

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİNİN  
BESLENME İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Mustafa Şenol AKIN**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Şule YİĞİT**

**ANKARA**  
**2018**

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİNİN  
BESLENME İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Mustafa Şenol AKIN**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Şule YİĞİT**

**ANKARA**  
**2018**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, bana her zaman anlayış ile yaklaşan, klinik çalışmalarda ve akademik anlamda her zaman örnek aldığım, sevgili tez hocam Prof. Dr. Şule Yiğit'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Her fırsatta bilgisini, deneyimlerini bizlerle paylaşan, benim için örnek bir bilim insanı olan, her konuda derin bilgilere sahip ve her vizitine katılmaktan keyif aldığım sevgili hocam Prof. Dr. Murat Yurdakök'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Yenidoğan Ünitesinde geçirdiğim süre boyunca ve tez çalışma aşamamda yardımlarını eksik etmeyen sevgili Yrd. Doç. Dr. H. Tolga Çelik'e, yan dal asistanı Dr. Melek Büyükeren ve Dr. Gözdem Kaykı'ya, diğer tez asistanı arkadaşım Dr. Seçil Babutçuoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde geçirdiğim süre boyunca bundan sonraki hekimlik hayatımda bana yol gösterici olan gerek teorik gerek pratik bilgilerini bana aktaran tüm hocalarıma ve çalıştığım tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak hayatımın her aşamasında yanımda olan, her zaman benim fikirlerime saygı duyan ve destekleyen, çalışma hayatımın yorucu günlerinde ve tez yazım aşamasında bana sabır gösteren sevgili eşime, bu dönemde yeterince ilgilenemediğim canım kızıma ve doğumunu beklediğimiz kızıma teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Şenol Akın

Ankara, 2018

## ÖZET

**Akın, M.Ş. Prematüre Retinopatisinin Beslenme ile İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi, Ankara, 2018.** Bu çalışmada, prematüre retinopatisi (ROP) için risk faktörlerinin tanımlanması ve ROP ile beslenme arasında ilişkilinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu çalışma tek merkezli, retrospektif ve olgu-kontrol çalışması olarak planlandı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesinde 2000-2016 tarihleri arasında 30. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebekler dahil edildi. Bebekler ROP olmayan (kontrol grubu), erken evre ROP ve geç evre ROP olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm bebeklerin ilk 28 günde aldıkları kalori, kullanılan ilaçlar, yapılan işlemler, beslenme özellikleri, günlük kilo almaları gibi ROP gelişimini etkileyebilecek verileri karşılaştırıldı. Çalışmamıza dahil edilen 108 bebeğin 32'sinde (%29,5) herhangi bir evrede ROP saptandı. Bunların 12'si (%11,1) evre 1-2 ROP olup, 20'si (%18,5) ileri evre yani evre 3-4 ROP idi. Çalışmamızdaki bebeklerin annelerinde preeklampsi (n=19) ve gestasyonel diyabet (n=12) en sık görülen maternal hastalıklar iken, guatr (n=11), trombofili (n=10), enfeksiyon (n=8), HELLP sendromu (n=6) ve malignite (n=1) saptanan diğer hastalıklardı. Patent duktus arteriozus (n=44), respiratuar distres sendromu (n=63), bronkopulmoner displazi (n=47) görülme oranları ileri evre ROP'lu bebeklerde daha sıktı. İlk enteral beslenme günü, tam enteral beslenme günü ve total parenteral beslenme süresi Evre 3-4 ROP'u olan bebeklerde diğer bebeklere göre daha uzundu. Ayrıca enteral anne sütü ile beslenme miktarı, oral protein, oral lipit alımı, toplam lipit, toplam kalori miktarı Evre 3-4 ROP olanlarda diğer gruplara kıyasla daha düşüktü. Yirmi sekizinci gün kilosu ileri evre ROP olanlarda daha düşük iken, hastanede kalış süresi ileri evre ROP'u olanlarda daha yüksekti. Sonuçlarımıza göre ileri evre ROP, beslenme ile ilişkili görünmektedir. İleri evre ROP hastalarının daha düşük kalori aldıkları, hastanede daha uzun süre kaldıkları, günlük kilo alım hızının daha düşük olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Prematüre retinopatisi; total parenteral beslenme; kilo alımı

## ABSTRACT

**Akın, M.Ş., Association of Prematurity Retinopathy with Nutrition, Hacettepe University Medical School, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2018.** The aim of this study was to determine the risk factors for retinopathy of prematurity (ROP) and to explore the association between ROP and feeding. This study was designed as a single-center, retrospective, and case-control trial. Premature infants, who were included in this study, were born before the 30<sup>th</sup> gestational age between the years 2000 and 2016 in Hacettepe University Hospital. The infants were divided into three groups as the control (without ROP), mild ROP and severe ROP groups. Possible risk factors for ROP such as calorie intakes within the first 28 days, drugs used, all medical administrations, daily weight gain, feeding characteristics were compared between the groups. ROP was found in 32 (29.5%) of 108 infants included in this study. Twelve of them (11.1%) had level 1-2 of ROP and 20 (18.5%) had advanced level of ROP (stage 3-4). While preeclampsia (n=19) and gestational diabetes (n=12) were the most common maternal diseases, goiter (n=11), thrombophilia (n=10), infection (n=8), HELLP syndrome (n=6) and other malignant diseases (n=1) were less common clinical situations in mothers of infants. Patent ductus arteriosus (n=44), RDS (n=63), bronchopulmonary dysplasia (n=47) rates were higher in infants with advanced levels of ROP. The first enteral feeding day, full enteral feeding day and total parenteral nutrition duration were significantly higher in infants with level 3-4 ROP than the others. In addition, oral protein, oral lipid uptake, total lipid, total calorie intakes were significantly lower in level 3-4 ROP group compared to the other groups. The 28<sup>th</sup>-day weight was lower in patients with advanced level of ROP, while the duration of discharge was higher in patients with advanced level of ROP. According to our results, advanced levels of ROP seem to be associated with feeding. Infants with level 3-4 ROP seem to intake lower calorie stay in hospital for longer periods, and daily weight gain seems to be lower.

**Key words:** Retinopathy of prematurity; total parenteral nutrition; weight gain

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanımı ve Tarihçesi .....	3
2.2. Epidemiyoloji .....	3
2.3. Etiyopatogenez .....	5
2.4. Risk Faktörleri .....	8
2.4.1. Oksijen .....	8
2.4.2. Gebelik Yaşı ve Doğum ağırlığı .....	10
2.4.3. IGF-1.....	11
2.4.4. Beslenme .....	12
2.4.5. Postnatal kilo alımı.....	13
2.4.6. Hiperglisemi, İnsülin .....	13
2.4.7. Diğer risk faktörleri .....	14
2.5. Sınıflandırma ve Tarama.....	15
2.6. Tedavi .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Çalışma Dizaynı.....	19
3.2. Dahil Edilme Kriterleri.....	19
3.3. Dışlanma Kriterleri.....	19
3.4. Veri Toplama .....	19
3.5. İstatistiksel Analiz .....	21
4. BULGULAR .....	22
4.1. Bebeklerin Cinsiyeti, Doğum Haftası ve Ağırlığı Dağılımı .....	22

4.2. Maternal ve Bebeklere Ait Klinik Veriler .....	23
4.3. ROP Sıklığı ve Grupların Klinik Verilerinin Karşılaştırılması .....	25
4.4. Grupların Beslenme Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	30
4.5. Receiver Operating Characteristics (ROC) Eğri Analizleri .....	33
5. TARTIŞMA.....	35
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR .....	44
EKLER.....	55
EK-1. Örnek Hasta Formu .....	55

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BOOST-II</b>	: Benefits of oxygen saturation targeting trial-II
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner Displazi
<b>COT</b>	: Canadian Oxygen Trial
<b>CPAP</b>	: Continous Positive Airway Pressure
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>EMR</b>	: Erken Membran Rüptürü
<b>EPO</b>	: Eritropoetin
<b>HFO</b>	: High-Frequency Oscillation
<b>ICROP</b>	: International Classification of Retinopathy of Prematurity
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>İVK</b>	: İntraventriküler Kanama
<b>NEK</b>	: Nekrotizan Enterekolit
<b>NeOProM</b>	: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis
<b>MV</b>	: Mekanik Ventilasyon
<b>PDA</b>	: Patent Duktus Arteriozus
<b>RDS</b>	: Respiratuar Distres Sendromu
<b>ROP</b>	: Prematüre Retinopatisi
<b>TPN</b>	: Total Parenteral Nutrisyon
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>WINROP</b>	: Weight, Insulin-like growth factor (IGF), Neonatal ROP
<b>SUPPORT</b>	: Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

<b>Şekil 2.1.</b> Prematüre retinopatisi evreleri .....	6
<b>Şekil 2.2.</b> Prematüre retinopatisi oluşum mekanizması ve fazları .....	8
<b>Şekil 2.3.</b> Optik diskten uzaklığına göre ROP zonları .....	15
<b>Şekil 2.4.</b> ROP Evrelemesi .....	16
<b>Şekil 4.1.</b> Bebeklerin cinsiyet dağılımı.....	22
<b>Şekil 4.2.</b> Bebeklerin doğum ağırlığı/gebelik yaşı dağılımı.....	22
<b>Şekil 4.3.</b> Gruplarının total protein, lipit ve toplam kalori (kcal/kg/gün) değerlerinin karşılaştırılması.....	32
<b>Şekil 4.4.</b> Günlük kilo alım hızı ve 28. gündeki kilolara ait verilerin karşılaştırılması. 32	
<b>Şekil 4.5.</b> Günlük kilo alım hızı ve toplam kalori (kcal/kg/gün) ile ROP gelişimi arasındaki ilişki .....	33
<b>Şekil 4.6.</b> Günlük kilo alım hızı ve total kalori(kcal/kg/gün) ile ciddi ROP gelişimi arasındaki ilişki .....	34
<b>Şekil 5.1.</b> Gebelik yaşına göre ROP insidansı .....	36

## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
<b>Tablo 2.1.</b> Ülkelere göre ROP insidansı.....	4
<b>Tablo 2.2.</b> Türkiye’de ROP insidansı.....	4
<b>Tablo 2.3.</b> Doğum ağırlığına göre ROP gelişen bebek sayısı .....	5
<b>Tablo 3.1.</b> Kalori hesaplama miktarları .....	20
<b>Tablo 4.1.</b> Maternal klinik veriler .....	23
<b>Tablo 4.2.</b> Bebeklere ait klinik veriler .....	24
<b>Tablo 4.3.</b> Yıllara göre ROP dağılımı .....	25
<b>Tablo 4.4.</b> Gruplar arası maternal özelliklerin karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 4.5.</b> Gruplar arası bebeklerin özelliklerinin karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 4.6.</b> Grupların aldıkları tedavilerin karşılaştırması .....	28
<b>Tablo 4.7.</b> Grupların beslenme özelliklerinin karşılaştırılması.....	30

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Otuz yedinci gebelik haftasını tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak adlandırılır (1). Prematüre bebeklerin gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça mortalite ve morbidite riskinde artış görülür. Son yıllarda modern tıptaki ve yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak prematüre bebeklerin yaşama şansı artmıştır (1). Bununla birlikte, görme bozukluğuna ve körlüğe neden olabilen prematüre retinopatisi (ROP) gibi sorunlar daha sık görülür hale gelmiştir. ROP, vaskülarizasyonu tamamlanmamış immatür retinada vasküler ve avasküler bileşkede gelişen anormal vasküler çoğalma olarak tanımlanır (2). ROP özellikle 27. gebelik haftasının altında doğan prematürelere görülmektedir (2). Gelişmiş ülkelerde 27 haftanın altındaki prematürelere %10-35 arasında değişen sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (3). Ülkemizde TR-ROP Çalışma Grubu'nun 69 neonatal yoğun bakımda 6115 bebekte yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada evresine bakılmaksızın ROP sıklığı %27, ciddi ROP sıklığı ise %6,7 bulunmuştur (4). Sonuç olarak, ROP özellikle gelişmiş ülkelerde çocukluk döneminde körlüğün en önemli nedeni olarak bilinmektedir ve üzerinde durulması gereken bir konudur.

Prematüre retinopatisinin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da birtakım mekanizmalar ileri sürülmüş ve birçok risk faktörleri tanımlanmıştır (5-10). ROP gelişimi için risk faktörleri detaylı bir şekilde çalışılmış gebelik yaşı, düşük doğum ağırlığı, hipoksi, oksijen tedavisi, hiperkapni, asfiksi, hipotermi, asidoz, mekanik ventilatör (bir haftadan uzun süren), bronkopulmoner displazi (BPD), intrakraniyal kanama, transfüzyon, hiperglisemi, eritropoetin (EPO) kullanımı, çoğul gebelik gibi birçok risk faktörleri tanımlanmıştır (8-10). Bununla birlikte, özellikle son yıllarda, beslenme ve ROP gelişimi arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Malnutrisyon ve beslemeye geç başlama diğer risk faktörleri arasında incelenmiştir (11-13). Kalorisi düşük olarak beslenen veya beslenmeye doğum sonrasında geç başlanan prematürelere büyüme faktörlerinin sentezinin azalması, özellikle insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) azalması nedeni ile vaskülarizasyonun sekteye uğradığı saptanmıştır. ROP gelişenler bebekler kendi içinde gruplandırıldığında da düşük

kalori ile beslenmiş olanların ROP evreleri daha ileri saptanmıştır (11). ROP erken aşamada saptanır ve tedavi edilirse sonuçlar genelde yüz güldürücüdür. İleri aşamadaki ROP'lar genellikle körlükle sonuçlanır. Bu nedenle erken tanı konması, altta yatan risk faktörlerinin tanımlanması, eliminasyonu ve uygun tedavi ROP'a bağlı görme kayıplarının önlenmesi için çok önemlidir (5). İlk 28 günde beslenmesi iyi olan ve agresif beslenme yapılan bebeklerde ROP'un görülme sıklığının veya şiddetinin daha az olduğu hipotezinden yola çıkarak, bu çalışmada ROP için risk faktörlerinin tanımlanması ve ROP ile beslenme arasında ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanımı ve Tarihçesi

Prematüre retinopatisi (ROP) dünya üzerinde özellikle gelişmiş ülkelerde çocukluk döneminde körlüğün en önemli nedeni olarak bilinmektedir. Tıp alanında gerek teknolojinin gelişmesi gerekse yeni tedavi yöntemlerinin ortaya çıkması ile artık çok erken haftalarda doğan bebekler yaşatılabilmektedir. 1940'lı yıllarda prematüre bebekler oksijen desteği ile yaşatılabiliyordu; fakat sonrasında bazılarının kör oldukları anlaşılmaya başlandı. Prematüre bebeklerin retinopatisi ilk olarak Terry tarafından 1942 yılında tanımlandı (14). ROP'un prematüre bebeklerin vaskülarizasyonu tamamlanmamış immatür retinalarında vasküler ve avasküler bileşkede gelişen anormal damarsal çoğalma sonucu ortaya çıkan dekolman ve körlükle sonuçlanan bir hastalık olduğu anlaşıldı. Uzun yıllar oksijen ROP'un tek riski olarak bilindi ve bazı çalışmalarda retinopatiyi önlemek için oksijen verilmesinde kısıtlamalara gidilmesi sonucunda ölüm oranlarında artış olunca kısıtlamak yerine optimal oksijen desteğinin saptanması için çalışmalar yürütüldü. Gelişmiş ülkelerde optimal oksijenizasyon ile yakın takip edilen prematüre bebeklerde de ROP ortaya çıkması üzerine oksijen dışında başka risk faktörlerinin de retinopati patogenezinde rol aldığı anlaşıldı. Hiperoksi/hipoksi, hiperkarbi/hipokarbi, beslenme, doğum ağırlığı, prenatal-postnatal inflamasyon ROP patogenezinde rol almaktadır.

### 2.2. Epidemiyoloji

ROP görülme sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre değişmektedir. Tüm dünyada 37 haftadan daha küçük doğan bebeklerde (prematüre) %10 sıklığında görüldüğü düşünülmektedir (15). Gelişmiş ülkelerde özellikle 28. gebelik haftasının altında doğan prematüreler de görülmekteyken, gelişmekte olan ülkelerde 34. gebelik haftasına kadar ROP görülebilmektedir. Ülkelere göre ROP insidansları ve şiddeti değişiklik gösterebilmektedir ve **Tablo 2.1'**de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1. Ülkelere göre ROP insidansı (16-20)**

Ülke	Herhangi bir evredeki ROP (%)	Ciddi ROP (%)
İsveç (2009) (<27 hafta)	73	35
Norveç (2005) (<28 hafta)	33	
Belçika (2004) (<27 hafta)		26
Avustralya ve Yeni Zelanda (<29 hafta)	10	
Finlandiya (<1000 gr)		5-10

- Veriler (%) olarak verilmiştir.

Gelişmiş ülkelerde 28 haftadan daha küçük doğan bebeklerde insidans ortalama %10-35 arasında değişmektedir. Türkiye’de 15,745 bebekle yapılan bir çalışmada 32 haftadan daha küçük doğan bebeklerde ciddi ROP insidansı %6,5 olarak saptanmıştır (**Tablo 2.2**) (21).

**Tablo 2.2. Türkiye’de ROP insidansı**

Gebelik Haftası	Tarama	ROP +	İleri evre ROP	Lazer Fotokoagülasyon	Vitroretinal cerrahi
≤28	3737	1975 (52,8)	565 (15,1)	574 (15,3)	23
29-32	8066	2228 (27,6)	207 (2,6)	188 (2,3)	5
<b>Alt toplam (≤32)</b>	11803	4203 (35,6)	772 (6,5)	762 (6,5)	28
>32	3942	526 (13,3)	18 (0,4)	20 (0,5)	-
<b>Toplam</b>	15745	4729 (30,0)	790 (5,0)	782 (5,0)	28

- Veriler n, (%) olarak verilmiştir.
- İleri evre ROP için evre 3 ve üzeri dikkate alınmıştır.

Doğum ağırlığına göre ROP gelişen ve ileri evre ROP gelişen bebek sayısı **Tablo 2.3**’te özetlenmiştir (21).

**Tablo 2.3. Doğum ağırlığına göre ROP gelişen bebek sayısı**

Doğum Ağırlığı (gram)	Tarama	ROP +	İleri evre ROP	Lazer Fotokoagülasyon	Vitroretinal cerrahi
≤1000	2694	1506 (55,9)	503 (18,7)	522 (19,4)	23
1001-1250	3043	1343 (44,1)	163 (5,4)	151 (4,9)	3
1251-1500	3405	997 (29,3)	83 (2,4)	68 (2)	2
Alt toplam (≤1500)	9142	3846 (42)	749 (8,2)	741 (8,1)	28
1501-2000	5600	812 (14,5)	37 (0,6)	38 (0,67)	-
≥2001	1003	71 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	-
<b>Toplam</b>	15745	4729 (30)	790 (5)	782 (5)	28

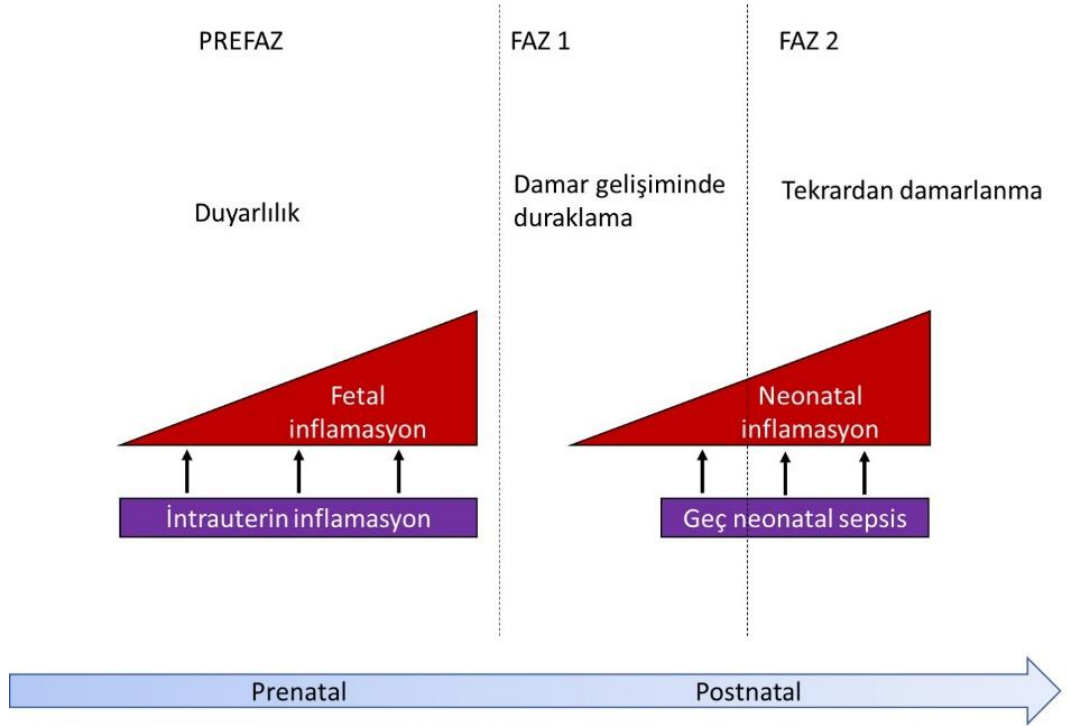
- Veriler n, (%) olarak verilmiştir.
- İleri evre ROP için evre 3 ve üzeri dikkate alınmıştır.

### 2.3. Etiyopatogenez

Retina, gebeliğin 16. haftasına kadar avasküldür ve hyaloid arterden difüzyon ile beslenir. İntrauterin dönemde retinal damarlanma gebeliğin 16-18. haftasında başlar. Retinal damarlar optik diskten periferde doğru gelişir ve nazal tarafta yaklaşık 36. haftada, temporal tarafta 40. haftada tamamlanır. Bu nedenle prematürelde retinanın vaskülarizasyonu tam değildir ve doğum haftasına göre değişir. Vaskülarizasyonun tamamlanması postmenstrüel 48-52. haftaya kadar gecikebilir (22).

Prematüre retinopatisinin patogenezi halen net olarak aydınlatılamamakla birlikte doğumdan sonra iki farklı aşamada olduğu düşünülmektedir. 1952'de Patz ve arkadaşları çok yüksek konsantrasyonlarda oksijen kullanımının prematüre retinopatisine neden olduğunu gösterdi (23). Daha sonra Ashton oksijenin etkilerinin görüldüğü faz 1'e ek olarak hipoksi aracılı vazoproliferasyonun görüldüğü faz 2'yi

gösterdi(24) Son zamanlarda intrauterin inflamasyonun neden olduğu üçüncü bir aşamadan da söz edilmektedir. Plasental enfeksiyon ve inflamasyon gibi doğum öncesi faktörler fetal retinayı retinopatiye yatkın hale getirebilir ve hastalığın bir prefazını oluşturabilir. ROP oluşumunda fazlar **Şekil 2.1**'de gösterilmiştir.



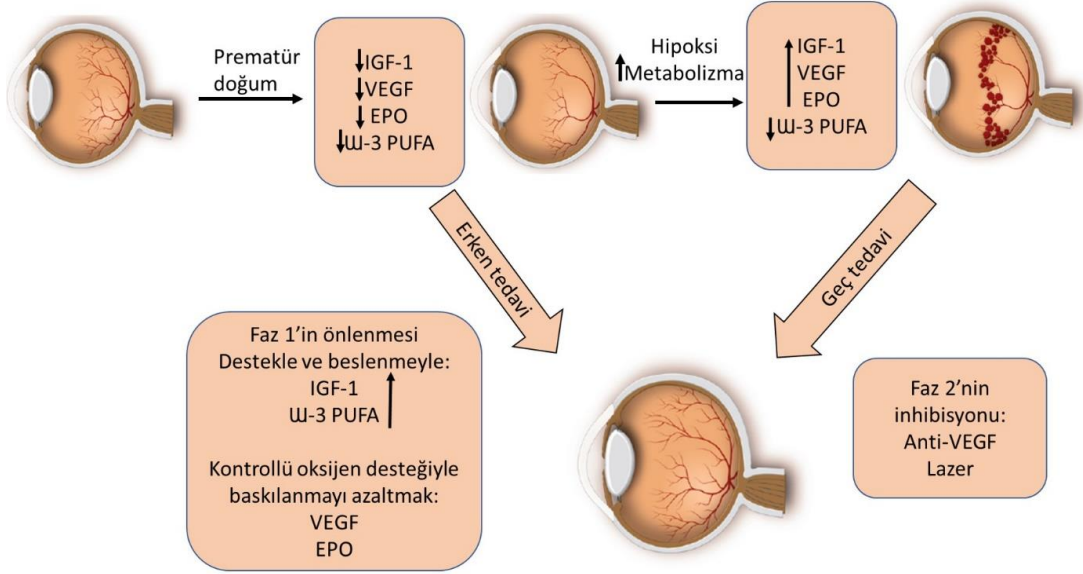
**Şekil 2.1. Prematüre retinopatisi evreleri (2)**

Birçok çalışmada hiperoksi faz 1'deki vasküler büyümenin durmasında en önemli etken olarak saptanmıştır. İntrauterin dönemde hamileliğin 2. döneminde fetal parsiyel oksijen basıncı 40-50 mmHg'den daha düşük iken prematüre doğan bir bebeğin oda havası ile karşılaşması bile hiperoksiye neden olabilir. Ek olarak, solunum sorunu olan prematürelere oksijenle müdahale edilmesi ile hiperoksi daha da arttırılmaktadır. Hiperoksi, oksijenle kontrol edilen anjiyogenik büyüme faktörlerinin, özellikle EPO ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) baskılanmasına neden olur. EPO ve VEGF'nin azalması yeni retinal damarların oluşumunun engellenmesinin yanında mevcut retinal damarların da kaybına neden olur. Gebeliğin üçüncü trimesterinin tamamlanmasından önce doğan bebeklerde bu dönemde



büyümede önemli rol oynayan faktörlerin eksikliği nedeniyle retinal vaskülarizasyon geri kalır. En önemli büyüme faktörü IGF-1'dir. IGF-1, beyin ve kan damarları da dahil olmak üzere birçok dokunun normal büyümesi ve gelişimi için çok önemlidir. Bunların yanında anne tarafından sağlanan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin kaybı da ROP patogenezinde rol oynamaktadır (25, 26). Bu yeni damarlar retinayı kötü bir şekilde besler ve yer yer sızıntılara neden olarak fibröz doku oluşmasına ve retina dekolmanı gelişmesinde rol oynarlar.

Faz 1'de hiperoksi ile vaskülarizasyonun azalmasının ardından faz 2'de metabolik hızın artması ve retinanın büyümeye devam etmesine rağmen vaskülarizasyonunun yetersiz olması hipoksiye neden olur. Hipoksi sonucundan EPO, VEGF artar ve retinada anormal vaskülarizasyon başlar. Faz 1 ile faz 2 arasındaki geçiş bebeğin doğum sonrasındaki yaşından ziyade postmenstrüel yaşına bağlı görünmektedir. 1251 gr'dan daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada doğumdaki gebelik haftasından bağımsız olarak hastalık postmenstrüel 30. haftada başlarken, 36-38. haftada zirve yaptığı saptanmıştır (27). Başka bir çalışmada ise 22-26 hafta 6 gün gebelik haftasında doğanların doğum sonrası yaşla ilişkisi postmenstrüel yaştan daha iyi olduğu saptanmıştır (28). Tüm bunlara ek olarak birçok bebekte, fotoreseptör fonksiyon kaybı hafif olgularda bile kalmakla birlikte retinopati kendiliğinden geriler ve retina vaskülarizasyonu oldukça normaldir. ROP oluşum mekanizması ve fazları **Şekil 2.2'**de şematize edilmiştir.



**Şekil 2.2. Prematüre retinopatisi oluşum mekanizması ve fazları (29)**

## 2.4. Risk Faktörleri

### 2.4.1. Oksijen

Oksijen, ROP için en iyi bilinen risk faktörüdür, immatür retinanın hiperoksiye maruz kalması sonucunda normal vaskülarizasyonunu sağlayan büyüme faktörlerinin sentezi azalır ve normal damarlanma sekteye uğrar. Daha sonra büyüme faktörlerindeki artış anormal vaskülarizasyona neden olur. Oksijenin bu etkileri nedeni ile birçok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematüre bebeklerin oksijen maruziyeti en iyi şekilde kontrol edilmeye çalışılmaktadır. Prematüre bebeklerde oksijen kullanımı retinopatiyi artırırken, oksijen kullanılmasının kısıtlanması ölümü arttırmaktadır. Bu nedenle, neonatologlar arasında oksijenin kullanım sınırları halen belirsizliğini korumakta ve önemli bir konu olmayı sürdürmektedir. Bir çalışmada ROP saptandıktan sonra %100 oksijenin büyük preterm bebeklerde bile körlüğe neden olduğu saptanmış ve verilen oksijen desteği %50 ile sınırlandırılmış. Bunun sonucunda ise her körlüğün önlendiği bir bebek için 16 bebek kaybedildiği bildirilmiştir (30).

Hiperoksi, faz 2'de (vasküler proliferasyon) birinci fazdakinden farklı etkilere sahiptir, farklı gestasyonel yaşlarda ve hastalığın her fazında en iyi oksijen saturasyonunu (SaO<sub>2</sub>) ne olduğu ve bu durumu düzenleyen etkenler bilinmemektedir.

Hedef SaO<sub>2</sub> düzeyini belirlemek için bazı gözlemsel çalışmalar yapılmıştır; fakat net olarak bir sınır çizilememiştir. Tin ve arkadaşları (31) 28 haftadan küçük doğan bebeklerde, yaşamın ilk 8 haftasında SaO<sub>2</sub> hedefi %88-98 olanlarda hedefi %70-90 olanlara karşı tedavi gerektiren ROP'un dört kat daha sık olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca serebral palsy ve ölüm oranları arasında bir fark saptanmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı 1500 gr'dan küçük pretermelerde postnatal ilk iki haftada SaO<sub>2</sub> %98'den fazla olanlarda %5,5 oranında şiddetli retinopati görülürken, SpO<sub>2</sub> %98 veya daha düşük olanlarda %3 oranında şiddetli retinopati saptanmıştır (p<0,05). Postnatal ikinci haftadan sonra SpO<sub>2</sub> %92'den fazla olan bebeklerin %3,3'ü retinopati tedavisine ihtiyaç duyarken, SpO<sub>2</sub> %92 veya daha düşük olduğunda bu oran %1,3 bulunmuştur (p<0,001) (32). Sun ve arkadaşlarının(33) 1000 gr'dan daha küçük doğan 1544 bebek üzerinde yaptığı bir çalışmada, SpO<sub>2</sub>'si %95'in üzerinde olanlarla SpO<sub>2</sub>'nin %95 veya daha az olanlar karşılaştırılmış ve daha düşük retinopati evreleri (%10 vs. %29), daha az retinal cerrahi (%4 vs. %12), daha az kronik akciğer hastalığı (%27 vs. %53) ve benzer mortalite (%17 vs. %24) saptanmıştır.

SpO<sub>2</sub> hedefi %85-89 arasında olanlarla %91-95 olanları karşılaştıran 2 büyük, çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü çalışma vardır. *Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial* (SUPPORT) çalışması, 24-27 hafta 6 gün arasında doğan 1316 bebek üzerinde yapılmıştır. Düşük oksijen grubunda mortalite biraz artarken (%20 vs. %16, p=0,04) retinopati belirgin şekilde azalmıştır (%9 vs. %18, p<0,001) (34, 35). *Benefits of oxygen saturation targeting trial-II* (BOOST-II) çalışması, 2315 tane 36 haftadan küçük doğan bebekte yapılmıştır. Bu çalışmada da SUPPORT çalışmasındaki gibi düşük SpO<sub>2</sub> olan grupta mortalitenin minimal arttığı tespit edilmiştir (%17 vs. %14, p=0,015). BOOST-II çalışmasının algoritmasının güncellenerek İngiltere ve Avustralya'da 1055 bebek ile yapılan ayağında mortalite farkı daha fazla bulunmuş ve çalışma durdurulmuştur (%22 vs. %13, p<0,001) (35). SUPPORT, BOOST-II Avustralya, BOOST-II Yeni Zelanda, BOOST-II İngiltere ve Canadian Oxygen Trial Group (COT) çalışmalarının verilerini içeren bir meta analizi (NeOProm) yakında bildirilecektir (36).

Teorik olarak faz 2'de oksijen, proliferatif hastalığa neden olan VEGF gibi oksijenle düzenlenmiş büyüme faktörlerinin yüksek konsantrasyonlarını baskılayabilir. Bu birçok çalışmada incelenmiştir. *Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity* çalışmasında %89-94'ten %96-99'a yükselttikten sonra retinopati progresyonunda herhangi bir değişiklik olmadığını bildirilmiştir (37). Bununla birlikte, artmış hedef SaO<sub>2</sub> pulmoner komplikasyonların arttığı bulunmuştur. Chen ve arkadaşları(38) yaptığı bir meta-analizde, oksijen ihtiyacının farklı gelişim aşamaları ve prematüre retinopatisinin evrelerinde farklı olduğunu gösterdi; doğum sonrası ilk birkaç haftada düşük SaO<sub>2</sub> (%70-96) ve 32 haftalık ya da daha ileri postmenstrüel yaşlarda yüksek SaO<sub>2</sub> (%94-99) hedefinin ağır retinopatiye ilerleme riskini azalttığını saptadılar.

Yaşamın ilk birkaç haftasında oksijen konsantrasyonlarındaki dalgalanmalar, prematüre retinopatisi riski ile de ilişkilidir. Ek olarak, yaşamın ilk 8 haftasında aralıklı hipoksi sıklığı, daha sonra şiddetli hastalıkla ilişkilidir (37, 39). Her ne kadar en iyi SpO<sub>2</sub> hedefi için kesin bir çalışma yapılmış olmasa da hedefler farklı gelişim evrelerinde ve ROP'un farklı evrelerinde farklı olmalıdır. Hipoksi ve hiperoksi dalgalanmaları en aza indirmek için oksijenin sıkı yönetimi, faz 1'de istenmeyen yüksek SaO<sub>2</sub>'den kaçınılması ve bunu yaparken serebral palsy ve ölümü arttırmayacak şekilde dengelemek ROP'u önlemede en umut verici strateji gibi görünmektedir.

#### **2.4.2. Gebelik Yaşı ve Doğum ağırlığı**

Düşük gebelik yaşı ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı ROP'un ana risk faktörleridir. Gebelik yaşı ne kadar küçük olursa anne tarafından fetüsün gelişimi için sağlanan büyüme faktörlerinin eksikliği o kadar çok olur. Bunun yanında düşük gebelik yaşı ile doğan bebek postnatal etkilere daha çok maruz kalır ve bunlar retinopati riskini artırır. Çok küçük preterm bebekler gebelik yaşına uygun ağırlıkta doğduklarında doğum ağırlığı ayrıca bir risk faktörü değildir (40). İntrauterin büyüme geriliği olanlar gebelik yaşına göre küçük ağırlıkta doğabilirler. Bazı çalışmalar sonucunda düşük doğum ağırlığının retinopati riskini arttırdığı söylerken bazı

çalışmalar ise sadece 29 haftadan daha büyük doğanlarda doğum ağırlığının düşük olması retinopati riskini arttırır olarak bulunmuştur (40, 41). Başka bir çalışmada da 30 haftadan küçük doğanlarda doğum ağırlığının gebelik yaşına göre küçük olmasının retinopati riskini arttırdığı saptanmıştır (26, 42). İntrauterin büyüme geriliğinin retinopati riskini arttırıp arttırmadığına dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **2.4.3. IGF-1**

Prematüre doğan bebeklerde postnatal erken dönemdeki IGF-1 konsantrasyonundaki düşüklük ile retinopati ve diğer prematürite komplikasyonları arasında güçlü bir bağlantı vardır (26). Plazma IGF-1 düzeyi gebelik yaşı ile koreledir ve en çok 3. trimesterde artar, prematüre bebeklerde bu nedenle plazma seviyesi düşüktür. 33 haftadan daha küçük doğan bebeklerde plazma IGF-1 düzeyi çok yavaş bir şekilde artar ve ancak postmenstrüel 44. haftada term bebeklerin seviyesine ulaşır. Term bebeklerde ise IGF-1 düzeyi hızlı bir artış gösterir (43). Pretermelerde postnatal IGF-1 düzeyindeki artış beslenme ile ilişkilidir, açlık, enfeksiyon ve stres IGF-1'i azaltır (44). IGF-1 üretim hasarı olan farelerde retinal damarların zayıf gelişmiş olması, düşük IGF-1 seviyelerinin, vaskülarizasyonun azalmasının rol aldığı ROP'un ilk fazında etkili olabileceğini düşündürmektedir (45). Preterm bebeklerde düşük IGF-1 düzeyi ciddi retinopati ile korelasyon gösterdiği gibi zayıf beyin gelişimi ve düşük baş çevresi ile de ilişkilidir (46, 47).

Prematüre doğum sonrası ilk birkaç haftada yetersiz beslenme ile zaten düşük olan IGF-1 düzeyinde artış olmaması, artmış metabolik hızın olması ve eşlik eden ek hastalıkların ortaya çıkması immatür retinanın vaskülarizasyonunu engeller ve retinopati gelişmesine zemin hazırlar.

#### 2.4.4. Beslenme

Son zamanlarda beslenmenin ROP üzerindeki etkileri sıkça araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle erken agresif beslenme ve kilo alımının sağlanmasının ROP riskini azalttığı saptanmıştır. Bunun yanında anne sütü ile beslenenlerde mama ile beslenenlere göre de ROP riskinin daha az olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir(48). Anne sütünün ROP riskini değiştirmedğini gösteren yayınlar da bulunmaktadır (49). Bu iki yayında da cerrahiye giden ROP'lu hastalar karşılaştırılmamıştır. 2010 yılında 11 adet ROP cerrahisi olan hasta ile 66 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada anne sütünün koruyucu olabileceği gösterilmiştir (49). Anne sütünde bulunan dokosaheksaenoik asitin beyin ve retina gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir ve ROP riskini azaltıcı etkilerinde bunun önemli rol oynadığı düşünülmektedir (50). Beslenmede protein, yağ ve karbonhidrat oranına da dikkat edilmelidir. 2013 yılında 1180 hastanın %74'ünün ROP olduğu bir çalışmada hastaların aldıkları protein yağ karbonhidrat içerikleri ve kilo alım hızları karşılaştırılmıştır. Karbonhidrat, yağ ve total kalori alımındaki azlığın tedavi gerektiren ROP riskini arttırdığı, fakat protein alımındaki azlığın ilişkili bulunmadığı bildirilmiştir (51). Bunun yanında 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ilk haftasında aldıkları yağ miktarının ROP riskini arttırabileceği söylenmiştir (52). Hayvan çalışmalarında  $\omega$ -3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin eksikliği retinopati riskini arttırmaktadır (53). Total parenteral nutrisyon (TPN) solüsyonlarının çoğu bu yağ asitlerini içermezler, bu nedenle  $\omega$ -3 yağ asitlerinin ayrıca temini gerekmektedir ve yararlı olacağı düşünülmektedir.

Tüm bunlara ek olarak beslenmenin ne zaman başladığı ve enteral-parenteral beslenme süresi de ROP riski için önemlidir. Kuzey Amerika'da 2012 yılında 1706 preterm bebek üzerinde yapılan bir çalışmada kilo alımından bağımsız olarak TPN süresi uzun olanlarda retinopati riski artmış olarak bulunmuştur (54).

#### **2.4.5. Postnatal kilo alımı**

Preterm bebeklerde doğum sonrası kilo alımı ile IGF-1 arasında kuvvetli doğrusal bir ilişki vardır. 1950'li yıllarda farelerin kilo alımı ile ROP'un azaldığı saptandıktan(55) sonra 2000 yılında insanlarda klinik çalışma ile bu durum gösterilmiştir (56).

Çok düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde beslenmenin veya kalorinin artışı her zaman kilo alımına veya IGF-1 konsantrasyonlarında artışa neden olmaz (57). Dışarıdan verilen IGF-1 yetersiz beslenme durumunda bile kilo alımını sağlayabilir. Farelerde yapılan bir çalışmada ihtiyacının yarısı kadar besin verilen hayvanlara IGF-1 ile kilo aldırılabilmiştir (58). Postnatal kilo alımı, yeterli beslenme ve IGF-1 konsantrasyonlarında artış retinopati riskini azaltmaktadır (56, 59, 60).

Kilo alımı ile ROP değerlendirmesini birleştiren WINROP algoritması, eşik öncesi ROP geliştirme riski olan bebekleri %90-100 duyarlılıkla saptayabilmiştir (59). Fakat kilo alımı ile değerlendirme hidrosefali, ödem vb. gibi fizyolojik olmayan kilo alımı olan durumlarda yanıltıcı olabilir. Bunun yanında kilo alım hızının BPD, nekrotizan enterokolit (NEK) gibi diğer prematüre komplikasyonlarından etkilendiği ve bu hastalıklarla birlikte ROP görülebildiği konusunda dikkatli olunmalıdır.

#### **2.4.6. Hiperglisemi, İnsülin**

Yüksek glukoz konsantrasyonları da retinopati riskini arttırmaktadır (61, 62). 30. gebelik haftasından küçük doğan 372 bebek üzerinde yapılan bir araştırmada insülin kullanımını arttıran hiperglisemiye neden olan beslenmenin retinopati riskini arttırdığı saptanmıştır. Hiperglisemi ve insülin kullanımının hafif ve ciddi retinopati riskini % 4-9 arttırdığı saptanmıştır (63).

#### 4.4.7. Diğer risk faktörleri

Neonatal enfeksiyonlar (özellikle mantar enfeksiyonları) ROP için risk faktörüdür (64, 65). Sistemik enfeksiyonun hiperoksi ile sinerjistik etki ederek retinopati riskini arttırdığı düşünülmektedir (39, 66).

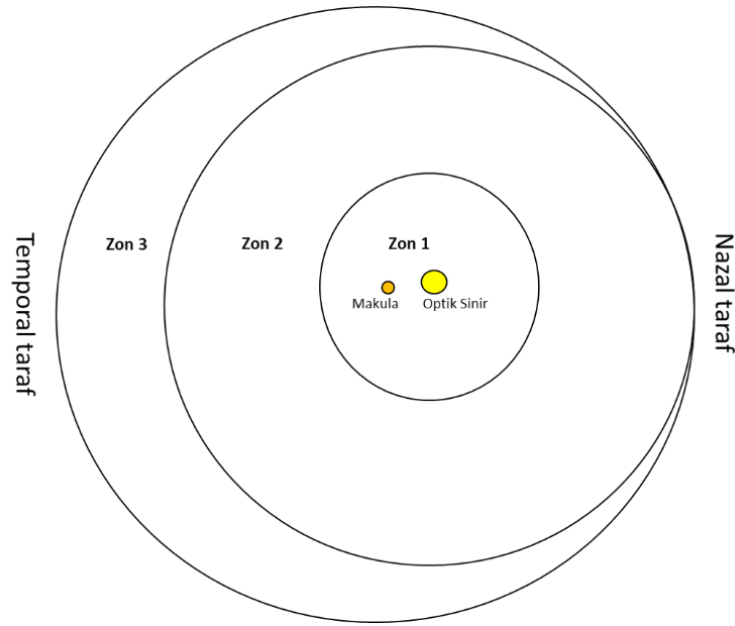
Kan transfüzyonlarının da retinopati riskini arttırdığına dair çalışmalar (67, 68) bulunsa da randomize prospektif bir çalışmada da kan transfüzyonlarının retinopati riskini arttırmadığı saptanmıştır (69). Genetik faktörlerde prematürite retinopatisi için risk faktörü olabilirler. Yapılan bazı çalışmalara göre beyazlarda siyahlara göre, erkeklerde kızlara göre daha sık görülür (70). Şimdiye kadar retinopati riskini arttıran bir gen tanımlanmamıştır. Belki gelecekteki çalışmalar retinopati riskini arttıran genetik faktörlerin belirlenmesini sağlayacaktır.

Prematüre retinopatisi, prematüre bebeğin postnatal gelişme durumunu da gösterir. Nörolojik disfonksiyon, beyin gelişiminin geri olması, NEK, intraventriküler kanama (İVK) ve BPD gibi diğer yenidoğan hastalıklarıyla birlikte görülür. Preterm bebeklerin 11 yıllık yaşam beklentisini inceleyen bir çalışmada ciddi retinopatisi olan hastaların %50'sinin kaybedildiği ve ölüm riskini öngörmede önemli bir durum olduğu saptanmıştır (71). Bu nedenle, ROP riskini azaltmak için alınan önlemler aslında pretermilerin diğer hastalıklarının da azalmasına ve uzun dönem yaşam beklentilerinin artmasını da sağlayacaktır. Postnatal beslenmenin iyi yapılması, kilo alımının sağlanması, hiperoksiden kaçınma, enfeksiyonların önlenmesi retinopatiyi azaltmakla birlikte uzun dönem yaşam kalitesini ve yaşam süresini arttırır.



## 2.5. Sınıflandırma ve Tarama

Prematürite retinopatisini standardize edebilmek ve tedavisini gerektiğinde gerektiği şekilde yapmak için sınıflandırma yapılmıştır. İlk defa 1985 yılında uluslararası ROP sınıflandırması yapılmıştır (72), daha sonra 2005 yılında revize edilmiştir (73). ROP şiddetinin ve ciddiyetinin belirlenmesinde göz dibi optik diskten uzaklığına göre üç zona ayrılır (**Şekil 2.3**). Zon 1 optik diske en yakın olan bölge olup damarlanmasını 28–32. gebelik haftasında tamamlar. Zon 2 36. gebelik haftasında ve nihayet Zon 3 40. haftada damarlanmasını tamamlar. Bu nedenle ROP en fazla Zon 2 ve 3'te görülür.



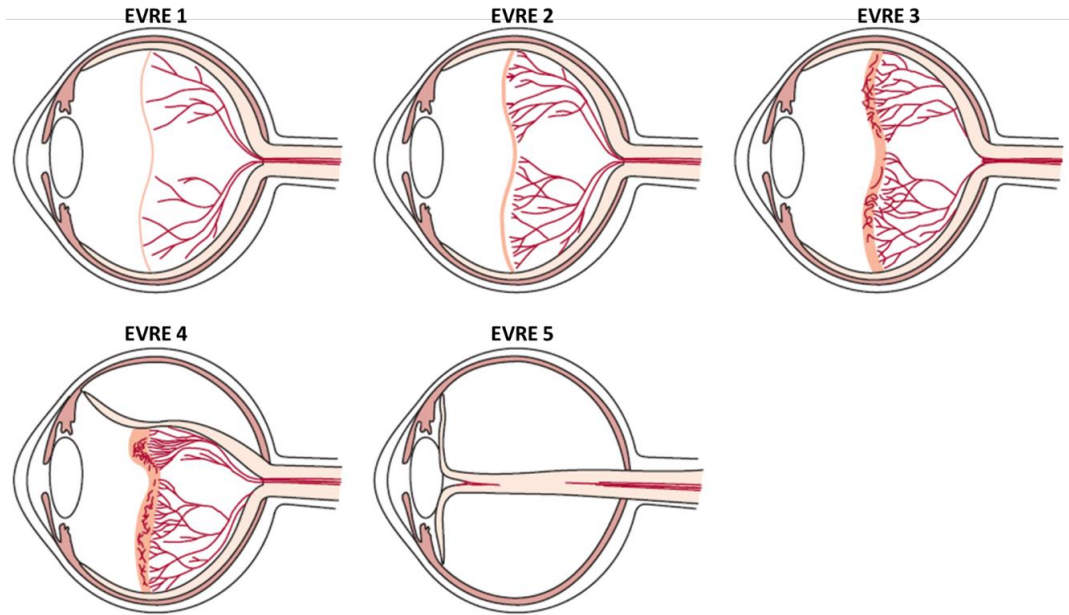
**Şekil 2.3. Optik diskten uzaklığına göre ROP zonları**

ROP'un evrelemesi aşağıda özetlenmiş ve **Şekil 2.4**'te gösterilmiştir.

- **Evre- 1:** Demarkasyon hattı, düz, beyazımsı, keskin kenarlı, ince hat olarak vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır.
- **Evre- 2:** Demarkasyon hattında öne doğru kabarıklık oluşması (Demarkasyon hattı 3 boyutlu olmuştur.)

- **Evre- 3:** Demarkasyon hattından fibrovasküler proliferasyon başlaması ve vitröz boşluğa doğru uzanması.
- **Evre- 4:** Retinada kısmi ayrılma olması 4A: Makulayı içermeyen retinal ayrılma 4B: Makulayı içeren retinal ayrılma
- **Evre- 5:** Retinal tam ayrılma, Retinanın arka kutbundaki damarlarda dilatasyon ve tortiyosite varlığıdır. Bu ciddi hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

Evre 1 ve 2'nin prognozu oldukça iyidir ve kendiliğinden gerilemektedir.



**Şekil 2.4. ROP Evrelemesi (2)**

Tarama yönergeleri, farklı ortamlarda prematüre nüfusun ve yenidoğan yoğun bakım uygulamalarının özelliklerine göre değişir. Rehberler, risk altındaki yerel preterm popülasyonundaki değişikliklere göre güncellenmektedir. ABD'de ve Kanada'da 32 haftadan küçük doğan pretermlere tarama önerilirken, 2012 yılında 2000 preterm bebek üzerinde yapılan bir çalışmada sadece 29 hafta ve altında ciddi ROP saptandığı görülmüştür (74). ABD, ROP rehberlerinde 1500 gr ve altında veya 30 hafta ve altında doğan bebekler ile riskli matür bebeklerde tarama önerilmektedir

(74). İsveç'te ise taramaya dahil edilecek bebekler 32 hafta değil 31 hafta ve altı doğan bebekler olarak 2012 yılında kılavuzlarda düzeltilmiştir (75).

Tedaviden fayda görebilecek tüm hastaları saptayabilmek için retinanın tüm vaskülarizasyonu tamamlanıncaya kadar takip edilmelidir. Çok tecrübeli pediatrik oftalmologlar tarafından yapılan muayeneler bile prematürelere için çok ağırlı olabilir (76, 77). Yapılan bir çalışmada taranan 120 bebeğin %5-10'unun tedavi gereksinimi olmuştur (77). Hastalar için ağırlı ve stresli olan aynı zamanda pahalı olan bu tarama sıklığının azaltılması gerekmektedir. Hellström ve arkadaşlarının yaptığı WINROP çalışması ROP için erken dönemde yüksek riskli bebekleri saptayabilmeyi hedeflemektedir (78).

Amerikan Pediatri Akademisi Oftalmoloji Derneği'nin önerilerine göre 1500 gr'ın ve 28 haftanın altında olan ya da 1500 gr'ın üzerinde olup da riskli olan tüm bebeklerin gözü dilate edilerek pediatrik oftalmolog tarafından muayene edilmelidir. Diğer taraftan *Royal Collage of Ophthalmologists* ve *British Association of Prenatal Medicine* ise 1500 gr'ın altında ve 31 haftadan küçük tüm çocukların taranmasını önermektedir. Bunun için ortak görüş ilk muayenenin post konsepsiyonel 31-33. haftalarda ya da doğum sonrası 4-6. haftalarda yapılması yolundadır. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi neonatoloji ve göz kliniklerinin ortak kararına göre, doğum ağırlığı 1500 gram ve altı olan veya gebelik haftası 32 hafta ve altı olan bebeklere rutin göz muayenesi yapılması; doğum ağırlığı 1500-2000g arasında olan veya gebelik haftası 32 hafta üzerinde olmasına karşın durumu stabil olmayan seçilmiş bebeklere (kardiyovasküler destek gerektiren, uzun süre oksijen desteği almış veya perinatal hipoksik iskemik zedelenme ve pediatrist veya yenidoğan hekimi tarafından ROP için yüksek riskli olarak düşünülen) göz muayenesi yapılarak ROP izleme programına alınması gerekmektedir. 27 hafta ve altı doğan bebekler için ilk ROP muayenesi post konsepsiyonel 31. hafta iken, 28 hafta ve sonra doğan bebekler için doğumdan 4 hafta sonra yapılır. İlk ROP muayenesinde göz hekiminin retinal bulgularına göre sonraki kontrollerin aralıkları belirlenir.

## 2.6. Tedavi

ROP erken aşamada saptanır ve tedavi edilirse sonuçlar genelde yüz güldürücüdür, ileri aşamadaki (özellikle evre 4-5) ROP genellikle körlükle sonuçlanır. Tedavi ROP önleyici ve ilerlemeyi durdurucu olarak iki alt sınıfta incelenebilir. Önleyici tedavi de antenatal steroid kullanımı, hipoksi-hiperoksi ataklarının azaltılması, antioksidan kullanımının yaygınlaşması (önlemese de skorunu azaltır), prematüre bebeklerin doğumdan hemen sonra parenteral düzenli beslenmelerinin sağlanması ve mümkün olan en kısa sürede anne sütüne başlanması belki de en önemlisi prematüre doğumların mümkün olduğu kadar azaltılması sayılabilir. İlerlemeyi durdurucu tedavi ise anormal proliferasyonun lazer ile ablasyonudur.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Yenidoğan Ünitesi'nde 2005 yılından bu yana 30. gebelik haftasından daha küçük doğan ROP tanısı alan ve tedavi gerektiren prematüre bebeklerin ROP için olası risk faktörlerini ve beslenmelerini (ilk 4 hafta içinde aldığı kalorileri, protein, lipit oranlarını hesaplayarak) değerlendirerek aynı gebelik haftalarında ROP gelişmeyen bebeklerle karşılaştırmayı amaçladık.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif ve olgu-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesi'nde 2000-2016 tarihleri arasında 30. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebekler ROP olmayan sağlıklı kontrol grubu, erken evre ROP ve geç evre ROP olarak 3 gruba ayrıldı. Grupların ilk 28 günde aldıkları kalori, kullanılan ilaçlar, yapılan işlemler, mekanik ventilatörde kalma süreleri gibi ROP gelişimini etkileyebilecek verileri karşılaştırıldı. Dosya tarama işlemi 15 Ocak 2016 – 15 Temmuz 2016 tarihleri arasında yapıldı.

Mevcut çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışma retrospektif olduğu ve veriler dosya taramasından toplandığı için yazılı aydınlatılmış onam alınmadı.

#### 3.2. Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2000-2016 tarihleri arasında 30. gebelik haftasından önce doğan ve yatırılarak takip edilen prematüre bebekler dahil edildi.

#### 3.3. Dışlanma Kriterleri

- 2000 yılından önce doğanlar
- Dosyasında ilk 28 günde aldığı kalori bilgileri olmayanlar
- İlaç ve kilo bilgilerine ulaşamayanlar
- Konjenital anomalisi olanlar
- Exitus olanlar

#### 3.4. Veri Toplama

Bilgilere geçmişe dönük dosyalardan ve yenidoğan ünitesinde bulunan defter kayıtlarından primer araştırmacı tarafından bakıldı. Çalışmamızda hastanın dosya numarası, doğum tarihi, gebelik haftası, doğum şekli, kaçınıcı gebelikten kaçınıcı yaşayan olduğu, cinsiyet, hastanın annesinde bulunan hastalıklar, annede gebelik

sırasında ortaya çıkan hastalıkların olup olmadığı, annenin ilaç kullanım öyküsü, bebeğin doğumunda hipoksisinin olup olmadığı, Apgar skoru, mekonyum aspirasyonu olup olmadığı, erken membran rüptürü (EMR), doğumdan hemen sonra resüsitasyon ihtiyacı olup olmadığı, doğum ağırlığı, yoğun bakım yatışında sürfaktan alma sayısı, prematürite komplikasyonlarının (NEK, ROP, intrakranial kanama vb.) hangilerinin geliştiği, mekanik ventilatörde kalma süresi, mekanik ventilatörün hangi modunda (HFO, SIMV, nazal CPAP vb.) ne kadar kaldığı, kan kültürü pozitifliği, sepsis, pnömoni, pnömotoraks olup olmadığı, PDA varlığı ya da PDA için uygulanan medikal ya da cerrahi tedavi öyküsü, retinopati evresi, retinopati tedavisi alıp almamış olması, retinopati tanı yaşı (gün olarak), ilaç kullanmayı gerektirecek apne olup olmadığı, ilk 28 günde parenteral ve enteral besleme miktarı, 28 günde aldığı günlük kalori, protein, yağ miktarı, TPN alma süresi, kilo alma hızı, toplam yatış süresi, sonuçta taburcu olup olmadığı, morbidite ve mortalite olup olmadığı kaydedildi. Bu parametrelere hem ROP tanısı almış olan hastalar için hem de kontrol grubu için bakıldı. Tarama için hazırlanmış olan form **Ek-1**'dedir.

Dosya taramalarından bilgiler toplandıktan sonra enteral protein, lipit ve kalori miktarı hesaplamalarında **Tablo 3.1**'deki değerler kullanılmıştır. Prematüre anne sütünün ilk 4 haftadaki ortalama protein, lipit, kalori değerine göre hesaplamalar yapılmıştır (79).

**Tablo 3.1. Kalori hesaplama miktarları**

<b>100 ml'de</b>	<b>Protein (gr)</b>	<b>Lipid (gr)</b>	<b>Kalori (kcal)</b>
<b>Anne sütü</b>	1,4	3,9	67
<b>Fortifiye anne sütü</b>	2,2	3,9	82
<b>Mama</b>	1,4	3,9	80

Total parenteral beslenme alanlarda kayıtlara geçen günlük kalori glukoz ve lipit alımı toplanarak hesaplanmıştır. Kalori hesabı yapılırken şu formül kullanılmıştır; “(Glukoz infüzyon hızı × 5,7) + (Lipit (gr/kg) × 9)”

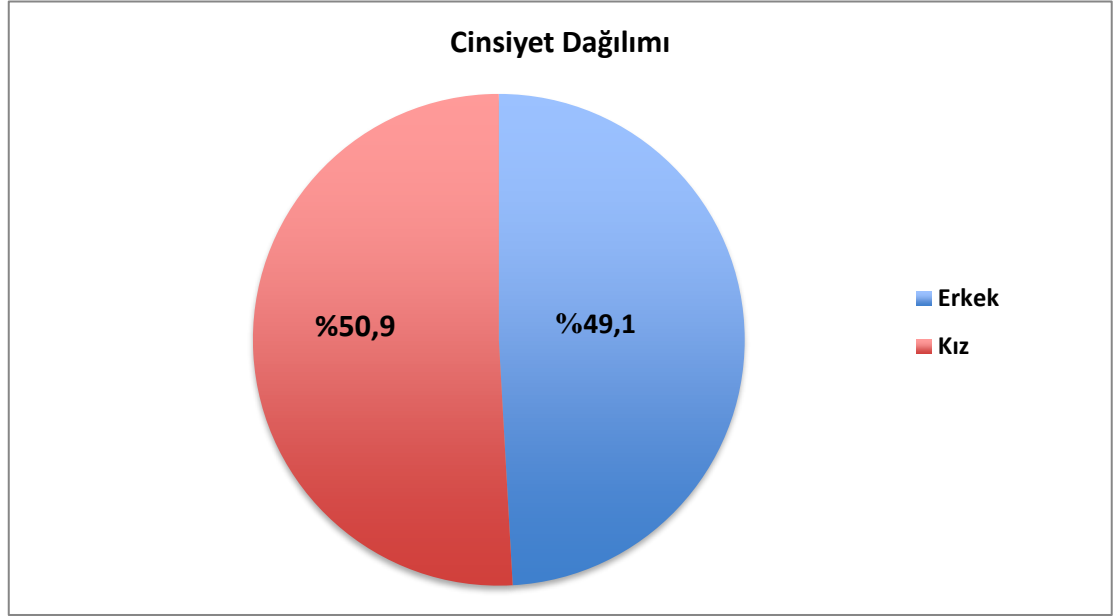
### 3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc, Chicago IL, USA) versiyon 21.0 kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı veriler sayı (n), yüzde (%), normal dağılıma uyan veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler için median (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir. Gruplar arası cinsiyet, komorbidite varlığı ya da yokluğu gibi kategorik verilerin karşılaştırması için Ki Kare testi kullanılmıştır. Gruplar arası numerik verilerin karşılaştırması için normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-wilk testi ile kontrol edildikten sonra normal dağılıma uyanlar için Tek Yönlü Anova testi, normal dağılıma uymayanlar için ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise ikili grup karşılaştırmalarında Dunn Testi kullanılmıştır. Diagnostik veriler için Receiver Oprating Characteristic (ROC) eğrileri kullanılmıştır. Güven aralığı %95 düzeyine göre p değeri 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

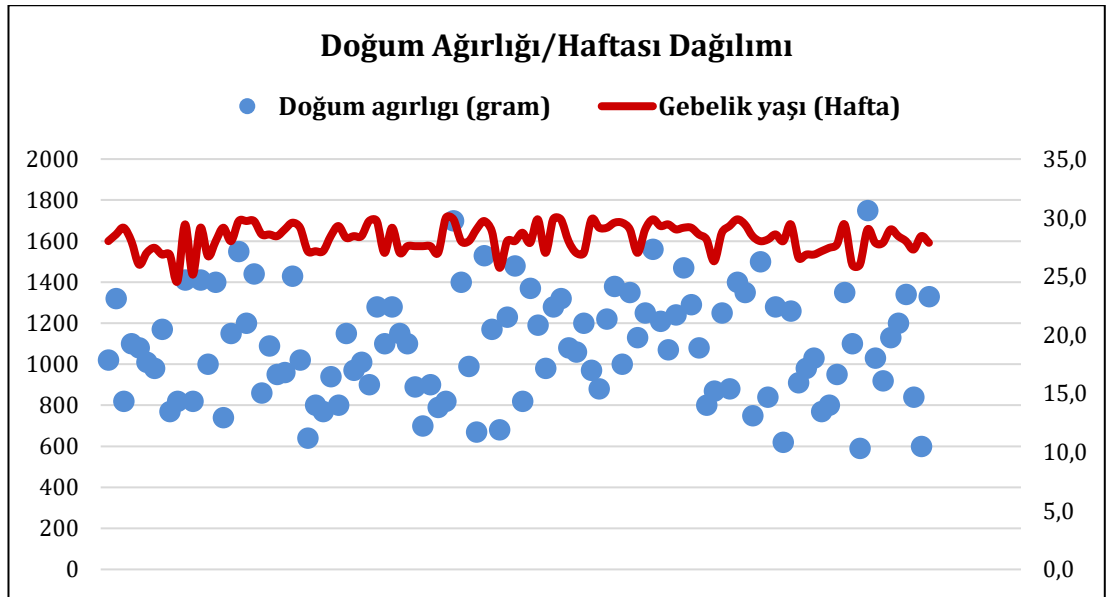
## 4. BULGULAR

### 4.1. Bebeklerin Cinsiyeti, Doğum Haftası ve Ağırlığı Dağılımı

Çalışmamıza 53'ü erkek, 55'i kız olmak üzere toplam 108 prematüre bebek dahil edilmiştir. Örneklem grubumuzda yer alan bebeklerin ortalama gebelik yaşı 28 hafta (24-29,4) iken ortalama doğum ağırlığı 1085 gr (590-1750) olarak bulunmuştur. Örneklem grubumuzun cinsiyet yönünden dağılımları **Şekil 4.1'de**, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı yönünden dağılımları **Şekil 4.2'de** verilmiştir.



Şekil 4.1. Bebeklerin cinsiyet dağılımı



Şekil 4.2. Bebeklerin doğum haftası/ağırlığı dağılımı



## 4.2. Maternal ve Bebeklere Ait Klinik Veriler

Bebeklerin 16'sı (%14,8) normal vajinal yolla doğarken, 92'si (%85,2) sezaryen ile doğmuştur. ROP için risk faktörü olabilecek annelere ve bebeklere ait klinik veriler sırasıyla **Tablo 4.1** ve **Tablo 4.2'**de verilmiştir. Annede preeklampsi ve gestasyonel diyabet en sık görülen maternal hastalıklar iken, guatr, trombofili, enfeksiyon, HELLP sendromu ve malignite saptanan diğer hastalıklardı. Bebeklerde ise RDS, inotrop kullanımı, hipotansiyon, sepsis, pnömoni, PDA, apne için metilksantin tedavisi alma en sık görülen klinik özelliklerdi.

**Tablo 4.1. Maternal klinik veriler**

Değişkenler	n, (%)
<b>Doğum Şekli</b>	
- Normal Vajinal Yolla Doğum	16 (14,8)
- C/S	92 (85,2)
<b>Maternal Hastalık</b>	53 (49,1)
- Preeklampsi	19 (16,7)
- Gestasyonel Diyabet	12 (11,1)
- Guatr	11 (10,2)
- Trombofili	10 (9,3)
- Enfeksiyon	8 (7,4)
- HELLP	6 (5,6)
- Malignite	1 (1,9)
<b>Clexan®/Aspirin Kullanımı</b>	15 (13,9)
<b>Amniyon sıvı Miktarı</b>	
- Normal	94 (87)
- Oligohidroamniyoz	12 (11,1)
- Polihidroamniyoz	2 (1,9)
<b>Erken Membran Ruptürü</b>	30 (27,8)
<b>İn Vitro Fertilizasyon</b>	25 (23,1)
<b>Akrabalık</b>	12 (11,1)

**Tablo 4.2. Bebeklere ait klinik veriler**

Değişkenler	n, (%)
<b>Kardiyo/Pulmoner Resüsitasyon</b>	10 (9,3)
<b>Gebelik Yaşına Göre Ağırlık</b>	
- SGA	15 (13,9)
- AGA	91 (84,3)
- LGA	2 (1,8)
<b>RDS</b>	63 (58,3)
<b>Hipotansiyon</b>	36 (33,3)
<b>İnotrop İnfüzyonu Alma</b>	50 (46,3)
<b>Sepsis</b>	54 (50)
<b>Kan Kültürü Pozitif</b>	27 (25)
<b>Pnömoni</b>	48 (55,6)
<b>Hemodinamik Anlamlı PDA</b>	44 (55,6)
<b>İntraventriküler Kanama</b>	20 (18,5)
- Evre 1	10 (9,2)
- Evre 2	4 (3,7)
- Evre 3	6 (5,6)
<b>Bronkopulmoner Displazi</b>	47 (43,5)
- Steroid	42 (38,9)
- A vitamini	40 (37)
- O <sub>2</sub> ile taburcu	32 (29,6)
<b>Nekrotizan Enterokolit</b>	16 (14,8)
<b>Metilksantin Tedavisi Alanlar</b>	81 (75)
<b>Tedaviler</b>	
- İnsülin	13 (12)
- IVIG	31 (28,7)
- EPO	8 (7,4)
- Fototerapi	105 (97,2)
- Exchange transfüzyon	2 (1,9)

\* Veriler n, (%) olarak verilmiştir. **SGA**: Gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı, **AGA**: Gestasyonel yaşa göre normal doğum ağırlığı, **LGA**: Gestasyonel yaşa göre büyük doğum ağırlığı

### 4.3. ROP Sıklığı ve Grupların Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen 108 bebeğin 32'sinde (%29,5) ROP saptanmıştır. Bunların 12'si (%11,1) evre 1-2 ROP olup, 20'si (%18,5) evre 3-4 ROP idi. Yıllara göre ROP dağılımı **Tablo 4.3'**te verilmiştir.

**Tablo 4.3. Yıllara göre ROP dağılımı**

Yıl	Toplam	Yaşayan	Yaşam Oranı (%)	Evre 1-2 ROP	Evre 3-4 ROP	Toplam ROP	ROP insidansı (%)
2000	34	22	64,7	1	4	5	22,7
2001	44	23	52,2	-	5	5	21,7
2002	48	23	47,9	-	-	-	0
2003	40	25	62,5	-	-	-	0
2004	41	30	73,1	-	-	-	0
2005	35	20	57,1	1	3	4	20
2006	62	37	59,6	-	-	-	0
2007	39	22	56,4	-	-	-	0
2008	55	33	60,0	-	1	1	3
2009	59	25	42,3	4	1	5	20
2010	38	16	42,1	-	1	1	6,2
2011	39	24	61,5	1	1	2	8,3
2012	59	32	54,2	5		5	15,6
2013	43	27	62,7	-	1	1	3,7
2014	29	21	72,4	-	-	-	0
2015	34	21	61,7	-	2	2	9,5
2016	46	37	80,4	-	1	1	2,7
<b>Toplam</b>	<b>745</b>	<b>438</b>	<b>58,7</b>	<b>12</b>	<b>20</b>	<b>32</b>	<b>7,3</b>

Hastanemizde 2000-2016 yılları arasında 30. Gebelik haftasından önce doğan 745 bebeğin %59'u yaşamış, bu bebeklerin dörtte birinin dosya bilgilerine ulaşılabilmiştir. Bu bebeklerin yıllara göre ROP insidansı **Tablo 4.3.'**te görülmektedir.

Grupların maternal özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4'**te verilmiştir.

**Tablo 4.4. Gruplar arası maternal özelliklerin karşılaştırılması**

\*Veriler n ya da median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Değişkenler	ROP yok (n=76)	Evre 1-2 (n=12)	Evre 3-4 (n=20)	p değeri
<b>Doğum şekli</b>				
- NSVY	11 (14,5)	2 (16,7)	3 (15,0)	0,980
- C/S	65 (85,5)	10 (83,3)	17 (85,0)	
<b>Anne yaşı</b>	30 (21-39)	29,5 (24-37)	31 (21-39)	0,243
<b>Akrabalık</b>	8 (10,5)	1 (8,3)	3 (15,0)	0,739
<b>Maternal Hastalık</b>				
- Var	41 (53,9)	7 (58,3)	5 (25,0)	0,061
- Preeklampsi	11 (14,5)	4 (33,3)	2 (10,0)	0,184
- Diyabetes Mellitus	9 (11,8)	1 (8,3)	2 (10,0)	0,923
- Guatr	8 (10,5)	1 (8,3)	2 (10,9)	0,973
- Trombofili	8 (10,5)	1 (8,3)	1 (5,0)	0,745
- Enfeksiyon	5 (6,6)	1 (8,3)	2 (10,0)	0,866
- HELLP	3 (3,9)	0 (0)	3 (15,0)	0,106
<b>Clexan®/Aspirin</b>	13 (17,1)	1 (8,3)	1 (5,0)	0,458
<b>EMR</b>	22 (28,9)	1 (8,3)	7 (35,0)	0,243
<b>IVF</b>	19 (25,0)	1 (8,3)	5 (25,0)	0,435

Gruplar arasında cinsiyet, doğum şekli, akrabalık, maternal hastalık, clexan®/aspirin kullanımı, EMR, IVF ve anne yaşı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.5. Gruplar arası bebeklerin özelliklerinin karşılaştırılması**

Değişkenler	ROP yok (n=76)	Evre 1-2 (n=12)	Evre 3-4 (n=20)	P değeri
<b>Gebelik haftası*</b>	28 (26-29)	28 (26-29)	27 (24-29)	0,184
<b>Cinsiyet</b>				
- Erkek	41 (53,9)	4 (33,3)	8 (40,0)	0,277
- Kız	35 (46,1)	8 (66,7)	12 (60,0)	
<b>Doğum ağırlığı *</b>	1100 (600-1750)	1155 (670-1480)	895 (590-1400)	<b>0,027</b>
<b>Resüsitasyon</b>	4 (5,3)	0 (0)	6 (30,0) <sup>+</sup>	<b>0,002</b>
<b>Hipotansiyon</b>	14 (18,4)	1 (8,3)	11 (55,0) <sup>+</sup>	<b>0,021</b>
<b>İnotrop kullanımı</b>	30 (39,5)	2 (16,7)	18 (90,0) <sup>+</sup>	<b>&lt;0,001</b>
<b>SGA</b>	11 (14,5)	2 (16,7)	2 (10,0)	0,087
<b>Apgar (5. dakika)*</b>	8 (2-10)	9 (7-10)	7 (3-9) <sup>+</sup>	<b>0,036</b>
<b>Baş çevresi *</b>	26,1(23-30)	27(22,5-29)	25,15 (22-28,5)	0,672
<b>İntraventriküler Kanama</b>	12 (15,8)	2 (16,7)	6 (30,0)	0,353
<b>Nekrotizan Enterokolit</b>	10 (13,2)	1 (8,3)	5 (25,0)	0,428
<b>PDA</b>	27 (35,5)	4 (33,3)	13 (65,0) <sup>+</sup>	<b>0,049</b>
<b>Pnömoni</b>	34 (44,7)	3 (25,0)	11 (55,0)	0,254
<b>Sepsis</b>	38 (50,0)	4 (33,3)	12 (60,0)	0,34
<b>Kan kültür pozitifliği</b>	20 (36,3)	3 (25,0)	4 (20,0)	0,845
<b>RDS</b>	43 (56,6)	3 (25,0)	17 (85,0) <sup>+</sup>	<b>0,003</b>
<b>Sürfaktan Sayısı **</b>	1,12 (0-5)	0,42 (0-3)	1,8 (0-6)	<b>0,007</b>
<b>Solunum desteği (gün)</b>				
- MV	4,05 (0-28)	2,08 (0-14)	13,45(0-28) <sup>+</sup>	<b>&lt;0,001</b>
- HFO	0,12 (0-8)	0	1,05 (0-16)	<b>0,047</b>
- CPAP	6,03 (0-21)	2,92 (0-9)	3,4 (0-9)	0,107
- Serbest O2	7,36 (0-26)	5,83 (0-15)	5,65 (0-21)	0,784
- Toplam	17,55 (0-28)	10,83 (0-27)	23,55 (5-28) <sup>+</sup>	<b>0,002</b>
<b>CRP **</b>	0,96 (0,01-13,5)	0,71 (0,01-5,87)	1,05 (0,01-6,82)	0,778
<b>BPD</b>	26 (34,2)	4 (33,3)	17 (85,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Taburculuk günü*</b>	39 (6-76)	41 (17-53)	61 (31-150)	<b>p1=&lt;0,001 p2=0,011</b>

Veriler \* Median (minimum-maksimum) veya \*\* Ortalama (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

+ Farkın hangi gruptan kaynaklandığını göstermektedir.

Bold p değerleri istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir. **p1**: Kontrol grubu ile ileri evre ROP grubunun karşılaştırılması. **p2**: Evre 1-2 ROP ile ileri evre ROP Grubu'nun karşılaştırılması

ROP olmayan kontrol grubu, düşük evre ROP olan ve yüksek evre ROP olan bebeklerin özelliklerinin karşılaştırması **Tablo 4.5'**te verilmiştir. Gruplar arasında gebelik haftası, cinsiyet, doğum baş çevresi, SGA, İVK, NEK, pnömoni, sepsis, kan kültürü pozitifliği ve CRP açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. İleri devre ROP grubundaki bebeklerin diğer gruplardan farklı olarak yüksek oranda resüsitasyon gereksinimi olduğu ve Apgar skorlarının düşük olduğu saptandı. Aynı şekilde ileri evre ROP olan bebeklerde hipotansiyon görülmesi ve inotrop gereksinimi anlamlı olarak diğer gruplardan daha yüksekti. Beklendiği gibi ileri evre ROP olanların doğum ağırlıkları daha düşüktü. Ayrıca bu bebeklerde RDS görülme sıklığı, kullanılan sürfaktan sayısı, mekanik ventilatörde kalma gün sayısı, hemodinamik anlamlı PDA, BPD görülme sıklığı ve hastanede yatış süreleri daha fazla idi.

Grupların aldıkları tedavilere göre karşılaştırması **Tablo 4.6'**da verilmiştir.

**Tablo 4.6. Grupların aldıkları tedavilerin karşılaştırması**

Değişkenler	ROP yok (n=76)	Evre 1-2 (n=12)	Evre 3-4 (n=20)	P değeri
Apne için metilksantin tedavisi	57 (75,0)	7 (58,4)	17 (85,0)	0,241
BPD tedavisi için steroid	25 (32,9)	3 (25,0)	14 (70,0) <sup>+</sup>	<b>0,006</b>
O <sub>2</sub> ile taburcu	20 (26,3)	3(25,0)	9 (45,0)	0,248
İnsülin kullanımı	6 (7,9)	1 (8,3)	6 (30,0) <sup>+</sup>	<b>0,024</b>
IVIG	21 (27,6)	0 (0)	10 (50,0) <sup>+</sup>	<b>0,01</b>
Eritropoetin	5 (6,5)	1 (8,3)	2 (10,0)	0,866
Fototerapi	74 (97,4)	11 (91,7)	20 (100)	0,377
Toplam antibiyotik günü **	51,57(0-134)	36,92 (12-98)	87,85 (20-205)	<b>p1=0,004</b> <b>p2=0,002</b>
<b>Transfüzyon</b>				
- Eritrosit süsp.	1,72(0-6)	1,67(0-3)	3,2(1-7) <sup>+</sup>	<b>0,005</b>
- Trombosit süsp.	0,12 (0-3)	0	0,25 (0-2)	0,063
- Taze donmuş plazma	0,34 (0-12)	0	1,5 (0-18)	0,221

Veriler \* Median (minimum-maksimum) veya \*\* Ortalama (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

+ Farkın hangi gruptan kaynaklandığını göstermektedir. Bold p değerleri istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir. **p1**: Kontrol grubu ile ileri evre ROP grubunun karşılaştırılması. **p2**: Evre 1-2 ROP ile ileri evre ROP Grubu'nun karşılaştırılması

Gruplar arasında metilksantin tedavisi, EPO tedavisi, fototerapi, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma desteği ve oksijen desteği ile taburcu olma arasında fark saptanmamıştır. Fakat evre 3-4 ROP gelişen bebeklerin BPD tedavisi için steroid alma, insülin kullanımı, IVIG tedavisi, toplam antibiyotik günü ve eritrosit süspansiyonu tedavileri diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Eritrosit süspansiyonu sayısında ileri ROP olan bebeklerle ROP olmayan kontrol grubu arasında fark varken evre 1-2 ROP olan bebekler arasında fark yoktur. Bunun yanında toplam antibiyotik aldığı gün sayısında ileri ROP grubu ile diğer iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır.

#### 4.4. Grupların Beslenme Özelliklerinin Karşılaştırılması

Grupların beslenme özellikleri ve kalori hesaplamaları **Tablo 4.7**'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.7. Grupların beslenme özelliklerinin karşılaştırılması**

Değişkenler	ROP yok (n=76)	Evre 1-2 (n=12)	Evre 3-4 (n=20)	P değeri
<b>İlk enteral beslenme günü*</b>	2 (1-25)	3 (1-5)	4 (1-40)	<b>0,002</b>
<b>Tam enteral beslenme günü*</b>	15 (5-67)	13 (8-39)	31 (8-64)	<b>p1=0,007</b> <b>p2= 0,031</b>
<b>TPN Süresi (gün)**</b>	16,7 (0-50)	16,0 (6-37)	26,3 (8-63)	<b>p1=0,006</b> <b>p2= 0,046</b>
<b>Beslenme (ml)</b>				
- Anne Sütü	1206 (0-3304)	1312 (288-4673)	679 (0-2380)+	<b>0,017</b>
- Mama	430 (0-3585)	325 (0-2066)	327 (0-2852)	0,735
- FAS	986 (0-4846)	1321 (0-5438)	552 (0-4060)	0,203
<b>Enteral protein (gr/kg/gün)</b>	1,3 (0,01-3,45)	1,5 (0,42-3,47)	0,8 (0-3,32)	<b>p1=0,012</b> <b>p2= 0,019</b>
<b>Enteral lipit (gr/kg/gün)</b>	3,07 (0,02-6,8)	3,52 (1,16-6,48)	1,9 (0-7,11)	<b>p1=0,009</b> <b>p2= 0,013</b>
<b>Toplam protein (gr/kg/gün) **</b>	3,04 (0,69-4,44)	3,45 (1,73-4,42)	2,91 (1,24-4,49)	0,373
<b>Toplam lipit (gr/kg/gün)**</b>	3,89 (0,88-7,17)	4,46 (2,34-6,69)	2,94 (0,39-7,41)	<b>p1=0,016</b> <b>p2= 0,007</b>
<b>Toplam kalori (kcal/kg/gün) **</b>	96,4 (43-153)	107,3 (75-145)	79,4 (36-156)	<b>p1=0,002</b> <b>p2=0,003</b>
<b>Kilo alımı (gr/gün)</b>	11,75 (-5,56-26,79)	13,88 (0-22,78)	7,21 (-3,93-17,5)	<b>p1=0,031</b> <b>p2= 0,016</b>
<b>28. gün kilosu*</b>	1470 (810-1860)	1535 (1010-1790)	1050(780-1850)	<b>p1&lt;0,001</b> <b>p2= 0,007</b>

Veriler \* median ya da \*\* ortalama olarak verilmiştir. + Farkın hangi gruptan kaynaklandığını göstermektedir. **FAS**: Fortifiye anne sütü. **Bold p değerleri** istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir. **p1**: Kontrol grubu ile evre 3-4 ROP grubunun karşılaştırılması. **p2**: Evre 1-2 ROP grubu ile Evre 3-4 ROP grubunun karşılaştırılması.

İleri evre ROP olan gruptaki bebekler enteral beslenmeye gün olarak daha geç başlamakta ve TPN desteğini daha uzun süre alarak tam enteral beslenmeye de diğer gruplara göre daha geç günlerde başlamışlardı. İlk enteral beslenmeye başlama günü

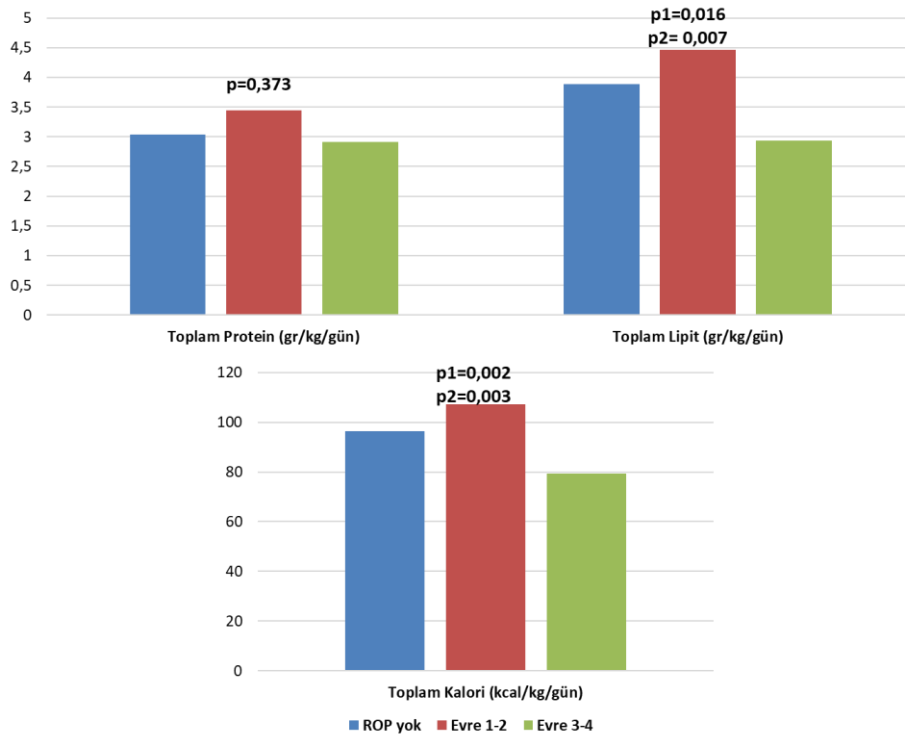


açısından sadece ileri evre ROP olan grupla kontrol grubu arasında fark saptanırken, TPN süresi ve tam enteral beslenmeye başlama günün de hem ileri evre ROP grubu ile kontrol grubu arasında hem de evre 1-2 ROP grubu arasında anlamlı fark saptandı. Enteral beslenme de mama ve fortifiye anne sütü miktarında gruplar arasında fark yokken anne sütü ile beslenme miktarı ileri evre ROP olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü. Enteral protein alımı (gr/kg/gün) ileri evre ROP olan grupta anlamlı olarak daha az iken, intravenöz ve enteral olarak alınan toplam protein (gr/kg/gün) arasında gruplar arasında fark yoktu. Enteral ve toplam (IV ve enteral) olarak alınan lipit(gr/kg/gün) ileri evre ROP grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha azdı.

İleri evre ROP olan gruptaki bebeklerin ilk 28 günde aldıkları Toplam kalori miktarı (kcal/kg/gün) diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük saptandı. İleri evre ROP olan gruptaki bebeklerin ilk 28 gündeki günlük kilo alımları ve 28. gündeki vücut ağırlıkları daha düşük olarak bulundu.

Ayrıca hastaların tam enteral beslenme günü, TPN alma süresi, enteral-toplam protein, lipit alımı, toplam kalori alımı, günlük kilo alımı ve 28. gündeki kilosunu açısından ileri evre ROP grubu ile evre 1-2 ROP grubu arasında anlamlı fark saptanırken evre 1-2 ROP olan grupla kontrol grubu arasında fark saptanmadı.

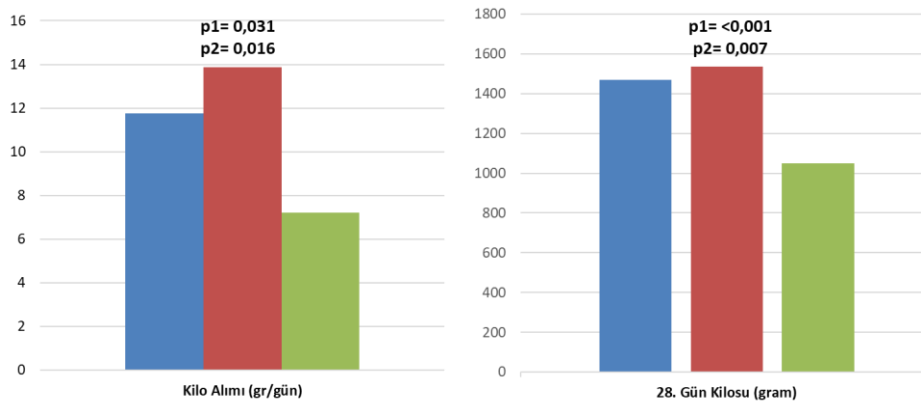
Toplam protein, lipit, toplam günlük kalori alımı (kcal/kg/gün) değerlerinin karşılaştırılması **Şekil 4.3**'te verilmiştir.



**Şekil 4.3. Grupların total protein, lipit ve toplam kalori (kcal/kg/gün) değerlerinin karşılaştırılması**

**P1:** Kontrol grubu ile ileri evre ROP grubunun karşılaştırılması. **P2:** Evre 1-2 ROP Grubu ile ileri evre ROP Grubu'nun karşılaştırılması

Günlük kilo alımı ve 28. gündeki kilolara ait veriler **Şekil 4.4'**te verilmiştir. Günlük kilo alımı ve 28. Gün kilosu ileri evre ROP olan grupta, diğer iki gruba göre daha düşük bulundu.



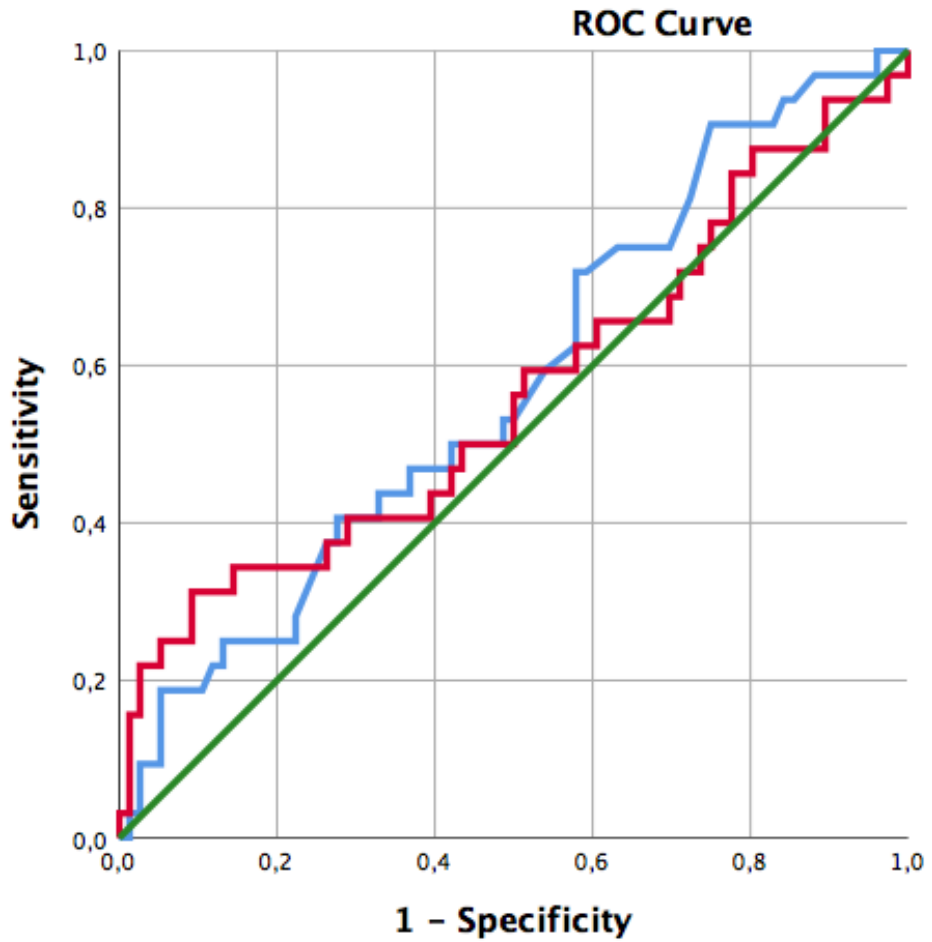
**Şekil 4.4. Günlük kilo alım hızı ve 28. gündeki kilolara ait verilerin karşılaştırılması**

**Mavi:** ROP olmayan kontrol grubu, **Kırmızı:** Hafif evre ROP Grubu, **Yeşil:** İleri evre ROP

**P1:** Kontrol grubu ile ileri evre ROP grubunun karşılaştırılması. **P2:** Evre 1-2 ROP Grubu ile ileri evre ROP Grubu'nun karşılaştırılması

#### 4.5. Receiver Operating Characteristics (ROC) Eğri Analizleri

Günlük kilo alım hızı ve günlük total kalori ile ROP gelişimi arasındaki ilişkinin tanısal olarak kullanılabilmesine yönelik yapılan ROC eğrisi analizleri **Şekil 4.5**'te verilmiştir. Günlük kilo alımı için eğri altında kalan alan 0,577; std. hata: 0,060;  $p=0,210$ ; lower bound: 0,459; upper bound: 0,694 olarak bulunmuştur. Günlük kilo başına aldığı kalori için ise eğri altında kalan alan 0,563; std. hata: 0,065;  $p=0,306$ ; lower bound: 0,435; upper bound: 0,690 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak iki parametrenin de ROP gelişimi için tanısal olarak kullanımı anlamlı bulunmamıştır.

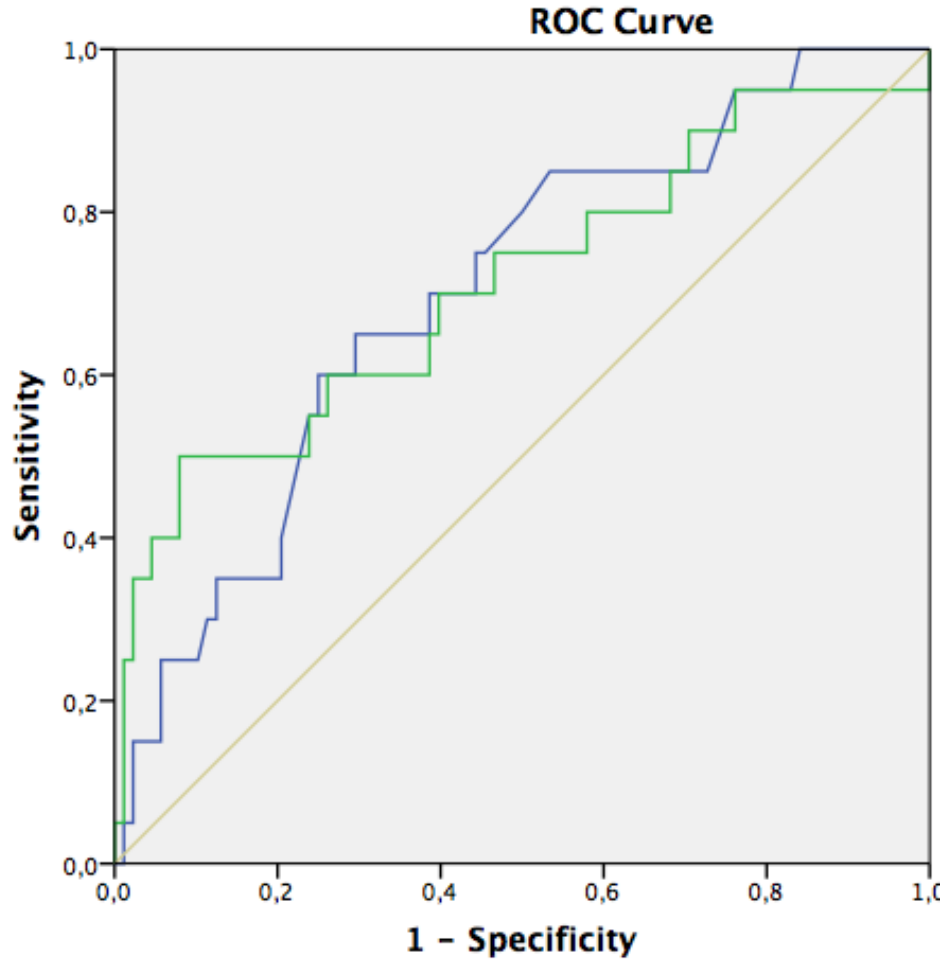


**Şekil 4.5. Günlük kilo alım hızı ve toplam kalori (kcal/kg/gün) ile ROP gelişimi arasındaki ilişki**

\* **Mavi eğri:** Günlük kilo alım, **Kırmızı eğri:** Günlük kilo başına toplam kalori; **Yeşil eğri:** Referans

Günlük kilo alım hızı ve günlük total kalori ile ileri evre ROP gelişimi arasındaki ilişkinin tanısal olarak kullanılabilmesine yönelik yapılan ROC eğrisi analizleri **Şekil**

4.6'da verilmiştir. Günlük kilo alımı için eğri altında kalan alan 0,702; std. hata: 0,063;  $p=0,005$ ; lower bound: 0,578; upper bound: 0,825 olarak bulunmuştur. Günlük kilo başına kalori için ise eğri altında kalan alan 0,711; std. hata: 0,072;  $p=0,003$ ; lower bound: 0,570; upper bound: 0,853 olarak bulunmuştur. Günlük 8,3 gram alımı ileri evre ROP için %60 duyarlılık, %75 özgüllük; 11,6 gram kilo alımı ise ileri evre ROP için %70 duyarlılık, %62 özgüllük oranına sahiptir. Günlük 91,4 kcal/kg/gün kalori ileri evre ROP gelişimi için %70 duyarlılık ve %61 özgüllük oranına sahiptir.



**Şekil 4.6. Günlük kilo alım hızı ve total kalori (kcal/kg/gün) ile ciddi ROP gelişimi arasındaki ilişki**

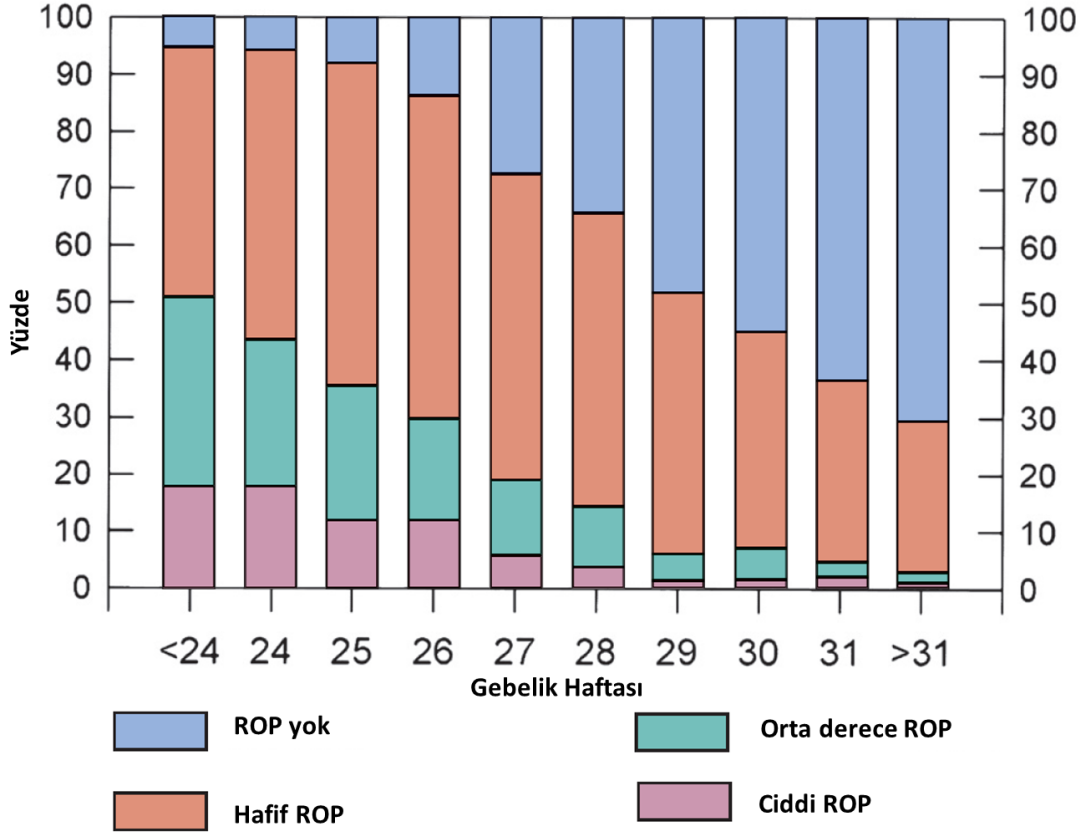
\* **Yeşil eğri:** Günlük kilo alım, **Mavi eğri:** Günlük kilo başına kalori; **Kahverengi eğri:** Referans

## 5. TARTIŞMA

Retrospektif planlanmış bu vaka-kontrol çalışmamızda hastanemiz yenidoğan ünitesinde takip edilen prematüre bebeklerde ROP için risk faktörlerini, ROP ile beslenme arasındaki ilişkiyi belirlemek ve sonuçlarımızı güncel literatür bulgularıyla tartışmak amaçlanmıştır.

Prematüre retinopatisi, vaskülarizasyonu tamamlanmamış immatür retinanın vasküler ve avasküler bileşkede anormal damarsal çoğalmasdır. Retinada dekolman ve körlükle sonuçlanabilen önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılabilmesiyle daha sık tanı konmaya ve görülmeye başlanmıştır. Çelebi ve arkadaşları (80) tarafından Türkiye’de üçüncü basamak bir merkezde yürütülen ve 1000 gram ve altı doğan, ortalama doğum haftası 27 hafta olan 235 yenidoğanın dahil edildiği çalışmada herhangi bir evrede ve ciddi ROP sıklığı sırasıyla %75 ve %38,7 olarak bulunmuştur. Türkiye’de Yenidoğan ROP Çalışma Grubu (TR-ROP) tarafından son zamanlarda yürütülerek yayınlanan iki insidans çalışması bulunmaktadır. Bunlardan ilki 2011-2013 yılları arasında 15,745 preterm bebekle yapılmıştır. Çalışmaya alınan bebeklerin %75’i 32 hafta veya 1500 gramın altında doğan bebekler iken %25’i de 32 haftadan büyük olup ROP riski olan hastalardan oluşmaktadır. Toplam ROP sıklığı %30 ve ciddi ROP sıklığı %8,2 bulunmuşken 28 hafta ve altındaki bebeklerde ROP sıklığı %52,8 ileri evre ROP sıklığı %15,8 olarak, 29-32 hafta arasında doğan prematürelere ROP sıklığı %27,6 ileri evre ROP sıklığı %2,6 olarak bulunmuştur (21). İkinci çalışma ise Türkiye’deki 69 merkezden toplanan bilgilerle, Nisan 2016-2017 yılları arasında doğan 32 hafta altı 6,115 preterm bebekle yapılmıştır ve genel ROP sıklığı %27, ciddi ROP Sıklığı ise %6,7 28 hafta ve altındaki bebeklerde ROP sıklığı %62,9 ileri evre ROP sıklığı %21,6 , 28-32 hafta arasında doğan prematürelere ROP sıklığı %19,4 ileri evre ROP sıklığı %2,2 olarak bulunmuştur (4). Fanaroff&Martin's Neonatoloji kitabında 1251 gramın altında doğan bebeklerde herhangi bir evrede ROP sıklığı %66, ciddi ROP ise %6 olarak belirtilmiştir ve gebelik yaşlarına göre ROP sıklığı **Şekil 5.1**’de gösterilmiştir (81). Bizim çalışmamıza 30 haftanın altında doğan 108 yenidoğan dahil edilmiş ve ROP sıklığı %29,5, ileri evre

ROP sıklığı ise %18,5 saptanmıştır. TR-ROP grubunun yaptığı çalışmalarda gebelik haftalarına özgü ROP sıklığı belirtilmediği için çalışmamızdaki verilerle karşılaştırma yapılamamış ve dosyalarına ulaşılamadığı için tüm bebekler çalışmamıza dahil edilememiştir. Ancak ROP sıklığımızın kabaca TR-ROP çalışmasıyla benzer olduğunu düşünmekle birlikte, çalışmamızda ciddi ROP sıklığının biraz daha yüksek çıktığı görülmektedir.



**Şekil 5.1. Gebelik yaşına göre ROP insidansı (81)**

Literatürde bu konu detaylı bir şekilde ele alınmış ve birçok risk faktörü tanımlanmış olsa da, ROP ile en güçlü ilişki düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftası arasında saptanmıştır (82). Aktif olan ve olmayan ROP'ların karşılaştırıldığı bir çalışmada, 26,4 hafta öncesi doğum, düşük doğum ağırlığı (ortalama 874 g) ve düşük Apgar skoru ve uzun oksijen tedavisi özellikle ROP'un aktif formu için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (8). Gebelik haftası 28 hafta öncesi olan preterm bebeklerin dahil edildiği bir çalışmada düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşı, ROP için bağımsız risk

faktörleri olarak bulunmuştur. Bunun yanında intrakraniyal kanama, enfeksiyonlar, BPD, hipoksi, hemodinamik olarak anlamlı kardiyovasküler problemler (örn. PDA), transfüzyon, çoğul gebelikler tanımlanan diğer risk faktörleridir (22). Bizim çalışmamızda örneklem grubumuz diğer çalışmalara kıyasla kabul edilebilir düzeyde olmasına rağmen erken evre ROP ve ileri evre ROP olarak subgrup analizi yaptığımızda örneklem sayısının düşük olmasından dolayı lojistik regresyon analizi yapılamamıştır. Bu yüzden gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Gruplar arasında gebelik haftası açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. İleri evre ROP olanlarda resüsitasyon, hipotansiyon, inotrop kullanımı, PDA, RDS, BPD sıklığı, insülin kullanımı, IVIG kullanımı, antibiyotik tedavisi gerektiren gün sayısı, eritrosit süspansiyonu tedavisi ileri evre ROP olanlarda diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. Genel olarak bakıldığında görülen risk faktörleri birbiriyle ilişkilidir ve prematürelde sık görülen sorunlardır. Hipoglisemi, RDS, hipotansiyon, enfeksiyon gibi parametrelerin sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artmaktadır. Yine her ne kadar bizim çalışmamızda anlamlı çıkmasa da yaşa göre düşük doğum ağırlığının ROP için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (42).

Son yıllarda beslenme ile ROP arasındaki ilişkiye yönelik araştırmalarda, özellikle anne sütü, enteral beslenme ve yeterli kalori desteği sağlanmasının önemi vurgulanmaktadır ve bu konuda yapılmış birçok güncel literatür bulunmaktadır (13, 82-90). Anne sütü ile ROP arasında anlamlı ilişki olmadığını belirten çalışmalar da olmakla birlikte (49, 85) genel olarak anne sütünün koruyucu ve faydalı etkileri kabul görmüştür. Coşkun ve ark. (84) 127 prematüre bebeklerde düşük IGF-1 düzeylerini göstermiştir. Anne sütünün ve iyi beslenmenin IGF-1 düzeylerini artıracığını ve ROP için koruyucu olabileceğini vurgulamıştır. Manzoni ve ark. (13) ise meta analizlerinde anne sütü ile beslenen bebeklerde ROP sıklığını mama ile beslenen bebeklere kıyasla daha düşük bulmuşlardır (%3,5 vs. %15,8) ve anne sütü ile beslenmenin (herhangi bir evrede) ROP üzerine koruyucu etkisinden bahsetmişlerdir. Yine prematürelere antioksidan sistemlerinin henüz olgunlaşmamış olması nedeniyle oksidatif streslere maruz kaldığı bilinmektedir. Anne sütünün oksidatif stres üzerine kısmen koruyucu etkisi daha önce gösterilmiştir ve bu mekanizma ile ROP üzerinde koruyucu etkide rol

alabileceği de vurgulanmıştır (86, 87). Ayrıca anne sütünün vücut ağırlığını artırdığı böylece beslenme intoleransı ve NEK insidansını azalttığı, hastanede kalış süresini kısalttığı 28-33 hafta arası yenidoğanlarda gösterilmiştir (88). Bir başka çalışmada da 400 prematüre bebek 2 gruba ayrılarak bir grup anne sütü bir grup mama ile beslenmiştir. Anne sütü ile beslenen grupta ROP ve NEK sıklıkları daha düşük saptanmıştır (90). Diğer yandan, 67 çalışmadan 21,819 bebeğin dahil edildiği meta analizde ROP'u önlemede anne sütünün sadece gözlemsel çalışmalarda etkili olduğu, randomize çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (89). Ancak literatürdeki çalışmaların farklılık göstermesi örneklem gruplarının heterojen özellikte olması, dahil edilme kriterlerinde farklılıklar olması, doğum ağırlıkları, gebelik yaşları gibi birçok faktöre bağlı olmaktadır. Bizim çalışmamızda enteral anne sütü alan bebek sayısı ve oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İlk enteral beslenme zamanı ise evre 3-4 ROP grubunda (4. gün), kontrol grubu (2. gün) ve erken evre ROP grubuna (3. gün) kıyasla daha yüksektir. Yani ileri evre ROP'u olanlar enteral beslenmeye daha geç başlamaktadır. Benzer şekilde tam enteral beslenme zamanı da ileri evre ROP'u olanlarda (31. gün) kontrol grubu ve erken evre ROP Grubuna göre (sırasıyla 15. gün ve 13. gün) yüksek çıkmıştır.

Prematüre bebeklerde, sağlıklı term bebeklerde olduğu gibi ilk ve ideal besin anne sütüdür. Bu nedenle mümkün olan en kısa sürede anne sütünün verilmesi amaçlanmaktadır. Bunun yanında tam enterel beslenemeyen bebeklerde protein ve enerji ihtiyacını karşılayacak TPN başlanmalıdır. Özellikle 32 haftadan küçük bebeklerde ilk saatten itibaren TPN desteğine başlanması gerekir. Zaman içerisinde bebek tolerasyon geliştirdikçe enteral beslenmeye geçilmeli ve TPN zaman içerisinde azaltılarak kesilmelidir (91). Prematüre bebeklerin doğum ağırlıkları ve postnatal yaşa göre sıvı, elektrolit ve kalori gereksinimleri hassas hesaplamalar gerektirir (91). Parenteral beslenmede amaç, enerji ve büyüme için yeterli kaloringin verilmesi, hipogliseminin önlenmesi ve enerji gereksinimi karşılamak için karbonhidratlar ve lipitlerin beraber verilmesi, büyümeyi sağlayacak pozitif nitrojen dengesinin korunması ve bunun için esansiyel aminoasitleri de içeren yeterli protein verilmesi, esansiyel yağ asidi eksikliğini önlemek ve protein dışı enerjiyi artırmak için yağ



asitlerinin verilmesi ve büyüme için gerekli mineral, elektrolit ve eser elementlerin sağlanmasıdır (91). Güncel yayınlarda preterm bebeklerde agresif beslenmenin (intravenöz ve enteral beslenmenin daha erken başlanması, tam enteral beslenmeye daha erken geçilmesi) güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Dahası NEK, ROP gibi komplikasyonların azaltılması/önlenmesinde etkin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (92-96). Beslenme ile ROP gelişimi arasındaki etiopatogenezine baktığımızda bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Glukoz seviyeleri ve retina hücreleri arasındaki ilişki diyabetik retinopati etiopatogenezinde araştırılmış, artmış glukoz seviyelerinin oksidatif stresi uyarak süperoksit anyon ve hidrojen peroksit üretimi yoluyla hasar verdiği gösterilmiştir. Ancak ROP etiyojisi ile hiperglisemi arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Özellikle insülin tedavisi nedeniyle glukoz seviyesinde ani düşüşlerin VEGF upregülasyonuna neden olduğu ve bu şekilde ROP gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (95). Bizim çalışmamızda da ileri evre ROP olan grupta hiperglisemi nedeniyle insülin tedavisi alma oranı diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti. Retinanın gelişmesi için lipitlerin önemi çok büyüktür; araşidonik asit, omega-3 ve prekürsörleri fizyolojik rol oynarlar. Omega-3'ün retinal dokuda inflamasyonu yatıştırarak, immünmodülatör etki ve nöroprotektif etkilerle retinayı koruduğu gösterilmiştir (95). Nitekim balık yağı lipit emülsiyonları kullanımının ROP gelişimi ve lazer fotokoagülasyon gereksinimi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (94). Sonuç olarak, preterm bebeklerde uygun beslenme normal retinal gelişim ve ROP'un önlenmesi için vazgeçilmezdir. Literatürde agresif beslenme ve ROP arasındaki ilişkiye baktığımızda; Can ve ark. (96) tarafından yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada 32 haftadan önce doğan bebekler iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup konvansiyonel olarak parenteral beslenirken, diğer grup agresif olarak parenteral beslenmiştir. Agresif olarak beslenen grupta ROP gelişimi daha düşük ve IGF-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Yine bir meta analizde agresif parenteral beslenmenin herhangi bir seviyede ROP riskini azalttığı; ancak ileri evre ROP'u azaltmadığı gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, agresif parenteral beslenme protokolünün daha çabuk kilo aldıracağı, boyu daha çok uzattığı, baş çapını daha çok arttırdığı, ROP için risk

faktörleri olabilecek sepsis ve NEK sıklığını azalttığı gösterilmiştir (97). Bizim çalışmamızda ise ROP olmayan, düşük evre ROP olan ve ileri evre ROP olan yenidoğanların beslenme özellikleri karşılaştırılmıştır. Kliniğimizde 2006 yılı itibariyle prematürelde agresif beslenme uygulaması yapılmaya başlanmıştır. Beslenmenin arttırılmasından sonraki 4-5 yıl ROP insidansının azaldığı sonraki 4-5 yılda da aynı kaldığı görülmüştür. 2010 yılından itibaren mortalite azalırken ROP insidansının düşük kalması hem prematürelere üzerindeki diğer ROP risk faktörlerinin iyileştirilmesi hem de agresif beslenme ile ilişkilidir. İleri evre ROP olan bebeklerin oral protein, lipit, toplam lipit, toplam oral, günlük kilo başına aldıkları toplam kalorileri, kilo alım hızları, 28. gün kilosu ileri evre ROP olanlarda diğer gruplara kıyasla daha düşük saptanmıştır ve sonuçlarımız literatür ile uyumludur. İleri evre ROP'u olanlar hastanede daha uzun süre kalmaktadır ve bunların günlük kilo alımları diğer bebeklere göre daha düşüktür. Çalışmamızda kilo alım hızı ileri evre ROP grubunda 7,21 g/gün iken, ROP olmayan grupta ve düşük evreli ROP grubunda sırasıyla 11,75 g/gün ve 13,88 g/gün olarak bulunmuştur. Günlük kilo başına alınan kalori ise kontrol grubunda 96,4 kcal/kg/gün iken, evre 1-2 ROP grubunda 107,3 kcal/kg/gün, ileri evre ROP grubunda ise 79,4 kcal/kg/gün bulunmuştur. Günlük kilo alım hızlarını ve kalori miktarlarını literatürdeki çalışmalar ile birebir karşılaştırmanın çok uygun olmayacağı kanaatindeyiz. Çünkü çalışmaya katılan örneklem gruplarının ağırlıkları, gebelik yaşları, cinsiyetleri, etnisiteleri, komorbiditeleri (PDA, NEK, BPD, aldıkları diğer tedavi) oldukça heterojenite göstereceğinden örneklem grubumuzu kendi içerisinde yorumlamanın daha doğru olduğu kanısındayız.

Literatürden farklı olarak çalışmamızda günlük kilo alımı ve total kalori değerlerinin ROC analizi ile ROP'ta tanısız amaçlı kullanılıp kullanılmayacağını analiz ettik. Bulgularımıza göre bu iki parametrenin ROP tanısında kullanılamayacağı sonucuna vardık. Bunun yanında günlük kilo alımı ve total kalori değerlerinin ise ileri evre yani evre 3-4 ROP gelişimi tanısında prediktif olabileceği sonucuna ulaştık. Ancak iki parametre için de duyarlılık ve özgüllük değerleri %60-70'lerde kalmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç verse de klinik olarak bu iki değer tek başına kullanılabilmesi nispeten düşük duyarlılık ve özgüllük göstermiştir. Yine de günlük

kilo alımı 8-11 gram, günlük kalori alımı 91,4 kcal/kg/gün altında olan bireylerin ROP gelişimi yönünden daha yakın takip edilmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz. Günlük kilo alım hızı veya kalori alımları diğer risk faktörleri ile kombine edilip birlikte kullanıldığında daha güvenilir sonuçlar verebilir. Ayrıca çalışma sonucumuzun daha büyük örneklem gruplarıyla kanıtlanması gerekmektedir.

Prematürite retinopatisini etkileyebilecek faktörlerden biri de anemidir. Anemi özellikle ilk 28 günde ROP gelişimini artırmaktadır. Postnatal erken dönemde tetkik amaçlı kan alınması anemi etyolojisinde önemliken daha sonrasında kronik hastalıklar anemiye neden olmaktadır (98-100). Lundgren ve ark. (99) ROP, anemi ve transfüzyon arasındaki ilişkiyi incelemek için 28. gebelik haftası öncesi doğan 227 bebeği çalışmaya dahil etmişlerdir. Özellikle doğum sonrası ilk haftada aneminin bağımsız risk faktörü olduğunu ve tedavi edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Englert ve ark. (100) tarafından yapılan bir çalışmada ise, anemi ROP şiddeti ile ilişkili bulunmazken transfüzyon sayıları özellikle ağır ROP'u olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hemoglobin ya da hematokrit düzeyleri ile ROP arasında ilişki bulunamamıştır; ancak eritrosit transfüzyon sayısı ileri evre ROP'u olanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Gruplar arasında EPO tedavisi açısından fark görülmezken, IVIG tedavi sıklığı ileri evre ROP grubunda diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. IVIG kullanımının ileri evre ROP olan bebeklerde diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olması, her ne kadar anlamlı çıkmasa da sepsis görülme sıklığının daha fazla olması ile ilişkili olabilir. Bunun yanında antibiyotik aldığı toplam gün sayısının anlamlı olarak ileri evre ROP grubunda yüksek çıkması da bu hipotezi güçlendirmektedir. Günümüzde sepsis tedavisi için IVIG tedavisi kullanılmamakla birlikte özellikle ileri evre ROP saptanan geçmiş yıllarda sepsis tedavisinde IVIG kullanımı olması nedeniyle böyle bir sonuç çıkmış olabilir. IVIG kullanımının primer olarak ROP riskini arttırdığına dair literatürde bilgi olmadığı için IVIG kullanımının ROP için bir risk faktörü olduğu düşünülmemiş, ileri evre ROP grubunda anlamlı olarak yüksek çıkması sepsis ile ilişkisine bağlanmıştır.

### 5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları

- Retrospektif yapılmış olması
- Örneklem grubumuzun önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında yeterli olmasına rağmen subgrup analizleri küçük olduğundan çoklu değişkenli regresyon analizinin yapılamamış olması
- Prematüre bebeklerin klinik olarak oldukça heterojenite göstermesinden dolayı grupların komorbiditeler açısından tamamen benzer olamaması
- Çalışmamızın analitik vaka kontrol olarak planlanmış olması ve uzun dönem takiplerin bilinmemesi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ROP özellikle gelişmiş ülkelerde çocukluk döneminde körlüğün en önemli nedeni olarak bilinmektedir ve üzerinde durulması gereken bir konudur.
- Erken tanı konması, risk faktörlerinin tanımlanması, eliminasyonu ve uygun tedavi ROP'a bağlı gelişen görme kayıplarının önlenmesi için çok önemlidir.
- Çalışmamıza dahil edilen 108 bebeğin 32'sinde (%29,5) ROP saptanmıştır. Bunların 12'si (%11,1) erken evre ROP, 20'si (%18,5) ise ileri evre ROP'tu.
- ROP'u olan bebeklerin çoğunluğu sezaryen ile dünyaya gelmiştir.
- ROP'lu bebeklerde annede preeklampsi ve gestasyonel diyabet en sık görülen maternal hastalıklar iken, guatr, trombofili, enfeksiyon, HELLP sendromu ve malignite saptanan diğer hastalıklardı.
- ROP'lu bebeklerde RDS, inotrop kullanımı, hipotansiyon, sepsis, pnömoni, PDA, apne için ksantin alma en sık görülen klinik özelliklerdir.
- Doğum şekli, akrabalık öyküsü, maternal hastalık, clexan®/aspirin kullanımı, EMR, IVF, anne yaşı ve gebelik haftası ROP ile ilişkili bulunmamıştır. PDA, RDS, BPD ve insülin kullanımı oranları ROP'lu bebeklerde daha sıktır.
- BPD tedavisi için steroid alma sıklığı, insülin kullanımı, IVIG tedavisi, toplam antibiyotik günü ve eritrosit süspansiyonu ROP ile ilişkili bulunmuştur.
- İlk enteral beslenme yaşı, tam enteral beslenme yaşı, TPN süresi Evre 3-4 ROP'u olanlarda yani ileri evre ROP'u olan bebeklerde diğer bebeklere göre daha yüksek iken; enteral anne sütü ile beslenme miktarı, enteral protein, enteral lipit alımı, toplam lipit, toplam kalori miktarı Evre 3-4 ROP olanlarda diğer gruplara kıyasla daha düşüktü.
- Toplam lipit ve toplam kalori miktarı evre 3-4 ROP'ta evre 1-2 ROP'a göre daha düşüktü. 28. gün kilosu ileri evre ROP'u olanlarda daha düşük iken, hastanede kalma süresi ileri evre ROP'u olanlarda daha uzundu.
- Günlük kilo alım hızı ve total günlük kalori alımının ROP tanısında diagnostik kullanımına ilişkin iki parametre de anlamlı sonuç vermemiştir. Bununla birlikte ileri evre ROP gelişimi için diagnostik olarak anlamlı sonuç verse de sensitivite ve spesifite değerleri %60-70'lerde kalmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
2. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *The Lancet*. 2013;382(9902):1445-57.
3. Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity-incidence today. *Clinics in perinatology*. 2013;40(2):185-200.
4. Bas AY, Demirel N, Koc E, Isik DU, Hirfanoglu İM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *British Journal of Ophthalmology*. 2018:bjophthalmol-2017-311789.
5. Paysse EA, Garcia-Prats, JA, Saunders RA (Eds), Waltham, MA,. Retinopathy of Prematurity. UpToDate. 2014.
6. Hellström A, Carlsson Br, Niklasson A, Segnestam K, Boguszewski M, de Lacerda L, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(7):3413-6.
7. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(1):2-20.
8. Alajbegovic-Halimic J, Zvizdic D, Alimanovic-Halilovic E, Dodik I, Duvnjak S. Risk factors for retinopathy of prematurity in premature born children. *Medical Archives*. 2015;69(6):409.
9. Rekha S, Battu RR. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Indian pediatrics*. 1996;33(12):999-1003.
10. Gupta VP, Dhaliwal U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J. Retinopathy of prematurity—risk factors. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2004;71(10):887-92.

11. Sjöström ES, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2016;101(2):F108-F13.
12. Zhou J, Shukla VV, John D, Chen C. Human milk feeding as a protective factor for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1576-e86.
13. Manzoni P, Stolfi I, Pedicino R, Vagnarelli F, Mosca F, Pugni L, et al. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early human development*. 2013;89:S64-S8.
14. Terry T. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely: II. Report of cases—clinical aspects. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1942;40:262.
15. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
16. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early Death, Morbidity, and Need of Treatment Among Extremely Premature Infants. *Pediatrics*. 2005;115(5):1289-98.
17. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *British Journal of Ophthalmology*. 2004;88(2):239-42.
18. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity Among Very Preterm Infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005;115(4):990-6.
19. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, et al. No Improvement in Outcome of Nationwide Extremely Low Birth Weight Infant Populations Between 1996–1997 and 1999–2000. *Pediatrics*. 2007;119(1):29-36.
20. Quinn GE. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye and brain*. 2016;8:31.

- 21.** Bas AY, Koc E, Dilmen U. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *British Journal of Ophthalmology*. 2015.
- 22.** Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H, Komisyonu T, et al. TÜRKİYE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ REHBERİ.( [http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/premature\\_retinopatisi\\_rehberi.pdf](http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/premature_retinopatisi_rehberi.pdf))
- 23.** Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the Effect of High Oxygen Administration in Retrolental Fibroplasia: I. Nursery Observations. *American journal of ophthalmology*. 1952;35(9):1248-53.
- 24.** Ashton N. Pathological basis of retrolental fibroplasia. *The British Journal of Ophthalmology*. 1954;38(7):385.
- 25.** Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(23):10457-61.
- 26.** Hellström A, Engström E, Hård A-L, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112(5):1016-20.
- 27.** Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1628-40.
- 28.** Austeng D, Källen KM, Hellström A, et al. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Archives of Ophthalmology*. 2011;129(2):167-72.
- 29.** Smith LEH. Through The Eyes of a Child: Understanding Retinopathy through ROP The Friedenwald Lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(12):5177-82.



- 30.** Bolton DPG, Cross KW. FURTHER OBSERVATIONS ON COST OF PREVENTING RETROLENTAL FIBROPLASIA. *The Lancet*. 1974;303(7855):445-8.
- 31.** Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2001;84(2):F106-F10.
- 32.** Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of Prematurity and Pulse Oximetry: A National Survey of Recent Practices. *Journal Of Perinatology*. 2004;24:164.
- 33.** Sun S, editor Relation of target SpO<sub>2</sub> levels and clinical outcome in ELBW infants on supplemental oxygen. *Pediatric Research*; 2002: INT PEDIATRIC RESEARCH FOUNDATION, INC 351 WEST CAMDEN ST, BALTIMORE, MD 21201-2436 USA.
- 34.** Carlo WA, Finer NN, Gantz MG. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine*. 2010;363(13):1285-6.
- 35.** Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(17):1680-2.
- 36.** Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W. NeOProM: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC pediatrics*. 2011;11(1):6.
- 37.** Group S-RMS. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295-310.
- 38.** Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1483-e92.
- 39.** Chen M, Çitil A, McCabe F, Leicht KM, Fiascone J, Dammann CE, et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2011;99(2):125-32.

40. Austeng D, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Fritz T, Hellstrom-Westas L, et al. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatrica*. 2010;99(7):978-92.
41. Fortes Filho JB, Valiatti FB, Eckert GU, Costa MCd, Silveira RC, Procianoy RS. Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. *Jornal de pediatria*. 2009;85(1):48-54.
42. Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia MM, Yee W, et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *American journal of perinatology*. 2012;29(02):87-94.
43. Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW, King RA, Haslam RR, Stuart MC, et al. Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early human development*. 1986;13(1):37-46.
44. Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2012;15(3):285-92.
45. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engström E, Hård A-L, Liu J-L, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(10):5804-8.
46. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, Hård A-L, Niklasson A, Ewald U, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics*. 2006;117(6):1930-8.
47. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A, Hellström-Westas L, Löfqvist C, Larsson E-M, et al. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):1129-35.

48. 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. *Journal of perinatology*. 2001;21(6):356.
49. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003;157(1):66-71.
50. 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. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;53(5):1197-204.
51. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A, et al. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2013;8(5):e64325.
52. Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS. Randomized Trial of Very Low Birth Weight Infants Receiving Higher Rates of Infusion of Intravenous Fat Emulsions During the First Week of Life. *Pediatrics*. 2008;122(4):743-51.
53. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nature medicine*. 2007;13(7):868.
54. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellström A, Consortium W. 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. *Archives of ophthalmology*. 2012;130(8):992-9.
55. Gyllensten LJ, Hellström BE. Experimental Approach to the Pathogenesis of Retrolental Fibroplasia\*: II. The Influence of the Developmental Maturity on Oxygen-Induced Changes in the Mouse Eye. *American journal of ophthalmology*. 1955;39(4):475-88.

56. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS}*. 2000;4(6):343-7.
57. Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, Niklasson A, Fellman V, Hellström A, et al. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatric research*. 2011;69(5, Part 1 of 2):448.
58. Fryklund L, Gluckman P, Skottner A. Treatment of catabolic states using authentic IGF-1 and hypocaloric amount of nutrients. *Google Patents*; 2000.
59. Hellström A, Hård A-L, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. 2009;123(4):e638-e45.
60. 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. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009;247(6):831-6.
61. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Journal of perinatology*. 2003;23(3):186.
62. Ertl T, Gyarmati J, Gaál V, Szabó I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Neonatology*. 2006;89(1):56-9.
63. Kaempf J, Kaempf A, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology*. 2011;31(4):251.
64. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998;101(4):654-7.

65. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, Mostert M, Farina D, Gomirato G. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *Journal of perinatology*. 2006;26(1):23.
66. Coleman RJ, Beharry KD, Brock RS, Abad-Santos P, Abad-Santos M, Modanlou HD. Effects of brief, clustered versus dispersed hypoxic episodes on systemic and ocular growth factors in a rat model of oxygen-induced retinopathy. *Pediatric research*. 2008;64(1):50.
67. Cooke R, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling A. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *European journal of pediatrics*. 1993;152(10):833-6.
68. Giannantonio C, Papacci P, Cota F, Vento G, Tesfagabir MG, Purcaro V, et al. Analysis of risk factors for progression to treatment-requiring ROP in a single neonatal intensive care unit: is the exposure time relevant? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(5):471-7.
69. 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;104(3):514-8.
70. Husain SM, Sinha AK, Bunce C, Arora P, Lopez W, Mun KS, et al. Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(1):67-72.
71. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Serenius F. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics*. 2011:peds. 2010-0806.
72. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1984;74(1):127-33.
73. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Archives of ophthalmology*. 2005;123(7):991-9.
74. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95.

- 75.** Holmström GE, Hellström A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(11):1418-24.
- 76.** Pediatrics SoOAAo. American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;117(2):572-6.
- 77.** Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård A-L, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 2006;124(12):1711-8.
- 78.** Wu C, VanderVeen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LE. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 2010;128(4):443-7.
- 79.** Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC pediatrics*. 2014;14(1):216.
- 80.** Celebi ARC, Petricli IS, Hekimoglu E, Demirel N, Bas AY. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:1647.
- 81.** By Richard J. Martin AAF, Michele C. Walsh, . Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 10th, Diseases of the Fetus and Infant, The Eye, 2014; 104; 1767-74.
- 82.** Ahuja AA, Reddy YC, Adenuga OO, Kewlani D, Ravindran M, Ramakrishnan R. Risk factors for retinopathy of prematurity in a district in South India: A prospective cohort study. *Oman journal of ophthalmology*. 2018;11(1):33.
- 83.** Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Wong IY. Risk factors for retinopathy of prematurity in extremely preterm Chinese infants. *Medicine*. 2014;93(28).

- 84.** Coşkun Y, Dalkan C, Yabaş Ö, Demirel ÖÜ, Bayar ES, Sakarya S, et al. A predictive score for retinopathy of prematurity by using clinical risk factors and serum insulin-like growth factor-1 levels. *International journal of ophthalmology*. 2017;10(11):1722.
- 85.** Heller CD, O'Shea M, Yao Q, Langer J, Ehrenkranz RA, Phelps DL, et al. Human milk intake and retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2007;120(1):1-9.
- 86.** Kao JS, Dawson JD, Murray JC, Dagle JM, Berends SK, Gillen SB, et al. Possible roles of bilirubin and breast milk in protection against retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica*. 2011;100(3):347-51.
- 87.** Ledo A, Arduini A, Asensi MA, Sastre J, Escrig R, Brugada M, et al. Human milk enhances antioxidant defenses against hydroxyl radical aggression in preterm infants-. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;89(1):210-5.
- 88.** Li Y, Yan C, Yang L, Han Z. Effect of breastfeeding versus formula milk feeding on preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2017;19(5):572-5.
- 89.** Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad MH, Alahdab F. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016:peds. 2015-3387.
- 90.** Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint J. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *American journal of perinatology*. 2012;29(02):121-6.
- 91.** Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği. Sağlıklı term bebeğin beslenmesi rehberi. 2014.( [http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/term\\_beslenme.pdf](http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/term_beslenme.pdf))
- 92.** Cleminson JS, Zalewski SP, Embleton ND. Nutrition in the preterm infant: what's new? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2016;19(3):220-5.

- 93.** Can E, Bülbül A, Uslu S, Cömert S, Bolat F, Nuhoglu A. Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants. *Pediatrics International*. 2012;54(6):869-74.
- 94.** 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 human development*. 2014;90(1):27-31.
- 95.** Lenhartova N, Matasova K, Lasabova Z, Javorka K, Calkovska A. Impact of early aggressive nutrition on retinal development in premature infants. *Physiological research*. 2017;66(Supplementum 2):S215-s26.
- 96.** Can E, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Cömert S, Nuhoglu A. Early aggressive parenteral nutrition induced high insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) levels can prevent risk of retinopathy of prematurity. *Iranian journal of pediatrics*. 2013;23(4):403.
- 97.** Törer B, Hanta D, Özdemir Z, Çetinkaya B, Gülcan H. An aggressive parenteral nutrition protocol improves growth in preterm infants. *The Turkish journal of pediatrics*. 2015;57:236-41.
- 98.** Kandasamy Y, Kumar P, Hartley L. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. *Eye (London, England)*. 2014;28(7):814-8.
- 99.** Lundgren P, Athikarisamy SE, Patole S, Lam GC, Smith LE, Simmer K. Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2018;107(5):759-66.
- 100.** Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2001;21(1):21.



## EKLER

### EK-1. Örnek Hasta Formu

<b>PREMATÜRE BEBEKLERDE ROP&amp;BESLENME İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ</b>			
<b>(Vaka Grubu: <input type="checkbox"/>) (Dr. M. Şenol Akın, Prof. Dr. Şule Yiğit) (Kontrol Grubu: <input type="checkbox"/>)</b>			
<b>Hasta No</b>		<b>RDS</b>	
<b>Ad Soyad</b>		<b>Surfaktan kaç doz</b>	
<b>Doğum tarihi</b>		<b>MV süresi</b>	<b>CPAP süresi</b>
<b>Yatış tarihi</b>		<b>O<sub>2</sub> destek süresi</b>	
<b>Cinsiyet</b>		<b>HFOV</b>	
<b>Bebek Dosya No</b>		<b>Pnömotoraks</b>	
<b>Anne Dosya No</b>		<b>PHT</b>	
<b>Anne yaşı</b>		<b>Hipotansiyon</b>	<b>Sıvı yükleme</b>
<b>G/Y/P/A</b>			<b>İnotrop</b>
<b>Spontan / IVF Gebelik</b>		<b>Sepsis</b>	<b>Kan kültürü</b>
<b>Gebelik haftası</b>		<b>Pnömoni</b>	
<b>Maternal Diyabetes mellitus</b>		<b>PDA</b>	<b>İlaç Ligasyon</b>
<b>Kronik Hipertansiyon</b>		<b>IVK (Derece)</b>	
<b>Preeklampsi/Eklampsi</b>			
<b>Anne hastalıkları</b>		<b>ROP (evre)</b>	
		<b>Tedavi</b>	
<b>Anne ilaç</b>		<b>Postnatal tanı yaşı</b>	
<b>Akrabalık</b>			
<b>Ailede hastalık öyküsü</b>			
<b>İntrauterin büyüme geriliği</b>			

Poli / Oligohidramnios			
EMR			
Koryoamnionit		NEK	
Mekonyum			
CS/NSVY		Apne	İlaç
Apgar			
Resüsitasyon		BPD	Steroid
Perinatal hipoksi		A vitamini	O <sub>2</sub> ile tab.
HİE			
Doğum ağırlığı ve persentil			
SGA/AGA/LGA		İlk enteral (yaş)	Tam enteral (yaş)
Baş Çevresi ve persentil		TPN süresi (gün)	
FM		Kalori (kcal/kg/gün)	İntravenöz: Enteral: Toplam:
		Protein (gr/kg/gün)	İntravenöz: Enteral: Toplam:
Yatış süresi (gün)		Lipit (gr/kg/gün)	İntravenöz: Enteral: Toplam:
Diğer tanılar		Kilo alım hızı (gr/gün)	
Hastanede kalış süresi		Taburculukta kilosu	
Sonuç			
Eksitus	Eksitus yaşı	Yaşiyor	