



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

**34. GEBELİK HAFTASI VE ALTINDAKİ PREMATÜRE  
BEBEKLERDE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ GELİŞİMİNDE  
ANNE SÜTÜ VE DİĞER RİSK FAKTÖRLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. AHMAD FARID NAZARI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023





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

**34. GEBELİK HAFTASI VE ALTINDAKİ PREMATÜRE  
BEBEKLERDE PREMATÜRE RETİNOPATİSİ GELİŞİMİNDE  
ANNE SÜTÜ VE DİĞER RİSK FAKTÖRLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmad Farid NAZARI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Mustafa Ali AKIN

SAMSUN-2023

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez yazım süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, insani, klinik çalışma ve akademik alanda kendisini her zaman örnek aldığım, değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Mustafa Ali Akın'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Leyla Akın, Prof. Dr. Hasibe Canan Seren, Prof. Dr. Şahin Takçı, Prof. Dr. Ayşe Aksoy, Prof. Dr. Nazik Yener, Prof. Dr. Canan Albayrak, Prof. Dr. Gönül Çaltepe, Prof. Dr. Özlem Aydoğ, Doç. Dr. Işıl Özer, Doç. Dr. Esra Akyüz Özkan, Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Ayçiçek Dinçer, Dr. Öğr. Üyesi İrfan Oğuz Şahin, Dr. Öğr. Üyesi Emine Hafize Erdeniz, Dr. Öğr. Üyesi Gökçen Öz Tunçer ve diğer hocalarım'a,

Asistanlık eğitimim boyunca sevgi, saygı ve uyum içinde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Mehmet Kazan, Dr. Burak Demircioğlu, Dr. Mamad Mammadlı, Dr. Betül Demir Akyüz ve tüm asistan, hemşire, sekreter ve sağlık personeline,

Benim bugünlere gelmemde, hayat ve eğitim sürecimin her aşamasında hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, herdaim yanımda olan sevgili annem, babam, ağabeyim, ablalarım ve diğer kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ahmad Farid NAZARI

Samsun-2023

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                 |      |
|---------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                                  | iii  |
| İÇİNDEKİLER .....                                                               | iv   |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ: .....                                           | vi   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                           | vii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                           | viii |
| BEYAN.....                                                                      | ix   |
| ÖZET .....                                                                      | x    |
| ABSTRACT .....                                                                  | xii  |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                                          | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                          | 3    |
| 2.1. Tarihçe: .....                                                             | 3    |
| 2.2. Epidemiyoloji.....                                                         | 5    |
| 2.3. Patofizyoloji .....                                                        | 6    |
| 2.3.1. Normal Retinal Damar Gelişimi: .....                                     | 6    |
| 2.3.2. Kretzer ve Hittner Teorisi .....                                         | 7    |
| 2.3.3. Smith ve Ashton'un Bifazik Teorisi.....                                  | 8    |
| 2.4. Risk Faktörleri.....                                                       | 9    |
| 2.4.1. Gestasyon Yaşı ve Doğum Ağırlığı .....                                   | 10   |
| 2.4.2. Oksijenin Etkisi.....                                                    | 10   |
| 2.4.3. Mekanik Ventilasyon .....                                                | 11   |
| 2.4.4. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi .....                          | 11   |
| 2.4.5. Respiratuvar Distres Sendrom (RDS) ve Surfaktan Tedavisi .....           | 11   |
| 2.4.6. Bronkopulmoner Displazi (BPD).....                                       | 12   |
| 2.4.7. Işık Etkisi .....                                                        | 12   |
| 2.4.8. Doğum Sonrası Kilo Alımı ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1).... | 13   |
| 2.4.9. Sepsis .....                                                             | 13   |
| 2.4.10. Germinal matriks kanaması-İntraventriküler Kanama (GMK-İVK).....        | 14   |
| 2.4.11. Patent Duktus Arteriyozus (PDA).....                                    | 14   |
| 2.4.12. Anemi ve Kan Transfüzyonu .....                                         | 15   |
| 2.4.13. Resüsitasyon İhtiyacı ve Prematüre Retinopatisi .....                   | 15   |
| 2.4.14. Apgar Skoru .....                                                       | 15   |
| 2.4.15. Hiperkapni ve Hipokarbi.....                                            | 15   |
| 2.4.16. Gebelikte Hipertansif Bozukluklar.....                                  | 16   |
| 2.4.17. Steroid Kullanımı .....                                                 | 16   |
| 2.4.18. Beslenme.....                                                           | 17   |

|           |                                                   |           |
|-----------|---------------------------------------------------|-----------|
| 2.4.19.   | Anne Sütü.....                                    | 17        |
| 2.4.20.   | Parenteral beslenme ve $\omega$ -3(Omega-3) ..... | 18        |
| 2.4.21.   | İnositol .....                                    | 18        |
| 2.4.22.   | Enerji alımı.....                                 | 18        |
| 2.4.23.   | Genetik.....                                      | 19        |
| 2.4.24.   | Hiperglisemi ve insülin tedavisi.....             | 19        |
| 2.5.      | Ayrıcı Tanı .....                                 | 19        |
| 2.5.1.    | Ailesel Eksudatif Vitreoretinopati.....           | 20        |
| 2.5.2.    | Inkontinentia Pigmenti .....                      | 20        |
| 2.5.3.    | X'e Bağlı Juvenil Retinoskizis .....              | 20        |
| 2.5.4.    | Norrie Hastalığı.....                             | 20        |
| 2.5.5.    | Konjenital Katarakt .....                         | 20        |
| 2.5.6.    | Retinoblastom .....                               | 21        |
| 2.5.7.    | Persistan Fetal Vaskülatür.....                   | 21        |
| 2.5.8.    | Sarsılmış Bebek Sendromu .....                    | 21        |
| 2.6.      | Sınıflandırma:.....                               | 21        |
| 2.7.      | Muayene.....                                      | 26        |
| 2.8.      | Tarama ve Takip .....                             | 27        |
| 2.9.      | Prematüre Retinopatisinin komplikasyonları: ..... | 28        |
| 2.10.     | Tedavi: .....                                     | 29        |
| 2.10.1.   | Kriyoterapi .....                                 | 29        |
| 2.10.2.   | Lazer Fotokoagülasyon .....                       | 29        |
| 2.10.3.   | Anti-VEGF tedavisi .....                          | 29        |
| 2.10.4.   | Cerrahi Yaklaşım .....                            | 30        |
| 2.10.5.   | Diğer Tedavi Yöntemleri .....                     | 30        |
| 2.11.     | Uzun Dönem Takip ve Komplikasyonları .....        | 30        |
| <b>3.</b> | <b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                      | <b>31</b> |
| <b>4.</b> | <b>BULGULAR .....</b>                             | <b>35</b> |
| <b>5.</b> | <b>TARTIŞMA .....</b>                             | <b>61</b> |
| <b>6.</b> | <b>SONUÇ.....</b>                                 | <b>78</b> |
| <b>7.</b> | <b>KAYNAKLAR .....</b>                            | <b>80</b> |
| <b>8.</b> | <b>EKLER.....</b>                                 | <b>91</b> |

## **SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ:**

|                 |                                                                                   |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AS</b>       | : Anne Sütü                                                                       |
| <b>A-ROP</b>    | : Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi                                        |
| <b>BPD</b>      | : Bronkopulmoner Displazi                                                         |
| <b>CPAP</b>     | : Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı                                                |
| <b>CRYO-ROP</b> | : Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity                                      |
| <b>DA</b>       | : Doğum Ağırlığı                                                                  |
| <b>DHA</b>      | : Dokosaheksaenoik Asit                                                           |
| <b>e-ROP</b>    | : Evaluating Acute-Phase Retinopathy of Prematurity                               |
| <b>ELGAN</b>    | : Extremely Low Gestational Age Newborns                                          |
| <b>EPO</b>      | : Eritropoetin                                                                    |
| <b>ETROP</b>    | : Early Treatment for Retinopathy of Prematurity                                  |
| <b>GH</b>       | : Gestasyon Haftası                                                               |
| <b>G-ROP</b>    | : The Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity                             |
| <b>IGF-1</b>    | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1                                                |
| <b>IVF</b>      | : In Vitro Fertilization                                                          |
| <b>GMK-İVK</b>  | : Germinal matriks kanaması-İntraventriküler Kanama                               |
| <b>NEK</b>      | : Nekrotizan Enterokolit                                                          |
| <b>NIMV</b>     | : Non-invaziv Mekanik Ventilasyon                                                 |
| <b>PDA</b>      | : Patent Duktus Arteriozus                                                        |
| <b>RDS</b>      | : Respiratuar Distres Sendromu                                                    |
| <b>PR</b>       | : Prematüre Retinopatisi                                                          |
| <b>RLF</b>      | : Retrolental Fibroplazi                                                          |
| <b>TND</b>      | : Türk Neonatoloji Derneği                                                        |
| <b>TGF-β</b>    | : Transforming Growth Faktör-β                                                    |
| <b>TR-ROP</b>   | : Incidence, Risk Factors and Severity of Retinopathy of Prematurity<br>in Turkey |
| <b>VEGF</b>     | :Vascular Endothelial Growth Factor                                               |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLO 1:GEBELİK YAŞINA GÖRE İLK PREMATÜRE RETİNOPATİSİ MUAYENESİ ZAMANI.....                                  | 27 |
| TABLO 2:TR-ROP ÇALIŞMASI, GEBELİK YAŞI VE DOĞUM AĞIRLIĞINA GÖRE PR SIKLIĞI VE TEDAVİSİ .....                  | 28 |
| TABLO 3:HASTALARIN DOĞUMDAKİ ÖZELLİKLERİ.....                                                                 | 36 |
| TABLO 4:ANNE ÖZELLİKLERİ İLE PR İLİŞKİSİ .....                                                                | 37 |
| TABLO 5:ANTENATAL STEROİD UYGULANMASI VERİLERİ .....                                                          | 38 |
| TABLO 6:PREMATÜRE RETİNOPATİSİ, EVRE VE TEDAVİ DAĞILIMI .....                                                 | 38 |
| TABLO 7:CİNSİYET VE DOĞUM HAFTASINA GÖRE PR DEĞERLENDİRİLMESİ .....                                           | 39 |
| TABLO 8: CİNSİYET VE DOĞUM HAFTASINA GÖRE PR GELİŞEN VE GELİŞMEYEN GRUPLARIN AYRI AYRI DEĞERLENDİRİLMESİ..... | 39 |
| TABLO 9:BESLENME ŞEKİLLERİ DAĞILIMI .....                                                                     | 39 |
| TABLO 10:BESLENME VE PR İLİŞKİSİ .....                                                                        | 40 |
| TABLO 11:NÜTRİSYON ŞEKLİNDE GÖRE PR GELİŞEN VE GELİŞMEYEN GRUPLARIN AYRI AYRI DEĞERLENDİRİLMESİ.....          | 40 |
| TABLO 12:HİPERGLİSEMİ, TPN SÜRESİ VE OMEGA-3 İÇEREN LİPİD EMÜLSİYONU ALIM İLE PR İLİŞKİSİ .....               | 41 |
| TABLO 13:GEBELİK HAFTASINA GÖRE NÜTRİSYON VE AĞIRLIK DEĞİŞKENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....                   | 42 |
| TABLO 14:GEBELİK HAFTASINA GÖRE ANNE SÜTÜ İLE BESLENME VE PR İLİŞKİSİ .....                                   | 43 |
| TABLO 15:ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM, TARTI ALIM HIZI, TABRUCULUK TARTISI VE PR İLİŞKİSİ .....                        | 44 |
| TABLO 16:GEBELİK HAFTASINA GÖRE PR İLE TARTI ALIM HIZI VE TABRUCULUK TARTISI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....           | 44 |
| TABLO 17:HAFTALIK ANNE SÜTÜ ALIM MİKTARI(ML/KG/GÜN) YÖNÜNDEN PR DEĞERLENDİRMESİ....                           | 45 |
| TABLO 18:GEBELİK HAFTASINA GÖRE ANNE SÜTÜ ALIM MİKTARI(ML/KG/GÜN) İLE PR ARASINDAKİ İLİŞKİ.....               | 46 |
| TABLO 19:SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI VE GEBELİK HAFTASI İLİŞKİSİ.....                                           | 47 |
| TABLO 20:SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI VE PR İLİŞKİSİ.....                                                        | 48 |
| TABLO 21:GESTASYON HAFTASINA GÖRE SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI VE PR İLİŞKİSİ .....                              | 49 |
| TABLO 22:GEBELİK HAFTASINA GÖRE PR VE RDS İLİŞKİSİ .....                                                      | 50 |
| TABLO 23:GEBELİK HAFTASINA GÖRE PR VE SURFAKTAN İLİŞKİSİ .....                                                | 50 |
| TABLO 24:GEBELİK HAFTASINA GÖRE PR VE BPD İLİŞKİSİ .....                                                      | 51 |
| TABLO 25:GEBELİK HAFTASINA GÖRE PR VE APNE İLİŞKİSİ .....                                                     | 51 |
| TABLO 26:HEMATOLOJİK SİSTEM BULGULARI VE PR İLİŞKİSİ.....                                                     | 52 |
| TABLO 27:HEMATOLOJİK SİSTEM BULGULARI VE GEBELİK HAFTASI İLİŞKİSİ.....                                        | 52 |
| TABLO 28:GEBELİK HAFTASINA GÖRE HEMATOLOJİK SİSTEM BULGULARI VE PR İLİŞKİSİ.....                              | 53 |
| TABLO 29:KARDİYOVASKÜLER SİSTEM BULGULARI VE PR İLİŞKİSİ.....                                                 | 54 |
| TABLO 30:KARDİYOVASKÜLER SİSTEM BULGULARI VE GEBELİK HAFTASI İLİŞKİSİ .....                                   | 55 |
| TABLO 31:GEBELİK HAFTASINA GÖRE PATENT DUKTUS ARTERİYÖZİS VE PR İLİŞKİSİ.....                                 | 56 |
| TABLO 32:ENFEKSİYON İLE İLGİLİ BULGULAR VE PR İLİŞKİSİ.....                                                   | 57 |
| TABLO 33:GEBELİK HAFTASINA GÖRE ENFEKSİYON İLE İLGİLİ BULGULAR VE PR İLİŞKİSİ .....                           | 57 |
| TABLO 34:MERKEZİ SINIR SİSTEMİ İLE İLGİLİ BULGULAR VE PR İLİŞKİSİ .....                                       | 58 |
| TABLO 35:MERKEZİ SINIR SİSTEMİ İLE İLGİLİ BULGULAR VE GEBELİK HAFTASI İLİŞKİSİ .....                          | 58 |
| TABLO 36:GEBELİK HAFTASINA GÖRE MERKEZİ SINIR SİSTEMİ İLE İLGİLİ BULGULAR VE PR İLİŞKİSİ ..                   | 59 |
| TABLO 37:PR GELİŞİMİ İÇİN LOJİSTİK REGRESYON MODELLERİ .....                                                  | 60 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ŞEKİL 1: SOL GÖZ RETİNAL VASKÜLARİZASYONU .....                                                                                                             | 7  |
| ŞEKİL 2: PR GELİŞİM AŞAMALARI .....                                                                                                                         | 9  |
| ŞEKİL 3: PREMATÜRE RETİNOPATİSİNİN YERLEŞİM DURUMU.....                                                                                                     | 22 |
| ŞEKİL 4: VASKÜLER VE AVASKÜLER RETİNAYI BİRBİRİNDEN AYIRAN HAT, ICROP-3 ÇALIŞMASINDAN ALINMIŞTIR. ....                                                      | 23 |
| ŞEKİL 5: EVRE II PR, ÜÇÜNCÜ BOYUT KAZANMIŞ YÜZEYDEN HAFİF KABARIK RIDGE, ICROP-3 ÇALIŞMASINDAN ALINMIŞTIR. ....                                             | 23 |
| ŞEKİL 6: SIRT ÜZERİNDEN VİTREUSA VEYA RETİNANIN YÜZEYİNE YAYILIM GÖSTEREN EKSTRARETİNAL FİBROVASKÜLER PROLİFERASYON, ICROP-3 ÇALIŞMASINDAN ALINMIŞTIR. .... | 24 |
| ŞEKİL 7: SUBTOTAL RETİNA DEKOLMANI EVRE 4A, 4B .....                                                                                                        | 24 |
| ŞEKİL 8: TOTAL RETİNAL AYRILMA.....                                                                                                                         | 25 |
| ŞEKİL 9: PLUS HASTALIK, ICROP-3 ÇALIŞMASINDAN ALINMIŞTIR. ....                                                                                              | 25 |
| ŞEKİL 10: PREPLUS HASTALIK .....                                                                                                                            | 25 |
| ŞEKİL 11: OLGULARIN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI.....                                                                                                            | 35 |
| ŞEKİL 12: OLGULARIN DOĞUM AĞIRLIĞI PERSANTİL DAĞILIMI .....                                                                                                 | 35 |

## **BEYAN**

2017-2022 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen “34 gebelik haftası ve altındaki prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişiminde anne sütü etkisi ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen preterm bebeklerde prematüre retinopatisi gelişimi, tedavi gerektiren hastalığa ilerleme sıklığı ve prematüre retinopatisi gelişiminde anne sütü alımı ve diğer risk faktörleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif, tek merkezli araştırma olarak tasarlandı. 1 Ocak 2017-30 Haziran 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen  $\leq 34$  hafta doğan 318 prematüre bebek incelenmeye alındı, prenatal, natal ve postnatal döneme ait veriler Anabilim Dalımız Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde kayıt edilmiş hasta verileri ve hastane bilgi yönetim sistemi taranarak retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun toplamda 318 hasta ve prematüre retinopatisi saptanan hasta sayısı 92(%28,9) idi. Hastaların doğum ağırlıkları ortalama  $1470 \pm 445,89$ g, 21'i(%6,6) <28 hafta, 160'i(%50,3) 28-31. hafta ve 137'sinin(%43,1) 32-34. haftada doğduğu saptanmıştır, verilerine ulaşamayan hastaların 17'si ise <28 hafta doğan grupta idi. Bebeklerin annelerinin yaş ortalaması  $30,01 \pm 5,65$  yıl, gestasyonel hastalık 52'sinde(%56,5), kronik hastalık 19'da(20,7). Annelerin 122'sine(%69,7) antenatal steroid uygulandığı saptanmıştır. Hastaların 135'inin(%42,5) anne sütü ağırlıklı, 106'sının(%33,3) anne sütü ve formüla ile, 77'sinin(%24,2) sadece formüla ile beslendiği görüldü. Çalışmamızda PR tespit edilen hastaların %59,8'i evre I, %26,1 evre II, %14,1 evre III ve üç(%3,3) hastada A-ROP gelişti. Tedavi olarak 20(%21,2) hastaya İntravitreal Anti-VEGF uygulandı ve PR gelişen hastaların 70'inde(%76,1) spontan regresyon görüldüğü saptanmıştır.

Çalışmamızda sadece anne sütü ile beslenen ve anne sütü ve formüla kombinasyonu alan hastalarda PR tespit edilme oranı sadece formüla kullanılan bebeklere göre daha düşük saptandı.

Anne yaşı, annede kronik hastalık varlığı, gebe kalma yöntemi, doğum şekli, cinsiyet, antropometrik(SGA, LGA, AGA oluşu) ölçüm, kolostrum alımı, hiperglisemi varlığı,

HFOV gün sayısı, BPD için steroid tedavisi alımı, PDA tedavi şekli ve kür sayısı, dopamin ve dobutamin kullanımı, erken/geç neonatal sepsis, sepsiste antibiyotik kullanım süresi ve GMK-İVK derecesi gibi pek çok faktörün PR gelişimi açısından risk faktörü olmadığı saptandı. Annelerinde gestasyonel hastalık olan pretermelerde PR gelişme açısından risk olduğu saptandı. PR gelişimi için beklenen diğer risk faktörleri arasında tam enteral beslenmeye geçiş süresinin uzun olması, uzun süre TPN alımı, taburculuk tartısının düşük olması, RDS, BPD, apne saptanması durumu ve uzamış kafein gereksinimi, surfaktan kullanımı ve surfaktan dozu tekrarlama gerekliliği, artmış sepsis atak sayısı, uzamış IMV, uzamış NIMV, uzamış oksijen desteği süresi, transfüzyon ihtiyacı ve sayısının artması, PDA varlığı, hipotansiyon varlığı, inotrop desteği ihtiyacı, yüksek VIS skoru ve GMK-İVK varlığı PR sıklığını arttırdığı belirlendi.

Bu çalışmada PR gelişimi için yüksek riskli grupta olan bebeklerde hastanede kalışı süresince AS alanlarda ileri evre PR ve taburculukta PR oranı AS almayan gruba göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda sadece anne sütü ile beslenen ve AS ve formüla kombinasyonu alan hastalarda PR tespit edilme oranı sadece formüla kullanılan bebeklere göre daha düşük saptandı. Diyetle AS'nın yanı sıra tam enteral beslenmeye geçiş süresinin kısalığı da PR gelişimini önlemede önemli faktör olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** AS'nın prematüre bebeklerin beslenmesindeki önemli katkılarına PR'den koruyucu özelliği de eklenmelidir, çünkü çalışmamızda görüldüğü üzere PR için riskli grupta AS alımı PR görülme riskini ve ileri evre PR gelişme ihtimalini riskli gruplarda azaltmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Anne sütü, beslenme, prematüre retinopatisi, risk faktörleri.

## ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study was to investigate the development of retinopathy of prematurity in preterm infants followed up in the Neonatal Intensive Care Unit of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital, the frequency of progression to the disease requiring treatment and the relationship between breast milk intake and other risk factors in the development of retinopathy of prematurity.

**Materials and Methods:** Our study was designed as a retrospective, single-center study. Between January 1, 2017 and June 30, 2022, 318 premature infants born  $\leq 34$  gestational age who were followed up in the Pediatrics Neonatal Intensive Care Unit of Ondokuz Mayıs University Hospital were enrolled in the study. Data related to the prenatal, natal and postnatal periods were retrospectively analyzed by reviewing the patient data recorded in the Neonatal Intensive Care Unit of our department and the hospital information management system. The statistical analyses were performed using the SPSS for mac version 26 software.

**Results:** A total of 318 patients met the inclusion criteria and 92(28.9%) had retinopathy of prematurity. The mean birth weight of the patients weighed  $1470 \pm 445.89$  gr, 21(6.6%) were in  $<28$  gestational age group, 160(50.3%) were in 28-31 gestational age group, 137(43.1%) were in 32-34 gestational age group and 17 of the patients whose data could not be reached were born at  $<28$  gestational age. The mean age of the mothers included in the study was  $30.01 \pm 5.65$  years, 52 (56.5%) had gestational disease, 19 (20.7%) had chronic disease, and 122 (69.7%) of the mothers were administered antenatal steroid. It was observed that 135 (42.5%) of the patients were exclusively fed with maternal breast milk, 106 (33.3%) were fed with combination of breast milk and formulas, and 77 (24.2%) were fed only with formulas. Of the 92 neonates who were found to have ROP, 55 neonates were in stage 1 (59.8%), 24 in stage 2(26.1%), 13 in stage 3(14.1%) and 3 in A-ROP(3.3%), there were no stage 4A, stage 4B and stage 5 of the disease. Intravitreal anti-VEGF was administered to 20(21.2%) of the neonates and spontaneous regression was achieved in 70(76.1%) of the neonates with ROP.

In our study, the rate of ROP was found to be lower in neonates who were exclusively fed with maternal breast milk and neonates receiving a combination of breast milk and formulas compared to neonates receiving only formulas.

In our study as expected, the rate of development of ROP was the highest with decreasing gestational age and birth weight. Many factors such as maternal age, presence of maternal chronic disease, method of conception, mode of delivery, gender, anthropometric measurements such as being SGA, LGA or AGA , colostrum intake, presence of hyperglycemia, number of days in high frequency oscillatory ventilation mode, corticosteroid treatment for BPD, type of PDA treatment and number of courses used, dopamine and dobutamine use, early/late neonatal sepsis, duration of antibiotic use in sepsis and degree of GMH-IVH were not found to be risk factors for the development of ROP. There exists significant correlation between maternal gestational disease and development of ROP. Other potential risk factors for the development of ROP include prolonged duration of transition to full enteral nutrition, prolonged TPN intake, low discharge weight, RDS, BPD, apnea, prolonged duration of caffeine treatment, surfactant use and the need for repeated surfactant doses, increased number of sepsis attacks, prolonged IMV, prolonged NIMV, prolonged duration of oxygen supplementation, increased number and need for transfusion, presence of PDA, presence of hypotension, need for inotropic support, high VIS and presence of GMH-IVH increased the development of ROP. In this study, it was found that in infants in the high-risk group for the development of ROP, the rate of advanced stage of ROP and any stage of ROP after discharge was lower in the breast milk fed group during hospitalization compared to the group not receiving breast milk. In addition to the breast milk in the diet, short transition time to full enteral nutrition was also found to be an important factor in preventing the development of ROP.

**Conclusion:** The important contribution of breast milk in the nutrition of premature infants should be added to its protective feature against ROP, as shown in our study, breast milk intake reduces the risk of ROP and the likelihood of developing advanced stages of ROP in high-risk groups.

**Keywords:** Human breast milk, retinopathy of prematurity(ROP), risk factors.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya ve ülkemiz yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı çok düşük olan prematüre bebeklerinin yaşama şansının artması ile prematüriteye bağlı gelişen sorunlar da giderek arttı, bu sorunlardan biri de prematüriteye bağlı gelişen retinopatidir (PR) (1, 2).

Prematüre retinopatisi, prematüre yenidoğanları etkileyen ve sıklıkla ciddi görme bozukluğu veya körlüğe yol açan, olgunlaşmamış retinanin ciddi bir vazoproliferatif bozukluğudur. Doğum ağırlığı 1250g'ın altında olan bebeklerin yaklaşık %50-70'ı PR'dan etkilenir (3). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalımının artmasıyla prematüre retinopati insidansı da giderek artmaktadır, PR Dünya Sağlık Örgütü'ne göre gelişmiş dünyada önlenabilir körlük nedenlerinin üçüncüsü olarak yer almaktadır (4).

Kapsamlı araştırmalara konu olan multifaktöryel bir hastalık olarak değerlendirilen PR'nın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olsa da, pekçok risk faktörü öne sürülmüştür (5).

Yapılan çalışmalarda hastalığın etyolojisinde en iyi bilinen düşük doğum ağırlığı, küçük doğum haftası, uzun süreli oksijen gereksiniminin yanı sıra etkili olabilecek, çoğul doğum, hastane dışı doğum, perinatal asfiksi, resüsitasyon ihtiyacı, perinatal hipoksi, hiperkarbi, metabolik asidoz veya metabolik alkaloz, düşük Apgar skoru, maternal kanama, plasenta dekolmanı, gestasyonel diyabet, preeklampsi/eklampsi, koryoamniyonit, sepsis, candida albicans koryoretiniti, anemi, sık transfüzyon ihtiyacı, kan ferritin düzeyinin uzun süre yüksek seyretmesi, uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı, patent duktus arteriozus (PDA), pnömotoraks, respiratuar distress sendromu (RDS), sık surfaktan ihtiyacı, bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimi, uzamış total parenteral beslenme, postnatal ağırlık artışının az olması, germinal matriks/intraventriküler kanama (GMK/İVK), metilksantin tedavisi, inotrop desteği/gereksinimi, renal yetmezlik, nekrotizan enterokolit (NEK), beslenme şekli, anne sütü alımı ve miktarı gibi etyolojiler üzerine çalışmalar yapılmıştır (6, 7, 8, 9).

Prematüre retinopati riskini herhangi bir şekilde azaltmak, sağlık bakım maliyetlerini düşürecek, birçok bebeğin vizyonunu kurtaracak ve yaşam kalitelerini ölçülemeyecek

şekilde iyileştirecektir, Bilindiği gibi AS diğer pekçok yenidoğan ve çocukluk hatta erişkin hastalıklarını önlediği gibi PR'ı önlemeye de uygun tüm koruyucu bileşenlere sahip tek doğal iksirdir (4).

Literatürde prematüre bebeklerde AS alımı ile prematüreye özgü hastalıklar/sorunlar ile ilişkisini araştıran çalışmalar giderek artmaktadır. AS ile bir miktar bile beslenen bebeklerin PR gelişim yüzdesinde azalma saptayan çalışmalar olduğu gibi önemli farklılıklar bildirmeyen çalışmalar da vardır, örneğin Bharwani SK ve arkadaşları ve Zhou J ve arkadaşlarının incelediği meta-analizlerde herhangi miktarda AS alımının herhangi evre PR ve girişim gerektirecek şiddetli PR gelişimi üzerine koruyucu olduğunu bildirmektedir (4, 8, 10). Bizim çalışmamızın primer amacı Fakültemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi edilen prematüre bebeklerde AS alım miktarı ile PR gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

1941 yılında prematüre doğan bebeklerde lensin arkasında gelişen fibroblastik doku nedeniyle retrolental fibroplazi (RLF) olarak isimlendirilmiş olup 1942’de ilk defa Terry TL tarafından tanımlanmıştır (11). 1942–1945’e kadar Terry TL RLF’lı bebekleri takip etti ve 117 yeni vaka bildirdi, Terry TL hastalığının ortaya çıkışının nedeni prematüritenin olabileceğini ilk olarak varsaydı (12) .

1946’de Reese AB ve Payne J tarafından hem prematüre, hem de miad doğan bebeklerde RLF vakaları bildirildi (13) . 1948 ve 1949 yıllarında Owens WC ve Owens EU tarafından RLF ilk kez aşamalı olarak sınıflandırıldı, onlara göre RLF postnatal vasküler retinopati olup neovaskülarizasyona bağlı gelişen komplikasyonları içerdiği belirtilmiş (14). Prematüre retinopatisi terimi ilk defa 1951 yılında Heath P tarafından kullanılmıştır (15).

Prematüre retinopati sıklığı yenidoğanlarda oksijen kullanımının yaygın ve kontrolsüz olduğu 1950’li yıllarda artmıştır. 1951 yılında Campbell K yenidoğanlarda kontrolsüz oksijen desteğinin olumsuz retinal yan etkilerini öne sürmüş ve o yıllarda yapılan deneysel hayvan çalışmalarında yüksek konsantrasyonda ve kontrolsüz oksijen kullanımının PR ile ilişkisi ortaya konulmuştur (8, 16, 17). İlk PR epidemisi oksijen kullanımının kontrol altına alınması sonucu önlenmiş ve sonlandırılmıştır. Fakat bu sefer de oksijen kullanımının kesilmesine bağlı olarak yenidoğanlarda atelektazi ve respiratuar distres sendromdan (RDS) ölümler artış göstermiştir (17, 18). McDonald AD ve arkadaşları ise bu uygulama ile serebral palsi riskinin arttığını bildirmiştir (19).

İkinci PR epidemisi 1970 ile 1980 yılları arasında görülmüştür. Bu epidemide dikkatli monitarizasyon ile uygulanan ventilasyon yöntemlerinin geliştirilmesi, surfaktanın kullanıma girmesi, intravenöz beslenme ve diğer girişimlerle 1000g altındaki bebeklerin %8’i yaşatılabilirken, bu gruptaki yaşatılma oranının 1980’lerde %37’ye çıktığı görülmüştür (20, 21, 22).

Prematüre retinopatiye bağlı üç körlük salgını tanımlanmıştır. Birinci ve ikinci salgınların her ikisi de yüksek gelirli ülkelerde, ilk olarak 1940’larda ve 1950’lerde meydana geldi, çünkü yenidoğan bebekler izlenmeyen kontrolsüz %100 oksijene maruz kaldılar. Son 30 yılda birinci ve ikinci salgın özellikleri taşıyan üçüncü

salgın, gelişmekte olan ülke ve bölgelerin yenidoğan yoğun bakım imkanlarını artırdıkça ortaya çıktı. 2010 yılında dünya çapında 32.300 prematüre bebeğin PR nedeniyle kr veya görme engelli olduğu tahmin edilmektedir ve en yüksek sayı Doğu, Güneydoğu Asya ve Pasifik bölgesindedir (21).

Ek oksijen tedavisinin yakından izlenmesi, transkutan parsiyel oksijen basıncı elektrodu ve pulse oksimetrenin bulunmasıyla verilen oksijen konsantrasyonunun ayarlanabilmesi sağlandı, bu da ileri evre PR ve PR'a bağlı ileri tedavi gereksinimini azalttı (23). 1970'lerde indirekt oftalmoskopinin de kullanıma girmesiyle PR'nin hafif formları tanınmaya başlandı. 1980'ler ve 1990'larda iyi anatomik ve fonksiyonel sonuçları nedeniyle hızlı ilerleyen akut PR vakalarında uygulanan standart tedavi yöntemi olarak lazer fotokoagülasyon kullanıldı. Kriyoterapi, PR tedavisinde ilk kez 1971'de Japonlar tarafından kullanıldı ve yaygınlaştı, ancak kriyoterpide ameliyathane ortamı, genel anestezi gerekmesi, göz kapağı ödemi, konjonktiva laserasyonu, periretinal ve retinal damarların vitreus içine kanaması gibi komplikasyonları daha az komplikasyonları olan lazer ile yapılan fotokoagülasyon tedavi yönteminin tercihine neden oldu (24).

2000'li yıllarda kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyon ile ilgili çok sayıda çalışma yapıldığı görülmüş ve yeni tedavi stratejileri geliştirilerek PR'ye bağlı komplikasyonlarda azalma saptanmıştır. Lazer Fotokoagülasyon, indirekt oftalmoskoplara monte edilebilen lazerlerin geliştirilmesinden sonra oldukça yaygınlaşmıştır, bebekte daha az rahatsızlık hissi oluşturmakta, gözde çok fazla manplasyon gerektirmemekte ve kriyoterapi ile ulaşılması zor olan lezyonlara kolaylıkla müdahale edilmesini sağlamaktadır (25).

Son yıllarda birçok hastalıkta olduğu gibi intravitreal uygulanan vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (anti-VEGF) PR tedavisinde ön plana çıkmaya başlamış, PR'inin ilerlemesini durdurmadaki etkinliğini gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (26).

## 2.2. Epidemiyoloji

Yenidoğan yoğun bakımdaki şartlar ülkerin gelişmişlik düzeyine göre değişmektedir, buna paralel PR insidansı da değişmektedir. Otuz haftadan küçük doğan bebeklerde %40-50 oranında PR'nın bazı evreleri bildirilmekte olup, %7-8'inde ileri evre PR görülüp bunların %5-6'sında tedavi gerektirecek düzeyde PR görüldüğü yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (27).

Prematüre retinopatisi ile ilgili dünyada yapılan önemli çalışmalar vardır: bunlar CRYO-ROP (1986-1987), ETROP (2000-2002), G-ROP (2006-2011) ve e-ROP (2011-2013). Ocak 1986 – Ekim 1987 tarihleri arasında Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü denetiminde, prospektif olarak yenidoğan ünitesi olan 23 merkezli CRYO-ROP çalışması yapıldı, çalışmaya <1251g doğan 4099 hasta incelemeye alındı ve bu bebeklerin (bir veya iki gözünde) PR sıklığı %65,8 saptanmıştır. Bunlardan %26'sı Evre I, %22'si Evre II ve %18'i Evre III olarak saptanmıştır. Doğum ağırlığı (DA) 1000g ve altındaki bebeklerdeki PR %81,6 saptanırken doğum ağırlığı; <750g olan yenidoğanlarda %90, 750-999g arasında olanlarda %78 ve 1000-1250g arasında olanlarda %47 oranında PR görülmüştür. Bu çalışmada 27 GH ve altında olan yenidoğanların %83,4'ünde, 28-31 GH arasında olanların %55,3'ünde ve 31 GH'den büyük olanların %29,5'inde PR saptanmıştır, düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş bağımsız risk faktörler olarak ortaya çıkmıştır (28).

2000-2002 yılında yapılan prospektif ve çok merkezli, PR'nin erken tedavisi çalışmasında (ETROP), doğum ağırlığı <750 gram prematürelerin %92,7'sinde, 750-999 gram prematürelerin %75,8'inde ve 1000-1250 gram olanların ise %43,7'sinde PR geliştiği saptanmıştır. Doğum ağırlığı <1250 gram tüm prematürelerde PR insidansı %68 olarak bildirilmiştir. <28 GH olan prematürelerde %89, 28-31 GH olanlarda %51,7 ve >31 GH olan prematürelerde PR sıklığı %14,2 olarak rapor edilmiştir (29).

29 merkezin katıldığı G-ROP çalışması, retrospektif ve kohort olarak 7483 hastayı incelemektedir. 2018'de yayınlanan çalışma ocak 2006 ile aralık 2011 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri ve Kanadada PR muayenesi yapılan bebekler hakkında ayrıntılı ve geniş veriler sağlamaktadır. G-ROP çalışması doğum sonrası kilo alım oranı gibi kriterlerin mevcut doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın yer aldığı klavuzlara faydalı olabileceğine vurgu yapmaktır. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin vücut

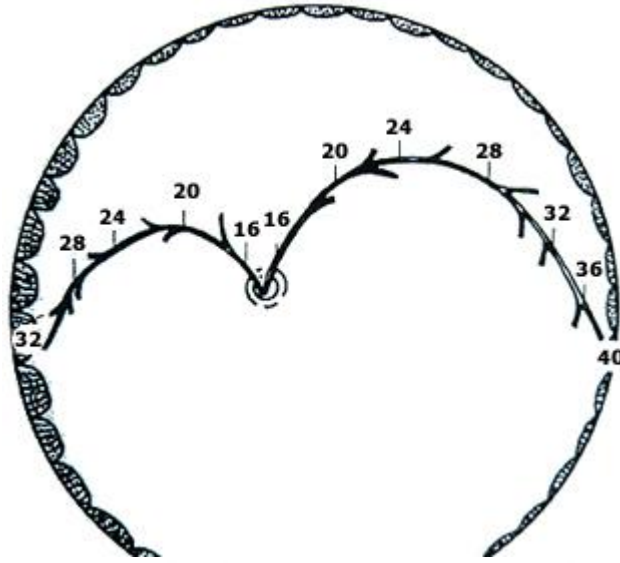
ağırlığı 310-3000g, ortalama 1100g'dı, gestasyonel yaşı en düşük 22 hafta, en yüksek 35 hafta idi. %12,7'sinin ağırlığı >1500g ve % 19,2'sinin gestasyonel yaşı 30 haftanın üzerindeydi. Bebeklerin %56,9'unda heriki gözde PR görülmedi, %30,6'da daha az şiddetli PR ve %6'sında tedavi gerektirecek PR saptanmıştır. Doğum ağırlığı  $\leq 900$ g ve  $\leq 24$  hafta olan bebeklerin %95'inden fazlasının bir veya her iki gözünde PR varken,  $\leq 24$  hafta gestasyonel yaş ve  $\geq 900$ g doğum ağırlığı olanlarda %66,7 oranında görülmüştür. Vücut ağırlığı 1251 gramın altında olan bebeklerin %56,8 PR kaydedilmiştir. Gestasyonel yaş 30 hafta veya daha küçük olan bebeklerde %15,3 şiddetli PR görülürken, gestasyonel yaş 30 haftadan büyük olan bebeklerde %0,4 şiddetli PR kaydedildi. 24 hafta veya daha küçük doğan bebeklerin 49,5% ağır PR geliştirdi. Vücut ağırlığı 1501 gramın üzerinde ve gestasyonel yaşı 30 haftadan büyük olan bebeklerin %0,75 ileri evre PR geliştirdi (30).

Ülkemizde de PR ile ilgili yapılan çalışmalar mevcut olup bunların en önemlisi; Türk Neonatoloji Derneği (TND) tarafından 1 Nisan 2016-30 Nisan 2017 tarihlerinde 69 yenidoğan yoğun bakım ünitesinden 6115 yenidoğanın dahil edildiği, çok merkezli prospektif TR-ROP çalışmasıdır. Yapılan çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %11, gestasyon yaşı 33-35 hafta olan bebeklerde PR sıklığı %6,1 ve ileri evre PR %0,6 olarak saptanmıştır (31).

## **2.3. Patofizyoloji**

### **2.3.1. Normal Retinal Damar Gelişimi**

Gebeliğin 16. haftasından önce retinada kan damarları yoktur ve yaklaşık 6. haftadan sonra gözün ön segmenti hyaloid arter ile perfüze olur. Bu arter optik disk ve vitreusu geçtikten sonra lens ve irise ulaşır. Gebeliğin 34. haftasından sonra tümüyle rezorbe olur. Fetusta retinal damarların gelişimi gebeliğin 15-18. haftasında başlar. Retinal damarlar optik diskten perifere doğru gelişir ve vaskülarizasyon nazal retinada yaklaşık olarak 36. temporal retinada 40. haftalarda tamamlanır. (Şekil 1) Bu nedenle prematüre bebeklerde doğum anında retina tam vaskülarize olmayıp, gebelik yaşına göre genişliği değişen periferik avasküler zon mevcuttur. Vaskülarizasyonun tamamlanması postmenstrüel (PM) 48-52. haftaya kadar gecikebilir (32).



**Şekil 1:** Sol Göz Retinal Vaskülarizasyonu

Şekil 1’de sol göz retinal vaskülarizasyonu, optik sinirde yaklaşık 16. gebelik haftasında başlar ve periferik olarak ilerler. Retinal damarlar, 32. gebelik haftasında nazal tarafından ora serrata’ya ve 36 ila 40. gebelik haftasında temporal tarafa ulaşır. Şekildeki sayılar gebelik haftalarını göstermektedir (32).

Retinanın damar gelişimi, vaskülogenezis ve anjiogenezis olmak üzere iki fazda gelişir. PR patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış olup PR patogenezi açıklayan iki ana teori vardır:

### **2.3.2. Kretzer ve Hittner Teorisi**

Kretzer ve Hittner’in “gap junction teorisi” tarafından açıklanan patogenez, retinal kılcal damarların mezenkimal iğsi hücre öncüllerinin aktivitesine dayanmaktadır. Bu mezenkimal hücreler tarafından salgılanan anjiyojenik faktörler, sırayla bir neovasküler yanıtı tetikleyebilir. İntrauterin yaşam sırasında, fetal retina hipoksik bir durumdadır. Gestasyonel yaş farketmeksizin PR, gebe kaldıktan sonra 32 ila 34 hafta arasında gelişmeye başlar ve iki evresi vardır. İlk akut faz sırasında, retinanın normal vaskülojenezisi, ekstrauterin ortamın göreceli hiperoksisi tarafından bozulur ve bebeğin doğumdan sonra oksijenasyona ihtiyacı varsa daha da kötüleşir. Bu, damarların obliterasyonuna ve ön retinadaki alanların damarsızlaşmasına neden olur. Bunu takip eden hipoksiye bağlı olarak ikinci bir kronik faz takip eder, bu da bazı durumlarda vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) uyarak arteriyovenöz şantlara ve neovaskülarizasyona yol açar (33) .

### 2.3.3. Smith ve Ashton'un Bifazik Teorisi

İlk olarak Ashton N ve ark. tarafından varsayılan vaskülogenezde, retinal olgunlaşma ve retinal metabolik talep arasındaki ilişki PR'nin postgestasyonel yaşla olan ilişkisi ile açıklanmaktadır, güncel olarak daha çok kabul gören teori budur. PR patogenezi 2 evreye ayrılır:

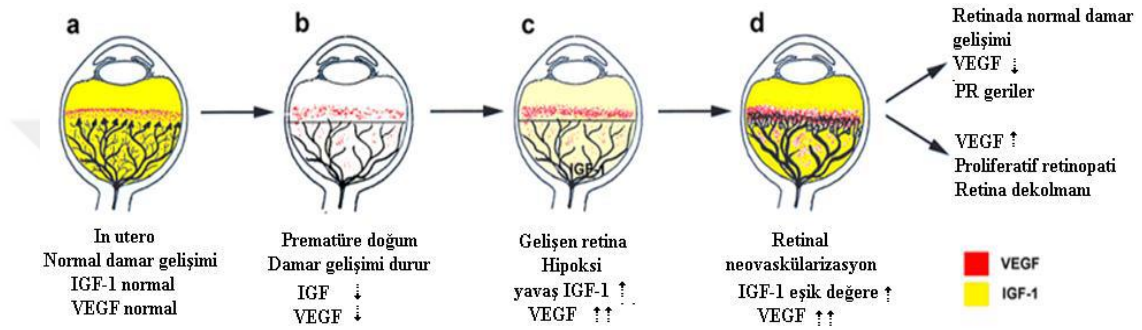
#### **Faz 1 PR: Hiperoksi-vazoobliterasyon:**

Retina kan damarları optik sinirden periferik avasküler retinaya doğru gelişirler. Hayvan modellerinde gelişmemiş retina kan damarlarının periferik avasküler retinaya doğru büyümesi VEGF ile uyarılır. VEGF'in fizyolojik seviyeleri varolan retina damarlarının bütünlüğünü sağlamak ve retina damar büyümesini uyarmak için gereklidir. Retina dokusunda bulunan oksijen miktarı üretilen VEGF miktarını belirler. Düşük doku oksijeni veya iskemi VEGF üretimini uyarırken, yüksek doku oksijen seviyeleri VEGF üretimini azaltır ve damar gelişimini durdurur. Fetus, uterusda oksijen basıncının 2-24mmHg arasında olduğu hipoksik bir ortamdadır. Ekstrauterin hayatta 70-90mmHg arasında olan göreceli olarak daha yüksek oksijen basıncı ile karşı karşıya kalır. Gelişimini tamamlamamış retina damarları oksijene duyarlıdır. Uzun süre yüksek oksijen seviyelerine maruz kalma vazokonstriksiyona, VEGF eksikliğine bağlı olarak damarların involüsyona uğramasına ve sonuç olarak vazoobliterasyona neden olur. Bu da periferik retinanın yetersiz kanlanmasıyla sonuçlanır. Bu faz postmenstrüel 30. hafta civarında görülür (33, 34).

#### **Faz 2 PR: Hipoksi-vazoproliferasyon:**

Post menstrüel 32-34. haftalarda görülen bu faz hipoksinin uyardığı retinal neovaskülarizasyon fazıdır. Bu evre diğer proliferatif retinopatilere benzer. İskemik hale gelen avasküler retinada VEGF üretimi uyarılır. Eğer avasküler retina alanı küçükse, fizyolojik VEGF seviyeleri üretilir ve normal retina damar gelişimi meydana gelir. Eğer avasküler retina alanı genişse ve yüksek miktarda VEGF üretiliyorsa, vasküler ve avasküler retina sınırında, henüz gelişimini tamamlamamış retina damarlarının arteriovenöz (AV) şant oluşturması uyarılır (PR evre 1 ve 2). Gerileme eğer VEGF, AV şanttan avasküler retinaya normal vaskülarizasyonu uyarırsa oluşur. Diğer tarafta çok geniş avasküler retina alanları VEGF miktarını artırır ve AV şantı neovaskülarizasyona çevirir (PR evre 3). VEGF seviyesinin uzun süre yüksek kalması

vazodilatasyona ve arka kutup damarlarında kıvrım artışına neden olabilir, iris damarlarında dilatasyona ve rubeozis iridise neden olabilir (plus hastalık). VEGF seviyesinin düşürülmesi neovaskülarizasyonun gerilemesiyle ve istenmeyen sonuçların önlenmesiyle sonuçlanır. Retinanın yaygın neovaskülarizasyonu retinanın fibrovasküler proliferasyonuna, skar dokusu oluşumuna ve retina dekolmanına neden olur (PR evre 4 ve 5). Faz 1 çok sık görülür ve sonuç olarak zararsızken, faz 2 anatomik ve görsel açıdan tehlikeli olabilir. Bu fazlar sırayla olmalarına rağmen patofizyolojik olarak birbiri içine geçmiş süreçlerdir (34, 35).



Şekil 2: PR gelişim aşamaları (36)

## 2.4. Risk Faktörleri

Prematüre retinopati etyolojisi multifaktöryel olmakla beraber mevcut tarama kılavuzları temel olarak doğum ağırlığı ve gebelik yaşı olan iki major risk faktörüne dayanmaktadır, birçok araştırmacı maternal faktörler, prenatal ve perinatal faktörler, demografik özellikler, tıbbi müdahaleler, prematürite komorbiditeleri, beslenme ve genetik faktörler dahil olmak üzere başka risk faktörlerinin etkili olduğunu ve dikkate alınmasını önermiştir (37, 38).

Prematüre retinopatisi için kanıtlanmış majör risk faktörleri olarak; küçük gestasyon haftası, düşük doğum ağırlığı, uzun süreli oksijen maruziyetidir. Maternal kaynaklı risk faktörler olarak gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, gestasyonel diyabet, maternal ilaç kullanımı, anne yaşı, sigara kullanımı, maternal demir eksikliği ile PR gelişimi ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Prenatal ve perinatal risk faktörler olarak İVF gebelik, hastanede doğum, doğum şekli, erken membran rüptürü, koryoamniyonit sayılabilir, PR ile ilişkili natal faktörler arasında etnik köken, cinsiyet, ikiz/çoğul doğum, düşük Apgar skorudur, diğer risk faktörleri olarak apne, siyanoz, Respiratuar distres sendromu (RDS), uzun süreli

mekanik ventilasyon ihtiyacı, intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, hiperkarbi, hipokarbi, konvülziyon, hiperglisemi, bakteriyel ve fungal sepsisi, anemi, kan transfüzyonu, patent duktus arteriyozis, uzun süreli total parenteral beslenme, anne sütü alamama sayılabilir (37, 38, 39).

#### **2.4.1. Gestasyon Yaşı ve Doğum Ağırlığı**

Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı, PR gelişimi için bilinen iki önemli faktördür. Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı azaldıkça PR gelişme riski giderek artar. Ocak 1986–Ekim 1987 tarihleri arasında Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü denetiminde, prospektif olarak yenidoğan ünitesi olan 23 merkezli CRYO-ROP çalışması yapıldı, çalışmaya <1251g doğan 4099 hasta incelemeye alındı ve bu bebeklerin (bir veya iki gözünde) PR sıklığı %65,8 saptanmıştır. Bunlardan %26'sı Evre I, %22'si Evre II ve %18'i Evre III olarak saptanmıştır. Doğum ağırlığı <1000g ve altındaki bebeklerdeki PR %81,6 saptanırken doğum ağırlığı; <750 gram olan yenidoğanlarda %90, 750-999 gram arasında olanlarda %78 ve 1000-1250 gram arasında olanlarda %47 oranında PR görülmüştür. Bu çalışmada 27 GH ve altında olan yenidoğanların %83,4'ünde, 28-31 GH arasında olanların %55,3'ünde ve 31 GH'den büyük olanların %29,5'inde PR saptanmıştır, düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş bağımsız risk faktörleri olarak ortaya çıkmıştır. CRYO-ROP kohortunda, doğum ağırlığındaki her 100g'lık artış, PR eşiklerine ulaşma olasılığını %27 oranında azalttı ve gestasyonel yaştaki her hafta artışı, PR eşik değerine ulaşma olasılığını %19 oranında azalttığını ortaya koydu. Bu sonuçlar, hem PR vakası riski hem de tedavi gerektiren PR riski için sonraki birçok çalışmada kanıtlanmıştır (29, 37, 40).

#### **2.4.2. Oksijenin Etkisi**

Prematüre retinopatisi patogeneğinde birçok faktör incelemeye alınmış, yapılan çalışmalarda önemli faktörlerden birisi oksijen maruziyeti olarak öne çıkmıştır. Oksijen tedavisinin oksidan etkisini antioksidan sistem lehine çevirmek için verilen oksijenin minimize edilmesi konusunda fikir birliği mevcuttur. Ashton N ve Patz A'nin prelinik çalışmasına dayalı olarak 1956'da yayınlanan ilk randomize kontrollü PR denemesi >%50 oksijene maruz kalmanın, kısıtlanmış oksijen grubuna kıyasla PR insidansını arttırdığını bulmuştur (41). 1992'de Flynn JT ve çalışma arkadaşları, transkutanöz oksijen basıncı (tcPO<sub>2</sub>) ≥80mmHg olan her 12 saatlik periyot için şiddetli

PR riskinin neredeyse iki katına çıktığını bulmuşlardır. Yüksek oksijenin kendisine ek olarak, oksijen saturasyonundaki dalgalanmaların şiddetli PR için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (42). Doğumdan hemen sonra verilen oksijen yüzdesinin titre edilmesi, transkütan oksijen monitorizasyonu, hiperoksi ve tekrarlayan hipoksi–hiperoksi periyodlarından kaçınması PR gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerden biridir (43).

#### **2.4.3. Mekanik Ventilasyon**

Oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon sırasında iletilen oksijen miktarı ile ilişkili olarak artan kısmi oksijen basıncının bir sonucu olarak serbest oksijen radikalleri oluşur. Yang C ve ark. ve Seiberth V ve ark. tarafından yürütülen çalışmada mekanik ventilasyon süresi ile ilişkili olarak PR şiddetinin arttığını göstermiştir (38, 44). Madhu GN ve ark. tarafından yapılan < 2500 gram ve >7 gün mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda PR gelişmesi %48 olarak bulunmuştur, bu da mekanik ventilasyona bağlı gelişen komplikasyonun zirvesinde PR olduğunu göstermektedir (45).

#### **2.4.4. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi**

Çeşitli çalışmalar, geleneksel mekanik ventilasyon gibi, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı(nCPAP) ihtiyacının da PR riskini artırdığını bulmuştur. Allegaert K ve ark. uzun süreli mekanik ventilasyon ve/veya nCPAP destekli ventilasyonun şiddetli PR formlarının gelişiminde nedensel bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (44).

#### **2.4.5. Respiratuvar Distres Sendrom (RDS) ve Surfaktan Tedavisi**

RDS, yenidoğanda bir yüzey aktif madde olan surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. RDS ile bebek hipoksik hale gelebilir ve her ikisi de artan PR insidansı ile ilişkili olan mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi gerektirebilir. Bu nedenle, RDS PR geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu bebeklerin çoğu surfaktan gerektirir ve çeşitli çalışmalarda surfaktan tedavisi ile PR arasındaki ilişki araştırıldı. Bu çalışmaların bazıları surfaktan tedavisinin PR için bağımsız bir risk faktörü olduğunu buldu. Bu da surfaktan tedavisi gerektiren RDS'li bebeklerde daha yüksek PR riski olarak yorumlanır (46, 47). PR risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda neonatolojideki son gelişmelerden sadece surfaktan replasman tedavisinin ciddi PR riskinin azalmasıyla ilişkilendirildi (48).

#### **2.4.6. Bronkopulmoner Displazi (BPD)**

Bronkopulmoner displazi, ilk kez 1967’de radyolog William Northway ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve o dönemde, çoğunlukla RDS nedeniyle entübe edilerek konvansiyonel ventilasyon desteği almış, görece büyük prematüre bebeklerin fibrozisle karakterli, oksijen ve mekanik ventilasyondan kaynaklanan erken doğmuş bebeklerde akciğer hasarı nedenli kronik akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır (49). İlk tanım 2001’de Jobe AH ve Bancari E tarafından gözden geçirilip yeniden tanımlanmıştır, BPD’nin yeni sınıflandırmasında <32 gebelik haftasından önce doğan yenidoğanların yaşamın 28. gününde ve/veya postkonsepsiyonel yaştaki 36. haftadaki veya daha erken ise bebeğin hastaneden ayrılmasına izin verilen yaşta oksijen bağımlılığını içerir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri Çalıştayı’nda önerdikleri ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflamasının ülkemizde de kullanılması önerilmiştir (50).

BPD patogenezinde VEGF, IGF-1 gibi büyüme faktörleri ve transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) da önemlidir. Bu faktörler akciğer morfogenezi sürecini düzenler ve böylece akciğerlerin doğum öncesi ve sonrası gelişimini etkiler. VEGF, IGF-1 ve TGF  $\beta$  salgılanmasındaki bozukluklar, BPD’ye özgü bir dizi değişikliğe neden olur. VEGF, damarların anjiyogenez, oluşum, farklılaşma, olgunlaşma ve onarım süreçlerinin düzenlenmesinden sorumludur. Aşırı TGF- $\beta$ , morfogenezi inhibe eder ve pulmoner fibrozu artırarak BPD gelişimine katkıda bulunur. IGF-1, akciğerlerin olgunlaşma ve onarım süreçlerini düzenler. BPD’li çocuklarda IGF-1 konsantrasyonunun, aynı postkonsepsiyonel yaşta BPD’si olmayan çocuklara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu faktörün düşük konsantrasyonları normal anjiyogenez bozar ve VEGF sentezini azaltır. Hem erken doğum sonrası düşük serum IGF-1 düzeylerinin varlığı hem de IGF-1 ile VEGF arasındaki etkileşimin hem BPD hem de PR gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir (44).

#### **2.4.7. Işık Etkisi**

PR gelişiminde yenidoğan yoğun bakım üniterlerindeki ışığın etkisi tartışmalıdır. PR gelişiminde ışığa maruziyetin bir risk faktörü olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Terry TL tarafından ışığa erken maruziyet retinopati oluşumunda nedensel faktörlerden birisi olarak ortaya konulmuştur. Glass P ve arkadaşlarının çalışmasına göre retinal dokunun

ışığa maruziyeti ile serbest radikaller oluşması ile prematüre retinopatisi geliştiği öne sürülmüştür (51, 52). Reynolds JD ve arkadaşları tarafından yapılan Light-ROP çalışması çok merkezli, prospektif, randomize, klinik çalışmaya göre ışıığa maruz kalmanın azaltılması prematüre retinopati insidansını değiştirmemektedir (53).

#### **2.4.8. Doğum Sonrası Kilo Alımı ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1)**

Doğum sonrası yetersiz kilo alımı, yenidoğanda genel sağlığın kötü olduğunun göstergesi olabilir. Kötü postnatal kilo alımı ve daha yavaş postnatal büyüme hızı PR ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalara göre prematüre bebeklerin doğum haftasına bakılmaksızın, yaşamın ilk 6 haftasında doğum ağırlığının %50'si kadar tartı alması beklenmektedir. Wallace DK ve çalışma arkadaşlarına göre beklenen kilo alımının altında olan bebeklerin ileri evre PR gelişimi açısından yakın izlenmesini önerilmektedir, örneğin bir bebeğin 6 haftalık beklenen ağırlığına ulaşamaması durumunda beklenen ağırlığın her 60 g'lık tartı düşüklüğü, PR riskinde %20'lik bir artış ile ilişkilidir (54). Bir prospektif ve kohort çalışması olan ELGAN çalışma grubunun yaptığı çalışmada, erken kilo alımı, beslenme durumunun önemli bir göstergesi olduğunu ve doğum sonrası zayıf kilo alımının ciddi PR riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (55). Engström E ve arkadaşlarının çalışmasında doğum sonrası yavaş kilo alımının doğum sonrası serum IGF-1'de daha düşük bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. IGF-1, retina damarları dahil olmak üzere birçok dokunun gelişimini destekleyen bir anabolik hormondur ve erken doğum sonrası düşük serum IGF-1, PR gelişimi ile ilişkilidir (56).

#### **2.4.9. Sepsis**

Küçük gestasyon yaşı, düşük doğum ağırlığı ve uzun süreli oksijen maruziyeti/gereksinimi PR gelişiminde iyi bilinen risk faktörleridir, diğer önemli faktörler arasında sepsis yer almaktadır. Neonatal sepsis, herhangi bir PR evresi ve ileri evre PR için en sık tanımlanan risk faktörleri arasındadır. Perinatal enfeksiyon ve inflamasyonun PR'da önemli rol oynayabileceği öne sürülmüştür (57). Birçok çalışma sepsisin PR gelişimi ile yakın ilişkisini göstermiştir. Son çalışmalar, prenatal, perinatal ve postnatal enfeksiyonun PR gelişmesinde potansiyel rolü olduğunu öne sürmektedir. Enfeksiyon PR'nın birinci fazında vaskülarizasyonun durmasında, ikinci fazında ise anormal neovaskülarizasyona katkıda bulunan sitokinler, kemokinler, büyüme

faktörleri benzeri inflamatuvar biyomarkerlerin üretimini tetikleyebilir (58). Amerika Birleşik Devletleri New York eyaleti kohort çalışmasında neonatal sepsis varlığının yüksek PR riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. ELGAN çalışması ayrıca geç bakteriyeminin eşik öncesi/eşik PR için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (55). Al-Essa M ve arkadaşlarına göre prematüre doğan sepsis tanılı bebeklerde PR insidansı, sepsis olmayan bebeklere göre 3,5 kat daha yüksektir (59). Başka bir çalışmada ise herhangi türde neonatal sepsis gelişiminin serebral palsi riskini %16,3, BPD riskini %53,6, neonatal konvülsiyon riskini %21 ve herhangi evre PR gelişimini %22,8 oranında kanıtlanmış sepsisi olmayan prematüre yenidoğanlara göre artırdığını bildirmiştir (60).

#### **2.4.10. Germinal matriks kanaması-İntraventriküler Kanama (GMK-İVK)**

İleri evre GMK-İVK, sıklıkla nörogelişimsel bozulma ile sonuçlanan prematüreliliğin önemli bir komplikasyonudur. İVK <1500 gram tüm erken doğmuş bebeklerin %25-30'unda görülür. Araz-Ersan B ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan 2.950 bebeğin epidemiyolojik analizinde herhangi bir evre İVK'nin daha yüksek PR riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (47, 48).

#### **2.4.11. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)**

PDA'lı bebeklerde, sistemik kan akışının bypass edilmesi nedeniyle azalmış perfüzyon, PR'nın gelişimini veya ilerlemesini etkileyebilecek retina hipoksisine neden olabilir. Birkaç çalışma, PDA varlığının ve/veya tedavilerinin PR için risk faktörleri olduğunu bildirmiştir (61).

PDA, prematüre bebeklerde bölgesel serebral oksijenasyonu azaltır ve fraksiyone doku oksijen ekstraksiyonunu artırır, PDA'ya bağlı hemodinamik instabilitenin gelişmesi uzun süreli suboptimal serebral oksijenasyon, nörogelişimsel olarak beyin büyümesini olumsuz yönde etkileyebilir. Lemmers PMA ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada seri manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile takip edilen cerrahi ligasyon gerektiren PDA'lı prematüre bebeklerde serebellar doku haciminde azalma geliştiğini ortaya koymuştur. Başka bir çalışma ise farmakoterapi veya ligasyon ile tedavi edilen PDA'lı bebeklerin ikinci ve üçüncü yaşında PDA'sı olmayan bebeklere göre nörogelişimsel olarak daha geride oldukları bildirmiştir (62, 63).

#### **2.4.12. Anemi ve Kan Transfüzyonu**

Prematüre bebeklerde hızlı büyüme, Eritropoetin(EPO) üretiminin azalması, eritropoezin yetersiz olması, laboratuvar tetkikleri için sık kan örneklerinin alınması, prematüre eritrosit ömrünün term bebeklere göre daha kısa olması gibi nedenlere bağlı olarak ilk aylarda anemi gelişir. Kan transfüzyonu yapılan prematüre bebeklere yetişkin hemoglobini verilir. Yetişkin hemoglobinin oksijen afinitesi fetal hemoglobine nazaran daha azdır, bu da oksijen disosiyasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olur, böylece dokulara daha fazla oksijen salınır, dokuların nispeten hiperoksik hale gelmesine neden olup, tekrarlayan transfüzyonlara bağlı ortamda biriken demirin serbest radikal artmasına neden olarak damar duvarlarında hasarlanmaya neden olabileceği de ileri sürülmektedir, bu da PR riskini artırabilir (37).

#### **2.4.13. Resüsitasyon İhtiyacı ve Prematüre Retinopatisi**

Herhangi evre PR'sı ve ileri evre PR gelişiminde diğer risk faktörlerin yanı sıra doğum odasındaki resüsitasyon ihtiyacı ve entübasyon ihtiyacının da etkili olabileceğini araştıran çalışmalar mevcut, Kakkilaya V ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada doğum odasında ileri resüsitasyon ihtiyacı olan prematüre bebeklerde entübasyon öncesinde yüz maskesi ile pozitif basınçlı ventilasyon sağlanması ile bradikardinin gerilediği, daha düşük oranda mekanik ventilasyon, daha az oranda BPD ve ileri evre prematüre retinopatisinin geliştiği bildirilmiştir (64). Arnon S ve arkadaşları, doğum odasında kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan bebeklerde mortalite, sepsis, RDS, 3. ve 4. derece İVK, periventriküler lökomalazi (PVL) ve evre III/evre IV PR'sının daha yüksek oranda olduğunu bulmuşlardır (65).

#### **2.4.14. Apgar Skoru**

Zayıf yenidoğan sağlığının genel bir göstergesi olarak birinci ve beşinci dakikada ölçülen düşük Apgar skorlarının daha yüksek PR oranları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (66).

#### **2.4.15. Hiperkapni ve Hipokarbi**

PR gelişiminde diğer risk faktörlerinin yanısıra kan karbondioksit rolü de araştırmaya alınmıştır. Hiperkarbi ve hipoksinin etkisi yapılan çalışmalara göre çelişkili bulunmuştur. Flower RW'nin yaptığı araştırmalar doğrultusunda Bauer CR ve

Widmayer SM'nin hayvanlar üzerinde yürüttüğü çalışmada hiperkarbinin retinal değişiklere sebebiyet vereceği ortaya konuldu (67). Retrospektif incelenen düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde hiperkarbi bulunan grupta PR insidansı yüksek bulunurken normokarbi ve hipokarbi bulunan bebeklerde PR daha az oranda görülmüştür (68). Biglan AW ve ark. ve Brown DR ve ark. tam tersine hipokarbinin PR gelişiminde etkili olabileceğini bildirmiştir (68, 69).

#### **2.4.16. Gebelikte Hipertansif Bozukluklar**

Preeklampsi, eklampsi, diğer gebelik ile ilişkili hipertansif durumlar ve PR ile ilgili yapılan meta analizlerde net bir sonuç ortaya konulamamış olup çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar gestasyonel hipertansiyon arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (70).

#### **2.4.17. Steroid Kullanımı**

Antenatal uygulanan steroidin retinal damar matürasyonunu hızlandırıp kapiller stabilizasyon sağladığı ve PR gelişimi sıklığı ve ileri evre PR sıklığı azalttığını bildiren çalışmalar vardır. PR gelişimi açısından antenatal steroid kullanımının koruyucu olduğu düşünülmektedir. Fakat postnatal BPD'yi önlemek veya tedavi etmek için kullanılan kortikosteroid tedavisi, serebral palsi gibi olası olumsuz etkiler nedeniyle tartışmalıdır (71, 72).

Higgins RD ve arkadaşlarının çalışmasında PR gelişiminde belirleyici risk faktörleri olan düşük doğum ağırlığı, küçük gestasyon yaşı, RDS, BPD ve PDA'nın yanı sıra antenatal kortikosteroid de bakılmıştır. Yapılan çalışmada 24-28 gestasyonel haftasında olup antenatal steroid uygulanan 36 prematüre yenidoğanın 12'sinde PR gelişmedi, antenatal steroid almayanların 15'inde evre II ve üzeri PR gelişimi olduğu bildirilmiştir, yapılan bu çalışmada 28. haftanın üzerinde doğan bebeklerde kortikosteroid tedavisi ve PR ağırlığı arasında ilişki bulunmamıştır (73).

Bronkopulmoner displazi nedeni ile postnatal dönemde steroid alan hastalarda yapılan araştırmalarda ileri girişim gerektiren şiddetli PR vakalarının azaldığının bildirilmesine rağmen PR ile yenidoğan döneminde uygulanan kortikosteroid tedavisi arasında anlamlı korrelasyonun olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (74).

#### **2.4.18. Beslenme**

Yaşamın ilk saatlerinden itibaren özellikle anne sütü ile beslenme, yaşam boyu sağlığın temelini oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü, optimal büyüme, gelişme ve sağlığı elde etmek için term ve erken doğan prematüre bebeğin hayatının ilk altı ayında su, başka sıvı ve katı besin almadan sadece anne sütü ile beslenmesi, ardından tamamlayıcı beslenme ile birlikte emzirmeye devam edilmesini önermektedir (75).

Anne sütü, formül mama kullanımı, uzun süreli total parenteral beslenme, ek takviye edici maddelerin kullanımı, yeterli miktarda kalori ihtiyacının uygun protein, karbonhidrat ve yağ ile karşılanması zamanında doğan yenidoğanlara göre prematüre doğan bebekler üzerine önemli etkilere sahiptir. Beslenme PR gelişimi ve önlenmesinde önemli yere sahiptir. PR üzerine beslenmenin etkisi son zamanlarda sıkça araştırılmaya başlanmıştır, gestasyon haftasına bakılmaksızın postnatal dönemde erken beslenme ve yeterli kilo alımının sağlanması PR riskini azalttığını göstermiştir.

#### **2.4.19. Anne Sütü**

Anne sütü, besin bileşenlerinin toplamından daha karmaşık olan canlı bir biyolojik maddedir. Anne sütü sadece makro ve mikro besinler değil, aynı zamanda canlı hücreler, büyüme faktörleri ve immün özellikli maddeler içerir. Anne sütü IGF-1 seviyesini artırır ve dokosaheksaenoik asit (DHA), inositol gibi antioksidanlar, E vitamini ve karotenoidler içerir. Bu faktörler PR'ye karşı korunmaya yardımcı olabilir, örneğin anne sütünde bulunan DHA'nın beyin ve retina gelişiminde önemli olduğu bilinmekle beraber PR riskini azaltıcı etkiye de sahiptir (76).

Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalar anne sütü içindeki salgısal IgA, çeşitli antikorlar, lizozim, laktoferrin, serbest yağ asitleri ve monogliseritler, oligosakkaritler, çoklu doymamış yağ asitleri, glikokonjugatlar, kök hücreler, sitokinler, İL-10, çeşitli büyüme faktörleri ve proteazlar gibi birçok faktör antimikrobiyal ve immünomodülatör aktivite ile NEK'e karşı korumaya yardımcı olduğunu bildirmiştir (77, 78).

Çeşitli çalışmalar, anne sütüyle beslenmenin, çelişkili sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen, herhangi bir aşamadaki veya şiddetli PR insidansını azalttığını göstermiştir. Yakın zamanda yapılan üç meta-analiz, insan sütünün PR gelişimi üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu buldu. 2015 yılındaki bir meta-analiz, anne sütü ve formül mama

ile beslenen bebeklerde herhangi bir evre ve şiddetli PR insidansını karşılaştıran 5 gözlemsel çalışmayı içermiş ve sadece anne sütüyle beslenmenin herhangi bir şiddetteki PR'ten korunduğunu ortaya koymuştur(10, 79).

Anne sütünde bulunan yüksek konsantrasyondaki uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, gelişmekte olan beyin ve retina için temel bir substrattır. Anne sütünde bulunan antioksidanlar, hastaneye kabulleri sırasında yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalan erken doğmuş bebeklerin gözlerini korur ve oksidatif DNA hasarını en aza indirebilir. Dokuz gözlemsel çalışmayı içeren yeni bir meta-analiz, herhangi bir miktarda anne sütüyle beslenmenin, düşük PR insidansı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (75).

#### **2.4.20. Parenteral beslenme ve $\omega$ -3(Omega-3)**

$\omega$ -3 benzeri uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin bir PR hayvan modelinde patolojik anjiyogenezi azalttığını göstermiştir. DHA, retinanın ana bileşenlerinden biri olan bir  $\omega$ -3 yağ asididir. Parenteral beslenme için,  $\omega$ -3 içeren lipid emülsiyonu (SMOF) gibi geleneksel soya fasulyesi yağı LE'lerinden daha yüksek DHA seviyesi gösterir ve PR insidansını azaltabilir (10).

#### **2.4.21. İnositol**

Membran fosfolipidlerinin bir bileşeni olan inositol, hücre sinyalizasyonunda ve pulmoner surfaktanın olgunlaşmasında önemli bir role sahiptir. Serum inositol seviyeleri, fetal dönemde doğum sonrası döneme göre daha yüksektir, AS ile beslenme gibi takviyelerin eksikliği, inositol düzeylerinin azalmasına neden olur. 1992'de randomize kontrollü bir çalışma ve 2000'de ileriye dönük bir kohort çalışması, inositol takviyesinin azalmış PR insidansı ile ilişkili olduğunu buldu (80, 81).

#### **2.4.22. Enerji alımı**

İsveç popülasyonuna dayalı bir çalışma, yaşamın ilk 4 haftasında daha yüksek enerji, yağ ve karbonhidrat alımının daha düşük şiddetli PR riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir, bu da parenteral ve enteral kaynaklardan yeterli enerji sağlanmasının riski azaltmak için önemli olabileceğini düşündürmektedir (80).

#### **2.4.23. Genetik**

PR için genetik yatkınlık için güçlü kanıtlar olmasına rağmen, PR ile güçlü ilişkisi olan spesifik genetik varyantlar tespit edilmemiştir. Genetik yatkınlık açısından en önemli aday genler arasında anjiyogenezde önemli rolü olan VEGF, IGF-1, Norrie Hastalığı, eNOS(Endotelial Nitrikoksit Sintetaz) genleri bulunmaktadır ancak şu ana kadar herhangi birisiyle PR arasında belirgin bir ilişki kurulamamıştır. Çoğu çalışma, genellikle VEGF ve Wnt(Wingless-related integration site) gibi anjiyogenez sinyal yollarında bulunanlar olmak üzere, az sayıda aday genden sadece birkaç gen ile ilgilenmiştir, PR ve VEGF geni ile genetik ilişkilendirme çalışmaları çelişkili olmuştur (82).

#### **2.4.24. Hiperglisemi ve insülin tedavisi**

Çok düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde özellikle yaşamın ilk haftasında yaygın olarak görülen hiperglisemi, prematüre bebeklerin mortalite ve morbiditesi için bir risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 24.548 prematüre yenidoğanı içeren retrospektif bir veri tabanı çalışması ve yakın tarihli bir meta-analiz çalışması, hipergliseminin PR için kesin bir risk faktörü olmadığı sonucuna varmıştır (83). 2003–2007 yılları arasında <32 hafta doğan bebekleri inceleyen kohort retrospektif çalışmada hiperglisemi süresi ile PR gelişmesi açısından risk oluşturduğunu ortaya koymuştur (84). 2006-2016, 2009–2017 yılları arasında <30 gebelik haftasında doğan prematüre bebeklerden oluşan 2 bağımsız, tek merkezli kohort çalışmasında PR gelişimi açısından yüksek glukoz konsantrasyonu ve uzun süreli insülin tedavisine maruz kalmanın anlamlı derecede etkili olduğunu göstermiştir (85). Hiperglisemi tanımları, ölçümlerin sayısı, zamanlaması, hiperglisemi yönetimi, insülin tedavisi ve süresinin merkezler arasında farklılık göstermesi tutarsız sonuçlara neden olmaktadır.

#### **2.5. Ayrııcı Tanı**

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde doğuştan retinal anormalliklerin varlığı nadirdir, ancak görme kaybı açısından önemli riskler oluşturabilir, bu nedenle PR ayrııcı tanısında göz önünde bulunmasında fayda vardır. Ayrıca PR'yı taklit edebilen enfeksiyöz nedenler arasında Toksoplazma, Toksokara ve Herpesvirüs ailesinde özellikle Sitomegalovirüs bulunur.

### **2.5.1. Ailesel Eksudatif Vitreoretinopati**

Periferik retinal iskemi, PR'nin spesifik bir özelliğidir ve Ailesel Eksüdatif Vitreoretinopatide (FEVR) gözlenir. FEVR'de bebeklik döneminde ekstraretinal neovaskülarizasyonu indükleyen periferik retinal iskemi gelişir, bu da geç evrelerde traksiyonel ve eksüdatif retina dekolmanına yol açar. FEVR, çocukluk çağının herhangi bir döneminde prematürite öyküsü olmaksızın gelişen, dominant, resesif veya X'e bağlı geçişi olan genetik bir hastalıktır.

### **2.5.2. Inkontinentia Pigmenti**

Erkek çocuklar için letal olan, kızlarda görülen X'e bağlı dominant geçiş gösteren bir genetik hastalıktır. Retina iskemisi yaşamın ilk yılında gelişir ve genellikle sadece bir gözü etkiler. Bu hastalığın diğer spesifik özelliği yaşamın ilk aylarında görülebilen vücutta Blaschko çizgileri boyunca pigmente deri lezyonlarından oluşan dermatolojik lezyonlardır.

### **2.5.3. X'e Bağlı Juvenil Retinoskizis**

X'e bağlı retinoskizis (XLRS), erkek çocukları etkileyen genetik bir vitreoretinal distrofidir. Hasta seyrinde bilateral vitreoretinal dejenerasyon, intravitreal kanama ve retina dekolmanı görülebilir (86) .

### **2.5.4. Norrie Hastalığı**

Erkekleri etkileyen X'e bağlı resesif bir hastalıktır. işitme bozukluğu ve otistik bozukluk ilişkili olabilir. Sıklıkla sağırlık ve otistik bozukluk ile birlikteliği vardır (87).

### **2.5.5. Konjenital Katarakt**

İlk 1 yıl içinde tanı alsada konjenital katarakt genellikle doğumda teşhis edilir. Bebekte katarakt fark edilmezse kalıcı görme kaybı olabilir. Tek taraflı kataraktlar genellikle izole sporadik olaylardır. Oküler anormallikler (örneğin, arka lentikonus, kalıcı hiperplastik primer vitreus, ön segment disgenezisi, arka kutup tümörleri), travma veya intrauterin enfeksiyon, özellikle kızamıkçık ile ilişkili olabilirler. Bilateral katarakt genellikle kalıtsaldır ve diğer hastalıklarla ilişkilidir. Tam bir metabolik, bulaşıcı, sistemik ve genetik çalışma gerektirirler. Yaygın nedenleri arasında hipoglisemi, trizomi sendromları örn. Down, Edward ve Patau sendromu, miyotonik distrofi,

bulaşıcı hastalıklar (örneğin toksoplazmoz, kızamıkçık, sitomegalovirüs ve herpes simpleks [TORCH]) ve erken doğumdur, PR ayrıca tanısında düşünülmelidir (88).

#### **2.5.6. Retinoblastom**

Olgunlaşmamış embriyonik veya fetal gelişim sırasında retina hücrelerinden kaynaklanan primer malign intraoküler tümördür. Onkolojik açıdan aile öyküsü olmayan vakalarda retinoblastom genellikle PR ve/veya diğer nedenli oftalmolojik muayene sırasında farkedilebilir, en sık görülen belirtisi lökokoridir. Retinoblastom %70 oranında tek taraflı görülürken, PR %80 oranında bilateral ve simetrik olarak karşımıza çıkar (89).

#### **2.5.7. Persistan Fetal Vaskülatür**

Persistan Fetal Vaskülatür veya Persistan Hiperplastik Primer Vitreus embriyonik hyaloid vasküler sistemin normal regresyonunun başarısız olması nedeniyle ortaya çıkar. Klinik olarak bu durum genellikle tek taraflı veya iki taraflı lökokori olarak kendini gösterir, kalıcı fetal vaskülatür, siliyer süreçlerin uzamasına, retina dekolmanına ve spontan kataraktlara neden olan fibrozise yol açabilir (90).

#### **2.5.8. Sarsılmış Bebek Sendromu**

Sarsılmış bebek sendromunda, travmanın retina damarlarına hasar verme etkisine bağlı olarak iskemik lezyon gelişebilir.

### **2.6. Sınıflandırma:**

Prematüre retinopatisi için 1984 yılı öncesinde araştırmacılar tarafından farklı sınıflandırmalar kullanılmıştır, 1984 yılında standart bir sınıflandırma kabul edildi. 1987 yılında cerrahi tekniklerin gelişimine bağlı olarak PR’de ileri evrede oluşabilen dekolmanın sınıflamasını ayrıntılı olarak tanımlamak için ikinci uluslararası komite toplanmıştır. 2005’te toplanan ICROP’ta agresif posterior retinopati, Pre-plus hastalık ve zon I’in sınırlarına açıklık kazandırmıştır.

Son olarak 2019 yılı Mart ayında 17 ülkeden 14 pediatrik oftalmolog ve 20 retina uzmanının katılımıyla tekrardan gözden geçirilip, güncellenmiştir. 2021 de yeni yayınlanmış olan ICROP-3’te posterior zon 2 tanımı netleştirilmiştir. Buna göre zon I’in 2 disk çapı anteriorundaki alan posterior zon 2’dir, geçici çentik, evre 5’in alt kategorileri, sürekli bir vasküler değişiklik spektrumu, agresif PR ve anti-VEGF

tedavisinden sonra gözlenen PR regresyonunu ve hastalığın reaktivasyonunu tanımlayan terminolojidir (91).

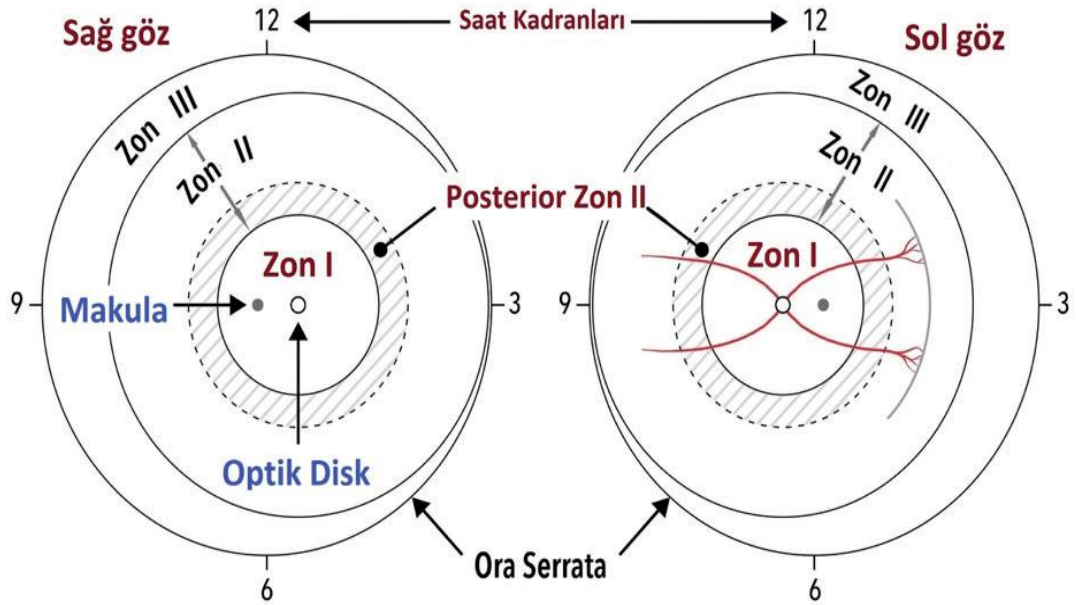
Prematüre retinopati sınıflandırılması ICROP-3'e göre aşağıda sunulmaktadır:

1. Tutulum yeri veya zon
2. Yaygınlığı
3. Evreleri

**Zon I:** Merkezi optik disk olan, optik diskten foveaya olan mesafenin iki katı yarıçapında bir alandır. Pratik olarak 25 veya 28D lens ile optik sinir başının görüntünün kenarında kalacak şekilde ayarlandığında görüntülenen alan zon I olarak kabul edilmektedir.

**Zon II:** Optik sinir başından nazal ora serrata kadar yarı-çaplı dairenin zon I dışında kalan halkasal alanıdır.

**Zon III:** Zon II dışında kalan temporaldeki hilal şeklindeki alandır.



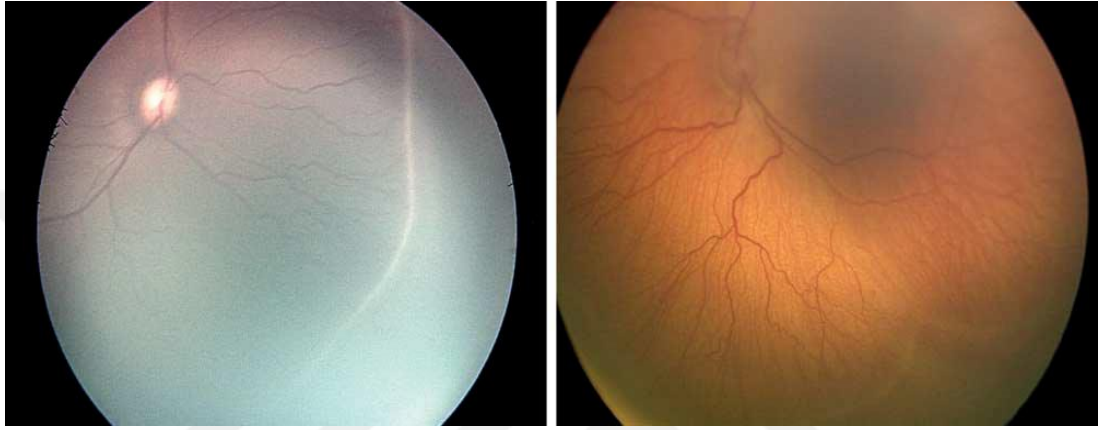
**Şekil 3:** Prematüre retinopatisinin yerleşim durumu

Hastalığın tanımlaması, damarlar tüm sektörlerde zon 2 bölgesine ulaştığında zon I PR, zon III bölgesine ulaştığında zon II PR olarak adlandırılmaktadır. Nazalde retinal vaskülarizasyon tamamlanmış ise temporalde vasküler yapı zon III'e ilerlememiş olsa bile vasküler yapılar zon III'de olarak değerlendirilir.

Muayene eden hekim zon kararını net olarak veremiyorsa patolojiyi daima daha posteriora olacak şekilde kabul etmelidir. Aktif PR'si olan hastalarda nazalde avasküler alan mevcut ise patoloji zon II' de kabul edilmelidir.

**Vasküler proliferasyona göre PR evreleri:** Akut premature retinopatisi vasküler proliferasyona göre beş evreye ayrılmaktadır.

**Evre 1:** demarkasyon hattı; Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran hattır.



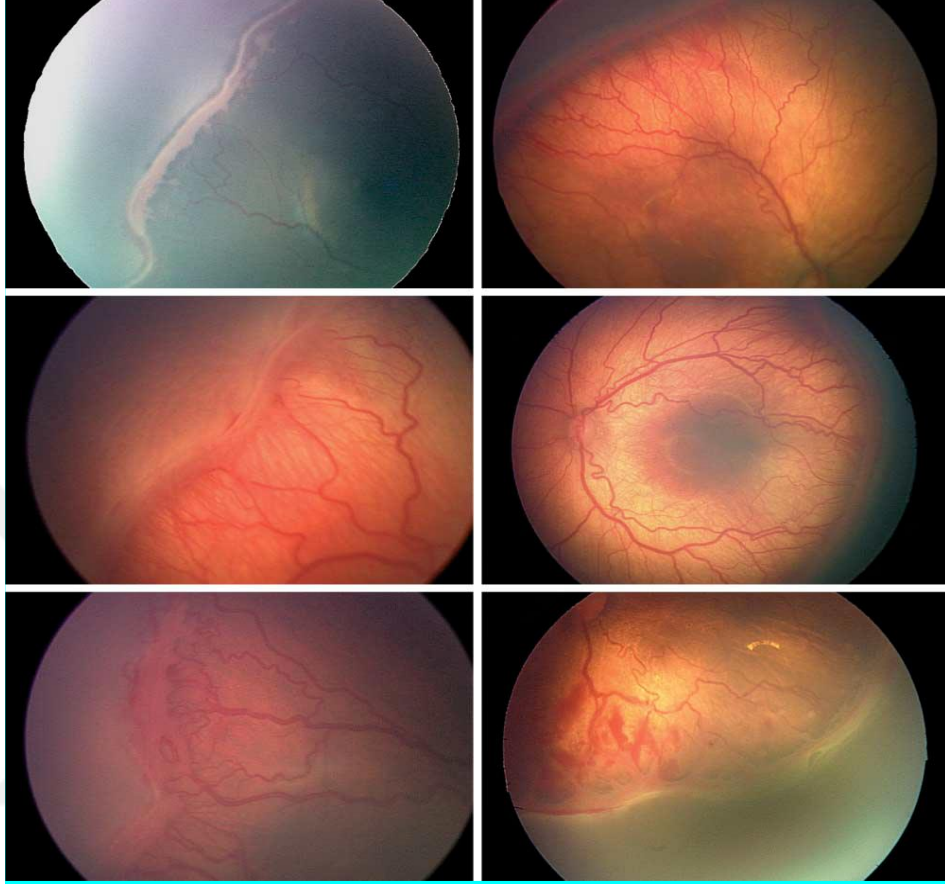
**Şekil 4:** Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran hat, ICROP-3 çalışmasından alınmıştır.

**Evre 2:** Hacmi olan, yüzeyden hafif kabarık pembe-beyaz bir yapı şeklinde üçüncü boyut kazanmış neovasküler proliferasyona sırt(ridge) denir.



**Şekil 5:** Evre II PR, üçüncü boyut kazanmış yüzeyden hafif kabarık ridge, ICROP-3 çalışmasından alınmıştır.

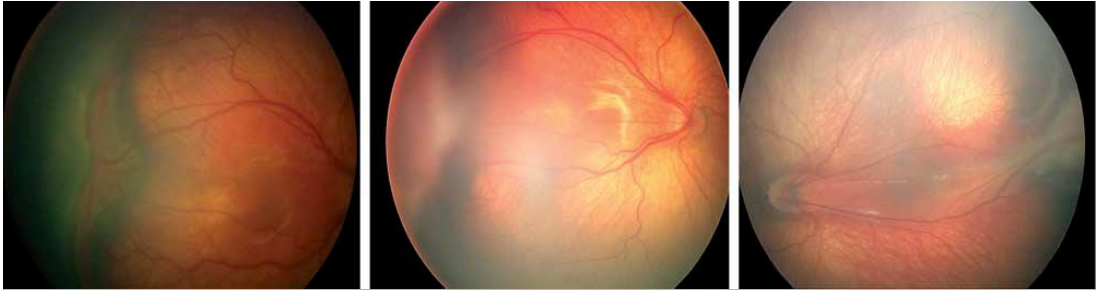
**Evre 3:** Bu evrede sırt üzerinden vitreusa veya retinanın yüzeyine yayılım gösteren ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon mevcuttur.



**Şekil 6:** Sırt üzerinden vitreusa veya retinanın yüzeyine yayılım gösteren ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon, ICROP-3 çalışmasından alınmıştır.

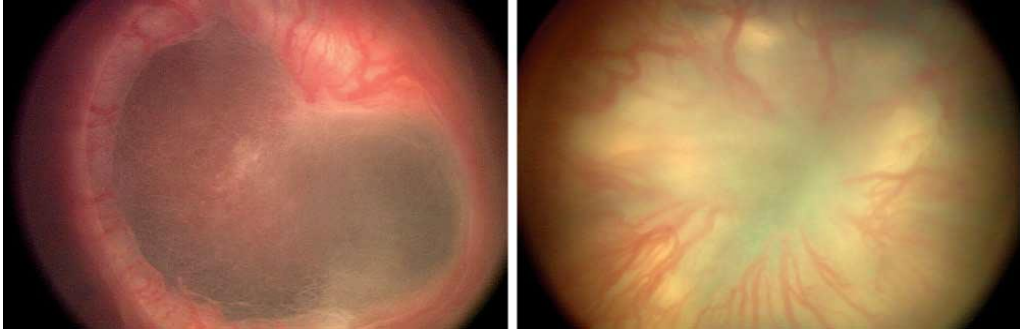
**Evre 4A:** Makula tutulumu olmadan subtotal retina dekolmanı

**Evre 4B:** Makula tutulumunun olduğu subtotal retina dekolmanı



**Şekil 7:** Subtotal retina dekolmanı Evre 4A, 4B

### Evre 5: Total retinal ayrılma



Şekil 8: Total retinal ayrılma

### Plus hastalık:

Retinanın arka kutbunda arterioller ve venüllerde dilatasyon ve kıvrımlanmada artış, plus veya artı bulgusu olarak tanımlanır.



Şekil 9: Plus hastalık, ICROP-3 çalışmasından alınmıştır.

**Preplus (artı öncesi) hastalık:** Artı evresinden hemen önce arterioller ve venüllerde kıvrımlanma ve dilatasyonun henüz yeni başladığı dönemdir.



Şekil 10: Preplus hastalık

**Eşik hastalık (Threshold):** Zon 1 veya 2’de birbirine bitişik olarak beş saat kadranı veya ayrı ayrı bölgelerde toplam sekiz saat kadranında evre üç ve plus bulgusunun bulunması olarak tanımlanır.

**Eşik öncesi hastalık (Pretreshold)**

Zon II’de evre 3 veya Zon I’de eşik öncesi herhangi bir evrede PR

Zon II’de evre 2 PR ve plus hastalık

Zon II’de eşik hastalıktan daha az bölge tutulumlu evre 3 PR ve plus hastalık

**Tip 2 PR: Düşük riskli eşik öncesi hastalık**

Plus hastalığın olmadığı Zon I’de evre 1 veya evre 2 PR

Plus hastalığın olmadığı Zon II’de evre 3 PR

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

Zon I’de herhangi bir evrede plus hastalık

Zon I’de evre 3 PR

Plus hastalığın eşlik ettiği Zon II’de evre 2 veya evre 3 PR

**Agresif PR (A-ROP):** Hızlı ilerleyen şiddetli bir PR formudur. Doğum ağırlığı çok düşük olan bebeklerde arka kutupta plus bulgusu ile kendini gösteren ve retinopati evresinin zorlukla tanımlanabildiği özel bir durumdur. . İlk olarak “Rush Disease” daha sonra da “APROP” olarak tanımlanmış olan tablodur ve 2021’de A-ROP olarak tekrar tanımlanmıştır. A-ROP hızla evre 5’e ilerleyebileceğinden derhal tedavi edilmelidir.

**2.7. Muayene**

Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi doğum haftası 27 haftadan küçük olan bebeklerde post menstrual 30-31. haftada,  $\geq 27$  haftada doğan bebeklerde ise postnatal 4.haftada yapılmalıdır . PR muayene takviminde PM yaş (gestasyonel yaş+kronolojik yaş) kullanılır (92) .

**Tablo 1:**Gebelik yaşına göre ilk Prematüre Retinopatisi muayenesi zamanı

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

\* Gebelik yaşı 25 hafta altında olan bebeklerde PM 31 hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.

\*\* Gebelik yaşı 32 hafta üzerinde olan bebeklerde ilk muayene postnatal 4 hafta tamamlandığında yapılır.

## 2.8. Tarama ve Takip

Prematüre retinopatisinde taramanın amacı, görsel morbiditeyi azaltmak için yüksek riskli bebekleri zamanında tespit etmektir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde PR tanı ve tedavisinde uzmanlığa sahip sınırlı sayıda oftalmolog olduğundan, tüm erken doğmuş bebeklerin taranması müsrifliktir (93). PR gelişiminde çeşitli risk faktörleri bildirilmesine rağmen gebelik yaşı ve doğum ağırlığı en belirleyici iki faktördür (37). Birleşik Krallık kılavuzları, 32 haftadan erken veya doğum kilosu 1501 gramdan az olan bebeklerde PR taramasının başlatılmasını önermektedir (94). Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin önerilerine göre PR taramasının yapılma kriteri olarak DA  $\leq$ 1500 gram ve/veya GH  $\leq$ 30 olan tüm bebekler ile >30 GH ve DA 1501–2000 gram arasında ve klinik olarak uzun süreli mekanik ventilasyon ve ek oksijen desteği, sepsis, GMK-İVK, kan ve kan ürünü transfüzyonu geçmişi ve inotrop destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (95). Türk Neonatoloji Derneği tarafından yapılan çok merkezli çalışmada (TR-ROP çalışması) çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %11 olarak bulunmuştur. Gebelik yaşı 33-35 hafta bebeklerde PR sıklığı %6,1 ve ileri evre PR binde 6 olarak saptanmıştır. Doğum

ağırlığı 1500-2000g bebeklerde PR sıklığı %10,3 bulunmuştur ve bu bebeklerin 19’unda ciddi PR bildirilmiştir (31) (Tablo 2).

Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından kabul edilen ortak görüşe göre gebelik yaşı <34 hafta veya DA ≤1700 gram olan tüm bebeklerin Gebelik yaşı ≥34 veya DA >1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü preterm bebeklerin taranması önermektedir (92).

**Tablo 2:**TR-ROP Çalışması, Gebelik Yaşı ve Doğum Ağırlığına Göre PR Sıklığı ve Tedavisi

| Gebelik yaşı (hafta)  | ROP taraması yapılan bebek sayısı (n) | ROP (n, %)  | Ciddi ROP (n, %) |
|-----------------------|---------------------------------------|-------------|------------------|
| ≤ 28                  | 1539                                  | 968 (62,9)  | 332 (21,6)       |
| 29-32                 | 3425                                  | 666 (19,4)  | 76 ( 2,2 )       |
| Subtotal (≤32 )       | 4964                                  | 1634 (32,9) | 409 (8,2)        |
| 33-35                 | 1030                                  | 56 (6,1)    | 6 (0,6)          |
| >35                   | 121                                   | 5 (4,1)     | -                |
| Total                 | 6115                                  | 1695 (27)   | 414 (6,7)        |
| Doğum ağırlığı (gram) | ROP taraması yapılan bebek sayısı (n) | ROP (n, %)  | Ciddi ROP (n, %) |
| ≤1000                 | 1109                                  | 761 (68)    | 288 (26 )        |
| 1001-1250             | 1085                                  | 438 (40)    | 74 (6,8 )        |
| 1251-1500             | 1296                                  | 269 (20,8)  | 33( 2,5 )        |
| Subtotal (≤1500)      | 3490                                  | 1468 (42)   | 395 (11)         |
| 1501-2000             | 1944                                  | 201 (10,3)  | 19 (1 )          |
| >2000                 | 681                                   | 26 (3,8 )   | -                |
| Total                 | 6115                                  | 1695 (27)   | 414 ,7)          |

Baş AY, Demirel N, Koç E, Ulubas Işık D, Hirfanoglu İM, Tunç 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;102(12):1711-1716.

## 2.9. Prematüre Retinopatisinin komplikasyonları:

PR oküler yapıların fizyolojik yapısını bozarak çeşitli komplikasyonlara neden olur, bunlar arasında yüksek miyopi, erken katarakt gelişimi, iris neovaskülerizasyonu, glokom, retina pigmentasyonu, retina kıvrımları, retinanın sürüklenmesi, retinal dejenerasyon, retina yırtıkları ve eksüdatif retina dekolmanları bulunur (96).

## **2.10. Tedavi:**

PR tedavisinde 1972 yılında ablatif tedavi yöntemlerini öneren çalışmalar ortaya konuldu. Bu çalışmalarda PR'li bebeklerin periferik avasküler retinanin ablasyonun hastalık seyrini iyileştirdiği görüldü. Kriyoterapi ve/veya lazer fotokoagülasyon PR'de kullanılan etkinliği kanıtlanmış ablatif tedaviler arasında yer almaktadır (29).

### **2.10.1. Kriyoterapi**

Kriyoterapi, PR tedavisinde ilk kez 1971'de Japonlar tarafından kullanıldı ve yaygınlaştı, ancak kriyoterpide ameliyathane ortamı, genel anestezi gerekmesi, göz kapağı ödemi, konjonktiva laserasyonu, periretinal ve retinal damarların vitreus içine kanaması gibi komplikasyonları daha az komplikasyonları olan lazerli tedavi yönteminin tercihi nedeniyle oldu (24).

### **2.10.2. Lazer Fotokoagülasyon**

Durdurucu tedavi şekli olan lazer fotokoagülasyon tedavisinin kriyoterapiye üstünlüğünü gösteren klinik çalışmalardan sonra PR için tedavi seçimi kriyoterapiden diyot lazer fotokoagülasyona kaymıştır, eşik hastalık ve yüksek riskli eşik öncesi hastalıkta endikedir ve PR gelişen damarların önündeki avasküler bölgelere uygulanır (97). Lazer fotokoagülasyon tedavisi kriterleri ETROP çalışma grubu tarafından belirlenmiştir. Komplikasyon olarak tedavi sonrasında ağrı, apne, bradikardi, kemozis, band keratopati, ön ve arka kamara enfeksiyonu, hifema, intravitreal kanama, iris yarıkları, lens hasarı ve sekonder katarakt gelişimi, posterior yapışıklık, sekonder glokom, miyopi, görme keskinliğinde azalma ve görme alanında daralma görülebilmektedir (98, 99).

### **2.10.3. Anti-VEGF tedavisi**

Son yıllarda birçok hastalıkta olduğu gibi vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (anti-VEGF) PR tedavisinde ön plana çıkmaya başlamış, lazer fotokoagülasyon tedavisinde periferik avasküler retinanın tahrip olması daha az VEGF üretimi ile sonuçlanır, ancak etkinliği daha yavaştır ve anti-VEGF tedavisine kıyasla daha geç yanıt alınır. Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) ve Aflibercept (Eylea®) benzeri anti-VEGF ajanlar PR tedavisinde alternatif bir yöntem olup fazla miktarda VEGF üretiminin olduğu hipoksinin uyardığı retinal

neovaskülarizasyon fazı olan faz iki'de VEGF'yi doğrudan bloke ederek etki gösterir (26, 100).

#### **2.10.4. Cerrahi Yaklaşım**

Evre IV ve V PR'de görülen parsiyel ve total retina dekolmanında retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi muhafaza etmek için tedavi olarak vitreoretinal cerrahi yöntemleri kullanılır (25).

#### **2.10.5. Diğer Tedavi Yöntemleri**

PR tedavisinde ablatif tedavilerinin uzun dönem komplikasyonları yeni tedavi yöntemlerinin arayışına neden olmuştur. Anti-VEGF ajanlarının yanısıra sistemik propranolol, gen tedavisi,  $\omega$ -3 PUFA ve IGF-1 takviyesi gibi yeni farmakolojik tedavi konseptleri PR gelişimini önleme ve ağır PR'ı engellemeyi vadetmektedir. Literatüre paralel olarak ülkemizde Korkmaz ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada PR geliştirme riski taşıyan preterm bebekler incelemeye alınmış ve oral propranololun kısa dönem refraktif etkisi ve PR ile ilişkisi araştırılmıştır (101) .

#### **2.11. Uzun Dönem Takip ve Komplikasyonları**

Prematüre retinopatisine bağlı körlük ve ciddi görme azlığı sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak PR'sı gerileyen hastaların %55'inde 6-10 yıl içinde görme keskinliğinde azalma, miyopi ve diğer refraktif kusurlar, strabismus ve ambliyopi benzeri oftalmolojik sorunlar gelişmektedir. Kriyoterapi ve lazer tedavisi ileri dönem ciddi komplikasyonları önlese de özellikle zon I'de yer alan PR olgularında görme alanında daralmaya yol açmakta ve santral görmeyi azaltabilmektedir.

Miyopi skatrisyel sekel gelişen PR olgularında %80'e varan oranda gözlenebilen bir komplikasyondur. PR'lı vakalarda strabismus daha sık ortaya çıkar ve şaşılıkla beraber genellikle amliyopide eşlik eder. Yine PR'lı olgularda açık açılı glokom sayısında artış görülmektedir. Nistagmus, katarakt ve periferik retina yırtıklarının yanı sıra mikrokornea, band keratopati, optik atrofi ve fitizis bulbi vakaları da mevcuttur.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif, tek merkezli araştırma olarak tasarlandı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi etik kurulundan 28.09.2022 tarih ve 2022/441 sayılı protokol numarası ile onay alınmasından sonra 1 Ocak 2017-30 Haziran 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen prematüre bebekler incelenmeye alındı. Prenatal, natal ve postnatal döneme ait veriler Anabilim Dalımız Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde kayıt edilmiş hasta verileri Helsinki Bildirgesi kurallarına uygun dosya tarama veri formu retrospektif olarak doldurulup incelendi.

Çalışmaya Dahil edilme kriterleri:

- 34. Gebelik haftası ve/veya öncesinde doğmuş olmak
- Postnatal 4. hafta ve/veya postkonsepsiyonel 34. haftada (hangisi geç ise) yaşıyor ve prematüre retinopatisi muayenesi yapılmış olma
- Hastaya ait dosya ve bilgilerin tam ve ulaşılabilir olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Gebelik haftası 34 haftadan büyük olan yenidoğanlar
- Postnatal 4. hafta ve/veya postkonsepsiyonel 34. haftada (hangisi geç ise) hayatta olmama
- Prematüre retinopatisi muayenesi yapılmamış olma
- Major anomalili olma(konjenital anomaliler, malformasyonlar, dismorfik sendrom, kromozomal hastalık, ailevi genetik hastalıklar)
- Major Operasyon geçirme
- Verileri eksik, kayıp, ulaşılamayanlar çalışmaya alınmadı

Çalışmamızda başlangıçta  $\leq 34$  hafta doğan 406 bebek retrospektif olarak incelenmeye alındı, 10 bebek major konjenital anomaliye sahip olduğu için, 15 bebek major operasyon geçirdiği için, 5 bebek PR muayenesi öncesinde dış merkeze transfer edildiği için, 1 bebeğin ailesi PR muayenesi devamını reddettiği için, 57 bebeğin ise verileri eksik, kayıp veya ulaşılamadığı için çalışmaya alınmadı, verilerine ulaşılamayan hastaların 17'si  $< 28$  hafta doğan bebeklerdi. Kayıtları tam, verileri eksik olmayan ve çalışma kriterlerini tamamlayan 318 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin dosya kayıtlarından doğum tarihleri, yatış tarihleri, cinsiyetleri, gestasyon yaşı(Gestasyon haftası belirlenmesinde spontan gebeliklerde SAT[son adet tarihi], modifiye Ballard skorlaması ve İVF gebeliklerde fertilizasyon tarihi kullanıldı), doğum tartısı ve persantili, doğum boyu ve persantili, doğum baş çevresi ve persantili, Antroptmetrik ölçümleri(SGA, AGA, LGA) gibi demografik özellikleri kayıt edildi.

### **Prenatal Özellikler**

Anne özellikleri olarak anne yaşı, annede kronik hastalık varlığı, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipotiroidi/hipertiroidi, preeklampsi/eklampsi, izole gestasyonel proteinüri, gebelik kolestazı, HELLP sendromu, idrar yolu enfeksiyon, plasental yetmezlik, EMR, Koriyoamniyonit benzeri hastalıkların varlığı, amniyon sıvı miktarı(Oligo/Polihidroamni), antenatal steroid uygulanması ve dozuna bakıldı.

### **Natal özellikler**

Doğum şekli(normal vajinal doğum/C/S), 1. ve 5. dk Apgar skoru, doğumda kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı benzeri özellikleri değerlendirildi.

### **Beslenme özellikleri**

Tüm prematüre bebeklerde aynı enteral ve parenteral beslenme protokolü kullanıldı. Gestasyonel yaşa bakılmaksızın tüm hastaların trofik beslenmesi 24 saat içinde başlanması hedeflenirken, ideal besin olarak AS(ilk günlerde geldiği sürece kolostrum) kullanıldı. Anne sütüne ulaşamaması durumunda prerterm formüla kullanıldı. Tam enteral beslenmeye ulaşılması hedeflenirken prematürelerin enteral besin gereksiniminin karşılanamaması durumunda total parenteral beslenme ile desteklendi. TND önerilerine uygun olarak 34 hafta altındaki bebeklerin beslenmesi ilk günden itibaren TPN ve trofik beslenme şeklinde kolostrum/AS/formüla ile başlandı, beslenme artırılırken total parenteral beslenme günlük total günlük enerji ve protein gereksinimine göre dikkatli bir şekilde azaltılarak kesildi. Hedeflenen günlük enteral beslenmenin >%50'si anne sütü ile karşılanan pretermilerin AS ağırlıklı beslendiği, %1-50 AS alanlar kısmi AS ile beslendiği ve hiç AS alamayanlar ise sadece

formüla ile beslenen gruba dahil edildi. Anne sütü alımı miktarı ml/kg/gün şeklinde haftalık olarak ilk altı hafta süresince kayıt edildi.

### **Postnatal diğer özellikler**

Beslenme özelliklerinden günlük olarak AS/formüla alımı miktarının(ml/kg/gün) yanı sıra tartı alımı hızı(g/gün), taburculuk tartısı(g/gün), hiperglisemi varlığı(gestasyonel yaştan bağımsız olarak serum glukozunun 150 mg/dl'den yüksek olması), TPN alımı ve süresi(gün),  $\omega$ -3 içeren lipid emülsiyonu alımı ve süresi(gün), solunum sistemi bulguları(RDS varlığı, surfaktan uygulama gerekliliği, surfaktan kür sayısı, BPD varlığı, BPD için steroid tedavisi alımı, apne varlığı, apne için kafein kullanımı ve süresi[gün], IVM/NIMV gereksinimi ve süresi[gün], Oksijen desteği ve süresi[gün]), hematolojik sistem bulguları(transfüzyon ihtiyacı, transfüzyon sayısı), kardiyovasküler sistem bulguları(PDA varlığı, PDA tedavi şekli, hipotansiyon varlığı, inotrop ajan kullanımı, dopamin dozu[mcg/kg/dk], dobutamin dozu[mcg/kg/dk]), Vazoaktif inotrop skoru(VIS; özellikle pediatrik septik şok ve miyokardiyal yetmezliğe neden olacak durumlarda miyokardiyal disfonksiyonun derecesi ve organ perfüzyonunu sağlamak ve sürdürmek için gereken inotropik tedavi miktarıdır, VIS'in yüksek olması yüksek mortalite ile sonuçlanabilir), enfeksiyon bulguları(sepsis varlığı, erken/geç neonatal sepsis varlığı, antibiyotik kullanım süresi(gün), kültür pozitif sepsis atak sayısı), merkezi sinir sistemi bulguları(GMK-İVK varlığı ve derecesi, tedavi şekli) ve hastanede kalım süresi(gün) olarak değerlendirildi, ilgili risk faktörlerin varlığı ve PR ilişkisi incelendikten sonra gestasyon yaşına göre(<28 hafta, 28-31.hafta ve 32-34.hafta) ayrı ayrı değerlendirildi.

### **PR muayenesi**

#### **PR muayenesi tekniği**

Prematüre retinopatisi değerlendirilmesi yapılan premature yenidoğanlar değerlendirmeden önce 15 dakika arayla 3 kez % 0,5'lik tropikamid ve/veya % 2,5'lik Fenilefrin'le dilate edildi, yeterli kadar dilate edilmeyen vakalar % 0,5'lik ve %1'lik siklopnatolol ile dilate edildi. Hastaların muayenesi topikal anestezi altında yapıldı, topikal anestezik madde olarak proparakain hidroklorür kullanıldı.

Muayenede indirekt oftalmoskop(HEINE OMEGA 500 LED BINOCULAR INDIRECT OPHTHALMOSCOPE, Germany) kullanıldı. Fundus muayenesi 20 dioptrilik lens ile yapıldı. Göz kapaklarını rahat açmak için göz spekulumu kullanıldı, fundus periferi net izlenemeyen vakalarda depressor kullanıldı.

Muayene edilen yenidoğanlar binoküler oftalmoskoplara tecrübeli göz hekimi tarafından yenidoğan uzmanı denetiminde muayene edildi. Her bir vakada ön segment ve arka segment muayenesi yapıldı. Arka segment muayenesinde retinal damar gelişimi, PR varlığı ve preplus/plus hastalık varlığı araştırıldı.

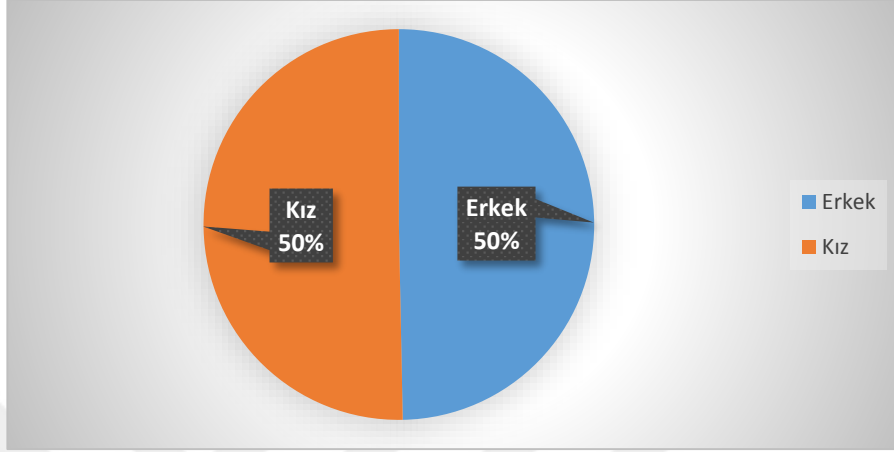
Tüm premature yenidoğanların muayenesi postnatal 4. haftada yapıldı. PR lehine bulgusu olamayan hastalar göz hekimi önerisiyle/klavuz önerisince 2-3 haftalık aralarla, evre I vakaları 2-3 haftalık ara ile, evre II olgular 1 haftalık ara ile kontrol edildi. Evre III PR ve üzeri saptanan vakalar 2-3 gün içerisinde göz, çocuk ve anestezi hekimi denetiminde ameliyathane şartlarında kontrol muayene sonrasında endikasyon varlığında intravitreal anti-VEGF(Bevasizumab) enjeksiyonu yapıldı. Endikasyonu olanlarda genel anestezi altında(Remifentanil sedasyonu/analjezisi altında) lazer fotokoagülasyonu uygulandı.

#### **İstatistiksel Analiz:**

İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26(NY/ABD) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren numerik veriler bağımsız gruplar Student T testi ve Anova (post hoc bonferoni), normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi ve Kruskall Wallis Testi (post hoc Mann Whitney U Testi) yapılmıştır. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-Kare ve Fisher testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak muhtemel sonucu öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı ( $p<0,05$ ).

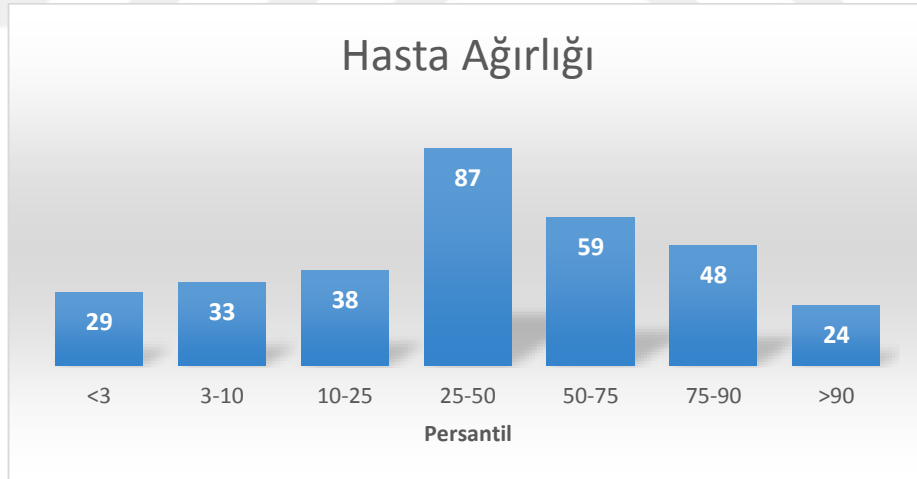
#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun toplamda 318 hasta saptandı. Hastaların 160 (%50,3)'ü kız, 158 (%49,7)'i erkek idi (Şekil 11). Cinsiyet yönünden oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



Şekil 11: Olguların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların doğum ağırlıkları çan eğrisi yapıldığında çoğunlukla 25.-75. persantil arasında olduğu saptanmıştır (Şekil 12).



Şekil 12: Olguların doğum ağırlığı persantil dağılımı

Hastaların antropometrik ölçümleri ve natal özelliklerine ait veriler tablo 3'de detaylı şekilde verilmiştir. Olguların %96,5'inin doğum şeklinin C/S ile doğduğu, %75,8'inin AGA olduğu, %16'sının ise doğumda ileri resüsütasyon (pozitif basınçlı ventilasyon, kardiyak kompresyon ve inotrop ilaç uygulaması gibi) ihtiyacı olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

**Tablo 3:**Hastaların Doğumdaki Özellikleri

|                                             | <b>Ort.</b>  | <b>Median</b> | <b>±SS</b> | <b>Min.</b> | <b>Max.</b> |
|---------------------------------------------|--------------|---------------|------------|-------------|-------------|
| <b>Tartı (g)</b>                            | 1503,72      | 1470          | 445,89     | 575         | 3660        |
| <b>Boy (cm)</b>                             | 38,97        | 39            | 4,10       | 26          | 48,5        |
| <b>Baş Çevresi (cm)</b>                     | 28,52        | 29            | 2,49       | 20          | 35          |
| <b>Apgar 1. dk</b>                          | 5,44         | 5             | 1,25       | 0           | 8           |
| <b>Apgar 5. dk</b>                          | 6,23         | 7             | 1,74       | 3           | 9           |
|                                             |              |               | n          | %           |             |
| <b>Gebelik yaşı(hafta)</b>                  |              |               |            |             |             |
| <b>Grubu</b>                                | <28 Hafta    |               | 21         | 6,6         |             |
|                                             | 28-31. Hafta |               | 160        | 50,3        |             |
|                                             | 32-34. Hafta |               | 137        | 43,1        |             |
| <b>Doğum Şekli</b>                          | C/S          |               | 307        | 96,5        |             |
|                                             | NSVD         |               | 11         | 3,5         |             |
| <b>Tekil Gebelik</b>                        | Tekil        |               | 287        | 91,4        |             |
| <b>Çoğul Gebelik</b>                        | İkiz         |               | 24         | 7,64        |             |
|                                             | Üçüz         |               | 3          | 0,96        |             |
| <b>Antropometrik ölçümlere göre gruplar</b> | SGA          |               | 48         | 15,1        |             |
|                                             | AGA          |               | 241        | 75,8        |             |
|                                             | LGA          |               | 23         | 7,2         |             |
| <b>Doğum ağırlığı (Persantil)</b>           | <3           |               | 29         | 9,1         |             |
|                                             | 3-10         |               | 33         | 10,4        |             |
|                                             | 10-25        |               | 38         | 11,9        |             |
|                                             | 25-50        |               | 87         | 27,4        |             |
|                                             | 50-75        |               | 59         | 18,6        |             |
|                                             | 75-90        |               | 48         | 15,1        |             |
|                                             | >90          |               | 24         | 7,5         |             |
|                                             |              |               | n          | %           |             |
| <b>Hasta Boyu (Persantil)</b>               | <3           |               | 32         | 10,1        |             |
|                                             | 3-10         |               | 44         | 13,8        |             |
|                                             | 10-25        |               | 56         | 17,6        |             |
|                                             | 25-50        |               | 53         | 16,7        |             |
|                                             | 50-75        |               | 76         | 23,9        |             |
|                                             | 75-90        |               | 36         | 11,3        |             |
|                                             | >90          |               | 21         | 6,6         |             |
| <b>Baş Çevresi (Persantil)</b>              | <3           |               | 25         | 7,9         |             |
|                                             | 3-10         |               | 28         | 8,8         |             |
|                                             | 10-25        |               | 21         | 6,6         |             |
|                                             | 25-50        |               | 77         | 24,2        |             |
|                                             | 50-75        |               | 61         | 19,2        |             |
|                                             | 75-90        |               | 74         | 23,3        |             |
|                                             | >90          |               | 32         | 10,1        |             |
| <b>İleri Resüsitasyon</b>                   | var          |               | 51         | 16          |             |

Annelerin genel özellikleri ile PR arasındaki ilişki Tablo 4’de verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların annelerinin yaş ortalaması 30,01± 5,65 yıl idi. Annelerde saptanan kronik hastalıklar; 14(%4,4) annede hipotiroidi, 12(%3,77) annede hipertansiyon,

5(%1,57) annede tip I diyabet, 4(%1,26) annede astım, 2(%0,63) annede epilepsi, 2(%0,63) annede Hepatit B, 2(%0,63) annede depresif bozukluk, 2(%0,63) annede bipolar bozukluk, 1(%0,31) annede panik atak, 1(%0,31) annede migren, 1(%0,31) annede FMF, 1(%0,31) annede kardiyak yetmezlik, 1(%0,31) annede aritmi, 1(%0,31) annede adrenal yetmezlik, 1(%0,31) annede morbid obezite, 1(%0,31) annede Duchenne Musküler Distrofisi(DMD), 1(%0,31) annede Akut Romatizmal Ateş(ARA) ve 1(%0,31) annede renal ektazi tanısı mevcuttu.

Annelerin 64'ünde(%20,13) preeklampsi, 60'ında(%18,87) gebeliğin herhangi bir trimesterinde idrar yolu enfeksiyonu, 21'inde(%6,6) gestasyonel hipertansiyon, 13'ünde(%4,09) gestasyonel diyabet, 8'inde(%2,52) COVID-19, 7'sinde(%2,2) gestasyonel hipotiroidi, 3'ünde(%0,94) gebelik kolestazi, 2'sinde(%0,63) EMR ve koryoamniyonit, 2'sinde(%0,63) HELLP sendromu, 1'inde(%0,31) izole gestasyonel proteinüri, 1'inde(%0,31) plasental yetmezlik, 1'inde(%0,31) gestasyonel hipertirodi ve 1'inde(%0,31) eklampsi varlığı şeklinde gestasyonel hastalık saptanmıştır. Annede gestasyonel hastalık varlığı ile PR varlığı arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,015). Diğer değişkenler yönünden tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4).

**Tablo 4:** Anne Özellikleri ile PR ilişkisi

|                            |                 |     | PR    |       | P     |
|----------------------------|-----------------|-----|-------|-------|-------|
|                            |                 |     | Yok   | Var   |       |
| Doğum Şekli                | C/S             | n   | 220   | 87    | 0,219 |
|                            |                 | %   | 97,30 | 94,60 |       |
|                            | NSVD            | n   | 6     | 5     |       |
|                            |                 | %   | 2,70  | 5,40  |       |
| Anne Kronik Hastalığı      | Yok             | n   | 191   | 73    | 0,266 |
|                            |                 | %   | 84,50 | 79,30 |       |
|                            | Var             | n   | 35    | 19    |       |
|                            |                 | %   | 15,50 | 20,70 |       |
| Anne Gestasyonel Hastalığı | Yok             | n   | 132   | 40    | 0,015 |
|                            |                 | %   | 58,40 | 43,50 |       |
|                            | Var             | n   | 94    | 52    |       |
|                            |                 | %   | 41,60 | 56,50 |       |
| Gebelik Şekli              | Spontan Gebelik | n   | 215   | 86    | 0,586 |
|                            |                 | %   | 71,40 | 28,60 |       |
|                            | YÜT ile Gebelik | n   | 11    | 6     |       |
|                            |                 | %   | 64,70 | 35,30 |       |
| PR                         |                 | N   | ORT   | SS    | P     |
| Anne Yaşı                  | Yok             | 226 | 30,31 | 5,867 | 0,142 |
|                            | Var             | 92  | 29,28 | 5,056 |       |
| Gravide                    | Yok             | 226 | 2,27  | 1,442 | 0,355 |
|                            | Var             | 92  | 2,29  | 1,218 |       |
| Parite                     | Yok             | 226 | 1,79  | 0,938 | 0,522 |
|                            | Var             | 92  | 1,87  | 0,975 |       |

Annelerinin 175'ine steroid(Betametazon) uygulandığı ve bu uygulamanın çoğunlukla (%69,7) bir tam kür(2 doz) olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

**Tablo 5:**Antenatal Steroid Uygulanması Verileri

|                          | Doz Sayısı | n   | %    |
|--------------------------|------------|-----|------|
| <b>Antenatal Steroid</b> | 1          | 51  | 29,1 |
|                          | 2          | 122 | 69,7 |
|                          | 3          | 2   | 1,1  |
| <b>Total</b>             |            | 175 | 100  |

Çalışmada PR saptanan hasta sayısı 92 (%28,9) idi. PR tespit edilen hastaların %59,8'i evre 1, %26,1 Evre II ve %14,1 Evre III'de idi, Evre 4A, 4B ve Evre V hastası yoktu. İntravitreal Anti-VEGF Ig uygulan hastaların üçünde(%3,3) Evre II PR ve plus hastalığı, üç(%3,3) hastada A-ROP, üç(%3,3) hastada Evre II-III PR ve preplus hastalık, üç(%3,3) hastada Evre II, III PR ve retinal mikrohemoraji saptandı. Lazer fotokoagülasyon uygulan 2 hastanın birinde evre III PR ve plus hastalık birlikteliği(%1,1), diğerinde ise Evre II PR, retinal hemoraji ve intravitreal kanama(%1,1) mevcuttu. Tedavileri değerlendirildiğinde hastaların %76,1'inde spontan regresyon görüldüğü saptanmıştır (Tablo 6).

**Tablo 6:**Prematüre Retinopatisi, Evre ve Tedavi Dağılımı

|                     |                              | n   | %    |
|---------------------|------------------------------|-----|------|
| <b>PR</b>           | <b>Var</b>                   | 92  | 28,9 |
|                     | <b>Yok</b>                   | 226 | 71,1 |
|                     | <b>Total</b>                 | 318 | 100  |
| <b>EVRE</b>         | <b>1</b>                     | 55  | 59,8 |
|                     | <b>2</b>                     | 24  | 26,1 |
|                     | <b>3</b>                     | 13  | 14,1 |
|                     | <b>Total</b>                 | 92  | 100  |
| <b>Tedavi şekli</b> | <b>Spontan Regresyon</b>     | 70  | 76,1 |
|                     | <b>Anti VEGF</b>             | 20  | 21,7 |
|                     | <b>Lazer Fotokoagülasyon</b> | 2   | 2,2  |
|                     | <b>Total</b>                 | 92  | 100  |

PR dağılımında cinsiyet değişkeni yönünden tespit edilen farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p=0,109$ ). Doğum haftasına göre PR dağılımında 28-31. hafta doğum olan grupta sayısal olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak <28 GH'sındaki bebeklerde PR beklendiği üzere diğer GH'sı gruplarına göre daha sıktır ve gebelik haftalarına göre PR sıklığı anlamlı derecede ( $p\leq 0,001$ ) farklıdır. Gebelik haftası küçüldükçe PR sıklığı beklendiği üzere artmaktadır. 28-31. GH hastalarında

görülen PR hasta sayısının fazlalığı bu gruptaki hasta sayısının diğer gruplardan fazla olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 7).

**Tablo 7:**Cinsiyet ve Doğum Haftasına Göre PR Değerlendirilmesi

|                              |              | PR  |       |     |       | P      |
|------------------------------|--------------|-----|-------|-----|-------|--------|
|                              |              | Var |       | Yok |       |        |
|                              |              | N   | %     | N   | %     |        |
| Cinsiyet                     | Kız          | 53  | 57,60 | 107 | 47,30 | 0,109  |
|                              | Erkek        | 39  | 42,40 | 119 | 52,70 |        |
|                              | Total        | 92  | 100   | 226 | 100   |        |
| Gebelik yaşı(hafta)<br>Grubu | <28 Hafta    | 16  | 17,40 | 5   | 2,20  | ≤0,001 |
|                              | 28-31. Hafta | 61  | 66,30 | 99  | 43,80 |        |
|                              | 32-34. Hafta | 15  | 16,30 | 122 | 54,00 |        |
|                              | Total        | 92  | 100   | 226 | 100   |        |
|                              |              |     |       |     |       |        |

Cinsiyete göre kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde her grup için PR görülme oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde erkeklerde daha sık saptanmıştır ( $p \leq 0,001$ ). Doğum haftasına göre kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde her grup için PR görülme oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p < 0,005$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Cinsiyet ve Doğum Haftasına Göre PR Gelişen ve Gelişmeyen Grupların Ayrı Ayrı Değerlendirilmesi

| Cinsiyet      | PR           | Gözlenen Değer |      | Beklenen Değer |        | Fark | p |
|---------------|--------------|----------------|------|----------------|--------|------|---|
|               |              |                |      |                |        |      |   |
| Kız           | Yok          | 107            | 80   | 27             | ≤0,001 |      |   |
|               |              | 53             | 80   | -27            |        |      |   |
|               |              | 160            |      |                |        |      |   |
|               | Erkek        | 119            | 79   | 40             | ≤0,001 |      |   |
|               |              | 39             | 79   | -40            |        |      |   |
|               |              | 158            |      |                |        |      |   |
| Doğum Haftası | <28 Hafta    | 5              | 10,5 | -5,5           | 0,016  |      |   |
|               |              | 16             | 10,5 | 5,5            |        |      |   |
|               |              | 21             |      |                |        |      |   |
|               | 28-31. Hafta | 99             | 80   | 19             | 0,003  |      |   |
|               |              | 61             | 80   | -19            |        |      |   |
|               |              | 160            |      |                |        |      |   |
|               | 32-34. Hafta | 122            | 68,5 | 53,5           | ≤0,001 |      |   |
|               |              | 15             | 68,5 | -53,5          |        |      |   |
|               |              | 137            |      |                |        |      |   |
|               |              |                |      |                |        |      |   |
|               |              |                |      |                |        |      |   |
|               |              |                |      |                |        |      |   |

Çalışmamızda hastaların beslenme özellikleri değerlendirildiğinde %42,5'inin anne sütü ağırlıklı beslendiği saptanmıştır (Tablo 9).

**Tablo 9:**Beslenme Şekilleri Dağılımı

|                              | N   | %    |
|------------------------------|-----|------|
| Anne Sütü Ağırlıklı (>%50)   | 135 | 42,5 |
| Anne Sütü Ve Formüla(%1-%50) | 106 | 33,3 |
| Sadece Formüla(%0)           | 77  | 24,2 |

Beslenmeye göre PR ilişkisi tablo 10’de detaylı şekilde verilmiştir. Anne sütü ve formüle karışık alan grupta daha az PR geliştiği istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0,05$ ), ilk enteral beslenmesini 1. gün alan grupta daha az oranda PR geliştiği saptanmıştır, ancak bu grupta enteral beslenmeyi >2 gün yapanların sayısı çok az olduğu için sağlıklı istatistik yapılamadı. Tam enteral beslenmeye geçiş süresi ve TPN alım süresi ortalamaları PR olan grupta daha fazla tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p\leq 0,001$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:**Beslenme ve PR ilişkisi

|                                                 | PR         | N   | ORT   | SS    |                                |
|-------------------------------------------------|------------|-----|-------|-------|--------------------------------|
| <b>Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Süresi(gün)</b> | <b>Var</b> | 92  | 39,91 | 20,33 | <b><math>\leq 0,001</math></b> |
|                                                 | <b>Yok</b> | 224 | 20,47 | 13,9  |                                |
| <b>Tartı Alımı(g)</b>                           | <b>Var</b> | 92  | 19,6  | 6,62  | 0,338                          |
|                                                 | <b>Yok</b> | 226 | 17,98 | 8,64  |                                |

Beslenme, kolostrum alma günü ve ilk enteral beslenmeye göre kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde her grup için PR görülme oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0,005$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11:**Nütrisyon Şeklinde Göre PR Gelişen ve Gelişmeyen Grupların Ayrı Ayrı Değerlendirilmesi

| Beslenme                         | PR    | Gözlenen<br>Değer | Beklenen<br>Değer | Fark  | p      |
|----------------------------------|-------|-------------------|-------------------|-------|--------|
| Anne Sütü Ağırlıklı<br>(>%50)    | Yok   | 106               | 67,5              | 38,5  | ≤0,001 |
|                                  | Var   | 29                | 67,5              | -38,5 |        |
|                                  | Total | 135               |                   |       |        |
| Anne Sütü ve Formüle<br>(%1-%50) | Yok   | 69                | 53                | 16    | 0,002  |
|                                  | Var   | 37                | 53                | -16   |        |
|                                  | Total | 106               |                   |       |        |
| Sadece Formüle(%0)               | Yok   | 51                | 38,5              | 12,5  | 0,004  |
|                                  | Var   | 26                | 38,5              | -12,5 |        |
|                                  | Total | 77                |                   |       |        |
| Kolostrum alımı (Gün)            |       |                   |                   |       |        |
| 0(almadı)                        | Yok   | 34                | 23,5              | 10,5  | 0,002  |
|                                  | Var   | 13                | 23,5              | -10,5 |        |
|                                  | Total | 47                |                   |       |        |
| 1                                | Yok   | 84                | 58,5              | 25,5  | ≤0,001 |
|                                  | Var   | 33                | 58,5              | -25,5 |        |
|                                  | Total | 117               |                   |       |        |
| 2                                | Yok   | 52                | 37                | 15    | ≤0,001 |
|                                  | Var   | 22                | 37                | -15   |        |
|                                  | Total | 74                |                   |       |        |
| 3                                | Yok   | 56                | 40                | 16    | ≤0,001 |
|                                  | Var   | 24                | 40                | -16   |        |
|                                  | Total | 80                |                   |       |        |
| İlk Enteral Beslenme(gün)        |       |                   |                   |       |        |
| 1                                | Yok   | 218               | 154,5             | 63,5  | ≤0,001 |
|                                  | Var   | 91                | 154,5             | -63,5 |        |
|                                  | Total | 309               |                   |       |        |
| 2                                | Yok   | 8                 | 4,5               | 3,5   | 0,02   |
|                                  | Var   | 1                 | 4,5               | -3,5  |        |
|                                  | Total | 9                 |                   |       |        |

Retinopati gelişen hastaların 10'unda(%10,9) hiperglisemi birlikteliği görüldü (p=0,328). Hastaların sadece ikisinde nekrotizan enterokolit (NEK) görüldü, PR olan hastaların sadece 1'inde(%1,1) nekrotizan enterokolit vardı(p=0,496).  $\omega$ -3 içeren lipid emülsiyonu alımının PR gelişimi ile ilişkili olduğunu tespit ettik: PR gelişen hastalarımızda  $\omega$ -3 içeren lipid emülsiyonu kullanımı ortalama 6,8 gün iken, gelişmeyen grupta ise 3,11 gün olduğu tespit edilmiştir, bu da uzun süre TPN kullanımına bağlıdır(p=0,496). TPN alım süresi ortalamaları PR'sı olan grupta daha uzun tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p $\leq$ 0,001) (Tablo 12).

**Tablo 12:**Hiperglisemi, TPN süresi ve  $\omega$ -3 içeren lipid emülsiyonu alımı ile PR ilişkisi

|              |     | PR  |      |     |    | P |
|--------------|-----|-----|------|-----|----|---|
|              |     | Var |      | Yok |    |   |
|              |     | n   | %    | n   | %  |   |
| Hiperglisemi | Var | 10  | 10,9 | 34  | 15 |   |
|              | Yok | 82  | 89,1 | 192 | 85 |   |

|                 | PR  | n   | ORT   | SS    |        |
|-----------------|-----|-----|-------|-------|--------|
| TPN Süresi(gün) | Var | 92  | 36,23 | 19,67 | ≤0,001 |
|                 | Yok | 221 | 18,1  | 13,3  |        |

|                                         |     |     |      |       |       |
|-----------------------------------------|-----|-----|------|-------|-------|
| ω-3 içeren lipid emülsiyonu alımı (gün) | Var | 92  | 6,8  | 13,69 | 0,106 |
|                                         | Yok | 226 | 3,11 | 7,71  |       |

Gebelik haftasına göre tartı alım hızı, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, TPN süresi,  $\omega$ -3 içeren lipid emülsiyonu alımı değişkenleri yönünden tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,005). Gebelik haftası ile beslenme değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 13).

**Tablo 13:**Gebelik Haftasına Göre Nutrisyon ve Ağırlık Değişkenlerinin Değerlendirilmesi

|                                                 | Grup No                              |              | n     | ORT   | SS    | p     | posthoc |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|-------|-------|-------|-------|---------|
| <b>Tartı Alımı(g)</b>                           | 1                                    | <28 Hafta    | 21    | 20,4  | 7,98  | 0,005 | 3<2     |
|                                                 | 2                                    | 28-31. Hafta | 160   | 19,9  | 6,59  |       | 3<1     |
|                                                 | 3                                    | 32-34. Hafta | 137   | 16,3  | 9,28  |       |         |
| <b>Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Süresi(gün)</b> | 1                                    | <28 Hafta    | 21    | 50,8  | 22,77 | 0,000 | 1>2     |
|                                                 | 2                                    | 28-31. Hafta | 159   | 31,6  | 17,02 |       | 1>3     |
|                                                 | 3                                    | 32-34. Hafta | 136   | 15,8  | 11,48 |       | 2>3     |
| <b>TPN Süresi(gün)</b>                          | 1                                    | <28 Hafta    | 21    | 45,3  | 21,63 | 0     | 1>2     |
|                                                 | 2                                    | 28-31. Hafta | 159   | 28,8  | 16,51 |       | 1>3     |
|                                                 | 3                                    | 32-34. Hafta | 133   | 13,5  | 10,76 |       | 2>3     |
| <b>ω-3 içeren lipid emülsiyonu alımı (gün)</b>  | 1                                    | <28 Hafta    | 21    | 13,6  | 16,48 | 0     | 1>2     |
|                                                 | 2                                    | 28-31. Hafta | 160   | 5,53  | 11,43 |       | 1>3     |
|                                                 | 3                                    | 32-34. Hafta | 137   | 1,16  | 3,55  |       | 2>3     |
|                                                 |                                      |              |       |       |       |       |         |
| <b>Gebelik Haftası Grubu</b>                    |                                      |              |       |       |       |       |         |
| <b>Beslenme</b>                                 | <b>Anne Sütü Ağırlıklı (&gt;%50)</b> | <b>n</b>     | 9     | 60    | 66    | 0,403 |         |
|                                                 |                                      | <b>%</b>     | 42,90 | 37,50 | 48,20 |       |         |
|                                                 | <b>Anne Sütü ve Formüla (%1-%50)</b> | <b>n</b>     | 8     | 56    | 42    |       |         |
|                                                 |                                      | <b>%</b>     | 38,10 | 35,0  | 30,70 |       |         |
|                                                 | <b>Sadece Formüla (%0)</b>           | <b>n</b>     | 4     | 44    | 29    |       |         |
|                                                 |                                      | <b>%</b>     | 19,0  | 27,50 | 21,20 |       |         |

Gebelik haftasına göre anne sütü ile beslenme ve PR arasında <28 hafta (p=0,989), 28-31 hafta (p=0,052), 32-34 hafta (p=0,473) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 14).

**Tablo 14:**Gebelik haftasına göre anne sütü ile beslenme ve PR ilişkisi

| PR              |               |   |       |       |       |       |
|-----------------|---------------|---|-------|-------|-------|-------|
| Gebelik Haftası | Anne Sütü (%) |   | Yok   | Var   | Total | p     |
| <28 Hafta       | >%50          | n | 2     | 7     | 9     | 0,989 |
|                 |               | % | 22,20 | 77,80 | 100   |       |
|                 | %1-%50        | n | 2     | 6     | 8     |       |
|                 |               | % | 25,0  | 75,0  | 100   |       |
|                 | 0%            | n | 1     | 3     | 4     |       |
|                 |               | % | 25,0  | 75,0  | 100   |       |
|                 | Total         | n | 5     | 16    | 21    |       |
|                 |               | % | 23,80 | 76,20 | 100   |       |
| 28-31. Hafta    | >%50          | n | 44    | 16    | 60    | 0,052 |
|                 |               | % | 73,30 | 26,70 | 100   |       |
|                 | %1-%50        | n | 29    | 27    | 56    |       |
|                 |               | % | 51,80 | 48,20 | 100   |       |
|                 | 0%            | n | 26    | 18    | 44    |       |
|                 |               | % | 59,10 | 40,90 | 100   |       |
|                 | Total         | n | 99    | 61    | 160   |       |
|                 |               | % | 61,90 | 38,10 | 100   |       |
| 32-34. Hafta    | >%50          | n | 60    | 6     | 66    | 0,473 |
|                 |               | % | 90,90 | 9,10  | 100   |       |
|                 | %1-%50        | n | 38    | 4     | 42    |       |
|                 |               | % | 90,50 | 9,50  | 100   |       |
|                 | 0%            | n | 24    | 5     | 29    |       |
|                 |               | % | 82,80 | 17,20 | 100   |       |
|                 | Total         | n | 122   | 15    | 137   |       |
|                 |               | % | 89,10 | 10,90 | 100   |       |

Nutrisyon değişkenlerinin PR ile ilişkisi gebelik haftası gözetmeksizin değerlendirildiğinde hastaların taburculuk tartısı değişkeni yönünden bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0,001$ ), ancak antropometrik ölçümleri ve tartı alım hızı değişkenlerinde tespit edilen fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15:**Antropometrik ölçüm, Tartı alım hızı, taburculuk tartısı ve PR ilişkisi

|                         |       | PR  |         |        |       |       |
|-------------------------|-------|-----|---------|--------|-------|-------|
|                         |       | Var |         | Yok    |       |       |
|                         |       | n   | %       | n      | %     | p     |
| Antropometrik ölçüm     | SGA   | 12  | 13,30   | 36     | 16,20 | 0,689 |
|                         | AGA   | 70  | 77,80   | 171    | 77,0  |       |
|                         | LGA   | 8   | 8,90    | 15     | 6,80  |       |
|                         | Total | 90  | 100     | 222    | 100   |       |
|                         |       |     |         |        |       |       |
| Tartı Alım Hızı (g/gün) | PR    | n   | ORT     | SS     | 0,338 |       |
|                         | Yok   | 226 | 17,98   | 8,64   |       |       |
|                         | Var   | 92  | 19,6    | 6,62   |       |       |
| Taburculuk Tartısı (g)  | Yok   | 226 | 2250,99 | 386,26 | 0,001 |       |
|                         | Var   | 92  | 2404,89 | 424,35 |       |       |

Gebelik haftasına göre ayrı ayrı PR gelişen ve gelişmeyen hastaların tartı alım hızı ve taburculuk tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16:**Gebelik haftasına göre PR ile tartı alım hızı ve taburculuk tartısı arasındaki ilişki

| <b>Gebelik Haftası</b> |                                | <b>PR</b> | <b>n</b> | <b>ORT.</b> | <b>SS</b> | <b>p</b> |
|------------------------|--------------------------------|-----------|----------|-------------|-----------|----------|
| <b>&lt;28 Hafta</b>    | <b>Tartı Alım Hızı (g/gün)</b> | Yok       | 5        | 17,28       | 8,71      | 0,457    |
|                        |                                | Var       | 16       | 21,39       | 7,78      |          |
|                        | <b>Taburculuk Tartısı (g)</b>  | Yok       | 5        | 2332        | 479,29    | 0,432    |
|                        |                                | Var       | 16       | 2531,9      | 434,3     |          |
| <b>28-31. Hafta</b>    | <b>Tartı Alım Hızı (g/gün)</b> | Yok       | 99       | 19,99       | 7,26      | 0,632    |
|                        |                                | Var       | 61       | 19,98       | 5,42      |          |
|                        | <b>Taburculuk Tartısı (g)</b>  | Yok       | 99       | 2289,4      | 385,49    | 0,051    |
|                        |                                | Var       | 61       | 2423        | 431,78    |          |
| <b>32-34. Hafta</b>    | <b>Tartı Alım Hızı (g/gün)</b> | Yok       | 122      | 16,39       | 9,38      | 0,997    |
|                        |                                | Var       | 15       | 16,2        | 8,81      |          |
|                        | <b>Taburculuk Tartısı (g)</b>  | Yok       | 122      | 2216,5      | 383,15    | 0,741    |
|                        |                                | Var       | 15       | 2196        | 320,64    |          |

Doğum haftaları dikkate alınmaksızın bakılan haftalık anne sütü alımında 2. ve 3. hafta miktarlarında görülen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Diğer haftalarda görülen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17:**Haftalık Anne Sütü Alım Miktarı(ml/kg/gün) Yönünden PR Değerlendirmesi

|                 | PR  | n   | ORT   | SS    | p            |
|-----------------|-----|-----|-------|-------|--------------|
| <b>1.Hafta</b>  | Yok | 222 | 24,27 | 26,66 | 0,164        |
|                 | Var | 92  | 17,9  | 15,23 |              |
| <b>2.Hafta</b>  | Yok | 209 | 62,62 | 54,95 | <b>0,003</b> |
|                 | Var | 91  | 39,83 | 33,35 |              |
| <b>3.Hafta</b>  | Yok | 165 | 75,11 | 59,4  | <b>0,014</b> |
|                 | Var | 90  | 55,49 | 45,13 |              |
| <b>4. Hafta</b> | Yok | 123 | 82,82 | 64,33 | 0,086        |
|                 | Var | 85  | 66,22 | 54,67 |              |
| <b>5. Hafta</b> | Yok | 96  | 89,82 | 65,82 | 0,161        |
|                 | Var | 78  | 75,82 | 60,94 |              |
| <b>6. Hafta</b> | Yok | 69  | 97,88 | 72,17 | 0,109        |
|                 | Var | 71  | 78,57 | 66,47 |              |

Gebelik haftalarına göre anne sütü alımları değerlendirildiğinde; <28 GH'da PR olanlarda anne sütü alımı daha fazla; diğer gruplarda PR olanlarda AS alımı daha az saptanmış, onlar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Gebelik haftasına göre anne sütü alım miktarı(ml/kg/gün) ile PR arasında gruplar arasında görülen farklar PR saptanan grupta < 28 GH'da ortalama tartı alımı yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18:**Gebelik haftasına göre anne sütü alım miktarı(ml/kg/gün) ile PR arasındaki ilişki

| Gebelik Haftası |          | PR  | n   | ORT.   | SS    | p     |
|-----------------|----------|-----|-----|--------|-------|-------|
| <28 Hafta       | 1.Hafta  | Yok | 5   | 9,25   | 11,99 | 0,16  |
|                 |          | Var | 16  | 18,76  | 14,44 |       |
|                 | 2.Hafta  | Yok | 5   | 33,24  | 35,63 | 0,408 |
|                 |          | Var | 16  | 42,54  | 28,06 |       |
|                 | 3.Hafta  | Yok | 5   | 46,31  | 67,33 | 0,32  |
|                 |          | Var | 16  | 61     | 38,67 |       |
|                 | 4. Hafta | Yok | 5   | 58,85  | 81,2  | 0,559 |
|                 |          | Var | 16  | 76,75  | 61,48 |       |
|                 | 5. Hafta | Yok | 5   | 74,7   | 92,38 | 0,561 |
|                 |          | Var | 16  | 89,07  | 65,39 |       |
|                 | 6. Hafta | Yok | 5   | 94,87  | 98,69 | 0,868 |
|                 |          | Var | 16  | 92,94  | 64,16 |       |
| 28-31. Hafta    | 1.Hafta  | Yok | 96  | 19,89  | 19,81 | 0,489 |
|                 |          | Var | 61  | 16,31  | 13,82 |       |
|                 | 2.Hafta  | Yok | 95  | 50,73  | 45,49 | 0,101 |
|                 |          | Var | 61  | 37,55  | 36,35 |       |
|                 | 3.Hafta  | Yok | 86  | 67,17  | 55,89 | 0,062 |
|                 |          | Var | 61  | 49,43  | 46,31 |       |
|                 | 4. Hafta | Yok | 70  | 72,84  | 53,33 | 0,175 |
|                 |          | Var | 58  | 60,16  | 53,09 |       |
|                 | 5. Hafta | Yok | 64  | 86,08  | 60,37 | 0,129 |
|                 |          | Var | 54  | 69,18  | 58,74 |       |
|                 | 6. Hafta | Yok | 51  | 100,18 | 66,19 | 0,023 |
|                 |          | Var | 49  | 70,02  | 64,2  |       |
| 32-34. Hafta    | 1.Hafta  | Yok | 121 | 28,37  | 30,86 | 0,715 |
|                 |          | Var | 15  | 23,46  | 20,5  |       |
|                 | 2.Hafta  | Yok | 109 | 74,34  | 60,54 | 0,133 |
|                 |          | Var | 14  | 46,71  | 24,71 |       |
|                 | 3.Hafta  | Yok | 74  | 86,29  | 61,51 | 0,567 |
|                 |          | Var | 13  | 77,2   | 42,22 |       |
|                 | 4. Hafta | Yok | 48  | 99,88  | 74,17 | 0,464 |
|                 |          | Var | 11  | 82,94  | 51,71 |       |
|                 | 5. Hafta | Yok | 27  | 101,53 | 73,95 | 0,551 |
|                 |          | Var | 8   | 94,26  | 66,64 |       |
|                 | 6. Hafta | Yok | 13  | 90,04  | 89,02 | 0,585 |
|                 |          | Var | 6   | 110,11 | 85,81 |       |

Hastalarımızın solunum sistemi bulguları ve doğum haftası ilişkisi tablo 19’de detaylı şekilde değerlendirilmiştir. BPD hastalarına uygulanan steroid kür sayısı ve HFOV dışındaki değişkenlerde elde edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19:**Solunum Sistemi Bulguları ve Gebelik Haftası İlişkisi

|                                         |          |                 | Gebelik Haftası Grubu |        |        | p      |         |
|-----------------------------------------|----------|-----------------|-----------------------|--------|--------|--------|---------|
|                                         |          |                 | <28                   | 28-31. | 32-34. |        |         |
| RDS                                     | Var      | n               | 20                    | 114    | 46     | ≤0,001 |         |
|                                         |          | %               | 95,20                 | 71,30  | 33,60  |        |         |
| SURFAKTAN                               | Yok      | n               | 1                     | 46     | 91     | ≤0,001 |         |
|                                         |          | %               | 4,80                  | 28,70  | 66,40  |        |         |
|                                         | Var      | n               | 20                    | 118    | 47     |        |         |
|                                         |          | %               | 95,20                 | 73,80  | 34,30  |        |         |
| BPD                                     | Yok      | n               | 1                     | 42     | 90     | ≤0,001 |         |
|                                         |          | %               | 4,80                  | 26,30  | 65,70  |        |         |
|                                         | Var      | n               | 14                    | 27     | 3      |        |         |
| %                                       |          | 66,70           | 16,90                 | 2,20   |        |        |         |
| Apne                                    | Yok      | N               | 7                     | 133    | 134    | ≤0,001 |         |
|                                         |          | %               | 33,30                 | 83,10  | 97,80  |        |         |
|                                         | Var      | N               | 20                    | 140    | 65     |        |         |
|                                         |          | %               | 95,20                 | 88,10  | 47,40  |        |         |
|                                         | Yok      | N               | 1                     | 19     | 72     |        |         |
|                                         |          | %               | 4,80                  | 11,90  | 52,60  |        |         |
|                                         |          |                 |                       |        |        |        |         |
|                                         | Grup No. | Gebelik haftası | n                     | ORT    | SS     | p      | posthoc |
| İnvazif Mekanik Ventilasyon Süresi(Gün) | 1        | <28             | 21                    | 24,2   | 16,1   | ≤0,001 | 1>2     |
|                                         | 2        | 28-31.          | 160                   | 6,56   | 8,23   |        | 1>3     |
|                                         | 3        | 32-34.          | 137                   | 2,36   | 5,75   |        | 2>3     |
| HFOV Süresi(Gün)                        | 1        | <28             | 9                     | 6,66   | 5,45   | 0,637  |         |
|                                         | 2        | 28-31.          | 30                    | 5,96   | 5,73   |        |         |
|                                         | 3        | 32-34.          | 9                     | 4,66   | 4,5    |        |         |
| CPAP/NIMV Süresi(Gün)                   | 1        | <28             | 21                    | 20,2   | 13,5   | ≤0,001 | 1>2     |
|                                         | 2        | 28-31.          | 160                   | 9,03   | 7,52   |        | 1>3     |
|                                         | 3        | 32-34.          | 137                   | 3,7    | 4,48   |        | 2>3     |
| O <sub>2</sub> Desteği Süresi(Gün)      | 1        | <28             | 21                    | 21,3   | 11,2   | ≤0,001 | 1>2     |
|                                         | 2        | 28-31.          | 160                   | 8,98   | 10,9   |        | 1>3     |
|                                         | 3        | 32-34.          | 137                   | 3,54   | 5,92   |        | 2>3     |
| Surfaktan Dozu                          | 1        | <28             | 21                    | 2,14   | 1,38   | ≤0,001 | 1>2     |
|                                         | 2        | 28-31.          | 160                   | 1,18   | 0,9    |        | 1>3     |
|                                         | 3        | 32-34.          | 137                   | 0,45   | 0,71   |        | 2>3     |
| Kafein tedavisi alanlar                 | 1        | <28             | 21                    | 42,8   | 17,8   | ≤0,001 | 1>2     |
|                                         | 2        | 28-31.          | 160                   | 23,6   | 16,4   |        | 1>3     |
|                                         | 3        | 32-34.          | 137                   | 7,04   | 10,5   |        | 2>3     |
| BPD için steroid tedavisi alanlar       | 1        | <28             | 14                    | 1,42   | 0,85   | 0,363  |         |
|                                         | 2        | 28-31.          | 22                    | 1,18   | 0,39   |        |         |
|                                         | 3        | 32-34.          | 3                     | 1      | 0      |        |         |

Prematüre retinopatisi gelişiminde katkıda bulunduğu bilinen klinik durumlardan solunum sistemine ait parametreler ve PR ilişkisi tablo 20’de detaylı şekilde değerlendirilmiştir. BPD hastalarına uygulanan postnatal steroid kür sayısı ve HFOV

dışındaki değişkenlerde elde edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 20).

**Tablo 20:**Solunum Sistemi Bulguları ve PR İlişkisi

|                                         | PR    |     |       |       |         |         | p |
|-----------------------------------------|-------|-----|-------|-------|---------|---------|---|
|                                         |       | Var |       | Yok   |         |         |   |
|                                         |       | n   | %     | n     | %       |         |   |
|                                         |       |     |       |       |         |         |   |
| RDS                                     | Var   | 79  | 85,90 | 101   | 44,70   | ≤0,001τ |   |
|                                         | Yok   | 13  | 14,10 | 125   | 55,30   |         |   |
|                                         | Total | 92  | 100   | 226   | 100     |         |   |
|                                         | PR    |     |       |       |         |         |   |
|                                         |       | Var |       | Yok   |         |         |   |
|                                         |       | n   | %     | n     | %       |         |   |
|                                         |       |     |       |       |         |         |   |
| Surfaktan                               | Var   | 81  | 88,0  | 104   | 46,0    | ≤0,001τ |   |
|                                         | Yok   | 11  | 12,0  | 122   | 54,00   |         |   |
|                                         | Total | 92  | 100   | 226   | 100     |         |   |
| BPD                                     | Var   | 32  | 34,8  | 12    | 5,30    | ≤0,001τ |   |
|                                         | Yok   | 60  | 65,20 | 214   | 94,70   |         |   |
|                                         | Total | 92  | 100   | 226   | 100     |         |   |
| Apne                                    | Var   | 86  | 93,50 | 139   | 61,80   | ≤0,001τ |   |
|                                         | Yok   | 6   | 6,50  | 86    | 38,20   |         |   |
|                                         | Total | 92  | 100   | 225   | 100     |         |   |
|                                         | PR    | n   | ORT   | SS    |         |         |   |
| İnvazif Mekanik Ventilasyon Süresi(Gün) | Var   | 92  | 13,23 | 13,36 | ≤0,001* |         |   |
|                                         | Yok   | 226 | 2,94  | 5,24  |         |         |   |
|                                         | Total | 318 | 5,92  | 9,62  |         |         |   |
| CPAP/NIMV Süresi(Gün)                   | Var   | 92  | 12,32 | 9,32  | ≤0,001α |         |   |
|                                         | Yok   | 226 | 5,50  | 6,75  |         |         |   |
|                                         | Total | 318 | 7,47  | 8,17  |         |         |   |
| HFOV Süresi(Gün)                        | Var   | 31  | 6,83  | 6,27  | 0,216*  |         |   |
|                                         | Yok   | 17  | 4,05  | 2,60  |         |         |   |
|                                         | Total | 48  | 5,85  | 5,40  |         |         |   |
| O <sub>2</sub> Desteği Süresi(Gün)      | Var   | 92  | 12,34 | 12,0  | ≤0,001* |         |   |
|                                         | Yok   | 226 | 5,46  | 8,62  |         |         |   |
|                                         | Total | 318 | 7,45  | 10,19 |         |         |   |
| Surfaktan Dozu                          | Var   | 92  | 1,65  | 1,05  | ≤0,001* |         |   |
|                                         | Yok   | 226 | 0,64  | 0,79  |         |         |   |
|                                         | Total | 318 | 0,93  | 0,98  |         |         |   |
| Kafein tedavisi alanlar                 | Var   | 92  | 30,26 | 18,31 | ≤0,001α |         |   |
|                                         | Yok   | 226 | 12,70 | 14,65 |         |         |   |
|                                         | Total | 318 | 17,78 | 14,0  |         |         |   |
| BPD için steroid tedavisi alanlar       | Var   | 29  | 1,34  | 0,67  | 0,067α  |         |   |
|                                         | Yok   | 10  | 1     | 0     |         |         |   |
|                                         | Total | 39  | 1,25  | 0,59  |         |         |   |

$\tau$  Ki-Kare Testi,  $\alpha$  Bağımsız Gruplar T-Testi, \*Mann Whitney U testi

Tüm bu solunum sistemine ait parametrelerin gestasyonel haftalara göre PR ile ilişkisi değerlendirildiğinde gebelik haftasına göre <28 hafta grubunda surfaktan dozu(p=0,007), 28-31 hafta grubunda invazif mekanik ventilasyon süresi(p=0,001),

CPAP/NIMV süresi (p=0,001), Sürfaktan dozu (p=0,001), Apne için kafein tedavisi alanlar(p=0,001), 32-34 hafta grubunda invazif mekanik ventilasyon süresi(p=0,011), CPAP/NIMV süresi(p=0,012), O<sub>2</sub> desteği süresi(p=0,009) değişkenleri yönünden bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Tablo 21).

**Tablo 21:**Gestasyon Haftasına Göre Solunum Sistemi Bulguları ve PR İlişkisi

| Gebelik Haftası |                                                | PR  | n   | Ort.  | SS    | p            |
|-----------------|------------------------------------------------|-----|-----|-------|-------|--------------|
| <28 Hafta       | <b>İnvazif Mekanik Ventilasyon Süresi(Gün)</b> | Yok | 5   | 12,2  | 11,52 | 0,057        |
|                 |                                                | Var | 16  | 28    | 15,77 |              |
|                 | <b>HFOV Süresi(Gün)</b>                        | Yok | 1   | 8     | 8     | 0,431        |
|                 |                                                | Var | 8   | 6,5   | 5,81  |              |
|                 | <b>CPAP/NIMV Süresi(Gün)</b>                   | Yok | 5   | 30    | 20,26 | 0,185        |
|                 |                                                | Var | 16  | 17,19 | 9,76  |              |
|                 | <b>O<sub>2</sub> Desteği Süresi(Gün)</b>       | Yok | 5   | 18,2  | 2,68  | 0,508        |
|                 |                                                | Var | 16  | 22,38 | 12,76 |              |
|                 | <b>Surfaktan Dozu</b>                          | Yok | 5   | 1     | 0,71  | <b>0,007</b> |
|                 |                                                | Var | 16  | 2,5   | 1,37  |              |
|                 | <b>Kafein tedavisi alanlar</b>                 | Yok | 5   | 36,4  | 23,52 | 0,508        |
|                 |                                                | Var | 16  | 44,81 | 16,04 |              |
|                 | <b>BPD için steroid tedavisi alanlar</b>       | Yok | 2   | 1     | 0     | 0,357        |
|                 |                                                | Var | 12  | 1,5   | 0,9   |              |
| 28-31. Hafta    | <b>İnvazif Mekanik Ventilasyon Süresi(Gün)</b> | Yok | 99  | 4,09  | 5,86  | <b>0,001</b> |
|                 |                                                | Var | 61  | 10,57 | 9,87  |              |
|                 | <b>HFOV Süresi(Gün)</b>                        | Yok | 9   | 4,11  | 3,06  | 0,361        |
|                 |                                                | Var | 21  | 6,76  | 6,46  |              |
|                 | <b>CPAP/NIMV Süresi(Gün)</b>                   | Yok | 99  | 6,98  | 5,72  | <b>0,001</b> |
|                 |                                                | Var | 61  | 12,36 | 8,85  |              |
|                 | <b>O<sub>2</sub> Desteği Süresi(Gün)</b>       | Yok | 99  | 7,67  | 10,52 | 0,013        |
|                 |                                                | Var | 61  | 11,11 | 11,4  |              |
| 28-31. Hafta    | <b>Surfaktan Dozu</b>                          | Yok | 99  | 0,9   | 0,85  | <b>0,001</b> |
|                 |                                                | Var | 61  | 1,64  | 0,8   |              |
|                 | <b>Kafein tedavisi alanlar</b>                 | Yok | 99  | 19,43 | 15,49 | <b>0,001</b> |
|                 |                                                | Var | 61  | 30,59 | 15,77 |              |
|                 | <b>BPD için steroid tedavisi alanlar</b>       | Yok | 7   | 1     | 0     | 0,14         |
|                 |                                                | Var | 15  | 1,27  | 0,46  |              |
| 32-34. Hafta    | <b>İnvazif Mekanik Ventilasyon Süresi(Gün)</b> | Yok | 122 | 1,63  | 3,52  | <b>0,011</b> |
|                 |                                                | Var | 15  | 8,33  | 13,11 |              |
|                 | <b>HFOV Süresi(Gün)</b>                        | Yok | 7   | 3,43  | 1,62  | 0,646        |
|                 |                                                | Var | 2   | 9     | 9,9   |              |
|                 | <b>CPAP/NIMV Süresi(Gün)</b>                   | Yok | 122 | 3,3   | 3,62  | <b>0,012</b> |
|                 |                                                | Var | 15  | 7     | 8,32  |              |
|                 | <b>O<sub>2</sub> Desteği Süresi(Gün)</b>       | Yok | 122 | 3,16  | 5,69  | <b>0,009</b> |
|                 |                                                | Var | 15  | 6,67  | 7,04  |              |
|                 | <b>Surfaktan Dozu</b>                          | Yok | 122 | 0,42  | 0,68  | 0,078        |
|                 |                                                | Var | 15  | 0,8   | 0,94  |              |
|                 | <b>Kafein tedavisi alanlar</b>                 | Yok | 122 | 6,26  | 9,21  | 0,046        |
|                 |                                                | Var | 15  | 13,4  | 17,1  |              |
|                 | <b>BPD için steroid tedavisi alanlar</b>       | Yok | 1   | 1     | 1     | 1            |
|                 |                                                | Var | 2   | 1     | 0     |              |

Gebelik haftasına göre <28 hafta ve 28-31. hafta grubunda RDS olan grupta PR fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001) (Tablo 22).

**Tablo 22:**Gebelik Haftasına Göre PR ve RDS ilişkisi

| Gebelik Haftası | PR    |   |       |       | p     |
|-----------------|-------|---|-------|-------|-------|
|                 | RDS   |   | Yok   | Var   |       |
| <28 Hafta       | Var   | n | 4     | 16    | 0,001 |
|                 |       | % | 20,0  | 80,0  |       |
|                 | Yok   | n | 1     | 0     |       |
|                 |       | % | 100   | 0     |       |
|                 | Total | n | 5     | 16    |       |
|                 |       | % | 23,80 | 76,20 |       |
| 28-31. Hafta    | Var   | n | 59    | 55    | 0,001 |
|                 |       | % | 51,80 | 48,20 |       |
|                 | Yok   | n | 40    | 6     |       |
|                 |       | % | 87,0  | 13,0  |       |
|                 | Total | n | 99    | 61    |       |
|                 |       | % | 61,90 | 38,10 |       |
| 32-34. Hafta    | Var   | n | 38    | 8     | 0,086 |
|                 |       | % | 82,60 | 17,40 |       |
|                 | Yok   | n | 84    | 7     |       |
|                 |       | % | 92,30 | 7,70  |       |
|                 | Total | n | 122   | 15    |       |
|                 |       | % | 89,10 | 10,90 |       |

Gebelik haftasına göre <28 hafta ve 28-31. hafta grubunda surfaktan alan grupta PR fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001) (Tablo 23).

**Tablo 23:**Gebelik Haftasına Göre PR ve Surfaktan ilişkisi

| Gebelik Haftası | PR        |   |       |       | p     |
|-----------------|-----------|---|-------|-------|-------|
|                 | SURFAKTAN |   | Yok   | Var   |       |
| <28 Hafta       | Var       | n | 4     | 16    | 0,001 |
|                 |           | % | 20    | 80    |       |
|                 | Yok       | n | 1     | 0     |       |
|                 |           | % | 100   | 0     |       |
|                 | Total     | n | 5     | 16    |       |
|                 |           | % | 23,80 | 76,20 |       |
| 28-31. Hafta    | Var       | n | 61    | 57    | 0,001 |
|                 |           | % | 51,70 | 48,30 |       |
|                 | Yok       | n | 38    | 4     |       |
|                 |           | % | 90,50 | 9,50  |       |
|                 | Total     | n | 99    | 61    |       |
|                 |           | % | 61,90 | 38,10 |       |
| 32-34. Hafta    | Var       | n | 39    | 8     | 0,100 |
|                 |           | % | 83    | 17    |       |
|                 | Yok       | n | 83    | 7     |       |
|                 |           | % | 92,20 | 7,80  |       |
|                 | Total     | n | 122   | 15    |       |
|                 |           | % | 89,10 | 10,90 |       |

Gebelik haftasına göre 28-31. hafta grubunda ( $p=0,001$ )ve 32-34. hafta grubunda ( $p=0,002$ ) BPD olmayan grupta PR az görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Tablo 24).

**Tablo 24:**Gebelik Haftasına Göre PR ve BPD ilişkisi

| Gebelik Haftası Grubu |       | PR |       |       |       | p     |
|-----------------------|-------|----|-------|-------|-------|-------|
|                       | BPD   |    | Yok   | Var   | Total |       |
| <28 Hafta             | Var   | n  | 2     | 12    | 14    | 0,147 |
|                       |       | %  | 14,3  | 85,7  | 100   |       |
|                       | Yok   | n  | 3     | 4     | 7     |       |
|                       |       | %  | 42,90 | 57,10 | 100   |       |
|                       | Total | n  | 5     | 16    | 21    |       |
|                       |       | %  | 23,80 | 76,20 | 100   |       |
| 28-31. Hafta          | Var   | n  | 9     | 18    | 27    | 0,001 |
|                       |       | %  | 33,30 | 66,70 | 100   |       |
|                       | Yok   | n  | 90    | 43    | 133   |       |
|                       |       | %  | 67,70 | 32,30 | 100   |       |
|                       | Total | n  | 99    | 61    | 160   |       |
|                       |       | %  | 61,90 | 38,10 | 100   |       |
| 32-34. Hafta          | Var   | n  | 1     | 2     | 3     | 0,002 |
|                       |       | %  | 33,30 | 66,70 | 100   |       |
|                       | yok   | n  | 121   | 13    | 134   |       |
|                       |       | %  | 90,30 | 9,70  | 100   |       |
|                       | Total | n  | 122   | 15    | 137   |       |
|                       |       | %  | 89,10 | 10,90 | 100   |       |

Gebelik haftasına göre 28-31. hafta grubunda apne olmayan grupta PR az görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0,002$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25:**Gebelik Haftasına Göre PR ve Apne ilişkisi

| Gebelik Haftası Grubu |       | PR |       |       |       | p     |
|-----------------------|-------|----|-------|-------|-------|-------|
|                       | Apne  |    | Yok   | Var   | Total |       |
| <28 Hafta             | Var   | n  | 4     | 16    | 20    | 0,067 |
|                       |       | %  | 20    | 80    | 100   |       |
|                       | Yok   | n  | 1     | 0     | 1     |       |
|                       |       | %  | 100   | 0     | 100   |       |
|                       | Total | n  | 5     | 16    | 21    |       |
|                       |       | %  | 23,80 | 76,20 | 100   |       |
| 28-31. Hafta          | Var   | n  | 80    | 60    | 140   | 0,002 |
|                       |       | %  | 57,10 | 42,90 | 100   |       |
|                       | Yok   | n  | 18    | 1     | 19    |       |
|                       |       | %  | 94,70 | 5,30  | 100   |       |
|                       | Total | n  | 98    | 61    | 159   |       |
|                       |       | %  | 61,60 | 38,40 | 100   |       |
| 32-34. Hafta          | Var   | n  | 55    | 10    | 65    | 0,114 |
|                       |       | %  | 84,60 | 15,40 | 100   |       |
|                       | Yok   | n  | 67    | 5     | 72    |       |
|                       |       | %  | 93,10 | 6,90  | 100   |       |
|                       | Total | n  | 122   | 15    | 137   |       |
|                       |       | %  | 89,10 | 10,90 | 100   |       |

Gebelik haftasına bakılmaksızın hematolojik sistem bulguları ile PR arasındaki ilişki tablo 26’de verilmiştir. PR tanısı alan hastalarda kan transfüzyon ihtiyacı PR tanısı olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p \leq 0,001$ ) (Tablo 26).

**Tablo 26:**Hematolojik Sistem Bulguları ve PR İlişkisi

|                    |       | PR  |       |       |         |         |
|--------------------|-------|-----|-------|-------|---------|---------|
|                    |       | Var |       | Yok   |         | p       |
|                    |       | N   | %     | N     | %       |         |
| Transfüzyon        | Var   | 74  | 80,40 | 95    | 42      | ≤0,001τ |
|                    | Yok   | 18  | 19,60 | 131   | 58      |         |
|                    | Total | 92  | 100   | 226   | 100     |         |
|                    |       |     |       |       |         |         |
| Transfüzyon Sayısı | PR    | N   | ORT   | SS    |         |         |
|                    | Var   | 74  | 4,97  | 3,499 | ≤0,001* |         |
|                    | Yok   | 95  | 2,68  | 1,985 |         |         |

$\tau$  Ki-Kare Testi \* Mann Whitney U testi

Hematolojik sistem bulguları ile gebelik haftası arasındaki ilişki tablo 27’de verilmiştir. Erken doğum haftalı bebeklerde kan transfüzyon ihtiyacı ve sayısı daha geç doğanlara göre daha fazla bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p \leq 0,001$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27:**Hematolojik Sistem Bulguları ve Gebelik Haftası İlişkisi

|                    |                 | Gebelik Haftası Grubu |        |        |        | p       |
|--------------------|-----------------|-----------------------|--------|--------|--------|---------|
|                    |                 | <28                   | 28-31. | 32-34. |        |         |
| Transfüzyon        | Var             | n                     | 21     | 109    | 39     | ≤0,001  |
|                    |                 | %                     | 100    | 68,10  | 28,50  |         |
|                    | Yok             | n                     | 0      | 51     | 98     |         |
|                    |                 | %                     | 0      | 31,90  | 71,50  |         |
| Total              |                 | N                     | 21     | 160    | 137    |         |
|                    |                 | %                     | 100    | 100    | 100    |         |
|                    |                 |                       |        |        |        |         |
| Transfüzyon Sayısı | Gebelik Haftası | N                     | ORT    | SS     | P      | posthoc |
|                    | <28             | 21                    | 7,62   | 4,706  | ≤0,001 | 1>2     |
|                    | 28-31.          | 109                   | 3,59   | 2,14   |        | 1>3     |
|                    | 32-34.          | 39                    | 1,85   | 1,514  |        | 2>3     |
|                    | Total           | 169                   | 3,69   | 2,97   |        |         |

Hastalarımızda transfüzyon sayısı PR olan grupta daha yüksek saptanmıştır, gebelik haftasına göre <28 hafta ve 28-31. hafta grubunda transfüze olmayan grupta PR az görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001) (Tablo 28).

**Tablo 28:**Gebelik haftasına göre Hematolojik Sistem Bulguları ve PR ilişkisi

| Gebelik Haftası grubu |             |     | PR    |       |       |       |
|-----------------------|-------------|-----|-------|-------|-------|-------|
|                       | Transfüzyon |     | Yok   | Var   | Total | p     |
| <28 Hafta             | Var         | n   | 5     | 16    | 21    | 0,001 |
|                       |             | %   | 23,80 | 76,20 | 100   |       |
|                       | Yok         | n   | 0     | 0     | 0     |       |
|                       |             | %   | 0     | 0     | 0     |       |
|                       | Total       | N   | 5     | 16    | 21    |       |
|                       |             | %   | 23,80 | 76,20 | 100   |       |
| 28-31. Hafta          | Var         | N   | 58    | 51    | 109   | 0,001 |
|                       |             | %   | 53,20 | 46,80 | 100   |       |
|                       | Yok         | N   | 41    | 10    | 51    |       |
|                       |             | %   | 80,40 | 19,60 | 100   |       |
|                       | Total       | n   | 99    | 61    | 160   |       |
|                       |             | %   | 61,90 | 38,10 | 100   |       |
| 32-34. Hafta          | Var         | n   | 32    | 7     | 39    | 0,098 |
|                       |             | %   | 82,10 | 17,90 | 100   |       |
|                       | Yok         | n   | 90    | 8     | 98    |       |
|                       |             | %   | 91,80 | 8,20  | 100   |       |
|                       | Total       | n   | 122   | 15    | 137   |       |
|                       |             | %   | 89,10 | 10,90 | 100   |       |
| Gebelik Haftası       |             | PR  | n     | ORT   | SS    | p     |
| <28 Hafta             | Transfüzyon |     |       |       |       |       |
|                       | Sayısı      | Yok | 5     | 6     | 2,828 | 0,453 |
|                       |             | Var | 16    | 8,13  | 5,123 |       |
| 28-31. Hafta          | Transfüzyon |     |       |       |       |       |
|                       | Sayısı      | Yok | 58    | 3     | 1,938 | 0,002 |
|                       |             | Var | 51    | 4,25  | 2,18  |       |
| 32-34. Hafta          | Transfüzyon |     |       |       |       |       |
|                       | Sayısı      | Yok | 32    | 1,59  | 0,911 | 0,173 |
|                       |             | Var | 7     | 3     | 2,887 |       |

Tüm hastalarımızda GH'ye bakılmaksızın kardiyovasküler sistem bulguları ile PR arasındaki ilişki tablo 29'de detaylı şekilde verilmiştir. PDA varlığı, hipotansiyon varlığı, inotrop ajan kullanımı değişkenleri yönünden bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 29).

**Tablo 29:**Kardiyovasküler Sistem Bulguları ve PR İlişkisi

|                            |                  | PR  |        |         |         | p       |      |         |
|----------------------------|------------------|-----|--------|---------|---------|---------|------|---------|
|                            |                  | Var |        | Yok     |         |         |      |         |
|                            |                  | N   | %      | N       | %       |         |      |         |
| PDA                        | Var              | 54  | 58,70  | 51      | 22,60   | ≤0,001τ |      |         |
|                            | Yok              | 38  | 41,30  | 175     | 77,40   |         |      |         |
|                            | Total            | 92  | 100    | 226     | 100     |         |      |         |
| PDA Tedavi Şekli           | Medikal Tedavi   | 33  | 73,30  | 22      | 59,50   | 0,407τ  |      |         |
|                            | Cerrahi Ligasyon | 1   | 2,20   | 1       | 2,70    |         |      |         |
|                            | Spontan Kapanma  | 11  | 24,40  | 14      | 37,80   |         |      |         |
| PDA Tedavi Protokol Sayısı | Total            | 45  | 100    | 37      | 100     | 0,445τ  |      |         |
|                            | 1,00             | 26  | 78,8   | 20      | 90,90   |         |      |         |
|                            | 2,00             | 5   | 15,2   | 2       | 9,10    |         |      |         |
|                            | 4,00             | 1   | 3,0    | 0       | 0       |         |      |         |
|                            | Total            | 33  | 100    | 22      | 100     |         |      |         |
|                            | Hipotansiyon     | VAR | 39     | 43,8    | 48      |         | 21,2 | ≤0,001τ |
|                            |                  | YOK | 50     | 56,2    | 178     |         | 78,8 |         |
| Total                      |                  | 89  | 100    | 226     | 100     |         |      |         |
| İnotrop                    | VAR              | 40  | 43,5   | 48      | 21,2    | ≤0,001τ |      |         |
|                            | YOK              | 52  | 56,5   | 178     | 78,8    |         |      |         |
|                            | Total            | 92  | 100    | 226     | 100     |         |      |         |
| Dopamin dozu(mcg/kg/dk)    | PR               | N   | ORT    | SS      | 0,073*  |         |      |         |
|                            | Var              | 19  | 81,84  | 53,35   |         |         |      |         |
|                            | Yok              | 31  | 55,19  | 27,73   |         |         |      |         |
| Dobutamin dozu(mcg/kg/dk)  | Var              | 37  | 58,83  | 38,22   | 0,270α  |         |      |         |
|                            | Yok              | 41  | 50,36  | 28,94   |         |         |      |         |
| VIS                        | Var              | 92  | 5,1675 | 8,78973 | ≤0,001* |         |      |         |
|                            | Yok              | 226 | 1,642  | 3,89007 |         |         |      |         |

$\tau$  Ki-Kare Testi,  $\alpha$  Bağımsız Gruplar T-Testi, \*Mann Whitney U testi

PDA: Patent duktus arteriyozus, VIS: Vazoaktif inotrop skoru

Gebelik haftası ile kardiyolojik bulgular yönünden değerlendirilmesi tablo 30'de detaylı şekilde verilmiştir. <28 GH'daki hastalarda kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlar daha sık saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 30).

**Tablo 30:**Kardiyovasküler Sistem Bulguları ve Gebelik haftası ilişkisi

|                               |                                          |        | Gebelik Haftası Grubu |       |        | p<br>≤0,001 |
|-------------------------------|------------------------------------------|--------|-----------------------|-------|--------|-------------|
|                               |                                          |        | <28                   | 28-31 | 32-34. |             |
| PDA                           | Var                                      | n      | 15                    | 61    | 29     |             |
|                               |                                          | %      | 71,40                 | 38,10 | 21,20  |             |
|                               | Yok                                      | n      | 6                     | 99    | 108    |             |
|                               |                                          | %      | 28,60                 | 61,90 | 78,80  |             |
| PDA Tedavi                    | Medikal<br>Tedavi<br>Cerrahi<br>Ligasyon | n      | 10                    | 36    | 9      | 0,006       |
|                               |                                          | %      | 71,40                 | 72,0  | 50,0   |             |
|                               |                                          | n      | 2                     | 0     | 0      |             |
|                               |                                          | %      | 14,30                 | 0     | 0      |             |
|                               | Spontan<br>Kapanma                       | n      | 2                     | 14    | 9      |             |
|                               |                                          | %      | 14,30                 | 28,0  | 50     |             |
|                               |                                          |        |                       |       |        |             |
|                               |                                          |        |                       |       |        |             |
| PDA Tedavi<br>Protokol sayısı | 1                                        | n      | 7                     | 31    | 8      | 0,148       |
|                               |                                          | %      | 70,0                  | 86,10 | 88,90  |             |
|                               | 2                                        | n      | 3                     | 4     | 0      |             |
|                               |                                          | %      | 30,0                  | 11,10 | 0      |             |
|                               | 4                                        | n      | 0                     | 0     | 1      |             |
|                               |                                          | %      | 0                     | 0     | 11,10  |             |
| Hipotansiyon                  | Var                                      | n      | 12                    | 45    | 30     | 0,001       |
|                               |                                          | %      | 63,20                 | 28,30 | 21,90  |             |
|                               | Yok                                      | n      | 7                     | 114   | 107    |             |
|                               |                                          | %      | 36,80                 | 71,70 | 78,10  |             |
| İnotrop                       | Var                                      | n      | 14                    | 44    | 30     | ≤0,001      |
|                               |                                          | %      | 66,70                 | 27,50 | 21,90  |             |
|                               | Yok                                      | n      | 7                     | 116   | 107    |             |
|                               |                                          | %      | 33,30                 | 72,50 | 78,10  |             |
|                               |                                          |        |                       |       |        |             |
|                               |                                          |        |                       |       |        |             |
| Dopamin dozu<br>(mcg/kg/dk)   | 1                                        | <28    | 9                     | 73,88 | 40,89  | 0,585       |
|                               |                                          | 28-31. | 20                    | 66    | 46,36  |             |
|                               |                                          | 32-34. | 21                    | 60,71 | 36,96  |             |
|                               |                                          | Total  | 50                    | 65,32 | 41,07  |             |
| Dobutamin dozu<br>(mcg/kg/dk) | 1                                        | <28    | 13                    | 65    | 42,72  | 0,377       |
|                               |                                          | 28-31. | 39                    | 50,02 | 33     |             |
|                               |                                          | 32-34. | 26                    | 55,61 | 29,64  |             |
|                               |                                          | Total  | 78                    | 54,38 | 33,7   |             |
| VIS                           | 1                                        | <28    | 21                    | 6,197 | 6,162  | ≤0,001      |
|                               |                                          | 28-31. | 160                   | 3,162 | 7,187  |             |
|                               |                                          | 32-34. | 137                   | 1,535 | 3,635  |             |
|                               |                                          | Total  | 318                   | 2,662 | 5,956  |             |

PDA: Patent duktus arteriyozus

VIS: Vazoaktif inotrop skoru

Gebelik haftasına göre <28 hafta (p=0,004), 28-31. hafta grubunda (p=0,003) 32-34 hafta grubunda (p=0,001) PDA ve PR arasında görülen ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Tablo 31).

**Tablo 31:**Gebelik Haftasına Göre Patent Duktus Arteriyozis ve PR İlişkisi

| Gebelik Haftası |       |   | PR    |       |        |       |
|-----------------|-------|---|-------|-------|--------|-------|
|                 | PDA   |   | Yok   | Var   | Total  | p     |
| <28 Hafta       | Var   | n | 1     | 14    | 15     | 0,004 |
|                 |       | % | 6,70  | 93,30 | 100    |       |
|                 | Yok   | n | 4     | 2     | 6      |       |
|                 |       | % | 66,70 | 33,30 | 100    |       |
|                 | Total | n | 5     | 16    | 21     |       |
|                 |       | % | 23,80 | 76,20 | 100    |       |
| 28-31. Hafta    | Var   | n | 29    | 32    | 61     | 0,003 |
|                 |       | % | 47,50 | 52,50 | 100    |       |
|                 | Yok   | n | 70    | 29    | 99     |       |
|                 |       | % | 70,70 | 29,30 | 100    |       |
|                 | Total | n | 99    | 61    | 160    |       |
|                 |       | % | 61,90 | 38,10 | 100    |       |
| Gebelik Haftası |       |   | PR    |       |        |       |
|                 | PDA   |   | Yok   | Var   | Total  | p     |
| 32-34. Hafta    | Var   | n | 21    | 8     | 29     | 0,001 |
|                 |       | % | 72,40 | 27,60 | 100    |       |
|                 | Yok   | n | 101   | 7     | 108    |       |
|                 |       | % | 93,50 | 6,50  | 100    |       |
|                 | Total | n | 122   | 15    | 137    |       |
|                 |       | % | 89,10 | 10,90 | 100,00 |       |

Tüm hastalarımızda enfeksiyon bulguları ile ilgili PR gelişimi ilişkisi tablo 32’da detaylı şekilde verilmiştir. Sepsis atak sayısı PR’sı olan hastalarda anlamlı saptanmıştır (p≤0,001). Sepsis tipi, antibiyotik kullanım süresi ile PR arasında ilişki saptanmamıştır. (Tablo 32).

**Tablo 32:**Enfeksiyon ile İlgili Bulgular ve PR İlişkisi

|                             |       | PR  |        |         |      | Pτ     |
|-----------------------------|-------|-----|--------|---------|------|--------|
|                             |       | Var |        | Yok     |      |        |
|                             |       | N   | %      | N       | %    |        |
| Sepsis                      | Var   | 73  | 79,3   | 155     | 68,6 | 0,053  |
|                             | Yok   | 19  | 20,7   | 71      | 31,4 |        |
|                             | Total | 92  | 100    | 226     | 100  |        |
| Erken Neonatal Sepsis       | Var   | 23  | 25     | 46      | 20,4 | 0,362  |
|                             | Yok   | 69  | 75     | 180     | 79,6 |        |
|                             | Total | 92  | 100    | 226     | 100  |        |
| Geç Neonatal Sepsis         | Var   | 67  | 72,8   | 144     | 63,7 | 0,119  |
|                             | Yok   | 25  | 27,2   | 82      | 36,3 |        |
|                             | Total | 92  | 100    | 226     | 100  |        |
|                             |       | PR  | N      | ORT     | SS   |        |
| Antibiyotik Kullanım Süresi | Var   | 72  | 21,13  | 14,08   |      | 0,929* |
|                             | Yok   | 159 | 20,45  | 12,74   |      |        |
| Sepsis atak sayısı          | Var   | 91  | 1,4286 | 1,04502 |      | ≤0,001 |
|                             | Yok   | 226 | 0,7434 | 0,80861 |      |        |

τ Ki-Kare Testi, \*Mann Whitney U test

Gebelik haftasına göre sepsis varlığı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Sepsis atak sayısı tüm gruplarda bebeklerin PR olanlarında yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak 28-31. GH'da anlamlı bulunmuştur (Tablo 33).

**Tablo 33:**Gebelik haftasına göre enfeksiyon ile İlgili Bulgular ve PR İlişkisi

|                     |        |     |       | PR    |       |       |
|---------------------|--------|-----|-------|-------|-------|-------|
| Gebelik Haftası     |        |     |       | Yok   | Var   | P     |
| <28 Hafta           | Sepsis | Var | n     | 4     | 14    | 0,676 |
|                     |        |     | %     | 80    | 87,50 |       |
|                     | Yok    | n   | 1     | 2     |       |       |
|                     |        | %   | 20    | 12,50 |       |       |
|                     | Total  | N   | 5     | 16    |       |       |
|                     |        | %   | 100   | 100   |       |       |
| 28-31. Hafta        | Sepsis | Var | n     | 75    | 51    | 0,238 |
|                     |        |     | %     | 75,80 | 83,60 |       |
|                     | Yok    | n   | 24    | 10    |       |       |
|                     |        | %   | 24,20 | 16,40 |       |       |
|                     | Total  | n   | 99    | 61    |       |       |
|                     |        | %   | 100   | 100   |       |       |
| 32-34. Hafta        | Sepsis | Var | n     | 76    | 8     | 0,501 |
|                     |        |     | %     | 62,30 | 53,30 |       |
|                     | Yok    | n   | 46    | 7     |       |       |
|                     |        | %   | 37,70 | 46,70 |       |       |
|                     | Total  | n   | 122   | 15    |       |       |
|                     |        | %   | 100   | 100   |       |       |
| SEPSİS ATAĞI SAYISI |        |     |       |       |       |       |
| Doğum Haftası       | PR     | n   | ORT   | SS    | p     |       |
| <28 Hafta           | Yok    | 5   | 2     | 1,87  | 0,243 |       |
|                     | Var    | 16  | 2,25  | 0,93  |       |       |
| 28-31. Hafta        | Yok    | 99  | 0,91  | 0,77  | 0,019 |       |
|                     | Var    | 60  | 1,33  | 0,97  |       |       |
| 32-34. Hafta        | Yok    | 122 | 0,56  | 0,7   | 0,214 |       |
|                     | Var    | 15  | 0,93  | 1,03  |       |       |

Merkezi sinir sistemi ile ilgili bulgular ve PR ilişkisi tablo 34’de detaylı şekilde incelenmiştir. GMK-İVK sıklığı PR saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p \leq 0,001$ ), ancak GMK-İVK ağırlığı ( $p=0,47$ ) ile ilgili bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Tablo 34).

**Tablo 34:**Merkezi Sinir Sistemi ile İlgili Bulgular ve PR İlişkisi

|                  |       | PR  |       |     |       | Pτ     |
|------------------|-------|-----|-------|-----|-------|--------|
|                  |       | Var |       | Yok |       |        |
|                  |       | N   | %     | N   | %     |        |
| GMK-İVK          | Var   | 27  | 29,30 | 17  | 7,5   | ≤0,001 |
|                  | Yok   | 65  | 70,70 | 209 | 92,5  |        |
|                  | Total | 92  | 100   | 226 | 100   |        |
| GMK-İVK Derecesi | 1     | 11  | 40,7  | 8   | 47,10 | 0,47   |
|                  | 2     | 12  | 44,4  | 4   | 23,50 |        |
|                  | 3     | 2   | 7,40  | 2   | 11,80 |        |
|                  | 4     | 2   | 7,40  | 3   | 17,60 |        |
|                  | Total | 27  | 100   | 17  | 100   |        |

$\tau$  Ki-Kare Testi, GMK-İVK: Germinal matriks kanamsı-İntraventriküler kanama

Merkezi sinir sistemi ile ilgili bulgular ve gebelik haftası ilişkisi tablo 35’de detaylı şekilde verilmiştir. GMK-İVK ile ilgili tespit edilen fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p \leq 0,001$ ), ancak GMK-İVK derecesi ile ilgili bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p=0,094$ ) (Tablo 35).

**Tablo 35:**Merkezi Sinir Sistemi ile İlgili Bulgular ve Gebelik Haftası İlişkisi

|                  |     |   | Gebelik Haftası Grubu |              |              | p            |
|------------------|-----|---|-----------------------|--------------|--------------|--------------|
|                  |     |   | <28 Hafta             | 28-31. Hafta | 32-34. Hafta |              |
| GMK-İVK          | VAR | n | 9                     | 28           | 7            | $\leq 0,001$ |
|                  |     | % | 42,90                 | 17,50        | 5,10         |              |
|                  | YOK | n | 12                    | 132          | 130          |              |
|                  |     | % | 57,10                 | 82,50        | 94,90        |              |
| GMK-İVK Derecesi | 1   | n | 2                     | 12           | 5            | 0,094        |
|                  |     | % | 22,20                 | 42,90        | 71,40        |              |
|                  | 2   | n | 3                     | 11           | 2            |              |
|                  |     | % | 33,30                 | 39,30        | 28,60        |              |
|                  | 3   | n | 3                     | 1            | 0            |              |
|                  |     | % | 33,30                 | 3,60         | 0            |              |
|                  | 4   | n | 1                     | 4            | 0            |              |
|                  |     | % | 11,10                 | 14,30        | 0            |              |

Doğum haftasına göre 28-31. (p=0,007) ve 32-34. (p=0,006) haftalarında GMK-İVK ile PR arasında saptanan ilişki anlamlı saptanmıştır (Tablo 36).

**Tablo 36:**Gebelik haftasına göre Merkezi Sinir Sistemi ile İlgili Bulgular ve PR ilişkisi

|                 |         |     |   | PR    |       |       |
|-----------------|---------|-----|---|-------|-------|-------|
| Gebelik Haftası |         |     |   | Yok   | Var   | p     |
| <28 Hafta       | GMK-İVK | Var | N | 2     | 7     | 0,882 |
|                 |         |     | % | 40,0  | 43,80 |       |
|                 |         | Yok | n | 3     | 9     |       |
|                 |         |     | % | 60,0  | 56,30 |       |
|                 | Total   |     | n | 5     | 16    |       |
|                 |         |     | % | 100   | 100   |       |
| 28-31. Hafta    | GMK-İVK | Var | n | 11    | 17    | 0,007 |
|                 |         |     | % | 11,10 | 27,90 |       |
|                 |         | Yok | n | 88    | 44    |       |
|                 |         |     | % | 88,90 | 72,10 |       |
|                 | Total   |     | n | 99    | 61    |       |
|                 |         |     | % | 100   | 100   |       |
| 32-34. Hafta    | GMK-İVK | Var | n | 4     | 3     | 0,006 |
|                 |         |     | % | 3,30  | 20,0  |       |
|                 |         | Yok | n | 118   | 12    |       |
|                 |         |     | % | 96,70 | 80,0  |       |
|                 | Total   |     | n | 122   | 15    |       |
|                 |         |     | % | 100   | 100   |       |

PR gelişimine yönelik oluşturulan modeller Tablo 37’te verilmiştir. Doğum tartısı, gebelik haftası, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, taburculuk tartısı, BPD, apne, mekanik ventilasyon süresi, CPAP/NIMV süresi, sepsis atak sayısı ve transfüzyon değişkenleri bulundukları model içinde PR gelişimine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 37).

**Tablo 37:PR Gelişimi için Lojistik Regresyon Modelleri**

|                |                                                 | <b>B</b> | <b>Sig.</b>   | <b>Odd Ratio</b> | <b>95%</b> | <b>C.I.</b> |
|----------------|-------------------------------------------------|----------|---------------|------------------|------------|-------------|
| <b>Model 1</b> | <b>Doğum Tartısı</b>                            | -0,001   | <b>0,009</b>  | 0,999            | 0,998      | 1           |
|                | <b>Gebelik Haftası</b>                          | -0,39    | <b>≤0,001</b> | 0,677            | 0,567      | 0,809       |
| <b>Model 2</b> | <b>Anne Hastalığı</b>                           | 0,351    | 0,267         | 1,42             | 0,764      | 2,641       |
| <b>Model 3</b> | <b>Anne Sütü &gt;%50</b>                        | 0,338    | 0,512         | 1,398            | 0,711      | 2,757       |
|                | <b>Anne Sütü &gt;%1-%50</b>                     | 0,342    | 0,32          | 1,408            | 0,718      | 2,762       |
|                | <b>Anne Sütü %0</b>                             | 0,355    | 0,325         | 1,426            | 0,703      | 2,889       |
|                | <b>İlk Enteral Beslenme(gün)</b>                | -1,922   | 0,104         | 0,146            | 0,014      | 1,483       |
|                | <b>Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Süresi(gün)</b> | 0,065    | <b>≤0,001</b> | 1,067            | 1,049      | 1,086       |
|                | <b>Kolostrum alımı(gün)</b>                     | -0,003   | 0,984         | 0,997            | 0,755      | 1,316       |
| <b>Model 4</b> | <b>Tartı Alım Hızı</b>                          | 0,007    | 0,684         | 1,007            | 0,974      | 1,041       |
|                | <b>Taburculuk Tartısı</b>                       | 0,001    | <b>0,009</b>  | 1,001            | 1          | 1,002       |
| <b>Model 5</b> | <b>RDS</b>                                      | -0,447   | 0,669         | 0,639            | 0,082      | 4,966       |
|                | <b>BPD</b>                                      | -1,609   | <b>≤0,001</b> | 0,2              | 0,094      | 0,428       |
|                | <b>Apne</b>                                     | -1,19    | <b>0,013</b>  | 0,304            | 0,119      | 0,78        |
|                | <b>SURFAKTAN</b>                                | -1,054   | 0,333         | 0,348            | 0,041      | 2,95        |
| <b>Model 6</b> | <b>Mekanik Ventilasyon Süresi</b>               | 0,11     | <b>≤0,001</b> | 1,116            | 1,068      | 1,166       |
|                | <b>CPAP/NIMV süresi</b>                         | 0,054    | <b>0,009</b>  | 1,056            | 1,014      | 1,099       |
|                | <b>O2 Desteği Süresi</b>                        | 0,017    | 0,253         | 1,017            | 0,988      | 1,046       |
| <b>Model 7</b> | <b>Sepsis</b>                                   | -0,231   | 0,469         | 0,794            | 0,425      | 1,483       |
|                | <b>Sepsis atak sayısı</b>                       | 0,452    | <b>0,007</b>  | 1,571            | 1,131      | 2,183       |
|                | <b>Transfüzyon</b>                              | -1,222   | <b>≤0,001</b> | 0,295            | 0,151      | 0,576       |

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız, 1 Ocak 2017-30 Haziran 2022 tarihleri arasında Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Hastanesi çocuk kliniğinin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ve oftalmoskopi muayenesine tabi tutulan 318 prematüre bebeği incelemiştir. Söz konusu PR geliştirme riski olan bebekler, 34 hafta ve altında doğan bebekler ile ortalama ağırlıkları 1700g ve altında doğan bebeklerdir. Son birkaç on yılda yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, erken doğum oranları artmıştır ve aynı zamanda yenidoğan bakımı iyileşerek hayatta kalma şansını artırmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 1250 g'ın altında 28.000 bebek doğmaktadır ve bunların 15.000'i (%53,5) PR geliştirir (102, 103). PR, erken doğmuş yenidoğanların büyük çoğunluğunu etkileyen olgunlaşmamış retinanın vazoproliferatif bir bozukluğudur. 1250g ağırlığındaki çok erken doğmuş bebeklerde şiddetli PR insidansı %37 kadar yüksek olabilir (103). Düşük doğum ağırlığı ve prematürite, hastalık riskinin artmasıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. PR şu anda gelişmiş ülkelerde bebek körlüğüne en büyük katkısı yapan nedenlerden birisidir, en ağır vakalarda retina dekolmanına bağlı görme kaybı meydana gelmektedir. Ayrıca miyopi, şaşılık ve ambliyopi de sıklıkla görülür. PR patogenezi multifaktöriyeldir: prematürite ve düşük doğum ağırlığının yanı sıra, yüksek konsantrasyon oksijen tedavisi ve yetersiz doğum sonrası beslenme, klinik çalışmalar ve hayvan çalışmaları tarafından belirlendiği gibi, bebekleri bu yıkıcı göz hastalığı için önemli risk altına sokabilir.

Bu durum, araştırmamıza teşvik oluşturmuştur. Hastanemizin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan mevcut bu çalışmada, bebeklerde anne sütü alma oranları ile prematüre retinopatisi gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada: Anne sütü ile, prematüre retinopati ile ilişkisi araştırıldı. Kolostrum alımının retinopati ile ilişkisi incelendi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde eşlik eden diğer klinik durumlar, beslenme-enerji alım özellikleri, tedavi özellikleri, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi, immün sistem, solunum sistemi, hematolojik sistem ve prematüre retinopatisi arasındaki ilişki değerlendirildi.

Anne sütünde birçok etken madde yeni doğan bebeklere, çocuklara ve yetişkinlere çeşitli hastalıklar için faydalı olduğu gösterilmiştir. Riskli yenidoğanların takip edildiği yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sepsis ve NEK gibi hayatı tehdit eden

hastalıkların önlenmesi için AS esastır (104). Hiperoksi-hipoksi kaskadının bir sonucu olarak, retina damar sistemi anormal gelişir ve PR'ye neden olur. Anne sütünün, PR tedavisinde etkili olan bir dizi metabolit üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (105).

Günümüzde perinatoloji ve neonatolojideki gelişmelere paralel olarak PM'lerin yaşama şansları da artmıştır. Bu durum uzun dönemde büyüme ve nörogelişimsel sonuçların önemini de beraberinde getirmiştir. Büyüme ve gelişmeyi en çok etkileyen PM'nin erken beslenmesidir (102, 106). PM beslenmesinin temel amacı normal gelişen fetal büyümeye paralel bir büyüme hızının yakalanmasıdır. Yakın zamana kadar yapılan birçok çalışmada PM bebeklere doğumdan sonra intrauterin yaşamdaki beslenmeye eşdeğer bir beslenme rejiminin sağlanamadığı ve özellikle beslenmeye yönelik aktif bir tutum izlenemediğinde PM bebeklerin ciddi beslenme sorunları yaşadıkları bildirilmiştir (107). Anne sütü ise besinsel avantajları, NEK, sepsis ve uzun süreli nörogelişim üzerine olumlu etkileri nedeniyle PM beslenmesinde öncelikli olarak önerilmektedir (107). Emzirmenin bebek ölüm ve hastalık oranlarını azalttığı, bebeklerin doğru beslenmesini, büyümesini ve gelişmesini sağladığı, diğer tüm beslenme biçimlerinden üstün olduğu, aileye, topluma, ekonomiye ve çevreye katkı sağladığı bilinmektedir (107, 108). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre yetersiz ve dengesiz beslenme çocuk ölümlerinin %7'sinin birincil nedenidir. Ancak AS ile beslenerek yılda 1,3 milyon bebek ölümünün önlenebileceği öngörülmektedir (108). PM doğum yapan annelerin sütü, term doğum yapan annelerin sütüne göre daha fazla yağ, protein, sodyum, lizozim ve daha az laktoz içerir. Bu sayede PM bebekler hızla büyürken olgunlaşmamış sistemleri laktoz gibi enzimlerden etkilenmeyecek ve gelişimlerine katkı sağlayacaktır (109). Sadece AS ile beslenen PM'lerde NEK riskinin önemli ölçüde azaldığını bildiren birçok çalışma vardır. Çakmak Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerin erken enteral beslenmesinin NEK insidansında artışa neden olmadığı gibi sepsis varlığı, kan kültüründe üremenin varlığı ve zayıf kilo alımı NEK açısından risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (110). Ayrıca AS alan PM'lerin tam enteral beslenmeye daha hızlı ulaştığı, hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu ve daha iyi nörogelişime sahip olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle tüm PM'lerin AS ile beslenmesi hedeflenmelidir (103, 107).

PM bebeklerin intrauterin gelişimlerini tamamlamadan doğdukları ve tüm sistemleri olgunlaşmamış olduğu için birçok sorunu vardır. Bu sorunların en önemlilerinden biri beslenmedir. PM'lerin anatomik ve fonksiyonel olgunlaşmamış gastrointestinal sistemleri, en yüksek fetal büyüme hızıyla 24-36 hafta arasında doğmaları ve besin depolarının çok zayıf olması beslenmelerini zorlaştıran faktörler arasındadır. Ayrıca aspirasyon riski, güçlü bir emme ve yutma refleksinin olmaması ve uzun beslenme süresi nedeniyle sabırlı olma ihtiyacı pratikte görülebilecek diğer zorluklardır. PM bebeklerin bakımında ideal beslenmenin sağlanması çok önemlidir. Emzirme, tartışmasız beslenme, immünolojik, psikolojik ve ekonomik avantajlar sağladığı için PM bebeklerde bir öncelik olmalıdır.

Çalışmamızda PR gelişim insidansı, riskleri ve AS ile beslenme ile ilişkilerini detaylı olarak inceledik. Mevcut çalışma, AS ve PR ile ilişkilendirilmiş ve mevcut bilgilerimize göre ülkemizden bu konuda çalışma yoktur.

Çalışmamızda 160'ı kız olan toplam 318 hasta inceledik. Ortalama ağırlığı 1503g olan hastalarımızın çoğunun 25 ila 75 persantilde olduğunu tespit ettik. Prematür olan hastalarımızın az bir kısmı (%6,6) 28. hafta önce erken PM olarak doğdukları, %50,3'ü orta PM 28-31.hafta arasında doğdukları ve %43,1'in geç prematüre, 32-34.haftalarda doğdukları görülmüştür. Doğum haftasını incelememizin nedeni bebeklerin prematürelilik derecesi de AS alım durumu üzerinde etkili bir faktör olduğu bilinmesidir. Feritas ve ark. erken PM bebeklerin orta ve geç PM bebeklere göre ilk aylarda AS'den kesilme riskinin 2,6 kat daha yüksek olduğunu saptamıştır (111). Hastalarımızın %96,5'i sezaryen ile dünyaya gelmiş ve %16'sının doğum sırasında resüsitasyona ihtiyacı olmuştur. Prematür doğumların ağırlıklı olarak sezaryen ile gerçekleştiği literatürde de bilinmektedir (112). Çalışmamızın PM doğan ve doğum sonrası YYBÜ'nde takip edilen bebekleri içerdiği düşünüldüğünde bu oranların beklenen oranlar olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamıza dahil edilen PM bebeklerin sadece %24,2'sinin yalnızca formüle ile beslendiği, %33,3'ün AS ve formüle ile beslendiği, % 42,5'i ise AS ağırlıklı beslendiği görülmüştür. Dünyanın farklı yerlerinde yapılan çeşitli çalışmalarda PM bebeklerin YYBÜ'den taburcu olurken beslenme özellikleri değerlendirilmiştir. Danimarka'da yapılan bir araştırma, Doğum ağırlığı  $\leq 1500g$  ve GH'sı  $\leq 32$  hafta olan 2298 PM

bebeğin %68'i sadece AS ile beslendiğini ve %17'si kısmen AS ile beslendiğini göstermiştir (113). Doğum ağırlığı  $\leq 1500$ g ve GH'sı  $\leq 32$  hafta olan PM'leri içeren Brezilya'da yapılan bir çalışmaya göre bu oranlar yoğun bakımda takip edilen PM bebeklerin %47,6'sı sadece AS ile beslendiği şeklindedir (62). Aynı oran Fransa ve Çin'de %54 olarak bildirilmiştir (114, 115). GH'sı  $23^{+0}$  - $29^{+6}$  hafta olan 178 PM'leri içeren İtalyada yapılan diğer bir çalışmada %38'inde PR geliştiği görülmüştür. İsveç'te yapılan ve GH'sı  $<27$  493 PM bebeğin dahil edildiği çalışmada, YYBÜ'den taburcu olduklarında sadece anne sütü alımı(SAS) oranı %82 iken, İsviçre'de %85 ve İtalya'da %24 idi (10, 116). En büyük grubu içeren bir İsviçre çalışmasında değerlendirilen 29.944 bebek arasında, SAS ile beslenirken taburculukta AS alımı oranının 2004'te %59'dan 2013'te %45'e düştüğü gösterilmiştir. Ülkemizde PM bebeklerin AS alım oranları ile ilgili çok çalışmaya rastlanmamıştır ancak Taş Arslan ve Yeniterzi PM bebekleri YYBÜ'de yatarken değerlendirmişler ve bebeklerin %66'sının SAS ile beslendiğini bildirmişlerdir (117, 118). Çalışmamıza dahil edilen 318 PM bebeğin beslenme biçimleri değerlendirildiğinde, SAS ile beslenen bebeklerin oranı %42,5, kısmi AS alan bebeklerin oranı ise %33,3 olarak bulundu. Bu konudaki verilerimiz, birçok ülkeye kıyasla PM bebeklerin taburculukta SAS ile beslenme durumunun olduğunu göstermekle birlikte geliştirilebilir olduğu söylenebilir. Bu sonuçlarda geleneksel emzirme kültürümüzün yanı sıra sağlık çalışanlarımızın AS konusundaki duyarlılığının da önemli bir yeri olduğunu düşünüyoruz. Dünya Sağlık Örgütü ve UNICEF önerilerine göre de bebekler hayatlarının ilk 6 ayında SAS ile beslenmelidir.

Çalışmamızda AS ile beslenme özellikleri bebeklerimizin doğum haftası ile ilişkili olmadığını gördük. Şöyle ki; Doğum haftası  $<28$  hafta olan bebeklerin de, 28-31. haftada doğan bebeklerin de, 32. hafta sonrasında doğanların da SAS alma oranları, parsiyel anne sütü alma oranları ve sadece mama ile beslenme oranları farklılık göstermemiştir.

Prematür bebeklerin haftalık AS alım miktarını incelendiğinde postnatal 1,4,5 ve 6. haftadaki AS alımlarının bir fark oluşturmadığını fakat 2. ve 3. haftadaki AS alımının PR gelişiminde farklılık oluşturduğunu tespit ettik. PR gelişen çocukların 2. ve 3. hafta aldıkları ortalama AS miktarı PR gelişmeyenlere göre hemen hemen yarısı kadar azdı. Direkt PR ile ilişkilendirilmemekle birlikte SGA bebeklerin ilk günlerde serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinin düşük olduğu, SGA bebeklerin AS alımların daha az olduğu,

emme refleksinin zayıflığının da bunda etken olduğunu ve dolayısıyla düşük IGF-1 düzeyinin PR gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini sunan patomekanizmayı bu ekseninde açıklayan çalışmalar mevcuttur (10, 106, 119). Türk bebeklerinin intrauterin büyümesine ilişkin, 28 ila 41. gebelik haftaları arasında doğan 4750 tekil canlı doğumun antropometrisini içeren Kurtoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında bebeklerin %10,1'i SGA, %79,1'i AGA ve %10,8'i LGA idi (120). Literatüre benzer bizim çalışmamızdaki 318 hastanın 52'si(%16,35) SGA, 243'ü(%76,41) AGA ve 23'ü(%7,23) LGA'dır. SGA bebeklerinin dokuzunda Evre I PR'nın spontan regrese olduğu, Evre II PR'sı olanların ikisinin spontan regrese olduğu, Evre II ve Evre III PR'sı olan iki bebeğe birer doz Anti VEGF uygulandığı saptanmıştır, diğer 39 hastada PR gelişmemiştir. 243 AGA bebeğin 39'unda Evre I PR'nın spontan regrese olduğu, 14'ünde Evre I-II'nin eşlik ettiği PR'nın spontan regrese olduğu, 17 hastada Evre II, Evre III PR ile retinal mikrohemoraji/hemoraji, retinal neovaskülarizasyon, A-ROP gelişmesi üzerine anti-VEGF uygulandı, diğer 173 hastada PR gelişmedi. LGA bebeklerin 6'sında Evre I PR, 1'inde Evre II PR'nın spontan regrese olduğu, 1 hastada A-ROP gelişti ve 1 doz Anti-VEGF yapıldı, diğer 14 bebekte PR gelişmediği saptanmıştır. Okbay Güneş ve arkadaşları tarafından SGA bebeklerde G-ROP modelinin duyarlılığı ve özgüllüğünü araştıran çalışmada, PR taramasına tabi tutulan 390 bebeğin ortalama GH'sı  $29,3 \pm 2,9$  ve ortalama doğum ağırlığı  $1302,9 \pm 416$  g idi. 41 (%10,5) SGA, 312 (%80) AGA ve 37 (%9,5) LGA yenidoğan vardı, bu da bizim çalışmamızdaki bebeklerin antropometrik özellikleri ile PR ilişkisinin literatürdekinden farklı olmadığını göstermiştir (121).

Antenatal dönemde 175 bebeğin annesine en az 1 doz steroid uygulandığını gördük: en çok olmak üzere 122 anneye 2 doz steroid uygulanmış ve 2 anneye de 3 doz steroid uygulanma gereği olmuştur. PM doğan bebeklerimizin %28,9'nda PR geliştiğini tespit ettik. Bunlardan en çok evre I (%59,8) ve en az evre III (%14,1) retinopati olduğu görülmüştür. PR hastalarının çoğu (%76,1) spontan regrese olmuşken %22 vakaya Anti-VEGF tedavisi uygulanmıştır ve sadece % 2,2 hastaya lazer fotokoagülasyon uygulanma ihtiyacı olmuştur. 24 – 34 gebelik haftaları arasında erken doğum bekleyen anneler için önerilen antenatal kortikosteroidun(ANS) tek bir kürü prematüre doğan bebeklerde yenidoğan ölümü, RDS, İVK ve sepsis oranlarını azalttığı bilinmesine rağmen PR üzerine etkisi onlarca yıldır tartışılmakta olup Zeng ve arkadaşlarının

incelediği 196264 prematüre yenidoğanı içeren 63 çalışmanın meta- analiz sonucunda ANS'e maruz kalan bebeklerin ağır PR kategorisine girme olasılığının daha düşük olabileceğini belirtmiştir (122). Bizim çalışmamızda da 318 hastanın 175'inde en az bir doz ANS uygulanmış olup, evre 4A/B ve evre 5 PR'nın gelişmemesi uygulanan ANS ile ilişkilendirilebilir.

Prematüre retinopatisi gelişimi ve spontan gerileme oranlarımız literatürdeki oranlarla benzerdir. PR, 40 ila 45 haftalık yaşa kadar düzensiz bir şekilde ilerler ancak bebeklerin çoğunda kendiliğinden düzelir. Doğum ağırlığı  $\leq 1250$ g olan bebeklerin üçte ikisinin bir dereceye kadar PR geliştirdiği bir doğal takip çalışmasında, şiddetli hastalık için tedaviye sadece %6'sında ihtiyaç duyulduğu görülmüştür (28). PR tedavisi, Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırmasında tanımlandığı gibi, hastalığın şiddetine dayanır. PR medikal tedavisinde kullanılan anti-VEGF ajanları arasında bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept bulunur. Tedaviye ihtiyaç olacak kadar ileri evre olan hastaların çoğunda kronik akciğer hastalığı ve diğer prematürelilik sorunları olduğundan hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri uygun olur. Tedavide amaç retinada VEGF etkisinin azaltılmasıdır. Ancak hastalığın erken döneminde (neovaskülarizasyon öncesi) VEGF verilmesi yararlı değildir (123). PR tanılı bebeklerde yapılan çalışma raporlarına göre lazer fotokoagülasyon, anti-VEGF tedavisi ile karşılaştırıldığında benzer etkinliğe sahip görünmektedir, ancak lazer tedavisi, daha yüksek olumsuz yapısal göz sonuçları ve yüksek miyopi riski ile ilişkilendirilmektedir (123, 124). Anti-VEGF ajanlar, patolojik neovaskülarizasyonu inhibe etme yetenekleri ile PR tedavisinde çekici terapötik ajan haline gelmesine rağmen uzun vadeli etkileri hakkında kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Anti-VEGF tedavisi, serum VEGF seviyeleri üzerine 2 aya kadar sistemik etki ile sonuçlanabilir ve bunun prematüre doğan bebeklerde nörogelişimsel sonuç üzerinde olumsuz etkisi olabilir. Anti-VEGF'lerin intravitreal enjeksiyonundan sonra bazı komplikasyonlara neden olabilir ve altta yatan hastalıktan etkilenmez, en yıkıcı komplikasyonu endoftalmidir. Ayrıca Göz içi basınç artışı, İntraoküler kanama, regmatojen retina dekolmanı benzeri istenmeyen yan etki ve komplikasyon açısından yakın takip gerekmektedir (125, 126).

Çalışmamıza alınan prematüre bebeklerin cinsiyet dağılımı homojen çıkmış ve PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerde de cinsiyet dağılımı benzer saptanmıştır. PR

gelişiminde başlıca risk faktörleri düşük DA, düşük GH, >1 hafta boyunca ventilasyon desteği almış olmak, BPD varlığı, surfaktan tedavisi almış olmak, yüksek miktarda kan transfüzyonu olması, yüksek VİS puanı olması, sepsis, özellikle mantar sepsisi gelişimi, zayıf kilo alımı ve/veya düşük kalori alımı, hiperglisemi ve/veya insülin tedavisi ihtiyacı olması, kan gazı parametrelerinde dalgalanmalar olması ve germinal matriks-intraventriküler kanama gelişmiş olması olarak sayılırken literatürde de cinsiyetin PR gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu bilgisi yoktur.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz bebeklerin doğum haftası ile PR oluşlarına göre incelediğimizde PR gelişen hastaların daha yoğunlukta düşük gestasyon haftasına sahip oldukları ve bu farkın anlamlı olduğunu tespit ettik. Gestasyon haftası azaldıkça (<28 hafta) PR gelişme oranının daha çok olduğunu tespit ettik; PR olan çocukların %17,40'ı <28 haftada iken PR'sı olmayan çocukların sadece % 2,20'si <28 haftada doğmuştur. Doğum haftası arttıkça (32-34. haftalarda) PR gelişme riskinin daha az olduğunu tespit ettik; PR olan çocukların %16'sı bu haftalarda doğmuşken, PR olmayan çocukların %54'ü bu haftalarda doğmuştur ve bu durum literatür ile uyumlu tespit edilmiştir (38, 127). Ülkemiz karadeniz bölgesini içeren, Eylül 2003-Eylül 2009 tarihlerinde PR muayenesi yapılan 1000 preterm bebeğin incelendiği retrospektif çalışmada, bebeklerin %30,8'inde herhangi evre PR gözlenmiş, %69,2'sinde ise gözlenmemiştir (128). Benzer olarak çalışmamızda herhangi evre PR görülme oranı %28,9 olup, %71,1'inde ise PR gözlenmemiştir.

Anne sütü ile beslenmenin ve AS oranının da PR gelişiminde koruyucu olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda PR gelişen bebekler arasında tamamen AS ile beslenen bebek oranı %31,5, PR gelişmeyen bebeklerde ise SAS beslenme oranı %46,9 tespit edilmiştir. PR gelişen bebekler arasında kısmi AS ile beslenenlerin oranı %40,2, PR gelişmeyen bebeklerde ise bu oran %30,5 tespit edilmiştir. PR gelişen bebekler arasında formüle ile beslenenlerde oran %28,30 iken PR gelişmeyenlerde bu oran %22,0 olup, bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Bharwani ve ark. tarafından yapılan, AS ile ilgili yapılmış en geniş derleme ve meta-analiz incelemesinde de AS ile beslenmenin ve AS miktarının tedavi gerektiren PR gelişimine karşı ve şiddetli PR gelişimine karşı güçlü koruyucu olduğu rapor edilmektedir (4). Zhou ve ark.'nın 220 preterm bebeği inceledikleri çalışmada, çok erken doğmuş yenidoğanlarda AS ile beslenmenin herhangi bir aşamadaki PR ve şiddetli PR'yi önlemede potansiyel olarak

koruyucu bir rol oynadığını bildirmişlerdir (10). Formüla ile beslenen bebeklerle karşılaştırıldığında AS ile beslenenlerde PR ve şiddetli PR daha düşüktür (105). Bu AS'nın PR etyolojisinde rol oynayan IGF gibi faktörlerden zengin olmasına anti inflamatuvar/antioksidan ve/veya içerdiği kök hücrelere bağlı olabilir. Süt alımı, PR gelişme olasılıkları yüksek küçük prematüre bebeklere kök hücre naklinin doğal yoludur. AS ile bebeğe geçen hücre sayısı günde  $4 \times 10^6$  -  $17 \times 10^9$  kadardır (109). Bu hücrelerden %10-15'i kök hücre olduğundan (129), AS ile beslenen bebekler günde iki milyar kök hücre alır. AS ile beslenen bebeklerde PR sıklığı ve şiddetinin daha az olmasının bir nedeni de bu olabilir.

Çalışmamızda, PR gelişen ve gelişmeyen bebekler arasında kolostrum alıp almaması ve kolostrum almaya başlama günü arasında bir fark tespit edilmemiştir. Benzer olarak ilk enteral beslenme 1. günde başlanması ile 2. gün başlanması PR gelişimini veya koruma durumunu etkilemediğini gördük. Beraberinde tespit edilmiştir ki tam enteral beslenmeye geçiş süresi bebeklerin doğum haftası ile anlamlı olarak ilişkilidir: Doğum haftası <28 hafta ve daha erken olan çocuklarda tam enteral beslenmeye geçiş süresi ortalama 50,8 gün iken, bu süre doğum haftası arttıkça giderek ortalama 28-31. haftada doğanlarda 31,6 ve 32-34. haftada doğanlarda 15,8 güne kadar inmiştir.

TPN alım süresi de bebeğin doğum haftası ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu tespit ettik: Doğum haftası <28 hafta ve daha erken olan çocuklarda TPN alım süresi ortalama 45,3 gün iken, bu süre doğum haftası arttıkça giderek 28-31. haftada doğanlarda ortalama 28,8 ve 32-34. haftada doğanlarda 13,5 güne kadar inmiştir. PR riskini artıran nutrisyonel nedenler arasında  $\omega$ -3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin eksikliğidir, TPN solüsyonları nöral ve retinal gelişim için gerekli çoğu yağ asitleri içermezler, bu nedenle  $\omega$ -3 yağ asitlerinin ayrıca temini gerekmektedir ve hayvan çalışmaları ile yararlı olacağı saptanmıştır, Tu ve arkadaşlarının yürüttüğü <32 GH'sı ve <1500g tartısı olan 398 bebeği içeren çalışmada, tam enteral beslenmeye geçene kadar hastaların bir grubu soya bazlı TPN ile beslenmiş, diğer grup ise  $\omega$ -3'ten zengin lipid emülsiyonu ile beslenmiştir,  $\omega$ -3'den zengin lipid emülsiyonu içeren TPN ile beslenen grup'ta ileri evre PR ve anti-VEGF gereksinimi daha düşük olarak kaydedilmiştir(130). Çalışmamızda  $\omega$ -3 içeren lipid emülsiyonu alımının PR gelişimi ile ilişkili olduğunu tespit ettik: PR gelişen hastalarımızda  $\omega$ -3 içeren lipid emülsiyonu kullanımı ortalama 6,8 gün iken, gelişmeyen grupta ise 3,11 gün olduğu tespit

edilmiştir, bu da uzun süre TPN kullanımına bağlıdır. Bilindiği üzere, poliansatüre yağ asitleri ( $\omega$ -3 PUFA) antienflamatuar özellik gösterir. Bir  $\omega$ -3 PUFA olan DHA (dokosaheksaenoik asit) vücutta en çok retinada bulunur ve doğal olarak prematürelde deposu çok azdır. Batı-usulü yiyeceklerle beslenen kadınların  $\omega$ -3 PUFA seviyeleri daha düşük tespit edilmiştir (131). Bu nedenle PR profilaksisi ve tedavisinde  $\omega$ -3 PUFA kullanılabileceği düşünülmüş, kanıt olarak da farelerde  $\omega$ -3 PUFA'nın anti-VEGF kadar etkili olduğu gösterilmiştir (132). Enteral DHA'nın küçük prematüre bebeklerde şiddetli PR sıklığını azalttığı gösterilmiştir (133, 134). Parenteral beslenmede  $\omega$ -3 PUFA'dan zengin balık yağı içeren lipid emülsiyonlarının şiddetli PR'nın önlenmesinde yararlı olduğu gösteren çalışmalar olduğu gibi (135, 136) kesin yararının olmadığını belirten çalışmalar da mevcut (137). Literatür ile uyumlu olarak bizim hastalarda  $\omega$ -3'den zengin lipid emülsiyonu TPN alımı <28 haftada 13,6 gün, 28-31. haftada 5,53 gün ve 32-34. haftadaki grupta 1,16 gün olup Evre 4 A/B, Evre 5 PR saptanmamıştır, anti-VEGF %21,7 hastaya, lazer fotokoagülasyon 2,2 hastaya uygulandı. Bu sonuçlar ile uzun süre  $\omega$ -3 alanlarda ileri evre PR ve tedavi gereksinimi daha az saptanmıştır.

G-ROP çalışmaları, retrospektif bir kohortta (n=7.483) PR için tahmin modeli geliştirmek ve ileriye dönük bir kohortta (n=4.393) tahmin modelini doğrulamak için ileri evre retinopati geliştirme ihtimali olan bebekleri belirlemek için doğum sonrası kilo alım oranı gibi kriterlerin mevcut doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın yer aldığı klavuzlara faydalı olabileceğine vurgu yapmaktır. G-ROP modeli, büyük bir veri tabanı kullanılarak geliştirilmiştir. 6 tetikleyici kriterin değerlendirilmesine dayanır: GA <28 hafta, DA <1051 g, postnatal 10-19 gün boyunca 120g'dan az tartı alımı, 20-29 gün 180g'dan az tartı alımı, 30-39 gün sırasında 170g'dan az tartı alımının olması. Bizim çalışmamızda SGA bebeklerin postnatal kilo alımı 21,02g/gün, AGA bebekleri postnatal kilo alımı 18,3g/gün ve LGA bebeklerin 14,7g/gün olup, toplamda ileri evre PR'sı olan 92 hastanın 20'sine anti-VEGF, 2 hastaya Lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır, literatüre uyumlu olarak postnatal tartı alımı yüksek olduğu için ileri evre 4A/4B/5 PR'lı hastamız yoktur (28, 121, 126).

Çalışmamızda, prematür bebeklerimiz arasında hipergliseminin varlığı veya yokluğu da benzer şekilde PR gelişimini veya koruma durumunu etkilemediğini gördük. Çalışmamızda sonuçlar negatif çıkmakla birlikte literatürle hipergliseminin PR ile

ilişisini inceleyen çalışmalar hipergliseminin PR için risk faktörü olduğunu bildirmektedir. Hipergliseminin retinada VEGF yapımını artırdığı bilinmesine rağmen, hipergliseminin PR patogenezindeki etkisi konusunda farklı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (138). Hiperglisemi, doğru gözetim ile diğer risk faktörleri ile birlikte önlenabilen PR için önemli bir risk faktörüdür (139).

Nekrotizan enterokolit gelişme durumu da PR gelişen ve gelişmeyen bebekler arasında farklılık göstermemiştir. Benzer şekilde, Seibert ve ark. 447 bebek üzerinde yaptıkları bir çalışmada NEK varlığını ve antenatal steroid kullanımını düşük PR riski ile ilişkilendirmişlerdir. İlginç olarak NEK varlığının PR gelişiminde koruyucu bir faktör olduğu Lad ve ark. tarafından da bildirilmiştir (127).

Tartı alım hızının da PR gelişim veya korumasında etkinliği gözlenmemiştir, ancak literatür ile uyumlu olarak tartı alım hızının yüksek olması ileri evre PR gelişimi açısından koruyucudur. Anlamlı bir fark oluşturmada da tartı alım hızı PR olan bebeklerde daha fazlaydı (günde 19,6 grama karşılık günde 17,9 gram), bu da literatürdeki SGA bebeklerin daha hızlı tartı aldıkları bilgisi ile uyumludur (119). Çalışmamız hastalarında taburculuk tartılarının anlamlı olarak PR gelişen ve gelişmeyen grup arasında farklılık gösterdiğini tespit ettik. Mekanizma olarak, daha önce de belirtildiği gibi, doğumdan hemen sonra serum IGF-1 düzeylerinin artması normal retinal damar gelişmesini sağlayıp PR'yı önleyebilir (103). 1500 gramdan daha hafif olan prematüre bir bebek, düşük IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerine sahiptir; seviyeler büyüme oranı ile artar (140). Araştırmacılar, doğumdan sonraki ikinci haftadan dört haftaya kadar veya taburcu olana kadar düşük kilo alımı olanların düşük serum IGF-1 ve IGFB-3 seviyelerine ve yüksek IGFBP-2 seviyelerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir (141). Sonuç olarak, serum IGF-1 seviyeleri prematüre bebeklerde PR için bir risk faktörü olabilir. İntrauterin dönemde, fetus plasentadan yeterli besin alamaz ise, IGF-1'in biyoyararlanımı azaltır ve fetal büyümeyi yavaşladığı görülmüştür (142). Bizim çalışmamızda tartı alım hızı PR gelişimi ile ilişkili bulunmasa da literatüre uyumlu olarak tartı alım hızının doğum haftası azaldıkça daha fazla olduğu tespit edilmiştir: <28 haftadan erken doğan bebeklerimiz ortalama 20,4 gram tartı alırken, 28-31. haftalarda doğanlar ortalama 19,9 gram ve 32. haftadan sonra doğanlar da ortalama 16,3 gram tartı almışlardır ve bu istatistiksel olarak anlamlı tespit

edilmiştir. Erken tartı almanın PR gelişiminde koruyucu faktör olduğu gösterilmiştir (143).

Preterm bebeklerde solunumsal yetmezliğin en sık nedenlerinden birisi RDS'dır. Gebelik haftası azaldıkça hastalığı şiddeti ve sıklığı giderek artmaktadır, akciğerin anatomik, yapısal immatüritesi olup surfaktan eksikliği RDS nedeni olan asıl fizyopatolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz yenidoğanların solunum bulgularını ve onların PR gelişimi ile ilişkisini detaylı irdledik. Birkaç meta-analiz çalışmasında yapılan çok değişkenli analiz, solunumsal bazı değişkenlerin bağımsız olarak anlamlı risk faktörleri olduğunu gösterdi: 7 günden fazla ventilasyon ihtiyacının olması ve surfaktan tedavisi ihtiyacının olması gibi: bunların daha yüksek PR oranları ve PR ilişkili risklerle ilişkilendirilmiştir (38). RDS'si olan bebekler daha hipoksiktir ve mekanik ventilasyon ile oksijen desteğine daha çok ihtiyaç duyarlar. Bu iki tedavinin PR gelişimini arttırdığı göz önüne alınırsa, bizim de çalışmamızda olduğu gibi, literatürde sunulan çalışmaların hemen hepsinde RDS ile PR arasında anlamlı bir ilişki bulunması sürpriz değildir. Akkoyun ve ark., RDS olan bebeklerde PR'nın daha fazla görüldüğünü göstermişlerdir (144). RDS'yi önlemek için prenatal steroid, postnatal surfaktan, oksijen ve mekanik ventilasyon kullanılabileceğini söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda Surfactan kullanım gereksinimi PR'sı olan çocuklarda (%88), surfaktan kullanımı ortalama 1,65 doz olup, PR'sı olmayan çocuklara göre (%46), surfaktan dozu ise ortalama 0,64 anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca, Surfactan kullanım oranının beklendiği üzere anlamlı olarak doğum haftası ile ilişkili olduğunu tespit ettik: Surfactan kullanımı doğum haftası <28 hafta olan bebeklerde %95,20 görülürken doğum haftası arttıkça giderek 28-31. haftada doğanlarda %73,80 ve 32-34. haftada doğanlarda %33,40'a kadar inmiştir.

Beraberinde, surfaktan dozunun da doğum haftasından anlamlı olarak etkilendiğini: doğum haftası <28 hafta olan bebeklerde kullanılan dozun 2,14'ten, doğum haftası arttıkça giderek 1,18 ve 0,45 kadar indiğini tespit ettik. Çalışmamızda surfaktan ile PR arasındaki ilişkiyi de inceledik. Literatür verileri, surfaktan kullanılan bebeklerin PR geliştirme sonuçlarını değişken tarif etmiştir. Bazı yazarlara göre surfaktanın pulmoner stabiliteyi arttırdığı ve bebeklerde mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı, dolayısıyla PR insidansını azalttığını bildirmiştir (145). Öte yandan surfaktan kullanımı hayatta

kalma oranını arttırdığından PR insidansını artırabilmektedir: risk faktörü analizimizde surfaktanın alımının kendisi önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (127).

Bronkopulmoner displazi görülme oranı PR olan çocuklarda (%34,8), PR olmayan çocuklara göre (%5,3) anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca, BPD gelişiminin ve görülme oranının doğum haftası ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu tespit ettik: BPD, doğum haftası <28 hafta olan bebeklerde %66,70 görülürken doğum haftası arttıkça giderek % 16,90 ve % 2,20 kadar inmiştir.

Prematüre retinopatisi patogenezinde etkili olabilecek yukarıda belirtilenlerin dışında birçok solunumsal faktör vardır. Hiperkapni ise bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Brokopulmoner displazinin PR bebeklerinde yaygın olduğu gösterilmiştir (4). PR ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer faktör BPD'dir. BPD, postnatal 28.günden sonra destekleyici oksijen tedavisi bağımlılığı olarak tanımlanmıştır, normalden uzun süre oksijene maruz kalındığı için PR görülme sıklığı da artmıştır.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi, birçok çalışmada da BPD'nin PR'yi arttırdığı sonucu gösterilmiştir (146, 147). BPD'nin PR için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı konusunda da birçok çalışma yapılmıştır ancak steroidin farklı zamanlarda ve farklı dozajlarda verilmesi, bebeklerin diğer klinik özelliklerinin farklı olmasından dolayı çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Örneğin, Baud ve ark. da, BPD ile PR arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir (148). Bizim çalışmamızda, BPD'nin PR için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Sunulan bir çok çalışma raporunda, PR gelişimi için diğer bir çok faktörün ilişkili olabileceği bulunmuştur. Bunlar arasında siyanoz, apne, invazif ve non invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ile sürekli oksijen takviyesi ihtiyacı olarak bildirilmiştir (28, 38, 149, 150, 151). Çalışmamızda apne gelişimi PR olan çocuklarda (%93,5), PR olmayan çocuklara göre (%61,8) anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmamızda mekanik ventilasyon desteğine gereksinim süresi PR olan çocuklarda (13,2 gün), PR olmayan çocuklara göre (2,94 gün) anlamlı olarak daha uzundu. Ayrıca, mekanik ventilasyon kullanmaya ihtiyaç süresinin bebeğin doğum haftası ile ilişkili olduğunu tespit ettik: Mekanik ventilasyon kullanım süresi doğum haftası <28 haftanın altında olan bebeklerde ortalama 24,2 gün olarak tespit edilmişken, doğum haftası arttıkça giderek ortalama 6,56 ve 2,36 güne kadar inmiştir. Non-invazif mekanik

ventilasyon ve CPAP desteğine gereksinim süresi PR olan çocuklarda (12,32 gün), PR olmayan çocuklara göre (5,5 gün) anlamlı olarak daha uzundu.

Ek oksijen alma gereksinim süresi PR olan çocuklarda (12,34 gün), PR olmayan çocuklara göre (5,46 gün) anlamlı olarak daha uzundu. Oksijen, PR gelişiminde karmaşık bir role sahiptir. Bununla ilişkili hem olumlu hem de olumsuz etkileri sunan çalışmalar mevcut (38, 152). Hayvan modelleri, dalgalanan oksijen seviyelerinin hastalık gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Prematüre bebeklerde yetersiz antioksidan sistemi ve oksidatif stres nedeniyle PR gelişir. Bu mekanizmanın anlaşılmasıyla PR'ının patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilir. Oksidatif stresi daha yüksek olan küçük doğum ağırlıklı bebeklerde antiokasidan takviyesinin en iyi yolunun anne sütü ile beslenmenin olduğu bilinmektedir (10, 152).

BPD tedavisi ve steroid tedavisi alma ihtiyacı PR olan çocuklarda (1,34 kür), PR olmayan çocuklara göre (1 kür) anlamlı olarak daha yüksekti. Beraberinde tedavi dozlarının bebeğin doğum haftası ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu tespit ettik: Steroid kür sayısının doğum haftası <28 haftanın altında olan bebeklerde ortalama 1,42'den, doğum haftası arttıkça giderek ortalama 1,18 ve 1'e kadar indiğini tespit ettik.

Aynı şekilde, kafein alımı gün sayısının doğum haftası <28 hafta olan bebeklerde ortalama 42,8'den doğum haftası arttıkça giderek ortalama 23,6 ve 7,04 kadar indiğini tespit ettik. Bizim çalışmamızda herhangi evrede PR gelişen hastaların ortalama kafein ihtiyacı 30,26 gün olup, PR gelişmeyen grupta ortalama 12,7 gündür. Gestasyon haftası gruplarına göre bakıldığında; <28 hafta PR gelişenlerde ortalama 44,81 gün, 28-31. gebelik haftası grubunda 30,59 gün, 32-34. Gebelik haftası grubunda ise 13,4 güne kadar azaldığını saptadık. Kafeinin, apne, BPD tedavisi ve önlenmesinde endikasyonu bilinmemektedir. Prematürelerde Apne ve PR'ı önlemek için kullanılan form KAFEİN SİTRAT formudur ve diğer kafein ürünleri ile karıştırılmamalıdır (153). Yakın tarihte sunulan bir çalışmada Ergon ve ark.  $\leq 1250$ g doğan bebeklerde kafeinin profilaktik kullanımının da solunum sıkıntısı, apne gelişimine ve PR gelişimine karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir (154).

Prematüre retinopatisi gelişiminde aneminin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösteren çalışmalar mevcut iken, artmış Eritropoetin (EPO) düzeyinin PR riskini arttırmadığı

bildirilmiştir. Transfüzyonun, PR gelişim riskini arttırdığını bildiren çalışmalar çoğunluktadır (4, 10, 102, 116, 144). Özellikle prematüre doğan bebeklerde üç veya daha fazla sayıda kan transfüzyonu yapıldığında PR riskinin arttığı gösterilmiştir. Bunun patofizyolojik açıklaması ise muhtemelen aynı SpO<sub>2</sub> düzeyinde transfüzyon yapılanlarda kanın oksijen içeriğinin önemli ölçüde artması olduğudur. Bir başka mekanizma olarak da, demir yüklenmesi ile artan serbest oksijen radikallerinin bu hastalıkların patogenezi ile ilişkisi olabileceği ileri sürülmüştür. Yenidoğan kanındaki hemoglobin F düzeyi ile PR sıklığı arasında ters bir ilişki olduğu gösteren çalışmalardan yola çıkarak hemoglobin F'nin koruyucu rol oynayabileceği düşünülebilir (155, 156). Bizim çalışmamızda da PR gelişiminin bebeklere transfüzyon yapılması ve transfüzyon miktarı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu tespit edilmiştir. PR gelişen bebeklerin %80,40'na transfüzyon uygulanma ihtiyacı olmuşken, PR negatif bebeklerde bu ihtiyaç oranı sadece %42'de kalmıştır. Benzer şekilde PR gelişen bebeklere ortalama 4,97 defa transfüzyon yapılmışken, PR negatif bebeklerde bu oran ortalama 2,68 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, transfüzyon ihtiyacının ve ortalama transfüzyon miktarının da doğum haftası ile anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir: Transfüzyon oranı doğum haftası <28 hafta olan bebeklerde ortalama 7,6 iken, doğum haftası arttıkça giderek ortalama 3,59 ve 1,85'e kadar indiğini tespit ettik. Aynı şekilde, transfüzyon uygulanma oranı doğum haftası <28 hafta olan bebeklerde ortalama %100 iken, PR gelişmesi %76,2, doğum haftası arttıkça bu oran 28-31.haftada % 68,10, PR gelişimi %46,8 ve 32-34. haftada %28,50 olup PR gelişimi %17,9 oranına kadar indiğini tespit ettik.

Çalışmamızda, prematür yenidoğanların kardiyovasküler morbidite durumlarını inceledik. Birçok çalışmada, PDA ile yenidoğan morbiditeleri (NEK, İVK, BPD) arasındaki ilişki gösterilmiştir. Erdeve ve ark. PDA'sı olan bebeklerde sistemik kan akışı by-pass edildiğinden dolayı perfüzyonun azaldığı ve retinal hipoksiyle sonuçlandığını, bunun da PR gelişimine zemin hazırladığını iddia etmişlerdir (157). Bir çok çalışmada da PDA ile PR arasındaki anlamlı ilişkiyi göstermişlerdir (4, 158). Aydemir ve ark. 487 bebek ile yapılan geniş kohort çalışmasında PDA'nın PR için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. PDA'nın tedavisinde kullanılan indometazin ve cerrahi ligasyon tedavilerinin PR gelişimine yol açtığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Jagatheesan ve ark. randomize kontrollü çalışmalarında

yüksek doz indometazin tedavisinin, Kabra ve ark. ise cerrahi ligasyon işleminin PR için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (159, 160). Kanada yenidoğan veritabanı analizine göre, cerrahi ligasyon tedavisinin indometazin tedavisine göre şiddetli PR'ye daha çok yol açtığı gösterilmiştir. Başka çalışmalarda Chorne ve ark. ve Weisz ve ark. ise, bu karşılaştırma anlamlı sonuç doğurmamıştır (161, 162). Bizim çalışmamızda da, PDA'sı olan bebeklerde PR gelişimi, olmayanlara oranla anlamlı olarak daha fazlaydı. PDA için yapılan tedaviler arasında en sık medikal tedavinin uygulandığını ve bunun daha erken doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu tespit ettik.

Hipotansiyon gelişen prematürelere anlamlı olarak daha sık PR izlenmiş ve daha sık inotrop kullanım ihtiyacı olduğu gözlemlenmiştir. Literatürde, preeklampatik annelerde sıklıkla erken prematüre hipotansiyonunun gözlemlendiğini ve bunun PR ile ilişkili olduğunu bildirir çalışmalar mevcut (163). Prematüre hipotansiyonun dopamin dirençli olmasının PR gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (164). Son olarak, dolaşım bozukluğunun PR gelişimi için risk faktörü olduğunu gösteren mekanizmalar yayınlanmıştır ve dopamin kullanma zorunluluğunun PR ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (165). Ortalama VİS(vazoaktif inotrop skoru) PR gelişen bebeklerde ortalama 5,16 olduğu ve PR negatif bebeklerde ortalama 1,6 olduğu tespit edilmiştir, fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Buna benzer şekilde hipotansiyon gelişiminin ve inotrop kullanım ihtiyacının doğum haftası ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu saptadık. Prematürelerin doğum haftası azaldıkça hipotansiyon görülme oranları artmakta, inotrop kullanım ihtiyacı artmaktaydı. Dopamin ve dobutamin kullanım dozu doğum haftasıyla ilişkili olmayıp, toplam VIS skoru da anlamlı olarak doğum haftası düştükçe artmaktaydı.

PR gelişimi ile ilişkili ve bugüne kadar kanıtlanmış risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı, erken doğum haftası, yüksek oksijen ile yapılan mekanik ventilasyon, hipoksemi, anemi, çoklu doğum, perinatal sepsis, yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı, intraventriküler kanama, sepsis, metabolik asidoz veya alkaloz bulunması, RDS, maternal diyabet ve hipertansiyon gibi değişkenler olduğu bilinmektedir. Biz de çalışmamızda yenidoğan enfeksiyonlarının PR ile olan ilişkisini inceledik. Çalışmamızda, Sepsis gelişiminin PR gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olduğunu gösterdik. Beraberinde sepsis atak sayısının da anlamlı olarak PR gelişen bebeklerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Antibiyotik kullanım süresi PR pozitif ve PR

negatif bebekler arasında fark oluşturmamıştır. Sepsisin dolaşım bozukluğuna neden olarak, immün koruyucu mekanizmalarının bozulması nedeni ile, veya serum inflamatuvar markerlerin artması nedeni ile prematüre retinopatisi oluşumu ile yakından ilişkili olduğu ve özellikle neonatal kandidal sepsisin PR gelişimi için yüksek risk olduğu gösterilmiştir (158, 159, 166, 167).

Germinal matriks-intraventriküler kanama, prematüritenin önemli bir komplikasyonudur ve ciddi nörogelişimsel bozukluk ile sonuçlanır. GMK-İVK, doğum ağırlığı <1500g olan bebeklerin %25-30'unda görüldüğü bildirilmiştir (168). GMK-İVK ile PR ilişkisi birçok çalışmada incelenmiş ve GMK-İVK'sı olan bebeklerde PR görülme oranı olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak PR gelişen bebeklerde GMK-İVK görülme oranı anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir. Fakat, GMK-İVK derecesi fark oluşturmamıştır. Yine merkezi sinir sistemi patolojilerini bebeğin doğum haftasıyla ilişkisini araştırdığımızda doğum yaşı <28 hafta olan bebeklerde GMK-İVK görülme oranının değişkenlik gösterdiğini ve en sık 28-32. haftalarda doğan bebeklerde gözlemlendiğini gösterdik. GMK-İVK derecesi doğum haftasıyla ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda GMK-İVK derecesi her ne kadar farklılık göstermese de kanamanın derecesinin ağır retinopati ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut (169)

Anne sütünün PR gelişiminde önleyici ve koruyucu etkisi kadar anne sağlığı ve gebelik süresince yaşanan durumların da PR gelişiminde etkili olabileceğini nedeniyle verilerimizi değerlendirdik Çalışmamızda, anne ile ilgili olarak doğum şeklinin, annenin mevcut hastalığının, gebelik şeklinin spontan veya İVF ile oluşu, anne yaşının, gravide ve paritesinin, ve aynı zamanda yaşayan ve abort çocuk sayısının PR gelişimi ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını tespit ettik. Buna karşılık annenin gestasyonel hastalık varlığının(preeklampsi/eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, COVID-19 pozitifliği, gestasyonel hipotiroidi/hipertiroidi, gebelik kolestazi, EMR ve koryoamniyonit, HELLP sendromu, gestasyonel proteinüri varlığı, plasental yetmezlik gibi) PR gelişiminde risk oluşturduğunu gördük.

Preeklampsinin patogenezinde annede artan anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörlerin fetal retina damarları üzerinde etkili olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar alınmıştır. Preeklampsinin PR'a karşı koruyucu olduğu, tersine PR ile

ilişkili olabileceği şeklinde çalışmalar olduğu gibi, hiçbir etkisinin bulunmadığı çalışmalar da vardır (170, 171). Rat preeklampsi modelinde yavrularda PR daha az sıklıkta bulunmasının IGF-1 ve eritropoietin yüksekliği ile ilişkisi olabileceği ileri sürülmüştür. ABD’de 290 binden fazla bebek üzerinde yapılan bir değerlendirmede preeklampitik annelerin bebeklerinde PR, şiddetli PR, ölüm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinin yüksek olduğu; bu bebeklerden çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde PR, şiddetli PR ve ölüm riskinin düşük olduğu bulunmuştur (172). Kısaca preeklampitik annelerin bütün bebekleri alındığında PR riski fazla, ancak çok düşük doğum ağırlıklı doğanlarda PR riski daha azdır.

Koriyoamniyonitli anne bebeklerinde ve fetal artmış sitokin cevap sendromunda(FIRS) PR riski artar (173). PR gelişen bebeklerde bakılan 27 sitokin düzeyleri yüksek bulunmuştur. C-reaktif protein (CRP) gibi enfeksiyon markerleri yüksek olan bebeklerde PR sıklığı ve şiddeti daha fazladır. Gebelik yaşları 28 haftanın altında olan bebeklerde yaşamın 14-28. günlerinde enflamatuvar proteinlerinin (CRP, IL-6, TNF gibi) artışının PR riskini artırdığı, 21-28. günlerinde anjiyojenik ve/veya nörotropik proteinlerin (IGF1, anjiyopoietin, nörotropinler gibi) artışının ise PR riskini azalttığı gösterilmiştir (174). Bizim çalışmamızda 60(%18,87) annede gebeliğin herhangi bir trimesterinde idrar yolu enfeksiyonu, 8(%2,52) annede COVID-19, 2(%0,63) annede EMR ve Koriyoamniyonit varlığı şeklinde gestasyonel hastalık saptanmıştır. Annede gestasyonel hastalık varlığı ile PR varlığı arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu gözlemlere dayanılarak perinatal enfeksiyonların PR patogenezinde tetikleyici oldukları söylenebilir.

Çalışmamızda PR gelişimine yönelik oluşturulan lojistik regresyon modellerinden doğum tartısının düşüklüğü, gebelik haftasının küçük olması, tam enteral beslenmeye geçiş süresinin uzaması, taburculuk tartısının düşüklüğü, BPD varlığı, apnenin eşlik etmesi, uzamış MV süresi, uzamış CPAP/NIMV süresi, sepsis atak sayısının fazlalığı ve artmış transfüzyon ihtiyacı risk faktörleri olarak bulundu. PR gelişiminde etkili olan risk faktörlerin bilinmesi etkili risk faktörlerini azaltmak için yapılacak olan erken girişimlerle hastalığın erken tanısını sağlamak, PR insidansı azaltmak, gelişmiş olan hastalığın seyrini değiştirmek ve erken tedavi ile görme kaybı gibi yıkıcı morbiditenin azaltılması sağlanabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların bizden önce yapılan birçok çalışma ile paralellik gösterdiğini görmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız verilerinden elde ettiğimiz ana çıktılar özet olarak aşağıda sunulmuştur:

1. Prematüre bebeklerde doğum haftası PR gelişiminde etkili faktör olarak saptanmıştır: Doğum haftası azaldıkça (28-31. Haftalar arasında) PR gelişim oranı en yüksek, doğum haftası arttıkça (32-33. hafta) ise PR gelişim oranı en az olarak tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ).

2. Anne sütü ile beslenmenin PR gelişimine karşı anlamlı olarak koruyucu olduğu saptanmıştır: Sadece anne sütü ile beslenen ve anne sütü artı formüla kombinasyonu alan hastalarda PR tespit edilme oranı sadece formüla kullanılan bebeklere göre daha düşüktü ( $p=0,042$ ).

3. PR gelişen bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş süresinin ve TPN kullanım süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğunu tespit ettik ( $p<0,001$ ).

4. PR gelişen hastaların hastanede yatış süreleri uzun olduğu için taburculuk sırasında daha yüksek tartıya sahip olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ).

5. PR gelişen bebekler solunum sistemi sorunlarında daha dezavantajlı olduğunu tespit ettik: RDS gelişme durumu, Surfactan kullanımı ve surfaktan dozu, surfaktan dozu tekrarlama gerekliliği, BPD sıklığı, apne saptanması durumu ve kafein kullanımı süresi, mekanik ventilasyona ihtiyaç süresi, non-invazif solunum desteği süresi ve oksijen desteği süresi PR gelişen bebeklerde daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Tüm bu belirtiler anlamlı olarak bebek doğum haftası azaldıkça (<28 hafta) daha sık görülmüştür.

6. PR gelişen bebeklerde daha sık transfüzyon ihtiyacı olduğunu ve transfüzyon sayısının daha fazla olduğunu tespit ettik ( $p<0,001$ ). Transfüzyon ihtiyacı ve miktarı anlamlı olarak bebek doğum haftası azaldıkça (<28 hafta) daha sık görülmüştür ( $p<0,001$ ).

7. PR gelişen bebekler kardiyovasküler sistem sorunları ilişkili olduğunu tespit ettik: PDA görülme sıklığı PR gelişen bebeklerde daha yüksekti, PDA'nın spontan kapanmanın daha az görüldüğü ve medikal tedaviye daha fazla ihtiyaç duydukları tespit edildi. Ayrıca PR gelişen bebeklerde hipotansiyon tespit edilme oranı daha yüksek olup inotrop kullanım ihtiyacı daha fazla olduğu tespit edilmiştir. VIS oranı PR

gelişen bebeklerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). PDA varlığı, inotrop desteği ihtiyacı ve VİS skoru yüksekliği, anlamlı olarak bebek doğum haftası azaldıkça ( $<28$  hafta) daha sık görülmüştür ( $p<0,001$ ).

8. PR gelişen hastalarda sepsis atak sayısının daha fazla olduğunu tespit ettik ( $p<0,001$ ). Sepsis gelişme oranı anlamlı olarak bebek doğum haftası azaldıkça ( $<28$  hafta) daha sık görülmüştür ( $p<0,001$ ).

9. PR gelişen hastalarda intraventriküler kanama oranının daha fazla olduğunu tespit ettik ( $p<0,001$ ). GMK-İVK gelişme oranı anlamlı olarak bebek doğum haftası azaldıkça ( $<28$  hafta) daha sık görülmüştür ( $p<0,001$ ).

10. Annede gestasyonel hastalığın olması PR gelişimi için risk faktörü olduğunu tespit ettik ( $p=0,015$ ).

11. PR gelişen bebeklerde tartı alım hızı anlamlı olarak bebek doğum haftası azaldıkça ( $<28$  hafta) daha yüksek görülmüştür ( $p<0,005$ ). PR gelişen bebeklerin total enteral beslenmeye geçiş süresi, TPN kullanım süreleri ve  $\omega-3$ 'den zengin lipid emülsiyonu alımı kullanım süresinin anlamlı olarak bebek doğum haftası azaldıkça ( $<28$  hafta) daha uzun olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).  $\omega-3$  içeren lipid emülsiyonu alımının PR gelişimi ile ilişkili olduğunu tespit ettik: PR gelişen hastalarımızda  $\omega-3$  içeren lipid emülsiyonu kullanımı ortalama 6,8 gün iken, gelişmeyen grupta ise 3,11 gün olduğu tespit edilmiştir, bu da uzun süre TPN kullanımına bağlıdır ( $p=0,496$ ).

12. Anne sütünün haftalık alımı PR gelişen çocuklarda hep daha düşük tespit edilmiştir; bu fark 2. ve 3. haftada daha anlamlıydı ( $p=0,003$  ve  $p=0,014$ ).

13. PR gelişimine yönelik oluşturulan lojistik regresyon modellerinden doğum tartısının düşüklüğü, gebelik haftasının küçük olması, tam enteral beslenmeye geçiş süresinin uzaması, taburculuk tartısının düşüklüğü, BPD varlığı, apnenin eşlik etmesi, uzamış MV süresi, uzamış CPAP/NIMV süresi, sepsis atak sayısının fazlalığı ve artmış transfüzyon ihtiyacı risk faktörleri olarak tespit edildi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Demir S, Sayin O, Aygün C, Ortak H, Yücel Ö E, Küçüköyük S, et al. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013;50(4):229-33.
2. Akyüz-Ünsal A, Key Ö, Güler D, Bekmez S, Sagus M, Akcan AB, et al. Retinopathy of prematurity risk factors: Does human milk prevent retinopathy of prematurity? *Turk J Pediatr*. 2019;61(1):13-9.
3. Vijayalakshmi P KT, Gilbert C. Ocular Morbidity Associated With Retinopathy of Prematurity in Treated and Untreated Eyes: A Review of the Literature and Data From a Tertiary Eye-care Center in Southern India. *Indian pediatrics*. 2016;53:137-42.
4. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol*. 2016;36(11):913-20.
5. Manzoni P, Farina D, Maestri A, Giovannozzi C, Leonessa ML, Arisio R, et al. Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in pre-term ELBW neonates. *Acta Paediatr*. 2007;96(2):221-6.
6. Carranza-Mendizabal CS, Diaz-Manrique M, Ruiz Mamani PG, White M, Huancahuire-Vega S. Incidence and Risk Factors Associated with Retinopathy of Prematurity in Peru. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:2141-8.
7. Chawla D, Deorari A. Retinopathy of prematurity prevention, screening and treatment programmes: Progress in India. *Semin Perinatol*. 2019;43(6):344-7.
8. Dani C, Coviello C, Panin F, Frosini S, Costa S, Purcaro V, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in an Italian cohort of preterm infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47(1):64.
9. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):83-8.
10. 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):e1576-86.
11. Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:xxviii.
12. Terry TL. Ocular Maldevelopment In Extremely Premature Infants: Retrolental Fibroplasia: Vi. General Consideration. *Journal of the American Medical Association*. 1945;128:582-5.
13. Reese AB. Persistent hyperplastic primary vitreous. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1955;59(3):271-95.
14. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. *Am J Ophthalmol*. 1949;32(1):1-21.
15. Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity: retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol*. 1951;34(9):1249-59.
16. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia; a preliminary report. *Br J Ophthalmol*. 1953;37(9):513-20.
17. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*. 1951;2(2):48-50.

18. Avery ME. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatr.* 1960;57:553-9.
19. McDonald AD. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child.* 1963;38(202):579-88.
20. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(8):1130-4.
21. Azad R, Gilbert C, Gangwe AB, Zhao P, Wu WC, Sarbajna P, et al. Retinopathy of Prematurity: How to Prevent the Third Epidemics in Developing Countries. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9(5):440-8.
22. Phelps DL, Brown DR, Tung B, Cassady G, McClead RE, Purohit DM, et al. 28-day survival rates of 6676 neonates with birth weights of 1250 grams or less. *Pediatrics.* 1991;87(1):7-17.
23. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad MH, Alahdab F. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(4).
24. Shah PK, Prabhu V, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of Prematurity: Clinical Features, Classification, Natural History, Management and Outcome. *Indian Pediatr.* 2016;53 Suppl 2:S118-s22.
25. Hubbard GB, 3rd. Surgical management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(5):384-90.
26. Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM, Hess DJ, Murray TG. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Lasers Med Sci.* 2013;28(2):683-92.
27. Jefferies AL. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatr Child Health.* 2016;21(2):101-8.
28. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology.* 1991;98(11):1628-40.
29. Group ETfRoPC. The Incidence and Course of Retinopathy of Prematurity: Findings From the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Pediatrics.* 2005;116(1):15-23.
30. Quinn GE, Ying GS, Bell EF, Donohue PK, Morrison D, Tomlinson LA, et al. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity: Secondary Analysis of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(12):1383-9.
31. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İ M, 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. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1711-6.
32. Coats DK, Olitsky SE. Retinopathy of prematurity: Treatment and prognosis. UpToDate, Waltham, MA. 2022.
33. Kretzer FL, Mehta RS, Johnson AT, Hunter DG, Brown ES, Hittner HM. Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells. *Nature.* 1984;309(5971):793-5.
34. Radhakrishnan Natasha PGS, Kiran K R, Lekshmypriya A. Retinopathy of prematurity- An overview. *Kerala Journal of Ophthalmology.* 2017;29(3):154-9.

35. Lorenz B MA. Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics. Berlin Heidelberg: Springer; 2006.
36. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(10):5804-8.
37. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):618-37.
38. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):131-5.
39. Gümüştekin S, Takçı Ş. Evaluation of risk factors that play roles in retinopathy of prematurity. *Ann Clin Anal Med* 2022;13(7):770-4.
40. Hardy RJ, Palmer EA, Schaffer DB, Phelps DL, Davis BR, Cooper CJ. Outcome-based management of retinopathy of prematurity. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of prematurity Cooperative Group. *J aapos*. 1997;1(1):46-54.
41. Flower RW, Patz, A. Retinopathy of Prematurity and the Role of Oxygen. In: Gilbert DL, editor. *Oxygen and Living Processes Topics in Environmental Physiology and Medicine*. New York: Springer; 1981.
42. Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, Goldberg R, Cassady J, Schiffman J, et al. Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology*. 1987;94(6):630-8.
43. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2006;26 Suppl 1:S46-50; discussion S63-4.
44. Bancalari E CN. Too much or too little: how to handle oxygen saturation in the neonatal intensive care unit. *Early Human Development*. 2012;88:S78-S80.
45. N. MG HA. Study on effect of duration of mechanical ventilation on retinopathy of prematurity in low birth weight neonates admitted to neonatal intensive care unit. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2021;8(5).
46. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
47. Lin YW, Chen SN, Muo CH, Sung FC, Lin MH. Risk of Retinopathy of Prematurity in Preterm Births with Respiratory Distress Syndrome: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Int J Gen Med*. 2022;15:2149-62.
48. Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K, Aydinoglu-Candan O, Sahinoglu-Keskek N, Demirel A, et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(1):15-7.
49. Podraza W, Michalczyk B, Jezierska K, Domek H, Kordek A, Łoniewska B, et al. Correlation of Retinopathy of Prematurity with Bronchopulmonary Dysplasia. *Open Med (Wars)*. 2018;13:67-73.
50. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-68.
51. Glass P, Avery GB, Subramanian KN, Keys MP, Sostek AM, Friendly DS. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 1985;313(7):401-4.

52. Johannes C, Dow K. Does reducing light exposure decrease the incidence of retinopathy of prematurity in premature infants? *Paediatr Child Health*. 2013;18(6):298-300.
53. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1572-6.
54. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J aapos*. 2000;4(6):343-7.
55. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2013;8(5):e64325.
56. Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res*. 2005;57(4):605-10.
57. Termote J, Schalij-Delfos NE, Brouwers HA, Donders AR, Cats BP. New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000;37(3):142-8.
58. Bonafiglia E, Gusson E, Longo R, Ficial B, Tisato MG, Rossignoli S, et al. Early and late onset sepsis and retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants. *Scientific Reports*. 2022;12(1):11675.
59. Al-Essa M, Azad RV, Rashwan N. Threshold stage of retinopathy of prematurity: maternal and neonatal risk factors. *Ann Saudi Med*. 2000;20(2):129-31.
60. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):49-60.
61. Chen M, Citil 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.
62. Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *Jornal de pediatria*. 2006;82:27-32.
63. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020;146(5).
64. Kakkilaya V, Jubran I, Mashruwala V, Ramon E, Simcik VN, Marshall M, et al. Quality Improvement Project to Decrease Delivery Room Intubations in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2019;143(2).
65. Arnon S, Dolfen T, Reichman B, Regev RH, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Delivery room resuscitation and adverse outcomes among very low birth weight preterm infants. *J Perinatol*. 2017;37(9):1010-6.
66. Marinov VG, Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Krasteva MB. The 5-minute Apgar Score as a Prognostic Factor for Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017;59(1):78-83.
67. Bauer CR, Widmayer SM, Bancalari E. A relationship between PaCO<sub>2</sub> and retrolental fibroplasia (RLF). *Pediatric Research*. 1981;15(4):649-.

68. Biglan AW, Brown DR, Reynolds JD, Milley JR. Risk factors associated with retrolental fibroplasia. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1504-11.
69. Kalina RE, Karr DJ. Retrolental fibroplasia. Experience over two decades in one institution. *Ophthalmology*. 1982;89(2):91-5, 103.
70. Ge G, Zhang Y, Zhang M. Pregnancy-induced hypertension and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(8):e1263-e73.
71. Friedman CA, McVey J, Borne MJ, James M, May WL, Temple DM, et al. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000;37(2):79-86.
72. Console V, Gagliardi L, De Giorgi A, De Ponti E. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 1997;68 Suppl 1:75-9.
73. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal Dexamethasone and Decreased Severity of Retinopathy of Prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(5):601-5.
74. Tao K. Postnatal administration of systemic steroids increases severity of retinopathy in premature infants. *Pediatrics & Neonatology*. 2022;63(3):220-6.
75. Thuileiphy T, Joshi P, Dolma Y, Chandra P, Manisha NK, Murry L. Knowledge, practice and attitudes towards breastfeeding among mothers of infants with retinopathy of prematurity (ROP). *Journal of Neonatal Nursing*. 2021;28.
76. Fonseca LT, Senna DC, Eckert GU, Silveira RC, Procianoy RS. Association between human breast milk and retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*. 2018;81(2):102-9.
77. Ruiz L, Fernández L, Rodríguez JM. Chapter 10 - Immune factors in human milk. In: McGuire MK, O'connor DL, editors. *Human Milk*: Academic Press; 2021. p. 275-98.
78. Fituch CC, Palkowetz KH, Goldman AS, Schanler RJ. Concentrations of IL-10 in preterm human milk and in milk from mothers of infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*. 2004;93(11):1496-500.
79. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol*. 2001;21(6):356-62.
80. Stoltz Sjöström E, 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. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(2):F108-13.
81. Hallman M, Bry K, Hoppu K, Lappi M, Pohjavuori M. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1992;326(19):1233-9.
82. Kusuda T, Hikino S, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, et al. Genetic variation of vascular endothelial growth factor pathway does not correlate with the severity of retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2011;31(4):246-50.
83. Au SCL, Tang S-M, Rong S-S, Chen L-J, Yam JCS. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2015;5(1):9091.

84. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr.* 2013;13:78.
85. Kermorvant-Duchemin E, Le Meur G, Plaisant F, Marchand-Martin L, Flamant C, Porcher R, et al. Thresholds of glycemia, insulin therapy, and risk for severe retinopathy in premature infants: A cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(12):e1003477.
86. Fan KC, McAllister MA, Yannuzzi NA, Patel NA, Prakhunhungsit S, Negron CI, et al. X-Linked Retinoschisis and a Coats-Like Response in the Setting of Retinopathy of Prematurity. *J Vitreoretin Dis.* 2020;4(6):525-9.
87. Walsh MK, Drenser KA, Capone A, Jr., Trese MT. Early vitrectomy effective for Norrie disease. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(4):456-60.
88. Cassidy L, Taylor D. Congenital cataract and multisystem disorders. *Eye.* 1999;13(3):464-73.
89. Kivelä TT, Hadjistilianou T. Neonatal Retinoblastoma. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2017;4(3):197-204.
90. Wang J, Yan H, Du Z, Zhang J, Wang W, Guo C. Atypical anterior persistent hyperplastic primary vitreous: report of a rare case. *BMC Ophthalmology.* 2020;20(1):290.
91. Repka MX. A Revision of the International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* 2021;128(10):1381-3.
92. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi 2021.
93. Vinekar A, Azad RV. The Indian Retinopathy of Prematurity (iROP) society: Challenges ahead. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2019;67(6).
94. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye (Lond).* 2009;23(11):2137-9.
95. Fierson WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2018;142(6).
96. Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of prematurity: late complications in the baby boomer generation (1946-1964). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:225-34; discussion 34-6.
97. Mutlu FM, Sarici SU. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(2):228-36.
98. Salgado CM, Celik Y, VanderVeen DK. Anterior Segment Complications After Diode Laser Photocoagulation for Prethreshold Retinopathy of Prematurity. *American Journal of Ophthalmology.* 2010;150(1):6-9.e2.
99. Laws F, Laws D, Clark D. Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: refractive outcomes, a longitudinal study. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(1):12-5.
100. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology.* 2016;109(4):369-76.
101. Korkmaz L, Karaca C, Akin MA, Bastug O, Sahiner M, Ozdemir A, et al. Short-term Refractive Effects of Propranolol Hydrochloride Prophylaxis on Retinopathy of Prematurity in Very Preterm Newborns. *Curr Eye Res.* 2018;43(2):213-7.

102. Ali AA, Gomaa NA, Awadein AR, Al-Hayouti HH, Hegazy AI. Retrospective cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. *Acta Paediatrica*. 2017;106(12):1919-27.
103. Freitas AM, Mörschbacher R, Thorell MR, Rhoden EL. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity: a retrospective cohort study. *International journal of retina and vitreous*. 2018;4(1):1-8.
104. Oktar Ö, Coşkun AM, Bostancı S. Anne sütü mucize olmaya devam ediyor. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*. 2018;10(3):228-37.
105. 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.
106. Yurdakök M. Prematüre retinopatisi. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*. 2019;62.
107. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Prematüre ve hasta term bebeğin beslenmesi rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2018.
108. Kavuncuoğlu S, Hanedan S, Hatipoğlu N, Aktay-Ayaz N, Öztürk S, Öztürk H. Prematüre bebeklerin büyümeyi yakalama özellikleri ve değişik beslenme şekillerinin büyümeye etkileri. *Türk pediatri arşivi*. 2001;36(1).
109. Hassiotou F, Geddes DT, Hartmann PE. Cells in human milk: state of the science. *Journal of Human Lactation*. 2013;29(2):171-82.
110. Çakmak Celik F, Aygun C, Çetinoglu E. Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009;63(4):580-4.
111. Freitas BACd, Priore SE, Lima LM, Franceschini SdCC. Extrauterine growth restriction: Universal problem among premature infants. *Revista de Nutrição*. 2016;29:53-64.
112. Sezik M, Özkaya O. Prematür gebeliklerde doğum yöntemleri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;14(1).
113. Arrøe M, Peitersen B. Retinopathy of prematurity: review of a seven-year period in a Danish neonatal intensive care unit. *Acta Pædiatrica*. 1994;83(5):501-5.
114. Peng W, Han J, Li S, Zhang L, Yang C, Guo J, et al. The Association of Human Milk Feeding With Short-Term Health Outcomes Among Chinese Very/Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Human Lactation*. 2022.
115. Lund AM, Löfqvist C, Pivodic A, Lundgren P, Hård AL, Hellström A, et al. Unpasteurised maternal breast milk is positively associated with growth outcomes in extremely preterm infants. *Acta Paediatrica*. 2020;109(6):1138-47.
116. Dani C, Coviello C, Panin F, Frosini S, Costa S, Purcaro V, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in an Italian cohort of preterm infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47(1):1-6.
117. Merter ÖS, Altay N. Yenidoğan Yoğun Bakımda İzlenen Prematüre Bebeklerin Anne Sütü İle Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi. *Evaluation of the Nutritional Status of Breastfed Preterm Neonates in a Neonate Intensive Care Unit*. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;5(1):21-9.
118. Yeniterzi E, Arslan FT. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Çalışan Hemşirelerin Hasta Güvenliğine İlişkin Uygulamaları: Konya; 2013.

119. Kurtoğlu S, Kondolot M, Mazicioğlu MM, Hatipoğlu N, Akin MA, Akyildiz B. Growth hormone, insulin like growth factor-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in the neonatal period: a preliminary study. 2010.
120. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazicioğlu MM, Akin MA, Çoban D, Gökoğlu S, et al. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(3):132-9.
121. Okbay Gunes A, Topcuoglu S, Celik G, Kizilay O, Akyurekli MAR, Karadag N, et al. G-ROP criteria for predicting retinopathy of prematurity among neonates with different birth weight percentiles. *J aapos*. 2022;26(6):309.e1-.e5.
122. Zeng Y, Ge G, Lei C, Zhang M. Beyond Fetal Immunity: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Antenatal Corticosteroids and Retinopathy of Prematurity. *Front Pharmacol*. 2022;13:759742.
123. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):Cd009734.
124. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1327-33.
125. Tsiropoulos GN, Seliniotaki AK, Haidich AB, Ziakas N, Mataftsi A. Comparison of adverse events between intravitreal anti-VEGF and laser photocoagulation for treatment-requiring retinopathy of prematurity: a systematic review. *Int Ophthalmol*. 2022.
126. Kandasamy Y, Hartley L, Rudd D, Smith R. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):21-4.
127. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):451-8.
128. Beden U, Demir S, Aygün C, Küçüköçük S, Erkan D. Screening for retinopathy of prematurity (ROP) in the middle Black Sea region of Turkey. *Turk J Pediatr*. 2012;54(3):223-9.
129. Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cellular & molecular biology letters*. 2017;22(1):1-11.
130. Tu CF, Lee CH, Chen HN, Tsao LY, Chen JY, Hsiao CC. Effects of fish oil-containing lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):224-30.
131. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(6):1467S-76S.
132. 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):868-73.
133. Bernabe-García M, Villegas-Silva R, Villavicencio-Torres A, Calder PC, Rodríguez-Cruz M, Maldonado-Hernández J, et al. Enteral docosahexaenoic acid and retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019;43(7):874-82.

134. Khalesi N, Bordbar A, Khosravi N, Kabirian M, Karimi A. The efficacy of omega-3 supplement on prevention of retinopathy of prematurity in premature infants: a randomized double-blinded controlled trial. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(17):1845-8.
135. Pawlik D, Lauterbach R, Walczak M, Hurkała J, Sherman MP. Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: a prospective, randomized study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;38(6):711-6.
136. Vayalthrikkovil S, Bashir RA, Rabi Y, Amin H, Spence J-M, Robertson HL, et al. Parenteral fish-oil lipid emulsions in the prevention of severe retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *American journal of perinatology*. 2017;34(07):705-15.
137. Najm S, Löfqvist C, Hellgren G, Engström E, Lundgren P, Hård A-L, et al. Effects of a lipid emulsion containing fish oil on polyunsaturated fatty acid profiles, growth and morbidities in extremely premature infants: a randomized controlled trial. *Clinical nutrition ESPEN*. 2017;20:17-23.
138. 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):251-7.
139. Ahmadpour-Kacho M, Jashni Motlagh A, Rasoulinejad SA, Jahangir T, Bijani A, Zahed Pasha Y. Correlation between hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *Pediatrics International*. 2014;56(5):726-30.
140. Kajantie E. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1 and postnatal growth in very-low-birth-weight infants. *Hormone Research in Paediatrics*. 2003;60(Suppl. 3):124-30.
141. Price WA, Lee E, Maynor A, Stiles AD, Clemmons DR. Relation between serum insulinlike growth factor-1, insulinlike growth factor binding protein-2, and insulinlike growth factor binding protein-3 and nutritional intake in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(5):542-9.
142. Gupta MB. The role and regulation of IGFBP-1 phosphorylation in fetal growth restriction. *Journal of cell communication and signaling*. 2015;9(2):111-23.
143. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Smith L, Löfqvist C, et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity—importance of early weight gain. *Acta paediatrica*. 2010;99(4):502-8.
144. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2006;10(5):449-53.
145. Palmer EA. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three-month outcome. *Archives of ophthalmology (1960)*. 1990;108(2):195-204.
146. Marlow N. Reevaluating postnatal steroids for extremely preterm infants to prevent lung disease. *Jama*. 2017;317(13):1317-8.
147. Warley M, Gairdner D. Respiratory distress syndrome of the newborn—principles in treatment. *Archives of Disease in Childhood*. 1962;37(195):455.
148. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely

- preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *The Lancet*. 2016;387(10030):1827-36.
149. Elmas R. Prematüre yenidoğanların kronik akciğer hastalığını öngörmede eozinofil aktivasyonunun göstergeleri olan “Eosinophil Derived Neurotoxin” ve hücreyel yüzey antijeni düzeylerinin etkinliği. 2009.
  150. Kavurt S, Özcan B, Aydemir O, Bas AY, Demirel N. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. *Indian pediatrics*. 2014;51(10):804-6.
  151. Aydın U. Prematüre Retinopatisi. 2005.
  152. Aydın ÜT, Aydın H, Çekiç O. Oksidatif stres ve prematüre retinopatisi. *Turk J Ophthalmol*. 2014;44:223-7.
  153. Akşit M, Erdoğan P. Prematürede Caffeine/Kahve ister. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi*. 2016;1(2):386-402.
  154. Yangın Ergon E, Colak R, Kivılcım M, Yıldız M, Alkan Özdemir S, Kulali F, et al. Benefits Of Caffeine: Birth Weighth Over 1250 g Infants With Respiratuar Distress. *Forbes journal of medicine*. 2020;1(3):68-74.
  155. Jiramongkolchai K, Repka MX, Tian J, Aucott SW, Shepard J, Collins M, et al. Lower foetal haemoglobin levels at 31- and 34-weeks post menstrual age is associated with the development of retinopathy of prematurity : PacIFiHER Report No. 1 PacIFiHER Study Group (Preterm Infants and Fetal Haemoglobin in ROP). *Eye (Lond)*. 2021;35(2):659-64.
  156. Hellström W, Martinsson T, Morsing E, Gränse L, Ley D, Hellström A. Low fraction of fetal haemoglobin is associated with retinopathy of prematurity in the very preterm infant. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(7):970-4.
  157. Erdeve Ö, Okulu E, Singh Y, Sindelar R, Oncel MY, Terrin G, et al. An Update on Patent Ductus Arteriosus and What is Coming Next. *Turk Arch Pediatr*. 2022;57(2):118-31.
  158. Hwang JH, Lee EH, Kim EA. Retinopathy of Prematurity among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors. *J Korean Med Sci*. 2015;30 Suppl 1:S88-94.
  159. Gharehbaghi MM, Ganji S, Mahallei M. A Randomized Clinical Trial of Intratracheal Administration of Surfactant and Budesonide Combination in Comparison to Surfactant for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Oman Med J*. 2021;36(4):e289.
  160. Terrin G, Di Chiara M, Boscarino G, Metrangolo V, Faccioli F, Onesta E, et al. Morbidity associated with patent ductus arteriosus in preterm newborns: a retrospective case-control study. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):9.
  161. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jang M, Ly L, Church PT, et al. Association of patent ductus arteriosus ligation with death or neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants. *JAMA pediatrics*. 2017;171(5):443-9.
  162. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007;119(6):1165-74.
  163. Teng R, Wu T, Sharma R, Garrison R, Hudak M. Early neonatal hypotension in premature infants born to preeclamptic mothers. *Journal of perinatology*. 2006;26(8):471-5.

164. Catenacci M, Miyagi S, Wickremasinghe AC, Lucas SS, de Alba Campomanes AG, Good WV, et al. Dopamine-resistant hypotension and severe retinopathy of prematurity. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(2):400-5.
165. Mizoguchi MB, Chu TG, Murphy FM, Willits N, Morse LS. Dopamine use is an indicator for the development of threshold retinopathy of prematurity. *British journal of ophthalmology*. 1999;83(4):425-8.
166. Huang J, Tang Y, Zhu T, Li Y, Chun H, Qu Y, et al. Cumulative evidence for association of sepsis and retinopathy of prematurity. *Medicine*. 2019;98(42).
167. 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):23-30.
168. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *Slack Incorporated Thorofare, NJ*; 2002. p. 157-65.
169. DePaz JE, Aghai Z, Konduri GG. Severe intraventricular hemorrhage, a marker of severe retinopathy of prematurity. *Pediatric Research*. 1999;45(7):194-.
170. Ünsal AİA, Sezer SD, Güler D, Ömürlü İK, Ünsal A, Demirci B. Maternal faktörlerin Prematür Retinopatisi gelişimindeki olası rolü. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2019;12(3):569-75.
171. Koçak N, Arıtürk N. Prematüre Retinopatisinde Risk Faktörleri ve Tarama Sonuçları. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*. 2016;24(2).
172. Theivendran S. Preeklampsi-en kompleks tilstand. Litteraturstudie med vekt på patofysiologi og mulige senfølger for barnet 2022.
173. Silahli M. Trombosit Lenfosit Oranı ile Koryoamniyonit ve Yenidoğan Morbiditeleri Arasındaki İlişki. *Sağlık Bilimlerinde Değer*. 2022;12(2):256-62.
174. Arayıcı S, Şimşek GK, Birgül S, Uraş N, Dilmen U. Koryoamniyonitin Perinatal ve Neonatal Sonuçlar Üzerine Etkisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2015;12(2):89-93.

## 8. EKLER

| Hasta Veri Formu                                                                  |  |                            |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------|---------------|
| PREMATÜRE BEBEKLERDE PR & BESLENMEDE, ANNE SÜTÜ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ |  |                            |               |
| (Dr. Ahmad Farid NAZARI, Prof. Dr. Mustafa ali AKIN)                              |  |                            |               |
| Hasta no                                                                          |  | Hipotansiyon               |               |
| Dosya no                                                                          |  | İnotrop ihtiyacı           |               |
| Ad/Soyad                                                                          |  | İnotrop süresi(saat)       |               |
| Doğum tarihi                                                                      |  | Sepsis atak sayısı         |               |
| Yatış tarihi                                                                      |  | Erken/Geç neonatal sepsis  |               |
| Cinsiyet                                                                          |  | Fungal sepsis              |               |
| Anne Yaşı                                                                         |  | PDA                        |               |
| G/Y/P/A                                                                           |  |                            | İlaç tedavisi |
| Spontan/IVF Gebelik                                                               |  |                            | Cer. Ligasyon |
| Gebelik haftası                                                                   |  | IVK (Derece)               |               |
| Anne hastalıkları                                                                 |  | PR                         |               |
| Anne ilaç kullanımı                                                               |  |                            | Evre          |
| Akrabalık                                                                         |  |                            | Tedavi şekli  |
| Preeklampsi/Eklampsi                                                              |  | Postnatal tanı yaşı        |               |
| IUGR                                                                              |  | NEK                        |               |
| Poli / Oligohidramniyos                                                           |  | Apne                       |               |
| EMR                                                                               |  |                            | İlaç          |
| Koryoamnionit                                                                     |  | BPD                        |               |
| CS/NSVY                                                                           |  |                            | Steroid       |
| Apgar                                                                             |  |                            | O2 ile tab.   |
| Resüsitasyon                                                                      |  | İlk enteral yaşı (gün)     |               |
| Perinatal hipoksi                                                                 |  | Tam enteral yaşı (gün)     |               |
| HİE                                                                               |  | TPN alım süresi (gün)      |               |
| Doğum ağırlığı ve pers.                                                           |  | AS ağırlıklı beslenme      |               |
| Baş Çevresi ve pers.                                                              |  | AS ve mama ile beslenme    |               |
| SGA/AGA/LGA                                                                       |  | Sadece mama ile beslenme   |               |
| Fizik Muayene öz.                                                                 |  | 1. hafta anne sütü miktarı |               |
| RDS                                                                               |  | 2. hafta anne sütü miktarı |               |
| Surfaktan doz                                                                     |  | 3. hafta anne sütü miktarı |               |
| MV süresi(gün)                                                                    |  | 4. hafta anne sütü miktarı |               |
| HFOV süresi(gün)                                                                  |  | 5. hafta anne sütü miktarı |               |
| CPAP süresi(gün)                                                                  |  | 6. hafta anne sütü miktarı |               |
| O2 destek süresi(gün)                                                             |  | Kilo alım hızı (g/gün)     |               |
| Pnömotoraks                                                                       |  | Taburculukta kilosu(g)     |               |
| RDS                                                                               |  | YYB'da yatış süresi(gün)   |               |
| Diğer tanıları                                                                    |  | Yaşıyor/Eksitus            |               |



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Sayı : E-15374210-010.06.99-324937  
Konu : Tez Çalışması

Sn. Dr. Ahmed Farid NAZARI  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

" 34. Gebelik Haftası ve Altındaki Prematüre Bebeklerde Prematüre Retinopatisi Gelişiminde Anne Sütü ve Diğer Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi" konulu tez çalışmanızı Neonatoloji Bilim Dalında yapma isteğiniz uygun görülmüştür.  
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Hızır Ufuk AKDEMİR  
Merkez Müdür Yardımcısı

**Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.**

Belge Doğrulama Kodu : 837E-6MU8-09AY Belge Doğrulama Adresi : <https://ebysorgu.omu.edu.tr/>

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi 55139 Kurupelit / SAMSUN  
Telefon No : 0362 312 19 19  
e-Posta :  
Fax No : (362) 457 60 29  
İnternet Adresi : <http://www.omu.edu.tr/>

Bilgi İçin: Meral TULUM  
Veri Giriş Personeli  
Telefon No: 2327





T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/641

29.09.2022

**Sayın Prof Dr Mustafa AKIN**

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **34. Gebelik Haftası Ve Altındaki Prematüre Bebeklerde Prematüre Retinopatisi Gelişiminde Anne Sütü Ve Diğer Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi** başlıklı OMÜ KAEK 2022/441 Karar nolu Dosya taraması+Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 28.09.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

#### ORJİNALLİK RAPORU

% **16**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **15**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

**1**

[acikbilim.yok.gov.tr](http://acikbilim.yok.gov.tr)

İnternet Kaynağı

% **4**

**2**

[www.neonatology.org.tr](http://www.neonatology.org.tr)

İnternet Kaynağı

% **2**

**3**

[9lib.net](http://9lib.net)

İnternet Kaynağı

% **2**

**4**

[nek.istanbul.edu.tr:4444](http://nek.istanbul.edu.tr:4444)

İnternet Kaynağı

% **1**

**5**

Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

% **1**

**6**

[acikerisim.dicle.edu.tr](http://acikerisim.dicle.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<% **1**

**7**

[dspace.trakya.edu.tr](http://dspace.trakya.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<% **1**

**8**

[www.yenitip.org](http://www.yenitip.org)

İnternet Kaynağı

<% **1**

**9**

[acikerisim.uludag.edu.tr](http://acikerisim.uludag.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<% **1**