

T1500



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Dr. Mehmet METİNSOY

Uzmanlık Tezi

T1500

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Cemil APAYDIN

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2003

ÖNSÖZ

İhtisas dönemim boyunca eğitimimde katkısı bulunan tüm hocalarıma, bunun yanında tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda katkılarını esirgemeyen sayın Prof.Dr. Cemil APAYDIN' a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm klinik ve poliklinik personeline yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Metinsoy

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Klinik ve Sınıflama	3
2.2. Etyopatogenez	7
2.2.1. Etyolojide Risk Faktörleri	7
2.2.2. RÖP Patogenezi	8
2.3. Prematüre Retinopatisinde İzlem ve Tedavi	12
2.3.1. İzlem	12
2.3.2. Tedavi	14
2.3.2.1. Endikasyon	14
2.3.2.2. Teknik	15
2.3.2.3. Sonuçlar	16
2.4. Prematüre Retinopatisinde Retina Dekolmanı	17
2.5. Geç Komplikasyonlar	20
2.6. Ayırıcı Tanı	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	40
6. ÖZET	49
7. KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ROP	Prematüre Retinopatisi
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
NDA	Norrie Hastalığı Protein Geni
CPAP	Continued Positive Airway Pressure
G-CSF	Granülosit Stimüle Edici Faktör
RDS	Respiratuar Distress Sendromu
BPD	Bronkopulmoner Displazi
KKH	Konjenital Kalp Hastalığı
HİE	Hipoksik İskemik Ensefelopati
NEC	Nekrotizan Enterokolit
İKK	İntrakranyal Kanama
İg	İmmunglobulin

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo	Sayfa
4.1. Prematüre bebeklerin cinsiyet dağılımları	27
4.2. ROP mevcudiyetine göre olguların dağılımı	27
4.3. ROP' lu olguların evrelere göre dağılımı	27
4.4. Cinsiyet-ROP gelişimi tablosu	28
4.5. Gestasyonel yaş-ROP gelişimi tablosu	28
4.6. Doğum ağırlığı-ROP gelişimi tablosu	29
4.7. CPAP_Mekanik ventilasyon-ROP gelişimi tablosu	29
4.8. Kask_Kuvöz_Nazal CPAP' le Oksijen tedavisi-ROP gelişimi tablosu	30
4.9. Sürfaktan tedavisi-ROP gelişimi tablosu	31
4.10. İmmunglobulin tedavisi-ROP gelişimi tablosu	31
4.11. Kan ve Kan ürünleri (Eritrosit, Trombosit süspansiyonu, Taze donmuş plazma) Tedavisi-ROP gelişimi tablosu ..	32
4.12. Kan Medikasyonu (Eritropoetin, G-CSF)-ROP gelişimi tablosu	33
4.13. Demir (Fe) tedavisi-ROP gelişimi tablosu	33
4.14. K vitamini tedavisi-ROP gelişimi tablosu	34
4.15. Çoklu gebelik-ROP gelişimi tablosu	34

4.16.	Annede düşük mevcudiyeti-ROP gelişimi tablosu.	35
4.17.	Annede ölü doğum mevcudiyeti-ROP gelişimi tablosu. .	35
4.18.	Annede sistemik hastalık-ROP gelişimi tablosu.	36
4.19.	Çocukta sistemik hastalık-ROP gelişimi tablosu.	37
4.20.	Korelasyon Tablosu.	38

1. GİRİŞ

Prematüre retinopatisi, miadından önce doğarak yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalmış düşük doğum ağırlıklı bebekleri etkileyen bir proliferatif vitreoretinopatidir(1). Hastalık ilk defa Terry tarafından prematüre bebeklerde bilateral, körlüğe neden olan, lens gerisinde anormal fibroelastik doku ve kan damarı büyümesi olarak tanımlanmıştır ve retrolental fibroplazi ismi verilmiştir(2). 1980' li yıllardan sonra da bunun yerine prematüre retinopatisi ismi kullanılmaktadır.

Prematüre retinopatisi, gelişmiş ülkelerdeki çocukluk çağı körlük nedenlerinin en önemlileri arasındadır(3). ABD' de her yıl 500 infant prematüre retinopatisi nedeniyle kör olmaktadır. Orta gelirli ülkelerdeki prematüre retinopatisi insidansının artışı endişeyi artırmaktadır. Çünkü yaşam şartlarının ve medikal teknolojinin yeni geliştiği bu ülkelerde prematüre doğum sayısı da fazladır. Dolayısıyla prematüre retinopatisi insidansı artmaktadır(4). Ayrıca gelişmiş ülkelerde de hassas ve dikkatlice yapılan oksijen tedavisine rağmen retinopatinin hala görülmesi ise bu hastalığın önemini vurgulamaktadır.

Bu çalışmada prematüre infantlarda retinopati gelişimine neden olabilecek risk faktörleri araştırılmıştır. Cinsiyet, düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı, uzamış oksijen tedavisi, sürfaktan tedavisi, immunglobulin tedavisi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, kan medikasyonu, demir tedavisi, K Vitamini tedavisi, infanttaki sepsis ve respiratuar patolojiler, annede sistemik hastalık, çoklu gebelik, ölü doğum ve düşük hikayesi gibi etkenlerin retinopati gelişimi üzerindeki etkileri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Prematüre retinopatisi (ROP) 1942 yılında Terry tarafından tanımlandıktan sonra bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. 1950' li yılların başlarında artan retrolental fibroplazi insidansının hiperoksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 1950' li yılların ortalarında kontrollü klinik çalışmalarda oksijen miktarının sınırlandırılmasıyla retrolental fibroplazi insidansının azaldığı dikkat çekmiştir(4). Yapılan ulusal, çok merkezli klinik çalışmalarda oksijenin sınırlı olarak verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır(5,6,7).

Daha sonraki yıllarda da oksijen tedavisi kısa tutulmuş ve retrolental fibroplazi insidansının dramatik olarak azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte prematüre infantlar arasında beyin hasarı ve ölüm oranı artmıştır. 1960' lı yılların ortalarında kabul edilebilir miktarlarda bir miktar daha oksijen tedavisinin uygulanması benimsendikten sonra retrolental fibroplazi tekrar daha sık görülmeye başlamıştır. Aynı yıllarda gözlenen teknolojik gelişmeler prematüre bebeklerin yaşamasını kolaylaştırmıştır. Ancak 1970 ve 1980' li yıllarda kan oksijen seviyesini monitörize eden sofistike tekniklerin gelişmesine rağmen, retrolental fibroplazi insidansı artmaya devam etmiştir(4).

ABD' de 1943-1951 yılları arası dönemde 7000 infantın prematüre retinopatisi nedeniyle kör olduğu tahmin edilmektedir. 1979 yılında yapılan bir çalışmada yaklaşık 546 bebekte ROP nedeniyle olabilecek körlük tesbit edilmiştir(4). 1950' de yapılan bir çalışmada 1000 gr' dan daha az doğum ağırlıklı bebeklerdeki yaşam oranı %8 iken 1980' de bu oranın %35' e yükseldiği bildirilmiştir(4,8). Son zamanlarda 25. gestasyon haftası ve sonrası 700 gr ve daha fazla doğan infantlarda %50' den fazla yaşam oranı

saptanmıştır. Bu düşük doğum ağırlıklı infantlar prematüre retinopatisine daha hassastırlar(9). Doğum ağırlığı 1000 gr' ın altında olan bebeklerde akut ROP insidansının; 1001-1500 gr doğum ağırlığı olan bebeklere göre 3 kat fazla olduğu rapor edilmiştir(10).

2.1. KLİNİK VE SINIFLAMA

Akut ROP için yapılan sınıflama 1984 yılında 11 ülkeden 23 oftalmolojist tarafından hazırlanarak yayımlanıp kabul edilmiştir(11,12,13). Bu sistem (ICROP, İnternational Classification of Retinopathy of Prematurity) kolayca önceki sınıflamaların yerini almıştır. Çünkü daha anlaşılır bir sistemdir. 1984'ten önceki klasifikasyonda tedavi sonuçlarının karşılaştırılması "imkansızdı, tedaviye başlama zamanı açık değildi. 1984 sınıflamasında ise hastalığın lokalizasyonu ve damarsal gelişiminin alanı ve büyüklüğü daha net olarak belirlenmiştir.

Retina damarlarının çıktığı diskten ora serrataya kadar, optik sinir merkez olmak üzere 3 zona ayrılarak lokalizasyon tanımlaması yapılmıştır ;(4)

Zon 1, çapı diskten makulaya kadar olan uzaklığın iki katı olan hayali bir çember ile sınırlandırılmıştır. Zon 2, birinci zonun kenarından nazalde ora serrata, temporaldeyse ekvator yakınlarına kadar uzanmaktadır. Zon 3, ikinci zonun önünde yer alan rezidüel temporal hilalden oluşmaktadır. ROP'ta en sık etkilenen zondur. 1984 sınıflamasına göre ROP'ta hastalığın yaygınlığı, saat kadrantlarına göre belirlenir. Bunun dışındaki ikinci parametre hastalığın evrelendirilmesidir. Burada anormal vasküler cevabın derecesi gözönünde bulundurulur.

Prematüre retinopatisinde 5 evre tanımlanmıştır:

Evre 1 (demarkasyon hattı); Aktif prematüre retinopatisinin ilk teşhis koydurucu belirtisi kabaca ora serrataya paralel uzanan ince, kıvrımlı, gri-beyaz bir hattın gelişimidir. Temporal periferde daha da belirginleşen bu hat avasküler immatür periferik retinayı, vaskülarize posterior retinadan ayırır. Anormal dallanmalar gösteren kan damarlarının bu hatta doğru ilerlediği de görülebilir. Retina yüzeyinde düz beyaz bir hattır.

Evre 2 (ridge) ; Evre 1'deki çizginin yüksekliğinin, genişliğinin arttığı gözlenir. Demarkasyon hattı retina yüzeyinden yükselecek şekilde bir doku kenarı haline dönüşür. Ridge pembe veya beyaz olabilir. Kan damarları oluşan bu yükselmiş kenara girer ve arkasından küçük, izole neovasküler saçaklanmalar da görülebilir. Bu kenar arterlerin venlerle birleştiği bir mezenkimal şantı temsil etmektedir.

Evre 3 (ridge ile birlikte ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon) ; Hastalık ilerlemeye devam ettikçe retina sathında vitreusa doğru fibrovasküler proliferasyon gelişimiyle, sözkonusu kenarın renginin pembeye döndüğü gözlenir. Bu bulgular sıklıkla ekvatorun ardında yer alan retina kan damarlarında dilatasyon ve kıvrımlanma artışıyla birlikte bulunur. Artı hastalığı şöyle tanımlanır : Retina arka kutbunda venüllerde dilatasyon ve arteriyollerde kıvrımlanma artışı ile karakterizedir. Bu değişiklikler mevcut olduğunda evrelendirme sayısına bir de + işareti konur. Retina hemorajileri yaygın olduğu gibi vitreus hemorajileri de gelişebilir. Bu evre en sık olarak 35. gebelik haftası civarında görülmektedir.

Evre 4 (subtotal retina dekolmanı) ; Evre 3' e ilave olarak retina dekolmanının da bulunduğu evredir. Traksiyon veya eksudasyon retina dekolmanının sebebidir. Retina dekolmanı tipik olarak bebek 10 haftalıkken ortaya çıkmaktadır. Retina dekolmanı öncesinde şu bulgular görülebilmektedir: Artı hastalığın ilerleyişi, vitreus haze'i gelişimi, preretinal

ve vitreus içi hemorajilerde artma, iriste vasküler genişleme, pupiller rijidite. Evre 4 ikiye ayrılır: 4A ve 4B. 4A; Makulayı içermeyen konkav traksiyon tipinde bir periferik retinal dekolmanını tanımlar. Bu dekolman genellikle önde zon 2 ya da 3'te görülür. 4B; Makulayı da içeren parsiyel retina dekolmanını ifade eder.(4)

Evre 5 'te ise total retina dekolmanı izlenir.(4) Total retina dekolmanı her zaman tünel şeklindedir. Bu tünel anterior ve posterior bölümlere ayrılır. Açıklık hem anterior hem de posterior tarafta olduğu zaman dekolman konkav şekildedir ve optik diske uzanır. Bir başka konfigürasyonda tünel hem anterior hem de posterior kısımlarda dardır, ve dekolman retina lens arkasında yer alır. Retina dekolmanının seyrek görülen bir tipinde ise tünel anteriora doğru açık olmasına rağmen posteriorda dardır. En az görülen tünel tipinde ise her iki açıklık dardır.(14)

Prematüre retinopatisinin klinik belirtilerinin ortaya çıkması genellikle birkaç hafta gerektirse de bazı nadir hallerde hastalık birkaç gün içerisinde birinci evreden dördüncü evreye ilerleyebilmektedir. Bebeklerin yaklaşık %80'inde ROP kendiliğinden geriler. Spontan gerileme kısmi retina dekolmanları bulunan hastalarda dahi görülebilir.

ROP'ta ensık görülen regresyon formu anterior retinal vaskülatürün devam eden gelişimi ile birlikte posterior vaskülarize ve anterior avasküler retinanın sınırındaki hastalığın dereceli olarak gerilemesi şeklindedir. Ridge formasyonundaki büyüyen damarların görüldüğü ROP formunda da dramatik bir düzelme izlenebilir. Arteriollerle birlikte venüller avasküler retinaya penetre olurlar ve damarlar ridge üzerinde büyürler. Dilatasyon ve tortuosite görülebilir(4).

ROP sonuçlarını tanımlayan komite regresyonu klasifikasyona dahil etmemişlerdir. Regrese prematüre retinopatisinde şu bulgular görülebilir(4):

A-Periferal Değişiklikler ;

a)Vasküler :

Vaskülarize periferal retina eksikliği ,

Anormal retinal damar dallanmaları ,

Vasküler arkadlarda dairesel bağlantılar ,

Telenjektazik damarlar ,

b)Retinal :

Pigmenter değişiklikler ,

Vitreoretinal ara yüz değişiklikleri ,

Retinal incelme ,

Periferal foldlar ,

Vitröz membranlar ,

Lattice benzeri dejenerasyonlar ,

Retinal yırtıklar,

Traksiyonel / regmatojen retina dekolmanı.

B)Arka Kutup Değişiklikleri ;

a)Vasküler :

Vasküler tortuosite ,

Temporal arkaddaki kan damarlarında düzleşme ,

Major temporal arkadın sonlanmasındaki açılanmada azalma,

b)Retinal :

Pigmenter değişiklikler ,

Makula ektopisi ve distorsiyonu ,

Makulada gerilme ve katlanmalar ,

Vitreoretinal ara yüz değişiklikleri ,

Optik diskte çekinti,

Traksiyonel / regmatojen retina dekolmanı.

2.2. ETYOPATOGENEZ

2.2.1. Etiyolojide Risk Faktörleri :

Retrolental fibroplazide çeşitli etyolojiler öne sürülmüştür. Retrospektif verilerle yapılan bir çalışmada retrolental fibroplazi insidansı artışının oksijen, vitaminler ve demir ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir(4). 1950' li yıllarda yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalarda hastalığın gelişiminde oksijenin önemli bir faktör olduğuna dair kanıtlar elde edilmiş(4,16). Klinik bulgular değerlendirildiğinde hastalarda meydana gelen retrolental fibroplazik değişikliklerin yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalma neticesinde meydana geldiği görülmüştür(14). Hiperoksik hayvan modellerinde inkomplet vaskülarize retinanın oksijene daha hassas olduğu gösterilmiştir(15). E vitamini ve plasebo ile yapılan prospektif, randomize, çift kör çalışmada retinopati insidansının iki grupta da farklı olmadığı bulunmuştur(17). Işığa maruz kalmanın da prematüre retinopatisinde etkili olabileceği söylenmiştir. Yapılan prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada prematürelerin bulunduğu ortamın ışıklarının azaltılması ile ROP insidansında bir fark gösterilememiştir(18). Oksijen tedavisi ve düşük doğum ağırlığının yanında retinopati gelişimindeki diğer faktörler arasında sepsis, hipoksi, asidoz, intraventriküler hemoraji sayılabilir(4).

ROP için yapılan çok merkezli kryoterapi çalışmasında hastalık gelişim zamanının postkonsepsiyonel yaş, postnatal yaş, matürite derecesi ve postnatal çevresel özelliklerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir(19).

2.2.2. ROP Patogenezi :

ROP gelişiminin iki fazı olduğu gösterilmiştir:

İlk fazda infantın bulunduğu ortamda kısmi hiperoksi vardır ve retinal vaskülatürde büyüme durur. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) azalır. 2. fazda nonperfüzyon nedeniyle periferel retina hipoksik kalır ve VEGF artar. Artan VEGF'e bağlı olarak neovaskülarizasyon gelişir. Fare modellerinde VEGF'ün neovaskülarizasyonun ilerlemesine neden olduğunu gösterilmiştir(4). İmmatür retina üzerinde oksijen etkisinin mekanizması retinal vazokonstriksiyon ve vasküler oklüzyondur. Hayvan deneylerinde inkomplet vaskülarize retina üzerinde oksijenin primer etkisi vazokonstriksiyon olarak belirlenmiştir. Bu etki devam ettiğinde de çeşitli derecelerde vasküler oklüzyon gözlenir.

Küçük çocuklarda oksijen verilmesinden sonra dakikalar içinde vazokonstriksiyon meydana gelir. Damar çapları yaklaşık %50 daralır, fakat daha sonra orijinal boyutuna geri döner. Devam eden maruziyet sonunda 4-6 saat kadar süren daha ciddi bir vazospazm sonucu damarlar %80 oranında konstrikte olurlar. Bu dönemde de olay hala geri dönüşümlüdür. Bununla birlikte yüksek oksijen seviyelerinde 10-15 saat gibi bir kalış süresi sonunda immatür periferel damarlarda kalıcı oklüzyon meydana gelir. Flower, oluşan bu vazokonstriksiyonun nöral retinayı yüksek oksijen basınçlarından koruduğunu ileri sürmüştür(20).

Elektron mikroskopik çalışmalar da bu savı desteklemektedir. Hiperoksi sonucu immatür damar endotellerinin hasara uğradığı fakat retinanın nöronal elemanlarında değişiklikler olmadığı gözlenmiştir.

Oksijene maruziyet devam ettiğinde rezidüel vasküler kompleksler ve bitişindeki oklüde retinal kapillerlerden kaynaklanan belirgin endotelial proliferasyon izlenir. Proliferan endotelial hücre nodülleri kanalize olarak yeni damarları oluştururlar. Bunlar diğer proliferatif retinopatilerde olduğu

gibi internal limitan membranı delerek retina yüzeyi üzerinde büyürler. Neovaskülarizasyon genişleyici vasıftadır. 589 infantta yapılan bir prospektif çalışmada kan gazı seviyeleri monitörize edilmiş ve ROP gelişiminin arteryel oksijen seviyeleri ile ilgili değil süre ile ilişkili olduğu kanaatine varılmıştır(14).

ROP patogenezinin daha iyi anlaşılması için normal vasküler gelişimin bilinmesi gereklidir. Retinadaki kapillerlerin optik sinir başındaki hyaloid arterlerden köken alan, önceden var olan arter ve venlerden kaynaklandığı gösterilmiştir(14). Hyaloid damarlardan kaynaklanan solid endotelyal kordların tomurcuklanması hipotezi haricinde benzer bir teori de öne sürülmüştür. Mezenkim ve kan damar prekürsörlerinin optik sinirden geçerek retina periferindeki sinir lifi tabakalarına doğru büyüdükleri gösterilmiştir. İlerleyen mezenkimin posterior kenarında kapiller ağ (chicken-wire) gelişir. Bu teoriye göre bu damar ağı absorbsiyona uğrar ve retinada matür arter ve ven oluşumu modellenir(21). Retina gebeliğin dördüncü ayına kadar kan damarı bulundurmaz. Bu andan itibaren ise, optik diskteki hyaloid damarlardan kökenini alan vasküler kompleksler perifere doğru büyürler. Bu damarlar gebeliğin sekizinci ayından sonra nazal perifere ulaşırlar da temporal perifere erişmeleri için doğumdan sonra yaklaşık 1 ayın geçmesi gerekecektir(1,14).

Klinik ve histopatolojik gözlemlerde ROP gelişiminin aşağıdaki sırayı takip ettiği gösterilmiştir (14):

- a. Mezenkimden primitif kapiller ağ oluşumu için değişime başlandığı sıralarda endotelde oluşan hasar. Hayvan çalışmalarında kısa süreli hiperoksi ile birlikte kapiler hasarın yeni farklılaşmış vasküler komplekslerde sınırlı olduğu gösterilmiştir.
- b. Bazı zararlı ajanlar tarafından oluşturulan vasküler endotelyal hasar sonrasında mezenkim ile matür arter ve venler toksik hasarla karşılaşılır

ve çok az miktarda kalan vasküler kanallar mezenkimal A-V şant oluşturmak üzere birleşirler. Bu şantlar harap olmuş veya hasara uğramış kapiller yatakların yerini alırlar.

c. Mezenkimal A-V şant avasküler anterior retina ve vaskülarize posterior retina arasındaki demarkasyon hattında yer alır. Burası matür arter ve venler tarafından beslenen primitif mezenkimal ve gelişmekte olan endotelyal hücreleri içerir. Şant alanında kapiller bulunmaz. Bu oluşan yapının akut ROP için patognomonik lezyonu oluşturduğu ileri sürülür.

Hasar sonrası oluşan, günler ve hatta aylarca sürebilen sakin bir evre tanımlamıştır. Bu süre içinde retinal bulgular stabildir. Şant bölgesini içeren dokularda kalınlaşma ve ilk evrelerde gri-beyaz olan rengin pembeden kırmızıya döndüğü gözlenir. Bu periyot içerisinde vaskulojenik aktivitenin geriye dönmesi gözün akibetini de belirlemektedir. Şant içerisindeki hücreler bölünürler ve normal kapiller endotele doğru değişirlerse primitif endotelyal tüpleri oluşturarak kapillerlerin fırçamsı kenarlarından avasküler retinaya doğru uzanırlar. Bu oluşan regresyon ROP'un erken evrelerindeki vakaların %90'ından fazlasında görülmektedir.

Buna karşın progresif hastalıkta, şant içerisindeki primitif hücreler proliferer olur ve internal limitan membranı delerek retina yüzeyine ve vitreus içerisine doğru büyürler. Araştırmacıların belirttiği gibi değişimin olmaması, hücrelerin proliferasyonu, dokulara ve boşluğa invazyonu, traksiyonel dekolmana öncülük eden membran proliferasyonu olayının da başlangıç basamağıdır.

ROP patogenezi histopatolojik materyaller inceleyerek tanımlanmıştır. Gelişen retinadaki hücresel komponenti tanımlamak için öncü ve artçı (vanguard-reguard) terimleri kullanılmıştır. Öncü veya ön komponent iğ şekilli hücreleri içermektedir. İlginç olarak immatür retinanın gelişimi

sırasında rol oynayan gliaların iğ hücreler olduğunu belirten araştırmacılar vardır. İğ hücrelerinin glianın bir formu olduğu söylenir. Artçılar ise primitif endotelial hücreleri içerirler. Retinanın maturasyonu kordlar içinde endotelial hücrelerin agregasyonu ile olmaktadır. Bunu takiben lümenleşme ve retinada primordial kapillerler gelişir. ROP'ta gelişecek olan neovaskülarizasyon artçı primitif hücrelerden kaynaklanır. Vaskülatür gelişiminin öne doğru ilerlemesi ve maturasyonu sonucu iğ hücrelerin ortadan kaybolduğu belirtilmiştir.

Garner ROP'un patolojisini incelerken önceki çalışmalardaki histopatolojik bulgularla uyumlu veriler elde etmiştir ve ROP'un evrelemedeki klinik tanımlamayı buna göre yapmıştır. Evre 1'de vasküler ve avasküler retina arasındaki demarkasyon hattının varlığını ilk kesin oftalmoskopik ROP bulgusu olarak bildirmiştir. Garner'a göre morfolojik olarak bu hat 2 rölatif zon içerir. Daha öndeki öncü zon diferansiye vasküler endotel progenitörlerinden gelişen iğ şekilli hücrelerin birikimlerinden oluşur. Primitif mezenkim hücreleri (iğ hücreler) normal fötal gelişimde de ortaya çıkarlar, burada sayıları artmıştır ve hiperplaziye uğramışlardır. Kalınlaşıp genişlediklerinde demarkasyon hattını görünür hale getirirler. Demarkasyon hattı fonksiyon göstermeyen kapillerlerdir. Ard zondaki endotelial hücreler ise sonraki neovaskülarizasyonun (vazoproliferasyonun) kaynağı olacaktır.

Evre 2'de (ridge formunda) ise demarkasyon hattı beyazdan pembeye döner. Yüksekliği ve genişliği artar. Retina yüzeyinden yükselen bu oluşum endotel hücrelerin proliferasyonu ile şekillenir. Bu evrede anjiyografide florosein sızıntısı demonstre edilmiştir.

Evre 3 ridge ile birlikte ekstraretinal proliferasyonu içerir. Damarlardaki neovasküler proliferasyon ridge'nin arka yüzü tarafında ve vitreusa uzanan şekildedir. Ekstraretinal vaskülarizasyona dahil olan bu damarlar histolojik olarak plakoid, polipoid ya da pedinküllü olabilir. Plakoid patern bunlardan en

yaygın olanıdır ve en önemlisidir. Çünkü daha sonra gelişebilecek olan retinal dekolmanla ilişkili tiptir. Bu ekstraretinal damarların, faktör 8'li preparatlar temelinde yapılan araştırmalarda vazofomatif mezenkimal (iğ) hücrelerden değil de proliferen endotel hücrelerden geliştiğı gösterilmiştir. Ayrıca evre 3'te belirgin sinkizis ve vitreus kondansasyonları gözlemlenmiştir. Vitreus kondansasyonun hyaluronik asit depolimerizasyonu ve kollajen yapısının kollapsı sonucu oluştuğı ileri sürülmüştür.

Son olarak Evre 4 ve 5'te ise subtotal ve total retina dekolmanı mevcuttur. Dekolman eksudatif, traksiyonel ya da kombine şekilde olabilir(14,22).

2.3. PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE İZLEM VE TEDAVİ

2.3.1. İzlem

ROP' ta izlemde kullanılan protokol American Academy of Pediatrics, The American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus ve The American Academy of Ophthalmology tarafından ortaklaşa beyan edilip rapor edilmiştir(23,24,25). Bu protokol uygun şekillerde modifiye edilebilmektedir.

Doğum ağırlığı 1500 gr. veya aşağısında olan ve gestasyonel yaşı 28 hafta veya daha az olan infantların izlenmeleri önerilmiştir. İlave olarak infantın ağırlığı 1500 gr.' ın üstünde olmasına karşın stabil olmayan klinik gidiş varsa ve yüksek riskli ise indirekt oftalmoskopik muayenesi önerilir. Gestasyonel yaşı 28 hafta veya altındaki infantların düzenli izlenmesinin önleyici olabileceğı rapor edilmiştir(26,27). Yapılan bir retrospektif çalışmada 707 infant incelenmiş ve evre 2 ROP' lu 74 hastanın 10' u, evre 3 ROP' lu 63 hastanın 5' i, evre 4 ROP' lu 4 hastanın 1' inin gestasyonel yaşının 28

haftanın üzerinde olduğu görülmüştür. İngiltere' de ise gestasyonel yaş sınırı 31 hafta ve altı olarak kabul edilmiştir(4,28).

Protokole göre muayene, kronolojik yaş olarak 4-6 hafta arasında veya postkonsepsiyonel yaş olarak 31-33 hafta arasında yapılmalıdır. İzleyen muayene de ilk muayene bulgularına göre belirlenmelidir. Örneğin zon 2' de retinal vaskülatür immatür, fakat hastalık yoksa zon 3' te vaskülarizasyon gelişene kadar 2-4 haftalık aralarla yapılmalıdır. İnfantta zon 1' de ROP varsa ROP bulguları gerileyene kadar haftada bir kontrol gerekir. İnfantta zon 1' de ROP olmadan immatür damarlar varsa zon 3' te normal vaskülarizasyon gelişene kadar veya başlangıç hastalık için risk ortadan kalkana kadar 1-2 haftada bir muayene yapılmalıdır.

Muayene genellikle yoğun bakım ünitelerinde monitöre bağılı bebeğin yanında bir personelle yapılır. Muayene sonrası 1 saat kadar besleme yapılmamalıdır. Bulantı, kusma, aspirasyon meydana gelebilir. % 2' lik homatropin hidrobromid ve % 2,5' luk fenilefrin hidroklorid 15 dk' da bir muayeneden bir saat önce damlatılır. Bu, yeterli dilatasyona olanak sağlar ve evre 3+ ROP' lu hastalarda iristeki vasküler dilatasyonun gerilemesine yardımcı olur. Proparacaine ya da tetracaine kullanılarak yapılan topikal anestezi sonrası kapak spekulumu takılarak önce ön segment muayanesi sonrasında da +20, 25, 28 veya +40 D lensler kullanılarak indirekt oftalmoskopik muayane yapılır.

Ön segment muayenesinde dilatasyonun derecesi not edilir. Zayıf dilatasyon iris vasküler dilatasyonunu gösterir ki bu da aktif ROP' a işaret eder. Bu durum, sıklıkla iris neovaskülarizasyonu ile karıştırılır. Muayene kayıtları dikkatli tutulmalıdır. Standardize formlar tercih edilmelidir. Zonlar, 30 derecelik alanlarda evreler, ve (+) hastalık varlığı veya yokluğu belirtilmelidir. Bulgularda gerileme meydana gelmişse bunlar da not edilmelidir. Bunlar sonraki muayeneler için çok önemlidir(4).

2.3.2. Tedavi

2.3.2.1. Endikasyon :

Akut ROP' un aktif evrelerinde kriyo ile yaptıkları başarılı tedavileri ilk kez Japon araştırmacılar yayımlamışlardır.(4,29,30). İsrail(31,32) ve Kanada' daki araştırmacılar ise daha sonra aynı tedavi ile elde ettikleri pozitif sonuçları bildirmişlerdir (33,34).

Başlangıçta bu tedavi şeklinin kabulü yavaş olmasına rağmen ABD' de bunun faydalı bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür(35,36,37). Yapılan çok merkezli çalışmaların sonuçları, 1988' den itibaren yayımlanmaya başlamıştır(4,38,39). CRYO-ROP çalışmasında 1251 gr'ın altındaki seçilmiş hastalar tedavi edilmiştir. Muayeneler 4-6 haftalıkken ve ROP eşik evreye ulaşmadıkça her 2 haftada bir yapılmıştır. Eşik öncesi evre; Zon 1, evre 0; Zon 2 , evre 2 ile birlikte plus hastalık ya da zon 2, evre 3' ü gösterir ki eşik hastalıktan daha az görülür. Muayeneler, eşik hastalığa ilerleme olursa en az haftalık yapılmalıdır. Eşik hastalık en az beş bitişik ya da sekiz kümülatif 30 derecelik sektörde (saat kadranı hesabı) zon 1 ya da 2' de evre 3 bulunması ve birlikte plus hastalık varlığına verilen isimdir. Eşik hastalıkta körlük riski %50 olarak tahmin edilmektedir. Bir eşik hastalık tesbit edildiğinde tedavi ya da gözlem tercih edilir. Kriyoterapi uygulanırsa tedavi sonrası evre 4' e progresyon riski minimaldir. CRYO-ROP çalışması simetrik eşik hastalığı olan hastaların gözlerinden en az birine kriyoterapi yapılmasını tavsiye eder. Fakat cerrah klinik kararını kendi vermelidir.

İndirekt oftalmoskop yardımıyla uygulanan portabl lazer fotokoagülasyonu önceleri argon, son yıllarda da diod lazer uygulamaları şeklinde ve gittikçe artan bir yaygınlıkta kullanılmaktadır(30,40-45). Özellikle de zon 1 ve zon 2 hastalıklar için önemli kolaylıklar sağlamıştır. Çoğu zaman zon 1 hastalık tedavisinde kriyo probunun postreiora iletilmesi için konjonktival insizyon gerekirken, lazer tedavisi için böyle bir problem yoktur.

2.3.2.2. Teknik :

CRYO-ROP çalışmasında genel anestezi kullanılmamıştır. Bu çalışma grubunda hastalara lokal anestezi, subkonjonktival bölgeye % 0,5 veya % 1' lik lidokain şeklinde infiltrasyon anestezisi tercih edilmiştir. Kriyoterapide nadiren konjonktival insizyon gerekebilir. Globun yumuşaması sağlanır, bu da kriyoterapi probunun daha posteriora yer değiştirmesine izin verir. Birbirine yakın tek spotlar ridge bölgesinin önündeki avasküler retinaya uygulanır. Ridge' nin kendisine tedavi uygulanmaz, hemorajiye neden olabilir. Kriyoterapi sonrası ani bir beyazlık meydana gelir. Avasküler retina 360 derece tedavi edilir. Uygulama sayısı 35-50 arasında değişir. Çalışma grubunda şu anda laser tedavisi kullanılmaktadır. Bu işlem bir neonatolojist eşliğinde yoğun bakım ünitesinde yapılmaktadır.

Tedaviden 7 gün sonra tedavinin etkinliğini kontrol etmek için tekrar bir muayene yapılır. Eğer tedavi edilmeyen alanlar varsa ve persistan (+) hastalıkla birlikte tedavi edilmeyen alanlarda sıg retinal dekolman varsa, (bu durum hastalık aktivitesinin devam ettiğini gösterir) ayrıca tedavi edilmemiş alanların yakınında ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonda progresyon gözleniyorsa tekrar tedavi gerekir. Tekrar tedavi yapılacaksa aktivitesi devam eden, önceki tedavide yapılmayan alanlara sektöryel tedavi yapılır(4).

Laser fotokoagülasyonu genellikle sedasyon ile birlikte topikal anestezi altında uygulanır. Fentanil sitrat ideal ajandır. Bunların dozları neonatolojistler tarafından hesaplanır. Kriyoterapideki gibi pupillalar tedavi başlamadan bir saat önce her 15 dk' da bir % 2' lik homatropin hidrobromid ve % 2,5' luk fenilefrin hidroklorid yardımıyla dilate edilir. Kapaklara spekulum takılır. Asistan ve diğer personeller koruyucu kıyafetler giyerler. Skleral depresör gözün rotasyonu için gerekli olmaktadır. Periferik retinayı görme açısından bu önemlidir. Daha sonra laser anterior avasküler zon boyunca 360 derece

uygulanır. Bu tür bir tedavi için portabl diod laser üniteleri idealdir. Genellikle 200 mw ve 0,2 sn ile tedaviye başlanır. Özellikle tunica vasculosa lentis varlığında retinaya odaklanmak laser işlemi esnasında istenmeye dokuların hasarlanmasını önler. Güç 50 mw artırılarak retinada sönük spotlar meydana getirilip işlem tamamlanır. Laser uygulama miktarı vaskülarize retinanın sonlandığı esas lokalizasyona bağlıdır. Zon 1 hastalıkta genellikle 2000' in üzerinde şut atılır. Mid – zon 2 hastalıkta ortalama spot sayısı 950 civarındadır. Eğer gözlerin ikisinde de eşik hastalık varsa genellikle tek seansta iki göze de tedavi uygulanır. Tek gözün tedavisi için yaklaşık 20 dk. gereklidir. Bu metodla yapılan laser tedavisinden sonra katarakt gelişimi bildirilmiştir(4,46-51). Bununla birlikte insidans % 0,5' in altındadır.

2.3.2.3. Sonuçlar :

CRYO-ROP çalışmasının başlangıç sonuçları, 3 aylık bir izlem sonunda, istenmeyen sonuçlar (makulada retinal katlantılar, zon 1' i içeren retina dekolmanı ve retrolental doku veya kitle gibi...) yönünden oldukça başarılı oranlar vermiştir. Bu bulgular % 49,3' ten, tedavili gözlerde % 21,8' e inmiştir(24,39). Geç raporlarda da olumlu sonuçlar devam etmiştir. Bir yıl sonunda kontrol grubu ile kıyaslandığında tedavi edilen grupta, bu istenmeyen yapısal değişikliklerdeki azalma oranı % 45,8 olarak bulunmuştur(25,52). 3,5-5,5 yıllık izlemlerde de bu etki devam etmektedir(27,53,54). Yan etkileri olmasına rağmen kriyoterapi uygulanan gözlerdeki görme keskinliği sonuçları, tedavi olmayan gözlerle göre ileri dönemlerde de daima daha iyi bulunmuştur(4,54). CRYO-ROP çalışmasında kriyo tedavisinin ciddi oküler komplikasyonları bildirilmemiştir. Ancak % 9 oranında bradikardi ve aritmi gözlenmiştir(4). Bir başka araştırmada; Tedavi sonrası 1-4 yıl arası dönemde 3 olguda retina dekolmanı gelişmiş ve iki olguda skleral çökertme operasyonu ile başarılı olunmuştur(55).

Kriyoterapi uygulanan gözlerde görme alanı kaybının % 10' dan daha az olduğu ileri sürülmüştür(56).

Tedavinin prognozunu olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biri de hastalığın bazı yazarlarca bahsedilen progresif fulminan formudur(35,57).

Zon 1 hastalıkta CRYO-ROP çalışmasında tedavi sonuçları kötü iken laser tedavisinde %80-90 başarı oranı bildirilmiştir(4,32,58-61). 19 infantın yer aldığı bir çalışmada rastgele seçilen, eşik hastalığına erişinceye kadar acil laser ya da gözlem yapılan hastalarda istenmeyen anatomik sonuç oranı erken tedavi edilen hastalarda % 16 iken kontrol grubunda %18 olarak bulunmuştur(26,61).

Eşik hastalıkta laser tedavisi sonrası vizüel sonuçlar kriyoterapiye göre daha iyidir(13,62,63). Çeşitli araştırmalarda ortalama 5,8 yıllık bir takipte kryoterapi tedavisi alan hastalara göre laser tedavisi yapılan hastalarda 20/50 veya daha iyi görme keskinliği oranı 6,91 kat fazla bulunmuştur(64,62). Ayrıca laser tedavisi uygulanan infantlarda daha düşük dereceli bir miyopik refraktif kusur görülmektedir(64,62,63,65-67).

Sistemik risk faktörleri açısından laser tedavisi kryoterapiye göre daha avantajlıdır. Kriyoterapi sonrası sıklıkla periorbital ve orbital ödem görülmektedir. Lazer tedavisi ise infantta daha az stres yaratır.

2.4. PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE RETİNA DEKOLMANI

ROP' ta retina dekolmanı eksudatif komponent olsun veya olmasın tipik olarak traksiyoneldir. Progresif fibröz proliferasyon sonucu ortaya çıkar. Traksiyonel güç çevreseldir. Retina, ağzı sıkıca büzülmüş bir keseyi andırır biçimde traksiyona uğrar. İlave olarak fibrovasküler proliferasyon subretinal sıvı birikimine yol açar. Regmatojen retina dekolmanı ise nadir izlenir.

Evre 3 ROP' lu bir infantta ridge' in önünden retina dekolmanına progresyon gelişebilir. Bu durumda evre 4A meydana gelir. Nonvaskülarize retinadaki bu dekolmandan dolayı avasküler zona ilerleyen retinal damarlar görülemeyebilir.

ROP' ta retina dekolmanının tedavisi tartışmalıdır(68,69). Bunula birlikte evre 4A, 4B ve evre 5' te bazı vakalarda skleral çökertme kullanılabilir(37,70-75). Bir çalışmada evre 4B ve evre 5 ROP' lu 22 gözün 13' ünde başarı sağlandığı (% 59) rapor edilmiştir(72). Cerrahi teknik olarak: Retinadaki avasküler zona kryoterapi, subretinal sıvı drenajı ve silikon band ile sörklaj yapılmıştır. Anatomik olarak yatışmayla sonuçlanan hastaların 18 ay veya daha fazla süren takiplerinde 10 hastanın 4' ünde (%40) 20/400 ya da daha iyi görme keskinliği elde edilmiştir. ROP' ta skleral çökertme sonrası anatomik başarı maküler yatışma (vasküler arkadlar ve retinada tam yapışma mevcut olmalıdır) olarak tanımlanmıştır. Başarı oranları çeşitlidir. Geniş serilerde (4,39,70-74) % 54 -% 75 arasında oranlar verilmiştir. Evre 4 A' dan evre 5' e anatomik başarı oranının düştüğü gösterilmiştir (Evre 4A % 70, evre 4B %67, evre 5 % 40)(74). Skleral çökertme cerrahisi sonrası retinal yatışma başarısı olan çocuklarda postoperatif 3-6 ay sonra gözün büyümesi ve buna bağlı olarak bandın zorlaması ve sıkıştırması gibi sorunlar gözönüne alınmalıdır. Total retina dekolmanının şiddetli formlarında tek başına skleral çökertme yeterli olmayabilir. Bu tür vakalarda şiddetli fibröz proliferasyonun önlenmesi ile birlikte çökertme ve subretinal sıvı drenajı yapılmalıdır. Yine bu tür vakalarda açık ya da kapalı vitrektomi de kullanılmaktadır. Bunların herbirinin avantaj ve dezavantajları vardır. Open-sky vitrektomide esas avantaj girişin kolay, antreior retina ve epiretinal membran izlenmesinin daha iyi olmasıdır. Burada kornea trepanla açılır. Dezavantajı ise intraoküler basıncın kontrolsüz olması ve posterior manüplasyonun zor olmasıdır. Kapalı vitrektominin avantajları ise intraoküler basıncın devamlılığı, minimal doku

diseksiyonu ve arka kutbun iyi gözlenmesidir. Dezavantajları da retina periferinin iyi izlenememesi ve cerrahi manüplasyonunun zor olmasıdır(4).

Schepens (76) ve Hirose (4,54) evre 5' li hastalarda subtotal open-sky vitrektomi uygulamışlar. Open-sky vitrektominin ana avantajı dekolle retina mevcudiyetine neden olan kuvvetli adezyonlara sebep olan daha periferdeki membranların çıkarılabilmesine daha fazla olanak vermesidir. Cerrahide önce korneal buton kaldırılıp doku kültürüne konur. Daha sonra kryo probuyla lens intrakapsüler ekstraksiyonla alınır. Silier cisimlerin posteriorundan başlayan retina yüzeyinden membranlar diseke edilmeye başlanır. Retinayı düzleştirmek için hyaluronik asit enjekte edilir ve korneal buton yerine dikilir. Membranlar genellikle tek parça olarak çıkarılır. Open-sky tekniğinin kullanıldığı bir seride yatışma oranı opere edilen 23 gözde % 34,7 olarak bulunmuştur(77). Başka bir çalışmada evre 5 ROP' ta open-sky tekniğin kullanıldığı ve yatışma gözlenen 50 infantın 55 gözündeki sonuçlar rapor edilmiştir. Bu sonuçlara göre: 55 gözün 32' sinde sabit duran objeyi ayırdedebilirken, 18 gözde hareket farkedilmiş ve 5 gözde ışık persepsiyonu olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar hastalara yararlı olursa da görme keskinliğinin düşük kaldığını göstermektedir(78).

Çeşitli araştırmacılar evre 5 ROP' ta kapalı vitrektomi yöntemini savunurlar(4,79-81). Charles 1977-1999 yılları arasında bu teknikle ileri evre 4B ve çoğunlukla evre 5 (%95' i evre 5) 1237 hastayı opere etmiştir. Bu olgulara önce lensektomi yapmış, arkasından pasta şekilli kesilerle hyaloid membran segmentlerini çıkartmıştır. Membranlar retina yüzeyinden yaprak şeklinde ayrılmış ve ora serrata yakınında periferde kesiler yapılarak ön traksiyon lupları kaldırılmıştır. Evre 5 ROP' ta anestezi riskini azaltmak için bilateral cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi her bir göz için bir saatten azdır. Bu teknik kullanıldığında yatışma oranı %35 olarak bildirilmiştir. Az da olsa görme (sadece yüzü tanıyabilme) yatışması olan hastaların %15' inde

izlenmiş(4). Bu teknik kullanılacaksa insizyon vizüel aksa paralel olmalı ve lensin hasar görmemesi için enstrümanların hareketlerine dikkat edilmelidir.

Bununla birlikte raporlarda anatomik başarı oranları ümit verici olsa da vizüel sonuçlar hayal kırıklığı yaratmaktadır (79,80,82-86). Bu sonuçlar prematüre infantlarda retinal dekolmanın önlenmesinin önemini vurgulamaktadır(4,84).

Laser tedavisinin vitrektomi ihtiyacını azalttığına görülmüş ümit vericidir. Bu infantlarda zayıf görme keskinliklerinin sebepleri spekülatif kalmıştır. Bazı infantlarda prematürelğe ait intraventriküler hemoraji gibi komplikasyonların sonucu olarak serebral disfonksiyon gelişmektedir(72). Bu olgularda makula gelişimi immatür kalmakta ve dekolmanın fotoreseptörler ve göz gelişimi üzerine daha da olumsuz etkileri olmaktadır. Ayrıca ambliyopi de az görme nedenleri arasında göz önünde bulundurulmalıdır.

2.5. GEÇ KOMPLİKASYONLAR

Prematüre retinopatisinde retinada birçok geç komplikasyon tanımlanmıştır(4,87-91). Bunlar: Retinal pigmentasyon, retinal çekintiler, retinal katlantılar, retinal holler, retina dekolmanı, lattice benzeri dejenerasyonlardır. Geç retinal dekolman tipik olarak 15' li yaşlarda meydana gelir ve progresif vitreoretinal traksiyon ve bunu izleyen retinal hol formasyonundan kaynaklanır. Retinal holler genellikle temporale lokalizedir(Bir seride % 87)(90).

Hastaların çoğunda belirgin miyopi olmasına karşın (8 D ve üzeri), miyopi aksiyal değildir. (4).

Sekonder aç kapanması bir başka geç komplikasyondur. Hafif vakalarda laser iridotomi ile tedavi yapılır. Şiddetli vakalarda genellikle retrolental fibrovasküler proliferasyondan kaynaklanan ciddi sık bir ön kamara açısı

mevcuttur. Bu ilk defa Blodi tarafından rapor edilmiştir(4). Tüm medikal (topikal kortikosteroid) (91) ve lensektomi gibi cerrahi tedaviler başarılı sonuçlar vermiştir(92). Stabil regrese ROP' lu yetişkinlerde açığı kapanması glokomunun geliştiği 3 vakalı bir rapor sunulmuştur. Tüm vakalar periferel iridektomi ya da iridotomiye cevap vermişlerdir. Bu konuda YAG laser iridotominin de etkinliği kanıtlanmıştır(93).

Nadir de olsa bazı hastalarda yıllar sonra sebebi açıklanamayan görme kayıpları gelişebilmektedir. İki monoküler hastada yıllar içinde dereceli olarak görme azalması rapor edilmiştir. Bu hastalardan birinin görmesi yüksek miyopik tashihle 20/30 gibi iyi bir görme derecesinde kalmıştır. Başlangıç muayenesinde ise arka polde retina pigment epitel değişiklikleri, maküler heterotopi olduğu izlenmiştir. Fakat damar çekilmeleri belirgin değildir. Hasta 14 yıl izlendikten sonra, 4 yıl doğal seyrine bırakılmıştır. Görmede kademeli bir düşme izlenmiştir. Son görme 20/400' dür. Görme alanında daralma vardır. FFA, yıllar içinde ilerleyen ve belirgin artış gösteren retina pigment epitel alterasyonları göstermiştir(94). Bir başka araştırmacı bu makalenin karar kısmına muhtemelen retinadaki tanjansiyel traksiyondan kaynaklanan kistoid maküler ödemli 2 vakayı da ilave etmiştir(95).

Birçok yetişkin ROP' lu hastada katarakt gelişimi gözlenmiştir. Katarakt genellikle nükleerdir(2,96).

Saşılık full term infantlarla karşılaştırıldığında daha sıktır, fakat bunun santral sinir sistemi etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir(2).

2.6. AYIRICI TANI

Prematüre retinopatisinde ayırıcı tanıdaki farklılıklar hastalığın evresine bağlıdır. Erken evrelerde periferel retinal vasküler değişikliklere ve retinal

çekintilere neden olan hastalıklar gözden geçirilmeli, ilerleyen evrelerde beyaz pupiller ışık refleksi yapan nedenler gözönünde bulundurulmalıdır.

Klinik hikaye sıklıkla teşhiste önemlidir. ROP' lu bir infant tipik olarak prematüre ve düşük doğum ağırlıklıdır, ve değişken oksijene maruz kalma hikayesi vardır. Kalıtsal özellik yoktur. Ayırıcı tanıda aşağıdaki hastalıklar gözönüne alınmalıdır :

Familyal Eksudatif Vitreoretinopati : Genellikle otozomal dominanttır ve vakaların % 80' inde asemptomatik olan bir periferal retina hastalığıdır. Ayırıcı tanıda Norrie's hastalığını da içeren X' e bağlı geçiş gösteren bir formu da olabilir. Norrie's hastalığı Norrie hastalığı protein geninde (NDA) mutasyon sonucu konfüzyon ve ateşle giden bir hastalıktır. Burada perfüze ve nonperfüze retina arasındaki bağlantıda fibriler patern gösteren damar anastomozları, düzleşmeleri periferal nonneovaskülarizasyonla beraber görülür. Ayrıca retinada çekinti görülebilir. Regresyon ROP' ta olduğu gibi familyal eksudatif vitreoretinopatide tipik değildir. Periferal retina avasküler kalır, fakat daha ciddi değişikliklerin progresyonu sonucu traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom meydana gelebilir(97). Familyal eksudatif vitreoretinopatili hastalar normalde zamanında doğumlu, hikayelerinde respiratuar zorluk ve ilave oksijen maruziyeti olmayan hastalardır. İleri yaşta bir çocukta ya da yetişkinde familyal eksudatif vitreoretinopatiden şüphelenilirse muayene edilen asemptomatik aile bireylerinde de periferal fundus lezyonları görülebilir.

İnkontinensiya Pigmenti (Bloch-Sulzberger sendromu) : Dişi infantlarda ROP' u taklit edebilen X' e bağlı dominant geçişli bir sendromdur. Bu hastalık erkek infantlarda ölümcüldür. İlk ay içinde infantta dilate, tortuöz retinal damarlar ile birlikte periferal retinal nonperfüzyon görülür. Vaskülarize ve

avaskülerize retina bağlantı bölgesinde hemoraji bulunabilir. Diğer oküler anormallikler şaşılık, katarakt, miyopi, nistagmus, mavi sklera korneal opasiteler olabilmektedir. Veziküler cilt lezyonları daha sonra depigmente sahalara dönüşebilir. Santral sinir sistemi bozuklukları içinde krizler, spastik paraliziler, mental retardasyon ve kortikal körlük yer alır(4).

X' e bağlı retinoskizisli hastalarda hayatın ilk yılı içinde retinada çekinti meydana gelebilir. Çekinti, vitreus hemorajisi ile ilişkili olabilir. Muayene ve elektroretinografi teşhiste yardımcıdır. Aile hikayesi sıklıkla pozitifdir(4).

Evre 5' te ayırıcı tanıda ise beyaz pupiller ışık reflexinin(lökokori) ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bunlar konjenital katarakt, fetal vasküler kalıntılar, retinoblastom, oküler toksokariyazis, ara üveit, Coat's hastalığı, ilerleyici X' e bağlı retinoskizis ve vitreus hemorajisidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 1996 – Şubat 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesi başta olmak üzere; çeşitli hastanelerden kliniğimize gönderilen 406 prematüre bebeğin prematüre retinopatisi açısından takipleri yapıldı.

Prematüre bebeklere muayeneye başlamadan yaklaşık bir saat önce dilüsyonla elde edilmiş % 2,5' luk fenilefrin ve % 0,05' lik siklopentolat karışımı 10' ar dakika arayla üçer defa damlatılarak pupillaları genişletildi. Muayeneye geçmeden önce proparakain % 0,5(Alcaine) damlatılarak topikal anestezi sağlandı. Göz kapaklarına spekulum yerleştirildi. İlk önce ışık kaynağı yardımıyla ön segment muayenesi yapıldı. Daha sonra binoküler indirekt oftalmoskop ve 20 diyoptrilik lens kullanılarak, indentasyon ve deviasyon sağlamak üzere de yüksük yardımıyla arka kutup ve tüm periferik retina tarandı. Evreleme, uluslararası prematüre retinopatisi sınıflamasına uygun şekilde yapıldı.

Prematüre bebeklerin ilk muayeneleri bebekler 4 haftalıkken yapıldı. İlk muayene sırasında prematüre retinopatisi saptanmayan ancak retina vaskülarizasyonu tamamlanmamış bebekler 2 hafta ara ile; evre 1 ya da evre 2 prematüre retinopatisi saptanan bebekler ise 1' er hafta veya durumun ciddiyetine göre (evre 3, eşik hastalık) daha kısa aralıklarla vaskülarizasyon tamamlanıncaya kadar ya da eşik hastalık riski atlatılınca kadar takip edildiler.

Takipler sırasında prematüre bebekteki eşik hastalığın tedavi gereksinimi olduğuna karar verildiğinde en kısa zamanda (aynı gün veya bir gün sonrasında) gerekli anestezi konsültasyonu yapıldıktan sonra genel anestezi altında kryoterapi uygulandı. Postoperatif tedavi olarak topikal antibiyotik,

sikloplejik ve steroidli pomad tedavileri yapıldı. Tedavi sonrası bebekler vaskülarizasyon durumuna göre postop ilk günlerde günlük, daha sonra ara açılarak kontrollere tabi tutuldu.

Muayene edilen bebeklerde herhangi bir sorunla karşılaşılmadığı takdirde de 4 haftalıkken başlanılan muayeneye üçüncü aya kadar iki haftada bir olacak şekilde, 6. ayda ve 1. yılda birer kez daha olmak üzere devam edildi.

Çalışmamızda prematüre infantlarla ilgili aşağıda sıralanan veriler ROP gelişiminde risk faktörü oluşturabilmeleri açısından araştırıldı:

1. Cinsiyet ,
2. Gestasyonel yaş: Prematüre retinopatisi sıklığının yaşla ilişkisini belirleyebilmek amacıyla bebekler, gestasyonel yaşı 28 hafta ve altında doğanlar, 29-32 hafta arası doğanlar, 33 hafta ve üzerinde doğanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı.
3. Doğum ağırlığı: Yine sıklığın doğum ağırlığı ile ilişkisinin belirlenmesi açısından prematüre bebekler doğum ağırlığı da 999 gr ve altında doğanlar, 1000-1499 gr. arası doğanlar ve 1500 gr. ve üzeri doğanlar olmak üzere üç grupta incelendi.
4. Kask –Kuvöz-Nazal CPAP(Continued positive airway pressure) ile Oksijen Tedavisi: Bu şekildeki oksijen tedavisi de tedavi almayanlar, 20 günden daha az alanlar ve 20 gün ve üzeri alanlar olmak üzere üç grupta araştırıldı.
5. CPAP-Mekanik Ventilasyonla Oksijen Tedavisi: Oksijen tedavisinin bu şekli de yine hiç tedavi almayanlar, 7 günden daha az alanlar ve 7 gün ve üzerinde bu tedaviyi alanlar olmak üzere üç gruba ayrılarak incelendi.
6. Sürfaktan tedavisi ,
7. İmmunglobulin tedavisi ,

8. Kan ve Kan Ürünleri tedavisi: Bu başlık altında prematüre infantın eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu veya taze donmuş plazma tedavileri birlikte değerlendirildi.
9. Kan Medikasyonu tedavisi: Burada ise prematüre bebeğin aldığı eritropoietin ve G-CSF (granülosit stimüle edici faktör) tedavileri birarada değerlendirildi.
10. Fe (demir) tedavisi ,
11. K vitamini tedavisi ,
12. Çoklu Gebelik mevcudiyeti ,
13. Annede düşük mevcudiyeti ,
14. Annede ölü doğum mevcudiyeti ,
15. Annede sistemik hastalık ,
16. Çocukta sistemik hastalık.

Bu verilerin istatistik olarak değerlendirilmesinde Fischer ki-kare testi, Pearson ki-kare testi ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Kliniğimizde takip edilen bebeklerin 190'ı (%46,8) kız, 216'sı (%53,2) erkekti ve doğum ağırlıkları 652-2700 gr arasında, gestasyonel yaşları da 25-35 hf arasında değişmekteydi. (Tablo 4.1.)

	Cinsiyet	
	sayı	yüzde
Kız	190	46,8
Erkek	216	53,2
Toplam	406	100

Tablo 4.1. Prematüre bebeklerin cinsiyet dağılımları

Takip edilen 406 bebeğin 50' sinde prematüre retinopatisinin çeşitli evrelerinin geliştiği görüldü. (Tablo 4.2. , 4.3.)

	Hastalık	
	sayı	yüzde
ROP (-)	356	87,7
ROP(+)	50	12,3
Toplam	406	100

Tablo 4.2. ROP mevcudiyetine göre olguların dağılımı

Evre	Bebek Sayısı	Yüzde
Evre 0 +	15	30
Evre 1	13	26
Evre 2	10	20
Evre 3	8	16
Evre 4	2	4
Evre 5	2	4

Tablo 4.3. ROP' lu olguların evrelere göre dağılımı

Prematüre bebeklerde retinopati gelişimini araştırdığımız verilere göre inceleyecek olursak :

Cinsiyet – ROP gelişimi : (Tablo 4.4.)

			cinsiyet		Toplam
			kız	erkek	
Hastalık	ROP(-)	sayı	169	187	356
		yüzde	47,4	52,6	100
	ROP(+)	sayı	21	29	50
		yüzde	42	58	100
Toplam		sayı	190	216	406
		yüzde	46,8	53,2	100

Ki-kare = 0,52 p = 0,546

Yapılan istatistiki değerlendirmede ROP gelişimiyle cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığı izlendi. Dolayısıyla cinsiyetin retinopati gelişiminde bir risk faktörü olamayacağı kanısına varıldı.

Gestasyonel Yaş – ROP gelişimi : (Tablo 4.5.)

			gestasyonel yaş(hf)			Toplam
			28hf ve altı	29-32hf	33hf ve üstü	
Hastalık	ROP (-)	sayı	84	168	104	356
		yüzde	23,7	47,1	29,2	100
	ROP (+)	sayı	23	25	2	50
		yüzde	46	50	4	100
Toplam		sayı	107	193	106	406
		yüzde	26,4	47,5	26,1	100

Ki-kare = 19,098 P<0,05

Bu tabloda gestasyonel yaşı artmasıyla retinopati gelişiminin anlamlı derecede azaldığı görülmektedir. ROP (+) hastalarda 32 hafta ve altında doğan hasta oranının % 96' dır. Tüm bebekler ele alındığında 28 hf ve altında doğan

bebeklerde ROP görülme oranı %21,4 iken, 29-32 hf arasında doğan bebeklerde %13, 33 hf ve üzeri doğan bebeklerde %1,9' dur.

Doğum Ağırlığı – ROP gelişimi : (Tablo 4.6.)

			doğum ağırlığı(gr)			Toplam
			999 ve altı	1000-1499	1500 ve üstü	
Hastalık	ROP (-)	sayı	47	131	178	356
		yüzde	13,2	36,7	50	100
	ROP (+)	sayı	17	27	6	50
		yüzde	34	54	12	100
Toplam		sayı	64	158	184	406
		yüzde	15,8	38,9	45,3	100

Ki-kare = 29,33 p<0,05

Prematüre bebekleri doğum ağırlığına göre sınıflandırdığımızda 1000 gr' ın altındaki 64 bebekten 17'sinde (%26,5) ROP mevcut iken, 1000-1499 gr arası 158 bebekten 27'sinde (%17), 1500 gr' ın üzerindeki 184 bebekten sadece 6' sında (%3,2) ROP gelişmiştir. Dolayısıyla doğum ağırlığı arttıkça prematüre retinopatisinin anlamlı olarak azaldığı görülmektedir. ROP gelişen olguların da %88' i 1500 gr' ın altındadır.

CPAP _ Mekanik Ventilasyon – ROP gelişimi : (Tablo 4.7.)

			CPAP - MV tedavisi			Toplam
			almayan	6gün ve altı	7gün ve üstü	
Hastalık	ROP (-)	sayı	166	138	52	356
		yüzde	46,6	38,7	14,6	100
	ROP (+)	sayı	2	14	34	50
		yüzde	4	28	68	100
Toplam		sayı	168	152	86	406
		yüzde	41,4	37,4	21,2	100

Ki-kare = 79,61 p<0,05

Prematüre bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki mekanik ventilasyonlu oksijen tedavilerinin süresinin ROP gelişimiyle ilişkisi

incelendiğinde süre artışının retinopati gelişimi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür. ROP gelişen hastalardaki tedavi almayan, kısa dönem alan, uzun dönem alan hastaların oranlarının sırasıyla %4, %28, %68 olması da bunu desteklemektedir. Ayrıca hiç tedavi almayanlarda ROP gelişimi %1,2 iken, 6 güne kadar tedavi alanlarda %9 ve 7 günden fazla alanlarda %40' a çıkmaktadır.

Kask_Kuvöz_Nazal CPAP' le Oksijen Tedavisi – ROP gelişimi :
(Tablo 4.8.)

			Kask-Kuvöz Tedavisi			Toplam
			almayan	19gün ve altı	20 gün ve üstü	
Hastalık	ROP (-)	sayı	30	269	57	356
	"	yüzde	8,4	75,5	16	100
	ROP (+)	sayı	1	23	26	50
		yüzde	2	46	52	100
Toplam		sayı	31	292	83	406
		yüzde	7,6	71,9	20,4	100

Ki-kare = 35,47 P<0,05

Prematüre infantlarda mekanik ventilasyonun kullanılmadığı kask, kuvöz içi veya nazal CPAP yardımıyla verilen oksijen tedavi süresinin artışıyla da ROP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ROP gelişen olgularda hiç oksijen tedavisi almayanların oranı %2 iken 20 güne kadar tedavi alanlarda %46 ve 20 günden fazla tedavi alanlarda da %52 olarak belirlenmiştir. Bunun yanında hiç tedavi almayan grupta ROP gelişimi %3,2, 20 güne kadar tedavi alan grupta %8,2, 20 günden fazla tedavi alan grupta ise %31 olarak bulunmuştur.

Sürfaktan Tedavisi – ROP gelişimi : (Tablo 4.9.)

			Sürfaktan		Toplam
			almayan	alan	
Hastalık	ROP (-)	sayı	283	73	356
		yüzde	79,4	20,6	100
	ROP (+)	sayı	24	26	50
		yüzde	48	52	100
Toplam		sayı	307	99	406
		yüzde	75,6	24,4	100

Ki-kare = 23,58 $p < 0,05$

Respiratuar distres sendromlu (RDS) prematürelere uygulanan sürfaktan tedavisinin de prematüre retinopatisi gelişiminde etkenlerden biri olabileceği düşünülmüştür. Gerçekten de retinopati gelişen hastalardan %52’ si bu tedaviyi almışken, retinopati gelişmeyen hastalardan bu tedaviyi sadece %20,6’ sı almıştır. Tedavi almayan olgularda ROP gelişim oranı %8 iken, tedavi alanlarda bu oran %26’ ya ulaşmaktadır.

İmmunglobulin Tedavisi – ROP gelişimi : (Tablo 4.10.)

			İmmunglobulin		Toplam
			almayan	alan	
Hastalık	ROP (-)	sayı	302	54	356
		yüzde	84,8	15,2	100
	ROP (+)	sayı	26	24	50
		yüzde	52	48	100
Toplam		sayı	328	78	406
		yüzde	80,8	19,2	100

Ki-kare = 30,44 $p < 0,05$

Prematüre infantlarda sepsis, menenjit gibi enfeksiyon hastalıklarında immüniteyi artırma amacıyla uygulanan immunglobulin tedavisinin prematüre retinopatisi gelişimindeki rolü araştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu tedavinin uygulanma oranı retinopati gelişen

hastalarda %48 iken, gelişmeyenlerde %15,2' dir. İmmunglobulin tedavisi almayan olgularda ROP gelişimi %8 iken, immunglobulin tedavisi alan olgularda bu oran %30'a çıkmaktadır.

Kan ve Kan Ürünleri (Eritrosit, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma) Tedavisi – ROP gelişimi : (Tablo 4.11.)

			Kan ve Kan ürünleri		Toplam
			almayan	alan	
Hastalık	ROP (-)	sayı	199	157	356
		yüzde	55,8	44,1	100
	ROP (+)	sayı	7	43	50
		yüzde	14	86	100
Toplam		sayı	206	200	406
		yüzde	50,7	49,3	100

Ki-kare = 30,79 p<0,05

Prematüre bebeklerdeki kan ve kan ürünleri transfüzyonunun retinopati gelişimine etkisi incelendiğinde retinopati gelişen hastaların %86' sının bu tedaviyi aldıkları görüldü. Retinopati gelişmeyen bebeklerle kıyaslanarak yapılan istatistiksel analizde de anlamlı bir fark saptandı. Bundan dolayı kan ve kan ürünleri transfüzyonun veya transfüzyona gerek duyulan olgulardaki aneminin prematüre retinopatisi gelişiminde etken faktörlerden biri olabileceği görüldü. Bu tedaviyi almayan olgularda ROP gelişimi %3,4 iken, tedavi alan olgularda bu oran %21,5' a çıkmaktadır.

Kan Medikasyonu (Eritropoetin, G-CSF) – ROP gelişimi :
(Tablo 4.12.)

			Kan medikasyonu		Toplam
			almayan	alan	
Hastalık	ROP (-)	sayı	206	150	356
		yüzde	57,8	42,2	100
	ROP (+)	sayı	13	37	50
		yüzde	26	74	100
Toplam		sayı	219	187	406
		yüzde	53,9	46,1	100

$$\text{Ki-kare} = 17,91 \quad p < 0,05$$

Prematüre bebeklerde uygulanan kan transfüzyonlarının yanısıra tek başına veya kan transfüzyonları ile birlikte glikoprotein yapıda bir hormon olan eritropoetin ve G-CSF gibi kök hücre uyarıcılarının medikasyonunun da prematürelerde retinopati gelişimine etkisini incelediğimizde yine istatistiki olarak anlamlı sonuçlara ulaştık. ROP (+) hastalarda bu tedavinin uygulanma oranı %74 iken, ROP (-) hastalarda %42' dir. Kan medikasyonu tedavisi almayan olgular arasında ROP gelişimi %5,9 iken, alan olgularda bu oran %19,7' ye ulaşmaktadır.

Demir (Fe) Tedavisi – ROP gelişimi : (Tablo 4.13.)

			Fe Tedavisi		Toplam
			almayan	alan	
Hastalık	ROP (-)	sayı	151	205	356
		yüzde	42,4	57,6	100
	ROP (+)	sayı	8	42	50
		yüzde	16	84	100
Toplam		sayı	159	247	406
		yüzde	39,2	60,8	100

$$\text{Ki-kare} = 12,84 \quad p < 0,05$$

Prematüre bebeklerde erken dönemde uygulanan demir tedavisinin prematüre retinopatisine etkisi retrospektif olarak araştırıldığında bu tedavinin

retinopati gelişimini olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. ROP gelişen olguların %84' ü bu tedaviyi alan gruptadır. Fakat istatistiksel olarak ki-kare değeri yüksek bulunmamıştır.

K Vitamini Tedavisi – ROP gelişimi : (Tablo 4.14.)

			K Vitamini		Toplam
			almayan	alan	
Hastalık	ROP (-)	sayı	90	266	356
		yüzde	25,2	74,8	100
	ROP (+)	sayı	7	43	50
		yüzde	14	86	100
Toplam		sayı	97	309	406
		yüzde	23,9	76,1	100

$$\text{Ki-kare} = 3,06 \quad p = 0,109$$

K vitamininin yenidoğan döneminde sıklıkla kullanılan bir tedavi olmasından dolayı prematüre bebeklerde retinopati gelişimine etkisini araştırdığımızda istatistiksel bir anlamlılık gözlemlenmemiştir. Retinopati gelişen ve gelişmeyen hastalarda bu tedavinin uygulanma oranları sırayla %74,8 ve %86 gibi oldukça yüksek olup toplamda ise bebeklerin %76,1'i K vitamini tedavisi almıştır.

Çoklu Gebelik – ROP gelişimi : (Tablo 4.15.)

			çoklu gebelik		Toplam
			olmayan	olan	
Hastalık	ROP (-)	sayı	247	109	356
		yüzde	69,4	30,6	100
	ROP (+)	sayı	28	22	50
		yüzde	56	44	100
Toplam		sayı	275	131	406
		yüzde	67,7	32,3	100

$$\text{Ki-kare} = 3,59 \quad p = 0,075 \quad (p < 0,05)$$

Çalışmamızın istatistik analizlerinde çoklu gebeliğin anlamlı değerlere yakın çıkmasına karşın prematüre retinopatisi gelişiminde etkili olmadığı görülmektedir.

Annede Düşük Mevcudiyeti – ROP gelişimi : (Tablo 4.16.)

			Düşük		Toplam
			olmayan	olan	
Hastalık	ROP (-)	sayı	297	59	356
		yüzde	83,4	16,6	100
	ROP (+)	sayı	37	13	50
		yüzde	74	26	100
Toplam		sayı	334	72	406
		yüzde	82,3	17,7	100

Ki-kare = 2,67 p = 0,114

Annenin daha önceki düşük hikayesinin prematürelere retinopati gelişiminde ististik olarak önemli faktörlerden biri olmadığı izlenmektedir. Bununla birlikte ROP (+) hastalarda %26 oranında düşük hikayesi vardır.

Annede Ölü Doğum Mevcudiyeti – ROP gelişimi : (Tablo 4.17.)

			Ölü doğum		Toplam
			olmayan	olan	
Hastalık	ROP (-)	sayı	328	28	356
		yüzde	92,1	7,9	100
	ROP (+)	sayı	43	7	50
		yüzde	86	14	100
Toplam		sayı	371	35	406
		yüzde	91,4	8,6	100

Ki-kare = 2,09 p = 0,174

Yine prematüre retinopatisi gelişiminde daha önceki ölü doğumların etkisi araştırıldığında anlamlı bir ilişki ile karşılaşılmamıştır.

Annede Sistemik Hastalık – ROP gelişimi :

Prematüre retinopatisi gelişiminde annede sistemik hastalıklar incelendiğinde ROP oluşmasına neden olabilecek istatistiksel açıdan anlamlı bir sistemik hastalık saptanmamıştır. Çünkü ROP (+) olan 50 bebeğin annelerinden 41' inde herhangi bir sistemik hastalık bulunmamıştır. ROP' lu bebeklerin annelerindeki sistemik hastalıkların dağılımı Tablo 4.18' de gösterilmektedir :

	hastalık mevcudiyeti	toplam	yüzde
yok	41	50	82
hipertansiyon	1	50	2
preeklampsi	7	50	14
HELLP send.	1	50	2

HELLP sendromu: Hemoliz+Yükselmiş karaciğer enzimleri+Düşük trombosit sayısı ile giden bir sendromdur. **(Tablo 4.18.)**

Tablodan da görüldüğü gibi ROP gelişen hastaların annelerinde sistemik hastalık olarak ön planda göze çarpan tablo preeklampsi olmaktadır.

Çocukta Sistemik Hastalık - ROP gelişimi :

Prematüre retinopatisi gelişiminde bebekteki sistemik hastalıkların etkisi incelendiğinde, bu bebeklerdeki sistemik hastalıkların sıklıkla çoklu sistemik patolojiler şeklinde olduğu görülmektedir. Bundan dolayı istatistiksel bir anlamlılık belirlenmemiştir. ROP gelişen 50 bebeğin sadece 15 ' inde tek sistemik hastalık mevcuttur. 6 bebekte ise herhangi bir sistemik hastalık yoktur. Tablo 4.19.' da bu sistemik hastalıkların dökümü izlenmektedir :

	hastalık mevcudiyeti	toplam	yüzde
yok	6	50	12
sepsis	32	50	64
RDS-BPD	13	50	26
KKH	5	50	10
HİE	3	50	6
NEC	1	50	2
inguinal herni	2	50	4
İKK-serebral ödem	5	50	10
hiperbilirübinemi	4	50	8

RDS:Respiratuar Distress Sendromu, BPD:Bronkopulmoner Displazi, KKH:Konjenital Kalp Hastalığı (Atriyal Septal Defekt, Ventriküler Septal Defekt, Patent Duktus Arteriosus), HİE:Hipoksik İskemik Ensefelopati, NEC:Nekrotizan Enterokolit, İKK:İntrakranyal Kanama. **(Tablo 4.19.)**

Tabloda sepsis ve pulmoner patolojilerin ROP gelişimi açısından daha önemli risk faktörleri olarak değerlendirilebileceği görülmektedir.

Aşağıdaki tabloda ise prematüre retinopatisi gelişiminde incelenen tüm bu etkenlerin korelasyonu ve bunların anlamlılığı toplu bir şekilde gösterilmektedir : (Tablo 4.20.)

KORELASYON TABLOSU

		hastalık	gestasyonel yaş	Doğum ağırlığı	CPAP-MV	kask-kuvöz	sütfaktan	lg	kan ve kan ürünleri	kan medikasyonu	demir	K vit.	çoklu gebelik	düşük	ölü doğum
hastalık	Pearson correlation	1	- 216(**)	- 267(**)	413(**)	271(**)	241(**)	274(**)	275(**)	210(**)	178(**)	087	094	081	072
	Sig (2 tailed)		000	000	000	000	000	000	000	000	000	080	058	103	149
gestasyonel yaş	Pearson correlation	- 216(**)	1	636(**)	- 406(**)	- 416(**)	- 299(**)	- 335(**)	- 439(**)	- 454(**)	- 344(**)	- 058	- 019	- 087	037
	Sig (2 tailed)	000		000	000	000	000	000	000	000	000	246	696	078	452
doğum ağırlığı	Pearson correlation	- 267(**)	636(**)	1	- 382(**)	- 492(**)	- 216(**)	- 389(**)	- 471(**)	- 494(**)	- 370(**)	- 106(*)	- 034	- 074	044
	Sig (2 tailed)	000	000		000	000	000	000	000	000	000	032	490	138	373
CPAP-MV	Pearson correlation	413(**)	- 406(**)	- 382(**)	1	448(**)	473(**)	358(**)	486(**)	412(**)	270(**)	086	031	013	001
	Sig (2 tailed)	000	000	000		000	000	000	000	000	000	083	537	794	987
kask-kuvöz	Pearson correlation	271(**)	- 416(**)	- 492(**)	448(**)	1	193(**)	255(**)	339(**)	366(**)	210(**)	151(**)	094	072	- 008
	Sig (2 tailed)	000	000	000	000		000	000	000	000	000	000	057	145	869
sütfaktan	Pearson correlation	241(**)	- 299(**)	- 216(**)	473(**)	193(**)	1	276(**)	347(**)	292(**)	150(**)	049	099(*)	052	- 052
	Sig (2 tailed)	000	000	000	000	000		000	000	000	002	323	047	299	298
lg	Pearson correlation	274(**)	- 335(**)	- 389(**)	358(**)	255(**)	276(**)	1	395(**)	327(**)	212(**)	083	091	052	- 016
	Sig (2 tailed)	000	000	000	000	000	000		000	000	000	096	086	297	746
kan ve kan ürünleri	Pearson correlation	275(**)	- 439(**)	- 471(**)	486(**)	339(**)	347(**)	395(**)	1	542(**)	316(**)	171(**)	- 006	123(*)	013
	Sig (2 tailed)	000	000	000	000	000	000	000		000	000	001	910	013	789
kan medikasyonu	Pearson correlation	210(**)	- 454(**)	- 494(**)	412(**)	366(**)	292(**)	327(**)	542(**)	1	468(**)	124(*)	018	063	- 037
	Sig (2 tailed)	000	000	000	000	000	000	000	000		000	013	724	208	453
demir	Pearson correlation	178(**)	- 344(**)	- 370(**)	270(**)	210(**)	150(**)	212(**)	316(**)	468(**)	1	036	057	095	- 077
	Sig (2 tailed)	000	000	000	000	000	002	000	000	000		474	250	056	120
K Vitamini	Pearson correlation	087	- 058	- 106(*)	086	151(**)	049	083	171(**)	124(*)	036	1	140(**)	064	- 054
	Sig (2 tailed)	080	246	032	083	002	323	096	001	013	474		005	201	275
çoklu gebelik	Pearson correlation	094	- 019	- 034	031	094	099(*)	091	- 006	018	057	140(**)	1	- 031	- 043
	Sig (2 tailed)	058	696	490	537	057	047	066	910	724	250	005		536	387
düşük	Pearson correlation	081	- 087	- 074	013	072	052	052	123(*)	063	095	064	- 031	1	041
	Sig (2 tailed)	103	078	138	794	145	299	297	013	208	056	201	536		408
ölü doğum	Pearson correlation	072	037	044	001	- 008	- 052	- 016	013	- 037	- 077	- 054	- 043	041	1
	Sig (2 tailed)	149	452	373	987	869	298	746	789	453	120	275	387	408	

Tablo 4.20. Korelasyon tablosu

Bu korelasyon tablosunda, incelenen tüm verilerin birbirleriyle olan ilişkileri ve bu ilişkilerin anlamlılıkları gösterilmektedir :

Negatif değerler (-) : Ters orantılı ilişkileri,

Pozitif değerler (+) : Doğru orantılı ilişkileri,

(**) değerler : Oldukça anlamlı ilişkileri,

(*) değerler : Anlamlı ilişkileri,

Sig.(2 tailed) değerleri : Bu korelasyonların istatistiksel anlamlılıklarını ifade etmektedir.

Tablodaki veriler incelendiğinde ;

ROP gelişimi gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak meydana gelmekte, bununla birlikte uzamış oksijen tedavisi, sürfaktan, immunglobulin, kan ve kan ürünleri, kan medikasyonu ve demir tedavileri ile doğru orantılı olarak ortaya çıkmaktadır.

Gestasyonel yaş doğum ağırlığı ile pozitif bir ilişki içerisindeyken, uzamış oksijen tedavisi, sürfaktan, immunglobulin, kan ve kan ürünleri, kan medikasyonu ve demir tedavileri verilme oranlarıyla negatif bir ilişki içerisinde. Bir başka ifadeyle gestasyonel yaş azaldıkça belirtilen tedavi şekillerinin uygulama oranı da artmaktadır.

Prematüre bebeklerdeki doğum ağırlığı azaldıkça oksijen tedavisi süresi artmaktadır, yine doğum ağırlığının azalması ile sürfaktan, immunglobulin, kan ve kan ürünleri, kan medikasyonu ve demir tedavilerinin daha fazla verildiği görülmektedir, dolayısıyla aralarında negatif bir ilişki vardır.

Oksijen tedavisi incelendiğinde de ; tedavi süresi uzun olgularda sürfaktan, immunglobulin, kan ve kan ürünleri, kan medikasyonu ve demir tedavilerinin daha fazla verildiği görülmektedir ve pozitif bir ilişki söz konusudur.

5. TARTIŞMA

Günümüzde prematüre retinopatisi ve risk faktörleri üzerine pek çok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalara halen devam edilmektedir. Bütün bu çalışmalara karşın hastalığın patogenezi ve hastalığa neden olan risk faktörleri tam olarak açığa kavuşturulamamıştır.

Prematüre retinopatisi ile ilgili yapılan çalışmalarda en önemli risk faktörlerinin küçük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı ve uzamış oksijen tedavisi olduğu tesbit edilmiştir (98,99,100). Bu üç öge dışında birçok risk faktörü de ileri sürülmüştür.

Prematüre retinopatisi insidansı ile ilgili çalışmalarda pek çok farklı sonuçla karşılaşmıştır. Genel olarak yapılan çalışmalarda ROP insidansı %11,2 ile %46 arasında değişen oranlarda rapor edilirken(100,101,102,103,104), 1500 gr altındaki bebekler üzerinde yapılan çalışmalarda bu oran %19,7 ile %51 arasında bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise genel ROP insidansı %12,3 olarak bulunmuştur. 1500 gr' ın altındaki bebekleri ele aldığımızda ise bu oran %19,8' e çıkmaktadır. İnsidans konusunda birbirinden oldukça farklı değerler elde edilmiştir. Bunun nedenleri; İncelenen prematüre bebek gruplarındaki doğum ağırlıklarının farklı olmasının yanısıra ve prematüre bebeklerin izlem ve tanı yöntemlerinin farklılıklarına da bağlı olabilir.

Cinsiyetin prematüre retinopatisi gelişiminde risk faktörleri arasında olup olmadığı incelendiğinde, yapılan bir çalışmada erkek infantlarda bu patolojinin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir(105). Bununla birlikte diğer çalışmalarda cinsiyet, ROP gelişiminde bir risk faktörü olarak saptanmamıştır.(99,101,102,103). Araştırmamızda ise retinopati gelişmeyen bebeklerin %52,6' sı erkek iken, retinopati gelişen bebeklerin %58' i erkektir.

Erkek cinsiyet ROP gelişen hastalarda baskın olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gestasyonel yaşa göre prematüre retinopatisi sıklığı incelendiğinde; Gestasyonel yaş azaldıkça prematüre retinopatisi sıklığının arttığı saptanmıştır. 32 hf ve üzerinde ROP gelişme oranları % 0-26 arasında belirlenirken(106,107,108,109), 28 hf ve altında bu oranlar % 16-40 arasında bildirilmektedir(101,109,108). Yapılan bir çalışmada 32-36 haftalık infantlardaki ROP oranı incelenmiş ve düşük gestasyonel yaş riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır(107). Çalışmamızda ise genel ROP insidansı %12,3 iken 28 hafta ve altı bebeklerde bu oran %21,4; 29-32 hf arasında %13 ve 33 hafta ve üzeri bebeklerde %1,9 olarak bulunmuştur. Gestasyonel yaş azaldıkça ROP sıklığının artması retina damarlanmasının yeterince tamamlanamaması ve dolayısıyla da iskeminin artması ile direk ilişkilidir ve beklenen bir sonuçtur.

Doğum ağırlığı prematüre retinopatisi gelişiminde diğer önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda 1000 gr' ın altında ROP gelişimi % 54-63,6 arasında değişmektedir(109,110). 750-1000 gr arası bebeklerin alındığı bir çalışmada ise %14 ROP gelişimi rapor edilmiştir(111). 1000-1500 gr arası bebeklerde %26,8, 1500 gr üstündeki bebeklerde %9,1 oranında ROP gelişimi rapor edilmiştir(110). Yaptığımız çalışmada 1000 gr' ın altındaki prematüre bebeklerde ROP insidansı %26,5, 1000-1500 gr arası bebeklerde %17, 1500 gr' ın üstü bebeklerde ise %3,2 olarak saptanmıştır. 1500 gr' ın altı bebekler gözönüne alınınca ise oran %19,8' dir. Görüldüğü gibi 1500 gr' ın üzerinde doğan bebeklerde ROP gelişim oranı belirgin olarak azalmaktadır. Sonuçlar bazı farklılıklar gösterse de genel olarak doğum ağırlığı arttıkça prematüre retinopatisi sıklığının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir ve bu durum çalışmamızda da kanıtlanmıştır.

Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri incelendiğinde verilen oksijen tedavisinin öneminin büyük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda prematüre bebeklerin %92,3' ünün (406 bebeğin 31' i) oksijen tedavisi aldığı görülmüştür. Üzerine oksijen tedavisinin mekanik ventilasyonla ve mekanik ventilasyonsuz verilme şekillerinin ve sürelerinin retinopati gelişimindeki etkileri incelenmiştir. Mekanik ventilasyonun 7 günden daha fazla uygulanmasının retinopati gelişiminde riski artırdığı tesbit edilmiştir(112). Oksijen tedavisinin retinopati sıklığından çok, şiddetini etkilediği savunulmuştur(113). Bir çalışmada hiç oksijen tedavisi almayıp da ROP gelişen 95 bebek bildirilmiştir(114). Çalışmamızda prematüre retinopatisi gelişen hastaları ele aldığımızda 7 gün ve üzerinde mekanik ventilasyonlu oksijen tedavisi alan hasta oranının %68 olduğunu görmekteyiz. Bu oran retinopati gelişmeyen bebeklerde ise %14,6' dır. Ayrıca oksijen tedavisi almayan olgularda ROP oranının %4 ve 6 gün ve altında alanlarda %28 oluşu da sürenin önemini ortaya koymaktadır. Mekanik ventilasyonun kullanılmadığı kaskla, küvöz içi ve nazal CPAP ile yapılan oksijen tedavisi uygulamalarında da sürenin uzaması ile retinopati riskinde artış olmaktadır. Birçok çalışma tarafında da bu hipotez desteklenmiştir. Çalışmamızda retinopati gelişmeyen bebeklerde 20 günden daha az oksijen tedavisi uygulanma oranı %75,5 iken 20 günün üzerindeki tedavi oranının %16 olduğu görülmektedir. Prematüre retinopatisi gelişen bebeklerde de 20 günün altında oksijen tedavisi %46 oranında uygulanmışken; 20 günün üzerinde bu oran %52' ye çıkmaktadır. Dolayısıyla retinopati gelişimi için oksijen tedavisi tek şart değildir. Çalışmamızda ise hiç oksijen tedavisi almayanlarda ROP sıklığı %3,2 iken 19 gün ve altında bu oran %8 ve 20 gün ve üzerinde %31' e çıkmaktadır. Bu da ROP gelişiminde oksijen tedavisi süresinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Prematüre retinopatisi risk faktörleri arasında etkisini incelediğimiz bir diğer etken sürfaktan tedavisidir. Sürfaktan tedavisi respiratuar distres sendromlu infantlara uygulanan bir tedavi şeklidir. Çeşitli çalışmalarda prematürelerde retinopati gelişimine etkisi konusunda farklı bilgilere ulaşılmıştır. Bir çalışmada prematüre retinopatisindeki risk faktörleri 402 bebek üzerinde incelenmiş ve 38 muhtemel risk faktörü değerlendirilmiştir. Buna göre sürfaktan tedavisi uygulanmasının retinopati gelişiminde bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir(112). Termote ve arkadaşları yaptıkları 2 ayrı çalışmada sürfaktan tedavisinin retinopati riski ve şiddeti üzerine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar elde etmişlerdir(115,116). Bazı araştırmalarda ise özellikle düşük doğum ağırlıklı prematürelerdeki profilaktik sürfaktan tedavisinin ROP insidansını değiştirmeyeceği gösterilmiştir(117,118). Bizim çalışmamızda ise verilen sürfaktan tedavisinin ROP gelişiminde anlamlı bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Retinopati gelişmeyen 356 bebeğin %20,6' sını sürfaktan tedavisi almışken, prematüre retinopatisi saptanan 50 bebeğin %52' sinde sürfaktan tedavisi uygulanmıştır. Ayrıca tedavi almayan olgularda ROP gelişimi %8 iken tedavi alanlarda %26' ya ulaşmaktadır. Ancak ROP sıklığındaki bu anlamlı artış; bu bebeklerde beraberinde bulunan RDS ile de ilgili olabilir.

Prematüre infantlarda immün direnci artırmak amacıyla verilen immunglobulin tedavisinin retinopati gelişiminde bir risk faktörü olup olamayacağı incelendiğinde çalışmamıza dahil olan prematüre bebeklerden retinopati gelişmeyenlerde bu tedavinin uygulanma oranı %15,2 iken retinopati gelişen bebeklerde ise %48 olduğu saptanmıştır. Ayrıca immunglobulin tedavisi almayan grupta ROP gelişimi %8 iken alan olgularda %30' lara çıkmaktadır. Bu da istatistiksel olarak immunglobulin tedavisinin prematüre retinopatisinde bir başka risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte immunglobulin tedavisinin enfektif hastalıklarda (sepsis gibi)

immunitiyi artırmak amacıyla daha sık kullanılmış olması nedeniyle bu tedavinin sürfaktan gibi dolaylı bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Literatürde İmmunglobulin tedavisinin ROP gelişimi üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Kan transfüzyonu prematüre anemisi nedeniyle prematüre infantlarda sıkça uygulanan bir tedavi şeklidir. Yapılan çeşitli çalışmalarla kan transfüzyonunun ROP gelişiminde etkili bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Kan ürünleri olarak trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüzyonu ön plandadır. Bununla birlikte birçok hastada kan ürünleri ve eritrosit süspansiyonu birlikte uygulanmıştır. Birçok araştırmacı çalışmalarında kan transfüzyonunun prematüre retinopatisi gelişiminde bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir(98,103,119,112,120). Bizim çalışmamızda ise retinopati gelişmeyen bebeklerin %44,1' ine kan transfüzyonu uygulanmışken, prematüre retinopatisi gelişen bebeklerde bu oran %86 olarak bulunmuştur. Ayrıca kan transfüzyonu yapılan olgularda ROP gelişimi %21,5 iken yapılmayanlarda bu oran %3,4' tür. Ancak burada esas risk faktörünün kan transfüzyonu yapılmasına neden olan ağır anemi tablosu olduğu kanısındayız. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu sonuçlar diğer çalışmalarla da uyumludur.

Prematüre bebeklere uygulanan kan medikasyonu tanımlaması içine eritropoietin ve granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) tedavileri girmekteyse de bu iki tedavinin birlikte uygulandığı durumlar da vardır. Ancak esas olarak rekombinant eritropoietin tedavisi akla gelmelidir. Yapılan bir çalışmada 36 prematüre bebek incelenmiş, kord kanlarında eritropoietin konsantrasyonları ölçülmüş ve aralarla ölçülen eritropoietin düzeylerine göre tedavi verilmiştir. Erken dönemde eritropoietin tedavisi başlanan prematüre bebeklerden %53' ünde ROP gelişmiş ve laser tedavisine tabi tutulmuşlardır. Geç dönemde tedavi başlanan grupta ise bu oran %37,5' ta kalmıştır(121). Bir diğer

çalışmada ise 230 bebek incelenmiş ve ilk gruptaki 115 bebeğe, hayatın 2-7. haftaları arası rekombine insan eritropoietini ile birlikte demir tedavisi verilmiştir. Kontrol grubundaki 115 bebeğe ise bu tedavi uygulanmamıştır. Prematüre retinopatisi, tedavi edilen grupta 50 bebekte, kontrol grubunda 25 bebekte gözlenmiştir(122). Prematüre anemisinde uzun yıllardan beri kullanılan eritropoietin ile birlikte demir tedavisi verilmesinin bir komplikasyonu olarak ROP gözönünde bulundurulmalıdır. Bizim çalışmamızda ise eritropoietin tedavisi almayanlarda retinopati gelişim oranı %5,9 iken, alanlarda %19,7 olarak bulunmuştur.

Demir tedavisinin prematüre retinopatisi ile olan ilişkisi araştırıldığında yine farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Bir çalışmada ROP insidansı ile 2,4,6. haftalardaki serum ferritin konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir(122). Kan transfüzyonu ve demir birikiminin (serum demir, transferrin ve ferritin düzeyleri ölçülmüş) prematüre retinopatisi ile olan ilişkisinin incelendiği bir çalışmada kan transfüzyonu ile ROP insidansı arasında belirgin bir ilişki saptanmışken serum demir yüksekliğinde böyle bir ilişkinin olmadığı görülmüştür(123). Bir başka çalışmada ise demir yüklenmesine bağlı oluşan serbest radikallerin prematürelerde retinopati gelişimine neden olduğunu açıklanmıştır(124). Çalışmamızda da prematüre retinopatisi saptanan bebeklerin %84' ünün demir tedavisi aldığı gözlenmiştir. ROP gelişmeyen bebeklerin ise %57,6' sına demir tedavisi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak fark yüksek bir anlamlılık taşımamaktadır. Yine demir tedavisi uygulanan grupta ROP görülme sıklığı %17 iken, tedavi almayan grupta %5 oranındadır. Bu, tedavi uygulanan grupta birlikte gözlenen anemiye de bağlı olabilir.

K vitamini prematüre infantlarda olduğu gibi prematüre olmayan infantlara da rutine yakın uygulanan bir tedavi şeklidir. Çalışmamızda prematüre infantlara uygulanan K vitamini tedavisinin ROP gelişimine etkisi

de incelenmiştir. Araştırılan 406 prematüre bebeğin 309' unun bu tedaviyi aldığı, 97' sinin almadığı görülmektedir. ROP gelişen bebeklerin %86' sının K vitamini tedavisini almış olduğu, ROP gelişmeyen bebeklerin ise %74,8' inin K vitamini tedavisini almış olduğu saptanmıştır. Yaptığımız istatistiksel analizde $p=0,109$ olduğu belirlenmiş ve K vitamini tedavisi almanın olumlu veya olumsuz yönde prematüre retinopatisi gelişmesine bir etkisi olmadığı kanısına varılmıştır. Literatürde K vitamini tedavisinin ROP gelişimine etkisi ile ilgili bir çalışma saptanmamıştır.

Prematüre retinopatisi gelişiminde annenin; çoklu gebelik, daha önceki düşük ve ölü doğum hikayesi gibi durumlarının risk faktörü olup olmadıkları konusu da araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada çoklu doğumların ROP açısından bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir(105). Buna karşın bir grup araştırmada da çoklu ve tekli gebelikler arasında ROP gelişimi yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır(100,125,126). Çalışmamızda ise ROP gelişmeyen bebeklerin annelerinde %30,6 oranında çoklu gebelik mevcut iken, ROP gelişen bebeklerin %44' ünün annelerinde çoklu gebelik olduğu görülmüştür. Ayrıca çoklu gebeliği olan annelerin bebeklerinde ROP gelişim oranı %16,7 iken, tekli gebeliklerde bu oran %1' dir. Ancak çoklu gebeliğin ROP gelişiminde istatistik olarak anlamlı bir risk faktörü olmadığı söylenebilir.

Annede önceki düşük hikayesinin prematüre retinopatisi açısından bir risk faktörü olup olmadığı araştırıldığında prematüre retinopatisi saptanmayan 356 bebeğin annelerinden 59' unda (%16,6' sında), retinopati saptanan 50 bebeğin ise 13' ünün (%26) annelerinde düşük hikayesi belirlenmiştir. Bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde düşük mevcudiyetinin ROP açısından bir risk teşkil etmeyeceği gözlenmiştir. Aynı durum annenin daha önceki ölü doğum hikayesi için de geçerlidir. ROP gelişmeyen bebeklerin %7,9' unun annelerinde, ROP saptadığımız bebeklerin ise %14' ünün

annelerinde ölü doğum hikayesi tesbit edilmiştir. Bu özelliğin de prematüre retinopatisi açısından bir risk teşkil etmeyeceği istatistiksel olarak gösterilmiştir. Literatürde annedeki düşük ve ölü doğum hikayelerinin ROP gelişimine etkisi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Annedeki sistemik hastalıkların prematüre bebekte retinopati gelişimine etkisi bir başka tartışmalı konudur. Maternal preeklampsi bu hususta en çok tartışılan klinik tablodur. Yine annedeki hipertansiyon ki preeklampside de hipertansiyon komponenti mevcuttur, bir diğer önemli hastalıktır. Bir çalışmada annedeki hamilelik öncesi esansiyel hipertansiyonun bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir(127). Preeklampside ise görüşler farklıdır. Risk faktörü olmadığını iddia eden araştırmalar(103,112) yanısıra, risk faktörü olduğunu öne sürenler de vardır(128). Çalışmamızda prematüre retinopatisi gelişen 50 bebeğin annelerinden 7' sinde preeklampsi, 1' inde ise hipertansiyon saptanmıştır. 41 bebeğin annesinde herhangi bir sistemik hastalığa rastlanmamıştır. Bu sonuçlarla maternal preeklampsi, incelediğimiz prematüre bebeklerde sistemik hastalık olarak ön planda olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak gösterilememiştir.

Prematüre infantlarda mevcut olan sistemik hastalıkların prematüre retinopatisine olan etkileri de üzerinde oldukça fazla çalışma yapılan konular arasındadır. Prematüre bebeklerdeki respiratuar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, apne, metabolik asidoz, sepsis, total parenteral beslenme, bronkopulmoner displazi, metil ksantin tedavisi, intralipit uygulamalar, patent duktus arteriozus, kronik akciğer hastalıkları, hiperbilirübinemi, hipokarbi, hiperkarbi, prostoglandin düzensizliği, pnömotoraks, perinatal azfiksi gibi pekçok risk faktörü prematüre retinopatisi gelişiminde suçlanmaktadır(120,127,129,130,103,114,131,128). Yine bir çalışmada birinci dakika apgar skorları ROP' ta ana risk faktörleri arasında gösterilmiştir(99).

Prematüre retinopatisi tanısı alan 50 bebeğin 6' sında herhangi bir sistemik hastalık bulunmazken, 15' inde tek bir sistemik hastalık tesbit edilmiştir. 29 bebekte ise birden fazla sistemik hastalık mevcuttur. Bu 29 bebekteki çoklu sistemik hastalıkların birçoğunun çeşitli çalışmalarda ROP açısından birer risk faktörü olduğu saptanmıştır. Tablo 4.19.' daki veriler incelendiğinde ROP gelişen 50 bebekten 32' sinde sepsis komponenti mevcuttur (%64). 13 bebekte respiratuar patolojiler (respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi) saptanmıştır (%26). Bunun dışında konjenital kalp hastalıklarını ve intrakranyal kanama 5' er vakada (%10-%10), hiperbilirübinemi 4 vakada (%8) tesbit edilmiştir. Ancak birbiri içinde yer alan bu hastalıklarla ilgili olarak ayrı ayrı istatistik risk analizleri yapmak mümkün olmamıştır.

Yukarıda saydığımız tüm sistemik patolojilerin çoğunun genel durumu bozuk olan bebeklerde birarada bulunması ya da değişik hastalıklar nedeni ile uygulanan tedavilerle ilişkili olması nedeniyle prematüre retinopatisi gelişiminde risk faktörlerinin saptanması oldukça zordur.

Bu zorluk çalışmamızda da kendini göstermiş ve prematüre retinopatisi tanısı alan 50 bebeğin 29' unda çoklu sistemik hastalıkla karşılaşmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı, uzamış oksijen tedavisi, sürfaktan tedavisi, immunglobulin tedavisi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, kan medikasyonu ve demir tedavisi verilmesinin ROP gelişiminde anlamlı risk faktörleri olduğu, K vitamini tedavisi, çoklu gebelik, annedeki düşük ve ölü doğum hikayesinin de risk faktörü olarak daha detaylı çalışmalarla irdelenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

6. ÖZET

Bu araştırmada prematüre bebeklerde retinopati gelişimi ile ilgili birçok risk faktörü incelenmiştir.

Cinsiyetin bir risk faktörü olabileceği bildirilmesine karşın, çalışmamızda böyle bir sonuç elde edilememiştir. Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ROP görülme oranı arasında ters bir orantı saptanmıştır. Uygulanan oksijen tedavisinin ve tedavi süresinin ROP insidansını artırdığı belirlenmiştir. Ancak tedavi yöntemleri arasında ROP açısından belirgin bir fark saptanmamıştır.

Prematüre bebeklerde uygulanan sürfaktan ile immunglobulin tedavisinin ROP gelişiminde risk faktörleri arasında sayılabileceği gösterilmiş ancak birlikte bulundukları respiratuar patolojiler ve sepsisin de önemli risk faktörleri olduğunun gözardı edilmemesi gerektiği belirlenmiştir. Birçok araştırmada gözlendiği gibi çalışmamızda da kan transfüzyonu ve eritropoietin tedavisinin ROP gelişiminde bir risk faktörü olabileceği sonucu ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda prematüre bebeklere uygulanan demir ve K vitamini tedavisinin ROP gelişimiyle ilişkisi incelendiğinde bu tedavilerin ROP gelişimini istatistik olarak önemli ölçüde etkilemediği vurgulanmıştır.

Annedeki düşük ve ölü doğum hikayelerinin prematüre retinopatisi gelişiminde risk faktörü olmadıkları görülmüştür. Çoklu gebelik ve ROP ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı değerlere yakın bir sonuç çıkmasına karşın çoklu gebeliğin ROP gelişimindeki risk faktörlerinden biri olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anne ve bebekteki sistemik hastalıklar ile ROP arasındaki ilişki incelendiğinde, annede preeklampsinin; çocukta ise sepsis, bronkopulmoner displazi, respiratuar distress sendromu ve intrakranyal kanamanın birer risk faktörü olabileceği gözlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Jack J. Kanski, Clinical Ophthalmology Butterworth-Heinemann London 2000: s:500
2. Terry T: Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. Am J Ophthalmol 1942 25:203
3. Mc Namara JA, Tasman W: Retinopathy of prematurity. Ophthalmology Clinics of North America 1990; 3:413-427.
4. J.Arch McNamara, Willam Tasman; Duane's Clinical Ophthalmology Tasman and Jaeger. Disease of the Retina Retinopathy of Prematurity Lippincott Williams&Wilkins 2002, Volume 3 Chapter 20.
5. Patz A: Mead Johnson award address: The role of oxygen in retrolental fibroplasia. Pediatrics, 1957. 19:504
6. Lanman J, Guy L, Dancis J: Retrolental fibroplasia and oxygen therapy JAMA, 1954. 155:223
7. Kinsey V: Retrolental fibroplasia: Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. Trans Assoc Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1955. 59:15
8. Phelps D: Vision loss due to retinopathy of prematurity. Lancet, 1981. i:606
9. Hack M, Fanaroff A: Outcomes of extremely low birth weight infants between 1982 and 1988 N Engl J Med, 1989 321:1642
10. Campbell P, Bull M, Ellis F: Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. Arch Ophthalmol, 1983 101:1686
11. Committee on Fetus and Newborn: Vitamin E and the prevention of retinopathy of prematurity. Pediatrics, 1985 76:315
12. Schaffer D, Quinn G, Johnson L: Sequelae of arrested mild retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol, 1984 102:373
13. Kingham J: Acute retrolental fibroplasia. Arch Ophthalmol, 1977. 95:39
14. Arnall Patz, Earl A. Palmer, Retina Volume 3. Stephen J. Ryan Medical Retina, The C.V.Mosby Company USA 1989 , S:509-515
15. Crose V, Evans P: Prevention of retrolental fibroplasia. Arch Ophthalmol, 1952 48:83

16. Ashton N, Ward B, Serpell G: Role of oxygen in genesis of retrolental fibroplasia: Preliminary report Br J Ophthalmol, 1953 49:225
17. Flynn J, Bancalari E, Bawol R et al: Retinopathy of prematurity: A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. Ophthalmology, 1987. 94:630
18. Reynolds J, Hardy R, Kennedy K et al: Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. N Engl J Med, 1998. 338:1572
19. Palmer E, Flynn J, Hardy R et al: Incidence and early course of retinopathy of prematurity. Ophthalmology, 1991 98:1628
20. Flower, RW: Perinatal retinal vascular physiology. In Silverman, WA and Flynn, JT eds: Retinopathy of prematurity, Boston, 1985, Blackwell Scientific, pp 97-120
21. Ashton N: Oxygen and the growth and development of retinal vessels: invivo and invitro studies, Am J Ophthalmol, 1966 62:412-435
22. Garner A: The pathology of retinopathy of prematurity. In Silverman, WA, and Flynn, JT eds: Retinopathy of prematurity. Boston, 1985, Blackwell Scientific pp 19-52
23. Cantolino S, Curran J, Van Caden I et al: Acute retrolental fibroplasia: Classification and objective evaluation of incidence, natural history and resolution by fundus photography and intravenous fluorescein angiography. Perspect Ophthalmol, 1978. 2:175
24. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity: A joint statement of the American academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology, 1997 104:888
25. Fierson W, Palmer E, Biglan A et al: Retinopathy of prematurity guidelines (letter). Ophthalmology, 1998. 105:941
26. Hindle NW: International classification of retrolental fibroplasia: A proposal. Can J Ophthalmol, 1982 17:107
27. Wright K, Anderson M, Walker E et al: Should fewer premature infants be screened for retinopathy of prematurity in the managed care era? Pediatrics, 1998. 102:31
28. Keith G: Retrolental fibroplasia: A new classification of the developing and cicatricial changes. Aust J Ophthalmol, 1979. 7:189
29. McCormick A: Retinopathy of prematurity. Curr Probl Pediatr, 1977. 7:1
30. Takagi I: Treatment of acute retrolental fibroplasia Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1978. 82:323

31. Patz A: Retrolental fibroplasia. *Surv Ophthalmol*, 1969. 14:1
32. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E et al: Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br J Ophthalmol*, 1980. 64
33. Schaffer D, Johnson L, Quinn G et al: A classification of retrolental fibroplasia to evaluate vitamin E therapy. *Ophthalmology*, 1979. 86:1749
34. Hindle N: Cryotherapy for retinopathy of prematurity to prevent retrolental fibroplasia. *Can J Ophthalmol*, 1982. 17:207
35. Uemura Y: Current status of retrolental fibroplasia: Report of the Joint committee for the study of RLF. *Jpn J Ophthalmol*, 1977. 21:366
36. Kingham J: Acute retrolental fibroplasia: Treatment by cryosurgery. *Arch Ophthalmol*, 1978. 96:2049
37. Reisner S, Amir J, Shohat M et al: Retinopathy of prematurity: Incidence and Treatment. *Arch Dis Child*, 1985. 60:698
38. Tasman W: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 1988. 106:463
39. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol*, 1988. 106:471
40. Mc Namara J, Tasman W, Brown G et al: Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 1991. 98:576
41. Mc Namara J, Tasman W, Vander J et al: Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol*, 1992. 110:1714
42. Iverson D, Trese M, Orgel I et al: Laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 1991. 108:1342
43. Landers M, Toth C, Semple H et al: Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 1992. 11:44
44. Goggin M, O'Keefe M: Diode laser for retinopathy of prematurity: Early outcome. *Br J Ophthalmol*, 1993. 77:559
45. Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli et al: Diode laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1995. 233:489
46. Drack A, Burke J, Pulido J: Lenticular opacities as a complication of argon laser photocoagulation in an infant with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1992. 113:583

47. Christiansen S, Bradford J: Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1995. 120:264
48. Pogrebniak A, Boiling J, Stewart M: Argon laser-induced cataract in an infant with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1994. 117:261
49. Campolattaro B, Luede T: Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1995. 119:175
50. Capone AJ, Drack A: Transient lens changes after diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1995. 118:533
51. Simons B, Wilson M, Hertle R et al: Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photocoagulation for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1998. 35:185
52. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: 1-year outcome. Structure and function. *Arch Ophthalmol*, 1990. 108:1408
53. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: 3-1/2 year outcome. Structure and function. *Arch Ophthalmol*, 1993. 111:339
54. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. *Arch Ophthalmol*, 1996. 114:417
55. Greven C, Tasman W: Rhegmatogenous retinal detachment following cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 1989. 107:1017
56. Nagata M, Yamagishi N, Ikeda S: Summarized results of the treatment of acute proliferative retinopathy of prematurity during the past 15 years at Tenri Hospital. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1982. 86:1236
57. Sasaki K, Yamashita Y, Maekawa I et al: Treatment of retinopathy of prematurity in active stages by cryocoagulation. *JPN J Ophthalmol*, 1976. 20:384
58. Noonan C, Clarke D: Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*, 1996. 80:278
59. Fleming I, Runge P, Charles S: Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1992. 114:589
60. Capone AJ, Diaz-Rohena R, Sternberg PJ et al: Diode laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1993. 116:444

61. Vander V, Handa J, McNamara J et al: Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: A controlled trial. *Ophthalmology*, 1997 104:1731
62. Connolly B, McNamara J, Sharma S et al: A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity *Ophthalmology*, 1998. 105:1628
63. White J, Repka M: Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3- year outcome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1997. 34:83
64. Mousel D: Cryotherapy for retinopathy of prematurity: A personal retrospective: *Ophthalmology*, 1985. 92:375
65. Laws F, Laws D, Clark D: Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: Refractive outcomes. A longitudinal study. *Br J Ophthalmol*, 1997. 81:12
66. Knight-Nanan D, O'Keefe M: Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser:3-year follow up. *Br J Ophthalmol*, 1996. 80:998
67. Algawi A, Goggin M, O'Keefe M: Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*, 1994. 78:612
68. Payne J, Patz A: Treatment of acute retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1972 76:1234
69. Tasman W: Retinal detachment in retinopathy of prematurity. In Silverman W, Flynn J: *Contemporary Issues In Fetal and Neonatal Medicine: Retinopathy of prematurity*, Boston: Blackwell Scientific Publications, 1985. p 232
70. McPherson A, Mintz-Hittner H, Lemos R: Retinal detachment in young premature infants with acute retrolental fibroplasia: Thirty-two new cases. *Ophthalmology*, 1982. 89:160
71. Topilow H, Ackerman A, Wang F: The treatment of advanced retinopathy of prematurity by cryotherapy and scleral buckling surgery. *Ophthalmology*, 1985. 92:379
72. Greven C, Tasman W: Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 1990. 97:817
73. Nooriliy S, Small K, de Juan E et al: Scleral buckling surgery for stage 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992, 99:263
74. Trese M: : Scleral buckling surgery for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 1994 101:23

75. Ricci B, Santo A, Ricci F et al: Scleral buckling surgery in stage 4B retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1996. 234: S38
76. Schepens C: Clinical and research aspects of subtotal open-sky vitrectomy. *Am J Ophthalmol*, 1981. 91:143
77. Tasman W, Borrone R, Bolling J: Open-sky vitrectomy for total retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 1987. 94:449
78. Hirose I, Katsumi O, Mehta M et al: Visio in stage 5 retinopathy of prematurity after retinal reattachment by open-sky vitrectomy. *Arch Ophthalmol*, 1993. 111:345
79. Choi W, YuY: Surgical management for stage 5 retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol*, 1994. 8:37
80. Mintz-Hittner H, O'Malley R, Kretzer F: Long term form idetification vision after early, closed, lensectomy-vitrectomy for stage 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 1997. 104:454
81. Trese M, Droste P: Long term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 1998. 105:992
82. Seaber J, Machemer R, Elliott D et al: Long-term visual results of children after initially successful vitrectomy for stage 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 1995. 102:199
83. Fuchino Y, Hayashi H, Kono I et al: Long-term follow up visual acuity in eyes with stage 5 retinopathy of prematurity after closed vitrectomy. *Am J Opophthalmol*, 1995. 120:308
84. Quinn G, Dobson V, Barr C et al: Visual acuity of eyes after vitrectomy For ROP: Follow-up 5 ½ years. *Ophthalmology*, 1996. 103:595
85. Knight-Nanan D, Algawi K, Bowell R et al: Advanced cicatricial retinopathy of prematurity: Outcome and complications. *Br J Ophthalmol*, 1996. 80:343
86. Choi W, YuY: Anatomical and visual results of vitreous surgery for advanced retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol*, 1998. 12:60
87. Faris B, Tolentino F, Freeman H et al: Retrolental fibroplasia in the cicatricial stage: Fundus and vitreous findings. *Arch Ophthalmol*, 1971. 1971:661
88. Nissenkorn I, Yassur Y, Mashkowski D et al: Miyopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*, 1983. 67:170
89. Tasman W: Late complications of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1979. 86:1724

90. Tasman W: Retinal detachment in retrolental fibroplasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1975. 195:129
91. Kushner B, Sondheimer S: Medical management of glaucoma associated with cicatricial retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1982. 94:313
92. Pollard Z: Lensectomy for secondary angle-closure glaucoma in advanced cicatricial retrolental fibroplasia. *Ophthalmology*, 1984. 91:395
93. Smith J, Shivitz I: Angle-closure glaucoma in adults with cicatricial retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 1984. 102:371
94. Tasman W, Brown C: Progressive visual loss in adults with retinopathy of prematurity. *Am Ophthalmol Soc*, 1988. 86:367
95. Irvine A: Progressive visual loss in adults with retinopathy of prematurity. *Am Ophthalmol Soc*, 1988. 86:375
96. Krolicki TJ, Tasman W: Cataract extraction in adults with retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 1995. 113(2):173-7
97. Benson W: Familial exudative vitreoretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1995;93:473.
98. Kopylov U, Sirota L, Linder N: Retinopathy of prematurity—risk factors. *Harefuah* 2002, 141:1066
99. Ortyl E, Lauterbach R, Starzycka M: Retinopathy of prematurity: risk factors analysis. *Przegl Lek* 2002 Suppl 1:91-4
100. Brown BA, Thach AB, Song JC, Marx JL, Kwun RC, Frambach DA: Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. *Int Ophthalmol*, 1998. 22(5):279-83
101. Özcan A, Soylu M, Demircan N, Satar, Narlı N: Prematüre retinopatisi gelişiminde risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *T Oft. Gaz.*, 1997. 27:290-294
102. Sluncheva B, Vakilova L, Emilova Z, Doicheva E, Topov A: Retinopathy of prematurity—frequency and risk factors. *Akush Ginekolog*, 2002. 42:10-4
103. Altunbaş HH, Kır N, Ovalı T, Dağoğlu : Prematüre retinopatisi: Klinik Seyir ve Risk Faktörleri. *T Oft. Gaz.*, 2002. 32:286
104. Zıylan Ş, Ulaşan S, Çamurlu SE, Özkozacı T, Karatekin G: Prematüre retinopatisi Risk Faktörleri: Oksijen, Gestasyonel Yaş, Doğum Ağırlığı. *Medical Network Oft*, 2000. 7:3
105. Nodgard H, Andreassen H, Hansen H, Sorensen HT: Risk factors associated with ROP in northern Jutland, Denmark 1990-1993. *Acta Ophthalmol Scand*, 1996. 74:306-10

106. Clark DI, O'Brien C, Weindling AM, Saeed M: Initial Experience of screening for retinopathy of prematurity *Arc Dis Child*, 1992. 67:1233-1236
107. Gleissner MW, Spantzel I, Bucker-Nott HJ, Jorch G: Risk factors of retinopathy of prematurity in infants 32 to 36 weeks gestational age. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2003;207:24-8.
108. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J: Natural history of retinopathy of prematurity: A prospective study *Eye* 1992; 6:233-242
109. Maly E: Frequency and natural history of retinopathy of prematurity (ROP). A prospective study in a Swedish city 1986-1990. *Acta Ophthalmol*, 1993. Suppl 210:52-5
110. Bozkurt N, Anveriazar M, Öüt MS, Kazokoğlu H, Bavbek I, Özek E: Premature retinopatisi risk faktörleri ve takip sonuçları. *T Oft Gaz*, 1999. 19:149
111. Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE et al: Increased survival of low birthweight infants impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 1989 84:442-5
112. Seiberth V, Linderkamp O: Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*, 2000. 241:131-135
113. Flynn JT, Bancalari E, Bawal R et al: Retinopathy of prematurity: a randomized prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmol*, 1987. 94:630-637
114. Lucey JF, Dangman BA: reexamination of the role oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*, 1984. 73:82-96
115. Termote JU, Schalijs-Delfos NE, Wittebol-Post D, Brouwers HA, Hoogervorst BR, Cats BP: Surfactant replacement therapy: a new risk factor in developing retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr*, 1994. 153:113-6
116. Termote J, Schalijs-Delfos NE, Cats BP, Wittebol-Post D, Hoogervorst BR, Brouwers HA: Less severe retinopathy of prematurity induced by surfactant replacement therapy. *Acta paediatr*, 1996. 85:1491-1496
117. Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG: Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 1993. 111:618-620
118. Rankin SJ, Tubman TR, Halliday HL, Johnston SS: Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants. *Br J Ophthalmol*, 1992. 76:202-204
119. Olas Valles JL, Corretger Ruhi FJ, Salvat Serra M, Frau Rotge E, Galiana Ferré C, Fiol Jaume M: Risk factors in retinopathy of prematurity. *An Esp Pediatr*, 1997. 47:172-6

120. Bassiouny MR: Risk factors associated with retinopathy of prematurity: a study from Oman *J Trop Pediatr*, 1996. 42:258-8
121. Rudzinska IM, Kornacka MK, Pawluch R: Treatment with human recombinant erythropoietin and frequency of retinopathy of prematurity, *Przegl Lek* 2002;59 suppl 1:83-85
122. Romagnoli C et al: Do recombinant human erythropoietin and iron supplementation increase the risk of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*, 2000. 159:633
123. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF: Blood transfusion Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*, 1997. 156:465-470
124. Inder IE, Clemett RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA: High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr*, 1997. 131:541-544
125. Blumenfeld LC, Siatkowski RM, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT: Retinopathy of prematurity in multiple-gestation pregnancies. *Am J Ophthalmol* , 1998. 125:197-203
126. Friling R, Rosen SD, Monos T, Karplus M, Yassur Y: Retinopathy of prematurity in multiple-gestation, very low birth weight infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1997. 34:96-100
127. Holmstrom G, Thomassen P, Broberger U: Maternal risk factors for retinopathy of prematurity—a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1996. 75:628-635
128. Hamer ME, Mullen PW, Ferguson JE et al: Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1986. 102:1-6
129. Chye JK, Lim CT, Leong HL, Wong PK: : Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Ann Acad Med Singapore*, 1999. 18:193-8
130. Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MM: Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 27:268-271, 1990. 27:268-271
131. Shohet M, Reisner SH, Krikler R et al: Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics*, 1983. 72:159-163

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**