



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM SERVİSİNDE PREMATÜRE
RETİNOPATİSİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Rufat GÜVEN

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2016



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM SERVİSİNDE PREMATÜRE
RETİNOPATİSİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Rufat GÜVEN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. İlhan TAN

DİYARBAKIR – 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan Haspolat başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ali Taş, Prof. Dr. Celal Devecioğlu, Prof. Dr. Mehmet Fuat Gürkan, Prof. Dr. Aydın Ece, Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Gökhan Baysoy, Prof. Dr. Ahmet Yaramış, Doç. Dr. Ayfer Gözü Pirinçcioğlu, Doç. Dr. Meki bilici, Doç. Dr. Mustafa Taşkesen, Doç. Dr. İlyas Yolbaş, Doç. Dr. Selvi Kelekçi, Doç. Dr. Müsemma Karabel, Doç. Dr. Velat Şen, Doç. Dr. Alper Akın, Doç. Dr. Fikri Demir, Yrd. Doç. Dr. Ünal Uluca, Yrd. Doç. Dr. Ali Güneş, Yard. Doç. Dr. Duran Karabel, Yrd. Doç. Dr. Fesih Aktar, Yrd. Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Yrd. Doç. Dr. Servet Yel, Uzm. Dr. Sevgi Yavuz, Uzm. Dr. Ruken Yıldırım, Uzm. Dr. Veysiye Hülya Üzel, Uzm. Dr. Edip Unal ve Uzm. Dr. Hasan Balık'a şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez hocam Yard. Doç. Dr. İlhan TAN'a en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında benden desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen, aileme ve arkadaşlarıma sonsuz desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Dört yıl boyunca mesai ve nöbetlerde pek çok şeyi paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca kliniğimizin hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Dr. Rufat GÜVEN

Diyarbakır-2016

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2013 ve 2014 yıllarında yatırılarak izlenen prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişimi, tedavi gerektiren hastalığa ilerleme sıklığı ve prematüre retinopatisi gelişiminin risk faktörleri ile ilişkisini araştırmayı ve yapılmış diğer çalışmalar ile karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: 2013 ve 2014 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde prematüre retinopatisi nedeniyle takip ve tedavisi yapılan ve Göz Hastalıkları Anabilim dalı tarafından prematüre retinopatisi açısından evrelemesi yapılan 116 hasta dâhil edildi.

Bulgular: Bu çalışmada Ocak 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen ve prematüre retinopatisi ön tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından prematüre retinopatisi açısından değerlendirilen 116 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bunların 70'i kız, 46'sı erkekti. Olguların %47,4'ünde herhangi bir evre prematüre retinopatisi geliştiği tespit edildi. Prematüre retinopatisi gelişen olguların %31,9'u evre 1, %6,9'u evre 2, %7,8'i evre 3 ve %0,9 evre 4 olduğu saptandı. Olgularda doğum ağırlığı, gestasyon haftası, hastanede yatış süresi, oksijen alım süresi, mekanik ventilatöre bağlı kalma süresi, continued positive airway pressure'a bağlı kalma süresi, antibiyoterapi alım süresi, sepsis, respiratuar distres sendromu, sürfaktan tedavisi, bronkopulmoner displazi ve kan transfüzyonunun prematüre retinopatisi gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Cinsiyet, çoğul gebelik, doğum şekli, annede DM, preeklamsi, annede enfeksiyon varlığı ve annenin sigara alışkanlığı, patent duktus arteriozus, patent duktus arteriozus kapatma tedavisi, apne, apne tedavisi, hiperbilirubinemi, nekrotizan enterokolit, pulmoner hemoraji, konvülziyon ise prematüre retinopatisi gelişiminde istatistiksel olarak anlamlılık belirlenemedi.

Tartışma ve Sonuç: Son yıllardaki yenilikler sonucunda, riskli prematürelerin sağkalım oranlarının artması ile kalıcı körlüğe neden olan prematüre retinopatisi sıklığında artış olmuştur. Bu nedenle prematüre retinopatisi risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekir. Çalışmamızda risk faktörü olarak düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon haftası, uzun süreli oksijen tedavisi, uzun süre mekanik ventilatör ihtiyacı, uzun süre continued positive airway pressure ihtiyacı, uzun süreli hood ile oksijen alımı, respiratuar distres sendromu, sürfaktan tedavisi, bronkopulmoner displazi, kan transfüzyonu, sepsis ve uzun süreli antibiyoterapi risk faktörü olarak saptandı. Prematüre bebeklerde risk faktörlerinin iyi bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması ve retina muayenelerinin zamanında yapılması prematüre retinopatisi gelişimine bağlı istenmeyen sonuçları önleyecektir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, prematüre retinopatisi, risk faktörleri.

SUMMARY

Introduction and Goal: Within this survey, it has been aimed to research the links between the development of retinopathy of prematurity, the evolution frequency of the disease which needs a treatment and the risk factors of retinopathy of prematurity on premature infants observed during 2013 and 2014 at the Neonatal Intensive Care Unit of Dicle University Department of Pediatrics, and to compare it with other existent surveys.

Materials and Methodology: 116 patients, monitored and treated for reason of retinopathy of prematurity at the Neonatal Intensive Care Unit of Dicle University Faculty of Medicine Department of Pediatrics in 2013 and 2014 and staged in terms of retinopathy of prematurity by the Department of Ophthalmology, have been considered.

Symptoms: In this survey have been analyzed retrospectively the records of 116 cases which were monitored and threatened at the Neonatal Intensive Care Unit of Dicle University Faculty of Medicine Department of Pediatrics and which, with a prediagnosis of retinopathy of prematurity, were evaluated in terms of retinopathy of prematurity by the Department of Ophthalmology of Dicle University Faculty of Medicine between January 2013 and December 2014. Among them 70 females and 46 males. It has been determined that 47.4% of the cases developed a retinopathy of prematurity at any stage. Among the cases which developed retinopathy of prematurity 31.9% of them were at phase 1, 6.9% at phase 2, 7.8% at phase 3 and 0.9% at phase 4. It has been stated that the weight at the birth, gestation weeks, duration of hospital stay, duration of oxygen intake, time of connection to a mechanical ventilator, time of connection to continued positive airway pressure, period of antibiotics treatment, sepsis, respiratory distress syndrome, surfactant therapy, bronchopulmonary dysplasia and blood transfusion are statistically meaningful in the cases for the development of retinopathy of prematurity. It couldn't been stated that gender, multiple pregnancy, delivery method, DM of the mother, preeclampsia, presence of infection in the mother and mother's smoking habits, patent ductus arteriosus, treatment of patent ductus arteriosus closure, apnea, treatment of apnea, hyperbilirubinemia, necrotizing

enterocolitis, pulmonary hemorrhage, convulsion are statistically meaningful in the development of retinopathy of prematurity.

Discussion and Conclusion: As a result of innovations in recent years, frequency of retinopathy of prematurity, which causes permanent blindness, has been on the rise with the increase of survival rates of premature neonates risky. Therefore, risk factors for retinopathy of prematurity must be very well known. In our survey, low birthweight, low gestational week, long-term oxygen therapy, long-term need of mechanical ventilator, long-term need of continued positive airway pressure, long-term oxygen uptake with a hood, respiratory distress syndrome, surfactant therapy, bronchopulmonary dysplasia, blood transfusion, sepsis and long-term antibiotics treatment have been considered as risk factors. To well know the risk factors in premature infants, to take the necessary precautions and to make retinal examination at time will prevent against unintended consequences of the development of the retinopathy of prematurity.

Key Words: Neonates, retinopathy of prematurity, risk factors.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
RESİMLER DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR	X
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Prematüre Yenidoğan.....	3
2.1.1 Prematürite	3
2.1.2 Prematüre Doğum Nedenleri.....	8
2.1.3 Prematüre Bebeklerin Fizyolojik Özellikleri	9
2.1.4 Prematüritede Patogenez	10
2.1.5 Prematüre Bebeklerin Genel Sorunları	11
2.2 Prematüre Retinopatisi	20
2.2.1 Retinal Vasküler Gelişim ve Patogenez	22
2.2.2 Prematüre Retinopatisinin Sınıflaması.....	26
2.2.3 Prematüre Retinopatisi Risk Faktörleri.....	32
2.2.4 Tedavi	36
3 GEREÇ VE YÖNTEM	38
4 BULGULAR	40
5 TARTIŞMA.....	54
6 SONUÇLAR	61
7 KAYNAKLAR.....	63

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Yeni Ballard Skorlaması- Fiziksel Olgunluk.....	6
Tablo 2: Yeni Ballard Skorlaması- Nöromusküler Olgunluk.	7
Tablo 3: Toplam puana göre gebelik haftasının belirlenmesi.....	7
Tablo 4. Prematür Bebeklerin Genel Sorunları.....	11
Tablo 5. BPD tanı kriterleri.....	14
Tablo 6. BPD'nin klinik evrelendirmesi	15
Tablo 7: NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri).....	19
Tablo 8: Prematüre Retinopatisinin Sınıflaması	26
Tablo 9: Olguların doğum ağırlığına göre dağılımı	40
Tablo 10: Olguların gestasyon haftasına göre dağılımı	40
Tablo 11: PR (-) ve PR (+) olan olguların dağılımı	41
Tablo 12: PR pozitif vakaların evrelere göre dağılımı.....	41
Tablo 13: PR (+) olguların enjeksiyon tedavisine göre dağılımı	42
Tablo 14: Hastanemizde doğan olguların RDS derecesine göre dağılımı.....	42
Tablo 15: Sürfaktan tedavisi uygulanan olguların dağılımı	42
Tablo 16: Uygulanan sürfaktan dozlarının dağılımı	43
Tablo 17: Hastanemizde doğan olguların BPD gelişimine göre dağılımı.....	43
Tablo 18: Hastanemizde doğan olguların PDA gelişimine göre dağılımı	43
Tablo 19: PDA gelişen olguların tedavilerine göre dağılımı	43
Tablo 20: Olguların anne verilerinin dağılımı	44
Tablo 21: Olguların doğum şekline göre dağılımı	44
Tablo 22: Olguların çoğul gebelik açısından dağılımı.....	44
Tablo 23: Hastanemizde doğan olguların sepsis gelişimine göre dağılımı.....	45
Tablo 24: Hastanemizde doğan olguların kan transfüzyonuna göre dağılımı.....	45
Tablo 25: Hastanemizde doğan olguların apne gelişimine göre dağılımı.....	45
Tablo 26: Hastanemizde doğan olguların apnede kullanılan tedaviye göre değerlendirilmesi.....	46
Tablo 27: Hastanemizde doğan olguların ek hastalık verilerinin değerlendirilmesi..	46
Tablo 28: Hastanemizde doğan olguların demografik ve tedavi verileri.....	47
Tablo 29: Hastanemizde doğan PR gelişen ve gelişmeyen olguların demografik ve tedavi verilerinin değerlendirilmesi	48

Tablo 30: Hastanemizde doğan olguların evre düzeylerine göre demografik ve tedavi verilerinin değerlendirilmesi	49
Tablo 31: Olguların cinsiyet açısından değerlendirilmesi	50
Tablo 32: Olguların doğum ağırlıklarına göre değerlendirilmesi	50
Tablo 33: Olguların gestasyon haftalarına göre değerlendirilmesi	51
Tablo 34: Hastanemizde doğan olguların RDS gelişimi açısından değerlendirilmesi	51
Tablo 35: Hastanemizde doğan olguların sürfaktan verilmelerine göre değerlendirilmesi.....	52
Tablo 36: Hastanemizde doğan olguların sepsis gelişimi açısından değerlendirilmesi	52
Tablo 37: Hastanemizde doğan olguların kan transfüzyonu yapılması açısından değerlendirilmesi.....	52
Tablo 38: Hastanemizde doğan olguların BPD gelişimi açısından değerlendirilmesi	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İntrauterin büyüme geriliğinin etyolojiye göre sınıflandırılması.....	5
Şekil 2: Prematüre Retinopatisi.....	20
Şekil 3: Prematüre retinopatisi yerleşim alanları (Zon1-3).....	27
Şekil 4: PR pozitif vakaların evrelere göre dağılımı (%).....	41

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Demarkasyon Hattı	28
Resim 2: Evre 2 (Kalkık Kenar veya Ridge)	28
Resim 3: Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon)	29
Resim 4: Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı)	30
Resim 5: Evre 5 (Total Retina Dekolmanı)	30
Resim 6: Artı Hastalık	31
Resim 7: Artı Öncesi Hastalık (Pre-Plus)	31
Resim 8: Agresif Posterior PR	32



KISALTMALAR

AGA: Appropriate for Gestational Age

BPD: Bronkopulmoner displazi

C/S: Cesarean Section

DA: Doğum Ağırlığı

DDA: Düşük Doğum Ağırlığı

FiO₂: Fraction of inspired oxygen

GH: Gestasyon Haftası

İKK: İntrakranial Kanama

İVK: İntraventriküler Kanama

IUGR: Intrauterin Growth Retardation

KAH: Kronik Akciğer Hastalığı

LGA: Large for Gestational Age

MV: Mekanik Ventilator

PR: Prematüre Retinopatisi

NEK: Nekrotizan Enterokolit

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development

NSD: Normal Spontan Doğum

PaCO₂: Partial Pressure of Carbondioxide

PDA: Patent Duktus Arteriosus

PO₂: Pressure of Oxygen

PVK: Periventriküler Kanama

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

ROP: Retinopathy of Prematurity

SGA: Small for Gestational Age

USG: Ultrasonografi

CPAP: Continued Positive Airway Pressure

PR: Prematüre Retinopatisi



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre retinopatisi (PR), çocukluk çağı körlük nedenlerinin başında gelmektedir. Özellikle, prematüre infantların, gelişimini tamamlamamış retina damarlarından kaynaklanan fibrovasküler proliferasyon sonucu retina dekolmanı ve körlüğe kadar gidebilen bir hastalıktır (1). Hastalık ilk kez 1940'lı yıllarda prematüre bebeklerde oksijen tedavisi sonrası, lens arkasında fibroblastik bir kitle olarak tespit edilmiş ve bu bulgular retrolental fibroplazi olarak tanımlanmıştır (2). İlerleyen yıllarda bu Tablonun neovaskülerizasyon ve buna ikincil komplikasyonlar ile kendisini gösteren bir vasküler retinopati olduğu ortaya konmuştur. Daha sonra, hastalığın düşük doğum ağırlıklı, düşük gestasyonel yaş, ventilatör tedavisi alanlarda da yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir.

Günümüzde tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler, neonatoloji yoğunbakım ünitelerinin bakım kalitelerini artırmış ve bu gelişmeler sayesinde prematüre bebeklerin yaşam şansı artmaya başlamıştır. Buna karşılık, tüm gebeliklerin %7-11'i olarak bildirilen prematüre doğum oranlarında kayda değer bir azalma görülmemiştir. Bunun yanı sıra yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle çoğul gebelikler ve prematüre bebeklerin doğumu daha da artmıştır (3).

Günümüzde 27 haftadan küçük bebeklerde %100'e yakın oranlarda prematüre retinopatisi görülürken, 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde bu oran azalmaktadır (4). Retinal kan damarlarının gelişimi gebeliğin 16. haftasında başlar ve nazal retinada 32-36. gebelik haftasında, temporal retinada ise 40-42. gebelik haftasında tamamlanır. Retina damarlanması term bebeklerde tam olarak oluşmuşken, prematüre doğan bebeklerde gebelik haftası küçüldükçe azalır (4,5). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji Akademisi (AAPOS) kriterlerine göre 1500 gram ve altında veya 30. gebelik haftasından erken doğumlarda veya 1500 gramın üzerinde olup, risklerin eşlik ettiği durumlarda Prematüre retinopatisi (PR) yönünden rutin tarama uygulanmasını önermektedir (6).

Yapılan birçok çalışma, PR görülme sıklığının gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olduğunu göstermektedir. Etiyolojide PR gelişmesine neden

olan en önemli risk faktörleri ise; oksijen tedavisi, hiperkarbi, ışık maruziyeti, prostaglandin salınımı, anemi, kan transfüzyonu, serum demir düzeyinin yüksekliği, metabolik asidoz-alkaloz, sepsis, metil ksantin tedavisi, E vitamini, magnezyum, selenyum ve bakır eksikliği, beta bloker kullanımı Candida albicans koryoretiniti, patent duktus arteriozus (PDA), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner dispazi (BPD), respiratuar distres sendromu (RDS), pnömotoraks, perinatal asfiksi, uzamış renal yetmezlik, nekrotizan enterokolit (NEK), koryoamnionit, uzamış total parenteral beslenme, yedi günden fazla ventilatörde kalma, düşük Apgar skoru, fototerapi, postnatal ağırlık artışının az olması, maternal kanama-eklampsisi ve in vitro fertilizasyon gibi risk faktörlerini sıralayabiliriz (7).

Prematüre retinopatisi sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde PR sıklığı azalma gösterirken, gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise prematüre retinopatisi sıklığı artmakta olup, daha matür yenidoğanlarda da ciddi PR görülebilmektedir. Doğum ağırlığı <1500 gram olgularla yapılan çalışmalarda Danimarka'da %31, İsrail'de %35, Brezilya'da %35,7, doğum ağırlığı <1251 gram olgularla yapılan çalışmada ABD'de PR sıklığı %65,8 saptanmıştır. Gestasyon yaşı <32 hafta olan olgularla yapılan çalışmalarda Arjantin'de %26,2, Danimarka'da %31, Brezilya'da %53,7 olarak bildirilmiştir (8,45,75,101). Türkiye'de ise yapılmış en kapsamlı çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından 2950 olgu ile yapılan gestasyon yaşı <32 hafta, doğum tartısı <1500 gr olan ve gestasyon yaşı >32 hafta ve risk faktörü taşıyan tüm olguları içeren çalışmada PR insidansı %40,7 olarak bildirilmiştir (9).

Bu çalışmada; 2013- 2014 yılları arasında, Dicle Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde yatırılarak izlenen prematüre bebeklerde prematürite retinopatisi (PR) gelişimi, insidansı ve gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Prematüre Yenidoğan

2.1.1. Prematürite

Gebeliğin (gestasyon) normal süresi, fertilizasyondan doğuma kadar geçen süredir. Normalde bu süre 40 hafta ya da 280 gündür; fakat 38 ile 42 hafta arasında değişim gösterebilmektedir (4,10). “Term” ya da “miadında doğan” yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş bebeklerdir. 38 gestasyon haftasından (<37 hafta+6 gün) erken doğanlar preterm veya prematüre olarak, 42 tamamlanmış haftadan geç doğanlar ise postterm veya postmatür olarak kabul edilir (10).

Dünyada ülkelere göre değişmekle beraber tüm gebeliklerin yaklaşık %10’nu 2500 gr ve altında doğan düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebekler oluşturur. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların ise %70-75’i prematüre doğumlardır. Doğum eyleminin 37. gebelik haftası tamamlanmadan başlamasına erken doğum tehditi, eylemin bebeğin doğumuyla tamamlanmasına preterm doğum ya da erken doğum adı verilir. Zamanından önce doğan bebek prematüre (olgunlaşmamış) olarak adlandırılır.

Türkiye’de her yıl ortalama 1,3 milyon çocuk doğmaktadır. Bunların yaklaşık 100 bini prematüre olarak dünyaya gelmektedir. 32. gestasyon haftasının altında doğan ve yaşayan bebeklerin %6-7’si büyük, %8’i küçük çaplı morbidite yaşamaktadır. Yenidoğan ölümleri bebek ölümlerinin %76’sını; erken yenidoğan ölümleri ise yenidoğan ölümlerinin %87’sini oluşturmaktadır (11). Sağlık istatistikleri yılına (2012) göre Türkiye’de bebek ölüm hızı binde 7,4 neonatal ölüm hızı binde 4,3’tür. Özellikle ileri derecede prematüre bebeklerin hayatta kalmaları için özel bakım gereklidir. Bu da yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirilmektedir (12). Bu üniteler teknolojik ekipmanları ve kalifiye personeli ile oldukça maliyeti yüksek yerlerdir. Ayrıca ülkemizde prematüre bebekler için gerekli sağlık olanakları yetersiz kalmaktadır (13).

Gebelik haftasına göre prematüre bebekler 3 grupta incelenmektedir (14).

Bunlar;

1. İleri derecede prematüre (24-31 hafta. 32 haftanın altında doğmuş bebekler)

2. Orta derecede prematüre (32-35 hafta arası doğan bebekler)
3. Sınırdaki prematüre (36-37 haftasında doğan bebekler)

İntrauterin büyüme eğrilerine göre yenidoğan bebekler 3 grupta incelenmektedir:

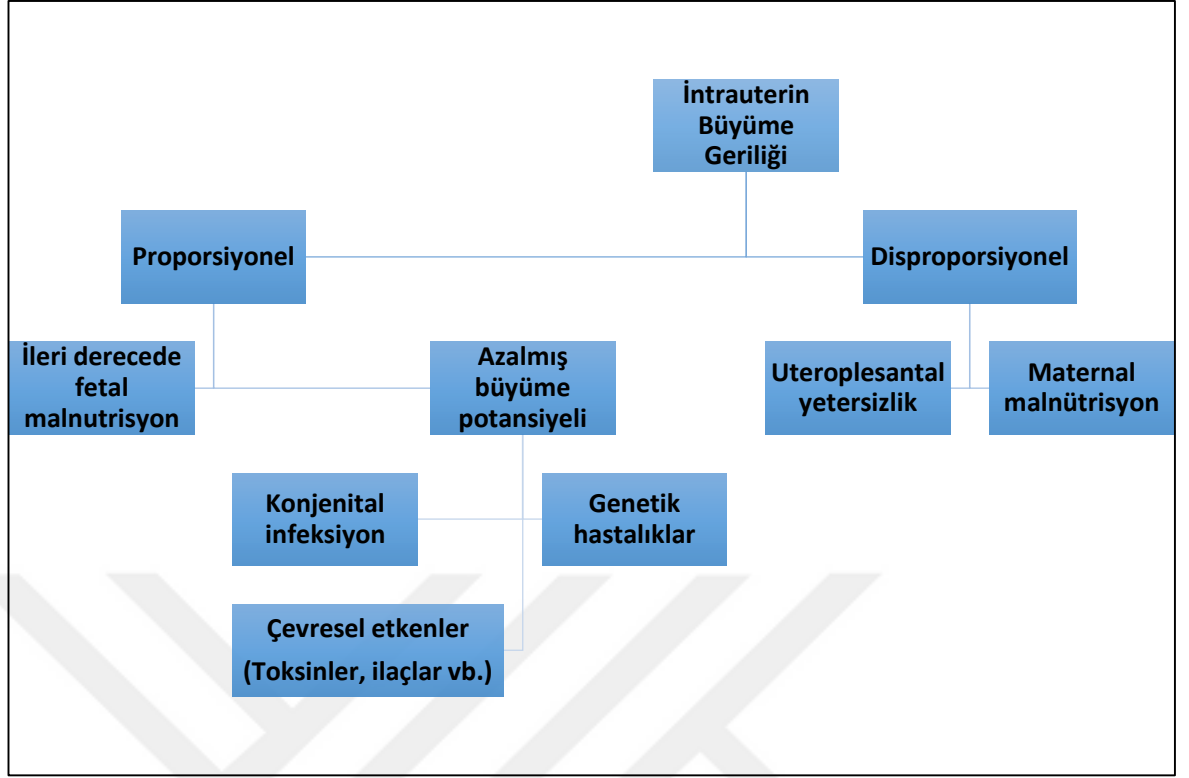
İntrauterin büyüme geriliği (IUGR) spesifik gebelik yaşına göre kendi büyüme potansiyeline ulaşmamış yenidoğanı tanımlamak için kullanılmaktadır. Buna göre yenidoğanlar üç gruptan birinde yer alır;

1. Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persentilin altında yenidoğanlar düşük doğum tartılı (Small for Gestational Age – SGA) olarak tanımlanmaktadır.
2. Gestasyonel haftasına göre 10-90. persentil arasında olan bebekler, normal gelişim gösteren bebekler (Appropriate for Gestational Age – AGA)
3. Gestasyonel haftasına göre doğum ölçütleri 90. persentilin üzerinde olan bebekler, gestasyonel haftaya göre fazla gelişim gösteren bebekler (Large for Gestational Age – LGA)

Her üç grup bebek preterm veya miadında doğmuş olabilir. Gestasyonel hafta doğru bir şekilde belirlendikten sonra preterm veya miadında SGA, AGA ve LGA olarak gruplandırılır. İntrauterin büyüme eğrilerinde bebeğin tartısı, boyu ve baş çevresi değerlendirilir. Bunlara göre IUGR iki şekilde sınıflanır;

-Simetrik IUGR: Tartı, boy, baş çevresi 10. persentil altındadır.

-Asimetrik IUGR: Baş çevresi ve boy normaldir. Tartı ise 10. persentil altındadır (15,16).



Şekil 1. İntrauterin büyüme geriliğinin etyolojiye göre sınıflandırılması

Prenatal dönemde izlem yeterli değilse ve annenin son adet tarihi tam olarak bilinmiyorsa doğru bir şekilde gebelik yaşının belirlenmesi için bebeğin fiziksel gelişme ve nörolojik kriterlerini içeren kompleks skorlama sistemleri kullanılır. Dubowitz ve arkadaşlarının yaptığı puanlama sistemi 1970’li yıllarda en sık kullanılan yöntemdi. 11 fiziksel ve 10 nörolojik kriterin beraber kullanıldığı bu skorlama sistemi, uygulama zorluğu nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (17). Ballard ve arkadaşları ise bu sistemi kısaltarak 6 nörolojik ve 7 fiziksel kriteri kullanmışlardır (18). Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan bu değerlendirme, ileri derecede prematüre infantların gestasyon yaşını belirlemede daha hassas olduğu için, Ballard JL ve arkadaşları tarafından nörolojik kriterler gözden geçirilerek Yeni Ballard şeklinde değiştirilmiştir (19). Yeni Ballard Skorlaması Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1. Yeni Ballard Skorlaması- Fiziksel Olgunluk

SKOR		-1	0	1	2	3	4	5
Deri	Kalınlık	Çok ince	İnce	İnce	Orta	Orta	Kalın	Sert
	Görünüm	Saydam	Yarı Saydam	Düz	Yüzeyel soyulma	-	Parşomen	Çatlak ve buruşuk
	Renk	-	Kırmızı	Pembe	-	Soluk alanlar	Normal	-
	Yüzeyel venler	-	-	Belirgin	Az sayıda ve ince	Seyrek ve yüzeysel	Yok	-
	Çatlak	-	-	-	-	-	Derin	-
Lanugo		Yok	Seyrek	Bol	İnce	Yer yer dökük	Çoğu yerde dökük	-
Ayak tabanı	Uzunluk	>40mm - 1 <40mm - 2	>50mm	-	-	-	-	-
	Çizgiler	-	Yok	Hafif kırmızı	1/3 önde	2/3 önde	Tüm tabanda	-
Meme	Areola	Fark edilmez	Zor farkedilir	Düz	Hafif	Kabarık	Tam	
	Meme Başı	-	-	Yok	1-2 mm	3-4 mm	5-10 mm	-
Göz/Kulak	Göz kapakları	Kapalı Gevşek - 1 Sıkı-2	Açık	-	-	-	-	-
	Kulak kıvrımları	-	Yok	Hafif	Orta	Tam	Tam	-
	Kıkırdak	-		Yok	Yumuşak	Orta	Sert	
	Katlanma	-		Yavaş	Çabuk	Hemen	Hemen	
Genital	Testisler	-	Yok	Üst kanalda	Kanalda	İnmiş	Pandüler	
	Scrotum rugalar	Düz	Belirsiz	Seyrek	Az sayıda	Bol	Derin	
	Kız	Klitoris belirgin	Klitoris belirgin	Klitoris belirgin				
		Labia düz	Küçük L. minör	Büyümüş L. Minör	L.major ve minör aynı büyüklükte	L.major büyük L.minör küçük	Klitoris ve L.minör tamamen örtülmüş	

Yeni Ballard Skorlaması, özellikle küçük prematürelerin değerlendirilmesinde değerli bir skorlama yöntemidir. Bu skorlama ile 20 ile 44 hafta arasındaki bebeklerin gestasyonel yaşı saptanabilmektedir. Postnatal dönemde 26 hafta ve daha küçük bebeklere ilk 12 saatte, 26 haftanın üzerindeki 96. saate kadar uygulanabilmektedir. Altı fizik ve 6 nöromusküler kriterden oluşur. Elde edilen skorun karşısına gelen rakam, o bebeğin gebelik haftasını verir (Tablo 1, 2, 3).

Tablo 2. Yeni Ballard Skorlaması- Nöromusküler Olgunluk

Neuromuscular Maturity							
Score	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Square window (wrist)							
Arm recoil							
Popliteal angle							
Scarf sign							
Heel to ear							

Toplanan puanlardan elde edilen skorun karşısına denk gelen hafta çocuğun gestasyon yaşını gösterir (Tablo 3).

Tablo 3. Toplam puana göre gebelik haftasının belirlenmesi

S ko r	-10	-5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
H af ta	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

2.1.2. Prematüre Doğum Nedenleri

Prematüre doğumda etiyoloji multifaktöriyeldir. Fetal, plasental, uterin ve maternal faktörler arasında kompleks etkileşim sonucu oluşur. Prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği ve düşük sosyoekonomik durum arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur (19,20). Prematüre doğumun nedenleri gestasyonel yaş ve genetik-çevre etkileşimine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde prematüre doğumların nedeni %40-45 oranında prematür eylem, %25-40 erken membran rüptürü, %30-35 medikal endikasyonlardır. Prematür eylem, normal gestasyon haftası tamamlanmadan, uterus kontraksiyonlarının varlığı ve serviks dilatasyonunun olmaya başlamasıdır. Fetal anomalili bebeklerde erken doğum oranı daha fazladır. Bebeklerin %3-5 kadarı bazı anomalilerle doğabilir. Hidrops fetalis de prematüre doğum nedenleri arasındadır ve kan uyuşmazlığına ya da başka nedenlere bağlı vücutta yaygın ödemin olduğu bir rahatsızlıktır (21,22).

- Irk,
- Annenin yaşının 16'dan küçük veya 40'dan büyük olması,
- Düşük sosyoekonomik durum,
- Annenin alkol, madde ya da ilaç bağımlılığı,
- Annenin sigara kullanması,
- Annenin yeterli ve dengeli beslenememesi,
- Düşük eğitim seviyesi,
- Ailede şiddet,
- Stres,
- Akut ya da kronik rahatsızlık,
- Perinatal bakım eksikliği,
- Doğum sırası (ilk doğumda ve 4. gebelik sonrasında erken doğum insidansı yüksektir),
- Çoğul gebelik,
- Hidrops fetalis,
- Daha önce preterm eylem öyküsü,
- Uterus anomalileri,

- Annenin kilosunun düşük olması veya boyunun kısa olması,
- Annede mevcut şeker hastalığı ya da hipertansiyon olması,
- Annenin anemik olması,
- Üreme sistemi enfeksiyonları,
- Kısa aralıklarla doğum,
- Plasental problemler,
- Koryoamniyonit
- Polihidramnios,
- Erken membran rüptürü olarak sıralanabilir (23,24)

2.1.3. Prematüre Bebeklerin Fizyolojik Özellikleri

Prematürelerin fizyolojik özellikleri, karşılaştıkları sorunların birer nedenini oluşturmaktadır. Bunlar;

- **Solunumsal:** Akciğerlerin immatür olması nedeniyle solunum sorunları ilk sırada yer almaktadır.
- Santral sinir sistemi ve dolaşım sisteminin immatüritesine bağlı santral apne ve bradikardi sık rastlanan sorunlardır.
- **Serebral:** Serebral damarların immatür olması intraventriküler germinal matrix kanamalarına yol açmaktadır.
- **Kardiyolojik:** Patent duktus arteriosus (PDA) varlığı soldan sağa şanta neden olarak pulmoner fizyolojinin bozulmasına katkıda bulunmaktadır.
- **Hipotermi:** Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı, vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyinin fazla olması prematüreleri hipotermi ile karşı karşıya bırakmaktadır.
- Enfeksiyonlara eğilim artmıştır.
- **Biyokimyasal:** Glikojen, kalsiyum ve demir depoları azdır. Bu durum hipoglisemi, hipokalsemi ve erken fizyolojik anemi gelişmesine neden olabilmektedir.
- Emme yutma ve nefes alma kordine hareketlerle yapılabildiğinden gebeliğin 34-36. haftasına kadar bu kordinasyon tam olarak

- gelişmemiştir. Bu nedenle enteral beslenmenin 34 haftaya kadar gavajla yapılması gerekmektedir.
- **Renal:** Sıvı elektrolit bozukluklarına böbrekteki glomerülo-tübüler yetersizlik nedeniyle sık karşılaşılmaktadır. Bu durum özellikle gestasyon haftası < 32 hafta olan prematürelerde belirgindir. Yeterli miktarda sıvı replasmanı yapılmaması, kolaylıkla hipernatremik dehidratasyon, asidoz ve hipotansiyon gelişmesine neden olmaktadır. Fazla sıvı verilmesi ise PDA, BPD, NEK ve İVK gelişme riskini arttırmaktadır (20).

2.1.4. Prematüritede Patogenez

Preterm doğumda en çok karşılaşılan ve klinikte kullanılan belirtiler servikal değişiklikler, kontraksiyon sıklığında artış ve vajinal kanamadır.

Yapılan son klinik ve deneysel araştırmalara göre, preterm doğumların çoğunda 4 patojenik olaydan birine rastlanmaktadır (25,26). Bu olaylar:

1. Maternal ya da fetal hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın (HHA) aktivasyonu;
2. Desidual-koryoamniyonik ya da sistemik inflamasyon;
3. Desidual hemoraji;
4. Uterusun patolojik gerilmesidir.

Bu farklı olayların her biri aynı sonucu doğurmaktadır. Servikal ve fetal membran ekstrasellüler matriks degradasyonu ile myometrial aktivasyon oluşmaktadır. Bu olaylarda sonuçta servikal dilatasyon, membran rüptürü ve uterus kontraksiyonlarına sebep olmaktadır (25,26).

2.1.5. Prematüre Bebeklerin Genel Sorunları

Prematüre bebeğin sorunları immatürasyonu oranında daha sık görülen tüm sistemleri içeren sorunlardır. En çok karşılaşılan sorunlar Tablo 4’de görülmektedir (27,28).

Tablo 4. Prematüre Bebeklerin Genel Sorunları

Solunum Sistemi	• Respiratuar distress sendromu • Bronkopulmoner displazi • Pnömotoraks, pnömomediastinum, interstisyel amfizem • Konjenital pnömoni • Pulmoner hipoplazi • Pulmoner hemoraji • Apne
Kardiovasküler Sistem	• Kardiovasküler Sistem • Patent duktus arteriosus • Hipotansiyon • Hipertansiyon • Bradikardi (apne ile birlikte) • Kongenital malformasyonla
Hematolojik Sistem	• Anemi • İndirekt hiperbilirubinemi • Subkutan ya da organ (karaciğer, adrenal) kanamaları • Dissemine intravasküler koagulapati • Vitamin K yetmezliği • immün ya da nonimmün hidrops
Gastrointestinal Sistem	• Zayıf gastrointestinal fonksiyon • Nekrotizan enterokolit • Direkt ya da indirekt hiperbilirubinemi • Spontan gastrointestinal izole perforasyon • Polihidroamniosun yol açtığı konjenital anomaliler
Metabolik-Endokrin	• Hipokalsemi • Hipoglisemi • Hiperglisemi • Metabolik asidoz • Hipotermi
Santral Sinir Sistemi	• Intraventriküler hemoraji • Periventriküler lökomalazi • Hipoksik iskemik ensefalopati • Nöbet • Prematüre retinopatisi • Kernikterus
Renal Sistem	• Hiponatremi • Hipernatremi • Hiperkalemi • Renal tubuler asidoz • Ödem
Diğer	• enfeksiyonlar (konjenital, perinatal, nasokomial)

Respiratuar Distres Sendromu (RDS): Respiratuar Distres Sendromu prematür bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. RDS'nin esas nedeni, erken doğum nedeniyle akciğerlerin gelişim aşamalarını tamamlamamasından kaynaklanmaktadır (29). Hyalen Membran Hastalığı olarak da bilinen RDS, genellikle 34 haftanın altındaki prematüre bebeklerde doğumdan sonraki 4-6 saat içerisinde görülen, solunum yetmezliğine neden olan bir tablodur. Fizik muayenede ayrıca ek olarak; akciğer havalanmasında azalma, ral, apne, solukluk, bradikardi, hipotansiyon ve ödem görülebilmektedir. Respiratuar Distres Sendromu görülme sıklığı 28-30 haftalık bebeklerde %70 olup, sıklık gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artar. Respiratuar Distres Sendromu 26-28. gestasyon haftasındaki bebeklerin %50-85'inde görülürken, 30-31. haftalarda sıklık %40'a, 34. haftada %10-15'e ve 36. haftada %1'e kadar gerilemektedir (20). Respiratuar Distres Sendromu için diğer risk faktörleri; ikinci ikiz eşi olarak doğum, aile öyküsünün olması, annede diyabetes mellitus varlığı, erkek cinsiyet, sezaryen doğum ve çoğul gebeliktir (30).

Respiratuar Distres Sendromu'nda akciğerlerde oluşan diffüz atelektazi, ödem ve hücre hasarının temelinde surfaktan eksikliği yatmaktadır. Bunun nedeni azalmış üretim veya salınımdır. Surfaktanın en önemli yapısal bileşenleri, dipalmitoyl fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilgliserol, surfaktan proteinleri (A, B, C) ve kolesteroldür. Surfaktan tip II alveoler hücreler tarafından üretilir. Fetal akciğerde 20. gestasyonel haftadan itibaren bulunur. Ancak amniyotik sıvıda 28-32. haftalarda görülmeye başlar. Yeterli düzeye ancak 35. gestasyonel haftada ulaşır. Surfaktan alveol yüzey gerilimini azaltır. Bunun sonucunda akciğer kompliyansı artar (8,20).

Respiratuar Distres Sendromun tanısında akciğer grafisinde hava bronkogramları ve yaygın retikülogranüler paternin görülmesi önemlidir. Hiç havalanmayan akciğerdeki görüntü ise buzlu cam görüntüsü şeklindedir. Akciğer grafisi solunum sıkıntısına neden olan pnömotoraks, konjenital anomali, yaş akciğer ve pnömoni gibi diğer hastalıkların ayırıcı tanısında da yardımcıdır. Kan gazları respiratuar asidoz ve hipoksemiye gösterir (30,31).

Respiratuar Distres Sendromun tedavisi, genel destek tedavisi, surfaktan tedavisi ve mekanik ventilasyon olarak kombine şekilde uygulanmaktadır. Normal vücut ısısının sağlanması, kan gazı parametrelerinin optimumda tutulması için solunum

destek tedavisi verilmesi, uygun sıvı tedavisi, beslenme desteği, sepsis profilaksisi veya varsa tedavisi, PDA takibi ve tedavisi, yeterli doku perfüzyonu için gereken kan basıncının sağlanması genel destek tedavisinin ana basamaklarını oluşturmaktadır.

Respiratuar distres sendromunun en önemli komplikasyonları santral sinir sistemi kanamaları, PDA, pulmoner hava kaçağı, akciğer ödemi, akciğer kanaması, kanama diatezi, nazokomial enfeksiyonlar ve ölümdür (20).

Kronik Akciğer Hastalığı (Bronkopulmoner Displazi): BPD prematürelerin kısa ve uzun süreli izleminde önemli bir akciğer sorunudur, term bebeklerde nadiren görülür. Kronik akciğer hastalığı postnatal 28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının devam etmesi ve akciğer grafisinde kalıcı değişikliklerin olması veya postkonsepsiyonel 36. haftada halen ek oksijen ihtiyacının olması şeklinde tanımlanabilir. Bu tanımlama sadece prematüre bebekleri değil term bebekleri de kapsamaktadır. İlk kez 1967 yılında Nortyway tarafından tanımlanmıştır (32).

BPD insidansı birçok risk faktöründen etkilenmektedir. Bunlardan en önemli olanı akciğer matüritesidir. Doğum ağırlığının 1250-1001'den 750-500 g'a düşmesiyle BPD insidansı %7'den %70'e yükselmektedir. Klasik BPD ön planda yüksek oksijen konsantrasyonuna ve mekanik ventilasyona bağlıyken yeni tanımlanan BPD olguları daha çok düşük doğum ağırlığına, sepsise ve PDA'ya bağlıdır. Uzun süre oksijene maruz kalma alveolar septasyonu, vaskülarizasyonu azaltmakta terminal havayolunun büyüklüğünü arttırmakta, fibrozisi arttırmakta ve akciğer gelişimine engel olmaktadır (33,34) Pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi de genellikle artmıştır. Uzayan ventilasyon gereksinimi kısır döngüyle, klinik tablonun daha da ağırlaşmasına neden olmaktadır. Takipne, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, kilo alımında azalma ve apne bulgular arasındadır. Özellikle ağır kronik akciğer hastalığı (KAH) olan hastalarda hepatomegali ve ödem gibi kalp yetmezliği bulguları da eşlik etmektedir (35).

Kronik akciğer hastalığı tanısı alan hastaların akciğer histopatolojilerindeki ortak özellik doku hasarlanmasıdır ve bundan akciğer immatüritesi ile barotravmanın neden olduğu savunulmaktadır. Makroskopik olarak akciğer normalden daha ağır ve koyu renklidir. Mikroskopik olarak ise bazı alanlarda amfizematöz alveoller ve kistik

alanlar, bazı alanlarda da atelektazi görülmektedir. Buna bronşial mukozal kalınlaşma, epitelde metaplazi, interstisyel ödem, fibrozis, pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale bulguları eşlik etmektedir. Sonuçta alveol sayısı ve gaz değişimini sağlayan yüzey alanı azalmaktadır (35,36).

Kronik akciğer hastalığı prematürite ki en önemli risk faktörlerindendir, barotravma, oksijen tedavisi, inflamasyon, infeksiyon(özellikle üreoplazma, klamidya, sitomegalovirüs enfeksiyonları), pulmoner ödem ve PDA, beslenme ve genetik predispozisyonudur.

Tablo 5. BPD tanı kriterleri

BPD derecesi	Prematüreler < 32 GH	Prematüreler ≥ 32 GH
Hafif BPD	Postmenstrual 36. haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşılsa) oda havası solunumu yeterlidir.	Postnatal 56. güne kadar veya taburculukta (hangisine önce ulaşılsa) oda havası ile solunum yeterlidir.
Orta BPD	Postmenstrual 36. haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşılsa) %30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen desteği gereklidir.	Postnatal 56. günde veya taburculukta (hangisine önce ulaşılsa) %30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen desteği gereklidir
Ağır BPD	Postmenstrual 36. haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşılsa) %30 ve üzeri konsantrasyonda ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği gereklidir.	Postnatal 56. günde veya taburculukta (hangisine önce ulaşılsa) %30 konsantrasyondan daha yüksek düzeylerde ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği gereklidir
Tanı zamanı: En az 28 gün %21'den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken

Kronik akciğer hastalığında radyolojik bulgular ağırlık derecesine göre 4 evrede gruplandırılmıştır. Evre 1 de yaşamın ilk günlerindeki RDS Tablosu, Evre II’de parankimal opasite, Evre III’de havalanma farklılıkları ve Evre IV’de hiperaerasyon, hava keseleri, fibrozis ve kardiomegali mevcuttur. Toce ve arkadaşları 1984 yılında KAH için klinik, kan gazı ve radyolojik bulgulara dayanan bir skorelama sistemi geliştirmiştir (35). Bu skorelama sistemine göre hastalar postnatal 28. gün ve postkonsepsiyonel 36. haftada ağırlık derecelerine göre hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır. Böylece hastaların klinik bulgularının standardizasyonu sağlanmıştır (37).

Tablo 6. BPD’nin klinik evrelendirmesi

	0	1	2	3
Solunum Sayısı	< 40	40-60	61-80	> 80
Dispne	Yok	Hafif	Orta	Ağır
FiO2	0,21	0,22-0,3	0,31-0,5	> 0,5
PaCO2	< 45	46-55	56	> 70
Büyüme hızı	> 25 gr/gün	15-24	5-14	< 5

0-5 puan hafif, 5-10 puan orta ve >10 puan ağır KAH

Patent Duktus Arteriozus: Prematüre bebeklerde soldan sağa önemli şanta neden olan patent duktus arteriozusun (PDA), neonatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olmaktadır. Prematüre doğan bebeklerde duktusun açık kalması, bu hastalarda duktal medial kas dokusunun az olması, immatür duktusun oksijenle ilişkili konstriksiyona daha az duyarlı iken prostaglandinle vazodilatasyona daha fazla duyarlı olmasına bağlıdır (20). Fazla sıvı yüklenmesinin, fototerapi tedavisinin, hipokalseminin ve teofilin tedavisinin PDA sıklığında artışa yol açtığı gözlenmiştir. Ayrıca sürfaktan akciğer direncini düşürdüğü için daha fazla sol-sağ

şanta neden olmaktadır. Prematüre bebeklerde soldan sağa önemli şanta neden olan PDA'nın artmış neonatal morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 1000 gr altında doğan bebeklerde %30-35 oranında duktus spontan olarak kapanmaktadır (38).

Tanıda klinik ve ekokardiyografik (EKO) incelemeler önemlidir. Muayenede apeks vurusunda belirginleşme, nabız basıncında artma ve devamlı üfürüm duyulması PDA tanısını düşündürür. Telekardiyografide kardiyomegali, pulmoner konusta belirginleşme ve akciğer damarlanmasında artış gibi klasik sol-sağ şant bulguları görülür. Elektrokardiyografi (EKG)'de sol aks deviasyonu ve sol ventrikül hipertrofi bulguları vardır. Pulmoner hipertansiyon gelişirse biventriküler hipertrofi bulguları belirir. EKO'da sol atriyum, sol ventrikül ve pulmoner arter genişir. Duktus suprasternal çukurdan EKO ile görülerek çapı ölçülebilir. Dopplerle ana pulmoner arterde devamlı türbülant akım alınır (39). EKO ile tanı kesinleştirilir. PDA'nın kapatılması mortaliteyi değiştirmese de, morbiditeyi azaltmaktadır. PDA'nın çapı > 1,5 mm, sol atrium/aort çapı oranının 1.4'ün üstünde olması ve soldan sağa şantı olan olgular hemodinamik olarak anlamlı PDA kabul edilir ve kapatma tedavisi önerilir. Belirgin soldan sağa şanta neden olan PDA'nın kalp debisindeki değişime bağlı olarak tedavi edilmediğinde gelişen komplikasyonları; NEK, PR, İVK ve ventilatöre bağlı geçen sürenin uzaması ile BPD'dir (20,38).

PDA'nın klinik bulguları:

- Üfürüm (%75 sistolik, %25 devamlı)
- RDS'si iyileşen infantta açıklanamayan persistan apne
- Aktif prekordium, geniş nabız basıncı, kuvvetli periferik nabızlar
- CO₂ retansiyonu
- Oksijen ihtiyacında artma
- Radyolojik olarak kardiyomegali ve pulmoner vasküler işaretlerde artma
- Hepatomegalidir

Prematüre Apnesi: Apne 15-20 sn.'den uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı 100/ dk'nın altında) ile birlikte olan solunum durmasıdır. Santral, obstrüktif ve mikst tip olmak üzere üçe ayrılır. Santral apnede çoğunlukla solunum eforu yoktur ve %40 oranında görülür. Olguların %10'unu obstrüktif apne, %50'sini her iki nedenin bir arada olduğu mikst tip apne oluşturur. Gestasyon haftası azaldıkça apne görülme sıklığı artar. Prematüre apnesi doğum ağırlığı 1000 gramın altında olana bebeklerde %84 oranında, gestasyon haftası 37 hafta olana dek görülebilen bir sorundur (35). Apne ortaya çıkış nedenine göre üç gruba ayrılır:

1) Santral apne: %40 oranında görülür, solunum çabası ve diafragma hareketi yoktur, sorun genellikle santral sinir sistemi ile ilgilidir.

2) Obstrüktif apne: %10 oranında görülür, solunum çabası vardır ancak solunum yollarındaki obstrüksiyon nedeniyle soluk alıp veremez. Yaşamın ilk günlerinde daha sık görülür.

3) Miks apne: %50 oranında görülür, önce obstrüktif tipte başlar sonra santral apneye döner (20).

Prematürelerde apneye neden olan durumlar (32):

1. Hipoksi, hipovolemi yapan nedenler
2. Bakteriyemi, sepsis
3. NEK
4. İVK, PVL, hidrosefali
5. Hipoksik iskemik ensefalopati
6. PDA ve sağdan sola şant
7. Gastroösefageal reflü
8. Hipoglisemi, hipokalsemi
9. Hiponatremi, asidoz

10. Hipotermi, hipertermi
11. Anemi
12. Lokal enfeksiyonlar
13. Üst havayolu obstrüksiyonu yapan nedenler
14. Konvülsiyon

Nekrotizan Enterokolit (NEK): Prematüre bebeklerde en sık görülen gastrointestinal sistem acil sorunudur. Mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. NEK, bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterli önemli bir gastrointestinal hastalıktır (40). NEK insidansı doğum ağırlığı ve gestasyon yaşıyla azalmasıyla orantılı olarak artmaktadır. 32 GH ve/veya 1500 gr altındaki prematüreler riskli grubu oluşturur. Mevsimsel, bölgesel ve seksüel farklılık yoktur. Pataogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen hastalığın etyolojisinde prematürite, hipoksi, bakteriyel enfeksiyon, intestinal iskemi ve gastrointestinal distansiyon, erken membran rüptürü, ablasio plasenta, intrauterin büyüme geriliği, düşük APGAR skoru, perinatal asfiksi, umbilikal kateterizasyon, şok, hipotermi, PDA, hipertonic formula, insan kaynaklı olmayan süt, erken beslenme, sıvı yüklenmesi, polisitemi, kan değişimi, anemi, trombozitoz, siyanotik konjenital kalp hastalığı gibi risk faktörleri etkili olabilmektedir (28).

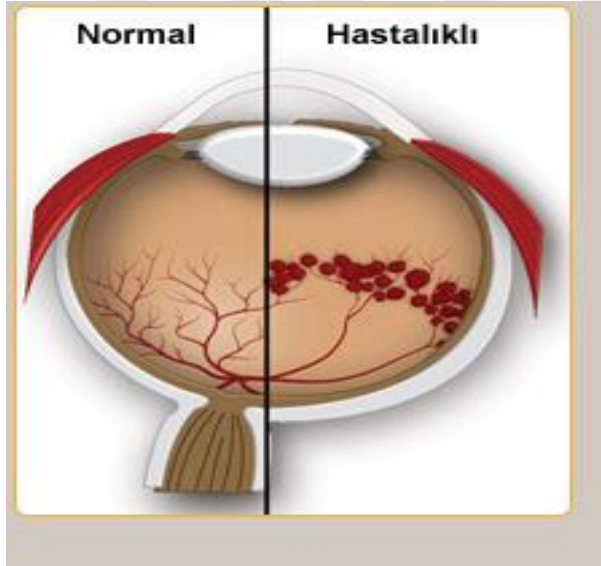
NEK'in klinik bulguları neonatal sepsisten ayırt edilemez. En sık bulgular abdominal distansiyon (%70-90), beslenme intoleransı ve gastrik rezidülerin artması, safralı kusma (>%70), kanlı gaita (%25-63), gastrointestinal gizli kanama (%22-59) ve nadiren ishaldir (%4-26). Abdominal distansiyon, intestinal dilatasyon ve asite bağlı olarak gelişir. Başlangıç bulguları sadece letarji ve ısı düzensizlikleri şeklinde de olabilir. Daha sonra apne, bradikardi gibi ciddi kardio respiratuar sistem bulguları ortaya çıkabilir. NEK'in mortalitesi %30-40 arasında değişmektedir. NEK'in en sık geç komplikasyonları strüktür, fistül, abse, rekürren NEK, kısa bağırsak sendromu, malabsorbsiyon, kolestaz ve enterokist gelişimidir (20,41).

Tablo 7. NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri)

	İntestinal bulgular	Sistemik bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Belirgin rezidü, hafif distansiyon, bulantı	Isı dengesizliği, apne, bradikardi	Normal veya intestinal hafif dilatasyon	Gastrik dekompresyon, antibiyotik
Evre IB (NEK şüphesi)	Rektumdan açık kırmızı kanama	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji	Normal veya hafif intestinal dilatasyon	Gastrik dekompresyon, antibiyotik
Evre IIA (Kesin NEK)	Belirgin rezidü, hafif distansiyon, gaitada gizli kan, barsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji	İntestinal dilatasyon, İleus, pnömatozis intestinalis	Gastrik dekompresyon, antibiyotik 7-10 gün
Evre IIB (İleri NEK)	Belirgin rezidü, barsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal sellülit, sağ-alt kadranda kitle	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji, hafif metabolik asidoz	İntestinal dilatasyon, İleus, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, asit	Gastrik dekompresyon, antibiyotik 14 gün, asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK) Bağırsak perforasyonu	Bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal sellülit, sağ-alt kadranda kitle, peritonit	Trombositopeni, Hipotansiyon, belirgin apne, bradikardi, metabolik ve solunumsal asidoz, DİK, nötropeni	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, belirgin asit	Gastrik dekompresyon, antibiyotik 14 gün, asidoz için bikarbonat, 200 cc/kg/gün sıvı, inotropik ajanlar
Evre IIIB	Bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal sellülit, sağ-alt kadranda kitle, peritonit	Hipotansiyon, belirgin apne, bradikardi, metabolik ve solunumsal asidoz, DİK, nötropeni	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, belirgin asit, pnömoperitoneum	Gastrik dekompresyon, asidoz için bikarbonat, 200 cc/kg/gün sıvı, inotropik ajanlar, cerrahi tedavi

2.2. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi, çocukluk çağı körlük nedenlerinin başında gelmektedir. Özellikle, prematüre infantların, gelişimini tamamlamamış retina damarlarından kaynaklanan fibrovasküler proliferasyon sonucu retina dekolmanı ve körlüğe kadar gidebilen bir hastalıktır (1). Gestasyon haftası küçüldükçe prematüre retinopatisi riski artmaktadır. İmmatür retinal damarlarda yapısal bozukluk yaratarak körlükle sonuçlanabilen bu hastalığın insidansında özellikle son yıllarda artış görülmektedir. Günümüzde 27 haftadan küçük bebeklerde %100'e yakın oranlarda prematüre retinopatisi görülürken, 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde bu oran azalmaktadır (4). Retinal kan damarlarının gelişimi gebeliğin 16. haftasında diskteki hyaloid arterden periferde doğru gelişmeye başlar ve daha sonra nazal ora serrataya 32-36. gebelik haftasında, temporal ora serrataya ise 40-42. gebelik haftasında ulaşır (20).



Şekil 2. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi (PR), ilk kez 1940'lı yıllarda prematüre bebeklerde oksijen tedavisi sonrası, lens arkasında fibroblastik bir kitle olarak tespit edilmiş ve bu bulgular retrolental fibroplazi olarak tanımlanmıştır (2). 1950'lerde yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesi ile prematüre retinopatisi gelişimi sıklığının arttığı görüldü ve oksijen kullanımı azaltıldı. Böylelikle ciddi prematüre retinopatisi sıklığında azalma meydana geldi. Fakat oksijen kullanımının azaltılması sonucu bu seferde nörolojik sekeller ve respiratuar distress sendromu olgularında artış görüldü.

İlk PR epidemisi 1943-1953 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerin’de görülmüş ve ortalama 7000 bebekte körlük geliştiği saptanmıştır. O zamanda prematüre bebekleri etkileyen bu epidemik körlüğün etyolojisinde ışığa maruz kalma, enfeksiyon, anoksi, anemi, elektrolit düzensizliği, demir eksikliği, hormon eksikliği, hiperkapni gibi faktörler sorumlu tutulmuştur (8,42).

İkinci PR epidemisi 1970 ile 1980 yılları arasında görülmüştür. Bu epidemide dikkatli monitarizasyonlu ventilasyon yöntemlerinin geliştirildiği ve 750-999 gr gibi çok düşük doğum ağırlığındaki preterm bebeklerin yaşam oranlarının arttığı görülmüştür (43). ROP’un insidansı, klinik seyri ve doğal sürecine ilişkin yararlı bilgiler CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity; CRYO-ROP) çalışmasından elde edilmiştir. 1986 yılında başlatılan bu prospektif, randomize, çok merkezli çalışmada (CRYO-ROP) doğum ağırlığı 1251 gr’dan küçük 4099 yenidoğan incelenmiş ve bir veya iki gözde herhangi bir evredeki PR sıklığı %65.8 olarak bildirilmiştir (44). Üçüncü PR epidemisi ise 2000’li yılların başında özellikle Latin Amerika, Doğu Avrupa ve Asya ülkeleri gibi orta düzeyde gelirli ülkelerde yaşanmıştır. Bu epideminin nedenleri ise; yetersiz doğum öncesi izlem oranlarının prematüre doğum oranlarında artışa yol açması ve temel yenidoğan bakım koşullarının düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) bebeklerin yaşatılabilmesini sağlayacak düzeyde olması ve fakat morbiditeleri önleyecek kalitede bulunmaması olarak sıralanmıştır (45). 1980 ve 1990 yılları hastalık komplikasyonlarında anlamlı azalma görülmüştür. Özellikle PR’li prematürlere, vitamin E desteği, kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon, yeterli oksijen desteği, bebek odasının ışığının azaltılması gibi koruyucu ve durdurucu tedaviler uygulanmıştır. Yine bu yıllarda, daha önce retrolental fibroplazi olarak adlandırılan bu hastalık, prematüre retinopatisi olarak adlandırılmaya başlanmıştır.

Prematüre retinopatisi için 2000’li yılların başında yapılan çok merkezli prematüre retinopatisinin erken tanı ve tedavisi (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) ETROP çalışmasında, doğum ağırlığı 750 gr’ın altında olan yenidoğanların %92.7’sinde, doğum ağırlığı 750-999 gr olanların %75.8’inde ve doğum ağırlığı 1000-1250 gr olan yenidoğanların ise %43.7’sinde PR geliştiği saptanmıştır (46,47,48). Liu ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada, 23 tanesi 1600 gr altında 159 prematürede retinopati oranı %36,48, 1000 gr altında %59,46 oranında

bulunmuştur, en önemli risk faktörlerinin 1000 gr altında düşük doğum ağırlığı, intraventriküler kanama, sepsis, glukokortikoid veya dopamin kullanımı olduğu saptanmış ve vitamin E desteğinin retinopati gelişimini azalttığı söylenmiştir (49). Holmstrom'un 1998 yılında yaptığı araştırmada, 24 düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon yaşı dışında bronkopulmoner displazinin prematüre retinopatisi gelişiminde etkili olduğunu bildirmiş ayrıca maternal risk faktörlerini değerlendirmiş ve gebelik öncesinde esansiyel hipertansiyon varlığının belirleyici risk faktörü olduğunu belirtmiştir (50).

2.2.1.Retinal Vasküler Gelişim ve Patogenez

Göz, iki vasküler sistemden oksijen ve besin maddelerini sağlar. Retinal damarlar retinanın iç kısmını ve koroid damarları ise fotoreseptörleri içeren dış tabakaları destekler (50). Koroidin gelişimi gestasyonun üçüncü ayında tamamlanır. Fakat retina damarlanması doğumdan birkaç hafta sonrasına kadar sürebilir (51). İnsan fetusunda, retina kan damar gelişimi gestasyonun 16. haftasında başlar ve nazal retinada 36, temporal retinada ise 40.-42. gestasyonel haftalarda tamamlanır. Bu yüzden prematüre olarak doğan bebeklerin retina damarları tam olarak gelişmemiştir ve gestasyonel yaşa bağlı olarak periferde avasküler alan mevcuttur (52).

Retina kan akımı, koroid kan akımına göre daha az miktarda olmaktadır. Retinanın oksijenlenmesinde ve diğer beslenme ihtiyaçlarında koroid önemlidir. Yetişkinlerde, retina kan akımı ve koroid kan akımının perfüzyon basıncı geniş bir aralıkta sabit tutulmaya çalışılır. Preterm yenidoğanlarda ise retina kan akımı ve koroid kan akımı otoregülasyonu hemen hemen yoktur. Hem yetişkin hem de yenidoğanlarda retina kan akımı otoregülasyonu oksijen basıncındaki değişikliklere göre cevap verir. Fakat preterm bebeklerde koroid dolaşımı değişen oksijen basıncı cevabında otoregülasyon yapmakta yetersizdir (53,54).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), embriyogenez sırasındaki normal anjiyogenezde ve doğum sonrasında patolojik koşullarda retinanın anormal neovaskülarizasyonunda önemli rolü vardır. VEGF geni oksijen basıncına duyarlıdır; hipoksi durumunda VEGF transkripsiyonu uyarılırken, hiperoksi durumunda ise genellikle VEGF transkripsiyonu azalmaktadır (55,56). Retinanın gelişimi metabolik

ihitiyaçta artışa neden olur ve gelişmekte olan retina damarlarının önünde lokal rölatif (fizyolojik) bir hipoksi oluşur. Oksijen bağımlı VEGF, vasküler gelişimin bütün evrelerinde rol oynar ve oksijen bağımsız insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1) gibi diğer bazı büyüme faktörleriyle bir arada etkili olur. VEGF, olgunlaşan avasküler retinada fizyolojik hipoksik dalgalara yanıt olarak astrositlerden ve mezenkimal hücrelerden salınır (57,58).

İntrauterin yaşamda fetusun arteriyel oksijen basıncı 30-35 mmHg olup, bebek doğar doğmaz oda koşullarında aldığı inspirasyonla bu değer 60-100 mmHg'ya kadar yükselir. Prematüre doğan bebeklerde buna ek olarak RDS ve diğer solunum problemleri nedeniyle uygulanan solunum destek tedavilerinin oluşturduğu hiperoksi, prematüre retina damarlarında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını baskılar ve retina damarlanması gerileyip durur. Hipoksi ve hiperoksi tarafından uyarılan büyüme faktörü ya da faktör düzenleyicileri PR gelişiminde önemlidir. Hipoksi ile artan VEGF- mRNA tümör ve retinal anjiyogeneze önemli rol oynar (55).

Prematüre retinopatisi, damarların kaybolduğu başlangıç evresi ve takiben damarların proliferasyon olduğu ikinci evreden oluşan bifazik bir hastalıktır. Fazları bulunmaktadır. Bunlar;

Faz I (Hiperoksik Faz): Prematüre retinopatisinin başlangıç evresidir. Bu fazda normal retinal vaskülarizasyon için gerekli olan VEGF salınımı hiperoksi tarafından baskılanır. Normal vasküler büyümenin durması ve takiben mevcut damarların regresyonu meydana gelir. Hiperoksi, bağımlı vazoobliterasyon vasküler endotelial hücrelerin apoptozisine neden olur. PR'nin ikinci fazı hipoksi tarafından sürdürülür. Oksijenin neden olduğu şiddetli damar spazmı ve sonuç olarak hipoksiyi takiben retinada VEGF salınımı artar. Tekrarlayan apneler, bronkopulmoner displazi, anemi gibi hipoksiye yol açan çeşitli faktörlerin varlığında retinanın metabolik aktivitesinin artışı, VEGF salınımını daha da artırır. VEGF'deki bu artış retinada nadiren normal, sıklıkla anormal yeni damarlanmanın başlamasına yol açar. Damarlanma normal olursa PR geriler. Anormal damarlanma sonucu ilerleyici retinopati meydana gelir (59).

Faz II (Hipoksik Faz): VEGF artışıyla yeniden damarlanmanın olduğu evredir. PR'nin ilk fazı dışardan VEGF ya da Plasental büyüme faktörü (PIGF-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR-1) spesifik ligandın uygulamasıyla kısmen önlenebilir. PR'nin ikinci fazında VEGF inhibitörlerinin intravitreal enjeksiyonlarını takiben neovaskülarizasyonda önemli derecede azalma görülür. PR'nin ilk fazı yaklaşık olarak 30-32. haftadalar arasında meydana gelir. Hipoksi, bağımlı retinal neovaskülarizasyonla karakterize PR'nin ikinci fazı ise 32-34. haftalarda başlar. Hipoksi proliferatif retinopati için zorunlu bir uyarandır. VEGF, hipoksi bağımlı bir sitokin ve vasküler endotelyal hücre mitojenidir. Günümüzde, PR'nin ilerleyici neovaskülarizasyonu hipoksik perifer retina lazer ablasyonu ile durdurulmaktadır. Hipoksinin ortadan kalkması ile VEGF salınımında azalma meydana gelmektedir (59).

Vascular endothelial growth factor–oksijen ve Faz 1 prematüre retinopatisi: VEGF oksijene duyarlı bir sitokindir. Retinal neovaskülarizasyon için VEGF'nin gerekliliği ilk kez proliferatif retinopatilerde fareler üzerinde yapılan çalışmalarda ele alınmıştır. Prematüre retinopatisinin ilerleme mekanizmasının daha iyi anlaşılabilir olması için hayvan modelleri üzerinde (fare, sıçan gibi) birçok çalışmalar yapılmıştır. Çoğu hayvanın doğumunda da retina vaskülarizasyonu tamamlanmamıştır. Yapılan deneylerde PR'nin hayvan modellerinde de ilave oksijen verilmesi ile normal damarsal gelişimin engellendiği görülmüştür. Hayvan modellerinde hiperoksi kullanımı, VEGF azalmasına ikincil normal damar gelişimin kesilmesine neden olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca, hiperoksi vasküler endotelyal hücre apoptozisine ve vazo-obliterasyona neden olmuştur. Bu, VEGF'nin immatür retina damarlanmasının devamı için gerekli olduğunu göstermektedir (55). VEGF inhibisyonu, PR'nin ikinci fazında hipoksinin neden olduğu retinal neovaskülarizasyonu tamamıyla inhibe etmemektedir (57). Çalışmalar sonucunda elde edilen bulgulara göre, PR'nin multifaktöriyel bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

İnsülin Like Growth Factor-1 ve Faz 1 Prematüre Retinopati: Her ne kadar VEGF ve oksijen retina kan damarlarının gelişimi için önemli rol oynasa da, patogeneizde başka biyokimyasal mediatörlerin de etkili olduğu saptanmıştır. Bu mediatörlerin başında insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) gelmektedir. IGF-1

retina damarlarının normal gelişimi için önemlidir. Fare PR modelinde IGF-1'in PR'nin her iki faz ında kritik rol aldığı gösterilmiştir ve bu durum klinik sonuçlarla desteklenmiştir. IGF-1, gebeliğin tüm evrelerinde fetal büyüme ve gelişme için önemlidir. IGF-1'in serum konsantrasyonu gestasyonel yaş ve fetal büyüme ile orantılıdır. IGF-1 seviyeleri gebeliğin üçüncü trimestrinde önemli derecede artar fakat doğumdan sonra plasenta ve amniyotik sıvı tarafından üretilen IGF-1'in kaybı nedeniyle düşer. Doğumdan sonra IGF-1, çok düşük miktarlarda sadece karaciğer tarafından üretilir. IGF-1'in eksikliği, vasküler büyüme eksikliği ve sonuç olarak proliferatif PR ile ilişkilidir. Faz 1 PR'ta IGF-1'in rolü klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Yaş karşılaştırmalı prematüre bebeklerde IGF-1'in ortalama serum seviyeleri klinik PR şiddeti ile direkt orantılı bulunmuştur (60).

Vascular Endothelial Growth Factor–Oksijen ve Faz 2 Prematüre Retinopati: IGF-1 aynı zamanda VEGF'nin aktivasyonunun kontrol edilmesinde rol oynamaktadır. Oksijenden bağımsız IGF-1 ve oksijen bağımlı VEGF, birbirini tamamlayıcı ve sinerjistik etki göstermektedirler. IGF-1 hem VEGF aktivitesini artırarak hem de VEGF'den ve hipoksiden bağımsız olarak etki eden önemli bir faktördür (60). Birinci fazda vazooobliterasyon görülür ve sonrasında hipoksi gelişir. Bunu takiben retinada 12saat içinde VEGF mRNA sentezinde artış görülür. Artmış sentez neovaskülarizasyon oluşumuna kadar devam eder. Bu reaksiyonlar ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakada astrosit ve müller hücrelerinde gerçekleşir (61).

Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF): Birçok farklı büyüme hormonunun, retinal neovaskülarizasyon gelişiminde rol oynadığı gösterilmektedir. Bu büyüme faktörlerinden birisi de Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)'dür (52). HGF, retinal anjiyogenezde önemli bir düzenleyicisi olarak ilgi çektiği kabul edilmektedir. HGF fibroblast, vasküler düz kas hücreleri ve glial hücreler gibi stromal kaynaklı hücrelerden salgılanmaktadır. HGF epitel hücrelerinde mitojenik, motojenik (hareketliliği sağlayan) ve morfojenik faktör olarak, epitel ve endotel hücrelerinde ise anjiyogenik faktör olarak biyolojik fonksiyon göstermektedir. Aynı zamanda HGF'nin anjiyogenezde güçlü bir uyaran olduğu yapılan birçok çalışmaya göre bilinmektedir. HGF, PR patogenezinde retinal anjiyogenezin başlangıç fazında önemli rol oynamaktadır (58,60).

2.2.2. Prematüre Retinopatisinin Sınıflaması

Prematüre Retinopatisi, ilk kez 1984 yılında uluslararası bir komite tarafından “The International Classification of Retinopathy of Prematurity -ICROP” adıyla sınıflandırılma yapılarak iki rapor şeklinde basılmıştır. Sınıflandırma, bu hastalıkla ilgili yaygın klinik deneyimi olan 11 ülkeden 23 oftalmologdan oluşan bir komite tarafından oluşturulmuştur.

Tablo 8. Prematüre Retinopatisinin Sınıflaması

LOKALİZASYON (papilla merkez)	Zone1: Papilla –maküla arası mesafenin 2 katı = zonun yarıçapı
	Zone2: Nazal ora serrata-temporal ekvatorдан geçen daire
	Zone3: Temporal ekvator-ora serrata arasında kalan temporal yarım ay
EVRE (stage)	Evre1: Demarkasyon çizgisi (ince-beyaz kabarık olmayan hat)
	Evre2: Ridge (shunt): Demarkasyon hattı daha yüksek ve geniş
	Evre3: Ridge + ekstraretinal (vitreusa doğru) fibrovasküler proliferasyon
	Evre4: Subtotal retina dekolmanı a. ekstrafoveal b. fovea tutulumlu
	Evre5: Total traksiyonel retina dekolmanı (huni şeklinde) a. ön huni (açık, dar) b. arka huni (açık, dar)
PLUS HASTALIK (aktivasyonu ifade eder)	İris damarlarında genişleme, dolgunluk
	Pupiller rijidite, yetersiz midriyazis
	Vitreus bulanıklığı
	Retinal arter ve venlerde genişleme kıvrımlanma
	Bazen residüel anterior tunica vasculosa lentis de bulunur

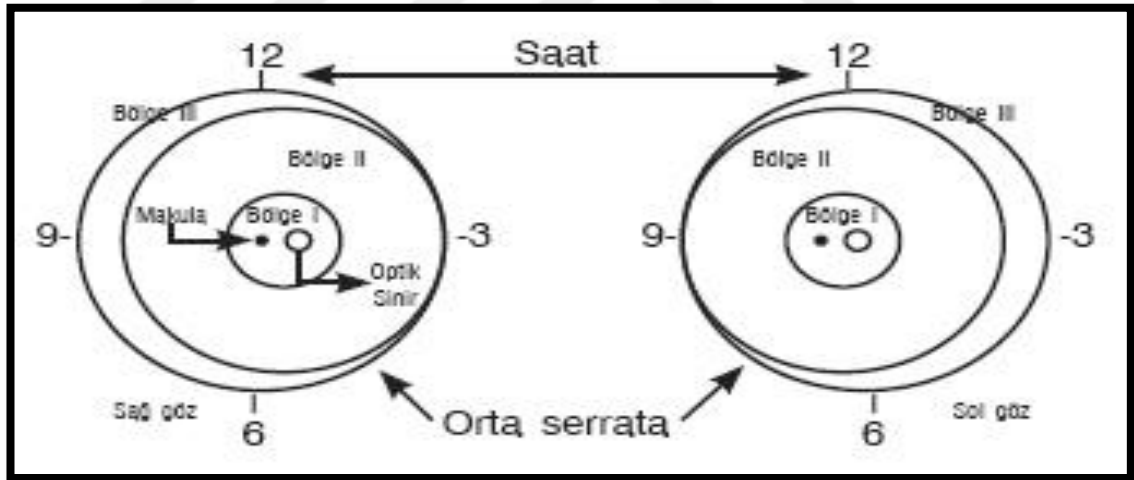
Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması PR'nin klinik değerlendirilmesinde, standartlar sağlamak amacıyla 1987'de tekrar gözden geçirilmiştir. Buna göre sınıflandırma kriterleri; oluşan retinal neovaskülarizasyonun retinadaki papilla merkezli lokalizasyonunu (zone), retinadan vitreusa doğru olan

kabarıklığın miktarını, şiddetine göre evresini (stage), hastalığın aktivasyonu ve progresif ilerleme özelliğini (plus hastalık) tariflemektedir.

Zon 1 (Arka Kutup, İç Bölge): Merkezi optik disk olan, optik diskten foveaya olan mesafenin iki katı yarıçapında bir alandır. 60°'lik bir kavis oluşturur. Pratik bir yaklaşım olarak 25 veya 28 D'lik bir lensin kenarı optik disk nazaline gelecek şekilde yerleştirilerek temporalde zon 1 sınırı belirlenebilir.

Zon 2: Merkezi optik diskte olan ve nazalde ora serrataya tanjansiyel olarak geçen dairedir. Zon 1 periferik sınırından bir daire şeklinde nazalde ora serrataya temporalde ise anatomik ekvatora uzanır.

Zon 3: Zon 2 temporalinde kalan hilal şeklindeki kısımdır. Diskten en uzakta olan ve en son damarlanan bölgedir. Bir gözde vaskülarizasyonun zon 3'e ulaştığı söylenmeden önce en nazalde kalan 2 saat kadranı alanda PR olmadığından ve damarların ora serrataya ulaştığından emin olunmalıdır.



Şekil 3. Prematüre retinopatisi yerleşim alanları (Zon1-3)

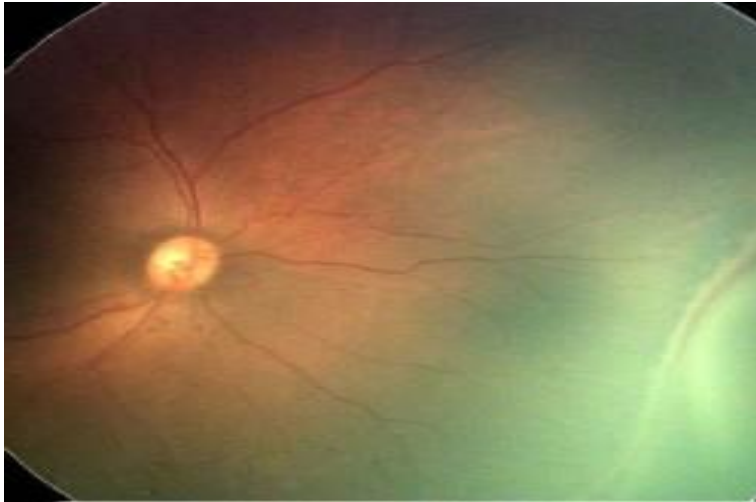
Evrelendirme:

Evre 1 (Demarkasyon Hattı): Anterior avasküler retinayı posterior vasküler retinadan ayıran düz beyaz bir çizgi olarak görülür. Damarlardaki anormal dallanma ya da açılanma bu çizgi şeklindeki hatta kadar ilerler (Resim 1).



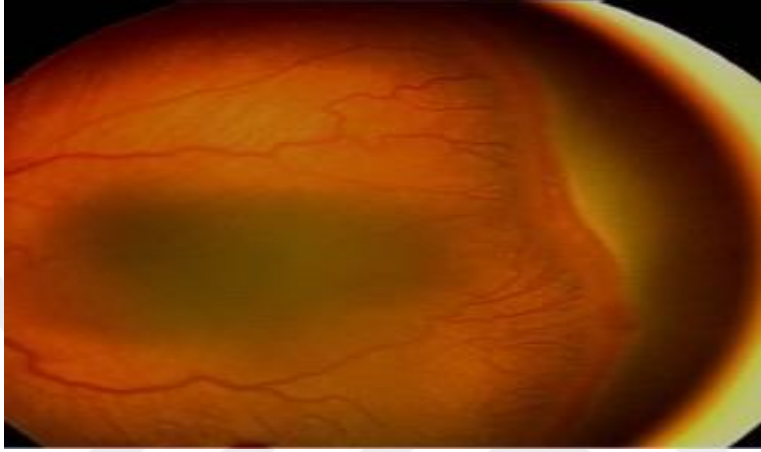
Resim 1. Demarkasyon Hattı

Evre 2 (Kalkık Kenar veya Ridge): Evre 1'deki demarkasyon hattı büyür, yükseklik, genişlik kazanır, bir hacim kaplar ve göz içinde sentripedal uzanım gösterir. Kenarı pembe veya beyaz olabilir, damarlar kenara girmek için retina yüzeyinden ayrılabilir. Küçük yeni damar yumakları kalkık kenar gerisinde yerleşebilir ve buna patlamış mısır lezyonları görünümü denir fakat bunlar kenara yapışık değildirler (Resim 2).



Resim 2. Evre 2 (Kalkık Kenar veya Ridge)

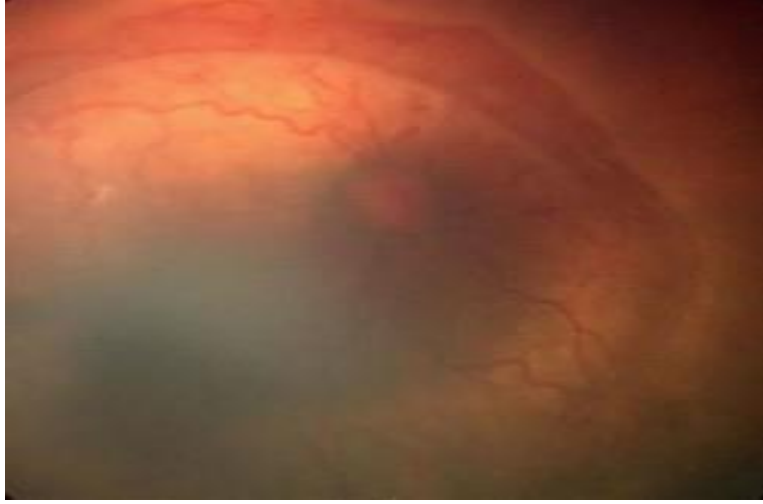
Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon): Kenar yüzeyinden fibrovasküler büyüme vardır. Kalkık kenarın arka ve iç kenarının devamında yer alır. Proliferasyon arttıkça kenar yüzeyinde pürütlü bir görünüm yaratır (Resim 3). Retina yüzeyinden kalkık retinal damarların varlığı tek başına retina dekolmanı oluşturmaz, fakat vitreus traksiyonu varlığını gösterir. Evre 3'ün şiddeti; vitreye uzanan ekstraretinal fibrovasküler dokuya göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere ayrılır.



Resim 3. Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon)

Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı): Bu evre iki alt gruba ayrılır.

- **Evre 4A:** Ekstrafoveal retina dekolmanı. Periferde, santral makulayı tutmadan oluşan konkav, traksiyonel tipte bir dekolmandır. Genelde bu dekolmanlar ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonların olduğu, vitre traksiyonu olan alanlarda meydana gelir. Eğer arka kutba doğru bir yayılım yoksa prognoz anatomik ve görsel açıdan göreceli olarak daha iyidir ve sıklıkla makula fonksiyonunu etkilemeden bu periferik dekolman alanları kendi kendilerine yatışırlar.
- **Evre 4B:** Foveayı Tutan Subtotal Retina Dekolmanı. Fovea tutulumu olduğundan görsel prognozu kötüdür. Bu evre 4A'nın yayılımını izleyerek yâda optik diskten zon 1'e, 2'ye ve 3'e doğru katlantı şeklinde yayılarak meydana gelebilir.



Resim 4. Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı)

Evre 5 (Total Retina Dekolmanı):Huni şeklinde görünüm vardır. Huni ön ve arka bölümlere ayrılır ve huninin ön ve arka bölümünün açık yâda kapalı olmasına göre de dört alt gruba ayrılır. Eğer hem önde hem de arkada açıksa konkav bir şekli vardır ve optik diske kadar uzanır. Hem önde hem de arkada darsa dekole retina lensin hemen arkasında yer alır. Daha seyrek görülen üçüncü bir tip ise huninin önde açık arkada dar olduğu tiptir. En az görülen huni tipi ise önde dar arkada açık olan tiptir (Resim 5). Dekolmanın tipi ultrasonografi (USG) ile belirlenebilir.



Resim 5. Evre 5 (Total Retina Dekolmanı)

Artı Hastalık: Posterior retina venlerinde genişleme ve arterioler kıvrım artışı, iris damarlarının konjesyonu, pupilla dilatasyonunun zorlaşması ve vitre bulanıklığı

artı hastalık olarak isimlendirilir (Resim 6). Yeterli damarsal kalınlaşma ve kıvrım artışı en az iki kadranda varsa artı hastalık varlığından bahsedilir. Kötü prognozün ana göstergesidir. Evrenin önüne ‘+’ sembolü konulması artı hastalığı gösterir (62).



Resim 6. Artı Hastalık

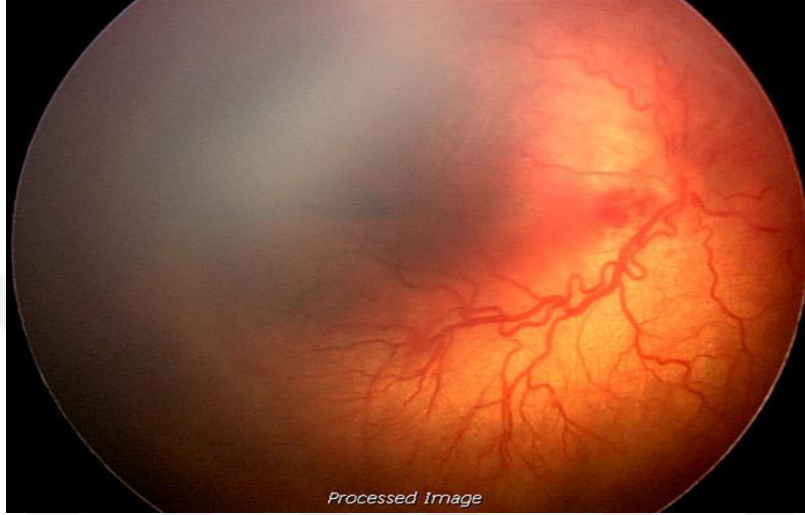
Artı Öncesi Hastalık (Pre-Plus): Arka kutup damarlarında normale göre daha fazla venöz genişleme ve arteriollerde kıvrım artışı vardır fakat bunların varlığı artı hastalık tanısı için yetersiz ise buna artı öncesi hastalık adı verilir (Resim 7). Artı öncesi hastalık varlığında evrenin yanına artı öncesi hastalık yazılır. Bu değişiklikler zaman içinde artı hastalığa ilerleyebilir (63).



Resim 7. Artı Öncesi Hastalık (Pre-Plus)

Agresif Posterior PR: Nadir görülen, hızlı ilerleyen, şiddetli PR biçimi agresif posterior PR olarak tanımlanır. Daha önceleri ‘Tip I PR’ veya ‘Rush Hastalığı’ olarak

adlandırılmıştır. Hızla tedavi edilmez ise evre 5'e ilerler. Bu gruptaki hastaların özellikleri; posterior yerleşim göstermesi, artı hastalığın belirginliği ve ridge'in olmamasıdır (Resim 8). En sık zon 1'de görülmesine rağmen zon 2 posteriorda da görülebilir. Gelişiminin erken döneminde, tüm arka kutup damarlarında periferik retinopatiyle orantısız bir genişleme ve kıvrım artışı görülür. Arteriol ve venül ayırımı zorlaşmaktadır. Vasküler ve avasküler retina sınırında kanamalar olabilir (63).



Resim 8. Agresif Posterior PR

2.2.3. Prematüre Retinopati Risk Faktörleri

Prematüre retinopatisinin gelişimine neden olan risk faktörleri yapılan birçok çalışmada araştırılmıştır. Hipoksi, intraventriküler kanama, apne, sepsis, hiperkarbi, asidoz, bronkopulmoner displazi ve anemi gibi pek çok faktör ile Prematüre Retinopatisi gelişimi arasında ilişki kurulmaya çalışılmış, ancak bunların prematürite retinopatisine sebep olmaktan çok prematüritede ikincil olarak ortaya çıkan rahatsızlıklar olduğu ortaya konulmuştur.

1980'lerde yapılan birçok çalışmada PR insidansının gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olduğunu gösterilirken, CRYO- PR çalışmasında düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, beyaz ırk, çoğul doğum, hastane dışı doğum gibi faktörler treshold hastalık gelişimi için artmış risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (35). Bu risk faktörleri dışında oksijen tedavisi, hiperkarbi, ışık maruziyeti, prostaglandin salınımı, anemi, kan transfüzyonu, serum demir düzeyinin yüksekliği,

metabolik asidoz-alkaloz, sepsis, metil ksantin tedavisi, E vitamini, magnezyum, selenyum ve bakır eksikliği, beta bloker kullanımı, Candida albicans koryoretiniti, PDA, İVK, BPD, hyalin membran hastalığı, RDS, pnömotoraks, perinatal asfiski, uzamış renal yetmezlik, nekrotizan enterokolit, koryoamnionit, uzamış total parenteral beslenme, yedi günden fazla ventilasyonda kalma, düşük APGAR skoru, fototerapi, postnatal ağırlık artışının az olması, maternal kanama-eklampsi ve in vitro fertilizasyon gibi risk faktörleri suçlanmaktadır (64,65,66).

Prematüre retinopatisi gelişiminde genetik faktörünün de rol oynadığı düşünülmektedir. Çeşitli gelişmiş toplumlarda şiddetli prematüre retinopatisi sıklığının farklı olması genetik bileşenin rolünü desteklemektedir. Familial eksüdatif vitreoretinopati olgularında ileri evre prematüre retinopatisiyle benzer fenotipik özellikler olduğu saptanmıştır (67).

a. Gestasyonel Yaş ve Düşük Doğum Ağırlığı

Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı küçüldükçe PR gelişme riski artmaktadır. CRYO-PR çalışmasında, eşik PR gelişimi için bağımsız risk faktörleri; beyaz ırk, düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşının küçük olması, çoğul gebelik ve araştırma merkezi dışında doğmuş olmak olarak belirlenmiştir (66). CRYO-PR grubu çalışmasının verilerine göre, 1000-1250 gr arasında olan bebeklerin %47'sinde, 750 gr dan küçük olan bebeklerin %90'ında çeşitli derecelerde PR saptanmıştır. Benzer durum doğumdaki gestasyonel yaş için de geçerlidir ve 28 haftadan erken doğan bebeklerin %83'ünde, <31 hafta olanlarda ise %30 PR saptanmıştır. Bebeğin intrauterin gelişimine fırsat verebilmek için yapay fertilizasyonda ikiden fazla embriyo transferi yapılmamalıdır (67, 68).

b. Oksijen Etkisi

PR gelişiminde etkili olan önemli bir risk faktörüdür. PR'nin şiddeti ile oksijen tedavisinin süresi arasında kuvvetli bir ilişki bulunur. Ek oksijen uygulama süresi, tekrarlayan oksijen değişimleri ve oksijen konsantrasyonunun, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığından bağımsız olarak PR gelişiminde etkili faktör olduğu ileri sürülmektedir (69,70). Daha kısa süreli ve daha düşük konsantrasyonlarda oksijen

uygulaması yüksek riskli hasta gruplarında PR sıklığında belirgin azalmaya neden olmaktadır (71). Arteriyel oksijen düzeyindeki dalgalanmalar, günümüzde PR gelişiminde en etkili faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Hiperoksi ve hipoksi arasında değişkenlik gösteren, tekrarlayan oksijen değişiklikleri, retinada vaskülarizasyon anomalilerine yol açar. Hiperoksi retina damarlarında vazokonstriksiyona yol açarak 48-72 saat içinde retina damarlarında kalıcı hasara neden olur (69). Hiperoksi lipid peroksidasyonunu artırarak hücre organellerinin lizisine, membran hasarına, hücre membran fonksiyonu kaybına yol açar. Ciddi hipoksi ve iskemi de ise retinada hücresel bütünlüğün bozulması ve enerji kaybına yol açarak PR gelişimini kolaylaştırır (70). Doğumla birlikte monitörizasyona başlama, hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi – hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması, PR gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerdir (70).

c. Hipo-hiperkarbi

Hiperkarbi de PR gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Hiperkarbi ve hipokarbi atakları ve hipokarbi ile PR'un şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (71, 72). Literatürde PR gelişiminde hipokarbi veya hiperkarbinin rolü ile ilgili olarak birbiriyle çelişen çalışmalar da mevcuttur (73,74). Serebral ve retinal perfüzyonun azaldığı durumlarda PR riskinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarda bildirmişlerdir (75, 76).

d. Periventriküler- İntraventricüler Kanama (İVH)

İntraventricüler hemoraji (İVH) evre 3, 4 ve periventriküler lökomalazi ile PR arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişkinin retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Kan akımı regülasyonundaki bozukluklar hem santral sinir sistemini hem de retina dokusunun zedelenmesine neden olmaktadır (76,77).

e. Vitamin A, E

Gelişmekte olan retinaya serbest radikallerin oksidatif zehirlenmesi de patogeneizde rol oynayabilir. Bu nedenle A ve E vitaminin antioksidan özelliklerinden

teorik olarak yararlanılabilir. Yapılan iki çalışmada A vitaminin plazma düzeylerindeki düşüklük PR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Haftada üç kez 10.000 IU intramüsküler A vitamini verilen ileri derecede düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda eşik PR sıklığı belirgin olarak azalmıştır (78). Prematürelerde E vitaminin plazmada normal düzeyin altında olması nedeniyle çeşitli dozlarda E vitamini tedavileri denenmiş, ciddi seyirli PR gelişimini azalttığı saptanmıştır (79).

f. Transfüzyon

Kan değişimi ve transfüzyonu sırasında kullanılan kanların erişkin tipi hemoglobin içermesi nedeniyle dokulara daha yüksek oranda oksijen gitmekte ve bu durum retina damarlarında zedeleyici etki yaparak PR gelişimini kolaylaştırmaktadır (80). Donör kanındaki eritrositler kısa ömürlüdür ve dolaşımdan çekildiklerinde demir depolanır. Bu demir birikimine yol açarak PR gelişiminde rol oynayabilir. Serbest demirden korunma transferin ile sağlanır, fakat prematürelerde bu proteinin düzeyi de çok düşük bulunmuştur (81).

g. Işık Etkisi

Yoğun bakım ünitelerindeki ışığın PR gelişimi üzerine etkisi tartışmalıdır. Işığa maruz kalmanın fototoksisite veya serbest oksijen radikalleri oluşturarak PR'ye yol açabileceği düşünülmektedir (82).

h. Sürfaktan Tedavisi

Sürfaktan tedavisi ile çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam oranında belirgin artışlar elde edilmiştir. Ancak sürfaktan tedavisinin PR sıklığını arttırmadığı düşünülmektedir. Sıklık oranı değişmemiş olsa da yaşam oranını artırması nedeni ile PR'den etkilenen mutlak hasta sayısında artış olmaktadır (83,84).

ı. Kortikosteroid Tedavisi

Doğum öncesi dönemde steroid kullanımının hem PR sıklığını hem de PR şiddetini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Doğum sonrası dönemde kullanılan steroidlerin PR üzerine etkisi ise, akciğer hastalığı (bronkopulmoner displazi)

nedeniyle steroid tedavisi alan hastalarda araştırılmış ve kriyoterapiye giden vaka sayısını azalttığı ileri sürülmüştür (85,86).

i. Diğer Faktörler

Erkek cinsiyet bazı çalışmalarda bir risk faktörü olarak bulunmuştur (87). İntrauterin gelişme geriliği ile PR arasında da ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (88). Sepsis ile PR arasındaki ilişki, son çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya koymaktadır (89). İn-vitro fertilizasyon uygulanan annelerin bebeklerinde PR sıklığı diğer tekniklerin uygulandığı annelerin bebeklerine göre daha yüksek bulunmuştur (90).

Mekanik ventilasyondaki gün sayısında artma ile ileri evrelerdeki PR arasında anlamlı bir birliktelik saptanmıştır. Metabolik asidozu olan, resüsitasyona gerek gösteren ve APGAR skoru düşük olan bebeklerde de PR riski artmaktadır (91).

Uzamış total parenteral nütrisyon, bronkopulmoner displazi ve nekrotizan enterokolitin PR için anlamlı bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Doğumdan önce annenin beta-bloker kullanması, annede hipertansiyon, maternal diyabet, üçüncü trimestirde kanama, annenin hamilelikte çok sigara içmesi, çoklu doğumlar PR gelişimini etkileyen diğer faktörleridir (87, 92).

j. Genetik Faktörler

Genetik olarak belirgin bir risk faktörü ortaya konamamıştır ancak PR'nin siyah ırkta daha az görüldüğü bildirilmiştir. Çeşitli gelişmiş toplumlarda şiddetli prematüre retinopatisi sıklığının farklı olması genetik bileşenin rolünü desteklemektedir. Familial eksüdatif vitreoretinopati olgularında ileri evre prematüre retinopatisiyle benzer fenotipik özellikler olduğu saptanmıştır (93).

2.2.4. TEDAVİ

Prematüre retinopatisi tedavisi kabaca 3 kategoriye ayrılır: profilaktik, durdurucu ve düzeltici tedaviler.

Profilaktik tedavide amaç, PR gelişimine veya en azından şiddetli PR gelişimine engel olmaktır. Durdurucu tedavide ise ciddi görsel sekel gelişmeden akut PR doğal

seyri değiştirilmeye çalışılır. Düzeltici tedavide ise retina dekolmanı gibi anatomik problemler görmeyi düzeltmek için onarılır.

Prematüre retinopatisinde uygulanabilen tedaviler řu başlıkları içerir:

- Yüksek risk eşik öncesi veya eşik PR'de profilaktik tedavi
- Aktif safhada retina dekolmanının tedavisi
- Skatrisyel safhada retina dekolmanının tedavisi
- Takipte; refraksiyon, ambliyopi, şaşılık, katarakt, glokom, kornea patolojileri gibi komplilasyonların tedavisi

PR tedavisi için uluslararası kriterler geçerlidir. Lazer veya kriyo tedavisi ile pretreshold ve treshold hastalıkta avasküler retinanın ablasyonu ile hastalığın progresyonunun engellenmesi esasına dayanır (94).

Evre 4a, evre 4b ve evre 5 hastalıkta serklaj cerrahisi veya vitrektomi uygulanmaktadır. Prospektif vaka serilerinde intravitreal bevaciumab tek başına veya cerrahi ile kombine tedavisi ile olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir ancak bazı yayınlarda mevcut dekolmanın kötüleştiği rapor edilmektedir.

Tedavi aralığı en fazla iki haftadır ve eşik hastalık belirlendikten sonra en erken sürede (2-3 gün içinde) tedavi uygulanmalıdır (20).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2013 - Aralık 2014 tarihleri arasında yapıldı. Ocak 2013 - Aralık 2014 tarihleri arasında hastanemizde doğmuş 100 hasta ve dış merkezden PR nedeni ile sevk edilen 16 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Ancak 116 hastanın 55'inde PR tespit edildi.

Dosya kayıtları eksik olan, klinik bilgilerine ulaşılamayan ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından Prematürite Retinopati evrelemesi yapılmayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastanemizde doğan vakalar standardize edilmiş bir klinik takip formu ile değerlendirildi ve tüm vakaların hastalık öyküleri, cinsiyet, anne yaşı, prematüre retinopatisi açısından anneye ait risk faktörleri (enfeksiyon, diyabet, hipertansiyon, sigara ve alkol alışkanlığı), doğum ağırlığı, gestasyon haftası, doğum şekli, çoğul gebelik, yatış süresi, toplam oksijen alım süresi, mekanik ventilatöre bağlı kalış süresi, CPAP süresi, hood ile oksijen alım süresi, RDS gelişimi, sürfaktan alımı, sürfaktan dozu, PDA gelişimi, NEK gelişimi, pulmoner hemoraji gelişimi, sepsis gelişimi, antibiyoterapi alım süresi, apne gelişimi, apne tedavisi, konvülziyon gelişimi, sarılık gelişimi, eritrosit transfüzyonu, pnömotorax gelişimi, BPD gelişimi, enjeksiyon tedavisi ve gelişen komplikasyonlar açısından verileri kaydedildi. Başka hastanelerden sevk edilen olguların dosya bilgileri eksik olduğundan yatış süresi, oksijen alım süresi, mekanik ventilatöre bağlanma süresi, CPAP süresi, hood ile oksijen alım süresi, RDS gelişimi, sürfaktan verilmesi, PDA gelişimi, NEK gelişimi, pulmoner hemoraji gelişimi, sepsis gelişimi, antibiyoterapi süresi, apne gelişimi, konvülziyon geçirme, kan transfüzyonu, pnömotoraks gelişimi, hiperbilirübinemi ve BPD açısından değerlendirilmedi. Ancak başka hastanelerden gelen olgular cinsiyet, doğum ağırlığı, gestasyon haftası, doğum şekli, çoğul gebelik olup olmadığı, annede enfeksiyon, annede hipertansiyon, annenin sigara kullanımı ve annenin alkol alımı açısından değerlendirildi.

Verilerin analizi SPSS 18.0 istatistik programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenlerde gözlenme

sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi ve normal dağılıma uygun oldukları görüldü. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, nominal değişkenler için ise olgu sayısı ve sıklık biçiminde gösterildi. Sürekli değişken grupları Student t-testi, nominal değişkenler ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu testleriyle karşılaştırıldı. Verilerin dağılımı normal olduğundan aralarındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın Etik Kurulu Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Başkanlığınca 27.11.2015 tarih, 84 sayı numarası ile değerlendirilerek onaylandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 116 hasta alındı. Bu hastaların 100'ü (%86,2) hastanemizde doğum yapmış ve 16'sı (%13,8) dış merkezden sevk edilen hastalar idi. Olguların 70 (%60,3)'i kız, 46 (%39,7)'si erkek idi (K/E: 1,5). Vakaların anne yaşlarının ortalaması $30,5 \pm 6,4$ yaş (19-48 yaş) idi. Vakaların doğum ağırlığı ortalamaları 1143 ± 284 gr (520-1900 gr) idi. Olguların gestasyon haftası ortalamaları $28,2 \pm 2,4$ hafta (23-35 hafta) olarak saptandı.

Olgular doğum ağırlığına göre PR sıklığını daha iyi belirleyebilmek amacıyla hastalar ≤ 1000 gr. doğanlar, 1001-1499 gram arası doğanlar, ≥ 1500 gr. doğanlar olarak 3 gruba ayrıldı. ≤ 1000 gr olan olguların sayısı 43 (%37,1), 1001-1499gr arası 59 (%50,9), ≥ 1500 gr 14 (%12) olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların doğum ağırlığına göre dağılımı

		n	%
Doğum Ağırlığı	≤ 1000 gr	43	37,1
	1001-1499 gr	59	50,9
	≥ 1500 gr	14	12
	Toplam	116	100,0

Olgular gestasyon haftasına göre ≤ 28 hafta doğanlar, 29-32 hafta arası doğanlar ve ≥ 33 hafta doğanlar olarak 3 gruba ayrıldı. ≤ 28 hafta doğan olguların sayısı 67 (%57,8), 29-32 hafta arası 44 (%37,9), ≥ 33 hafta doğan olguların sayısı beş (%4,3) olarak saptandı. (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların gestasyon haftasına göre dağılımı

		n	%
Gestasyon Haftası	≤ 28 hafta	67	57,8
	29-32 hafta	44	37,9
	≥ 33 hafta	5	4,3
	Toplam	116	100,0

Evre 0 olan olgular PR (-), evre 1, 2, 3 ve 4 olan olgular PR (+) olarak değerlendirildi. PR (-) olan olguların sayısı 61 (%52,6), PR (+) olan olguların sayısı ise 55 (%47,4) olduğu saptandı (Tablo 11).

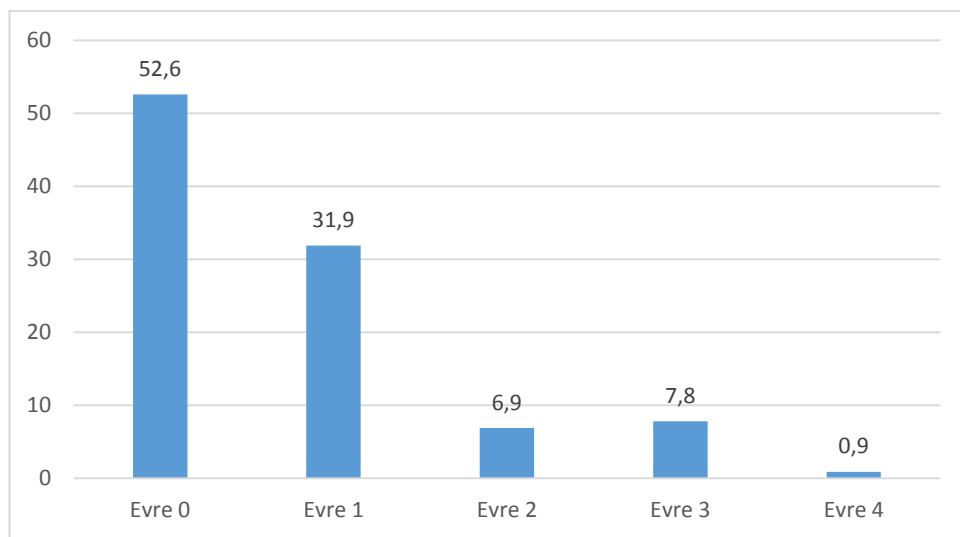
Tablo 11. PR (-) ve PR (+) olan olguların dağılımı

		n	%
Prematüre Retinopatisi	PR (-)	61	52,6
	PR (+)	55	47,4
	Toplam	116	100,0

PR pozitif olan olgular değerlendirildiğinde; Evre 1’de 37 (%31,9), Evre 2’de sekiz (%6,9), Evre 3’te dokuz (%7,8) ve Evre 4’de bir olgu (%0,9) saptandı (Tablo 12)(Şekil 4).

Tablo 12. PR pozitif vakaların evrelere göre dağılımı

		n	%
Evre	Evre 0	61	52,6
	Evre 1	37	31,9
	Evre 2	8	6,9
	Evre 3	9	7,8
	Evre 4	1	,9
	Toplam	116	100,0



Şekil 4. PR pozitif vakaların evrelere göre dağılımı

PR (+) olan 55 olgunun 43 (%78)'üne enjeksiyon tedavisinin yapılmadığı, 12 (%22)'sine enjeksiyon tedavisinin yapıldığı saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. PR (+) olguların enjeksiyon tedavisine göre dağılımı

		n	%
Enjeksiyon	Enjeksiyon Yapılmayan	43	78,0
	Enjeksiyon Yapılan	12	22,0
	Total	55	100,0

Hastanemizde doğan 100 olgunun 14'ünde (%14) RDS gelişmediği, 26'sında (%26) hafif RDS, 21'inde (%21) orta derece RDS ve 39 (%39) olguda ağır RDS geliştiği saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastanemizde doğan olguların RDS derecesine göre dağılımı

		n	%
RDS	RDS Yok	14	14,0
	Hafif RDS	26	26,0
	Orta Derece RDS	21	21,0
	Ağır RDS	39	39,0
	Total	100	100,0

Sürfaktan verilen 78 olgudan 54 (%69)'üne brektant, 24 (%31)'üne α -poraktant verildiği saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Sürfaktan tedavisi uygulanan olguların dağılımı

		n	%
Sürfaktan	Sürfaktan Verilmeyen	22	22,0
	Survanta (Beraktant)	54	54,0
	Curosurf (α -poraktant)	24	24,0
	Total	100	100,0

Yine sürfaktan verilen 78 olgunun 61 (%78)'ine 1 kez, 16 (%21)'sine 2 kez ve bir (%1) olguyada da 3 kez sürfaktan tedavisi uygulandığı saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Uygulanan sürfaktan dozlarının dağılımı

		n	%
Sürfaktan dozu	Sürfaktan Verilmeyen	22	22,0
	1 Kez Sürfaktan alan	61	61,0
	2 Kez Sürfaktan alan	16	16,0
	3 Kez Sürfaktan alan	1	1,0
	Total	100	100,0

Hastanemizde doğan 100 olgunun 94 (%94)'ünde BPD gelişmediği, altı (%6) olguda ise BPD geliştiği saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Hastanemizde doğan olguların BPD gelişimine göre dağılımı

		n	%
BPD	Yok	94	94,0
	Var	6	6,0
	Total	100	100,0

Hastanemizde doğan 100 olgunun 21 (%21)'inde PDA geliştiği, 79 (%79) olguda da PDA gelişmediği saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. Hastanemizde doğan olguların PDA gelişimine göre dağılımı

		n	%
PDA	Yok	79	79
	Var	21	21
	Total	100	100

PDA gelişen 21 olgunun 19'una (%90) medikal kapatma tedavisi, iki (%10) olguya ise cerrahi kapatma tedavisi uygulandığı saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. PDA gelişen olguların tedavilerine göre dağılımı

		n	%
PDA Tedavisi	Medikal Kapatma	19	90
	Cerrahi Kapatma	2	10
	Total	21	100,0

Olguların anneye bağlı değişkenleri incelendiğinde, 43 (%37,1) olgunun anne hikayesinde enfeksiyon olduğu, 15 (%12,9) olgunun anne hikayesinde gestasyonel diabetes olduğu, 19 (%16,4) olgunun anne hikayesinde preeklampsisi olduğu, 46 (%39,7) olgunun annesinde sigara alışkanlığı olduğu ve hiçbir olgunun annesinde alkol alışkanlığı olmadığı saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Olguların anne verilerinin dağılımı

	Yok		Var	
	n	%	n	%
Annede Enf	73	62,9	43	37,1
Annede DM	101	87,1	15	12,9
Annede Preeklampsisi	97	83,6	19	16,4
Annede Sigara Kullanımı	70	60,3	46	39,7
Annede Alkol Kullanımı	116	100	0	0

Olgular doğum şekline göre istatistiksel olarak incelendiğinde altı (%5,2) olgunun normal spontan doğumla, 101 (%87) olgunun sezaryen ile, dokuz (%7,8) olgunun makat geliş olarak vajinal yolla doğduğu saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Olguların doğum şekline göre dağılımı

		n	%
Doğum Şekli	NSVY	6	5,2
	C/S	101	87
	Makat	9	7,8
	Total	116	100,0

Olgular çoğul gebelik açısından istatistiksel olarak incelendiğinde, 77 (%66,4) olgunun tek, 32 (%27,6) olgunun ikiz eşi, bir (%0,9) olgunun üçüz eşi ve altı (%5,1) olgunun dördüz eşi olarak doğduğu saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. Olguların çoğul gebelik açısından dağılımı

		n	%
Çoğul Gebelik	Tek	77	66,4
	İkiz	32	27,6
	Üçüz	1	0,9
	Dördüz	6	5,1
	Total	116	100,0

Hastanemizde doğan olgular sepsis açısından istatistiksel olarak incelendiğinde; 20 (%20) olguda sepsis olduğu, 80 (%80) olguda sepsis olmadığı saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Hastanemizde doğan olguların sepsis gelişimine göre dağılımı

		n	%
Sepsis	Yok	80	80,0
	Var	20	20,0
	Total	100	100,0

Kan transfüzyonu açısından hastanemizde doğan olgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; 77 (%77) olguya transfüzyon yapıldığı, 23 (%23) olguya transfüzyon yapılmadığı saptandı (Tablo 24).

Tablo 24. Hastanemizde doğan olguların kan transfüzyonuna göre dağılımı

		n	%
Kan Transfüzyonu	Transfüzyon Yapılmayan	23	23,0
	Transfüzyon Yapılan	77	77,0
	Total	100	100,0

Hastanemizde doğan olguların 24 (%24)'ünde apne olduğu, 76 (%76)'sında apne olmadığı saptandı (Tablo 25).

Tablo 25. Hastanemizde doğan olguların apne gelişimine göre dağılımı

		n	%
Apne	Yok	76	76,0
	Var	24	24,0
	Total	100	100,0

Hastanemizde doğan ve apne olan olguların 14 (%58)'üne aminofilin tedavisi verildiği, 10 (%42)'una ise kafein tedavisi verildiği saptandı (Tablo 26).

Tablo 26. Hastanemizde doğan olguların apnede kullanılan tedaviye göre değerlendirilmesi

		n	%
Apne Tedavisi	Aminofilin Kullanılan	14	58,0
	Kafein Kullanılan	10	42,0
	Total	100	100,0

Hastanemizde doğan olguların üçünde (%3)'ünde NEK, üçünde (%3)'ünde pulmoner hemoraji, 52 (%52)'sinde hiperbilirubinemi olduğu saptandı. Yalnızca bir (%1) olgunun konvülziyon geçirdiği, pnömotoraksın ise hiç gelişmediği saptandı (Tablo 27).

Tablo 27. Hastanemizde doğan olguların ek hastalık verilerinin değerlendirilmesi

	Yok		Var	
	n	%	n	%
NEK	97	97	3	3
Pulmoner Hemoraji	97	97	3	3
Konvülziyon	99	99	1	1
Hiperbilirubinemi	48	48	52	52
Pnömotoraks	100	100	-	-

Hastanemizde doğan olguların oksijen alım süreleri, mekanik ventilatöre bağlanma süreleri, CPAP süresi ve hood ile oksijen alım süreleri, ilk PR muayenesine kadar olan süreler üzerinden değerlendirildi. Yatış süresi ortalama $57,2 \pm 27,8$ gün, oksijen alım süreleri ortalama $19,3 \pm 10,8$ gün, mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri ortalama $5,2 \pm 7,2$ gün, CPAP'a bağlı kalma süreleri ortalama $3,1 \pm 4,4$ gün, hood ile oksijen alım süreleri ortalama $11,1 \pm 8$ gün olduğu görüldü. Olguların ortalama doğum ağırlıkları ortalaması 1143 ± 284 gr, min. 520 gr ile maks. 1900 gr olduğu görüldü. Olguların gestasyon haftası ortalaması $28,2 \pm 2,4$ hafta, min. 23 ile maks. 35 haftalar arasında olduğu görüldü. Olguların ortalama antibiyoterapi alım süresi 14 ± 6 gün olduğu görüldü (Tablo 28).

Tablo 28. Hastanemizde doğan olguların demografik ve tedavi verileri

	Ort ± SD veya median	Minimum	Maksimum
Doğum Ağırlığı (Gr)	1143 ± 284	520	1900
Gestasyon Haftası (Hf)	28,2 ± 2,4	23	35
Yatış Süresi (Gün)	57,2 ± 27,8	28	155
O₂ Süresi (Gün)	19,3 ± 10,8	0	30
Mekanik Ventilasyon Süresi (Gün)	5,2 ± 7,2	0	30
CPAP Süresi (Gün)	3,1 ± 4,4	0	23
Hood Süresi (Gün)	11,1 ± 8	0	28
Antibiyoterapi Süresi (Gün)	14,6 ± 6,7	0	30

Hastanemizde doğan PR (+) ve PR (-) olan olgular yatış sürelerine göre karşılaştırıldığında; PR (+) olan olguların hastanede yatış süreleri istatistiksel olarak yüksekti ($p < 0,001$). Aynı şekilde iki grup oksijen alım süreleri, mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri ve hood ile oksijen alma süreleri açısından karşılaştırıldığında; PR (+) olguların oksijen alma, mekanik ventilatörler bağlı kalma ve hood ile oksijen alma sürelerinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptandı ($p < 0,001$). Yine CPAP'a bağlı kalma süreleri PR (+) olgularda istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Hastanemizde doğan PR (+) ve PR (-) olan olgular doğum ağırlığı açısından karşılaştırıldığında; PR (+) olguların doğum ağırlıkları istatistiksel olarak düşüktü ($p < 0,05$). Hastanemizde doğan PR (+) ve PR (-) olan olgular gestasyon haftası açısından karşılaştırıldığında; PR (+) olguların gestasyon haftaları istatistiksel olarak düşüktü ($p < 0,05$). Ayrıca PR (+) olguların daha uzun süre antibiyoterapi aldığı saptandı ($p < 0,001$)(Tablo 29).

Tablo 29. Hastanemizde doğan PR gelişen ve gelişmeyen olguların demografik ve tedavi verilerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	PR	n	Ortalama	P-Değeri
Yatış Süresi (Gün)	PR (-)	57	47,0	<0,001
	PR (+)	43	70,7	
O₂ Süresi (Gün)	PR (-)	57	12,5	<0,001
	PR (+)	43	28,2	
Mekanik Ventilasyon Süresi (Gün)	PR (-)	57	2,1	<0,001
	PR (+)	43	9,1	
CPAP Süresi (Gün)	PR (-)	57	2,3	0,033
	PR (+)	43	4,2	
Hood Süresi (Gün)	PR (-)	57	8,2	<0,001
	PR (+)	43	14,8	
Doğum Ağırlığı (Gr)	PR (-)	61	1209,8	0,007
	PR (+)	55	1070,2	
Gestasyon Haftası (Hf)	PR (-)	61	28,9	0,001
	PR (+)	55	27,5	
Antibiyoterapi Süresi (Gün)	PR (-)	57	12,6	<0,001
	PR (+)	43	17,4	

Hastanemizde doğan olgular evrelere göre karşılaştırıldığında, PR evresi arttıkça hastanede yatış süresinin, oksijen alım süresinin, mekanik ventilatöre bağlı kalma süresinin, CPAP'a bağlı kalma süresinin, hood ile oksijen alım süresinin ve antibiyoterapi alım süresinin anlamlı derecede arttığı saptandı ($p < 0,005$). Doğum ağırlığı ve gestasyon haftası azaldıkça PR evresinin anlamlı olarak arttığı saptandı ($p < 0,005$)(Tablo 30).

Tablo 30. Hastanemizde doğan olguların evre düzeylerine göre demografik ve tedavi verilerinin değerlendirilmesi

	Evre	n	Ortalama	P-Değeri
Yatış Süresi (Gün)	Evre 0	57	47,07	<0,001
	Evre 1	33	68,94	
	Evre 2	8	75,38	
	Evre 3	2	81,00	
O₂ Süresi (Gün)	Evre 0	57	12,54	<0,001
	Evre 1	33	27,76	
	Evre 2	8	30,00	
	Evre 3	2	30,00	
Mekanik Ventilasyon Süresi (Gün)	Evre 0	57	2,19	<0,001
	Evre 1	33	7,52	
	Evre 2	8	10,88	
	Evre 3	2	30,00	
CPAP Süresi (Gün)	Evre 0	57	2,35	0,016
	Evre 1	33	4,61	
	Evre 2	8	4,00	
	Evre 3	2	0,00	
Hood Süresi (Gün)	Evre 0	57	8,25	<0,001
	Evre 1	33	15,73	
	Evre 2	8	15,13	
	Evre 3	2	0,00	
Doğum Ağırlığı (Gr)	Evre 0	61	1209,82	0,012
	Evre 1	37	1030,14	
	Evre 2	8	1075,63	
	Evre 3	9	1274,44	
Gestasyon Haftası (Hf)	Evre 0	61	28,93	0,007
	Evre 1	37	27,24	
	Evre 2	8	28,50	
	Evre 3	9	28,44	
Antibiyoterapi Süresi (Gün)	Evre 0	57	12,61	<0,001
	Evre 1	33	16,24	
	Evre 2	8	20,38	
	Evre 3	2	24,50	

Yapılan istatistiksel analizde olguların cinsiyetleri ile PR görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 31).

Tablo 31. Olguların cinsiyet açısından değerlendirilmesi

			PR (-)	PR (+)	Toplam
Cinsiyet	Erkek	Sıklık	27	19	46
		Oran	44%	35%	
	Kız	Sıklık	34	36	70
		Oran	56%	65%	
Toplam			61	55	116
P değeri=0,343					

Yapılan istatistiksel analizde doğum ağırlığı ile PR görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Doğum ağırlığı ≤ 1000 gr olan 43 olgudan 26 (%48)'sı, 1001-1499gr arası 59 olgudan 26 (%47)'sı, ≥ 1500 gr olan 14 olgudan üçü (%5)'ü PR (+) olarak saptandı. Doğum ağırlığı azaldıkça PR görülme sıklığının anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p < 0,05$)(Tablo 32).

Tablo 32. Olguların doğum ağırlıklarına göre değerlendirilmesi

		PR (-)	PR (+)	Toplam
Doğum Ağırlığı	≤1000 gr	Sıklık	17	26
		Oran	28%	48%
	1001-1499 gr	Sıklık	33	26
		Oran	55%	47%
	≥1500 gr	Sıklık	11	3
		Oran	18%	5%
Toplam		61	55	116
P değeri=0,03				

Gestasyon haftasına göre olgular incelendiğinde 28 hafta ve daha küçük doğan 67 bebekten 40 (%73)'ünde , 29-32 hafta arasında doğan 44 bebekten 11 (%20)'inde ve 33 hafta ve daha büyük gestasyon haftasına sahip beş bebekten dört (%7)'ünde PR geliştiği görüldü. Yapılan istatistiksel analizde gestasyon haftası azaldıkça PR görülme sıklığının ileri derecede anlamlı olarak arttığı saptandı ($p=0.001$) (Tablo 33).

Tablo 33. Olguların gestasyon haftalarına göre değerlendirilmesi

Gestasyon Haftası		PR (-)	PR (+)	Toplam
	≤28 hafta	27	40	67
		40,3%	59,7%	100,0%
	29-32 hafta	33	11	44
		75,0%	25,0%	100,0%
	≥33 hafta	1	4	5
20,0%		80,0%	100,0%	
Toplam		61	55	116
P değeri=0,001				

Hastanemizde doğan bütün PR gelişmiş olgularda RDS saptandı. Bir (%2) olguda hafif RDS, yedi (%16) olguda orta derecede RDS ve 35 (%82) olguda ağır RDS geliştiği saptandı. PR gelişen ve gelişmeyen olgular RDS gelişimi açısından karşılaştırıldığında RDS ağırlığının artması ile PR gelişimi arasında çok ileri derecede anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 34).

Tablo 34. Hastanemizde doğan olguların RDS gelişimi açısından değerlendirilmesi

			PR (-)	PR (+)	Toplam
RDS	RDS Gelişmeyen	Sıklık	14	0	14
		Oran	25%	0%	
	Hafif RDS	Sıklık	25	1	26
		Oran	43%	2%	
	Orta Derece RDS	Sıklık	14	7	21
		Oran	25%	16%	
	Ağır RDS	Sıklık	4	35	39
		Oran	7%	82%	
	Toplam		57	43	100
	P değeri=0,000				

Hastanemizde doğan ve sürfaktan tedavisi uygulanan 78 olgunun 42 (%53,8)'sinde PR gelişirken, 36 (%46,2)'sinde PR gelişmediği görüldü. Sürfaktan tedavisi uygulanmayan 22 olgunun sadece birinde PR geliştiği saptandı. Sürfaktan uygulanması ile PR görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Sürfaktan verilen olgularda PR gelişme oranları ileri derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). Beraktant verilen 54 olgunun 33 (%61)'ünde, α -poraktant verilen 24 olgunun dokuz (%37,5)'unda PR geliştiği saptandı (Tablo 35).

Tablo 35. Hastanemizde doğan olguların sürfaktan verilmelerine göre değerlendirilmesi

			PR (-)	PR (+)	Toplam
Sürfaktan	Sürfaktan Verilmeyen	Sıklık	21	1	22
		Oran	37%	2%	
	Beraktant	Sıklık	21	33	54
		Oran	37%	77%	
	α-poraktant	Sıklık	15	9	24
		Oran	26%	21%	
Toplam			57	43	100
P değeri=0,000					

Sepsis gelişen 20 olgunun 14 (%70)'ünde PR (+) olduğu saptandı. Sepsis gelişmiş olan olgularda PR görülme sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$)(Tablo 36).

Tablo 36. Hastanemizde doğan olguların sepsis gelişimi açısından değerlendirilmesi

			PR (-)	PR (+)	Toplam
Sepsis	Yok	Sıklık	51	29	80
		Oran	89%	67%	
	Var	Sıklık	6	14	20
		Oran	11%	33%	
Toplam			57	43	100
P değeri=0,011					

PR (+) 43 olgunun 39 (%91)'una kan transfüzyonu yapıldığı saptanmıştır. Kan transfüzyonu uygulanan bebeklerde PR görülme sıklığının anlamlı derecede artış gösterdiği görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 37).

Tablo 37. Hastanemizde doğan olguların kan transfüzyonu yapılması açısından değerlendirilmesi

			PR (-)	PR (+)	Toplam
Kan Verilme	Kan Verilmeyen	Sıklık	19	4	23
		Oran	33%	9%	
	Kan Verilen	Sıklık	38	39	77
		Oran	67%	91%	
Toplam			57	43	100
P değeri=0,007					

Hastanemizde doğan olgular bronkopulmoner displazi gelişimi açısından değerlendirildiğinde BPD gelişen tüm olgularda PR görülürken; PR gelişen olguların altı (%14)'sında BPD geliştiği saptandı. BPD gelişimi ile PR görülmesi arasında önemli derecede anlamlılık saptandı ($p < 0,05$)(Tablo 38).

Tablo 38. Hastanemizde doğan olguların BPD gelişimi açısından değerlendirilmesi

			PR (-)	PR (+)	Toplam
BPD	Yok	Sıklık	57	37	94
		Oran	100%	86%	
	Var	Sıklık	0	6	6
		Oran	0%	14%	
Toplam			57	43	100
P değeri=0,005					

Olguların anne yaşı, annede enfeksiyon varlığı, annede DM varlığı, annede preeklampsi, annenin sigara alışkanlığı, doğum şekli ve çoğul gebelik açısından değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0,05$). Hastanemizde doğan olguların PDA gelişimi, PDA kapatma tedavisi, NEK gelişimi, pulmoner hemoraji gelişimi, apne ve apne tedavisi, hiperbilirübinemi, ve konvülziyon geçirme açısından değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0,05$). Pnömotoraks gelişen olgu ve annede alkol kullanım öyküsü olan olgu saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım hizmeti sunulan ülkelerde çocukluk çağı körlüklerinin önde gelen nedenlerinden biri prematüre retinopatisidir. Etkin tarama ve erken tedavi imkanlarının artmasına rağmen, düşük gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılır hale gelmesinden dolayı halen prematüre retinopatisi olan olguların sıklığında artış olmaktadır(95). Gelişmiş ülkelerde prematüre retinopatisi tüm çocukluk çağı körlüklerinin %6-18'den sorumluyken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha fazladır (96).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda PR için en önemli risk faktörlerinin düşük gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlığı ile belirlenen immatürite olduğu belirlenmiştir (97). Bunun dışında oksijen toksisitesi, mekanik ventilasyon, sepsis, asidoz, intraventriküler kanama, PDA, hiperbilirubinemi, düşük apgar skoru, kan transfüzyonu gibi etkenler suçlanmıştır (98).

Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım servisinde 2013 ve 2014 yıllarında yatırılarak izlenen prematüre retinopatisi nedeniyle takip ve tedavisi yapılan 116 olgu değerlendirildi. Olgular cinsiyet, anne yaşı, annede enfeksiyon, annede diyabet, annede preeklampsi, annede sigara ve alkol kullanımı, doğum ağırlığı, gestasyon haftası, doğum şekli, çoğul gebelik, yatış süresi, toplam oksijen alım süresi, mekanik ventilatöre bağlı kalış süresi, CPAP süresi, hood ile oksijen alış süresi, RDS gelişimi, sürfaktan alımı, sürfaktan dozu, PDA gelişimi, PDA tedavisi, NEK gelişimi, pulmoner hemoraji gelişimi, sepsis gelişimi, antibiyoterapi alım süresi, apne gelişimi, apne tedavisi, konvülziyon gelişimi, hiperbilirubinemi, eritrosit transfüzyonu, pnömotoraks gelişimi, BPD gelişimi ve enjeksiyon tedavisinin PR gelişimi ve PR evrelerine olan etkileri incelendi.

Bugüne kadar PR insidansı üzerine çalışmalarda çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Palmer ve ark. ABD'de doğum ağırlığı <1251 gr olan 4099 olgu ile yaptıkları çalışmada %65,8 olarak bildirilmiştir (45). Darlow ise 1500 gr altındaki 411 olgu ile yaptığı çalışmada prematürelerde sıklığı %21 olarak bildirilmiştir (99). ETROP çalışmasında doğum tartısı 750 gr altında olan yenidoğanların %92,7 sinde PR geliştiği bildirilmiştir (48). İngiltere'de Clark ve ark. doğum ağırlığı 1500 gr altı doğum haftası

32 hafta altı olan 204 olgu üzerindeki çalışmalarında sıklığı %51 olarak bildirmişlerdir (100). Danimarka’da Fledelius ve Kjer’in yaptıkları çalışmada doğum tartısı 1500 gr altı olan 591 olgu ile sıklığı %31 olarak bildirmişlerdir (101). Hindistanda Varughese ve ark. tarafından yapılan çalışmada sıklığı %51 olarak bildirilmiştir (102). Brezilya’da Fortes Filho ve ark.’nın çalışmasında gestasyon yaşı 32 hafta altında ve doğum ağırlığı 1500 gr altında olan olgularda PR sıklığını %24,7 bildirmişlerdir (103). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise PR sıklığını Özcan ve ark. %14,4 (104), Bozkurt ve ark. %63,6 (105) Kavuncuoğlu ve ark. %23 (106), Gültan ve ark. %10 (107), Gezer ve ark. ise %26,4 (108) olarak bildirmişlerdir. Farklı sonuçların önemli nedeni PR gelişiminin multifaktöriyel olması ve YYBÜ’lerinin gelişmişlik düzeylerinin farklı oluşu ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda ise PR sıklığı doğum ağırlığı ≤ 1000 gr olan olgularda %60, 1001-1499 gr arası olan olgularda %44, ≥ 1500 gr olan olgularda %21 olarak saptandı. PR sıklığı gestasyon haftasına göre değerlendirildiğinde ≤ 28 hafta olan olgularda %60, 29-32 hafta arasında doğan olgularda %25 olarak saptandı. En önemli iki risk faktörü olan düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon haftasında doğan olgularda PR görülme sıklığının anlamlı derecede arttığı görüldü. Bu da preterm olguların sağkalım oranlarının artmasından dolayı beklenen bir durumdur.

Seiberth ve ark.’nın yaptığı çalışmada erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Erkek bebeklerde genellikle daha kolay etkilenir oldukları, RDS ve mortalite insidansı yüksek olduğu için görme problemlerinin de insidansı yüksektir (88) Bu çalışmada ise PR saptanan olguların %65’i kız, %35’i erkek olarak belirlendi. İstatistiksel olarak cinsiyet ile PR gelişen olgular arasında anlamlı fark bulunamadı. Altunbaş ve ark. çalışmalarında çoğul doğum ile PR insidansı arasında ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir (109). Palmer ve ark.’nın yaptıkları çalışmada, çoğul doğumların %46’sında, tekil doğumların da %45’inde PR geliştiğini saptamış ve PR şiddet ve insidans oranını her iki grupta benzer olduğunu bildirmişlerdir (45). Bizim çalışmamızda çoğul gebelik ile doğan olgularda PR gelişim oranı %41, tekil doğan olgularda ise %50 olarak saptandı. Çoğul doğum ve doğum şekli ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Shah ve ark.’nın yaptıkları çalışmada düşük doğum ağırlığının, maternal preeklampsinin, MV desteğinin ve pulmoner hemorajinin PR gelişimini artırdığını

bildirmişlerdir (110). Withagen ve ark. çalışmalarında preeklampsi ve PR gelişimi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (111). Bizim çalışmamızda maternal risk faktörlerinden anne yaşı, gestasyonel diabetes, maternal preeklampsi, annede enfeksiyon varlığı ve annenin sigara kullanımı ile PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Yine çalışmamızda pulmoner hemoraji olan 3 olgudan sadece birinde PR geliştiği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

PR tanısı alan olguların evre düzeyleri birçok çalışmada farklı sonuçlar ile bildirilmiştir. Palmer ve ark. çalışmalarında PR gelişen olguların %25,2'sinin evre 1, %21,2'sinin evre 2, %18,3'ünün evre 3, %35,3'ünün evre 4 ve 5 hastalık olduğunu bildirmişlerdir (45). Ülkemizde ise Altunbaş ve ark. çalışmalarında %36 evre 1, %28 evre 2, %32 evre 3, %4 evre 4, Bozkurt ve ark. çalışmalarında %50 evre 1, %20 evre 2, %25 evre 3 ve %5 evre 4 hastalık olduğunu bildirmişlerdir (109,105). Bizim çalışmamızda %67 evre 1, %15 evre 2, %16 evre 3 ve %2 evre 4 olarak saptandı. Ayrıca PR gelişen olguların %22'sine enjeksiyon tedavisi uygulandığı belirlendi. Olguların %78'inde ise spontan regresyon ile düzelme olduğu saptandı.

Acunaş ve ark. çalışmalarında PR gelişen olguların hastanede yatış sürelerinin PR gelişmeyen olgulara göre daha uzun olduğunu bildirmişlerdir (112). Yine Yalaz ve ark. da PR gelişen ve gelişmeyen olguların hastanede yatış süreleri arasında anlamlı farklılıklar bildirmişlerdir (113). Bizim çalışmamızda da PR gelişen olguların hastanede yatış sürelerinin ve antibiyoterapi alım sürelerinin çok daha uzun olduğu ve istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olduğu saptandı. Brown ve ark. çalışmalarında sepsis gelişen olgularda PR gelişiminin anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (114). Satar ve ark.'nın çalışmalarında sepsis ve PR arasında anlamlı derecede ilişki olduğu bildirilmiştir (115). Gezer ve ark. da çalışmalarında sepsisin PR gelişimini anlamlı derecede arttırdığını bildirmişlerdir (108). Bizim çalışmamızda sepsis olan olguların %70'inde PR geliştiği belirlendi ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu saptandı. Bu durum PR gelişen olguların doğum ağırlığı ve gestasyon haftası düşük ve immatür bebeklerin genel durumu kötü ve yoğun bakım ihtiyacı daha fazla olan hastalar olmasıyla açıklanabilir.

Oksijen tedavisinin PR gelişimine neden olan bir risk faktörü olduğu birçok çalışma ile belirlenmiştir. Yalaz ve ark. çalışmalarında oksijen tedavi süresi ve PR

gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (113). Özcan ve ark. çalışmalarında uzun süre oksijen alımının PR gelişimini artırdığını saptamışlardır (116). Satar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada oksijen uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında PR gelişim oranı aynı iken oksijen uygulanma süresi dikkate alındığında süre arttıkça PR gelişme riskinin arttığını bildirmişlerdir (115). Hussain ve ark.'nın çalışmasında oksijen tedavi süresinin PR gelişimi ile ilgili olduğunu saptamışlardır (84). Biz çalışmamızda ilk PR muayenesine kadar olan oksijen alım sürelerini, mekanik ventilatöre bağlı kalma sürelerini, CPAP'a bağlı kalma sürelerini ve hood ile oksijen alım sürelerini istatistiksel olarak analiz ettik. Oksijen alım süresi uzadıkça PR görülme sıklığı istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı olduğu saptandı. Ayrıca oksijen alım süresi uzadıkça daha ileri evre PR görülme sıklığının arttığı ve istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı olduğu saptandı. Birçok çalışmada da belirlendiği gibi oksijen alım süresi uzadıkça PR görülme sıklığının artması beklenen bir durumdur.

Yine birçok çalışmada mekanik ventilatör desteği ile PR gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Biz de çalışmamızda mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri, CPAP'a bağlı kalma süreleri ve hood ile oksijen alım sürelerinin uzaması ile PR gelişimi arasındaki ilişkiyi analiz ettik. Özcan ve ark. çalışmalarında mekanik ventilatör desteği alımının PR gelişimini artırdığını saptamışlardır (116). Huang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, daha uzun süre oksijen desteği alan ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan olgularda PR sıklığının arttığı gösterilmiştir (117). Kim ve ark. çalışmalarında uzamış mekanik ventilatör tedavisinin PR sıklığını anlamlı derecede arttırdığını saptamışlardır (118). Kirsten ve ark.'nın çalışmasında mekanik ventilatöre bağlanmış olgularda ileri evre PR geliştiğini bildirmişlerdir (119). Sarıkabadayı ve ark.'nın çalışmasında mekanik ventilatöre bağlı kalmanın PR sıklığını arttırdığını bildirilmiştir (120). Tlucek ve ark. çalışmalarında hedef oksijen saturasyonu düşük olan olgularda PR görülme sıklığının azaldığını bildirmişlerdir (121). Lin HJ ve ark.'nın yaptığı çalışmada, mekanik ventilatörde kalma süresi, CPAP'a bağlı kalma süresi, oksijen tedavi süresi ile PR gelişimi arasında anlamlılık olduğunu bildirmişlerdir (78). Ergenekon ve ark.'nın yaptıkları çalışmada küvöz içi serbest oksijen uygulamasının PR gelişimini etkileyebileceğini bildirmişlerdir (122) Bizim çalışmamızda mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri ve hood ile oksijen alım

süreleri uzadıkça PR görülme sıklığı istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı olduğu saptandı. CPAP'a bağlı kalma süreleri uzadıkça da PR görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Yine mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri ve hood ile oksijen alım süreleri uzadıkça daha ileri evre PR görülme sıklığının arttığı da istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı olduğu saptandı. Aynı şekilde CPAP'a bağlı kalma süreleri uzadıkça da ileri evre PR görülme sıklığının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Mekanik ventilatör desteği alan olgularda PR görülme sıklığının yüksek olmasının nedeni yüksek oksijen konsantrasyonuna bağlı olabileceği düşünüldü.

RDS'nin PR gelişiminde etkili risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir. Ancak sürfaktan tedavisinin PR gelişimi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Acunaş ve ark. çalışmalarında RDS olan olgularda PR gelişiminin arttığını bildirmişlerdir (112). Lin HJ ve ark.'nın yaptığı çalışmada RDS ile PR gelişimi arasında anlamlılık olduğunu bildirmişlerdir (78). Akkoyun ve ark. çalışmalarında RDS'nin erken evre PR gelişimi için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (69). Bizim çalışmamızda PR gelişen tüm olgularda RDS saptandı. Hatta PR gelişen ve gelişmeyen olgular RDS gelişimi açısından karşılaştırıldığında RDS ağırlığının artması ile PR gelişimi arasında çok ileri derecede anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Bu durum RDS gelişen olguların uzun süre oksijen tedavisine maruz kalması, mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulması ve sürfaktan tedavisi gibi PR gelişiminde çeşitli risk faktörlerinin de eşlik etmesi ile açıklanabilir. Repka ve ark. çalışmalarında sürfaktan tedavisi uygulanan bebeklerde PR gelişme riskinin azaldığını bildirmişlerdir (123). Altunbaş ve ark. çalışmalarında sürfaktan tedavisi ile PR gelişme riskini belirleyemediklerini bildirmişlerdir (109). Termote ve ark. ise sürfaktan tedavisi ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir (124). Çalışmamızda ise sürfaktan tedavisi alan ve almayan olgular kıyaslandığında sürfaktan verilen olgularda PR gelişiminin daha yüksek olduğu saptandı. Bu durum PR gelişen tüm olgularda RDS varlığının olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca sürfaktan tedavisi uygulanan olgular beraktant (survanta) ve α -poraktant (curosurf) verilen gruplar olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yine sürfaktan tedavisi verilen olgular 1 kez, 2 kez ve 3 kez sürfaktan tedavisi verilen gruplar olarak karşılaştırıldığında anlamlılık saptanmadı.

Holmstrom ve ark. çalışmalarında BPD varlığının PR gelişimi üzerine önemli risk faktörlerinden biri olduğunu vurgulamıştır (50). Lin HJ ve ark.'nın yaptığı çalışmada BPD ve NEK ile PR gelişimi arasında anlamlılık olduğunu bildirmişlerdir (78) Shah ve ark. yaptıkları çalışmada BPD olan bebeklerde daha ileri evre PR geliştiğini bildirmişlerdir (110). Bizim çalışmamızda BPD gelişen tüm olgularda PR geliştiği belirlendi. PR gelişen olguların %14'ünde BPD varlığı görüldü ve istatistiksel olarak ileri derece anlamlı olduğu saptandı. Bu durum BPD gelişen olguların uzun süre oksijen tedavisine maruz kalması ile açıklanabilir. Yine çalışmamızda NEK varlığı ile PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Bu NEK gelişen olgularımızın az sayıda (3 olgu) olmasına bağlı olabilir.

Risk faktörlerinden olan kan transfüzyonunun PR gelişimi üzerine olan etkisine bakıldığında; Dani ve ark. çalışmalarında kan transfüzyonu ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir (125). Yine Sacks ve ark. da PR gelişimi ile kan transfüzyonu arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir (126). Englert ve ark.'nın çalışmasında kan transfüzyonu sayısının prematüre bebeklerde ileri evre PR gelişiminde etkili olduğu belirlenmiştir (81). Aynı şekilde Satar ve ark. da çalışmalarında kan transfüzyonu yapılan olgularda PR riskinin anlamlı olarak arttığını saptamışlardır (115). Bizim çalışmamızda kan transfüzyonu yapılan olguların %50,5'inde PR geliştiği belirlendi. Kan transfüzyonu yapılan olgularda PR gelişimi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu belirlendi. Bunun nedeni kan transfüzyonu ile retinaya daha fazla oksijen gitmesine bağlanabilir. Ayrıca Hirano ve ark. kan transfüzyonu ile retinanın oksijen maruziyetinin artmasının yanında demir yükünün de artmasına bağlı olarak PR sıklığının arttığını bildirmişlerdir (127).

PDA varlığının PR gelişimindeki etkisi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar dikkat çekmektedir. Todd ve ark. çalışmalarında PDA varlığı ile PR gelişimi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (128). Allegaert ve ark. çalışmalarında PDA saptanan olgularda PR şiddet ve sıklığının arttığını bildirmişlerdir (129). Satar ve ark. çalışmalarında PDA varlığı ile PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir (115). Biz çalışmamızda hem PDA varlığı hem de PDA kapatma tedavisinin PR gelişimi üzerine etkilerini inceledik. PDA kapatma tedavisini medikal kapatma ve cerrahi kapatma tedavisi olarak iki gruba ayırdık.

Çalışmamızda PDA varlığı ve medikal ve cerrahi kapatma tedavilerinin PR gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Satar ve ark.'nın yaptığı çalışmada apne atağı geçiren vakalarda PR gelişiminin daha fazla olduğu saptanmıştır (115). Acunaş ve ark. çalışmalarında canlandırma gerektiren apnenin PR gelişimini artırdığını saptamışlardır (112). Biz çalışmamızda apnenin ve apne tedavisinde kullanılan ilacın PR gelişimi arasındaki ilişkiyi inceledik. Aminofilin verilen olgular ve kafein verilen olgular olarak apne tedavisini iki gruba ayırdık. Ancak çalışmamızda apne atakları ve apne tedavisinin PR gelişimi üzerinde anlamlı fark saptanmadı.

Hiperbilirubinemi ile PR gelişimi arasındaki ilişki net değildir. Milner ve ark.'nın çalışmasında hiperbilirubinemi ile PR gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir (130). Satar ve ark. çalışmalarında hiperbilirubinemi ve PR gelişen olgular arasında ilişki saptamamıştır (115). Altunbaş ve ark. ise çalışmalarında hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde PR sıklığının arttığını bildirmişlerdir (109). Biz çalışmamızda hiperbilirubinemi ile PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Ayrıca çalışmamızda pnömotoraks ve konvülziyon geçirme ile PR gelişimi arasındaki ilişkiyi de inceledik. Tammy ve ark. yapmış oldukları çalışmada pnömotoraks ve PR gelişimi arasında ilişki saptamamışlardır (131). Bizim çalışmamızda olguların hiçbirinde pnömotoraks gelişmediği ve sadece bir olgunun konvülziyon geçirdiği görüldü. Bu nedenle istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Sonuç olarak son yıllardaki yenilikler sonucunda, riskli prematürelerin sağkalım oranlarının artması ile kalıcı körlüğe neden olan PR sıklığında artış olmuştur. Bu nedenle PR risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekir. Çalışmamızda risk faktörü olarak düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon haftası, uzun süreli oksijen tedavisi, uzun süre mekanik ventilatör ihtiyacı, uzun süre CPAP ihtiyacı, uzun süreli hood ile oksijen alımı, RDS, sürfaktan tedavisi, BPD, kan transfüzyonu, sepsis ve uzun süreli antibiyoterapi risk faktörü olarak saptandı. Prematüre bebeklerde risk faktörlerinin iyi bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması ve retina muayenelerinin zamanında yapılması PR gelişimine bağlı istenmeyen sonuçları önleyecektir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada 1 Ocak 2013-31 Aralık 2014 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ'nde takip ve tedavi edilen ve PR ön tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından PR açısından değerlendirilen 116 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Başka hastanelerden sevk edilen 16 olgunun dosya bilgileri eksik olduğundan yatış süresi, oksijen alım süresi, mekanik ventilatöre bağlanma süresi, CPAP süresi, hood ile oksijen alım süresi, RDS gelişimi, sürfaktan verilmesi, PDA gelişimi, NEK gelişimi, pulmoner hemoraji gelişimi, sepsis gelişimi, antibiyoterapi süresi, apne gelişimi, konvülziyon geçirme, kan transfüzyonu, pnömotoraks gelişimi, hiperbilirubinemi ve BPD açısından değerlendirilmedi. Başka hastanelerden gelen olgular cinsiyet, doğum ağırlığı, gestasyon haftası, doğum şekli, çoğul gebelik olup olmadığı, annede enfeksiyon, annede hipertansiyon, annenin sigara kullanımı ve annenin alkol alımı açısından değerlendirildi. 100 olgu ise hastanemizde doğmuş olup YYBÜ'nde takip ve tedavisi yapılan hastalardan oluşmaktadır. 116 olgunun 70 (%60,3)'i kız, 46 (%39,7)'si erkek olduğu saptandı. Olguların 55'i PR gelişen, 61'i PR gelişmeyen (kontrol grubu) olarak çalışmaya alındı. Olgularda PR gelişimi ve PR gelişiminin risk faktörleri ile ilişkisi araştırıldı.

1. Olguların 55 (%47,4)'inde PR geliştiği saptandı. PR gelişen 12 (%22) olguya enjeksiyon tedavisi yapıldığı tespit edildi.
2. PR gelişen olguların 37 (%31,9)'si evre 1, 8 (%6,9)'i evre 2, 9 (%7,8)'u evre 3 ve bir olgu (%0,9) evre 4 olduğu saptandı.
3. PR gelişen ve gelişmeyen olgular cinsiyet, çoğul gebelik ve doğum şekli açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
4. Maternal etkenler olan anne yaşı, annede DM, preeklampsi, annede enfeksiyon varlığı, annenin sigara ve alkol kullanımı açısından PR gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
5. PR gelişen ve gelişmeyen olgular hastanede yatış süresi, oksijen alım süresi, mekanik ventilatöre bağlı kalma süresi ve hood ile oksijen alım

süresi ve antibiyoterapi alım süresi açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında PR gelişen olguların sürelerinin yüksek derecede uzun olduğu belirlendi ($p=0,000$). Aynı şekilde olgular CPAP'a bağlı kalma süreleri açısından karşılaştırıldığında PR gelişen olguların sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu saptandı ($p=0,033$).

6. Doğum ağırlığı açısından PR gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırıldığında PR gelişen olguların doğum ağırlıklarının anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi ($p=0,007$). İki grup gestasyon haftası açısından karşılaştırıldığında PR gelişen olguların gestasyon haftasının ileri derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,001$).
7. Evrelere göre PR gelişen olgular incelendiğinde; hastanede yatış süresi, mekanik ventilatöre bağlı kalma süresi, CPAP'a bağlı kalma süresi, hood ile oksijen alım süresi ve antibiyoterapi süresi uzadıkça daha ileri evre PR geliştiği saptandı. Aynı şekilde doğum ağırlığı ve gestasyon haftası azaldıkça daha ileri evre PR geliştiği tespit edildi.
8. Çalışmamızda RDS, sürfaktan tedavisi, sepsis, BPD ve kan transfüzyonu da PR gelişiminde risk faktörü olduğu istatistiksel olarak belirlendi.
9. Çalışmamızda incelediğimiz PDA, PDA kapatma tedavisi, NEK, pumoner hemoraji, hiperbilirubinemi, apne, apnede ilaç tedavisi PR gelişiminde risk faktörü olarak saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Şener EC. Göz hastalıkları. İçinde: Yurdakök M, Erdem G (ed). (2. baskı). Ankara: Alp Ofset, 2004: 856-884.
2. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Am J Ophthalmol. 1942;25: 203-4.
3. Thebaud B, Watterberg K. Postnatal glucocorticoids in very preterm infants: The good, the bad and the ugly? Pediatrics 2001; 413-415.
4. Aslan S. Prematüre Retinopatisi. Türkiye Klinikleri Fetal ve Neonatal Tıp Özel Sayısı 2004;2: 382-6.
5. Hunter DJ, Mukai S, Hirose T. Advanced retinopathy of prematurity. In: Albert DM, Jacobiec FA (Eds). Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders; 1994: p. 782-791.
6. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013; 131: 189-195
7. Sharma S, Kelgeri C, Avasthi BS. Retinopathy of Prematurity Indian Pediatrics 2002;39: 267-70.
8. Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada DI. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America Clinical Ophthalmology 2011;5 1687–1695
9. Ergenekon E, Turan Ö, Özdek Ş, Hirfanoğlu İ, Bozkaya D, Önal E ve ark. Türkiye’de prematüre retinopatisi sıklığının durumu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010;53:4-9.
10. İnce Z. Pretermilerin Fizik Özellikleri. In: Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri cilt I, İstanbul: Nobel TıpKitabevi, 2002: 326-7.
11. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010;88(1):31-38.

12. Özdoğan T. Aldemir E.Y. Kavuncuoğlu, S. Orta Derece ve Geç Prematüre Bebekler ve Sorunları. İKSST Dergisi 2014; 6(2):57-64.
13. Raju Tn, Higgins rd, Stark ar, leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (nearterm) bebek: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatrics2006;118:1207-14
14. Hasanoğlu, E., Düşünsel, R. ve Bideci, A. Temel Pediatri (Türkiye Milli Pediatri Derneği) Güneş Kitapevi. 2010:228-23,
15. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri, cilt I, İstanbul: Nobel TıpKitapevi, 2002:296-431
16. Kliegman, M.R., Stanton, B.M.D., Geme, J.St., Schor, N. and Berhman, R.E. Nelson Textbook of Pediatric. Elsevier, Nineteenth Edition.2012
17. Neyzi, O. ve Ertuğrul, T. Pediatri, Cilt 1, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.2010; ss.1043-1068
18. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assesment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970 Jul;77(1):1–10
19. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119: 417-423
20. Çiçek N, Vitrinel A, Cömert S, Erdağ G, Aksoy F, Akın Y. Prematüre Bebeklerin İzlem Sonuçları. Türk Pediatri Arşivi 2005;40: 33-8.
21. George AM. Prematurity: Causes and prevention. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA , eds. Avery's Diseases of the Newborn. 8th Ed. Philadelphia: Saunders 2005:139-45.
22. Sola C, Diken İ H. Gelişimsel Gerilik Riski Altındaki Prematüre ve Düşük Doğum Ağırlıklı Çocuğa Sahip Annelerin Gereksinimlerinin Belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi, 2008; 9(2), 21-36.
23. Coşkun A. Yüksek Riskli Gebeliklerin Fetus/ Yenidoğana Etkisi. İçinden: Temel Neonatoloji ve Hemşirelik İlkeleri. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2008: 59-105.

24. Ricci, S.S. ve Kyle, T. Maternity and Pediatric Nursing. Wolters Kluwer Health. 2009 ISBN 13: 978-0-7817-8055-1.
25. Helvacı H, Bozgöl A, Onursal Helvacı A, Tatlı Güneş B, Orbatu D, Güneş S. Geç Preterm Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatışı Gerektiren Erken Neonatal Sorunlar. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi 2014; 4(1): 44-50
26. Lockwood CJ., Kuczynski E., Markers of risk for preterm delivery. J Perinat Med 1999 27: 5-20.
27. Palmer EA, Phelps DL, Spencer R, Luty GA. Retinopathy of prematurity. Ed: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, The Retina 4th Edition Volume 2 pp. 1449, Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2006
28. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. The High-Risk infant. Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition W.B. Saunders Company, 2004: 550-553.
29. Ward RM, Beachy JC. Neonatal Complications Following Preterm Birth. BJOG 2003; 110 -120.
30. Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 7th Ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002:1001–11.
31. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. RespirCare 2003;48: 279–86.
32. Clark M, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. Semin Fetal Neonatal Med 2005;10: 271-82.
33. Hansen T, Corbet A. Chronic lung disease. Avery's Diseases of the Newborn Taeusch HW, Ballard RA (Ed.) Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia: 1998:634-647
34. Lemons J. Very low birthweight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. Pediatrics, 2001;107
35. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. N Engl J Med 2008; 358: 1700-11.

36. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-9.
37. Bancalari EH. Neonatal Chronic Lung Disease. *Neonatal –Perinatal Medicine*. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St.Louis, 2002.s.1057-1070.
38. Davis MJ, Rosenfeld WN. Chronic Lung Disease. In: *Neonatology Pathophysiology and management of the Newborn*. 5th Ed. Avery GB, Fletcher AM, Macdonald MG (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999;509-531.
39. Hillman ND, Mavroudis C, Backer CL. Patent ductus arteriosus. In: Mavroudis C, Backer CL, eds. *Pediatric Cardiac Surgery*. 3 rd Ed. Philadelphia: Mosby 2003:223-33.
40. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117:1113-21.
41. McNamara JA, Tasman WS. Retinopathy of prematurity. In: Al E, Freeman WR, editors. *Ophthalmology Clinics of North America- New Developments in Retinal Disease*. Philadelphia: WB Saunders Company.3, 1990; 413-442
42. George AM. Prematurity: Causes and prevention. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th Ed. Philadelphia: Saunders 2005:139-45.
43. Namara JA, Tasman WS. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990;3:413-27
44. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 1130-1134.
45. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628-1640
46. Muñoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 498-504
47. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial:

- revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684-1696.
48. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116: 15-23
 49. Liu PM, Fang PC, Huang CB, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600g. *Am J Perinatol.* 2005;22:115-20.
 50. Holmstrom G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity-a population- based study. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:204-7.
 51. Hardy P, Dumont I, Bhattacharya M, Hou X, Lachapelle P, Varma DR, Chemtob S. Oxidants, nitric oxide and prostanoids in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 489-509.
 52. Saint-Geniez M, D'Amore PA. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. *Int J Dev Biol.* 2004; 48: 1045-1058.
 53. Rosenblatt BJ, Benson WE. Retinopathy of prematurity. In *Ophthalmology*. Editors: Yanoff M, Duker JS. Mosby, St Louis 2004. p.879-888.
 54. Chemtob S, Beharry K, Rex J, Chatterjee T, Varma DR, Aranda JV. Ibuprofen enhances retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn piglets. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32: 1799-1807.
 55. Hardy P, Nuyt AM, Abran D, St-Louis J, Varma DR, Chemtob S. Nitric oxide in retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn pigs: interactions with prostaglandins. *Pediatr Res.* 1996; 39: 487-493.
 56. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Anjiogen* 2007;10:133-140
 57. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division. Evidence that 'physiological hypoxia' is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36: 1201-1214.
 58. Smith LE. IGF-I and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005; 88: 237-244.

59. Hellström A, Engström E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112: 1016-1020.
60. Fielder AR, Posner EJ. Neonatal ophthalmology. In: Rennie JM (ed). *Robertson's Textbook of Neonatology*. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 835-850.
61. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 140-144.
62. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-99.
63. Vander Veen DK, Bremer DL, Fellows RR et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J AAPOS* 2011;15:536-40.
64. Cebeci Z, Kır, N. Prematüre Retinopatisinde Evreleme ve Klinik Seyir. *Ret-Vit* 2012;20:Özel Sayı:95-101
65. Clyman RI, Heymann MA. Pharmacology of the ductus arteriosus. *Pediatr Clin North Am* 1981;28:77-93.
66. Yanovitch TL, Siatkowski RM, McCaffree M, Corff KE. Retinopathy of prematurity in infants with birth weight ≥ 1250 grams-incidence, severity, and screening guideline costanalysis. *J AAPOS* 2006; 10: 128-134.
67. Shaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. THA Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993; 100: 230-237.
68. Yaman A, Berk AT, Kaynak S. Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörlerin gelişimi. *MN Oftalmol* 2005; 12: 45-48.
69. Akkoyun İ, Oto S, Yılmaz G et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 449-453.
70. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003; 349: 959-967.

71. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Odell G, Driscoll JM Jr, Elliott JH, Payne J, Patz A. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics*. 1977; 60: 655-668.
72. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006; 10: 445-448.
73. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: Relevance to clinical ROP. *Molecular Vision* 2004; 10: 512-520.
74. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res*. 1998; 17: 608-616.
75. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassur Y, Ben-Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983; 72: 159-163.
76. Lucey JF, Dangman BA. Reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984;73:82-96.
77. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002; 39: 157-165.
78. Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *J Chin Med Assoc*. 2003; 66: 662-668.
79. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 2003; 142: 656-661.
80. Finer NN, Schindler RF, Grant G, Hill GB, Peters K. Effect of intramuscular vitamin E on frequency and severity of retrolental fibroplasia. A controlled trial. *Lancet*. 1982; 1: 1087-1091.
81. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001 ; 21: 21-26.

82. Inder TE, 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.
83. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Library*, Issue 2, 2002.
84. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics.* 1999; 104:e26
85. Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111: 618-620.
86. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 601-605.
87. Sobel DB, Philip AG. Prolonged dexamethasone therapy reduces the incidence of cryotherapy for retinopathy of prematurity in infants of less than 1 kilogram birth weight with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1992; 90: 529-533.
88. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000; 214: 131-135.
89. Bardin C, Rossignol M, Papageogiou A. A retinopathy of prematurity and intrauterine growth retardation in infants <1000 gm. *Pediatr Res.* 1995; 37: 249.
90. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 1998; 101: 654-657. 75
91. Watts P, Adams GG. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye.* 2000; 14: 330-333.
92. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, Pai S, Cosby C, Jackson KL. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1986; 102: 1-6
93. Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol.* 1988; 3:1-16.
94. Csak K, Szabo V, Szabo A, Vannay A. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Biosci.* 2006; 11: 908-920.

95. Quiram PA, Capone A. Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(3):228-34
96. Gilbert, C, Rahi, J, Eckstein, M, O'Sullivan, J, Foster, A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997; 350(9070):12-14.
97. Quinn GE. Retinopathy of prematurity. In: Taeusch HW, Ballard RA eds. *Avery's Diseases of the Newborn Pennsylvania: WB Saunders*, 1998:1329-1342
98. The Italian ROP Study Group. Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997, 156(12):939-43
99. Darlow B.A.:Incidence of retinopathy of prematurity in New Zeland Arc. *Dis.Child* 1988;63:1083-1087
100. Clark D.I, O'Brien C, Weindling A.M, Saeed M. Initial experience of screening for retinopathy of prematurity *Arch Dis Child* 1992;67:1223-36.
101. Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish country. Epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:38-41.
102. Varughese S, Jain S, Gupta N, Singh S, Tyagi V, Puliyel J.M. Magnitude of the problem of retinopathy of prematurity. Experience in a large maternity unit with a medium size level-3 nursery. *Indian J Ophthalmol* 2001; 49(3):187-188.
103. Fortes Filho JB, Barros CK, da Costa MC, Procianoy RS. Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):209–216.
104. Özcan A, Soylu M, Demircan N, Satar M, Narlı N :Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 1997; 27:290-294
105. Bozkurt N, Anveriazar M, Ögüt MS, Kazakoğlu H, Bavbek T, Özek E, Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve takip sonuçları. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 1997;29:149-156
106. Kavuncuoğlu S, Akar S, Yeşinel S, Kesikminare M, Yetik H, Altuncu E ve ark. Riskli prematürelerde 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. 13.

- Ulusal Neonatoloji 8. Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri Kongre Kitabı (Ed. Öztürk M A, Bayat M.) 2005.s.321.
107. Gültan E, Kutluk S, Önder F, Arsan S, Kural G. Prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. Ret-Vit 1996;3:619-24.
108. Gezer A, Sezen F, Şerifoğlu I, Karaçorlu M : Management of retinopathy of prematurity with cryotherapy. Eur J Ophthalmol 1999;9:49-52
109. Altunbaş H. H, Kır N, Ovalı T, Dağoğlu T. Prematüre Retinopatisi: Klinik Seyir ve Risk Faktörleri. T. Oft. Gaz.2002; 32:286-298
110. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. Ann Acad Med Singapore 2005; 34:169-78.
111. Withagen MI. Neonatal outcome of temporizing treatment in early-onset preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;94:211-5
112. Acunaş B, Esgin H, Vatansever Ü, Altıay S, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999;42:493-500.
113. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akisu M, Akkın C, Menteş J, Kültürsay N. Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler T Klin Pediatri 2003, 12:1-8
114. Brown B.A, Thach A.B, Song J.C, Marx J.L, Kwun R.C, Frambach D.A.: Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. Int Ophthalmol:1998;22:279-283
115. Satar M, Narlı N, Soylu M, Özcan A. Prematüre retinopatisi ve risk faktörleri. ÇÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1998;23:29-34.
116. Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H, Bavbek T, Toker E, Özek E. Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. Ret-Vit 2006;14:127-32.
117. Huang ZN, Yin DM, et al. Screening analysis of retinopathy of prematurity and treatment of threshold retinopathy of prematurity. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2006 Jun;42(6):496-500
118. Kim T, Sohn J, Pi S, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. Paediatr Perinat Epidemiol 2004;18:130-34.

119. Kirsten GF, Van Zyl JI, Le Grange M, et al. The outcome at 12 months of very-lowbirthweight infants ventilated at Tygerberg Hospital. *S Afr Med J* 1995;85:649–54
120. Sarikabadayı YU, Aydemir O, Tunay ZO, Aydemir C, Tok L, Oğuz Ş, S. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: Frequency and risk factor. *Ophthalmic Epidemiology* 2011;18:269-74.
121. Tlucek PS, Corff KE, Bright BC, Bedwell SM, Sekar KC, Siatkowski RM, McGee eye institute. Effect of decreasing target oxygen saturation on retinopathy of prematurity. *J AAOPS* 2010;14:406-11.
122. Ergenekon E, Eroğlu D, Arslan N, Karaman H, Atalay Y. Incubator oxygen concentration during free flow oxygen treatment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81: F235.
123. Repka M.X, Hudak M.L, Parsa C.F, Tielsch J.M. Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992;99:531-536
124. Termote, J., Schalijs-Delfos, N.E., Brouwers, H.A., Donders, A.R., Cats, B.P. New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37(3):142-148.
125. Dani C., Reali M.F., Bertini G., Martelli E., Pezzati M., Rubaltelli F.F.: The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2001; 62:57-63
126. Sacks, L., Schaffer, D.B., Anday, E.K., Peckham, G.J., Delivoria-Papadopoulos MacDorman, M. F. Retrolental fibroplasia and blood transfusion in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1981; 68:770-774.
127. Hirano, K., Morinobu, T., Kim, H., Hiroi, M., Ban, R., Ogawa, S, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84:188-193.
128. Todd DA, Kennedy J, Roberts S at al. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks gestation at birth. *Aust N Z J Ophtalmol* 1994;22(1):19-23

129. Allegaert K, Coen K, Devlieger H. On behalf of the Epibel Study Group
Threshold retinopathy at threshold of viability. The Epibel Extended Report.
Br J Ophthalmol 2004; 88:239-42.
130. Milner JD, Aly HZ, Ward LB, El-Mohandes A. Does elevated peak
bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birthweight
infants. J Perinatol 2003; 23: 208-211
131. Tammy L. Yanovitch, R. Michael S. Retinopathy of prematurity in
infants with birth weight >1250 grams-incidence, severity, and screening
guideline cost-analysis. J AAPOS 2006;10:128-34.

