmelidir (94). Total parenteral beslenmede omega-3 bulunması ROP açısından koruyucu etkiye sahiptir (95).

Sonuç olarak, iyi bir antenatal bakım, antenatal steroid uygulamaları, prematüre bebeğin uygun doğum salonu yönetimi, termoregülasyonun sağlanması, iyi klinik uygulamalar, kanguru bakımı, non-invaziv ya da minimal invaziv yaklaşımlar, verilen oksijenin ölçülmesi, parenteral beslenme setlerinin ışıktan korunması, uygun ağrı yönetimi ve postnatal yeterli kilo alımının sağlanması gibi diğer ek ROP koruyucu önlemler de göz önünde bulundurulmalıdır (16).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif kesitsel bir araştırma olarak planlanmıştır. Koç Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2019-31.12.2022 tarihleri arasında takip edilen yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Koç Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2023.130.IRB1.042 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

#### 3.2. Dahil Edilme Kriterleri

Koç Üniversitesi Hastanesi'nde doğan veya dış merkezde doğup hastanemize sevk edilerek Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimizde yatırılarak izlenen 34. gebelik haftasının altında olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi.

#### 3.3. Dışlama Kriterleri

Major konjenital veya kromozomal anomalisi tespit edilen yenidoğanlar, hipoksik-iskemik ensefalopati tanısı alan yenidoğanlar (umbilikal kordon kan gazında pH <7,00 veya BE <-12 mmol/L, Apgar skoru 5. ve 10. dakikada <5 olması) ve gebelik haftası 34 ve üstünde olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.4. Hasta Verisi Toplama

Hasta verilerinin geriye dönük olarak tıbbi hasta dosyalarından taranması birincil araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Hastaların GH, DA, in-vitro fertilizasyon (İVF) gebelik öyküsü, anne yaşı, maternal hipertansiyon, gestasyonel diyabetes mellitus, koryoamniyonit, antenatal steroid, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, cinsiyet, çoğul gebelik varlığı, canlandırma ihtiyacı, doğum şekli, EMR, hipotansiyon varlığı, inotrop tedavi gereksinimi, erken ve geç sepsis, patent duktus arteriozus (PDA) varlığı, medikal tedavi gereksinimi olan PDA, duktus ligasyonu gereksinimi olan PDA, non-invaziv ventilasyon (NIV) desteği süresi, entübasyon süresi, oksijen desteği süresi, solutulan havadaki maksimum oksijen yüzde oranı (FiO2) ihtiyacı, apne,

eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, pnömotoraks, RDS, surfaktan ihtiyacı, BPD, İVK, periventriküler lökomalazi (PVL) gelişimi, NEK varlığı, cerrahi gerektiren NEK, postnatal steroid alma öyküsü, propranolol kullanımı öyküsü, propranolol başlanma günü, propranolol dozu, propranolol tedavi süresi, propranolol toplam dozu, propranolola bağlı hipoglisemi veya hipotansiyon gelişimi, yatış süresi, ROP varlığı, ROP evresi, ROP tanısını aldığı gün, ROP tanısını aldığı yaş, ROP tedavisine başlangıç günü, ROP tedavisine başlangıç yaşı, yatış süresi gibi demografik bilgiler, risk faktörleri ve klinik sonuçlar retrospektif olarak kayıt edildi.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada araştırılan tüm veriler bir SPSS dosyasına girildi, çalışma istatistikleri yapıldı. Öncelikle Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değişkenlerin gruplar bazında dağılımları test edildi ve normal dağılım varsayımı sağlanmıyorsa parametrik olmayan test yöntemleri seçildi. Bu kapsamda, ölçümle elde edilen değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılması amacıyla Student's t ve Mann-Whitney U testleri uygulandı. Kategorik değişkenler bakımından ilişki ya da gruplar arası farklılıkların incelemesinde ki-kare ve/veya Fisher'in exact testi uygulandı. ROP oluşumuna etkili risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla öncelikle tek değişkenli ardından çoklu lojistik regresyon modelleri kuruldu, sonuçlar; ortanca regresyon katsayıları±standart hata, odds oranları ve %95 güven aralıkları ile özetlendi. Denek sayısının müsaade ettiği ölçüde (maksimum 8) değişken ile çoklu model kuruldu ve modelde kalan değişkenler yine tablo ile sunuldu. Çalışmaya dair diğer demografik ve grup karşılaştırma sonuçları ise, nitel değişkenlerde frekans dağılımları ve oranlar ile, nicel değişkenlerde ise ortalama±standart sapma; ortanca (%25. (Q1) ve %75. (Q3) çeyreklikler) ile özetlendi. Görsel olarak verilerin ifadesi için box-plot grafikler ile birlikte bar grafiklerden faydalanıldı. Çalışmanın istatistiksel analizlerinin gerçekleştirilmesinde IBM SPSS Statistics for Windows, (SPSS, Armonk, NY, USA) Version 20.0. programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p<0.05$  kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Hastaların Demografik Özellikleri ve Klinik Sonuçları

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre 185 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama GH  $31.22 \pm 2.59$  hafta ve DA  $1651.32 \pm 542.81$  gram olarak tespit edildi. Ortanca 1. dakika Apgar skoru 7 (6-8) ve 5. dakika Apgar skoru 9 (8-9) olarak tespit edildi. Ortalama anne yaşı  $34.14 \pm 5.8$  yıl ve yatış süresi  $48.86 \pm 49.26$  gün olduğu bulundu. Gebelik haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, anne yaşı, NIV desteği, entübasyon, oksijen desteği ve yatış süresi, maksimum FiO2 ihtiyacı düzeyi, ROP tanısı alındığı gün, ROP tanısının alındığı yaş (düzeltilmiş gebelik haftası), ROP tedavisine başlangıç günü, ROP tedavisine başlangıç yaşı (düzeltilmiş gebelik haftası), propranolol başlanma günü, dozu, tedavi süresi ve toplam dozu ortalama  $\pm$  standart sapma, frekans dağılımı, n (%), ortanca (Q1-Q3) değerleri **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik genel tanımlayıcı özellikleri

Özellikler	n=185 (%)		
	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Ortanca (Q1-Q3)	Frekans dağılımı, n (%)
<b>Doğum haftası, (hafta)</b>	$31.22 \pm 2.59^*$		
<b>Doğum ağırlığı, (gram)</b>	$1651.32 \pm 542.81^*$		
<b>Anne yaşı, (yıl)</b>	$34.14 \pm 5.8^*$		
<b>Apgar (1. dakika) skoru</b>		7(6-8)	
<b>Apgar (5. dakika) skoru</b>		9(8-9)	
<b>Doğum şekli</b>			
Normal			10 (5.41)
Sezaryen			175 (94.59)
<b>Cinsiyet</b>			
Kız			85 (45.95)
Erkek			100 (54.05)

Ortalama  $\pm$  Standart sapma, ortanca (Q1-Q3) ve frekans dağılımı (%)

Q1: %25. çeyreklik, Q3: %75. çeyreklik

Çalışmaya dahil edilen hastaların 85'i (%45.95) kız ve 100'ü (%54.05) erkek idi. Çalışma hastalarının 10'u (%5.41) normal ve 175'i (%94,59) sezaryen ile doğdu. Hastaların 104'ünde (%56.22) çoğul gebelik vardı, 98'inde (%52.97) İVF yöntemiyle gebelik sağlandığı saptandı. Hastaların 77'sinin (%41.62) doğum sonrası canlandırma ihtiyacı oldu. Çalışma hastalarından 24'ünde (%12.97) erken ve 42'sinde (%22,70) geç sepsis tespit edildi. Hastaların 83'ünde (%44.86) ROP tespit edildi. Toplam 185 hastadan ROP tespit edilen 83 hastanın 60'ında (%32.43) evre 1, 22'sinde (%11.89) evre 2 ve 1'inde (%0.54) evre 3 ROP tespit edildi. Hiçbir hastada Evre 4 ve Evre 5 ROP tespit edilmedi. Prematüre retinopatisi tespit edilen 83 hastadan 13'ü (%15.66) ROP için tedavi edildi. Prematüre retinopatisi tespit edilen 13 hastadan dördü evre 1, sekizi evre 2 ve birinde evre 3 ROP vardı.

Prematüre retinopatisinin sıklığı, tedavi gerektiren ROP sıklığı, cinsiyet, çoğul gebelik, canlandırma ihtiyacı, İVF gebelik, maternal hipertansiyon, gestasyonel diyabetes mellitus, koryoamniyonit, antenatal steroid, normal/sezaryen doğum, EMR, hipotansiyon, inotrop tedavi gereksinimi, erken sepsis, geç sepsis, PDA, medikal tedavi gereksinimi olan PDA, duktus ligasyonu gereksinimi olan PDA, apne, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, pnömotoraks, RDS, BPD, sürfaktan ihtiyacı, İVK, PVL, NEK, cerrahi gereksinimi olan NEK, postnatal steroid, ROP evresi (evre1, evre 2 ve evre 3), propranolol kullanımı, propranolola bağlı hipoglisemi ve propranolola bağlı hipotansiyon sıklığı **Tablo 4.2'**de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Hastaların klinik genel tanımlayıcı özellikleri

	n=185 (%)
<b>Özellikler</b>	<b>Ortalama ± Standart sapma</b>
Non-invaziv ventilasyon desteği süresi, (gün)	18.52±29.46
Entübasyon süresi, (gün)	5.91±19.4
Oksijen desteği süresi, (gün)	29.56±48.73
Maksimum FiO <sub>2</sub> ihtiyacı düzeyi, (%)	35.35±19.27
Yatış süresi, (gün)	48.86±49.26
ROP tanısının alındığı, (gün)	40.23±18.42
ROP tanısının alındığı yaş, (düzeltilmiş gebelik haftası)	35.04±3.96
ROP tedavisine başlangıç günü, (gün)	77.62±20.81
ROP tedavisine başlangıç yaşı, (düzeltilmiş gebelik haftası)	37.54±2.47
Propranolol başlanma günü, (gün)	52±40.55
Propranolol dozu, (mg/kg/gün)	1.12±0.56
Propranolol tedavi süresi, (gün)	76.67±93.15
Propranolol toplam dozu, (mg)	205.44±196.61
	<b>Frekans dağılımı, n (%)</b>
Prematüre retinopatisi	83 (44.86)
Tedavi gerektiren prematüre retinopatisi	13 (15.66) (13/83)
Çoğul gebelik	104 (56.22)
Canlandırma ihtiyacı	77 (41.62)
İn-vitro fertilizasyon gebelik	98 (52.97)
Maternal hipertansiyon	27 (14.59)
Gestasyonel diyabetes mellitus	34 (18.38)
Koryoamniyonit	14 (7.57)
Antenatal steroid	129 (69.73)
Erken membran rüptürü	66 (35.68)
Hipotansiyon	18 (9.73)
İnotrop tedavi gereksinimi	9 (4.86)
Erken sepsis	24 (12.97)
Geç sepsis	42 (22.70)
Patent duktus arteriozus	57 (30.82)
Patent duktus arteriozus (Medikal tedavi gereksinimi)	29 (15.68)
Patent duktus arteriozus (Duktus ligasyonu gereksinimi)	5 (2.70)
Apne	67 (36.22)
Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu	40 (21.62)
Pnömotoraks	1 (0.54)
Respiratuar distres sendromu	81 (43.78)
Bronkopulmoner displazi	31 (16.76)
Sürfaktan ihtiyacı	81 (43.78)

Tablo 4.2. (devamı)

	n=185 (%)
Özellikler	Ortalama ± Standart sapma
<b>İntraventriküler kanama</b>	29 (15.68)
<b>Periventriküler lökomalazi</b>	7 (3.78)
<b>Nekrotizan enterokolit</b>	12 (6.49)
<b>Cerrahi gereksinimi olan nekrotizan enterokolit</b>	2 (1.08)
<b>Postnatal steroid</b>	14 (7.57)
<b>Prematüre retinopatisi</b>	
Evre 1	60 (32.43)
Evre 2	22 (11.89)
Evre 3	1 (0.54)
<b>Propranolol kullanımı</b>	9 (4.90) (9/185)
Propranolola bağlı hipoglisemi	2 (22.22) (2/9)
Propranolola bağlı hipotansiyon	1 (11.11) (1/9)

Ortalama ± Standart sapma, ortanca (Q1-Q3) ve frekans dağılımı (%)

FiO<sub>2</sub>: solunan havanın oksijen yüzdesi, Q1: %25. çeyreklik, Q3: %75. çeyreklik, ROP: prematüre retinopatisi

#### 4.2. Prematüre Retinopatisi Olan ve Olmayan Grupların Demografik ile Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Prematüre retinopatisi olan hastalarda ortalama GH (29.57±2.79 hafta) ve ortalama DA (1319.7±499.46 gram), ROP olmayan hastaların ortalama GH (32.56±1.36 hafta) ve ortalama DA'na (1921.18±412.7 gram) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla, p<0.001 ve p<0.001). Prematüre retinopatisi olan hastaların 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorları ROP olmayan hastalardan anlamlı ölçüde düşük bulundu. Prematüre retinopatisi olan hastalarda NIV desteği süresi, entübasyon süresi, oksijen desteği süresi, maksimum FiO<sub>2</sub> ihtiyacı düzeyi ve yatış süresi ROP olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek idi (p<0.001). Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastaların anne yaşları benzer bulundu (p=0.066). Prematüre retinopatisi olan ve olmayan grupların GH, DA, 1. dakika ve 5. dakika Apgar skoru, anne yaşı, NIV desteği süresi, entübasyon süresi, oksijen desteği süresi, maksimum FiO<sub>2</sub> ihtiyacı düzeyi ve yatış süresi Tablo 4.3'te verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

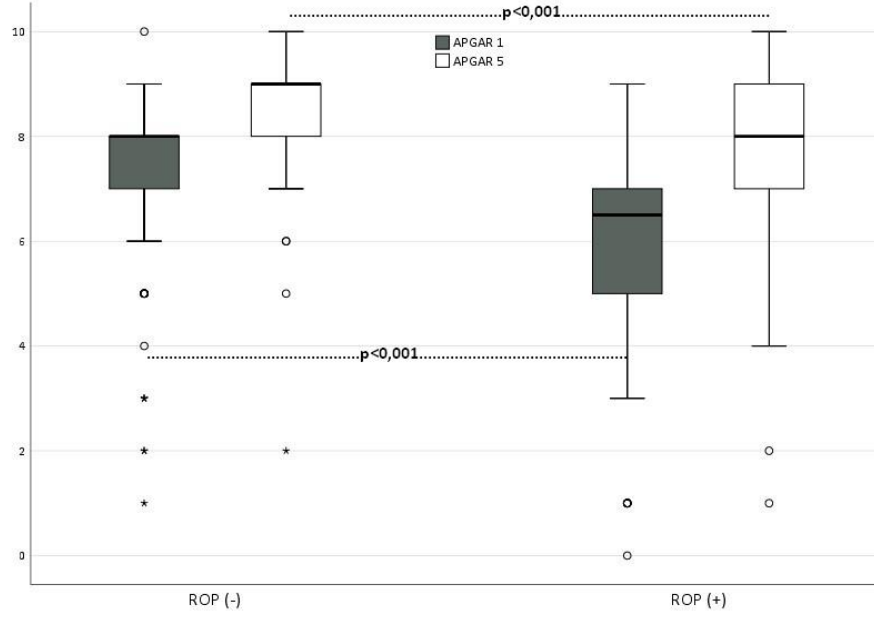
Özellikler	ROP yok (n=102)		ROP var (n=83)		p
	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca (Q1-Q3)	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca (Q1-Q3)	
Gebelik haftası, (hafta)	32.56±1.36		29.57±2.79		<0.001*
Doğum ağırlığı, (gram)	1921.18±412.7		1319.7±499.4	6	<0.001*
Apgar (1. dakika) skoru		8(7-8)		6,5(5-7)	<0.001
Apgar (5. dakika) skoru		9(8-9)		8(7-9)	<0.001
Anne yaşı, (yıl)		33(29-37)		35(32-39)	0.066
Non-invaziv ventilasyon desteği süresi, (gün)		4.5(2-8)		21(8-44)	<0.001
Entübasyon süresi, (gün)		0(0-0)		0(0-8)	<0.001
Oksijen desteği süresi, (gün)		5(3-10)		31(16-63)	<0.001
Maksimum FiO <sub>2</sub> ihtiyacı düzeyi, (%)		25(21-30)		35(26-50)	<0.001
Yatış süresi, (gün)		22(16-31)		51(34-91)	<0.001

\*Student's t testi p değerini, tüm diğerleri ise Mann Whitney U testi p değerini gösterir. Anlamlı p değerleri bold yazılmıştır.

FiO<sub>2</sub>: solunan havanın oksijen yüzdesi, Q1: %25. Çeyreklik, Q3: %75. çeyreklik, ROP: prematüre retinopatisi

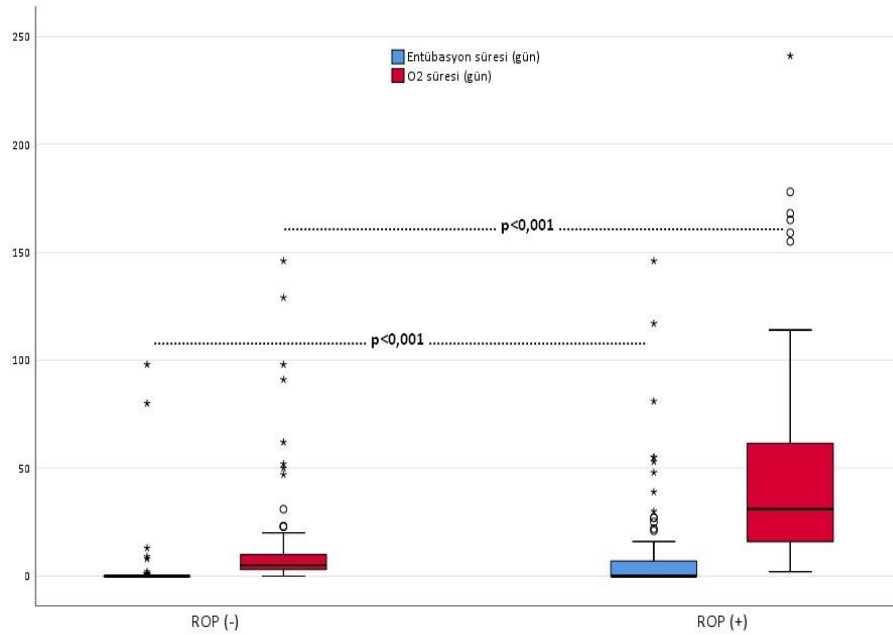
Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalarda ortanca 1. dakika ve 5. dakika Apgar skoru değerlerine ait box plot grafikleri Şekil 4.1'de verilmiştir.





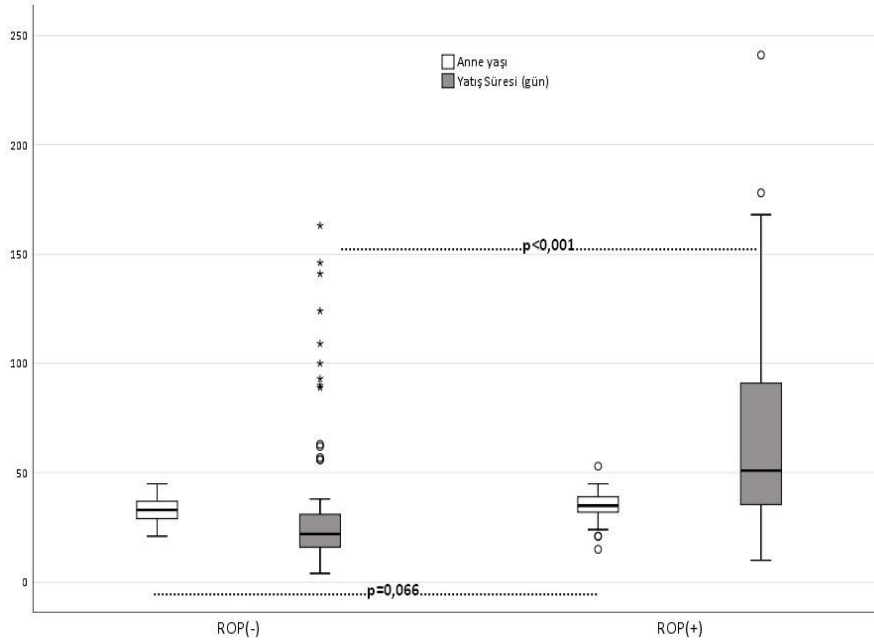
**Şekil 4.1.** Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalarda 1. ve 5. dakika Apgar skorları

Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalarda ortanca entübasyon ve oksijen desteği süresi değerlerine ait box plot grafikleri Şekil 4.2’de verilmiştir.



**Şekil 4.2.** Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalarda entübasyon ile oksijen destek süreleri

Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalarda ortanca anne yaşı ve yatış süresi değerlerine ait box plot grafikleri Şekil 4.3’de verilmiştir.



**Şekil 4.3.** Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalarda anne yaşı ile yatış süreleri

Prematüre retinopatisi olan hastalarda 38 (%44.71) kız bebek ve 45 (%45) erkek bebek, ROP olmayan hastalarda 47 (%55.29) kız bebek ve 55 (%55) erkek bebek idi. Prematüre retinopatisi olan hastalarda 3 (%30) normal ve 80 sezaryen (%45.71) ile doğumu olduğu, ROP olmayan hastalarda 7 (%70) normal ve 95 (%54.29) sezaryen doğum olduğu tespit edildi. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hasta gruplarının cinsiyet ve doğum şekli sonuçları benzerdi (sırasıyla,  $p=0.968$  ve  $p=0.516$ ). Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalar arasında IVF gebeliği, gestasyonel diyabetes mellitus, koryoamniyonit, antenatal steroid, EMR, inotrop tedavi gereksinimi, pnömotoraks, PVL, NEK, cerrahi gereksinimi olan NEK, propranolola bağlı hipoglisemi ve propranolola bağlı hipotansiyon sıklığı açısından sonuçlar istatistiksel olarak benzer bulundu. Prematüre retinopatisi olan hastalarda çoğul gebelik sıklığı ROP olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0,010$ ). Canlandırma ihtiyacı, maternal hipertansiyon, bebekte hipotansiyon, erken sepsis, geç sepsis, PDA, medikal tedavi gereksinimi olan PDA, duktus ligasyonu gereksinimi olan PDA, apne, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, RDS, BPD, sürfaktan ihtiyacı, İVK, postnatal steroid ve propranolol kullanımı sıklığı ROP olan hastalarda olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan gruplardaki demografik özellikler ile klinik sonuçların karşılaştırılma verileri Tablo 4.4'te verilmiştir.

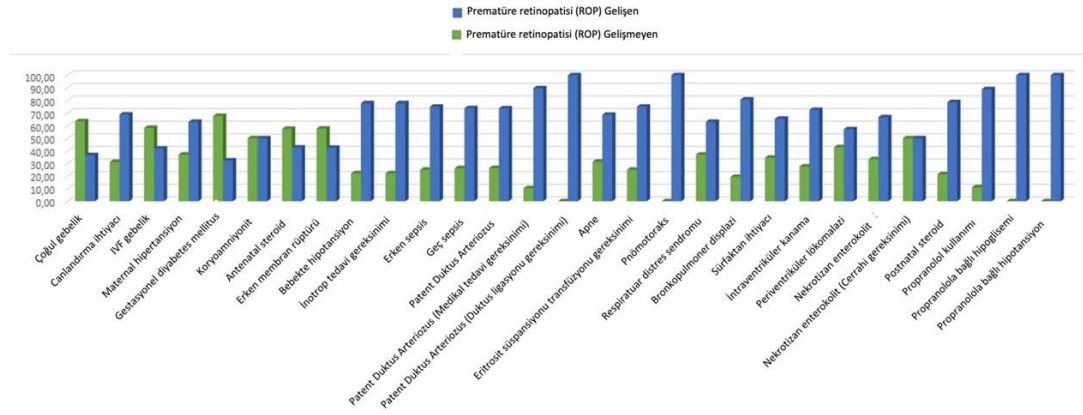
**Tablo 4.4.** Prematüre retinopatisi olan ve olmayan gruplardaki demografik özellikler ile klinik sonuçlar

Hasta özellikleri		ROP yok (n=102)		ROP var (n=83)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	47	55.29	38	44.71	0.968
	Erkek	55	55.00	45	45.00	
Doğum şekli	Normal	7	70.00	3	30.00	0.516*
	Sezaryen	95	54.29	80	45.71	
Çoğul gebelik	+	66	63.46	38	36.54	<b>0.010</b>
Canlandırma ihtiyacı	+	24	31.17	53	68.83	<b>&lt;0.001</b>
İn-vitro fertilizasyon gebelik	+	57	58.16	41	41.84	0.379
Maternal hipertansiyon	+	10	37.04	17	62.96	<b>0.041</b>
Gestasyonel diyabetes mellitus	+	23	67.65	11	32.35	0.104
Koryoamniyonit	+	7	50.00	7	50.00	0.688
Antenatal steroid	+	74	57.36	55	42.64	0.355
Erken membran rüptürü	+	38	57.58	28	42.42	0.619
Bebekte hipotansiyon	+	4	22.22	14	77.78	<b>0.003</b>
İnotrop tedavi gereksinimi	+	2	22.22	7	77.78	0.081*
Erken sepsis	+	6	25.00	18	75.00	<b>0.001</b>
Geç sepsis	+	11	26.19	31	73.81	<b>&lt;0.001</b>
Patent duktus arteriozus	+	15	26.32	42	73.68	<b>&lt;0.001</b>
Patent duktus arteriozus (Medikal tedavi gereksinimi)	+	3	10.34	26	89.66	<b>&lt;0.001</b>
Patent duktus arteriozus (Duktus ligasyonu gereksinimi)	+	0	0.00	5	100.00	<b>0.017*</b>
Apne	+	21	31.34	46	68.66	<b>&lt;0.001</b>
Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu	+	10	25.00	30	75.00	<b>&lt;0.001</b>
Pnömotoraks	+	0	0.00	1	100.00	0.449*
Respiratuar distres sendromu	+	30	37.04	51	62.96	<b>&lt;0.001</b>
Bronkopulmoner displazi	+	6	19.35	25	80.65	<b>&lt;0.001</b>
Sürfaktan ihtiyacı	+	28	34.57	53	65.43	<b>&lt;0.001</b>
İntraventriküler kanama	+	8	27.59	21	72.41	<b>0.001</b>
Periventriküler lökomalazi	+	3	42.86	4	57.14	0.702*
Nekrotizan enterokolit	+	4	33.33	8	66.67	0.116
Nekrotizan enterokolit (Cerrahi gereksinimi)	+	1	50.00	1	50.00	1.000*
Postnatal steroid	+	3	21.43	11	78.57	<b>0.008</b>
Propranolol kullanımı	+	1	11.11	8	88.89	<b>0.012*</b>
Propranolola bağlı hipoglisemi	+	0	0.00	2	100.00	1.000*
Propranolola bağlı hipotansiyon	+	0	0.00	1	100.00	1.000*

\* Fisher's exact test p değerini, tüm diğerleri ise Ki-kare p değerini ifade eder.

Anlamlı farklılığı gösteren p değerleri bold olarak verilmiştir.

Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri grafik olarak Şekil 4.4'te verilmiştir.



**Şekil 4.4.** Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özellikler

### 4.3. Prematüre Retinopatisi Gelişiminde Risk Faktörlerinin Belirlenmesi İçin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Canlandırma ihtiyacı varlığı ROP oluşma riskini 5.742 kat (3.027-10.891), postnatal steroid 5.042 kat (1.357-18.726), maternal hipertansiyon 2.370 kat (1.020-5.504), eritrosit süspansiyonu transfüzyonu 5.208 kat (2.360-11.491), İVK 3.937 kat (1.641-9.450), RDS 3.825 kat (2.070-7.067), BPD 6.897 kat (2.670-17.810), PDA 5.873 kat (2.925-11.793), sepsis (erken ya da geç) 4.665 kat (2.321-9.378), tekil gebelik 2.171 kat (1.200-3.927), bebekte hipotansiyon 4.971 kat (1.569-15.748), apne 4.795 kat (2.513-9.152), sürfaktan ihtiyacı 4.669 kat (2.501-8.716) ve propranolol kullanımının 10.560 kat (1.293-86.269) artırdığı saptandı ve bu risk artışları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Erken membran rüptürü, koryoamniyonit, antenatal steroid, gestasyonel diyabetes mellitus, NEK, cerrahi gereksinimi olan NEK, PVL, IVF gebelik, inotrop tedavi gereksinimi olan diğer değişkenler tek değişkenli regresyon analizi ile incelendi ve ROP için istatistiksel olarak anlamlı bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı. Prematüre retinopatisi için risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi Tablo 4.5'te sunulmuştur.

**Tablo 4.5.** Tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile ROP için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Beta±Standart Hata	Odds Oran	%95 Güven Aralıkları	P
Erken membran rüptürü (-)	0.154±0.310	1.166	0.636-2.140	0.619
Koryoamniyonit (+)	0.223±0.556	1.250	0.420-3.719	0.688
Antenatal steroid (-)	0.297±0.321	1.345	0.717-2.525	0.355
Canlandırma ihtiyacı (+)	1.748±0.327	5.742	3.027-10.891	<b>&lt;0,001</b>
Postnatal steroid (+)	1.618±0.670	5.042	1.357-18.726	<b>0.016</b>
Maternal hipertansiyon (+)	0.863±0.430	2.370	1.020-5.504	<b>0.045</b>
Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu (+)	1.650±0.404	5.208	2.360-11.491	<b>&lt;0.001</b>
Gestasyonel diyabetes mellitus (-)	0.645±0.401	1.906	0.868-4.183	0.108
İntraventricüler kanama (+)	1.371±0.447	3.937	1.641-9.450	<b>0.002</b>
Nekrotizan enterokolit (+)	0.961±0.631	2.613	0.758-9.007	0.128
Nekrotizan enterokolit (Cerrahi gereksinimi) (+)	0.208±1.422	1.232	0.076-19.995	0.883
Respiratuar distres sendromu (+)	1.342±0.313	3.825	2.070-7.067	<b>&lt;0.001</b>
Bronkopulmoner displazi (+)	1.931±0.484	6.897	2.670-17.810	<b>&lt;0.001</b>
Patent duktus arteriozus (+)	1.770±0.356	5.873	2.925-11.793	<b>&lt;0.001</b>
Erken sepsis (+)	1.489±0.498	4.431	1.669-11.760	<b>0.003</b>
Geç sepsis (+)	1.596±0.392	4.932	2.289-10.626	<b>&lt;0.001</b>
Sepsis (Erken ya da Geç) (+)	1.540±0.356	4.665	2.321-9.378	<b>&lt;0.001</b>
Periventricüler lökomalazi (+)	0.513±0.779	1.671	0.363-7.685	0.510
Çoğul gebelik (-)	0.775±0.301	2.171	1.200-3.927	<b>0.010</b>
İn-vitro fertilizasyon gebelik (-)	0.260±0.297	1.298	0.726-2.321	0.380
Bebekte hipotansiyon (+)	1.604±0.588	4.971	1.569-15.748	<b>0.006</b>
İnotrop tedavi gereksinimi (+)	1.527±0.816	4.605	0.930-22.799	0.061
Apne (+)	1.568±0.330	4.795	2.513-9.152	<b>&lt;0.001</b>
Sürfaktan ihtiyacı (+)	1.541±0.318	4.669	2.501-8.716	<b>&lt;0.001</b>
Propranolol kullanımı (+)	2.537±1.072	10.560	1.293-86.269	<b>0.028</b>

Tek değişkenli olarak ele alınan risk faktörleri için koyu yazılmış p değerlerine sahip olanlar hesaplanan *odds* oranları bakımından anlamlı bulundu.

#### 4.4. Prematüre Retinopatisi Gelişiminde Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Tekli lojistik regresyon analizi ile anlamlı olduğu bulunan gebelik haftası, doğum ağırlığı, canlandırma ihtiyacı, erken sepsis, geç sepsis, postnatal steroid,

maternal hipertansiyon eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, intraventriküler kanama, respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi çoklu modelde “Backward LR” ile analiz edildi. Çoklu modele dahil edilebilecek değişken sayısı örneklem büyüklüğüne göre belirlenerek, klinik olarak en kritik olanlar seçildi ve bu doğrultuda, Backward LR ile çalıştırılan model sonrası modelde kalan değişkenler ise maternal hipertansiyon ve gebelik haftası olarak bulundu. Bir başka deyişle çoklu modelde kalmayan diğer değişkenlerin etkileri bu iki değişkenin varlığında önemini yitirmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında, maternal hipertansiyonun olması ROP riskini yaklaşık 3.4 kat, gebelik haftasının her bir hafta azalması ise 1.66 kat artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p değerleri; <0.001 ve <0.001) (**Tablo 4.6**).

**Tablo 4.6.** Çoklu lojistik regresyon modeli ile ROP için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Beta±Standart hata	Odds Oranı	%95 Güven Aralıkları	p
<b>Maternal hipertansiyon (+)</b>	1.118±0.558	3.382	1.099-9.797	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gebelik haftası</b>	-0.510±0.146	0.600	0.451-0.799	<b>&lt;0,001</b>

Çoklu değişkenli olarak ele alınan risk faktörleri için bold verilmiş p değerlerine sahip olanlar hesaplanan *odds* oranları bakımından anlamlı bulundu.

#### **4.5. Tedavi Gerektiren Prematüre Retinopatisi İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi**

Canlandırma ihtiyacı varlığı tedavi gerektiren ROP oluşma riskini 8.833 kat (1.898-41.108), postnatal steroid 11.319 kat (3.074-41.676), eritrosit süspansiyonu transfüzyonu 27.121 kat (5.707-128.884), İVK 26.842 kat (6.784-106.213), NEK 9.111 kat (2.304-36.037), BPD 23.968 kat (6.099-94.189), PDA 33.867 kat (4.281-267.888), sepsis (erken ya da geç) 39.600 kat (4.995-313.911), sepsis ayrı ayrı ele alındığında erken sepsis 7.333 kat (2.220-24.220), geç sepsis 56.800 kat (56.800-453.592), bebekte hipotansiyon 7.644 kat (2.185-26.741), inotrop tedavi gereksinimi 8.300 kat (1.805-38.175), apne 6.725 kat (1.781-25.395) ve propranolol kullanımı

14.844 kat (3.393-64.949) artırdığı ve bu risk artışları da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Erken membran rüptürü, koryoamniyonit, antenatal steroid, maternal hipertansiyon, gestasyonel diyabetes mellitus, cerrahi gereksinimi olan NEK, PVL, çoğul gebelik ve IVF gebelik olan diğer değişkenler tek değişkenli regresyon analizi ile incelendi, ROP için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Tedavi gerektiren prematüre retinopatisi için bağımsız risk faktörleri

Değişkenler	Beta±Standart hata	Odds Oranı	%95 Güven Aralıkları	P
Erken membran rüptürü (-)	0.208±0.622	1.268	0.375-4.288	0.702
Koryoamniyonit (+)	0.886±0.825	2.424	0.481-12.211	0.283
Antenatal steroid (-)	0.391±0.594	1.483	0.463-4.750	0.507
Canlandırma ihtiyacı (+)	2.179±0.785	8.833	1.898-41.108	<b>0.005</b>
Postnatal steroid (+)	2.427±0.665	11.319	3.074-41.676	<b>&lt;0.001</b>
Maternal hipertansiyon (+)	1.058±0.641	2.879	0.819-10.120	0.099
Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu (+)	3.300±0.795	27.121	5.707-128.884	<b>&lt;0.001</b>
Gestasyonel diyabetes mellitus (-)	0.229±0.793	1.257	0.266-5.952	0.773
İntraventriküler kanama (+)	3.290±0.702	26.842	6.784-106.213	<b>&lt;0.001</b>
Nekrotizan enterokolit (+)	2.209±0.702	9.111	2.304-36.037	<b>0.002</b>
Nekrotizan enterokolit (Cerrahi gereksinimi) (+)	2.657±1.445	14.250	0.838-242.182	0.066
Bronkopulmoner displazi (+)	3.177±0.698	23.968	6.099-94.189	<b>&lt;0.001</b>
Patent duktus arteriozus (+)	3.522±1.055	33.867	4.281-267.888	<b>0.001</b>
Erken sepsis (+)	1.992±0.610	7.333	2.220-24.220	<b>0.001</b>
Geç sepsis (+)	4.040±1.060	56.800	56.800-453.592	<b>&lt;0.001</b>
Sepsis (Erken ya da Geç) (+)	3.679±1.056	39.600	4.995-313.911	<b>&lt;0.001</b>
Periventriküler lökomalazi (+)	0.835±1.121	2.306	0.256-20.737	0.456
Çoğul gebelik (-)	0.435±0.577	1.545	0.498-4.790	0.451
İn-vitro fertilizasyon gebelik (-)	0.633±0.590	1.884	0.592-5.990	0.283
Bebekte hipotansiyon (+)	2.034±0.639	7.644	2.185-26.741	<b>0.001</b>
İnotrop tedavi gereksinimi (+)	2.116±0.778	8.300	1.805-38.175	<b>0.007</b>
Apne (+)	1.906±0.678	6.725	1.781-25.395	<b>0.005</b>
Propranolol kullanımı (+)	2.698±0.753	14.844	3.393-64.949	<b>&lt;0.001</b>

Tek değişkenli olarak ele alınan risk faktörleri için koyu yazılmış p değerlerine sahip olanlar hesaplanan *odds* oranları bakımından anlamlı bulunmuştur.

Tekli lojistik regresyon analizi ile anlamlı bulunan risk faktörleri için çoklu regresyon analizi hasta sayısının azlığı nedeniyle yapılamadı.



## 5. TARTIŞMA

Tek merkezden kesitsel, retrospektif olarak planlanmış çalışmamızda Koç Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen gebeliğin 34. haftasından önce doğan prematüre bebeklerde gelişen tedavi gerektiren prematüre retinopatisinde risk faktörlerinin incelenmesi ve sonuçların güncel literatür bilgileriyle tartışılması amaçlandı.

Prematüre retinopatisi, retinal vaskülarizasyon gelişimi tamamlanamadan doğan prematüre bebeklerdeki immatür retinanın anormal gelişimi olarak tanımlanır. Görme ile ilgili bozukluklar ve hatta retina dekolmanı sonucu körlüğe kadar giden bir süreç sonucu ile prematüre bebeğin önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Tıbbi teknolojik, güncel bilimsel veriler ve yenidoğan bebek bakımındaki iyileşmeler ile daha küçük ve daha fazla sayıda prematüre bebek yaşamaktadır. Bunun sonucu olarak ROP görülme sıklığı son yıllarda azalmaktan ziyade sabit kalmakta, hatta artabilmektedir (16). Prematüre retinopatisinin retinal vasküler hastalık olarak ilk tanımlandığı yıllarda çok düşük DA'lı prematürelerdeki sıklığı yaklaşık %30-50 arasında değişmekteydi (15). Son 3 ile 15 yıl arasındaki değişen sürelerde ROP sıklığının Avrupa ülkelerinde %9.3 ile %42.3 arasında değiştiği belirlenmiştir. Tedavi gerektiren ROP oranları ise %1.42-13.8 arasında değişmekteydi (7). ABD'de ROP sıklığı %16.4, Tayvan'da %36,6 ve Güney Kore'de %29,8-31,7 olduğu tespit edilmiştir (8,24). Amerika Birleşik Devletleri'nde tedavi gerektiren ROP sıklığının ise 2009 yılında %3.4 iken, 2018 yılında %5.3'e yükseldiği rapor edildi (96). Toplam 695 hastane verisinin değerlendirildiği başka bir ABD verisine göre ise ROP sıklığı 2005 yılında %9 iken yıllar içinde azalarak 2011 yılında bu sıklığın %6'ya gerilediği, ama daha sonra 2014 yılına kadar ROP sıklığındaki azalmanın devam etmediği tespit edilmiştir (97). Başka bir ABD verisine göre, 2000 yılında %14.7 olan ROP oranının yıllar içinde artış göstererek, 2012 yılında %19,88 olarak saptandı (20). Bir Hollanda araştırması, 2009 ile 2017 arasındaki 8 yıllık dönemde, hem ROP insidansında %6.4 hem de şiddetli ROP insidansında %2.3 oranında bir artış olduğunu göstermiştir (21).

Prematüre retinopatisi sıklığı verileri çalışmada değerlendirilen hastaların GH ve DA'ya göre değişmektedir. Prematüre retinopatisi sıklığını değerlendiren ilk çok

merkezli çalışma olan CRYO-ROP (Cryotherapy For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group) çalışmasının sonuçlarına göre DA <1251 gram olanlarda ROP %65.8, <1000 gram olanlarda ise ROP %81.6 sıklıkta olduğu belirlenmiştir. Prematüre retinopatisi olanların %38.6'sı evre 1, %33.3'ü evre 2 ve %28.1'i evre 3 olarak rapor edilmiştir (98). Doğum ağırlığı <1251 gram bebekleri değerlendiren ETROP çalışmasında ROP sıklığı %68 ve ciddi ROP sıklığı %36.9 oranında bulunmuştur. Doğum ağırlığı 750 gramın altında olan bebeklerin %56.9'u, DA 750-999 gram ağırlığındaki bebeklerin %35.5'i ve DA 1000-1250 gram ağırlığındaki bebeklerin yalnızca %7.6'sında ROP için tedavi gereksinimi olmuştur. Aynı çalışmadaki ROP'lu hastaların %29'u evre 1, %35.4'ü evre 2, %35.6'sının ise evre 3 ROP'a sahip olduğu belirlenmiştir (99). Gebelik haftası 32 hafta veya altında, DA 1500 gram veya altında olan preterm bebekler ile oksijen ve solunum desteği ihtiyacı gibi ek risk faktörü olan GH 33-34 hafta ve DA 1501-1800 gram olan toplam 704 prematüre bebeğin dahil edildiği bir çalışmada ROP gelişiminin %11.9, ciddi ROP gelişiminin de %4.7 oranında olduğu bildirilmiştir (100). Lorenz ve arkadaşlarının 1222 prematüre bebeği içeren çalışmasına göre ROP oranının DA 1500 gramın üzerinde olanlarda %2, DA 1250-1500 gram arası olanlarda %4.7, DA 1000-1249 gram olanlarda %6.7, DA 1000 gramın altında olanlarda %13.9 ve DA 1500 gramın altında olanlarda ise %17.3 olduğu rapor edilmiştir. Gebelik haftası 31 haftanın üzerinde ROP sıklığı %1.8, 27-31 hafta arasında %16.9 ve 27 haftanın altında %8.6 saptanmıştır (101). Yedi yenidoğan yoğun bakım ünitesini içeren Brezilya verisine göre DA 1500 gramın altında olan prematürelere herhangi bir evrede ROP oranı %33.8, DA 1500-200 gram arasında olanlarda %5.8, DA 2000 gramın üzerinde olanlarda %1.9, GH 32 haftanın altında olanlarda %44.4, GH 32-34 arasında olanlarda %13 ve GH 34 hafta veya daha üstünde olanlarda %3.7 olduğu rapor edilmiştir. Gebelik haftası 37 haftanın altında olan tüm prematürelere değerlendirildiği bu çalışmada tüm hastalarda herhangi bir evrede ROP sıklığı %16.7, tüm hastalarda ROP için tedavi gereksinim oranı %3.6 olarak saptanmıştır. Prematüre retinopatisi olan hastaların %48.5'i evre 1, %32.1'i evre 2, %18.4'ü evre 3, %0.3'ü evre 4 ve %0.5'i evre 5 ROP bulunmuştur (102). Malezya'da yapılan bir çalışmada DA 1000 gramın altında olan prematürelere ROP oranı %58.6 ve ROP için tedavi alanların oranı ise %32.9 olarak rapor edilmiştir (103). Çin'de yapılan bir çalışmada ROP insidansı gestasyonel yaşı 37 haftadan küçük olanlarda %

12.8, 28 hafta veya daha erken haftada doğan prematüre bebeklerde %41.2, 28-30 hafta arasında doğanlarda %27.5, 30-32 haftalık doğanlarda %12.7, 32-34 hafta arasındaki prematürelere %6.4 ve 34-36 hafta arasında %2.6 gözlemlenmiştir. Bu hasta grubunda evre 1 ROP sıklığı %64.6, evre 2 %29.6, evre 3 %3.4, evre 4 %0.5 saptanmış, evre 5 ROP'un ise tespit edilmediği ifade edilmiştir (104). Japonya'da yapılan bir çalışmada DA 1000 gram olan 122 prematürede ROP sıklığı %86.1 ve ROP için tedavi gereksinimi %41, cerrahi ROP ise %4.9 tespit edilmiştir (105).

Tüm bu sonuçlara bakıldığında dünya üzerinde her ülkeden tek ya da çok merkezli çalışmalarda ROP sıklığı hem değerlendirilen hastaların GH ile DA'na göre hem de geçmişten bugüne değişmektedir. Dünya çapında ülkelerin yaklaşık %85'inde ROP tarama testleri yapılmaktadır ve bu ülkelerin %88'inde tanımlanmış tarama kriterleri vardır. Bunlara Kuzey, Orta ve Güney Amerika, Avrupa, Asya ve Okyanusya'daki ülkeler dahildir. Tarama kriterleri Avrupa ülkeleri arasında farklılık gösterir. İngiltere ve Yunanistan'da "Kraliyet Pediatri Koleji ve Çocuk Sağlığı'nın" (Royal College of Pediatrics and Child Health) önerileri kullanılırken, Fransa ve İtalya'da Amerikan Pediatri Akademisi'nin (American Academy of Pediatrics) önerileri uygulanır. Diğer ülkelerde, ülke genelindeki tüm merkezler için tek tip olan (Polonya, Portekiz) veya farklı merkezler arasında değişen (İsviçre, İsveç) dahili yönergeler kullanılmaktadır (7). Ülkemizde güncel veriler ışığında yerel şartlarımızı da göz önüne alarak ROP tarama ve tedavi kılavuzu oluşturulmuştur (16). Dünyada yaygın olarak GH <32 hafta ve DA <1500 gram olan prematürelere ve ek risk faktörü varlığında taramanın genişletilmesi önerilmektedir (7). Ülke şartlarımıza uygun olanı Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği'nin ortak önerilerine göre GH <34 hafta veya DA ≤1700 gram olan tüm bebeklere, GH ≥34 hafta ve DA >1700 gram olan ve kardiyopulmoner destek tedavisi almış olan, hekimin ROP açısından riskli gördüğü tüm hastaların taranması önerilmektedir (16). Çalışmamız bu çerçevede tasarlanarak hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen gebeliğin 34. haftasından önce doğan prematürelere tanı konulan ve tedavi gerektiren prematüre retinopatisindeki risk faktörlerinin incelenmesi ve sonuçların güncel literatür bilgileriyle karşılaştırılarak tartışılması amaçlandı.

Çalışma sonuçlarımıza göre, GH 34 haftadan önce doğan 185 prematüre bebekten 83'ünde (%44.86) ROP olduğu, 83 ROP hastasının 60'ında (%32.43) evre 1 ROP, 22'sinde (%11.89) evre 2 ROP ve 1'inde (%0.54) evre 3 ROP olduğu belirlendi. Hastalarımızın hiçbirinde evre 4 ve evre 5 ROP tespit edilmedi. Prematüre retinopatisi olan 83 hastanın 13'ünün (%15.66) ROP için tedavi ihtiyacı oldu. Tedavi gerektiren 13 ROP hastasından 4'ü evre 1, 8'i evre 2 ve 1'i evre 3 ROP idi. Dünyadaki ROP sıklığı ve tedavi gerektiren ROP oranını bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Her ülkenin klinik şartları, uygulamaları, sağlık hizmetinin yeterliliği ve kalitesinin farklı olmasına ek olarak çalışmalarda değerlendirilen hastaların GH ve DA'nın değişkenlik göstermesi nedeniyle rapor edilen ROP oranları dünya çapındaki değişkenliğin ana nedenleridir (99-103).

Ülkemizden yapılan ve DA 1000 gram altı 235 prematüre bebekte herhangi bir evrede ROP sıklığının %75.5 ve ciddi ROP sıklığının ise %38.7 olduğu belirlenmiştir (106). Demir ve ark.'nın 9 yılda 1719 prematüre bebeği değerlendirdiği çalışmasında 1000 gram altındaki 225 bebekte %47.6 oranında ciddi ROP, %23.1 hafif ROP var iken (toplam ROP sıklığı %70.7), %29.3 hastada ise ROP tespit edilmediği, ROP tedavi ihtiyacının %30.2 oranında olduğu bildirilmiştir (107). Alpay ve ark. GH  $\leq$ 34 hafta olan 330 prematüre bebekten 106'ında (%32.1) ROP tanısı konulduğunu, 32 haftadan büyük prematürelere ise ROP tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Prematüre retinopatisi olan 106 hastadan 18'inde (%16.9) evre 1 ROP, 2 hastada ise evre 4 ROP'a ilerleme olduğu ve cerrahi tedavi gerektiği rapor edilmiştir (108).

Baş ve ark. 2011 ile 2013 yılları arasında Türkiye'deki 49 yenidoğan yoğun bakım ünitesinden 15745 preterm bebeğin dahil edildiği "TR-ROP" çalışması ile ROP sıklığını değerlendirmiştir ve bu çalışmada hastaların 11803'ü (%75)  $\leq$ 32 GH, 3942'si (%25)  $<$ 32 GH olarak saptanmıştır. Tüm hasta popülasyonunda herhangi bir evrede ROP sıklığı %30, ciddi ROP %5 olarak rapor edilmiştir. Gebelik haftası  $\leq$ 28 hafta olan prematüre bebeklerde ROP sıklığı %52.8 ileri evre ( $\geq$ 3) ROP sıklığı %15.8, lazer tedavisi gereksiniminin %15.3 olduğu belirlendi. Gebelik haftası 29-32 hafta arasında olan prematürelere ROP sıklığı %27.6, ciddi ROP %2,6 ve lazer fotokoagülasyon gereksinimi %2.3 olarak bulunmuştur. Gebelik haftası  $>$ 32 olanlarda ise ROP sıklığı %13.3, ciddi/ileri evre ROP sıklığı %0,4 ve fotokoagülasyon

gereksinimi %0.5 saptanmıştır. Ciddi ROP sıklığı doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gram olanlarda %8.2,  $>1500$  gram olanlarda ise %0.6 olarak tespit edilmiştir. Prematüre retinopatisi tanısı alanların %16.5'inin lazer fotokoagülasyon gereksinimi olduğu belirtilmiştir. Gebelik haftası  $\leq 28$  hafta olan 23 bebek ve 29-32 hafta arasında 5 prematüre bebeğin ise ROP cerrahi gereksinimi olduğu bildirilmiştir (109). Baş ve ark.'nın Türkiye'deki 69 merkezi kapsayan 2016-2017 yılları arasında yürüttükleri ikinci "TR-ROP" çalışmasında ise DA  $\leq 1500$  gram ve GH  $\leq 32$  hafta olan 6115 (%81) bebeğe ilave olarak GH  $>32$  hafta ve DA  $>1500$  gram ve stabil olmayan 1151 (%19) bebek değerlendirilmiştir. Herhangi bir evre ROP sıklığı %27 ve ciddi ROP sıklığı %6.7 olarak rapor edilmiştir. Herhangi bir evre ROP sıklığı GH  $\leq 28$  hafta olanlarda %62.9, 29-32 hafta olanlarda %19.4, 33-35 hafta arasında %6.1 ve  $>35$  hafta olanlarda %4.1 bulunmuştur. Ciddi ROP sıklığı ise GH  $\leq 28$  hafta olanlarda %21.6, GH 29-32 hafta olanlarda %2.2, GH 33-35 hafta arasında %0.6 olarak tespit edilmiştir. Gebelik yaşı 35 haftadan büyük olan bebeklerde ise ciddi ROP tespit edilmediği belirtilmiştir (17).

Akın ve Yiğit'in yaptığı bir çalışmada GH  $<30$  hafta olan 108 prematüre bebeğin 32'inde ROP ve ileri evre ROP sıklığı sırasıyla %29.5 ve %18.5 oranında bildirilmiştir (110). Ülkemizde 2012 ile 2020 yılları arasındaki 2186 prematüre doğan bebeği inceleyen tek merkezden Yücel ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerine göre taranan bebeklerde ROP sıklığı değerlendirilmiş, herhangi bir evrede ROP %43.5 ve tedavi gerektiren ROP %8 sıklıkta, haftalara göre GH  $\leq 25$  hafta olanlarda %92.9, 26-28 hafta arasında olanlarda %84.3, 29-31 hafta arasında olanlarda %49.8, 32-34 hafta arasında olanlarda %25,6 ve GH 35 hafta veya daha büyük olan bebeklerin %8.1'inde herhangi bir evrede ROP saptanmıştır. Tedavi gerektiren ROP sıklığının GH  $\leq 25$  haftada %64.3, GH 26-28 hafta arasında %20.9, 29-31 hafta arasında %8.4, 32-34 hafta arasında %2.1 ve gebelik yaşı 35 hafta veya daha büyük olan bebeklerde %1.6 olduğu belirlenmiştir. Bu verilere göre gebeliğin 34. haftasında veya daha erken doğan bebeklerde herhangi bir evre ROP %44.6 oranında bildirilmiştir. Gebelik haftası 34 hafta veya daha küçük olan bebeklerde ROP olan vakaların tedavi gereksinim oranı %18.3, genel olarak hasta

popülasyonunda 34. Gebelik haftasında veya daha erken doğan bebeklerde ROP tedavi oranı ise %8,1 olarak belirlenmiştir (111).

Çalışmamızda gestasyonel yaşı 34 haftadan küçük prematürelere ROP sıklığı ve tedavi gerektiren ROP sıklığı ülkemiz verilerine benzer, sırasıyla %44.86 ve %15.66 olarak bulundu. ROP sıklığı verilerimiz gelişmiş ülkelerdeki ROP sıklığından daha yüksekti. Bunun temel nedenleri arasında ülkelerin sağlık sistemleri, klinik yaklaşımları, klinik uygulamadaki farklılıkları yer almaktadır. Ayrıca rapor edilen ROP sıklığı oranlarındaki farklılığın temel başka bir nedeni ise, çalışmalarda değerlendirilen hastaların GH ve DA'daki farklılıkları ile ülkelerdeki tarama programlarının değişkenliği olabilir. Dolayısıyla her ülke ve her ünite kendi içinde ROP risk faktörlerini belirleyerek bu minvalde düzeltici adımları atması gerekmektedir (7,8,17,16).

Prematüre retinopatisi için ana risk faktörlerinin düşük GH ile düşük DA olduğu iyi bilinmektedir ve birçok çalışmada bu bilgi kanıtlanmıştır (16,19,104). Çalışmamızda da ROP olan hastalarda, ROP olmayanlara göre GH ve DA anlamlı olarak düşük bulundu. Bebek ne kadar prematüre doğarsa oksijen toksisitesi, enflamasyon, enfeksiyon, beslenme sorunları başta olmak üzere birçok olumsuz faktör ROP için zemin hazırlayabilmektedir (16).

Çalışmamızda diğer potansiyel risk faktörlerini de değerlendirdik. Çoğu çalışmaya benzer şekilde anne yaşının ROP için risk faktörü olmadığını bulduk (17,104). Düşük veya yüksek anne yaşının ROP için risk olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (112, 113). Bu sonuçlar düşük anne yaşının daha çok gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde söz konusu olması, yüksek anne yaşının ise ileri yaş ilişkili maternal hastalık ve komplikasyonlarla birlikte olmasının riske neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (112,113). Annede diyabetes mellitus olmasının ROP açısından risk oluşturabileceği konusunda kısıtlı veriler vardır (114), çalışmamızda ROP için annede diyabetes mellitus olması bir risk faktörü olarak bulunmadı. Annede hipertansiyon ya da preeklampsi ile ROP arasındaki ilişki halen tam olarak bilinmemektedir (17,32,104,115). Prematüre retinopatisi, hipertansiyonu olan annelerden doğan prematüre bebeklerde daha sık görülebilmektedir (110,116).

Çalışmamızda gereksinimi olan ROP için annede hipertansiyon olması bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı. Çalışmamızda koryoamniyonit ya da erken membran rüptürünün ROP üzerine etkisi çalışmadaki hasta sayısının azlığı nedeniyle net olarak gösterilemedi. Literatürde koryoamniyonit ya da erken membran rüptürünün inflamasyon nedeniyle retinal gelişimin bozulmasına neden olabileceği ve ROP gelişimi için risk oluşturabileceği varsayılmaktadır (19,23,57,117). İn-vitro fertilizasyon (İVF) ile olan gebeliklerden doğan prematürlerde ROP gelişme olasılığının arttığını belirten yayınlar olmakla birlikte (118) çalışmamızda ve başka birçok çalışmada İVF gebelik ve ROP ilişkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır (17,19,110,119). Çalışmamızda çoğul gebeliklerdeki ROP oranını tekil gebeliklere göre daha düşük bulduk. Ulusal verilerimize göre çoğul gebeliklerin ROP gelişimini etkilemediği rapor edilmiştir (17). Çoğul gebelik esnasında fetüsün artan hipoksisi ve doğumun ardından artmış oksidan hasarı nedeniyle ROP riskinin artabileceği hipotez edilse de, halen çoğul gebeliğin ROP üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir (17,120). Bu konuda farklı sonuçlar içeren çalışmalar da literatürde mevcuttur (111, 120).

Antenatal steroid uygulamaları RDS ve ROP gibi bazı prematüre morbiditelerini ve mortaliteyi azaltmaktadır ve kullanılması önerilir (16). Çalışma hastalarımızda antenatal steroid uygulanma sıklığı ROP olan ve olmayan gruplarda benzer bulundu. Ülkemiz verilerinde antenatal steroid uygulama sıklığı ROP olanlarda olmayanlara oranla daha düşük bulundu (17). Bir meta-analizde antenatal steroid tedavisi ROP'un şiddetini azaltabildiği ancak önleyemediği, şiddetli ROP'tan elde edilen çalışmalardaki bulgular sınırlı ve yanlış pozitif sonuç olasılığı nedeniyle dikkatli yorumlanmalıdır şeklinde bir sonucuna varılmıştır (121). Vajinal doğum sırasında daha yüksek olasılıkla hipoksik süreç geçirilmektedir. Bu hipoksik sürecin ROP gelişimi açısından olumsuz etkisi olduğu hipotez edilmektedir. Bu hipotezi destekler şekilde ulusal verilerimizde ve beş çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde vajinal doğan prematürelerin ROP sıklığının sezaryen ile doğanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (17,24). Aksine sezaryen ile doğanlarla ROP sıklığının arttığını belirten çalışma da bulunmaktadır. İntrauterin hipoksiye maruz kalan bebeklerin daha çok sezaryen ile doğması, ROP için risk oluşturan hipoksi ve hiperoksi hasarının

varlığı nedeniyle sorumlu tutulmuştur (19). Bazı çalışmalarda ise bizim sonuçlarımıza benzer şekilde doğum şeklinin ROP üzerine etkisi bulunamamıştır (104,122). Doğum şeklinin ROP'a etkisi halen net değildir.

Prematüre retinopatisi dahil neonatal morbiditelerin sıklıkla erkek cinsiyette daha sık olduğu bilinmektedir (17,123). Bu sonuçların erkek ve kız cinsiyetin hormonal ve immünolojik farklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (16). Bazı çalışmalarda da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde ROP ve cinsiyet ilişkisi saptanmamıştır (104,110,111).

Hipotansiyon gelişiminin ya da inotrop kullanımının ROP'a olan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Hipotansiyon ve doku hipoksisinin retinal vaskülarizasyonu olumsuz etkilediği düşünülmektedir (104,110). Çalışmamızda ROP gelişimi hipotansiyon ile ilişkili bulundu, ancak inotrop gereksinimi ile ilişkili bulunmadı. Bazı çalışmalarda sonuçlarımızı destekleyen veriler rapor edilmiştir (19,110). Prematüre bebeklerde neonatal pnömoni, pulmoner kanama ya da hava kaçağı ile ROP gelişimi arasındaki ilişki olmadığı bildirilmiştir (104,124). Çalışmamızda ROP olan ve olmayan hastalarımızda pnömotoraks sıklığını benzer bulduk.

Özellikle küçük prematüre bebeklerde daha sık olmak üzere yenidoğanların bir kısmı doğum salonunda canlandırma gerektirir. Canlandırma uygulanan prematüre bebekler göreceli olarak daha yüksek oksijene maruz kalabilmektedir. Hipoksik intrauterin yaşam sonrası retina üzerine ani gelişen oksidan hasar ile hiperoksik retinal hasar özellikle Faz 1 üzerine etkisi ile ROP riskinde artışa yol açabilmektedir (5,17,110). Sonuçlarımızda da ROP gelişen hastalarımızda daha yüksek oranda canlandırma ihtiyacı olduğunu tespit ettik. Çalışma hastalarımıza uygulanan tekli lojistik regresyon analizi sonrasında yapılan çoklu lojistik regresyon analizi ile canlandırmanın ROP gelişimindeki etkisi gösterilemedi. Doğum salonunda canlandırma uygulanan bebeklerin sahip olduğu daha düşük Apgar skorlarının ROP riskini artırması da beklenen bir sonuçtur (19,110,125).

Prematüre bebeklerde eritrosit transfüzyonuna bağlı olarak sepsis ve ROP gibi prematüre morbiditeleri artabilmektedir. Son yıllarda dünyada ve ülkemizde yenidoğanlarda kısıtlı kan transfüzyonu protokolleri uygulanmaktadır (126).



Prematüre bebeklerin yoğun bakım süreçlerindeki girişimlerin yoğunluğu ve flebotomiler nedeniyle eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olmaktadır. Anemi nedeniyle oluşan doku hipoksisi sonrası eritrosit transfüzyonu ile dokuda artan oksijen sunumu ve doku hiperoksisi retinada oksidan hasarı oluşturabilmekte ve eritrosit transfüzyonu sıklığındaki artış da ROP riskini artırabilmektedir (58). Sonuçlarımızda ROP gelişen hasta grubumuzda ROP gelişmeyenlere göre üç kat daha fazla eritrosit transfüzyonu yapıldığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi.

Prematüre doğumla birlikte en sık beklenen klinik sorunlar solunum morbiditeleridir. Solunum destek süresi uzadıkça oksijen destek süresi ve yatış süresi uzamaktadır. Solunum desteği sırasında verilen oksijene bağlı olarak oluşan oksidan ve serbest radikal hasarı ile ROP oldukça yakın ilişkilidir (3,110). Hasta popülasyonumuzda ROP olan hastalarımızda maksimum FiO<sub>2</sub>, NIV, entübasyon, oksijen destek süresi ve yatış süresi ROP olmayanlardan daha yüksek bulundu. Solunum desteği ve oksijen ile ROP ilişkisini değerlendiren birçok çalışma ve rehber önerisi de literatürde bildirilmiştir (16,17,32,104,110,111). Solunum destek süresinde hastaya verilen oksijenin ROP'a olan olumsuz etkisi hiperoksik hasarın baskın olduğu Faz 1'de daha belirgindir. Ayrıca hastanın solunum desteğinin sürdüğü Faz 2'de hipoksik süreçler ROP riskinin artmasını açıklamaktadır (3). Hipoksik hasarı azaltmak için hedef oksijen saturasyonunun sağlanarak, NIV solunum desteği ile solunum desteğinin verilmesi önerilmektedir (16).

Prematüre retinopatisi tedavisinde propranolol kullanımını araştıran çalışmalarda propranolol ilişkili hipoglisemi ve özellikle hipotansiyon da gözlenmiştir. Çalışmamızda hasta sayımızdaki azlık nedeniyle ROP ve propranolol ilişkisi değerlendirilemedi. Literatürde ROP tedavisinde propranolol kullanımını önermek için henüz yeterli kanıt yoktur (127).

Düşük DA ve GH ile doğan prematüre bebekler ROP yanında apne, PDA, RDS, BPD, İVK, PVL, NEK gibi morbiditeler için risk altındadırlar (16,97). Çalışmamızda ROP olan hasta grubumuzda PDA, PDA tedavi gereksinimi, PDA ligasyonu, RDS, BPD, sürfaktan ihtiyacı, İVK ve BPD ilişkili postnatal steroid kullanımı ROP olmayan gruptan daha yüksek bulundu. PVL, NEK ve NEK cerrahi

gereksinimi ROP olan ve olmayan gruplarda benzerdi. Tek değişkenli lojistik regresyon analiziyle de ROP gelişimine apne, PDA, RDS, BPD, İVK, BPD ve postnatal steroid kullanımı ile ilişkisi gösterildi. Nekrotizan enterokolit ve PVL ile ROP gelişimi açısından ilişki tek değişkenli regresyon analizi ile gösterilmedi. Tedavi gerektiren ROP olan hastalarımızda ise apne, İVK, NEK, BPD, PDA, tek değişkenli regresyon analizi risk faktörleri iken, NEK cerrahisi ve PVL ROP tedavisi için risk faktörü olarak bulunmadı.

Ford ve ark.'nın güncel çalışmasında olduğu gibi çalışmamızda PDA varlığı ile ROP ilişkisi tespit edilmiştir (23,32,111,128). Watts ve ark. birincil olarak İVK ve ROP gelişimi bağlantısını değerlendirdikleri bir çalışmada artan İVK oranı ile ROP sıklığının arttığını belirlemişlerdir (129). Prematüre retinopatisi ve İVK ilişkisi net değildir. Ancak bazı çalışmalarda sonuçlarımıza benzer şekilde İVK ile ROP arasında ilişki gösterilmiştir (32,106,111,125,130).

Lin ve ark. 7573 prematüre bebekte yaptığı çalışmada RDS olan hastalarda ROP gelişim riskinin 2.5 kat arttığını rapor etmiştir (131). Bizim sonuçlarımızda da RDS'nin ROP oluşumunu 3.8 kat oranda yükselttiğini bulduk. Diğer çalışmalarda da RDS ve ROP arasındaki benzer ilişki gösterilmiştir (7,32,106). Bir diğer solunum morbiditesi olan BPD'nin de ROP riski ve şiddetini arttırdığı rapor edilmiştir (132). Prematürenin solunum morbiditeleri olan apne, RDS, BPD'nin hiperoksi ve hipoksi süreçleri ile birincil ilişkili olduğundan ROP gelişimi riskini artırdıkları daha önce kanıtlanmıştır. Artan solunum morbiditeleri nedeniyle postnatal steroid kullanımı ve dolayısıyla ROP sıklığının arttığı çıkarımı yapılmıştır (7,32,110,125)

Prematürelere için uzun süreli parenteral beslenme, büyüme ve gelişim üzerinde olumsuz etkileri olan NEK sonrasında ROP gelişim oranı da artmaktadır. Özellikle de cerrahi girişim gerektiren NEK olması da ciddi ROP için olası bir risk faktörüdür. Artan NEK evresi ve ciddi ROP arasındaki ilişki son yıllardaki çalışmalarla da gösterilmiştir (133-135). Sonuçlarımızda ROP olan hastalarımızda NEK sıklığı ROP olmayanlardan 2 kat daha fazla olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken, tedavi gerektiren ROP grubunda ise NEK gelişiminin etkili olduğu bulundu. İstatistiksel olarak NEK ve ROP ilişkisindeki zayıflığın nedenini

NEK olan hasta sayımızın azlığı olabilir. Daha fazla sayıda hastayı inceleyen ülkemizden yapılan güncel yayınlarda da NEK ve ROP birlikteliği gösterilememiştir (110,111). Çok merkezli ulusal verilerimizde ise NEK ve ROP yakın ilişkisi daha önce rapor edilmiştir (17,109). Prematüre morbiditeleri ve ROP ilişkisini değerlendiren ulusal ve uluslararası çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun temel nedenleri arasında genetik, çevresel faktörler, ülkelerin-hastanelerin şartları, sağlık hizmeti sunumunun farklılığı, takip ve tedavi uygulamalarındaki farklılıklara ek olarak çalışmalardaki hastaların GH ve DA'nın değişkenlik göstermesi sayılabilir (4,16,17,19,32,109,110).

Çalışmamızda ROP olan hastalarda birçok risk faktörü belirlendi ve bu risk faktörlerinin tekli lojistik regresyon analizlerinde ROP üzerine etkisi, etki gücü ile doğrulandı. Ayrıca ROP gelişimi üzerine etkili faktörler tedavi gerektiren ROP üzerine de etkili faktörler olarak tekli lojistik regresyon ile gösterildi. Prematüre retinopatisi gelişimde birçok faktörün iç içe geçmiş bağlantıları kaçınılmazdır. Bu nedenle çalışmamızda yapılan çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda ROP gelişimi için ana risk faktörlerinin maternal hipertansiyon ve gestasyonel hafta olduğunu söyleyebiliriz. Hasta popülasyonumuzda ROP gelişimini maternal hipertansiyon varlığının 3.4 kat, gebelik haftasının her bir hafta azalmasının ise 1.66 kat artırdığını gösterdik. Tedavi gerektiren ROP için hasta sayısının azlığı nedeniyle çoklu lojistik regresyon analizi yapılamadı.

Canlandırma ihtiyacı sırasında kullanılan oksijen hipoksik doğan bebeği retinal hasarının başlangıcı olan Faz 1'de etkilidir (5,17,110). Sonuçlarımız da bunu desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda gösterdiğimiz gibi sepsisteki enflamasyon ROP gelişimine katkı sağlayabilmektedir. Enflamasyon ve enfeksiyon normal retinal gelişimi bozarak ROP gelişimini etkileyen önemli diğer faktörlerdir. Enflamasyon ROP'un Faz 1'de vaskülarizasyonu ve Faz 2'de ise patolojik neovaskülarizasyona katkı sağlayabilir. Neonatal sepsis özellikle hipoksi ile karakterize ve kompensatuvar büyüme hormonu ilişkili Faz 2'yi etkileyebilir. Sepsisteki enflamasyonla birlikte artan oksijen radikalleri, oksidatif stres, enflamasyon ilişkili artan VEGF, mikroglia aktivasyonu ve retinal gangliyon hücre ölümü söz konusudur. Enflamatuvar sürece IL, büyüme faktörleri, kemokinler ve sitokinler normal retinal vaskülogenez ve

anjyogenezi engelleyerek ROP gelişimine katkıda bulunur. Enflamasyon ve enfeksiyonun ROP patogenezindeki etkisi klinik ve hayvan çalışmalarıyla daha önce gösterilmiştir (4,23,136-141).

Sonuç olarak, literatüre benzer şekilde ROP açısından en önemli risk faktörleri düşük GH ve DA'dır. Dolayısıyla tüm prematüre morbiditelerini azaltmaya yönelik uygulamalarda olduğu gibi ROP'u azaltmak için prematüre doğumun azaltılması ya da doğum olacaksa en üst düzey bakımın olduğu bir merkezde doğumun gerçekleştirilmesi gereklidir. Prematüre retinopatisi patofizyolojisinde önemli risk faktörü olan oksijen, doğal olarak solunum desteği alanlarda daha fazla kullanıldığı için mümkün olan en kısa sürede hastaları mekanik ventilatörden ayırma ve hedef oksijen saturasyon aralıklarında tutmaya çalışmak ROP sıklığını azaltmak için kritik bir önleyici stratejidir. Doğum sonrası gerçekleşen canlandırma sırasında dahi oksijen kullanımını açısından dikkatli olmak gereklidir. Prematüre retinopatisi ile diğer prematüre morbiditelerinin birlikteliği nedeniyle morbiditeleri azaltacak yaklaşımlar olan prematüre doğumun azaltılması, prenatal, perinatal, natal ve postnatal bakım şartlarının iyileştirilmesi ROP sıklığını da azaltacaktır. El yıkama başta olmak üzere, girişimsel işlemlerin azaltılması, erken enteral anne sütü ile beslenme, akılcı antibiyotik kullanımı gibi sepsisi önleyici ve azaltıcı yaklaşımlar ROP dahil diğer prematüre morbiditelerinde de iyileşme sağlayacaktır. Prematüre bakımı multifaktöriyel olup, bakımın yapılacağı merkezin sağlık personeli ve tıbbi donanım açısından gerekli yeterlilikte olması oldukça önemlidir. Ayrıca her ünite yerel olarak ROP gibi prematüre morbiditelerinin risk faktörlerini belirlemeli ve belirlenen risk faktörlerine yönelik önleyici ve düzeltici kalite yaklaşımlarını geliştirmelidir.

### **5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları**

Retrospektif olması

Daha önce yapılan bazı çalışmalara kıyasla örneklem büyüklüğümüzün küçük ve bundan dolayı bazı noktalarda çoklu regresyon analizi yapılamaması

Prematüre retinopatisi risk faktörü ve patofizyolojisinin belirlenmesinde enflamatuvar sitokinler, plasental patoloji incelemesi, transfüzyon ve kordon klemplenmesi detayları, sepsis etkeni bilgileri değerlendirilemedi

Olası ROP risk faktörlerinden genetik, doğum asfiksisi, postnatal kilo alımının yavaş olması, vb. prenatal, natal ve postnatal diğer farklı risk faktörleri değerlendirilemedi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Prematüre retinopatisi tüm dünyada prematüre bebeklerde görme kısıtlılığının ve görme kaybının en önemli nedenidir.
- Bu yüzden ROP için risk faktörlerinin belirlenmesi, uygun önleyici yaklaşımların uygulanması, tarama ile erken tanı ve uygun tedavinin yapılması oldukça kritiktir.
- Çalışma grubumuzdaki GH 34'ten küçük hasta grubumuzda 185 hastadan 83'ünde (%44.86) ROP geliştiği ve 83 hastadan 13'ünün (%15.66) ROP için tedavi aldığı belirlendi.
- Prematüre retinopatisi tanısı alan 83 hastanın 60'ında (%32.43) evre 1 ROP, 22'sinde (%11.89) evre 2 ROP ve 1'inde (%0.54) evre 3 ROP olduğu belirlendi.
- Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastalarda cinsiyet, doğum şekli, IVF gebelik, anne yaşı, annede diyabet mellitus, koryoamniyonit, antenatal steroid, EMR, pnömotoraks, inotrop gereksinimi, PVL ve NEK açısından sonuçlar benzer bulundu.
- Prematüre retinopatisi olanlarda GH, DA, çoğul gebelik oranı, Apgar skorları (1 ve 5. dakika) olmayanlardan daha düşüktü.
- Solunum destek süresi, maksimum oksijen desteği düzeyi, yatış süresi, maternal hipertansiyon, canlandırma ihtiyacı, bebekte hipotansiyon, erken ve geç sepsis, apne, PDA, RDS, BPD, İVK, transfüzyon ihtiyacı ve propranolol kullanımı ROP grubu hastalarda ROP olmayanlardan yüksek bulundu.
- Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde canlandırma ihtiyacı, postnatal steroid, maternal hipertansiyon, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, İVK, RDS, BPD, PDA, sepsis (erken ya da geç), çoğul gebeliğin olmaması, bebekte hipotansiyon, apne, sürfaktan ihtiyacı ve propranolol kullanımı ROP gelişiminde anlamlı bulundu. Erken membran rüptürü, koryoamniyonit, antenatal steroid, gestasyonel diyabetes mellitus, NEK, cerrahi gereksinimi olan NEK, PVL, İVF gebelik ve inotrop tedavi gereksinimi olan diğer değişkenler tek değişkenli

regresyon analizi ele alındığında ROP açısından risk faktörü olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

- Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde canlandırma ihtiyacı varlığı, postnatal steroid, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, İVK, NEK, BPD, PDA, BPD, PDA, sepsis (erken ya da geç), bebekte hipotansiyon, inotrop tedavi gereksinimi, apne ve propranolol kullanımının tedavi gerektiren ROP oluşma riskini artırdığı bulundu. Erken membran rüptürü, koryoamniyonit, antenatal steroid, maternal hipertansiyon, gestasyonel diyabetes mellitus, cerrahi gereksinimi olan NEK, PVL, çoğul gebelik ve IVF gebelik olan diğer değişkenler tek değişkenli regresyon analizi ile tedavi gerektiren ROP için risk faktörü olarak bulunmadı.
- Çoklu değişkenli lojistik regresyon modelinde ROP gelişimi için en önemli risk faktörlerinin maternal hipertansiyon varlığı ve gebelik haftası olduğu tespit edildi. Maternal hipertansiyonun olmasının ROP riskini yaklaşık 3.4 kat, gebelik haftasının her bir hafta azalmasının ise 1.66 kat ROP riskini arttırdığı bulundu.
- Tüm bu sonuçlar ışığında, ROP gelişiminin azaltılması ve sonlanımlarının iyileştirilebilmesi açısından, postnatal dönemden çok daha öncesindeki bir dönem olan antenatal dönemdeki takip ve tedavinin önemi bir kez daha ortaya konuldu. Perinatoloji bölümü tarafından iyi bir antenatal takibin yapılarak maternal hipertansiyona maruziyetin ve erken doğumun olabildiğince azaltılabilmesi ile birlikte, doğum haftası düşüklüğünün önlenmesi ROP açısından da oldukça kritik noktayı oluşturmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Olevson C, Tufty G. Review of retinopathy of prematurity. *S D Med.* 2023 Aug;76(8):372-375. PMID: 37734083.
2. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2018 Dec;142(6):e20183061. doi: 10.1542/peds.2018-3061. Erratum in: *Pediatrics.* 2019 Mar;143(3):e20183810. doi: 10.1542/peds.2018-3810. PMID: 30478242.
3. Mamidi RR, McEvoy CT. Oxygen in the neonatal ICU: a complicated history and where are we now? *Front Pediatr.* 2024 May 1;12:1371710. doi: 10.3389/fped.2024.1371710. PMID: 38751747; PMCID: PMC11094359.
4. Fevereiro-Martins M, Guimarães H, Marques-Neves C, Bicho M. Retinopathy of prematurity: contribution of inflammatory and genetic factors. *Mol Cell Biochem.* 2022 Jun;477(6):1739-1763. doi: 10.1007/s11010-022-04394-4. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35262882.
5. Sabri K, Ells AL, Lee EY, Dutta S, Vinekar A. Retinopathy of Prematurity: A Global Perspective and Recent Developments. *Pediatrics.* 2022 Sep 1;150(3):e2021053924. doi: 10.1542/peds.2021-053924. PMID: 35948728.
6. Gyllensten H, Humayun J, Sjöbom U, Hellström A, Löfqvist C. Costs associated with retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022 Nov 24;12(11):e057864. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057864. PMID: 36424118; PMCID: PMC9693652.
7. Modrzejewska M, Bosy-Gąsior W. Most Up-to-Date Analysis of Epidemiological Data on the Screening Guidelines and Incidence of Retinopathy of Prematurity in Europe-A Literature Review. *J Clin Med.* 2023 May 24;12(11):3650. doi: 10.3390/jcm12113650. PMID: 37297844; PMCID: PMC10253523.
8. Hong EH, Shin YU, Cho H. Retinopathy of prematurity: a review of epidemiology and current treatment strategies. *Clin Exp Pediatr.* 2022 Mar;65(3):115-126. doi: 10.3345/cep.2021.00773. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34645255; PMCID: PMC8898617.
9. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013 Dec;74 Suppl 1(Suppl 1):35-49. doi: 10.1038/pr.2013.205. PMID: 24366462; PMCID: PMC3873709.



10. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: 1. Preliminary report. *Am. J. Ophthalmol.* 1942;25:203–4.
11. King MJ. Retrolental Fibroplasia: A clinical study of two hundred and thirty-eight cases. *Arch Ophthalmol.* 1950;43(4):694–711. doi:10.1001/archopht.1950.00910010705007.
12. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States--1979. *Pediatrics.* 1981 Jun;67(6):924-5. PMID: 6894488.
13. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics.* 1990 Sep;86(3):405-12. PMID: 2388790.
14. Gilbert C, Muhit M. Twenty years of childhood blindness: what have we learnt? *Community Eye Health.* 2008 Sep;21(67):46-7. PMID: 19030129; PMCID: PMC2580065.
15. Fevereiro-Martins M, Marques-Neves C, Guimarães H, Bicho M. Retinopathy of prematurity: A review of pathophysiology and signaling pathways. *Surv Ophthalmol.* 2023 Mar-Apr;68(2):175-210. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.11.007. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36427559.
16. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars.* 2018 Dec 25;53(Suppl 1):S151-S160. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01815. PMID: 31236028; PMCID: PMC6568303.
17. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T; TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol.* 2018 Dec;102(12):1711-1716. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311789. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29519879; PMCID: PMC6287567.
18. Pallot C, Soudry Faure A, Charvy C, Ternoy N, Langlet Muteau C, Acar N, Bron AM, Speeg Schatz C, Creuzot-Garcher C. Screening for Retinopathy of Prematurity: Insight into Optimizing Screening. *Ophthalmic Res.* 2018;59(4):228-234. doi: 10.1159/000477622. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28746942.
19. Bahmani T, Karimi A, Rezaei N, Daliri S. Retinopathy prematurity: a systematic review and meta-analysis study based on neonatal and maternal risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):8032-8050. doi: 10.1080/14767058.2021.1940938. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34256661.

20. Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T, Moshfeghi AA, Moshfeghi DM. The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017 Jul 1;48(7):553-562. doi: 10.3928/23258160-20170630-06. PMID: 28728176.
21. Trzcionkowska K, Groenendaal F, Andriessen P, Dijk PH, van den Dungen FAM, van Hillegersberg JL, Koole S, Kornelisse RF, van Westering-Kroon E, von Lindern JS, Meijssen CB, Schuerman FABA, Steiner K, van Tuyl MWG, Witlox RSGM, Schalijs-Delfos NE, Termote JUM. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in the Netherlands: A Comparison of Two Cohorts. *Neonatology*. 2021;118(4):462-469. doi: 10.1159/000517247. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34293743.
22. Hartnett ME. Pathophysiology of Retinopathy of Prematurity. *Annu Rev Vis Sci*. 2023 Sep 15;9:39-70. doi: 10.1146/annurev-vision-093022-021420. Epub 2023 May 10. PMID: 37164029.
23. Dammann O, Stansfield BK. Neonatal sepsis as a cause of retinopathy of prematurity: An etiological explanation. *Prog Retin Eye Res*. 2024 Jan;98:101230. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101230. Epub 2023 Nov 19. PMID: 37984792; PMCID: PMC10842718.
24. Sumual V, Sutanto RL, Chandra AP. Effect of mode of delivery on incidence of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Ophthalmol*. 2024 Jun 25;9(1):e001678. doi: 10.1136/bmjophth-2024-001678. PMID: 38918018; PMCID: PMC11202656.
25. Pietrzyk JJ, Kwinta P, Bik-Multanowski M, Madetko-Talowska A, Jagła M, Tomasik T, Mitkowska Z, Wollen EJ, Nygård S, Saugstad OD. New insight into the pathogenesis of retinopathy of prematurity: assessment of whole-genome expression. *Pediatr Res*. 2013 Apr;73(4 Pt 1):476-83. doi: 10.1038/pr.2012.195. Epub 2012 Dec 26. PMID: 23269122.
26. Spekman JA, El Emrani S, Schalijs-Delfos NE, Slaghekke F, van Klink JMM, Lopriore E, Groene SG. Association between fetal growth-restriction and retinopathy of prematurity using a unique identical twin model. *Pediatr Res*. 2023 Nov;94(5):1738-1743. doi: 10.1038/s41390-023-02670-7. Epub 2023 May 31. PMID: 37258717.
27. Husain SM, Sinha AK, Bunce C, Arora P, Lopez W, Mun KS, Reddy MA, Adams GG. Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):67-72. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.038. Epub 2013 Jan 23. Erratum in: *J Pediatr*. 2013 Dec;163(6):1798. PMID: 23351601.
28. Chang E, Josan AS, Purohit R, Patel CK, Xue K. A Network Meta-Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, and Laser for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2022 Dec;129(12):1389-1401. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.06.042. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35842190.

29. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics*. 1999 Sep;104(3):e26. doi: 10.1542/peds.104.3.e26. PMID: 10469809.
30. Berrocal AM, Fan KC, Al-Khersan H, Negron CI, Murray T. Retinopathy of Prematurity: Advances in the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity Using a Single Center Approach. *Am J Ophthalmol*. 2022 Jan;233:189-215. doi: 10.1016/j.ajo.2021.07.016. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34298009; PMCID: PMC8697761.
31. Todd DA, Wright A, Smith J; NICUS Group. Severe retinopathy of prematurity in infants <30 weeks' gestation in New South Wales and the Australian Capital Territory from 1992 to 2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Jul;92(4):F251-4. doi: 10.1136/adc.2006.096479. Epub 2007 Jan 24. PMID: 17251225; PMCID: PMC2675420.
32. Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2019 Jul 18;14(7):e0219934. doi: 10.1371/journal.pone.0219934. PMID: 31318921; PMCID: PMC6638955.
33. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*. 1951 Jul 14;2(2):48-50. PMID: 14874698.
34. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol*. 1952 Sep;35(9):1248-53. doi: 10.1016/0002-9394(52)91140-9. PMID: 12976495.
35. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. 1954 Jul;38(7):397-432. doi: 10.1136/bjo.38.7.397. PMID: 13172417; PMCID: PMC1324374.
36. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Odell G, Driscoll JM Jr, Elliott JH, Payne J, Patz A. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics*. 1977 Nov;60(5):655-68. PMID: 578921.
37. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Mar;84(2):F106-10. doi: 10.1136/fn.84.2.f106. PMID: 11207226; PMCID: PMC1721225.
38. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J Perinatol*. 2004 Mar;24(3):164-8. doi: 10.1038/sj.jp.7211067. PMID: 14999216.
39. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopathy of prematurity and oxygentherapy: A changing relationship. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(1):48-61.

40. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Schibler K, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID 3rd, Piazza AJ, Sánchez PJ, Morris BH, Laroia N, Phelps DL, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Ehrenkranz RA, Watterberg KL, Higgins RD. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1959-69. doi: 10.1056/NEJMoa0911781. Epub 2010 May 16. PMID: 20472937; PMCID: PMC2891970.
41. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group; Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszczak E, Askie L, Battin M, Bowler U, Broadbent R, Cairns P, Davis PG, Deshpande S, Donoghoe M, Doyle L, Fleck BW, Ghadge A, Hague W, Halliday HL, Hewson M, King A, Kirby A, Marlow N, Meyer M, Morley C, Simmer K, Tin W, Wardle SP, Brocklehurst P. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2094-104. doi: 10.1056/NEJMoa1302298. Epub 2013 May 5. PMID: 23642047.
42. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, Solimano A, Roberts RS; Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 22;309(20):2111-20. doi: 10.1001/jama.2013.5555. PMID: 23644995.
43. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2014;105(1):55-63. doi: 10.1159/000356561. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24247112.
44. Mandala VK, Urakurva AK, Gangadhari S, Kotha R Sr. The Effects of Early Enteral and Parental Nutrition on Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Nov 18;15(11):e49029. doi: 10.7759/cureus.49029. PMID: 38116356; PMCID: PMC10728573.
45. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol*. 2001 Sep;21(6):356-62. doi: 10.1038/sj.jp.7210548. PMID: 11593368.
46. Boersma ER, Offringa PJ, Muskiet FA, Chase WM, Simmons IJ. Vitamin E, lipid fractions, and fatty acid composition of colostrum, transitional milk, and mature milk: an international comparative study. *Am J Clin Nutr*. 1991 May;53(5):1197-204. doi: 10.1093/ajcn/53.5.1197. PMID: 2021129.
47. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A; ELGAN Study Investigators. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2013 May

- 29;8(5):e64325. doi: 10.1371/journal.pone.0064325. PMID: 23734194; PMCID: PMC3667175.
48. Sun H, Cheng R, Wang Z. Early vitamin A supplementation improves the outcome of retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Retina*. 2020 Jun;40(6):1176-1184. doi: 10.1097/IAE.0000000000002543. PMID: 30964778; PMCID: PMC7242171.
  49. Ogihara T, Mino M. Vitamin E and preterm infants. *Free Radic Biol Med*. 2022 Feb 20;180:13-32. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.037. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34871765.
  50. Chahin N, Yitayew MS, Richards A, Forsthoffer B, Xu J, Hendricks-Muñoz KD. Ascorbic Acid and the Premature Infant. *Nutrients*. 2022 May 24;14(11):2189. doi: 10.3390/nu14112189. PMID: 35683989; PMCID: PMC9183051.
  51. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, Hellstrom A, Kang JX, Chew EY, Salem N Jr, Serhan CN, Smith LEH. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007 Jul;13(7):868-873. doi: 10.1038/nm1591. Epub 2007 Jun 24. PMID: 17589522; PMCID: PMC4491412.
  52. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellström A; WINROP Consortium. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012 Aug;130(8):992-9. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.243. PMID: 22491391; PMCID: PMC4059056.
  53. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Jun;247(6):831-6. doi: 10.1007/s00417-008-1012-3. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19052770.
  54. Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, Niklasson A, Fellman V, Hellström A, Ley D. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2011 May;69(5 Pt 1):448-53. doi: 10.1203/PDR.0b013e3182115000. PMID: 21263374.
  55. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, Mostert M, Farina D, Gomirato G. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 2006 Jan 1;26(1):23-30. doi: 10.1038/sj.jp.7211420. PMID: 16355104.
  56. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of

- retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2011 Apr;31(4):251-7. doi: 10.1038/jp.2010.152. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21233796.
57. El Emrani S, Jansen EJS, Goeman JJ, Lopriore E, Termote JUM, Schalijs-Delfos NE, van der Meeren LE. Histological Chorioamnionitis and Funisitis as New Risk Factors for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2024 May;41(S 01):e3264-e3273. doi: 10.1055/a-2215-0662. Epub 2023 Nov 21. PMID: 37989252; PMCID: PMC11150066.
  58. Holzapfel LF, Rysavy MA, Bell EF. Red Blood Cell Transfusion Thresholds for Anemia of Prematurity. *Neoreviews*. 2023 Jun 1;24(6):e370-e376. doi: 10.1542/neo.24-6-e370. PMID: 37258497; PMCID: PMC10865726.
  59. Giannantonio C, Papacci P, Cota F, Vento G, Tesfagabir MG, Purcaro V, Lepore D, Molle F, Baldascino A, Romagnoli C. Analysis of risk factors for progression to treatment-requiring ROP in a single neonatal intensive care unit: is the exposure time relevant? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 May;25(5):471-7. doi: 10.3109/14767058.2011.587056. Epub 2012 Feb 3. PMID: 22280305.
  60. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999 Sep;104(3 Pt 1):514-8. doi: 10.1542/peds.104.3.514. PMID: 10469778.
  61. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Feb;17(1):26-9. doi: 10.1016/j.siny.2011.08.007. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21903492; PMCID: PMC3242877.
  62. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Sjodell L, LeRoith D, Senger DR, Smith LE. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 8;98(10):5804-8. doi: 10.1073/pnas.101113998. Epub 2001 May 1. PMID: 11331770; PMCID: PMC33294.
  63. Ryu J. New Aspects on the Treatment of Retinopathy of Prematurity: Currently Available Therapies and Emerging Novel Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 1;23(15):8529. doi: 10.3390/ijms23158529. PMID: 35955664; PMCID: PMC9369302.
  64. Das A, McLamore A, Song W, McGuire PG. Retinal neovascularization is suppressed with a matrix metalloproteinase inhibitor. *Arch Ophthalmol*. 1999 Apr;117(4):498-503. doi: 10.1001/archopht.117.4.498. PMID: 10206578.
  65. Neu J, Afzal A, Pan H, Gallego E, Li N, Li Calzi S, Caballero S, Spoerri PE, Shaw LC, Grant MB. The dipeptide Arg-Gln inhibits retinal neovascularization in the mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jul;47(7):3151-5. doi: 10.1167/iovs.05-1473. PMID: 16799062.

66. Hartman GD, Lambert-Cheatham NA, Kelley MR, Corson TW. Inhibition of APE1/Ref-1 for Neovascular Eye Diseases: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 24;22(19):10279. doi: 10.3390/ijms221910279. PMID: 34638620; PMCID: PMC8508814.
67. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2165-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.026. Epub 2009 Aug 22. PMID: 19700197.
68. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1984 Jul;74(1):127-33. PMID: 6547526.
69. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):991-9. doi: 10.1001/archophth.123.7.991. PMID: 16009843.
70. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, Binenbaum G, Blair M, Peter Campbell J, Capone A Jr, Chen Y, Dai S, Ells A, Fleck BW, Good WV, Elizabeth Hartnett M, Holmstrom G, Kusaka S, Kychenthal A, Lepore D, Lorenz B, Martinez-Castellanos MA, Özdek Ş, Ademola-Popoola D, Reynolds JD, Shah PK, Shapiro M, Stahl A, Toth C, Vinekar A, Visser L, Wallace DK, Wu WC, Zhao P, Zin A. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021 Oct;128(10):e51-e68. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.05.031. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34247850; PMCID: PMC10979521.
71. Cao JH, Wagner BD, Cerda A, McCourt EA, Palestine A, Enzenauer RW, Braverman RS, Wong RK, Tsui I, Gore C, Robbins SL, Puente MA Jr, Kauffman L, Kong L, Morrison DG, Lynch AM. Colorado retinopathy of prematurity model: a multi-institutional validation study. *J AAPOS*. 2016 Jun;20(3):220-5. doi: 10.1016/j.jaapos.2016.01.017. Epub 2016 May 7. PMID: 27166790.
72. Bai YC, Wu R, Chen SZ, Wei SY, Chen HJ, Chen YC, Feng SF, Lu XH. Efficacy of the WINROP algorithm for retinopathy of prematurity screening in Southern China. *Int J Ophthalmol*. 2021 Jan 18;14(1):127-132. doi: 10.18240/ijo.2021.01.18. PMID: 33469494; PMCID: PMC7790663.
73. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E, Yassur Y. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br J Ophthalmol*. 1980 Oct;64(10):758-62. doi: 10.1136/bjo.64.10.758. PMID: 6893553; PMCID: PMC1043811.
74. Axer-Siegel R, Snir M, Cotlear D, Maayan A, Frilling R, Rosenbaltt I, Weinberger D, Kremer I, Sirota L. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2000 Dec;84(12):1383-6. doi: 10.1136/bjo.84.12.1383. PMID: 11090478; PMCID: PMC1723330.

75. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good WV; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology*. 2009 Feb;116(2):332-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.035. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19091409; PMCID: PMC2692212.
76. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, Li J, Liew M, Maier R, Zhu Q, Marlow N. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1551-1559. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31522845.
77. Quinn GE, Darlow BA. Concerns for development after bevacizumab treatment of ROP. *Pediatrics*. 2016 Apr;137(4):e20160057. doi: 10.1542/peds.2016-0057. Epub 2016 Mar 17. PMID: 27244707.
78. Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, Schulzke SM. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 2;3(3):CD011893. doi: 10.1002/14651858.CD011893.pub2. PMID: 29499081; PMCID: PMC6494413.
79. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, Dal Monte M, Fiorini P, Donzelli G, Tinelli F, Araimo G, Cristofori G, la Marca G, Della Bona ML, La Torre A, Fortunato P, Furlanetto S, Osnaghi S, Mosca F. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr*. 2013 Dec;163(6):1570-1577.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.049. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24054431.
80. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1893-902. doi: 10.1056/NEJMoa073679. PMID: 17989382.
81. Hellström A, Nilsson AK, Wackernagel D, Pivodic A, Vanpee M, Sjöbom U, Hellgren G, Hallberg B, Domellöf M, Klevebro S, Hellström W, Andersson M, Lund AM, Löfqvist C, Elfvin A, Sävman K, Hansen-Pupp I, Hård AL, Smith LEH, Ley D. Effect of enteral lipid supplement on severe retinopathy of prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021 Apr 1;175(4):359-367. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5653. PMID: 33523106; PMCID: PMC7851754.
82. Garofoli F, Barillà D, Angelini M, Mazzucchelli I, De Silvestri A, Guagliano R, Decembrino L, Tziella C. Oral vitamin A supplementation for ROP prevention in VLBW preterm infants. *Ital J Pediatr*. 2020 Jun 3;46(1):77. doi: 10.1186/s13052-020-00837-0. PMID: 32493448; PMCID: PMC7268228.



83. Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003665. doi: 10.1002/14651858.CD003665. PMID: 14583988.
84. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 24;10(10):CD001145. doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 11;11:CD001145. doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub5. PMID: 29063594; PMCID: PMC6485440.
85. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 24;10(10):CD001146. doi: 10.1002/14651858.CD001146.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 21;10:CD001146. doi: 10.1002/14651858.CD001146.pub6. PMID: 29063585; PMCID: PMC6485683.
86. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med.* 1998 May 28;338(22):1572-6. doi: 10.1056/NEJM199805283382202. PMID: 960379.
87. Bhatt-Mehta V, Schumacher RE. The effect of ibuprofen and caffeine prophylaxis on retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2021 Oct;25(5):272.e1-272.e3. doi: 10.1016/j.jaapos.2021.04.011. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34563696.
88. Ozsaygili C, Ozdek S, Ozmen MC, Atalay HT, Yeter DY. Preoperative Anatomical Features Associated with Improved Surgical Outcomes For Stage 5 Retinopathy of Prematurity. *Retina.* 2021 Apr 1;41(4):718-725. doi: 10.1097/IAE.0000000000002948. PMID: 32932381.
89. Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol.* 2023 May;65(5):625-631. doi: 10.1111/dmcn.15468. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36408783.
90. Beck KD, Rahman EZ, Ells A, Mireskandari K, Berrocal AM, Harper CA 3rd. SAFER-ROP: Updated Protocol for Anti-VEGF Injections for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2020 Jul 1;51(7):402-406. doi: 10.3928/23258160-20200702-05. PMID: 32706898.
91. Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT, Smith BT. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jan;141(1):167-74. doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.034. PMID: 16386993.
92. Tan Z, Chong C, Darlow B, Dai S. Visual impairment due to retinopathy of prematurity (ROP) in New Zealand: a 22-year review. *Br J Ophthalmol.* 2015

- Jun;99(6):801-6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305913. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25527692.
93. Schmidt B, Davis PG, Asztalos EV, Solimano A, Roberts RS. Association between severe retinopathy of prematurity and nonvisual disabilities at age 5 years. *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):523-5. doi: 10.1001/jama.2013.282153. PMID: 24496539.
  94. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol*. 2016 Nov;36(11):913-920. doi: 10.1038/jp.2016.98. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27416321.
  95. Beken S, Dilli D, Fettah ND, Kabataş EU, Zenciroğlu A, Okumuş N. The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Early Hum Dev*. 2014 Jan;90(1):27-31. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.11.002. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24314586.
  96. Cudjoe GA, Ameley A, Ohemeng-Dapaah J, Bhatt P, Donda K, Dapaah-Siakwan F. National trends in the incidence and management of retinopathy of prematurity in the United States, 2009 -2018. *J Neonatal Perinatal Med*. 2022;15(3):553-557. doi: 10.3233/NPM-210826. PMID: 35491807.
  97. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, Buzas JS. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr*. 2017 Mar 6;171(3):e164396. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4396. Epub 2017 Mar 6. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2017 Mar 1;171(3):306. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0158. PMID: 28068438.
  98. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, Tung B; Cryotherapy For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2020 Apr;127(4S):S84-S96. doi: 10.1016/j.optha.2020.01.034. PMID: 32200831.
  99. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):15-23. doi: 10.1542/peds.2004-1413. PMID: 15995025.
  100. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R, Chandra P, Agarwal R, Paul V. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. *Indian J Pediatr*. 2011 Jul;78(7):812-6. doi: 10.1007/s12098-011-0363-7. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21340729.
  101. Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, Schneider N. Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year

- results of a multicentre field study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Sep;247(9):1251-62. doi: 10.1007/s00417-009-1077-7. Epub 2009 May 22. PMID: 19462177; PMCID: PMC2720584.
102. Zin AA, Moreira ME, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):e410-7. doi: 10.1542/peds.2010-0090. Epub 2010 Jul 26. PMID: 20660549.
  103. Choo MM, Martin FJ, Theam LC, U-Teng C. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Malaysia. *J AAPOS*. 2009 Oct;13(5):446-9. doi: 10.1016/j.jaapos.2009.06.008. PMID: 19840721.
  104. Liu Q, Yin ZQ, Ke N, Chen L, Chen XK, Fang J, Chen XR, Xiao J, Hu K, Zhang X, Xiong Y, Shi H, Li J, Long HJ, Zhang KL, Chen ZY, Pi LH. Incidence of retinopathy of prematurity in southwestern China and analysis of risk factors. *Med Sci Monit*. 2014 Aug 15;20:1442-51. doi: 10.12659/MSM.890688. PMID: 25124335; PMCID: PMC4144944.
  105. Hiraoka M, Watanabe T, Kawakami T, Ito R, Takigawa I, Suzumura H, Tada H, Kubota Y, Hayashi Y, Yoshida M, Kabe K, Nishida A, Kondo M, Takeuchi T, Ueda T, Miyajima T, Muramatsu D, Sakuma I, Toyoguchi M, Shima Y, Takada M, Nakayama R, Hosaka A, Yokoyama T, Hasegawa R, Hoshi J, Soeda A, Toyoda M, Saito T. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants: a Tokyo multicenter study. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004 Oct;108(10):600-5. Japanese. PMID: 15559312.
  106. Celebi AR, Petricli IS, Hekimoglu E, Demirel N, Bas AY. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Med Sci Monit*. 2014 Sep 15;20:1647-53. doi: 10.12659/MSM.892262. PMID: 25220443; PMCID: PMC4172092.
  107. Demir S, Sayin O, Aygün C, Ortak H, Yücel ÖE, Küçüködük S, Beden Ü. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013 Jul-Aug;50(4):229-33. doi: 10.3928/01913913-20130319-03. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23521029.
  108. Alpay A, Uğurbaş SH. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in the West Black Sea region, Turkey. *Turk J Pediatr*. 2012 Mar-Apr;54(2):113-8. PMID: 22734296.
  109. Bas AY, Koc E, Dilmen U; ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol*. 2015 Oct;99(10):1311-4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306286. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25868788.
  110. Akın MŞ, Yiğit Ş. The effects of early nutritional contents in premature infants on the development and severity of retinopathy: A retrospective case-control study. *Trends in Pediatrics* 2023;4(4):238-246. DOI: 10.59213/TP.2023.68442

111. Yucel OE, Eraydin B, Niyaz L, Terzi O. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in premature, extremely low birth weight and extremely low gestational age infants. *BMC Ophthalmol.* 2022 Sep 13;22(1):367. doi: 10.1186/s12886-022-02591-9. PMID: 36096834; PMCID: PMC9469514.
112. Uchida A, Miwa M, Shinoda H, Koto T, Nagai N, Mochimaru H, Tomita Y, Sasaki M, Ikeda K, Tsubota K, Ozawa Y. Association of Maternal Age to Development and Progression of Retinopathy of Prematurity in Infants of Gestational Age under 33 Weeks. *J Ophthalmol.* 2014;2014:187929. doi: 10.1155/2014/187929. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24876945; PMCID: PMC4021680.
113. Wu WC, Ong FS, Kuo JZ, Lai CC, Wang NC, Chen KJ, Hwang YS, Chen TL, Shih CP. Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina.* 2010 Feb;30(2):327-31. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181ba246f. PMID: 20010455; PMCID: PMC2958776.
114. Yuan J, Gu X, Yang J, Lin X, Hu J, Jiang S, Du L, Zhou W, Cao Y, Lee SK, Shan R, Zhang L; Chinese Neonatal Network. Impact of Maternal Diabetes Mellitus on Neonatal Outcomes among Infants <32 Weeks of Gestation in China: A Multicenter Cohort Study. *Am J Perinatol.* 2024 May;41(S 01):e2474-e2484. doi: 10.1055/s-0043-1771501. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37579765.
115. Zayed MA, Uppal A, Hartnett ME. New-onset maternal gestational hypertension and risk of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Oct;51(10):4983-8. doi: 10.1167/iovs.10-5283. Epub 2010 May 12. PMID: 20463319; PMCID: PMC3066596.
116. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2005 Mar;34(2):169-78. PMID: 15827664.
117. Ahn YJ, Hong KE, Yum HR, Lee JH, Kim KS, Youn YA, Park SH. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2017 Jun;31(6):924-930. doi: 10.1038/eye.2017.18. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28234354; PMCID: PMC5518835.
118. Chan RV, Yonekawa Y, Morrison MA, Sun G, Wong RK, Perlman JM, Chiang MF, Lee TC, Hartnett ME, Deangelis MM. Association between assisted reproductive technology and advanced retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol.* 2010 Nov 26;4:1385-90. doi: 10.2147/OPHTH.S15587. PMID: 21179223; PMCID: PMC2999553.
119. Barker L, Bunce C, Husain S, Adams GG. Is artificial reproductive technology a risk factor for retinopathy of prematurity independent of the generation of multiple births? *Eur J Ophthalmol.* 2017 Mar 10;27(2):174-178. doi: 10.5301/ejo.5000832. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27445066.

120. Dos Santos Motta MM, Fortes Filho JB, Coblantz J, Fiorot CA. Multiple pregnancies and its relationship with the development of retinopathy of prematurity (ROP). *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1783-7. doi: 10.2147/OPTH.S25431. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22267912; PMCID: PMC3258087.
121. Zeng Y, Ge G, Lei C, Zhang M. Beyond Fetal Immunity: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Antenatal Corticosteroids and Retinopathy of Prematurity. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 28;13:759742. doi: 10.3389/fphar.2022.759742. PMID: 35153772; PMCID: PMC8832004.
122. Sherief ST, Taye K, Teshome T, Demtse A, Gilbert C. Retinopathy of prematurity among infants admitted to two neonatal intensive care units in Ethiopia. *BMJ Open Ophthalmol.* 2023 Jul;8(1):e001257. doi: 10.1136/bmjophth-2023-001257. PMID: 37487673; PMCID: PMC10373681.
123. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2006 Jun;10(3):253-61. doi: 10.1016/j.jaapos.2006.01.004. PMID: 16814180.
124. Oh SH, Jin HS, Park CH. Risk factors and neonatal outcomes of pulmonary air leak syndrome in extremely preterm infants: A nationwide descriptive cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2023 Aug 25;102(34):e34759. doi: 10.1097/MD.00000000000034759. PMID: 37653823; PMCID: PMC10470716.
125. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Yip S, Cheng E, Chu BC, Yuen CY. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity From 2 Neonatal Intensive Care Units in a Hong Kong Chinese Population. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016 May;5(3):185-91. doi: 10.1097/APO.0000000000000167. PMID: 27183289.
126. Çetinkaya M, Atasay B, Perk Y. Turkish Neonatal Society guideline on the transfusion principles in newborns. *Turk Pediatri Ars.* 2018 Dec 25;53(Suppl 1):S101-S108. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01810. PMID: 31236023; PMCID: PMC6568302.
127. Shafique MA, Haseeb A, Uddin MMN, Asghar B, Chaudhry ER, Raqib MA, Ali SMS, Mustafa MS. Effectiveness of Propranolol in Preventing Severe Retinopathy of Prematurity: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol.* 2024 Mar;259:141-150. doi: 10.1016/j.ajo.2023.11.012. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37979602.
128. Ford A, Beauchene M, Stanford AH, Klein JM, Dagle JM, Rios DR, Larson SA, McNamara PJ, Giesinger RE. Exposure to persistent hemodynamically significant patent ductus arteriosus is associated with retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2024 Jun;28(3):103923. doi: 10.1016/j.jaapos.2024.103923. Epub 2024 Apr 29. PMID: 38692561.

129. Watts P, Adams GG, Thomas RM, Bunce C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2000 Jun;84(6):596-9. doi: 10.1136/bjo.84.6.596. PMID: 10837383; PMCID: PMC1723496.
130. Waheeb S, Alshehri K. Incidence of retinopathy of prematurity at two tertiary centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Saudi J Ophthalmol.* 2016 Apr-Jun;30(2):109-12. doi: 10.1016/j.sjopt.2016.02.006. Epub 2016 Mar 8. PMID: 27330386; PMCID: PMC4908068.
131. Lin YW, Chen SN, Muo CH, Sung FC, Lin MH. Risk of Retinopathy of Prematurity in Preterm Births with Respiratory Distress Syndrome: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Int J Gen Med.* 2022 Feb 25;15:2149-2162. doi: 10.2147/IJGM.S344056. PMID: 35241930; PMCID: PMC8887609.
132. Podraza W, Michalczyk B, Jezierska K, Domek H, Kordek A, Łoniewska B, Modrzejewska M, Kot J. Correlation of Retinopathy of Prematurity with Bronchopulmonary Dysplasia. *Open Med (Wars).* 2018 Mar 21;13:67-73. doi: 10.1515/med-2018-0012. PMID: 29607416; PMCID: PMC5874512.
133. Fundora JB, Binenbaum G, Tomlinson L, Yu Y, Ying GS, Maheshwari A, Donohue P. Association of Surgical Necrotizing Enterocolitis and Its Timing with Retinopathy of Prematurity. *Am J Perinatol.* 2023 Aug;40(11):1178-1184. doi: 10.1055/s-0041-1733785. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34344041; PMCID: PMC8939240.
134. Riddick R, Meilstrup A, Ansari MAY, Ware J, Zepponi D, Smith A, Sawaya D, Mungan N, Garg PM. Clinical and Growth Correlates of Retinopathy of Prematurity in Preterm infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis and intestinal Perforation. *Res Sq [Preprint].* 2023 Jun 6:rs.3.rs-3022247. doi: 10.21203/rs.3.rs-3022247/v1. Update in: *Am J Perinatol.* 2024 Apr 26. doi: 10.1055/a-2297-8644. PMID: 37333258; PMCID: PMC10274966.
135. Garg PM, Riddick RA, Ansari MAY, Meilstrup AC, Zepponi D, Smith A, Mungan N, Shenberger J, Hillegass WB, Garg PP. Clinical and Growth Correlates of Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis and Intestinal Perforation. *Am J Perinatol.* 2024 Apr 26. doi: 10.1055/a-2297-8644. Epub ahead of print. PMID: 38565196.
136. Glaser K, Härtel C, Klingenberg C, Herting E, Fortmann MI, Speer CP, Stensvold HJ, Huncikova Z, Rønnestad AE, Nentwich MM, Stahl A, Dammann O, Göpel W; German Neonatal Network, the Norwegian Neonatal Network Investigators, and the Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation section of the European Society for Paediatric Research. Neonatal Sepsis Episodes and Retinopathy of Prematurity in Very Preterm Infants. *JAMA Netw Open.* 2024 Jul 1;7(7):e2423933. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.23933. PMID: 39052290; PMCID: PMC11273231.
137. Loeliger MM, Mackintosh A, De Matteo R, Harding R, Rees SM. Erythropoietin protects the developing retina in an ovine model of endotoxin-induced retinal

- injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Apr 22;52(5):2656-61. doi: 10.1167/iovs.10-6455. PMID: 21245409.
138. Tremblay S, Miloudi K, Chaychi S, Favret S, Binet F, Polosa A, Lachapelle P, Chemtob S, Sapieha P. Systemic inflammation perturbs developmental retinal angiogenesis and neuroretinal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Dec 17;54(13):8125-39. doi: 10.1167/iovs.13-12496. PMID: 24204040.
139. Hong HK, Lee HJ, Ko JH, Park JH, Park JY, Choi CW, Yoon CH, Ahn SJ, Park KH, Woo SJ, Oh JY. Neonatal systemic inflammation in rats alters retinal vessel development and simulates pathologic features of retinopathy of prematurity. *J Neuroinflammation.* 2014 May 15;11:87. doi: 10.1186/1742-2094-11-87. PMID: 24886524; PMCID: PMC4030274.
140. Bonafiglia E, Gusson E, Longo R, Ficial B, Tisato MG, Rossignoli S, Caltran G, Pedrotti E, Beghini R, Marchini G. Early and late onset sepsis and retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants. *Sci Rep.* 2022 Jul 8;12(1):11675. doi: 10.1038/s41598-022-15804-4. PMID: 35803970; PMCID: PMC9270376.
141. Huncikova Z, Vatne A, Stensvold HJ, Lang AM, Støen R, Brigtsen AK, Salvesen B, Øymar KAA, Rønnestad A, Klingenberg C; Norwegian Neonatal Network. Late-onset sepsis in very preterm infants in Norway in 2009-2018: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023 Sep;108(5):478-484. doi: 10.1136/archdischild-2022-324977. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36732047; PMCID: PMC1044.

## 8. EKLER

### Ek-1. Etik Kurul Formu

Rumelifeneri Yolu Sarıyer 34450 İstanbul T: 0212 338 10 00 F: 0212 338 12 05 www.ku.edu.tr



**KOÇ  
ÜNİVERSİTESİ**

#### ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi:	12.04.2023
Karar No:	2023.130.IRB1.042
Sorumlu Araştırmacı:	Tuğba Gürsoy
Araştırma Başlığı:	34 gestasyon haftasından önce doğan prematürlerde gelişen tedavi gerektiren prematüre retinopatisinde risk faktörlerinin incelenmesi
Başlangıç tarihi:	12.04.2023
Etik Kurul izninin süresi:	1 yıl (Uzatma hakkı mevcut olarak)

Koç Üniversitesi Etik Kurulu'na değerlendirilmek üzere başvuruda bulunduğunuz yukarıda künyesi yazılı projenizin başvuru dosyası ve ilgili belgeleri, "Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteryası" tarafından değerlendirilmiş ve Üniversite Akademik Kurulu'nun 05.04.2012 tarih ve 04 Nolu kararıyla birinci düzey inceleme yapılmasına karar verilmiştir. Yapılan inceleme sonucunda etik ve bilimsel açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesi uygun bulunmuştur.

#### **Notlar:**

- Araştırma başlangıç tarihinin 6 aydan daha fazla gecikmesi durumunda Etik Kurul'a başvurularak tarihlerin değiştirilmesi gereklidir.
- Etik Kurul incelemesi ve onayı olmadan bu araştırmada kullanılan prosedürler, formlar ya da protokollerde herhangi bir değişiklik yapılamaz.
- Etik bakımdan sorun çıkması ya da şüpheli bir olay/beklenmeyen etki görülmesi durumunda derhal etik kurul bilgilendirilmelidir.
- Araştırmanın gerçekleştirileceği birimlerin yöneticilerinden de ayrıca izin alınması gerekli olabilir.

Saygılarımla,

Hakan S. Orer  
Başkan



## Ek-2. Olgu Rapor Formu

<b>34 Gestasyon Haftasından Önce Doğan Prematürelde Gelişen Tedavi Gerektiren Prematüre Retinopatisinde Risk Faktörlerinin İncelenmesi</b>		
Ad-Soyad		
Protokol numarası		
Doğum / Yatış tarihi		
Cinsiyet		
Doğum haftası		
Doğum şekli		
Anne yaşı		
Spontan / IVF gebelik		
<b>Maternal Sorunlar</b>		
Çoğul gebelik varlığı		
Antenatal steroid öyküsü		
Gestasyonel diyabetes mellitus		
Hipertansiyon		
Koryoamniyonit		
Erken membran rüptürü		
<b>Neonatal Sorunlar</b>		
Canlandırma ihtiyacı	Postnatal steroid tedavisi	
Apgar skoru (1. dakika)	Yatış süresi	
Apgar skoru (5. dakika)	Propranolol kullanımı	
Erken sepsis	Propranolol başlanma günü	
Geç sepsis	Propranolol alımı günlük dozu	
Patent Duktus Arteriozus	Propranolol alımı toplam dozu	
Patent Duktus Arteriozus (Medikal tedavi gereksinimi)	Propranolol toplam alım süresi	
Patent Duktus Arteriozus (Duktus ligasyonu gereksinimi)	Propranolola bağlı hipoglisemi	
Apne	Propranolola bağlı hipotansiyon	
Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gereksinimi	Prematüre retinopatisi varlığı	
Pnömotoraks	Prematüre retinopatisi evresi	
Hipotansiyon	Prematüre retinopatisi tanı günü	
İnotrop tedavi gereksinimi	Prematüre retinopatisi tanı düzeltilmiş yaş	
Respiratuar distress sendromu	Prematüre retinopatisi tedavi gereksinimi	
Sürfaktan ihtiyacı	Prematüre retinopatisi tedavi günü	
Bronkopulmoner displazi	Prematüre retinopatisi tedavi düzeltilmiş yaş	
Entübasyon süresi		
Non-invaziv ventilasyon süresi		
Oksijen desteği süresi		
Maksimum FiO2 ihtiyacı		
İntraventricüler kanama		
Periventricüler lökomalazi		
Nekrotizan enterokolit		
Nekrotizan enterokolit (Cerrahi gereksinimi)		

### Ek-3. Tez Çalışması Orijinallik Raporu

#### OTUZ DÖRT GESTASYON HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN PREMATÜRELERDE GELİŞEN TEDAVİ GEREKTİREN PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE RİSK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

##### ORJİNALLİK RAPORU

<b>%9</b>	<b>%8</b>	<b>%5</b>	<b>%3</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

##### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>www.todnet.org</b> İnternet Kaynağı	<b>%2</b>
<b>2</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>3</b>	<b>www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>5</b>	<b>nek.istanbul.edu.tr:4444</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to New College of the Humanities</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>utsakcongress.com</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<b>... .... "Prematüre Retinopatisi Etyopatogenezinde Serum Eritropoetin, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 ve Vasküler</b>	<b>&lt;%1</b>

## Ek-4. Dijital Makbuz



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Mustafa Törehan Aslan  
Ödev başlığı: Quick Submit  
Gönderi Başlığı: OTUZ DÖRT GESTASYON HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN PREM...  
Dosya adı: tez\_referans\_no\_10497850.docx  
Dosya boyutu: 1.13M  
Sayfa sayısı: 67  
Kellme sayısı: 15,012  
Karakter sayısı: 101,850  
Gönderim Tarihi: 29-Kas-2024 11:28ÖÖ (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2535212386



## 9. ÖZGEÇMİŞ