



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP
EDİLEN 5 YILLIK PREMATÜRE RETİNOPATİLİ
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Erhan İzci

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2019



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP
EDİLEN 5 YILLIK PREMATÜRE RETİNOPATİLİ
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Erhan İzci

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doc. Dr. Sabahattin Ertuğrul

DİYARBAKIR – 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım Doç. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, tez istatistik konusunda bana yardımcı olan Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ olmak üzere değerli hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Celal Devecioğlu, Prof. Dr. Kenan HASPOLAT, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Ayfer Gözü PİRİNÇİOĞLU, Prof. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof. Dr. Selahattin KATAR, Doç. Dr. Velat ŞEN, Doç. Dr. Müsemma KARABEL, Doç. Dr. Alper AKIN, Doç. Dr. Fesih AKTAR, Dr. öğr. üyesi Kamil YILMAZ, Dr. öğr. üyesi Veysiye Hülya ÜZEL, Uzm. Dr. Funda Feryal TAŞ'a teşekkür ederim.

Bu süreçte beraber çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma ve Hastanemizde çalışan tüm hemşire ve personellerimize teşekkür ederim. Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama ve mutluluk kaynağım olan eşime teşekkür ederim.

Dr. Erhan İzci

Diyarbakır-2019

ÖZET

YENİDOĞAN YOĞUNBAKIMDA TAKİP EDİLEN 5 YILLIK PREMATÜRE RETİNOPATİLİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Yenidoğan yoğun bakım imkanlarının gelişimi ile birlikte yaşıatılan prematür bebeklerin sayısı artmıştır. Ancak, buna paralel olarak prematüre retinopatisi (PR) görülme sıklığı da artmıştır. Bu çalışmamızda, PR gelişen hastalarımız genel olarak değerlendirilerek ve PR gelişiminde rol alan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2015-Ağustos 2019 tarihleri arasında 276 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmadaki hastaların 137'si (%49,6) kız, 139'u (%50,4) erkek idi. Bu 276 hastanın 104'ünde (%37,7) PR gelişmiştir. Prematüre retinopatisi gelişen 50 (%18,1) hastada Evre 1, 18'inde (%6,5) Evre 2 ve 36'sında (%13) Evre 3 PR tespit edilmiştir. Bu hastaların 64'ünde (%62) PR spontan regresyon olmuş, 37 (%36) hastaya anti-VEGF tedavisi uygulanmış, 2 hastaya da lazer fotokoagülasyon, 1 hastayada dış merkezde kriyoterapi tedavisi yapılmış, bu uygulamalar sonrası tüm hastalarda PR 'de regresyon gelişmiştir. Çalışmamızda, prematüre retinopatisi gelişimi ile çoğul gebelik, doğum şekli, cinsiyet, preeklamsi, nekrotizan enterokolit, intrakraniyal kanama, mekanik ventilatöre kalma süresi, oksijen karıştırıcısı kullanılarak hood ile solunumun desteklenme süresi arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Ancak, çalışmamızdaki hastalarda prematüre retinopatisi ile gebelik haftası, doğum ağırlığı, annede koryoamniyonit öyküsü, respiratuar distres sendromu, toplam solunum destek süresi, noninvazif solunum destek (nazal CPAP) süresi,

sürfaktan uygulaması, bronkopulmoner displazi, sepsis, patent duktus arteriozus ve kan transfüzyonu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda PR ile ilişkili bir çok risk faktörü değerlendirilmiştir. Çalışmamız, prematüre hastalarda ROP gelişiminde,non invazif solunum desteği gibi,oksijen yönetiminde  zen gösterilmesinin hastalarda PR gelişse bile spontan gerileyebileceğini veya erken ve  nleyici tedavileri ile istenmeyen komplikasyonların engellenebileceğini g stermiştir.

AnahtarKelimeler: Premat rite, prematüre retinopatisi, oksijen

ABSTRACT

OBJECTIVE: With the development of neonatal intensive care facilities, the number of surviving premature babies has increased. However, the incidence of premature retinopathy (PR) has increased. In this study, we aimed to evaluate the risk factors that play a role in the development of PR by evaluating our patients in general.

METHODS: This study was conducted retrospectively in 276 patients between January 2015 and August 2019 in Neonatal Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Dicle University.

RESULTS: 137 (49.6%) of the patients in the study were female and 139 (50.4%) were male. Of these 276 patients, 104 (37.7%) developed PR. In 50 (18.1%) patients who developed premature retinopathy, Stage 1, Stage 2 PR in 18 (6.5%) and Stage 3 PR in 36 (13%) were detected. In 64 (62%) of these patients, PR had spontaneous regression, 37 (36%) received anti-VEGF treatment, 2 patients underwent laser photocoagulation, and 1 patient underwent cryotherapy at the external center. . In our study, there was no significant relationship between the development of retinopathy of prematurity and multiple pregnancy, delivery type, gender, preeclampsia, necrotizing enterocolitis, intracranial hemorrhage, duration of mechanical ventilator stay, and support period of breathing using oxygen mixer, birth weight, maternal chorioamnionitis history, respiratory distress syndrome, total respiratory support time, noninvasive respiratory support (nasal CPAP) duration, surfactant administration, bronchopulmonary dysplasia, sepsis, patent ductus arteriosus and blood transfusion number were statistically significant.

CONCLUSION: In our study, many risk factors associated with PR were evaluated. Our study showed that care in oxygen management, such as non-invasive respiratory support, in the development of ROP in premature patients may spontaneously regress, or prevent undesirable complications with early and preventive treatments, even if PR develops.

Keywords: Premature, retinopathy of premature, oxygen



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
KISALTMALAR	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ ve YÖNTEM	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKLAR	71

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfalar</u>
Tablo 1. İlk muayene zamanı	37
Tablo 2. Olguların cinsiyete göre dağılımı	41
Tablo 3. Olguların gebelik haftasına göre dağılımı	41
Tablo 4. Olguların doğum ağırlığına göre sınıflandırılması	42
Tablo 5. Olguların doğum şekline göre dağılımı	42
Tablo 6. Olguların çoğul gebelik açısından değerlendirilmesi	43
Tablo 7. Olguların RDS gelişimi açısından değerlendirilmesi	43
Tablo 8. Olguların PDA gelişimi açısından değerlendirilmesi	43
Tablo 9. Olguların gebelik haftasına göre PDA gelişimin dağılımı	44
Tablo 10. Olguların BPD gelişimi açısından değerlendirilmesi	45
Tablo 11. Olguların annede Preeklemsi olması açısından değerlendirilmesi	45
Tablo 12. Olguların annede koryoamniyonit olması açısından değerlendirilmesi	46
Tablo 13. Olguların intrakraniyal kanama gelişimi açısından değerlendirilmesi	46
Tablo 14. Olguların sepsis gelişimi açısından değerlendirilmesi	46
Tablo 15. Olguların NEK gelişimi açısından değerlendirilmesi	47
Tablo 16. Olguların kan transfüzyonu açısından değerlendirilmesi	47
Tablo 17. Olguların izlem sırasında ortaya çıkan ek bulgu ve hastalıklarının dağılımı	48
Tablo 18. PR (+) ve PR (-) olan olguların dağılımı	48
Tablo 19. PR olgularının evrelere göre dağılımı	49

Tablo 20: Olguların gebelik haftası PR ilişkisi açısından değerlendirilmesi	50
Tablo 21. Olguların doğum ağırlığı PR ilişkisi açısından değerlendirilmesi	50
Tablo 22. Olguların cinsiyet ve PR (evre) gelişimi açısından değerlendirilmesi	51
Tablo 23. Olguların cinsiyet ve PR (plus) gelişimi açısından değerlendirilmesi	51
Tablo 24. Olguların annelerinde preeklampsi öyküsü ve PR (evre) ilişkisi	52
Tablo 25. Olguların annelerinde koryoamniyonit öyküsü ve PR (EVRE) ilişkisi	52
Tablo 26. Olguların doğum şekli ve PR (evre) gelişimi açısından değerlendirilmesi	53
Tablo 27. Olguların çoğul gebelik ve PR (Evre) gelişimi açısından değerlendirilmesi	53
Tablo 28. Olguların genel verilerinin PR ile arasındaki ilişkisi	54
Tablo 29. Olguların RDS gelişimi ve PR ilişkisi	55
Tablo 30. Sürfaktan uygulaması ve PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	55
Tablo 31. Olguların PDA gelişimi ve PR ilişkisi	56
Tablo 32. Transfüzyon desteği ve PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	56
Tablo 33. Olguların IKK gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi	57
Tablo 34. Olguların sepsis gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi	57

Tablo 35. Olguların BPD gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi **58**

Tablo 36. Olguların NEK gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi **58**



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1. Prematüre retinopatisinin yerini ve kapsamını tanımlamak için kullanılan bölge sınırlarını ve saat kadranına göre konumları	26
Şekil 2. Sağ gözde olgunlaşmamış retina vaskülarizasyonunu gösteren Fundus fotoğrafı	27
Şekil 3. Prematüre retinopatisinin EVRE-1sınır çizgisini gösteren Fundus fotoğrafı	27
Şekil 4. Vaskülarize ve avasküler retina arasındaki kavşakta prematüre evre 2retinopatisini gösteren pigmentte fundus fotoğrafı	28
Şekil 5. Prematüre retinopatisi evre 2 pigmentte fundus fotoğrafı	28
Şekil 6. Evre 3 prematüre retinopatisi (PR) nin hafif ve şiddetli versiyonlarınınfundus fotoğrafları.	29
Şekil 7. Evre 4 prematüre retinopati örneği.	30
Şekil 8. Evre 5 PR A, 5. evre prematur retinopatisinin görünümü	30
Şekil 9. Artı hastalık örneği iki fundus fotoğrafı. A, artı başka hastalık örneği. B, PR artı hastalıklarla ilgili fotoğraf.	31
Şekil 10. tanı koymak için gereken minimum vasküler dilatasyon ve tortuite miktarını gösteren fotoğraf.	31
Şekil 11. Ön artı hastalık örnekleri	32
Şekil 12. Agresif posterior PR (AP-ROP) gösteren fotoğraf.	33
Şekil 13. Gerileyen prematüre retinopatisinin periferik fundus fotoğrafı	34
Şekil 14. Regüle olmuş prematüre retinopatisi bölgesinde, vasküler arkadlar periferde anormal damar oluşumunu gösteren fotoğraf.	34

Şekil 15. Retinovitroz arayüz, daha önce aktif olan bir prematüre retinopatisi alanındaki hassas çizgilerin fotoğrafı.	35
Şekil 16. Belirgin periferalfibrozu olan ciddi maküler heterotopinin fundus fotoğrafı.	35
Şekil 17. PR (+) olguların evrelere göre dağılımı	49
Şekil 18. Prematüre retinopatisi gelişen hastaların progrezi	59



KISALTMALAR

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

AAO: Amerikan Oftalmoloji Akademisi

AAPOS: Amerikan Pediatrik Oftalmoloji Akademisi

BOOST II: Benefits of Oxygen Saturation Targeting Trial

BPD: Bronkopulmoner Displazi

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CRYO-ROP: Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity

EMR: Erken Membran R  pt  r  

ETROP: Early Treatment of Retinopathy of Prematurity

PDA: Patent Duktus Arteriosus

PR: Premat  re Retinopatisi

ICROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity

İKK:İntrakraniyal kanama

NCPAP: Nazal Continuous Positive Airway Pressure

NEK: Nekrotizan Enterokolit

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

TPN: Total Parenteral N  trisyon

GH:Growth hormon

İGF-1:İnsulin like growth factor-1

1. GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR), retinal damarların anormal proliferasyonu ile seyreden prematüre bebeklerde görülen, etiyoloji ve patogenezi tamamen aydınlatılamamış bir vitreoretinopatidir¹. Prematür retinopatisi, retina damar oluşumu esnasında, yeni retina damarlarının anormal şekil ve sayıda gelişimi ile karakterizedir². Prematüre retinopatisi sıklığında artış olup bunun nedeni de yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki takip ve bakımların gelişimine paralel yaşatılabilen prematüre sayısının artmasıdır. Ülkemizde diğer ülkeler de olduğu gibi prematür retinopatisi insidansı artış olup %26,4 ile %31,8 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir³⁻⁶. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağının en önemli önlenilebilir körlük nedenlerinden biridir⁷.

Prematüre doğan bebekte intrauterin ortamda başlayan retinal vaskülarizasyon ile retina gelişimi tamamen orantılı değildir. Vasküler gelişim herhangi bir olumsuz etkiyle duraklamasına rağmen retina ise gelişimini sürdürmeye devam eder. Bu retinal gelişimin belli bir evresinde vaskülarizasyonu duraklayan retinanın oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksiye maruz kalır. Retinada gerçekleşen bu hipoksi neovaskülarizasyon denilen 2. fazı tetikler. Yeni oluşan damarlar normal vasküler gelişimi sergilemeyip, retina içinde kümelenme ve kalınlaşma sonucu ridge (sırt) dokusu denilen yeni bir hat oluşumunu sağlayabilir. Yeni damar oluşumunun bu düzensiz gelişimi, damar dışına sızma ve ödem oluşumuna sonrasında retina dekolmanı ve görme kaybına neden olabilir⁸⁻¹⁰.

Hastalığın patogenezinde birçok faktör rol oynamakta olup. En iyi bilinen risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve doğum haftasıdır. Özellikle 1000gr altı ve 28 haftadan erken doğumlarda retinopati olasılığı artmaktadır. Bu iki faktör dışında Oksijen tedavisi de diğer başat faktördür. Hiperoksinin retinaya zarar vermesi dışında, retinanın immatür antioksidan sisteminin kapasitesini aşan serbest radikal oluşumunu sağlamaktadır. Retinopati şiddeti ile oksijen alma süresi ile arasında belirli bir korelasyon olmasına rağmen, Oksijen tedavisi hiç almadan ölen bebeklerde bile PR gelişebildiği anlaşılmış olup oksijen tedavisi dışında başka faktörlerin patogeneizde rol aldığı anlaşılmıştır.

Patogeneizde rol oynayabilecek faktörleri sıralarsak; düşük doğum ağırlığı, respiratuvar distres sendromu (RDS), çoğul doğum, pnömotoraks,

Bronkopulmoner displazi (BPD), koryoamnionit, tekrarlayan apne, metil ksantin tedavisi, anemi, fototerapi, kan transfüzyonu, hyalin membran hastalığı, metabolikasidoz-alkaloz, sepsis, Candida albicans koryoretiniti, intraventriküler hemoraji, E vitamini, maternal kanama-eklampsisi, sepsis, 7 günden fazla ventilasyonda kalma, kan transfüzyonu, beyaz ırk patent duktus arteriosus (PDA), beta bloker kullanımı, genetik, perinatal asfiski, prostaglandin, nekrotizan enterokolit⁴ hastane dışı doğum, hiperkarbi, postnatal ağırlık artışının az olması¹¹. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) çalışmasının verilerine göre doğum ağırlığı ile PR gelişimi arasında ters bir orantı mevcut olup; doğum ağırlığına göre hastalar sınıflandırılmış; doğum ağırlığı 750 gr'ın altında (%92, 7'sinde) 750-999gr (%75,8'inde),1000-1250gr (%43,7'sinde) PR geliştiği tespit edilmiştir¹².

Prematür retinopatisi için değişik tarama programları her ülkede farklılık gösterebilmekte olup; İngiltere'de 1501 gramdan az ve/veya 32 haftanın altında doğan bebeklere, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1500 gram veya 30 hafta ve altında doğan bebeklerin PR için taranması önerilmekte ancak 30 haftanın üzerinde veya 1500-2000 gram arasında olup sistemik hastalığı olan bebeklere de PR taraması yapılmakta. Bazı ülkelerde ise rutin olarak 37 haftadan daha erken doğan bebekler rutin muayene edilmektedir. Ülkemizde ise 32 hafta ve 1500gr altında doğan bebeklerin taranmasının gerektiği önerilmekte¹³.

Prematüre retinopatisinin ülkelere göre değişiklik göstermesinin nedeni muayenenin prematüre bebeklerde yarattığı stres, kullanılan sikloplejik damlaların yan etkileri ve muayeneyi yapan göz hekimlerine yarattığı ek iş gücü kaybıdır. Bundan dolayı son yıllarda farklı arayışlar içine girilmiş, prematüre bebeklerin bazı serum mediatör düzeylerinin ölçülmesi veya haftalık kilo alımlarının değerlendirilmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda bebeklerin yalnızca haftalık kilo alımları ile takiplerinde geliştirebilecekleri tedavi gerektiren prematüre retinopatisi arasındaki ilişki araştırılmış, sonuçlar bu çerçevede yayınlanmıştır¹⁴.

Akut prematüre retinopatisi reversibil olup yaklaşık %90'ı tedavi gerektirmeksizin spontan gerileyebilmektedir. Daha riskli bebeklerde ise retinopatinin ilerlemesini engellemek için krioterapi ve laser tedavileri ile periferik avasküler retinanın ablasyonu yapılmaktadır.Tedavi ile ilerlemesi engellenememiş ve ileri evreye

geçiş gösteren olgularda ise cerrahi müdahale yapılmaktadır. PR Tedavisi aksatıldığında morbiditesi yüksek, geriye dönüşü olmayan ciddi komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır.

Çalışmamızda, hastanemizde takip edilen prematüre bebeklerde prematur retinopatisi tanısı alan hastaların genel değerlendirilmesini, görülme sıklığını ve mevcut risk faktörlerini tespit etmek istedik. Çünkü PR gelişimi için risk faktörlerinin ve bu risk faktörlerinin hastalık gelişimi üzerine olan etkileri anlaşılırsa, bu risk faktörlerini taşıyan bebeklerin, rutin tarama programına zamanında alınması, erken tanı ve etkin bir tedavinin yapılması sağlanmış olur.



2.GENEL BİLGİLER

PR TARİHÇE

Prematüre retinopatisi ilk olarak 1942 yılında Theodore Terry tarafından ancak prematüre retinopatisi adıyla değil persiste hyaloid arter ve lens damar sisteminin fibroplastik aşırı çoğalması olarak tanımlanmıştır¹⁵. 1949 yılında Owens ve Owens (1949)¹⁶ ise hyaloid arter sisteminde bu kitle oluşumunun doğum sonrası geliştiği tespitine varmıştır. 1943-1953 yılları arasında Amerika'da 1. epidemi'olarak tanımlanan ve premature retinopatisi nedeniyle yaklaşık 7000 bebekte körlük geliştiği saptanmıştır¹⁷.

1951 yılında Campbell kontrolsüz oksijen kullanımıyla prematüre retinopatisinin arasındaki bağlantıyı tespit etmiş, sonrasında Ashton ve ark. (1954) ¹⁸tarafından patofizyolojik açıdan bu ilişki ortaya çıkarılmıştır. Araştırmacılar yüksek yoğunluktaki oksijenin verilmesi sonrasında immatür retinada hasar oluştuğunu ve bunun neovaskülarizasyona, sonrasında görme kaybına sebep olduğu anlaşılmıştır¹⁹⁻²⁰. Bu çalışmalar sonucu 1960yılların başlangıcında prematürelere uygulanan oksijen desteği azaltılmış, buna bağlı olarak da PR sıklığı anlamlı miktarda azaltılmıştır^{21,22}. Ancak teknolojik yetersizlik nedeniyle günümüzde yapılan arter kan gazı monitörizasyonunun yapılamaması nedeniyle kontrolsüz oksijen kısıtlaması, prematüre bebeklerde ciddi sorunlara, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmuştur.

Sonrasında yapılan bir çalışmada, azaltılmış oksijen tedavisi ile önlenebilen her bir körlük vakasına karşın yaklaşık 16 bebek ölümünün gerçekleştiği anlaşılmış²³. Kısıtlı oksijen kullanımı nedeniyle serebral palsi gibi nörolojik hastalıklarda artış, RDS nedeniyle de ölümlerde artış görülmüştür²⁴. 1960'lı yılların sonlarında bütün bu morbidite ve mortaliteler nedeniyle tekrardan yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımı artış gösterdi.İndirekt oftalmoskopun kullanılmaya başlanması ile retinopatinin daha hafif tiplerinin tanısı kolaylaştı, neonatolojide ve yenidoğan ünitelerindeki gelişmeler sonucu çok düşük doğum haftası ve ağırlığındaki prematüre bebeklerin yaşatılması gibi faktörler nedeniyle, prematür retinopatisi insidansı tekrar artmaya başlamıştır ²⁵.

1970'li yıllara gelindiğinde umbilikal arter kangazı takibi ile kullanılan oksijenin dikkatlice monitörize edilmesine rağmen, ikinci PR epidemi dönemi

yaşanması, etyoloji de arteriyel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin rol aldığı anlaşılmıştır^{26,28}. 1980-90 yıllarda bebek odasında ışığın azaltılması, vitamin E desteği gibi koruyucu ve kriyoterapi, laser fotokoagülasyon gibi tedavi edici yöntemler de gelişmeler sağlanmış, bu konularda çalışmalar artmıştır. Ayrıca bu yıllarda, hastalığın tanımlayıcı adı retrolental fibroplazi terk edilip prematüre retinopatisi adlandırılması kullanılmaya başlanmıştır.

Pulse oksimetrimin geliştirilmesi, yenidoğan servislerinde istenilen oksijen saturasyon aralığının sağlanması kolaylaştırmış. Tin ve ark.²⁹ yaptığı çalışma göstermiştir ki; istenilen bu oksijen saturasyonlarının korunması, retinopati gelişimini tamamen ortadan kaldırmasa da büyük miktarda azaltmıştır.

Premature retinopatisiyle oksijen saturasyonu ilişkisi uzunca bir süredir bilinmesine karşın, hala hedef oksijen saturasyon değerleri her yerde aynı değildir.

Hedef oksijen saturasyonları ile ilgili bir çok çalışma olup, bunlardan biri olan Minghua ve Chen'nin³⁰ bir meta analiz çalışmasında 32 hafta öncesi için saturasyon değerinin %70-96, 32 hafta ve sonrası için ise %94-99 aralığında olduğu takdirde ağır retinopati gelişim olasılığının anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir.

Phelps³¹, neonatoloji ve yenidoğan ünitelerindeki gelişmeler örneğin ventilatörler, surfaktan, intravenöz beslenme gibi gelişmeler sonucu 1950'li yıllarda 1000gr altı prematur bebeklerin %8'i yaşatılabilirken bu oran 1980'lere gelindiğinde %37'lere çıktığını göstermiştir. Üçüncü Premature retinopatisi epidemisi son yıllarda özellikle orta düzeyde gelişmiş ülkelerde (Latin Amerika, Doğu Avrupa ve bazı Asya ülkeleri) yaşanmıştır. Bu epideminin muhtemel nedenleri prenatal takiplerin yetersizliği ve premature bebek doğumunun artmasıdır. Yenidoğan ünitelerinin düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) doğan premature bebeklerin mortalitesini azaltan, ancak morbiditeleri önleyecek kalitede olmamasından olabilir^{32,33}.

EPİDEMİYOLOJİ

PR, dünya çapında çok sayıda preterm bebeği etkiler. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça premature retinopatisinin hem insidans hem de şiddeti artmaktadır³⁴⁻³⁸. 1989-1997 yılları arasında tek bir merkezde doğmuş 951 erken

doğmuş bebekle yapılan (<37 hafta doğum haftası) çalışmada, PR hastalarının yüzde 21'inde, bunların içinde ciddi PR ise yüzde 5'inde (evre ≥ 3)³⁴ gelişmiş, > 32 haftalık doğan hiçbir bebekte PR gelişmedi ve > 28 haftalık doğan hiçbir bebekte PR gelişse de tedavide cerrahi müdahale gerektirmedi.

ABD'de Ekim 2000 ile Ekim 2002 tarihleri arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada, erken doğmuş bebeklerde PR görülme sıklığı (doğum ağırlığı <1251 gr) %68 idi³⁹. Ciddi PR görülme sıklığı yüzde 36 idi. PR insidansı sırasıyla ≥ 32 hafta (%8), > 27 hafta (%19) ve 31 hafta ve ≤ 27 hafta doğumlu bebeklerde %43 olarak bulundu. Yeni Zelanda ve Avustralya'dan yapılan popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında da ABD de yapılan çalışmayı destekler şekilde, doğum haftasının azalmasıyla birlikte şiddetli PR insidansındaki artış gösterilmiştir³⁶.

Doğum haftası 32 haftadan düşük doğan bebeklerde şiddetli PR görülme sıklığı %10 idi. Doğum haftası, sırasıyla 27'den 24 haftaya düşerken, ciddi PR %3'ten %34'e yükseldi. Gelişmiş, zengin ülkelerde yapılan bu çalışmalar, ≥ 32 haftada doğan bebeklerin PR gelişme riski altında olmadığını göstermektedir. Ayrıca, PR gelişen > 28 haftada doğan bebeklerin çoğunda tedavi gerektirmeyecek hafif bir hastalık şeklindeydi.

Daha düşük gelirli ülkelerde, şiddetli PR gelişen bebekler, gelişmiş zengin ülkelerde ki bebeklerden daha büyük doğum ağırlığında ve daha büyük doğum haftasına sahip olabilir⁴⁰. Düşük, orta ve yüksek gelişim seviyesine sahip ülkelere göz doktorlarının araştırması, şiddetli PR'li bebeklerin ortalama doğum ağırlıklarının, gelişmekte olan ülkelere göre daha fazla olduğunu göstermiştir (900 ila 750 gr)⁴¹. Benzer şekilde, şiddetli PR'li bebeklerin ortalama doğum haftası, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek tespit edildi. PR tanısı konulan bebek sayısı günümüzde giderek artmaktadır. Bir çalışmada, PR insidansı (herhangi bir aşama) 1990'da 1000 düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığı <1500 gr) bebek için 12,8'den 2011'de 1000 düşük doğum ağırlığı bebek için bu değer 125,5'e yükselmiştir⁴².

Prematüre retinopatisi düşük doğum haftası ve doğum ağırlığına sahip bebeklerde görülmektedir. Prematüre retinopatisi için eşik doğum haftası 34.hafta olup, 34. haftadan önce doğan bebekleri etkilemektedir. Ancak 34 'cu haftadan daha büyük doğum haftası olan, uzun süre oksijen tedavisi alan veya bazı hastalıklar geçiren

bebeklerde de PR görülmektedir. Doğum ağırlığı 1500 gram altı bebeklerde de %27-40 ında premature retinopatisi görülmektedir.

Tüm canlı doğumların %8,2 prematüre bebek doğumlarıdır. Fakat çok düşük doğum ağırlıklı ya da aşırı prematüre bebeklerin doğum sıklığı bu orandan daha düşüktür^{43,44}.PR günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve çocukluk çağı körlüklerinin 3. en sık nedenini oluşturmaktadır⁴⁵. Premature retinopatisi ile ilgili önemli çalışmalardan birisi CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) çalışması olup 1251 gramın altında doğan bebeklerde %65.8 premature retinopatisi tanısı konulmuştur⁴⁶.

Bir diğer önemli çalışma ise 2004 yılında yapılan ET-ROP (EarlyTreatment for Retinopathy of Prematurity) ,1251 gramın altında doğan bebekler de %68 oranında PR tespit edilmiş⁴⁷. İndirekt oftalmoskopun 1970 'lerden itibaren rutin muayenede kullanılmaya başlanması ile hastalığın tanısı erken evrelerde konulabilmekte ve böylece tanı alan bebek sayısında artış olmaktadır. Flynn 639 hastayla yaptığı çalışmada düşük doğum ağırlığının PR'nin en önemli etkeni olduğunu, 1980' lerde tespit etmiştir⁴⁸. Campbell ve ark.⁴⁹ 2484 bebekle yaptıkları araştırmada %2,9 de (72 tanesinde) akut PR geliştiğini tespit etmişlerdir. 72 bebeğin %83 (60'ının) 1500 gramın altı bebekler oluşturmaktadır. Bu çalışmada 1000 gramın altındaki bebeklerde akut PR insidansı (%28), doğum ağırlığı 1001-1500 gram arasında olan bebeklerden yaklaşık üç kat daha fazla (%10,1) bulunmuştur. Bu çalışmadaki prematüre retinopatisine bağlı gelişen körlük insidansı; 1000 gramın altındaki bebeklerde %4,5, 1000-1500 gram arasındaki bebeklerde ise %1,2 olarak bulunmuştur. ABD'de her yıl 16.000 civarı 1250 gram altında doğan bebek premature retinopatisi tanısı almakta ve bunların %9'utedavialmakta. Tüm tedavilere rağmen %3-4'ünde körlük gelişmekte ⁵⁰. İsviçre ve Hollanda'da ise prematüre bebeklerin %3 ile 5'inde körlük oluşmaktadır ^{51,52}. Türkiyede PR insidansı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Özbek ve arkadaşları 2011 yılında 179 prematür bebekle yaptıkları çalışmada 65'inde (%36,3) premature retinopatisi tanısı konulmuş. Tanı konulan olgular, evrelerine göre yüzdeleri; evre 1 (%58,4), evre 2 (%12,4), evre 3 (%27,7) ve evre 5 (%1,5) olarak bulmuşlardır⁵³.

Esen ve ark.'nın⁵⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde 2014 yılında yaptıkları çalışmada muayenesi yapılan 1250 bebeğin

100'ünde (%8) tedavi gerektirecek düzeyde PR tanısı konulmuştur. Öner ve ark. 'nın ⁵⁵yaptıkları çalışmada takip edilen premature bebeklerde %20,9 oranında PR tespit edilmiş olup, doğum ağırlığı 1.500gr üzeri bebeklerde PR oranı %5,8 iken 1.000gr altı bebeklerde bu değer %89,2 olarak bulunmuştur. Tanı konulan premature retinopatili olguların evrelerine göre dağılımı ise evre 1 (%76,5), evre 2 (%20,3), evre 4-5 (%3,2) olarak tespit edilmiştir.

Yine 2014 yılında Türk Neonatoloji Derneği tarafından yapılan çok merkezli çalışmada preterm bebeklerde premature retinopatisi sıklığı çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %42, ileri evre PR sıklığı %8,2 olarak tespit edilmiştir⁵⁶. Ülkemizde 15745 prematüre bebekle yapılan en kapsamlı PR çalışması kabul edile bilinecek TR-ROP çalışmasında, 11 803 (%75) ü ≤ 32 doğum haftasına ve 3942 (%25) doğum haftası > 32 hafta üzeri doğum haftasına sahipti. Genel olarak, %30'un PR'nin herhangi bir evresine sahip olduğu ve %5'inde ise ağır PR tespit edildi. Şiddetli doğum ağırlığı düşüklüğüne sahip bebeklerin %8,2'sinde PR tanısı konuldu. 1500 gr üstü doğum ağırlığına sahip olan bebeklerin %0,6'sında PR tanısı konuldu⁵⁷.

PATOFİZYOLOJİ

Retinada kan damarlarının gelişimi, insan fetüsünde gebeliğin 4. ayında başlar⁵⁸. Bundan dolayı, prematüre doğan bebeklerin retinaları, gebelik yaşına bağlı olarak değişiklik gösteren periferik bir avasküler bölge dışında vaskülarizedir. Prematüre bebeklerde PR'nin ilk evresi, miad bebeklerde normalde uterusda meydana gelebilecek normal retinal vasküler büyümenin durmasıdır. Posnatal süreçte bebek olgunlaştıkça, sonuçta meydana gelen vaskülerize olmayan retina giderek metabolik olarak aktif ve hipoksik hale gelir. Bundan dolayı PR'nin ikinci fazı yani retinal neovaskülarizasyon, bu hipoksi ile indüklenir⁵⁹. Bu süreç doğum sonrası yaklaşık 34. haftada meydana gelmektedir. Hipoksi ile indüklenen bu retinal neovaskülarizasyon fazı, diğer proliferatif retinopatilere benzerlik göstermektedir.

PR'deki moleküler yolakları inceleme amaçlı bir fare modeli geliştirilmiştir. Bazı hayvanların gözleri zamanında doğarlarsa da prematüre bebeklerin retina vasküler gelişimine benzer, doğumda tamamen vaskülarizedir. Fareler hipoksiye maruz

kalınca PR'nin I evresinde olduğu gibi normal retina kan damarı gelişimi durmakta ve vazo obliterasyon gelişmektedir⁶⁰⁻⁶².

Fareler tekrar oda havasına geri döndürüldüklerin de ise bu sefer PR ve diğer retinopatilerin faz II'sine benzer şekilde, retinanın perfüze edilmemiş kısımları hipoksik hale gelir, retinal neovaskülarizasyona yol açar.

Prematüre retinopatisinin II. Aşamasında:Hipoksi ve vasküler endotel büyüme faktörü proliferatif retinopati için itici bir güç oluşturduğundan dolayı, PR faz II (retina neovaskülarizasyonu) sırasında hipoksi ile düzenlenen etken araştırması yapıldı. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) bir vasküler endotel hücre mitojeni ⁶⁴ve aynı zamanda hipoksinin indüklediği bir sitokindir⁶³.Farelerde⁶², retinal hipoksi sonrası, VEGF ekspresyonunda bir artışı olmakta ve sonrasında neovaskülarizasyon gelişmektedir⁶⁵.

VEGF in inhibisyonu retinanın neovasküler cevabını^{66,67}azaltır. Bundan dolayı VEGF' in retinanın neovaskülarizasyonunda önemli bir faktör olduğu anlaşılır⁶⁸⁻⁷¹. Bu çıkarım klinik olarak doğrulanmıştır. Retinasında neovaskülarizasyon gelişen hastaların vitrözünde VEGF yüksek tespit edilmiştir⁷². PR'li hastalar ile farelerde retinada VEGF ile ilgili sonuçlarla tutarlılık göstermektedir⁷⁰.

Prematüre retinopatisinin I evresi ve VEGF:

Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, PR'nin ilk aşamasının da VEGF'ye bağlı olduğu anlaşılmıştır. Kan damarlarının normal büyümesi için VEGF gerekli bir faktördür. Damar büyümesinde öncelikle fizyolojik bir hipoksi dalgası olur.Sonrasında damar gelişimi başlar. VEGF vaskülatürün önünde bulunur^{19,20}. Retina, anteriore doğru vaskülatüre karşı geliştikçe, lokalize oksijen ihtiyacı artar ve bu hipoksi yaratır. Hipoksiye yanıt olarak VEGF salınır ve kan damarları böylelikle VEGF uyarıcıya doğru büyür. Yeni oluşturulmuş damarlardan kanla gelen oksijen ile hipoksi azalır. Hipoksinin azalması VEGF mRNA ifadesinin bastırılmasını sağlar ve böylece vasküler gelişim dalgası ileri doğru hareket ettirilir. Eğer ortamda fazladan oksijen olursa, VEGF mRNA'nın tamamen baskılanması yoluyla bu normal gelişime müdahale edilmiş olur. Bunun dışında hiperoksi, vasküler endotelial hücrelerin apoptozisine ve vazo-obliterasyona neden olur. Vazo-obliterasyon, kısmen eksojen VEGF uygulaması ile önlenabilir^{73,75}.

Bu durum hiperoksinin PR de normal damar gelişimi üzerindeki etkisini açıklar. Her ne kadar VEGF, retinal kan damarlarının gelişiminde çok önemli olmasına rağmen, diğer biyokimyasal mediatörlerin de patogeneizde rol aldığı açıktır. Çünkü VEGF'nin inhibe edilmesine rağmen PR'nin ikinci fazında hipoksi ile indüklenen retinal neovaskülarizasyon tamamen inhibe olmaz. Bu duruma ek olarak, oksijenin kontrollü kullanımına rağmen, hastalıkdaha düşük gebelik yaşı ve ağırlığı olan bebeklerde görülmeye devam etmektedir.

Prematüre retinopatisinin I evresi ve IGF-1:

Son zamanlarda IGF-1'in retina damarlarının normal gelişimi ve PR'nin ilk evresinde de⁷⁹ kritik rol aldığı keşfedildi. Doğum öncesi plasenta ve amniyotik sıvılar tarafından IGF-1 sağlandığı için doğum sonrası IGF-1 in vitro seviyelerde tutulmaz. IGF-1'in normal kan damarı büyümesi için kritik olup olmadığını belirlemek için, nakavt farelerin retina kan damarı gelişimi incelenmiş. Nakavt farelerde retinal kan damarları, PR'li prematüre bebeklerde görülene çok benzer şekilde, normal farelere göre daha yavaş büyüdü. Bu araştırmalar sonrası IGF-1'in, Akt endotelial hücrelerin yaşamsal faaliyetine devam etmesini maksimum VEGF aktivasyonu ile kontrol ettiği bulunmuştur. Bu bulgular PR'li hastalarda yapılan çalışmalarla desteklendi. Prematüre bebeklerdeki ortalama IGF-1 düzeyi, PR ile doğum sonrası yaş için eşleştirilen diğer bebeklerde, PR olmayanlara göre belirgin şekilde düşük tespit edildi. Bütün bu bulgulardan, IGF-1'in uterustaki düzeyi sağlanabilirse, normal retinal vasküler gelişimine izin vererek PR nin gelişiminin önlenebileceğini varsayımına götürür. Şayet faz I 'in gelişiminin önüne geçilirse, vazoproliferasyonun yıkıcı ikinci fazı da oluşmamış olur.

Prematüre retinopatisinin II. Evresinde GH ve IGF-1:

GH ve insülin büyüme faktörü-1 (IGF-1) proliferatif diyabetik retinopatiye⁷⁶ neden olmaktadır; GH'nin mitojenik yönlerinin başat faktör olarak kabul edilmektedir. GH salgısını azaltan bir somatostatin analogu ile muamele edilmiş normal farelerde ve bir GH reseptör antagonistini eksprese eden transgenik farelerde PR'nin⁷⁷ ikinci fazında, proliferatif retinopati, önemli miktarda azalma tespit edilmiştir. GH inhibisyonunun etkisine, bir IGF-1 inhibisyonu aracılık etmektedir. Çünkü kontrol farelerinde eksojen IGF-1'in uygulanması ile neovaskülarizasyonu tamamen geri getirmektedir. GH – IGF-1 inhibisyonu, hipoksi kaynaklı VEGF

üretimi azaltılmadan gerçekleşmektedir. Farelerde PR faz 2 de IGF-1'in rolünün doğrudan kanıtı, fare PR modelinde indüklenen kuvvetli VEGF yanıtını değiştirmeden, retinal neovaskülarizasyonun bir IGF-1 reseptör antagonisti ile baskılanmasıdır⁷⁸. Retinal neovaskülarizasyonun IGF-1 tarafından regülasyonuna kısmen de olsa, p44 / 42 MAPK'in VEGF aktivasyonunun kontrolü, aracılık etmektedir. IGF-1 seviyesi düşük olduğunda, VEGF olsa da damar büyümesi durur. Kan damarı büyümesi hem IGF-1 in hem de VEGF in varlığına bağlıdır. İntraüterin dönemde IGF-1 plasenta ve amniyon sıvısı tarafından salgılanmaktadır. IGF-1'in yokluğunda, kan damarı büyümesi durur ve gözün bazı kısımları olgunlaştıkça oksijene ihtiyacı artar ve VEGF'yi arttırmak için sinyaller göndermeye başlar. Bebeğin organları ve sistemleri olgunlaştıkça IGF-1 seviyeleride yükselmektedir. Bu aniden yükselme birden VEGF sinyalinin kan damarı üretmesine izin vermeye başlar. Bu neovasküler proliferasyon, körlüğe kadar gidebilecek sürece neden olabilir.

Bu mekanizmalar hastalığın gelişim sürecinde tıbbi olarak müdahale etmenin birçok yolunun olduğunu göstermektedir, fakat zamanlamanın herhangi bir müdahale için kritik önem taşıdığını da ortaya koymaktadır. Doğum sonrası hemen VEGF veya IGF-1'in inhibisyonu yapılırsa, normal kan damarı büyümesini önleyebilir oysa ikinci neovasküler fazdaki inhibisyon, yıkıcı neovaskülarizasyonu önleyerek hastalığın gelişiminin önüne geçilmiş olunur. Bundan dolayı herhangi bir müdahalenin seçimi yenidoğanın hem kan damarlarının hem de diğer dokuların normal fizyolojik gelişimine engel olunmaması için çok dikkatli yapılmalıdır. Prematürelere PR gelişimin düşük IGF-1 seviyeleri ile ilişkili olduğunun kanıtı IGF-1'in uterusda bulunan seviyelere fizyolojik düzeye getirilse, normal vasküler gelişim sağlanarak hastalığın gelişimini önleyebileceğini göstermektedir.

Prematüre retinopatisi (PR), prematüre doğumdan sonra gecikmiş retinal vasküler büyümenin başlattığı kör edici bir hastalıktır. Hem normal vasküler gelişim hem de retinal neovaskülarizasyona katkıda bulunan hem oksijenle düzenlenen hem de oksijenle düzenlenmeyen faktörler vardır. PR'nin her iki fazı için kritik öneme sahip, oksijenle düzenlenmiş önemli bir faktör, vasküler endotel büyüme faktörüdür (VEGF). Oksijenle düzenlenmemiş kritik bir büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörüdür (IGF1). Nakavt farelerde, IGF-1 eksikliği, damar

gelişimi için önemli olan VEGF varlığına rağmen normal retina vasküler büyümesini önler. İn vitro, düşük IGF-1, vasküler endotel hücresinin hayatta kalması için kritik bir kinaz olan Akt'nin vasküler endotel büyüme faktörü kaynaklı aktivasyonunu önler. PR gelişen prematüre bebeklerde, yaşları eşleştirilmiş hastalıklara göre serum IGF-1 düzeyi daha düşüktür. IGF-1 normal vasküler gelişim için kritiktir. Düşük IGF-1, PR'yi öngörür ve IGF-1'in normal seviyelere getirilmesi PR'yi önleyebilir. **RİSK FAKTÖRLERİ**

Prematüre retinopatisi (PR), zamanından önce doğan bebekleri etkileyen bir retinal vazoproliferatif hastalıktır. PR yenidoğan bakım ve yönetimindeki gelişmelere rağmen, dünya çapında çocukluk körlüğünün önde gelen nedeni olmaya devam ediyor. Prematüre retinopatisinin gelişiminde pek çok etiyolojik faktör rol oynamaktadır. Güncel tarama rehber ilke olarak iki risk faktörüne dayanmaktadır: doğum ağırlığı (özellikle 1000 gramın altı) ve gebelik haftası (28. doğum haftası altı) Bununla birlikte, birçok araştırmacı anne ile ilgili olmak üzere başka risk faktörleri önermişlerdir. Bu risk faktörleri, doğum öncesi ve perinatal faktörler, demografik özellikler, tıbbi müdahaleler (1 haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi, surfaktan tedavisi, oksijen desteğinin süresi ve konsantrasyonu, hemodinamik olarak anlamlı kardiyorespiratuar problemler, transfüzyonu sayısı), prematüriteye komorbid durumlar, beslenme (düşük kalori alımı, ağır hastalıklara mazuriyet, hiperglisemi ve insülin tedavisidir) ^{102-105, 106, 107, 108, 109} ve genetik faktörler. PR riski ile ilgili çalışma sonuçları bir biriyle çelişkili olabilmektedir, farklı popülasyonlar arasında değişebilmektedir. Diğer risk faktörlerini; sepsis, sistemik fungal enfeksiyon, kan gazı ölçümlerinde dalgalanmalar, BPD, İKK sayabiliriz ¹¹⁰⁻¹¹².

Başlıca risk faktörleri

Prematüre: Doğum haftası ve doğum ağırlığı

Doğu haftası ve doğum ağırlığı, PR gelişimi için bilinen en güçlü iki risk faktörüdür. Kriyoterapi için çok merkezli çalışma PR (CRYO-ROP), 1.251 gr doğum ağırlığı olan 4.099 bebekle yapılan çalışma sonucunda düşük doğum haftası ve daha düşük doğum ağırlığının “eşik” PR gelişimi için güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu buldu²⁴¹. CRYO-ROP kohortun da, doğum ağırlığındaki her 100 gr'lık artış, PR eşiği ulaşma ihtimalini %27 oranında azalttığı ve doğum

haftasındaki her bir haftalık artış eşik hastalığına ulaşma ihtimalini %19 azalttığı tespit edildi²⁴¹. Bu sonuçlar daha sonra hem PR riski hem de PR tedavisi için yapılan çalışmalarla desteklenmiştir^{118,121,122,124}.

Oksijen

Solunumuna destek amaçlı oksijen kullanımı, oksijen konsantrasyonu, süresi ve uzun süreli mekanik ventilasyon; şiddetli ve ağır tedavi gerektiren PR gelişimini sağlar. İlk randomize kontrollü deneme prelinik çalışmalarına dayanarak 1956'da yayınlanan çalışmada PR gelişen hastalarda Ashton ve Patz > %50 oksijene maruz kaldığını tespit etmişlerdir^{132, 234,235}. Aynı zamanda PR insidansının oksijene maruz kalan grupta arttığını tespit etmişlerdir²¹⁴.

1992 yılında, Flynn ve iş arkadaşları¹⁷⁶ bunu her 12 saatlik bir süre için bir SPO2 ile 80 mm Hg, buldular ciddi PR riski neredeyse iki katına çıktığı anlaşıldı. Ek olarak yüksek oksijenin kendisine, oksijen saturasyonundaki dalgalanmaların şiddetli PR için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu^{165,265}. Sonraki bir dizi çalışmada oksijen tedavisinin süresinin ciddi PR için önemli bir risk faktörü olduğu anlaşıldı^{121,124,141}.

Benzer şekilde, tanımlanmış birçok çalışma uzamış mekanik ventilasyonda kalma süresinin herhangi bir evrede ve ciddi PR için önemli risk faktörü olduğu tespit edildi^{122,123,140}.

STOP-PR çalışmasında oksijen saturasyonlarının PR insidansına etkisi çalışıldı. SaO2 %89 -94 ve SaO2 %96-99'un PR insidansına etkisi arasında anlamlı bir fark bulunamadı¹¹⁴. Surfaktan, Pozitif Havayolu Basıncı, Pulse Oksimetre Randomize Deneme (DESTEK) ve Oksijen doygunluğu hedeflemenin yararları II (BOOST-II) çalışmasında oksijen saturasyon aralıkları SaO2'yi %85-89 ile %91-95 karşılaştırıldı. SaO2 ve düşük oksijen seviyelerinin, mortalite artışı ancak daha düşük PR oranları ile ilişkili olduğunu bulundu^{152,247}. Kanada Oksijen Deneme (COT) de SPO2 %85-89 ile %91-95 karşılaştırıldı, ancak bu oranın iki grup arasında mortalite veya morbidite için hiçbirinde önemli bir farkı olmadığı bulundu²⁴³.

Alternatif risk faktörleri

PR ilk 76 yıl önce tanımlandığından beri, hastalık hakkında yayınlanan binlerce makale olmuştur. Bu makaleler de tespit edilen risk faktörlerini anneye, bebeğe ve gebeliğe bağlı risk faktörleri şeklinde üç başlık altında inceleyeceğiz.

Anne ile ilgili risk faktörleri

Gebeliğin hipertansif bozuklukları

Gebeliğin hipertansif bozuklukları perinatal morbidite ile sıklıkla ilişkilidir¹⁸³ aynı zamanda bilinen sFlt-1 (çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve plasenta büyüme faktörü gibi daha yüksek antianjiyogenik faktörlerle ilişkilidir^{171,238}. Çeşitli çalışmalarda eklampsi ve preeklampsi dahil olmak üzere hipertansif bozukluklar PR ile ilişkili bulunmuştur. PR açısından tek değişkenli veya çok değişkenli analizlerde anlamlı risk faktörleri olduğu^{141,182}; ancak diğer büyük ölçekli çalışmalarda preeklampsinin olmadığı tespit edildi. PR ile ilişkili veya azalmış PR riskiyle ilişkili^{130, 177}. Son zamanlarda, hipertansif gebelik bozuklukları üzerine bir meta-analiz toplam 13 kohort çalışmasını içeren nancy ve PR 45.082 bebekle yapıldı net bir ilişki olmadığını ortaya koydu²⁶⁸.

Anne diyabeti

Diyabetin PR gelişimi üzerine; doğrudan (örneğin, artmış retinal VEGF hiperglisemi) ve dolaylı (örneğin RDS gelişimi üzerinden) etkili olabilir^{239,244}.²³⁷.yakın bir dönemde ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada 1,500gr²⁵². doğum ağırlıklı bebeklerde maternal diabetes mellitusun hem PR hem de Tip 1 PR için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı. Bununla birlikte, ne nüfusa dayalı yapılan İsveç araştırması (1988-1990) ne İsrail vatandaşları veri tabanı ile yapılan çalışmada (1995-2007) bu bulguları doğrulayacak veriler yok^{142,203}.

Anne ilaç kullanımı

Bu konuda yapılan çalışma, PR ile gebelik esnasında maternal ilaç kullanımı (beta blokerleri¹⁸⁴ve antihistaminikler) üzerine yapılmış olup²³⁷; İsveç nüfusuna dayalı yapılan çalışmada anne ilaç kullanımı ve PR arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi²⁰³.

Anne yaşı

İleri anne yaşı; intrauterin büyüme geriliği²²⁹, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, kromozomal anormallikleri ve düşük de dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sonuçlara yol açabilir^{162,269 270,162}. Anne yaşı ile PR arasında çelişkili sonuçlarla incelenmiştir²⁵³. Nadian kohort çalışmasında anne yaşı ile ilişki tespit edilemedi²¹¹. Kısmen açıklayabilecek çalışmalar arasında maternal yaşla ilgili çelişkili sonuçlar elde edildi.

Annenin Sigara içmesi

Hamilelik sırasında tütün dumanına maruz kalma veya annenin sigara içmesi nikotinin doğrudan etkisiyle PR gelişimin arasında ilişki tespit edildi^{271 272,273}. Büyük ölçekli bir Alman araştırmasında annenin sigara içiciliği bebekte büyüme geriliği ve PR gelişimiyle doğrudan etken olduğu tespit edildi²⁴⁶. Bu çalışmaların çoğunda önemli bir etken olabilen sigara miktarı incelememi. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bu önemli etken daha iyi göz önünde bulundurulabilecek.

Diğer maternal faktörler

Maternal demir eksikliği anemisi ile PR gelişimi arasında bir Türk çalışmasında ilişkili bulunmuştur¹⁶⁶. Bir çalışma gebeliğin erken dönemde ortalama gün uzunluğu ile şiddetli PR gelişimi arasındaki ilişki konusunda yapılmış. Gebe kaldıktan sonra ilk 90 gün boyunca her bir ilave saat uzunluğu şiddetli PR olasılığını %28 azalttı²⁶³. Maternal ve neonatal faktörlerle ilgili iki çalışmada maternal kan lökosit sayısının anlamlı derecede yüksek olduğu durumlarda PR ile bağıntılı olduğu gösterilmiştir^{260, 261}.

Doğum öncesi ve perinatal faktörler

Yardımcı üreme teknikleriyle gebelik

Her ne kadar kesin mekanizma açık olmasa da, in vitro dölleme, birleşme da dahil olmak üzere yardımcı üreme teknolojisi ve PR arasında çelişkili olumlu sonuçlar elde edilmiştir^{138,153}. Bazı çalışmalar yardımcı üreme tekniklerini PR için bağımsız değişken bir risk faktörü olarak kabul etmekte, ancak kesin sonuç çıkarmak zor çünkü yardımcı üreme teknikleri de düşük doğum ağırlığı, erken

doğum haftası ve çoklu doğumlar dahil faktörlerle ilişkilidir. Birleşik Krallıktaki İki çalışmada, in vitro fertilizasyonla şiddetli PR riskini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır^{181,222}.

Doğumun yapıldığı hastanenin koşulları

Üst düzey hastaneler veya büyük klinik çalışmaların yapıldığı araştırma merkezlerinde doğan ve takip edilen yenidoğanlar da düşük PR oranları olduğu gösterildi^{168,274}. CRYO-ROP çalışmasında, çalışma merkezlerinin dışında doğan bebeklerin ise eşik PR gelişme riskinin daha yüksek olduğu anlaşıldı²⁴¹. PR çalışmasında doğmamış bebekler arasında erken tedavi ayrıca ciddi PR için daha büyük risk göstermiştir²⁷⁴. Bu bulgu Daha fazla deneyim ile muhtemel yüksek bakım seviyesi prematüre bebekleri daha üst düzey hastanelere sevki veya transfer edilen bebeklerin daha yüksek seviye morbidite özellikleri taşıması ile açıklanabilir.

Erken Membran yırtılması (EMR)

Yayınlanan veriler PR riski ile erken membranrüptürü (PPROM) erken doğumu ilişkilendirmekle çelişiyor^{169,218}. Türk tek merkezli bir çalışmada PPRM> 18 saat bağımsız bir şekilde 1 PR riskinde artış tespit edilmiş²³⁰. Ancak İsveçteki bir çalışmada yenidoğanlar da Kilo, İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) eşleştirilmesi üzerinden vaka kontrol çalışması yapıldı. PR alarm sistemi, PPRM'un PR evre 3'e karşı koruyucu etkisi tespit edildi²⁵⁹. Bu çelişkili sonuçların çalışmalarda küçük örneklemelerin büyüklük derecesi, farklı etkenlerin düzenlenmesi ve yorumlamasındaki farklılıkla açıklanabilir.

Koryoamnionitis

Birkaç çalışmada da koryoamnionit PR ile ilişkilendirilmiştir. Hayvan çalışmaları sistemik inflamasyonun yenidoğan hayvanlarda bozulmuş retina anjiyojenezi ile ilişkili olduğunu gösterdi^{205,251}. 2014 yılında yapılan 27 çalışmanın meta-analizi; Koryoamnionit, PR ile uni-değişken analizler, ancak hiçbir ilişki bulunamadı²²⁴. Yeni bir çalışma agresif posterior PR ve koryo amnionit arasında bir ilişki olduğunu öne sürdü¹²⁰.

Bebek ile ilgili faktörler

İrk / etnisite

CRYO-ROP çalışması siyah bebeklerin beyaz bebeklere göre PR insidansı daha düşük olduğu tespit edildi^{240,241}. Bu veri Kuzey Amerikan çalışmalarında birçok defa doğrulandı¹⁶⁰. Tam aksi bir sonuç Aralıkatti ve Birleşik Krallık'taki meslektaşları tarafından yapılan çalışmada bulundu. Çalışmanın sonucunda siyah bebeklerde beyaz bebeklere göre daha yüksek PR riski tespit edildi. Fants¹²⁹. Asyalılar ve Alaska yerlilerin de beyaz bebeklerden daha fazla PR riski olduğu bulundu^{129,206}. Bu, ırksal varyasyonlardan çıkarılacak sonuç PR, un gelişiminde genetik yatkınlığında etken olduğunu göstermektedir. Ayrıca farklı ülkeler arasındaki bulgular arasında fark ırksal çeşitlilik ile açıklanmakta, bu farklılıkta etken olabilecek sosyoekonomik statüdeki düşüklük düşük doğum ağırlığı, küçük doğum haftası ve preterm doğum ile ilişkilendirildi²³².

Cinsiyet

Cinsiyet ve PR riski üzerine çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Yapılan bir çalışmada proinflatuar sitokinlerin daha yüksek anne düzeyleri ve gebelikte VEGF'i de içeren anjiyojenik faktörlerde artış; erkek fetal cinsiyetin PR ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁷³.CRYO-ROP çalışması ve New York kohort çalışmasında ise her iki cinsiyet arasında bir fark bulunmadı. Ancak, diğer çalışmalarda erkek cinsiyetinin PR gelişimiyle ilişkili olduğu sonucuna varıldı^{169,219}.

Çoğul doğum

Çoklu gebelikler için risk artışı ile ilişkili erken doğum, daha küçük doğum ağırlığı ve perinatal morbiditeler, PR riskini etkileyebilir¹¹³. CRYO-ROP çalışmasında, tek doğan bebeklerin çoğul doğumlulara göre PR riskinden daha az olduğu bulundu²⁴¹. Başka araştırmalar da çoğul gebelikler ile PR arasında anlamlı ilişki bulundu^{147,215}. Yang ile arkadaşlarının²⁶² kohort çalışmasında çoklu doğumlular ile tedavi gerektiren PR ilişkilendirildi²³⁶. Ancak, birkaç çalışmada tekli doğumlular arasında da PR insidansı daha yüksek bildirildi¹⁷⁹ veya başka çalışmalarda tekli ve çoklu doğumlar arasında fark tespit edilemedi^{146,180}. Bu tutarsız sonuçların nedeni; değişken maternal faktörler, perinatal tedavi, doğal ve yardımcı gebe kalma gibi faktörler olabilir.

Antenatal Steroid Uygulaması

Antenatal steroid kullanımı ile retinal damarların matürasyonunu hızlandırarak PR sıklığını azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur^{279,280}. PR şiddetini azaltma konusunda ise farklı sonuçlara ulaşılmıştır: şiddetini azalttığı yönünde çalışmalar^{279,280} olduğu gibi erken kortikosteroid kullanılmasıyla PR şiddetinde bir farklılık olmayacağı, geç kullanımda da PR şiddetini arttırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur²⁸¹.

Apgar puanı

Genel olarak yüksek PR oranları olan bebeklerde Apgar puanlarının daha düşük olduğu öne sürülmüştür. Çin'deki²¹³ Avustralya ve Yeni Zelanda¹⁶⁹, Amerika Birleşik Devletleri²²⁵, Macaristan¹⁷⁴, Bosna Hersek¹²⁴, Kore²⁶¹ ve İran¹⁴¹ da yapılan çalışmalarda, PR olan bebeklerde; çok değişkenli regresyon analizlerinde Apgar puanları daha düşük tespit edildi.

Bu nedenle, Apgar skorları ile PR arasında çoğu çalışmada yüksek bağlantı olduğu belirtilmelidir. Ancak Apgar puanının önemlilik sınırlarını tanımak gerekmektedir. Apgar puanı bebeğin bireysel neonatal nörolojik gelişiminin de net tahmin etmemizi sağlamaz. Apgar puanı asfiksi tanısı için tek başına kullanılması uygun değildir¹¹⁶.

Komorbiditeler ve tedaviler

Apne ve kafein kullanımı

Prematüre apneli bebeklerde mekanik ventilasyon ihtiyacı duyma olasılığı daha yüksektir. Bu durumda daha fazla oksijene maruziyeti sağlar PR gelişme olasılığı daha yüksek olur^{130,156}. Büyük ölçekli bir Türk çalışmasında apnenin bağımsız olarak PR riskini daha yükselttiği sonucuna ulaşıldı¹³⁰. Bir ksantin türevidir olan kafein prematürite apnesinin tedavisi ve profilaksisi için yaygın olarak kullanılmıştır. BPD insidansının azalması gibi neonatalde olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir^{170,233}. 2007'de yapılan çok merkezli bir araştırma, ciddi PR'nin Bir hayvanlarla yapılan PR çalışmasının modeli, kafeinin bebeklerde sık görülen hiperoksi-indüklenmiş vazo obliterasyon ve hipoksi ile indüklenen patolojik anjiyogenez engellediği anlaşılmıştır²⁶⁶. Bununla birlikte, kafein kullanımı ve PR gelişimi ile ilgili çelişkili sonuçlar, olumlu ve olumsuz örnekler bildirilmiştir¹²⁵. Kafein dozajındaki farklılıklar, farklı sonuç ölçüleri ve bilinen risk faktörleri için

kontrol grubunun eksikliği veya ayarlanması çelişen sonuçları açıklayabilir. İki yeni meta-analiz çalışmasında erken kafein kullanımı ile PR arasında daha düşük bir ilişki olduğunu göstermiştir²¹⁶.

RDS ve yüzey aktif madde (sürfaktan)

RDS akciğerde bir yüzey aktif maddenin (sürfaktan) yenidoğanda eksikliğinden kaynaklanır. RDS ile hem mekanik ventilasyon ve hemde oksijen ihtiyacını artırdığı için PR görülme sıklığını artırır^{121,122,130}. RDS tanılı sürfaktan tedavisi gerektiren bebeklerde yüksek PR riskini artırır. Sürfaktan tedavisi ile özellikle 1000 gramın altı pretermelerin mortalitesini azaltır, mortalite de bu azalma PR gelişme olasılığı yüksek gruptaki hasta sayısında artışa yol açar.

Solunum desteği.

Uzun süreli mekanik havalandırma (genellikle > 7 günlük) ventilatör bağımlılığı olarak tanımlanır, PR için en sık tespit edilen risk faktörleri arasında yer almaktadır^{123,131}.

Son dönemde 979bebekle yapılan bir kohort çalışmasında solunum ihtiyacı ortaya çıktıktan sonra mekanik havalandırma desteğinin alınmasının, PR gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edildi²⁶⁴. Birkaç çalışma da Geleneksel mekanik havalandırma gibi, nazal ihtiyaç sürekli pozitif hava yolu basıncı da PR riski arttırıldığı anlaşıldı^{189,202}.

Bronkopulmoner displazi (BPD)

Doğum sonrası 28 günün ötesinde oksijen bağımlılığı BPD olarak tanımlanmıştır. Uzun süreli oksijene maruz kalma, klinik tanımı gereği BPD yi PR ile ilişkilendirilir^{164,275}. PR ve Kortikosteroidlerin farklı zaman dilimlerinde kullanımı konusunda değerlendirilmelerde çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. BPD'nin PR gelişim için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur^{140,149}. Holmström ve ark. yaptıkları çalışmalarda BPD'nin varlığının ve PR sıklığı anlamlı derecede artırdığını tespit etmişlerdir²⁰². Son zamanlarda doğum ağırlığı <500 gr olan 1472 bebeğin veri analizi; steroid tedavisi PR için bağımsız bir risk faktörüdür²²⁶.

Transfüzyon

Yenidoğanlarda ve doğum sonrası üçüncü aya kadar bebeğin kan dolaşımında baskın olan hemoglobin türü Hb F olmasına karşın transfüzyonda kullanılan

kanlar yetişkenden (HbA çoğunlukta) alınmaktadır. Hb F in ve Hg A ya göre oksijene afinitesinin daha yüksektir. Bu farklılık dokulara daha yüksek oranda oksijenin gitmesini ve rölatif hiperoksi nedeniyle PR gelişimini artırdığı düşünülmektedir ²⁸². Kan değişiminde kullanılan kandaki hemoglobın türünün farklılığı dışında PR gelişimin sağlayan bir diğer etkende transfüzyonla demir birikimidir ²⁸³.

Trombositopeni

PR tanılı hastalarda genellikle yara iyileşme fonksiyonlarına ek olarak, trombositler normaldir. Trombositler VEGF gibi endotele bağlı anjiyojenik faktörlerin serbest bırakılmasını sağlayıp veya inhibe edebilir^{155,208}. Yapılan birkaç çalışma da agresif posterior PR, ciddi PR ^{220,255} ve zon I PR lu hastalarda trombositopeni tespit edildi²¹⁰. Hintli bir vaka kontrol çalışması ²⁵⁵ ve İsveçte yapılan kohort alıřmasında²²⁰; ortalama trombosit sayısının agresif posterior PR bebeklerin kontrol bebeklerinkinden anlamlı derecede düşük tespit edildi.

Patent duktus arteriosus

Bebeklerde PDA ile sistemik kanın pas geçilmesi, atlanması nedeniyle azalmış perfüzyon akışı, gelişmeyi etkileyebilecek olan retinanın hipoksisine, hipoksi de PR'un görünmesine ve ilerlemesi neden olabilir¹⁵¹. Birkaç alışmada PDA'nın PR un ortaya çıkması veya tedavileri için risk faktörleri olduğunu bildirilmiştir^{140,189,276}. Türkiye'de 487 bebekten oluşan bir çalışmada PDA' nın ciddi PR için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiřtir¹³⁶.

PDA' nın yönetimi ve tedavisinde halen tartışmalı olan siklooksijenaz inhibitörleri ve cerrahi kapatma her iki yöntemde PR ile ilişkilendirilmiştir^{123,168}. Jegatheesan et al ²⁰⁹ randomize kontrollü çalışmasın da ve yüksek doz indometasin uygulamasının ciddi PR ile ilişkili bulundu. Kanada da yenidoğan verileriyle yapılan analizde cerrahi ligasyon, indometasin uygulaması ile karşılaştırıldığında yüksek PR sıklığı ile ilişkili olduğunu ortaya koydu²²³; ancak yapılan diğer çalışmalar cerrahi ligasyonun PR zerine hiçbir etkisi olmadığını ortaya koydu^{161,258}. Gonzalez ve ark. alışmasında PDA'nın PR gelişimine etkisi olmadığı yönünde sonuca ulařılmıřtır²⁸⁴.

Nekrotizan enterokolit

NEC, prematüritenin ciddi bir bağırsak komplikasyonudur ve hayatı tehdit edici olabilir. Hızlı seyir gösterir ve çoklu organ yetmezliğiyle sonuçlanabilir.²⁴⁹ Epidemiyolojik çalışmalar da NEC'in PR riskini arttırdığı anlaşıldı^{160,207}. New York'ta Chiang ve ark yaptığı kohort çalışmasında NEK in PR gelişme riskinde artış tespit ettiler¹⁶⁰. Kanada'da 423 bebekle yapılan bir çalışmada NEC'in PR için bağımsız bir faktörü risk olduğunu sonucuna ulaşıldı²⁰⁷.

İntrakraniyal kanama (İKK)

Prematür bebeklerde görülen önemli komplikasyondan biride intraventriküler kanamadır. İntraventriküler kanama nöro gelişimsel bozulma ile sonuçlanır²²⁷. İKK'da tüm erken doğmuş <1.500gr altı bebeklerin %25 - 30'unda intraventriküler kanama görülmekte²⁴⁵. İncelenen makalelerin çoğunda belirlenemeyen nedenlerle, İKK ile PR ilişkilendirilmiştir^{123,125,130}. Bir epidemiyolojik analizde Türkiye'de 2.950 bebekten herhangi birinin İKK olduğunu ortaya çıkardı ve bu bebeklerde PR riski daha yüksek tespit edildi¹³⁰. Watts ve ark. çalışmasında İKK insidansını prematüre bebeklerde %30 -43 olduğunu ve İKK'nın PR gelişimi için risk faktörü olduğu sonucuna ulaşmışlardır²⁸⁵. Papile ve ark. yaptıkları çalışmada ise İKK ile PR şiddeti arasındaki ilişki olduğu konusunda sonuca ulaşılmış²⁸⁶.

Bakteriyel ve fungal SEPSİS

Yenidoğan sepsisi PR ve ağır PR gelişimde en sık tespit edilen risk faktörleri arasındadır^{117,121,125}. Doğum sonrası enfeksiyon ve iltihaplanma PR gelişiminde önemli rol oynayabilir¹⁶⁷. New York eyaletinde yapılan bir kohort çalışmasında yenidoğan sepsisinin PR gelişiminde yüksek risk faktörü olduğu tespit edildi¹⁶⁰. İleri Derece düşük gebelik yaşındaki yenidoğanlar da yapılan çalışmada geç bakteriyeminin ayrıca eşik değerinde / eşik değerini aşmış PR ta bağımsız bir risk olduğunu ortaya çıkardı²⁵⁰. Fungal sepsis PR ve Ciddi PR gelişimi için bağımsız risk faktörüdür^{212,228}. İsveçli bir kohort çalışmasında sepsis ile agresif arka PR gelişimi ilişkilendirildi²²⁰.

Doğum sonrası kilo alımı ve IGF-1

Doğum sonrası düşük kilo alımı, genel olarak yenidoğanın sağlığının iyi olmadığına göstergesi olabilir. Doğum sonrası düşük kilo alımı ve doğum sonrası büyüme hızının daha yavaş olması PR riskini artırır. Wallace ve ark.^{136,144} haftada

bir bebeğin beklenen ağırlığının her 60 gr altında olması PR riskinde %20 artışla ilişkilendirdiler²⁵⁷. Bir çalışmada postnatal kilo alımı düşük olduğunda doğum sonrası serum IGF-1 düzeyinde düşük bir artış ile ilişkili gösterildi¹⁷². IGF-1 retina damarları dahil birçok doku gelişimi teşvik eden bir anabolik hormondur ve postnatal erken evre serumda düşük serum IGF-1 düzeyinin PR gelişimi ile ilişkilidir¹⁹⁹.

Beslenme

Anne sütü

Anne sütü IGF-1 seviyesini yükseltir, docosaxaenoic asit, inositol, E vitamini ve karotenoidler gibi antioksidanlar içerir¹⁴³. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki anne sütü ile beslenme herhangi bir aşamada PR insidansını azaltır¹⁸⁶. Son üç meta-analiz anne sütünün PR gelişimine koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir^{143,175,267}. 2015 yılında yapılan bir meta-analiz beş gözlemci içermiştir. Her aşamada görülme sıklığını karşılaştıran uluslararası çalışmalar ve anne sütü ile beslenen bebeklerde ağır PR gelişimin daha az olduğu tespit edildi²⁶⁷. Dokuz gözlemi içeren bir başka yeni meta-analizde yapılan araştırmalar, herhangi bir miktarda anne sütüyle beslendiğinde, tamamen olmasa bile, düşük PR insidansı olduğu görülmüştür¹⁴³. Anne sütü ile beslenmenin PR gelişiminde koruyucu etkisi gösterilmiştir^{112, 288}.

Parenteral beslenme ve balık yağı.

PR hayvan modellerinde Omega-3, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri patolojik anjiyogenizi azaltığı anlaşıldı¹⁶³. Retinanın ana bileşenlerinden ikisi olan omega-3 yağ asidi Docosahexaenoic asittir¹³⁷.

Enerji alımı

İsveç nüfusa dayalı bir çalışmada yaşamın ilk 4 haftasında daha düşük enerji, yağ ve karbonhidrat alımının daha ciddi PR riskinin yüksek olduğunu gösterdi. Parenteral veya enteral kaynaklardan yeterli miktarda enerji sağlandığında Evre 3 PR riskinin azaldığı tespit edilmiş²⁴⁸.

İnositol

Hücre zarının fosfolipidlerinin bir bileşeni olan İnositol, hücre sinyalleşmesinde ve akciğerde sürfaktan sentezinde önemli rol oynar^{193,221}. Fetüste Serum inositol

seviyesi postnatal evreye göre daha yüksektir¹⁹². Anne sütü gibi takviye eksikliğinde inositol düzeyi düşer¹⁹⁰. 1992'de bir randomize kontrollü çalışmada ve 2000'de prospektif bir kohort çalışmasında inositol takviyesinin PR insidansında azalma ile ilişkili olduğu bulundu^{178,191}.

Hiperglisemi ve insülin

Hiperglisemi, genellikle aşırı derecede düşük doğum haftası olan prematürlerde görülür. Özellikle hayatın ilk haftasında prematüre bebeklerde mortalite ve morbidite için bir risk faktörüdür¹⁹⁷. Bir hayvan model çalışması hipoksik durumda retinada VEGF'nin başlıca kaynakları olarak bilinen Müller hücrelerinde retinada, glukoz seviyesi yüksek olduğunda daha fazla VEGF üretti tespit edilmiştir¹⁴⁸. Birkaç rapor hipergliseminin PR gelişme riskini artırdığı yönünde sonuçlar olsa da^{119,145,174} Amerika Birleşik Devletlerinde 24.548 preterm bebekle yapılan spektif veri tabanı çalışması ve yeni bir meta-analiz çalışması hiperglisemi PR için kesin bir risk faktörü olarak bulunmadı^{135,217}. Hiperglisin tanımlarının farklılığı ölçümlerin sayısı, zamanlaması ve yönetiminin farklılığı hiperglisemi için tutarsız sonuçları açıklayabilir.

Genetik risk faktörleri

PRnin genetik yatkınlığı için güçlü kanıtlar olmasına rağmen, genetik varyantlar ile PR arasında kesin bir ilişki tespit edilmemiştir^{196,204,278}. PR un genetikle ilişkili olduğunu düşündüren en önemli faktörler farklı ırk ve popülasyonlar da farklı seyir göstermesidir. Örneğin beyaz ırktan bebekler siyah ırktan olan bebeklere göre ileri evre PR açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Aynı şekilde Asyalı bebeklerde PR diğer kıtalardaki bebeklere göre daha ağır seyretmektedir. Alaskalı bebeklerde ise Asyalı, beyaz ırktan bebeklere göre daha sık eşik PR görülebilmektedir.

Genetik yatkınlık açısından şüphelenilen genler; VEGF, IGF-1, Norrie Hastalığı, eNOS genleridir ancak şu ana kadar bu genlerin hiç biriyle PR arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır^{293,294}. PR ile yakın klinik tablolar oluşturan norrie hastalığının²⁹³ geninin, yapılan bir çalışmada kontrol grubunda bu gen bozukluğu saptanmamışken şiddetli PR geçiren çocuklarda %3 oranında bozukluk tespit edilmiş²⁹⁵. Bir başka bir çalışmada ise bu sonucun aksine şiddetli PR gelişimi ile Norrie gen polimorfizmi arasında ilişki gösterilememiştir²⁹⁶. Genetik farklılıkla

ilgili bir örnekte Trizomi 21 olan bebekler diğerlerine göre daha düşük PR riskine sahip olmasdır²⁹⁷.

Işık

PR gelişimi ile ortam ışığı arasındaki ilişki konusunda farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Pheleps ve ark. çalışmasında ortam ışığının fazlalığının PR gelişimini kolaylaştırdığını yönünde sonuca ulaşılmışken ²⁹¹, Reynold ve ark. çalışmasında ise herhangi bir etkisi olmadığını sonucuna varılmıştır ²⁹⁸. LIGHT-PR çalışmasında da ortam ışığının PR gelişiminde herhangi bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ²⁹⁹.

SINIFLANDIRMA

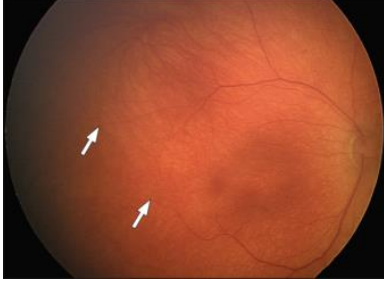
Prematüre retinopatisi aşamalarının sınıflandırılması tedavi uygulamalarının standardizasyonu için gereklidir. Böylelikle müdahaleler belirlenmiş bir aşamada yapılabilir. Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması yeniden gözden geçirildi. Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırması (ICROP), ilk olarak 1984'te⁸¹ ve daha sonra 1987⁸² de olmak üzere iki bölümde yayınlanmıştı. Uluslararası prematür retinopatisi uzmanlarının bir uzlaşısı grubunun ifadesidir. Orijinal sınıflandırma PR hakkındaki anlayışımızı geliştirdi. Çok merkezli büyük klinik tedavi denemelerinin geliştirilmesini kolaylaştırdı. Uluslararası pediatrik göz doktorları ve retina uzmanları grubu, ICROP'un bazı yönlerini yeniden gözden geçirmiştir. Yeni metinde Orijinal sınıflandırmadan farklı olan hususlar arasında;

(1) Çok küçük bebeklerde gözlenen daha ağır bir retinopati formunun (agresif posterior PR (AP-ROP) kavramının tanımlanması. (2) Normal görünen arka kutup damar sistemi ile arka kutup damarlarının dilate ve tortusitesinde belirgin artış olan frank artı hastalık arasında orta düzeyde bir vasküler dilatasyon ve tortuite (pre-plus hastalık) kavramının tanımlanması. (3) I. bölgenin boyutunu net tahmin etmek için pratik bir klinik araç geliştirilmiştir.

1984'teki ilk yayınından bu yana biriken kanıt tabanı kullanarak Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıfı (ICROP) güncellenmiştir⁸¹. Güncelleme birçoğu 1980'lerin başından itibaren orijinal ICROP komitelerinin üyesi olan ve hepsi PR konusunda kapsamlı klinik deneyime sahip 6 farklı ülkeden 15 oftalmologtan oluşan bir grubun fikir birliğidir. Orijinal ICROP'ın erken evreleri ele alındı ve retinopatinin tanımlanmasında temel oluşturacak önemli gözlemlerden oluşuyordu:

- (1) Retina tutulumunun bölgelere göre yeri,
- (2) Retina tutulumunun saat kadranına göre yerinin tarifi,
- (3) Vaskülarize ve avasküler retina bileşkesinin retinopatinin evresi/şiddeti
- (4) Dilate ve kıvrımlı arka kutup damarlarının yokluğu (artı hastalık) veya varlığını içerir. Yapılan revizyon ile hastalığın orijinal tanımlayıcı niteliğine bağlı kalınmış hastalığın mekanizmasını açıklamaya çalışılmamıştır. Retinal görüntüleme tekniklerinin gelişmesi, ilk sınıflandırma sırasında hayal

alanının bir kenarına yerleştirerek, I bölgesinin sınırı geçici görüş alanında olur⁸⁶. Sürekli ve çevresel olan herhangi bir PR, 2 posterior bölgenin 1'ine girmesi gerekmektedir. Hastalığın evrenmesi Prematürelde PR öncesi, retinanın vaskülarizasyonu eksik veya olgunlaşmamıştır.

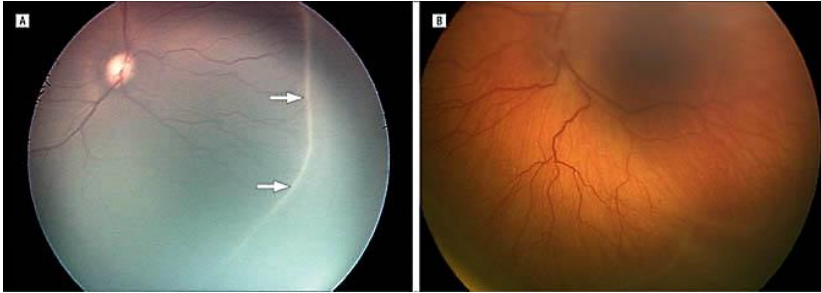


Şekil 2. Sağ gözde olgunlaşmamış retina vaskülarizasyonunu gösteren Fundus fotoğrafı. Retina damarlarının oklarla gösterilen alanda giderek azaldığı görülmektedir.

Retinanın vasküler ve avasküler birleşme yerindeki anormal damarsal gelişim 5 aşamada tanımlanmaktadır. Aynı gözde bir PR aşamasından daha fazlası olabileceğinden, bir bütün olarak göz için evreleme mevcut en şiddetli şekline göre belirlenir.

Evre 1: Sınır Çizgisi

Bu sınır çizgi avasküler retinayı anterior olarak vaskülerize retinadan posterior olarak ayıran ince fakat net bir yapıdır.



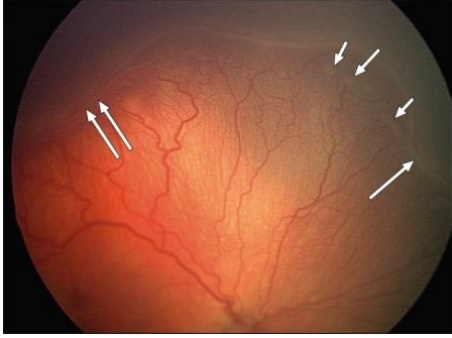
Şekil 3. A. prematüre retinopatisinin 1. evredeki sınır çizgisini gösteren Fundus fotoğrafı. B. prematüre retinopatisinde evre 1'de görülen görülen (oklar) herhangi bir sınır çizgisi örneği ve prematüre retinopatisinin olmaması.

Göreceli olarak damarların düz, beyaz ve retina düzleminde uzanan sınır çizgisine kadar giden anormal dallanması veya yayılması var. Vasküler değişiklikler, periferik retinal damarların konikleştirilmesinden ziyade dilatasyonu gibi sınır çizgisinin gelişmesinden önce görülebilir, ancak bu değişiklikler PR tanısını koymak için yetersizdir.



Şekil 4. Vaskülarize ve avasküler retina arasındaki kavşakta prematüre retinopatisi evre 2 'yi gösteren pigmente fundus fotoğrafı

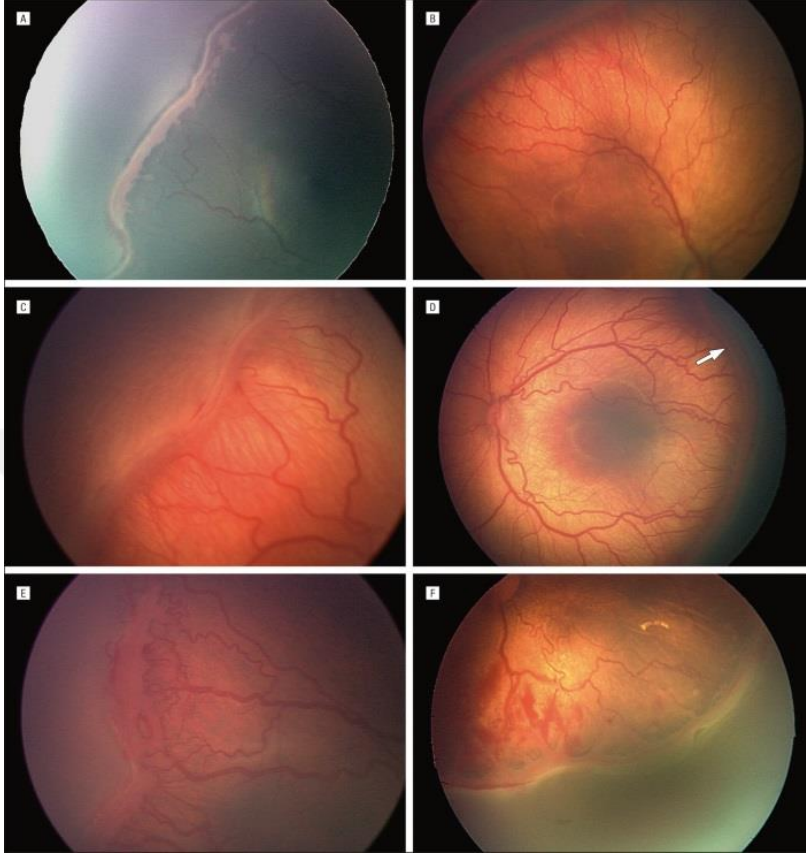
Evre 2: Sırt



Şekil 5. Prematüre retinopatisievre 2 (Vaskülarize ve avasküler retina arasındaki kavşakta) pigmente fundus fotoğrafı. Şekil 5 tek uzun ok (sağ taraf): Evre 2 retinopatinin vaskülerize ve avasküler retina arasındaki sırtı gösteren prematüre retinopatisi. Kısa oklar (sağ taraf): Yeni izole küçük kaplar (patlamış mısır görünümü) retina yüzeyinde uzanır. Çift uzun oklar (sol taraf): Evre 3 prematüre retinopatisi mevcut.

Sırt, 2.evre PR nin göstergesidir; sınır çizgisinin bölgesinde ortaya çıkar, retina düzleminin üzerinde uzanır.Belirli bir yükseklik ve genişliğe sahiptir. Sırtın rengi beyazdan pembeye kadar değişebilir. Damarlar, retina düzlemini sırtın arkasını arkada bırakabilir. Retina yüzeyinde bu sırt yapısının arka tarafında genellikle “patlamış mısır” (Şekil 5) adı verilen küçük izole edilmiş neovasküler doku kümeleri görülebilir. Bu lezyonlar evre 3 için gerekli bir durum olan fibrovasküler gelişim derecesinde değildir.

Evre 3: Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon (Neovaskülarizasyon).Evre 3'te, ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon veya neovaskülarizasyon sırttan vitreusa doğru uzanır.



Şekil 6. Evre 3 prematüre retinopatisi (PR) nin hafif ve şiddetli versiyonlarının fundus fotoğrafları. A, hafif evre3 PR aşamasının görünümü. (bu, **Şekil 4**'te görülen PR'nin ilerlemiş halidir.) B, evre 3 orta PR görüntüsü sırtın posterioruna parmak ucunda uzantılar mevcut. Arka kutup damarlarında dilatasyonve eğilmede artış görülmektedir. C ve D orta evre 3 PR'nin görünümü. E, ciddi evre 3 PR'nin görülmesi sırt çevreleyen neovasküler dokuların kitlesel infiltrasyonu mevcut. F şiddetli evre 3 PR'nin görünümü baskın fibrotik proliferasyonla ve vitreusun infiltrasyonu ile birlikte.

Ekstraretinal proliferatif doku, sırtın arka yönü ile süreklilik gösterir ve proliferasyon genişledikçe düzensiz bir görünüme yol açar. Bir evre 3 lezyonunun şiddeti, vitröze sızan ekstraretinal fibrovasküler dokunun boyutuna göre hafif, orta veya şiddetli olarak belirtilir.

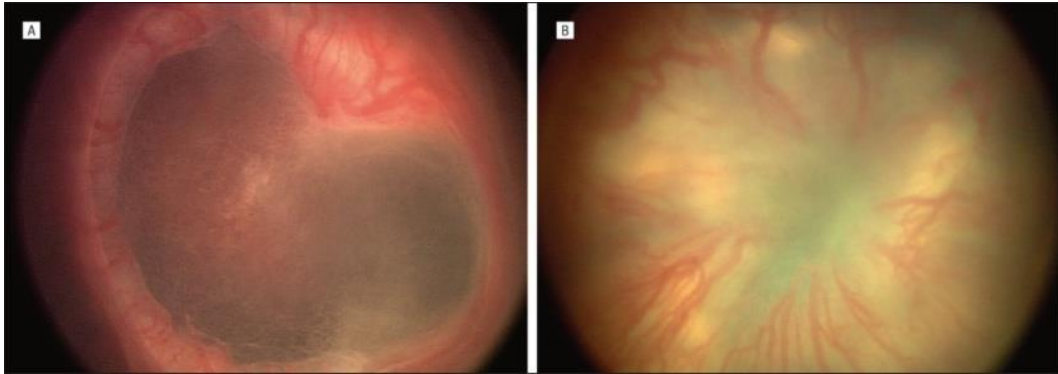
Evre 4: Kısmi Retina Dekolmanı



Şekil 7. Evre 4A ve B prematüre retinopati örneği. A, ekstra foveal parsiyel retina dekolmanı. B, makulayı içeren kısmi retina dekolmanı. Maküler bölgede normal koroid deseninin olmadığı görülmekte. C4B retina dekolmanının, ve makulaların geniş geçici olarak sürüklenmesi görülmektedir.

Evre 4, foveal (evre 4B) ve ekstrafoveal (evre 4A) olarak kısmi retina dekolmanlarına ayrılır. Evre 4 retina dekolmanları çoğu çevresel olarak yönlendirilir ve genellikle içbükeydir. Genellikle retina dekolmanları vaskülarize retinaya fibrovasküler bağlanma noktasında başlar. Bazı progresif vakalarda, fibröz doku kasılmaya devam eder ve traksiyonel retina dekolmanı, hem ön hem de arka tarafa doğru her iki yönde uzanarak artar. Radyal ayrılmalar ve retina ayrılmasının daha karmaşık konfigürasyonları çok daha az görülmektedir.

Evre 5: Toplam Retina Dekolmanı



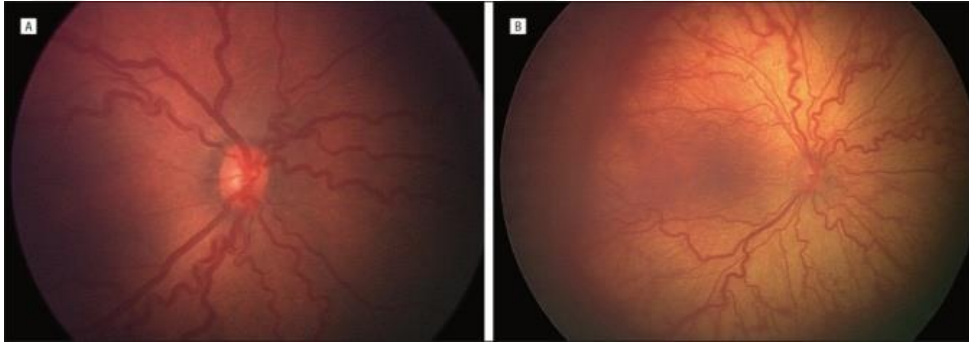
Şekil 8. Evre 5 PR A, 5. evre prematuritenin retinopatisinin görünümü, açık huni konfigürasyonu ile total retina dekolmanı. B, anteriorda açık fakat posterior da daralmış olan huni retina dekolmanının görünümü.

Retina dekolmanları bazen eksüdatif olabiliyorsa da genellikle traksiyoneldir. Genellikle şekil olarak huniye benzemektedir. Huni şekli ön ve arka kısımlara ayrılmıştır. Hem anterior hem de posterior olarak açıldığında, dekolman genellikle içbükey bir konfigürasyona sahip olur ve optik diske uzanır. İkinci sıklıkta gelişen yapılanma, huninin hem ön hem de arka yönlerinin dar olduğu ve ayrılan retinanın

merceğin hemen arkasında bulunduğu bir konfigürasyondur. Huninin önden açık, ancak arkadan daraldığı üçüncü, daha az yaygın bir türü mevcuttur. En yaygın şekil ise önden dar ve arkadan açık bir hunidir.

Artı hastalık

Anormal gelişen retinal damarların ön kenarında daha önce tarif edilen değişiklikler dışında, aktif PR'nin şiddetini belirten ek işaretler ortaya çıkabilir. Artmış venöz dilatasyon ve posterior retinal damarların arteriyolartortuitiesi bunlar arasında bulunur. Vasküler engorgementini, zayıf pupiller dilatasyonunu (sert göz bebeği) ve vitre sisi ile şiddeti artabilir. Orijinal sınıflandırmada da bulunan bu işaretler kümesine artı hastalık olarak tanımlanmıştır.



Şekil 9. Artı hastalık örneği iki fundus fotoğrafı. A, artı başka hastalık örneği. B, PR artı hastalıklarla ilgili fotoğraf.



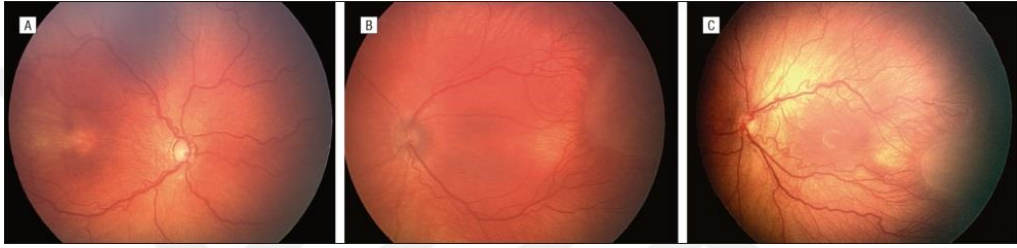
Şekil 10. Çok merkezli klinik denemeler, tanı koymak için gereken minimum vasküler dilatasyon ve tortuite miktarını tanımlamak için “standart” bir fotoğraf (Şekil 10) kullanılmıştır⁸¹.

Buartı^{84,87-89}tanımlaması,daha sonraki klinik çalışmalarda daha da geliştirildi⁸⁷. Gözün en az 2 kadranında yeterli vasküler dilatasyon ve tortulaşma var ise artı hastalığın teşhisi yapılmaktadır.Artı hastalığın varlığını belirtmek için PR evre

numarasına bir + işareti eklenir. Örneğin, posterior vasküler dilatasyon ve tortuite ile birlikte evre 2 PR var ise “evre 2+ PR” şeklinde yazılır.

Ön artı hastalık

PR aktivitesi spektrumu göstergesi anormal dilatasyon ve arka kutup damarlarının tortusitesidir. Bu vasküler anormalliğin şiddetli şekline artı hastalık denir. Pre-plus hastalığı, vasküler dilatasyon ve normalden daha fazla arteriyel kıvrılma gösteren vasküler anormallikler olarak tanımlanmakta. Zamanla, ön artı damar anormallikleri, damarlar genişledikçe ve daha da kıvrımlı hale geldikçe, frank artı hastalığa ilerleyebilmektedir.

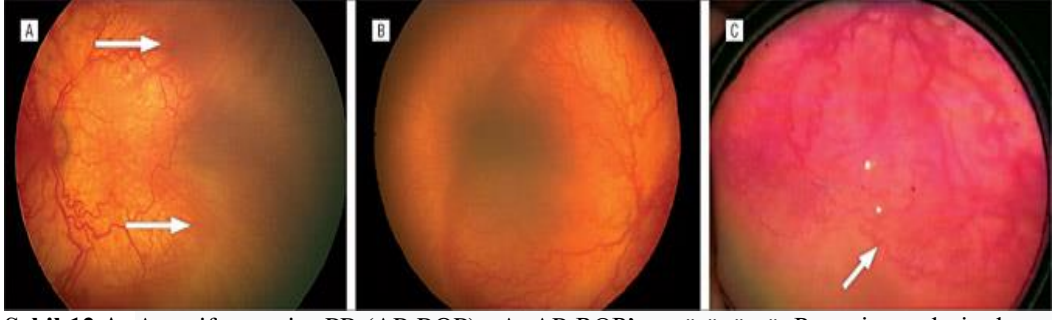


Şekil 11. Ön artı hastalık örnekleri. A, Pre-plus hastalığı arka kutup damarlarının normalden daha fazla kıvrılma eğilimde, ancak hastalığın tanımlanması için yetersiz. B, ön artı hastalığının farklı bir örneği. C, artı hastalığa ek ön hastalık yetersiz vasküler dilatasyon ve atanacak olan damarların tortuitesi. PR evre 2 bu görüntüde geçici olarak mevcuttur.

Ön artı hastalığın varlığı, PR evresinin yanında, örneğin ön artı hastalığa sahip evre 2 ile not edilebilir.

Agresif Posteriyor PR (AP-ROP)

Bu PR tipinin karakteristik özellikleri posterior konumda bulunması, artı hastalığın belirginliği ve kötü retinopatinin olmasıdır. Hızla ilerler, nadir görülür, ciddi PR formu AP-ROP olarak belirlenmiştir. Eğer tedavi edilmezse, genellikle evre 5 PR'ye ilerler.



Şekil 12 A. Agresif posterior PR (AP-ROP) ; A, AP-ROP'un görünümü. Posterior yerleşimde, artı hastalığın belirginliği ve mütevazı görünümdeki proliferatif retinopati (oklar). B, artı vasküler ve avasküler retina arasındaki kavşakta fırçalı neovasküler proliferasyonla ilişkili AP-ROP'un Fundus fotoğrafı. Bu AP-ROP örneği, I bölgesinde ortaya çıkar. C, AP-ROP'un farklı bir örneği; vaskülarize retinanın kenarındaki çevresel damar dikkat çekmekte (Katz ve ark. nın izni ile çoğaltılmıştır⁹⁰).

AP-ROP daha önce “Rush hastalığı” ve “tip II PR” olarak adlandırılmıştı⁹⁰⁻⁹², ancak bu adlandırmalar özellikle ICROP'a dahil edilmedi⁸². Agresif, posterior PR en uygun isimlendirme gibi görünmekte, çünkü tanı tek bir muayenede yapılabilir ve zaman içinde tekrardan değerlendirmesi gerekmez.

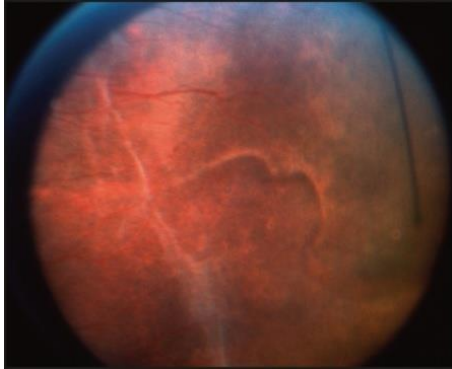
Agresif posterior retinopati, çoğunlukla zon I'de görülür, fakat zon II' de de görülebilir. AP-ROP erken döneminde, arka kutup damarları, dört kadranın hepsinde periferikretinopati ile orantılı olmayan artmış dilatasyon ve tortuitede gösterir. Bu vasküler değişiklikler hızla ileri evreye ilerler. AP-ROP'da her iki damar tipinin belirgin dilatasyonu ve tortusitesi nedeniyle arteriyoller ve venüller arasında ayırım yapmak çoğunlukla zordur. Bazen vaskülarize ve avasküler retina arasındaki kavşakta kanamalar olabilir.

AP-ROP'un bir diğer önemli özelliği, genellikle PR 1 ile 3 klasik aşamalarından geçmemesidir⁹⁴. (Şekil 12 B) Prematüre agresif posterior retinopatisi, vaskülarize ve vaskülerize olmayan retina arasındaki aldatıcı özelliklere sahip olmayan birleşme yerindeki düz bir neovaskülarizasyon ağı olarak görünebilir ve az deneyimli bir gözlemci tarafından kolayca atlanabilir (Şekil 12 A ve B). AP-ROP tipik olarak çevresel olarak uzanır ve sıklıkla çevresel bir damar eşlik eder (Şekil 12 C). 25 veya 28 D lenslerin yerine 20 D yoğunlaştırıcı merceklerle dolaylı oftalmoskop ile yapılması aldatıcı özelliklere sahip olmayan neovaskülarizasyonu ayırt etmeye yardımcı olabilir.

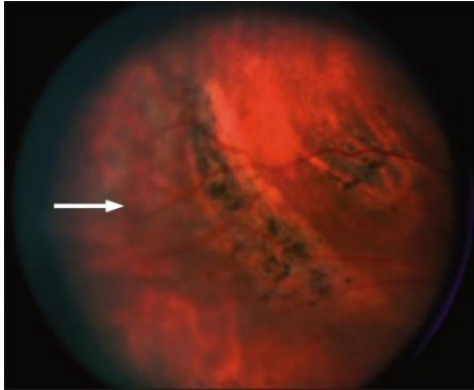
PR'nin regresyonu

Çoğu PR, vazoproliferatif fazdan fibrotik bir faza kadar bir evrimsel bir süreç ile kendiliğinden geriler. PR'nin akut fazının stabilleşmeye başladığının ilk işaretlerinden biri, retinopatinin bir sonraki aşamaya geçememesidir⁹⁵. Bazı morfolojik işaretler, gerileme ya da evrimin başlangıç evresini karakterize eder. Retina vaskülarizasyonu periferik olarak ilerledikçe, regresyon süreci büyük ölçüde vasküler ve avasküler retinanın birleşme noktasında meydana gelmektedir. Ardışık muayenelerde, retinopatinin anteroposterior yeri bölge I'den bölge II'ye veya bölge II'den bölge III'e değişiklik gösterebilir. Sırt rengi somon pembesinden beyaz renge kadar değişebilir.

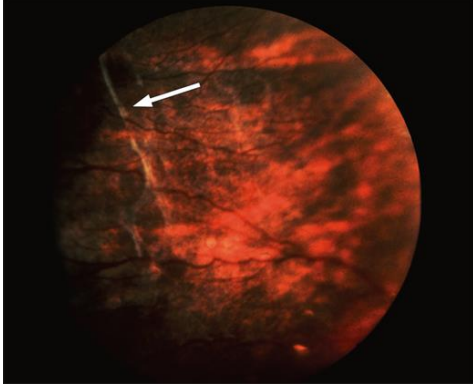
İnfazyonel sekeller geniş bir periferik ve posterior retinal vasküler değişiklik spektrumunda listelenmektedir. Retinopatinin akut fazı ne kadar şiddetli olursa, hastalığın eski isimlendirmede “sikatrisyel” faz olarak adlandırılan duruma girmesinden sonra daha fazla ilerleme olasılığı düşer⁹⁶.



Şekil 13. Gerileyen prematüre retinopatisinin periferik fundus fotoğrafı ekvator ön retina damarlarının ve avasküler retina alanının kıtlığını göstermektedir⁸²

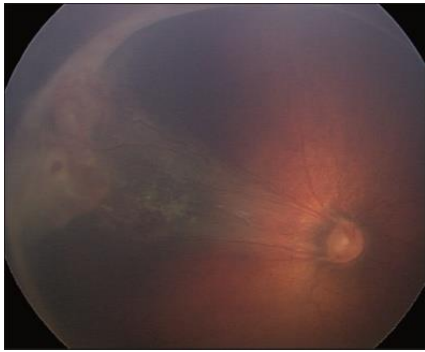


Şekil 14.Regüle olmuş prematüre retinopatisi bölgesinde, vasküler arkadlar ve şant damarları (ok) ile periferde anormal damar oluşumu görülmekte (Uluslararası Prematüre Retinopatisi Komitesinin izniyle⁸²)



Şekil 15. Retinovitrözarayüz, daha önce aktif olan bir prematüre retinopatisi alanındaki hassas çizgiler şeklindeki fundustaki (ok) değişir (Uluslararası Prematüre Retinopatisi Komitesinin izniyle yeniden üretilmiştir⁸²)

İnovasyon süreci boyunca, retina avaskülaritesinin önde gelen alanlarında dikkat çeken özellikler; arkad oluşumlu damarların anormal dallanma göstermesi(Şekil 14) ve telenjiektatik damarlar gibi vasküler anormalliklerdir. Çevresel retinovitröz ara yüz değişiklikleri ince çizgiler (Şekil 15) veya daha belirgin çıkıntılar şeklinde görülebilir. Genellikle periferik değişiklikler ne kadar şiddetli olursa arka kutup da o kadar şiddetli değişir. Bu değişiklikler foveal yapıdaki küçük bozulmalardan, retina damarlarının optik disk üzerine (maküler heterotopya veya ektopi) sürüklenmesiyle majör retina damarlarının ciddi yer değiştirmelerine kadar değişebilmektedir.



Şekil 16. Belirgin periferel fibrozu olan ciddi maküler heterotopinin fundus fotoğrafı.

Gerileyen PR'nin geç komplikasyonları; traksiyon ve romatojen retina dekolmanı ve nadiren eksüdatif dekolmandır.

TARAMA

Prematürelerin PR taraması ne zaman yapılacağı ile ilgili ülkeden ülkeye farklılıkla mevcut olup aynı ülkede de güncellemeler yapılmaktadır. ABD de en son güncelleme 2018/11/26 tarihinde olup Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AOA) DA 1500 gram ve altı ve/veya doğum haftası 30 ve altında doğan tüm bebekler, gebelik haftası 30 haftadan büyük 1500–2000 gram doğum ağırlığı arasında olup kardiyopulmoner destek tedavisi ihtiyacı olan veya klinik problemleri olan prematürelerin taranması tavsiye edilmektedir⁹⁷.

Ülkemizde ise tarama kuralları biraz farklılık teşkil etmektedir. Türk Neonatoloji Derneğinin önerisi: 32 hafta doğum haftası ve altında veya 1500 gram doğum ağırlığı ve altında doğan tüm bebeklerin taranması, bunların dışında 32 hafta üstü doğum haftası veya 1500 gram üstü doğum ağırlığına sahip olup kardiyopulmoner destek tedavisi verilen veya takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü tüm prematürelerin taranmasını tavsiye etmektedir⁹⁸. Prematürelerin Hastaların ilk oftalmolojik muayenesinde 27. Gebelik haftası sınır kabul edilmekte ve muayene takviminde postmenstrüel (gestasyonel yaş+kronolojik yaş) ⁹⁹ yaş göz önünde bulundurulmaktadır. 27 doğum haftasından küçük olan prematürelerde postmenstrüel (PM) 31. haftada, 27 doğum haftası ve üstünde doğan bebekler ise postnatal 4. haftada yapılması⁹⁹ önerilmektedir (Tablo 1). Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisiyle bebek hastaneden ayrılmadan ilk PR muayenesinin yapılmış olması gerekmektedir.

Tablo 1. İlk muayene zamanı

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

* Doğum haftası 25 in altında bebeklerde PM 31 hafta beklenmeden postnatal 6 haftayı tamamlandığında.

** Doğum haftası 32 hafta üstü olan bebeklerde postnatal 4. haftayı tamamlandığında ilk muayenesi yapılabilir

Hastanın ilk muayene bulgularına göre takip planlaması yapılır. Hastanın muayenesinde zon III'de retinal vaskülarizasyon var ise 2–3 haftada bir, zon II'de ise en az 2haftada bir, şayet Zon I'de ise ilerlemenin olup olmadığına göre haftada en az bir kez tekrar muayene yapılır. Ancak preplus hastalık var ise veya bir önceki muayene göre kötü yönde ilerleme olmuşsa tekrar muayenelerin sıklığını izleyen hekim belirler^{100,101}. PR gerileyene veya tam retinal damarlanma bitinceye kadar muayene takibi yapılır⁹⁹.

TEDAVİ

Prematüre retinopatisi tedavisi proflaktik, durdurucu, ve düzeltici tedavi olarak 3 grupta incelenebilir.

Profilaktik tedavi:Hastalık gelişiminin önlenmesi; bu yapılamıyorsa da hastalık gelişse bile ileri evre olmaması hedeflenen tedavi amacıdır. Proflaktik tedavi 1954 yılında beri uygulanmaya çalışılsa da hala etkinliği net ispatlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamıştır. Prematüre retinopatisi gelişiminde oksijenin rolü ispatlandıktan sonra daha akılcıl oksijen kullanımıyla hastalığın sıklığında ve şiddetli PR sıklığında ciddi bir azalma sağlanmıştır.

Proflaktik tedavi amacıyla oksijenin dışında başka tedavi yöntemleri, prematürelere E-vitaminin verilmesi, bebeklerin gözlerinin ışıktan korunması gibi ancak zamanla çoğunun etkinliğinin olmadığı hatta E-vitamininde olduğu gibi NEK ve sepsis riskinde artış sağlandığı anlaşılmış³⁰⁰.

Proflaktik tedavide akılcı oksijen kullanımı dışında günümüzde; antenatal steroid, doğum salonunda hastanın iyi yönetimi ve müdahalesi, yenidoğan yoğunbakım da klinik takiplerinin iyi yapılması, doğum sonrası kilo alımının iyi sağlanması sağlık personelinin eğitiminin iyi yapılması, PR sıklığının azaltılmasında önemli faktörlerdir ³⁰¹.

Durdurucu tedavi:

Mevcut akut PR ilerlemesini ve sonrasında görmeye kaybıyla sonuçlaması durdurmak için yapılan tedaviye denir. Tedavinin mekanizması genellikle Lazer fotokoagülasyonla avasküler retina alanlarının ablasyonu dayanmaktadır. Periferik avasküler retinanın ve retinal nöronların, lazerin termal etkisi veya dondurularak destrükte edilmesi sonucu VGEF üretimi azaltılması amaçlanmaktadır.

PR gelişen retinal damarların kendisinedeğil bu damarların önündeki avasküler alana diod lazer fotokoagülasyon ile ablasyon yapılır. Zamanında yapılan müdahale ile görmede artış olmakta ve yapısal olumsuz sonuçların önüne geçmektedir³⁰¹. Her ne kadar durdurucu tedavide lazer fotoküagülasyon gold standart olsa da kendine özgü avantajlarından dolayı alternatif olarak Anti-VEGF ajanlar da kullanılmaktadır.

Bu avantajları; görme alanında darlığa neden olmaları, vitreusta bulanıklık ve korneanın opak olduğu durumlarda kullanıla bilinmeleri, uygulanmalarını kolay ve cevabın hızlı olması^{303,304}. akciğer, beyin, böbrek^{305,306}. gibi kritik organ hasarları, retinanın normal vaskülarizasyonun sekteye uğraması, evrenin ilerlemesini sağlayabilmeleri de dez avantajlarını oluşturur. Ranibizumab, Aflibercept ve Bevacizumab Anti-VEGF ajanlar olup vitreus içine enjeksiyon yapılarak kullanılmaktadır. lazer fotokoagülasyonun ile Anti-VEGF ajanlar (Bevacizumab) karşılaştırıldığı birçok çalışma olup bunlardan birinde bevacizumab kullanımı sonrası rekürrens, retinal ayrılma ve maküler ektopinin daha az geliştiği bulunmuştur³⁰⁷.Ancak lazer tedavisine cevabın değerlendirilmesi daha erken yapılmakta (2-3hafta) Bevacizumab tedavisi sonrası ise geç rekürrenslar gelişebilmektedir.

Bu nedenle bevacizumab tedavisi uygulanan hastaların takip süresi daha uzun tutulması gerekmektedir^{308,309}. Lazer tedavisinin gold standartveya anti-VEGF ajanların kendine özgü avantajlarına rağmen her iki tedavi yönteminde de bazen retina dekolmanı gelişimi önlenemez. Kriyoterapi, PR tedavisinde 1971 yılında ilk defa kullanılmaya başlanmıştır. Tedavi öncesi pupilla dilate edilerek, genel veya lokal anestezi altında transkonjonktival olarak 3 gün içinde uygulanması gerekmektedir. Fundusu seçilemeyen; vitreus hemorajisi veya ön segment değişiklikleri gibi durumlarda kriyoterapi uygulanmamalıdır. Hastalar tedavi sonrası birer haftalık periyotlarla takip edilmekte ve gerektiğinde ikinci defa kriyoterapi uygulanır.

Düzeltilici tedavi: Prematüre retinopatisi düzeltilici tedavisi vitreoretinal cerrahi ile yapılır. Tedavi de amaç suptotal veya total dekolmana (evre4-5) ilerleyen retinalayrılmanın önüne geçmek, görmenin korunmasını sağlamaktır. Retina üzerine traksiyone olan fibrovaskuler dokunun eksize edilmesiyle vitrektomi gerçekleştirilir. Böylece retina relaksasyonu sağlanmış olur. Bu operasyon da bazen retina anteriora yer değiştirmişse lens kaybı gerçekleşebilir. Evreler arasında tedavi sonuçları arasında fark olup; evre 4a, evre 4b veya evre5 göre operasyon sonucu daha başarılı olmaktadır. Çünkü operasyon başarılı geçse bile birçok hastada kısmen yada tamamen görme kaybı yaşanabilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 01 Ocak 2015-01 Ağustos 2019 yılları arasında yatan preterm bebekler çalışmaya dahil edildi. Hastanemizde takip edilen prematüre bebeklerin genel değerlendirilmesi de prematür retinopatisinin görülme sıklığını ve mevcut risk faktörlerini tespit etmek amaçlandı. Prematür retinopatili hastalar hastane kayıtlarındaki bilgiler ışığında retrospektif olarak değerlendirildi. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler:

Çalışmaya alınan vakalardan elde edilen veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler için 'Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25''programı kullanıldı. Ölçüsel değişkenler ortalama, $\pm$ standart sapma (sd), kategorik değerler sayı ve yüzde ile sunuldu. Ölçüsel kategorik verilerin analizinde ikili karşılaştırmalar için bağımsız değişkenler için T Testi, kategorik olmayan verilerin analizinde ikili karşılaştırmalar için bağımsız değişkenler için Mann whitney U testi, çoklu karşılaştırmalar için ANOVA ilişkili karşılaştırmalar için Pearson Korelasyon katsayısı kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza ait veriler 2015 – 1 Ağustos 2019 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım kliniğimizde takip edilen 276 prematüre vakadan alındı.

Olguların cinsiyete göre dağılımı ;%49,6'ünün kız, %50,4'ünün erkek olduğu tespit edildi (**Tablo 2**).

Tablo 2. olguların cinsiyete göre dağılımı

CİNSİYET	SAYI	YÜZDESİ
KIZ	137	%49,6
ERKEK	139	%50,4
TOPLAM:	276	%100

Olgular gebelik haftasına göre; 28 hafta ve altında, 29-30hafta, 31-32hafta,33-35hafta ve 35 hafta üstünde doğanlar olmak üzere gruplandırıldı. Olgulardan 28 hafta ve altında olanların %75'in 29-30 hafta olanlar %16,3'ünü, 31-32 hafta olanlar %6,5 33-35 olanlar %1,8'ini ve 35 hafta üstünde olanlar %0,4 olarak tespit edildi (**Tablo 3**).

Tablo 3. Olguların gebelik haftasına göre dağılımı

GEBELİK HAFTASI	SAYI	YÜZDESİ
28 hafta altı	207	%75
29-30hafta	45	%16,3
31-32 hafta	18	%6,5
33-35 hafta	5	%1,8
35 hafta üstü	1	%0,4
TOPLAM:	276	%100

Olgular doğum ağırlığına göre; ≤ 750 gr, 751-1000gr, 1001-1250gr, 1251gr- 1500gr ve 1501gr üstünde doğanlar olmak üzere gruplandırıldı. 750gr ve altında %24,6, 751-1000gr %31,9, 1001-1250gr %20,3, 1251gr- 1500 gr %14,5 ve 1501gr üstünde %8,7 olgu olduğu tespit edildi (**Tablo 4**).

Tablo 4. Olguların doğum ağırlığına göre sınıflandırılması

DOĞUM AĞIRLIĞI	SAYI	YÜZDESİ
≤ 750 gr	68	%24,6
751-1000gr	88	%31,9
1001-1250 gr	56	%20,3
1251-1500gr	40	%14,5
1501gr ve üstü	24	%8,7
TOPLAM:	276	%100

Olgular doğum şekilleri açısından değerlendirildiğinde %9,1 olgunun normal spontan vajinal yolla (NSVY) doğduğu, %90,9 olgunun sezaryen ile doğduğu tespit edildi (**Tablo 5**)

Tablo 5. Olguların doğum şekline göre dağılımı

DOĞUM ŞEKLİ	SAYI	YÜZDESİ
SEZERYAN	251	%90,9
NSVY	25	%9,1
TOPLAM:	276	%100

Olgular çoğul gebelik durumuna göre değerlendirildiğinde %83 vakanın tek doğduğu, %14,5 vakanın ikiz, %2,5 üçüz çoğul gebelik sonucu doğduğu tespit edildi (**Tablo 6**).

Tablo 6. Olguların çoğul gebelik açısından değerlendirilmesi

ÇOĞUL GEBELİK	SAYI	YÜZDESİ
YOK	229	%83
İKİZ	40	%14,5
ÜÇÜZ	7	%2,5
TOPLAM:	276	%100

Olgular RDS gelişimi açısından değerlendirildiğinde %92,8 olguda RDS gelişmediği, %7,2 olguda RDS geliştiği tespit edildi (**Tablo 7**).

Tablo 7. Olguların RDS gelişimi açısından değerlendirilmesi

RDS	SAYI	YÜZDESİ
VAR	256	%92,8
YOK	20	%7,2
TOPLAM:	276	%100

Olgular PDA gelişimi açısından değerlendirildiğinde; hemodinamik olarak anlamlı olan ve PDA kapatma tedavisi yapılan olgular PDA var olarak, Duktusarteriosu spontan kapananlar ve hemodinamik olarak anlamlı olmayan PDA'lar PDA yok olarak değerlendirildi. %83,3olguda PDA gelişmediği, %16,7olguda PDA geliştiği tespit edildi (**Tablo 8**).

Tablo 8. Olguların PDA gelişimi açısından değerlendirilmesi

PDA	SAYI	YÜZDESİ
VAR	46	%16,7
YOK	230	%83,3
TOPLAM:	276	%100

Olguların gebelik haftasına göre PDA sıklığını belirlemek için vakalar; 28 gebelik haftası ve altı, 29-31 gebelik haftası arasında, 32 gebelik haftası ve üzerinde doğanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 28 gebelik haftası ve altı doğan %19,8’inde, 29-31 gebelik haftası arasında doğan 56 olgudan %7,1’inde, 32 gebelik haftası ve üzerinde doğan 13 vakadan %7,7’sinde PDA geliştiği tespit edildi (**Tablo 9**).

Tablo 9. Olguların gebelik haftasına göre PDA gelişimin dağılımı

GEBELİK HAFTASI	SAYI PDA (+)	PDA YÜZDESİ
28 HAFTA ALTI	207 41	%19,8
29-30 HAFTA	56 4	%7,1
31-32 HAFTA VEÜSTÜ	13 1	%7,7
TOPLAM:	276 46	%16,7

Vakalar BPD gelişimi açısından değerlendirildiğinde %52,9 vakada BPD gelişmediği, %47,1 vakada BPD geliştiği tespit edildi (**Tablo 10**).

Tablo 10. Olguların BPD gelişimi açısından değerlendirilmesi

BPD	SAYI	YÜZDESİ
VAR	130	%47,1
YOK	146	%52,9
TOPLAM:	276	%100

Olgular Annede Preeklemsi/Eklemsi olması açısından değerlendirildiğinde %78,6 olguda Preeklemsi/Eklemsi olmadığı, %21,4 vakada olduğu tespit edildi (**Tablo 11**).

Tablo 11. Olguların Annede Preeklemsi olması açısından değerlendirilmesi

PREEKLEMSİ	SAYI	YÜZDESİ
VAR	59	%21,4
YOK	217	%78,6
TOPLAM:	276	%100

Vakalar annede koryoamniyonit olması açısından değerlendirildiğinde %83 olguda koryoamniyonit olmadığı, %17 olguda koryoamniyonit olduğu tespit edildi (**Tablo 12**).

Tablo 12. Olguların annesinde koryoamniyonit olması açısından değerlendirilmesi

KORYOAMNİYONİT	SAYI	YÜZDESİ
VAR	47	%17
YOK	229	%83
TOPLAM:	276	%100

Olgular İKK gelişimi açısından değerlendirildiğinde %97,1 olguda İKK gelişmediği, %2,9 olguda İKK geliştiği tespit edildi(**Tablo 13**).

Tablo 13. Olguların intrakraniyal kanama gelişimi açısından değerlendirilmesi

İNTRAKRANİYAL KANAMA	SAYI	YÜZDESİ
VAR	8	%2,9
YOK	268	%97,1
TOPLAM:	276	%100

Olgular sepsis gelişimi açısından değerlendirildiğinde %57,6 olguda sepsis gelişmediği, %42,4 olguda sepsis geliştiği tespit edildi (**Tablo 14**).

Tablo 14. Olguların sepsis gelişimi açısından değerlendirilmesi

SEPSİS	SAYI	YÜZDESİ
VAR	117	%42,4
YOK	159	%57,6
TOPLAM:	276	%100

Olgular NEK gelişimi açısından değerlendirildiğinde %90,6olguda NEK gelişmediği, %9,4 olguda NEK geliştiği tespit edildi (**Tablo 15**).

Tablo 15. Olguların NEK gelişimi açısından değerlendirilmesi

NEK	SAYI	YÜZDESİ
VAR	26	%9,4
YOK	250	%90,6
TOPLAM:	276	%100

Olgulara uygulanan eritrosit transfüzyonu açısından değerlendirildiğinde; %24,3 olguya eritrosit transfüzyonu yapıldığı, %17,5'ine 1veya 2 kez, %6,7'sine 3 veya daha fazla eritrosit transfüzyonu yapıldığı tespit edildi. %75,7 olguya transfüzyon yapılmadığı saptandı (**Tablo 16**).

Tablo 16. Olguların kan transfüzyonu açısından değerlendirilmesi

TRANSFÜZYON	SAYI	YÜZDESİ
YOK	94	%34,1
1 defa	49	%17,8
2veüstü	133	%48,2
TOPLAM:	276	%100

Olguların izlemlerinde ortaya çıkan ek bulgu ve hastalıklar incelendiğinde; %47,1 olgu BPD, %9,4 olguda NEK, %42,4 olguSepsis, %8 olguda IKK gelişti ve %65,9 olguya da hct ve hg düşüklüğü nedeniyle Eritrosit transfüzyonu yapıldı. (**Tablo17**).

Tablo 17. Olguların izlem sırasında ortaya çıkan ek bulgu ve hastalıklarının dağılımı

	SAYI	YÜZDESİ
BPD	130	%47,1
NEK	26	%9,4
SEPSİS	117	%42,4
IKK	8	%2,9
TRANSFÜZYON	182	%65,9

Yapılan retina muayenelerinde Evre 1,2 ve 3 PR gelişen olgular PR (+) olarak değerlendirildi; %37,7 olguda retinal vaskülarizasyonun gelişimi esnasında PR geliştiği, %62,3 olguda PR gelişmediği tespit edildi(Şekil 17) (**Tablo 18**).

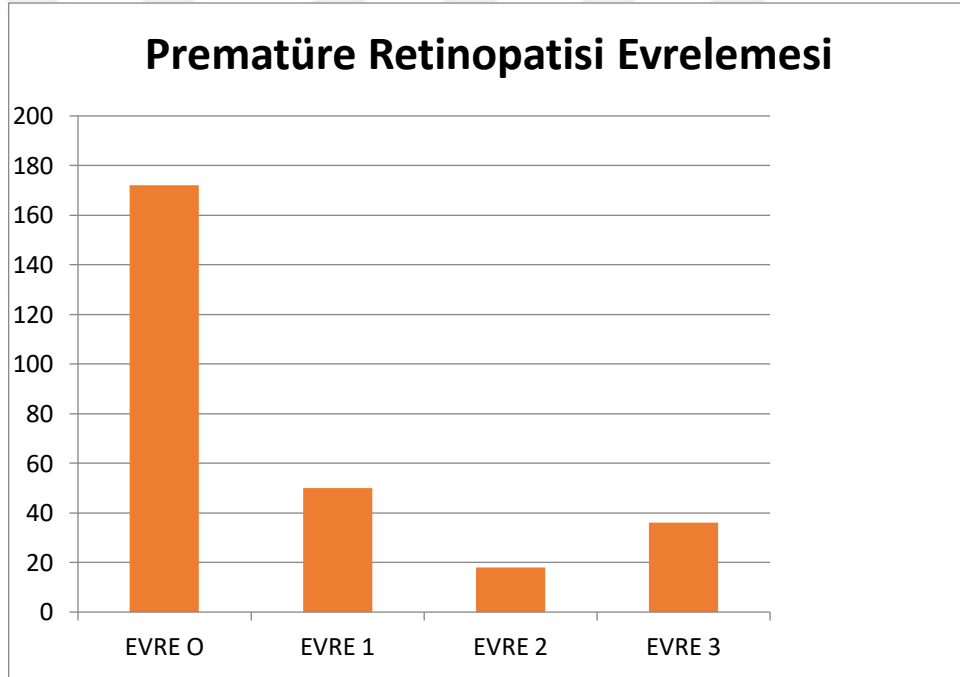
Tablo 18. PR (+) ve PR (-) olan olguların dağılımı

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ	SAYI	YÜZDESİ
VAR	104	%37,7
YOK	172	%62,3
TOPLAM:	276	%100

PR (+) olgular incelendiğinde; %18,1’inde Evre 1, %6,5’inde Evre 2 ve %2’sinde Evre 3 PR geliştiği tespit edildi (**Tablo 19**).

Tablo 19. PR olgularının evrelere göre dağılımı

EVRE	SAYI	YÜZDESİ
0 (YOK)	172	%62,3
1	50	%18,1
2	18	%6,5
3	36	%13
TOPLAM:	276	%100



Şekil 17. Retinal vaskülarizasyonun gelişimi esnasında PR (+) olguların evrelere göre dağılımı

Gebelik haftası göre PR gelişim oranları; 28 hafta ve altında olan olgularda %43, 29-30 hafta arası olgularda %26,7, 31-32 hafta arası olgularda %16,7 ve 32 hafta üstü hiçbir olguda PR gelişmedi. (**Tablo 20**)

Gebelik haftası ve PR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu.

Tablo 20: Olguların gebelik haftası PR ilişkisi açısından değerlendirilmesi

Evre	28 hafta altı		29-30 hafta		31-32 hafta		33-34 hafta		35 hafta ve üstü		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Evre 0	118	57	33	73,3	1583,3		5100		1100		
Evre 1	37	17,9	10	22,2	316,7		00		00		
Evre 2	17	8,2	1	2,2	00		00		00		0,007
Evre 3	35	16,9	1	2,2	00		00		00		
Toplam	207	100	45	100	18100		5100		1100		

Doğum ağırlığı göre PR gelişim oranları 750gr ve altı olgularda %51,5, 751- 1000 gr arası olgularda %43,2, 1001-1250 gr arası olgularda %37,5, 1251-1500 gr arası olgularda %20, 1501gr ve üzeri olgularda %8,3 olarak saptandı. (**Tablo 21**).

Doğum ağırlığı ve PR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu.

Tablo 21. Olguların doğum ağırlığı PR ilişkisi açısından değerlendirilmesi

Evre	0-750gr		751- 1000gr		1001- 1250gr		1251- 1500gr		1501gr ve üstü		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Evre 0	33	48,5	50	56,8	35	62,5	3280		2291,7		
Evre 1	9	13,2	16	18,2	16	28,6	717,5		28,3		0,000
Evre 2	7	10,3	9	10,2	11,8		12,5		00		
Evre 3	19	27,9	13	14,8	47,1		0 0		00		
Toplam	68	100	88	100	5	100	40100		24100		

PR gelişen olguların %39,4'ü kız iken, %36'sının erkek olduğu tespit edildi. (Tablo 22). Cinsiyet ve PR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Tablo 22. Olguların cinsiyet ve PR (EVRE) gelişimi açısından değerlendirilmesi

Evre	Kız		Erkek		p
	n	%	n	%	
Evre 0	83	60,6	89	64	
Evre 1	28	20,4	22	15,8	
Evre 2	6	4,4	12	8,6	0,314
Evre 3	20	14,6	16	11,5	
Toplam	137	100	139	100	

Plus var olan olguların %6'sı kız iken, %10,1'nin erkek olduğu tespit edildi. (Tablo 23)

Tablo 23. Olguların cinsiyet ve PR (PLUS) gelişimi açısından değerlendirilmesi

plus	Kız		Erkek		p
	n	%	n	%	
Yok	129	94	125	89,9	0,280
Var	8	6	14	10,1	
Toplam	137	100	139	100	

Annesinde preeklampsi öyküsü olan olguların %37,3' ün de herhangi bir evrede PR gelişirken, preeklampsi öyküsü olmayanların %37,8'in de PR geliştiği tespit edildi. İstatiksel olarak preeklampsi ve PR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. (Tablo 24).

Tablo 24. Olguların annelerinde preeklampsi öyküsü ve PR (EVRE) ilişkisi

Evre	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Evre 0	37	62,7	135	62,2	0,433
Evre 1	11	18,6	39	18	
Evre 2	6	10,2	12	5,5	
Evre 3	5	8,5	31	14,3	
Toplam	59	100	217	100	

Annesinde koryoamniyonit öyküsü olan olguların %46,8’inde PR gelişirken, koryoamniyonit öyküsü olmayanların %35,8’inde PR geliştiği tespit edildi. (Tablo 25). Koryoamniyonit ile prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Tablo 25. Olguların annelerinde koryoamniyonit öyküsü ve PR (EVRE) ilişkisi

Evre	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Evre 0	25	53,2	147	64,2	0,002
Evre 1	7	14,9	43	18,8	
Evre 2	1	2,1	17	7,4	
Evre 3	14	29,8	22	9,6	
Toplam	47	100	229	100	

Normal doğumla doğan olguların %32’sinde PR gelişirken, sezaryenle doğan vakaların %38,3’ünde PR geliştiği tespit edildi. İstatistiksel olarak doğum şekli ve PR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu (Tablo 26)

Tablo 26. Olguların doğum şekli ve PR (EVRE) gelişimi açısından değerlendirilmesi

Evre	NVYD		C/S		p
	n	%	n	%	
Evre 0	17	68	155	61,7	0,055
Evre 1	6	24	44	17,5	
Evre 2	2	8	16	6,3	
Evre 3	0	0	36	14,3	
Toplam	25	100	251	100	

Çoğul gebelik olmayan olguların %40,6'sında PR geliştiği ve çoğul gebelik olan olguların %27,5'inde PR geliştiği tespit edildi. İstatistiksel olarak çoğul gebelik ve PR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (**Tablo 27**).

Tablo 27. Olguların çoğul gebelik ve PR (Evre) gelişimi açısından değerlendirilmesi

Evre	Yok		İkiz		Üçüz	p
	n	%	n	%	n %	
Evre 0	136	59,4	29	72,5	7 100	0,251
Evre 1	43	18,8	7	17,5	0 0	
Evre 2	17	7,4	1	2,5	0 0	
Evre 3	33	14,4	3	7,5	0 0	
Toplam	229	100	40	100	7 100	

Vakalar PR evrelerine göre değerlendirildiğinde, İnvaziv Mekanik Ventilasyon alım süresi ve Hood ile O2 destek süresi parametreleri ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. NCPAP alım süresi ve toplam O2 alım süresi ile

ileri evre PR gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Aynı şekilde Gebelik haftası ve doğum ağırlığının azalmasıyla ileri evre PR görülmesi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (**Tablo 28**).

Tablo 28. Olguların genel verilerinin PR ile arasındaki ilişkisi

	Evre 0	Evre 1	Evre-2	Evre 3	p
Gebelik Haftası	27,5	27,22	25,44	25,08	0,007
Doğum Ağırlığı (ortalama gram)	1101	1015	858,6	789	0,000
Mekanik Ventilasyon (ortalama gün)	2,13	2,38	2,56	3,67	0,598
NCPAP süre (ortalama gün)	7,33	9,5	9,72	19,94	0,000
Hood ile O2 alımı süresi (ortalama gün)	12,58	12,72	17,33	17,08	0.290
Toplam O2 alım süresi (ortalama gün)	22.11	24,62	29,56	40,64	0,001

RDS gelişen olgularda %39,5 oranında PR gelişirken, RDS gelişmeyen olgularda %15 oranında PR geliştiği tespit edildi RDS ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. (**Tablo 29**).

Tablo 29. Olguların RDS gelişimi ve PR ilişkisi

Evre	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Evre 0	155	60,5	17	85,0	0,020
Evre 1	47	18,4	3	15,0	
Evre 2	18	7	0	0	
Evre 3	36	14,1	0	0	
Toplam	256	100	20	100	

Süpfaktan uygulanan olgularda %48 oranında PR gelişirken, süpfaktan uygulanmayan olgularda %12,5 oranında PR geliştiği tespit edildi. Süpfaktan tedavisi ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (**Tablo 30**).

Tablo 30. Süpfaktan uygulaması ve PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Evre	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Evre 0	137	58	35	87,5	0,009
Evre 1	48	20,3	2	5	
Evre 2	17	7,2	1	2,5	
Evre 3	34	14,4	2	5	
Toplam	236	100	40	100	

Olguların PDA ve PR gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında PDA olmayanlarda %33,5 oranında PR gelişirken PDA olanlarda %58,7 oranında PR geliştiği görüldü PDA ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. (**Tablo 31**).

Tablo 31. Olguların PDA gelişimi ve PR ilişkisi

Evre	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Evre 0	19	41,3	153	66,5	0,006
Evre 1	10	21,7	40	17,4	
Evre 2	7	15,2	11	4,8	
Evre 3	10	21,7	26	11,3	
Toplam	46	100	230	100	

Transfüzyon desteğine verilmeyen olgularda %37, 2 oranında PR gelişirken, bir defa transfüzyon desteği yapılan vakalarda %55, iki ve daha fazla transfüzyon desteği yapılan vakalarda %43,6 oranında PR geliştiği tespit edildi. Transfüzyon desteği ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (**Tablo32**).

Tablo 32. Transfüzyon desteği ve PR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Evre	Yok		Bir defa		İki ve daha fazla		p
	n	%	n	%	n	%	
Evre 0	59	62,8	38	77,6	75	56,4	
Evre 1	21	22,3	7	14,3	22	16,5	
Evre 2	4	4,3	2	4,1	12	9	0,038
Evre 3	10	10,6	2	4,1	24	18	
Toplam	94	100	49	100	133	100	

IKK gelişen olgularda %75 oranında PR gelişirken, IKK gelişmeyen olgularda %36,6 oranında PR geliştiği tespit edildi. IKK ile prematur retinopatisi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (**Tablo 33**).

Tablo 33. Olguların IKK gelişimi ve PR ilişkisi

Evre	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Evre 0	2	25	170	63,4	0,075
Evre 1	4	50	46	17,2	
Evre 2	1	12,5	17	6,3	
Evre 3	1	12,5	35	13,1	
Toplam	8	100	268	100	

Sepsis gelişen olgularda %41 oranında PR gelişirken, Sepsis gelişmeyen olgularda %35,2 oranında PR geliştiği tespit edildi. Sepsis ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. (**Tablo 34**)

Tablo 34. Olguların sepsis gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi

Evre	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Evre 0	69	59,0	103	64,8	0,054
Evre 1	19	16,2	31	19,5	
Evre 2	7	6	11	6,9	
Evre 3	22	18,8	14	8,8	
Toplam	117	100	159	100	

BPD gelişen olgularda %50, 8 oranında PR gelişirken, BPD gelişmeyen olgularda %26 oranında PR geliştiği tespit edildi. BPD ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. (**Tablo 35**).

Tablo 35: Olguların BPD gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi

Evre	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Evre 0	64	49,2	108	74	0,000
Evre 1	23	17,7	27	18,5	
Evre 2	14	10,8	4	2,7	
Evre 3	29	22,3	7	4,8	
Toplam	130	100	146	100	

NEK gelişen olgularda %18, 2 oranında PR gelişirken, NEK gelişmeyen olgularda %38,8 oranında PR geliştiği tespit edildi. NEC ile prematüre retinopatisi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. (**Tablo 36**).

Tablo 36: Olguların NEK gelişimi ve PR sıklığı ilişkisi

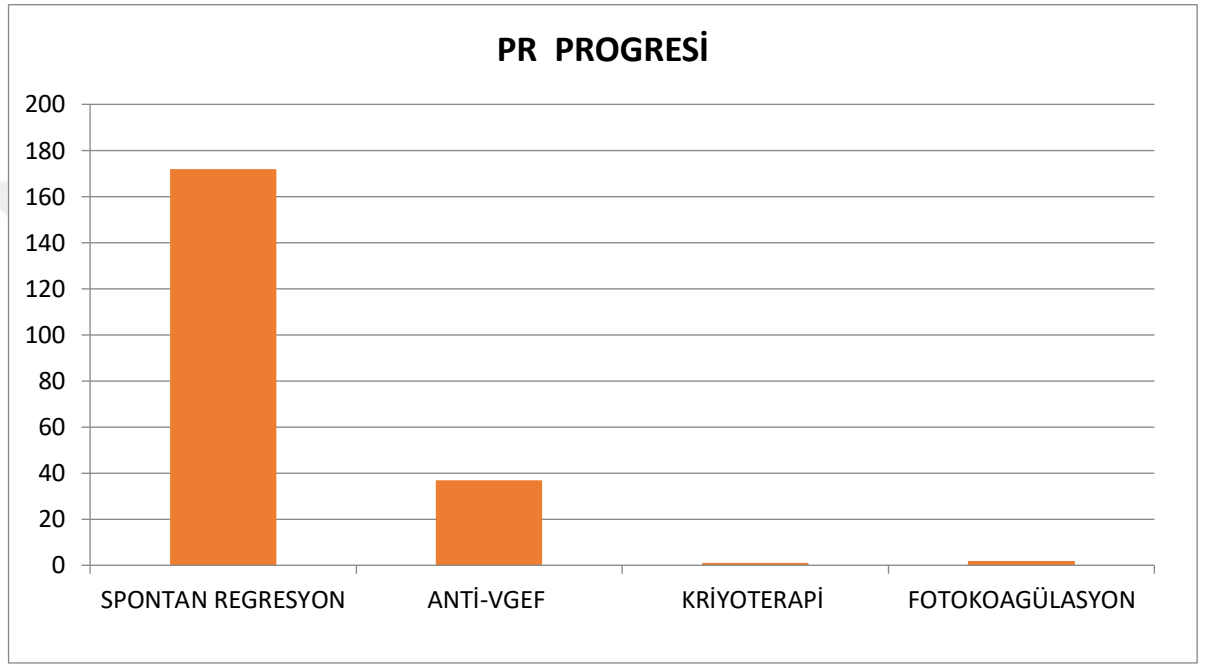
Evre	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Evre 0	19	73,1	153	61,2	0,792
Evre 1	4	15,4	46	18,4	
Evre 2	0	0	18	7,2	
Evre 3	3	11,5	33	13,2	
Toplam	26	100	250	100	

Prematüre Retinopati gelişen hastalarımızın İzlem Bulguları: Hastalarımızda toplam 104 olguda PR geliştiği; bunlardan, 50'sinde (%18,1) evre 1 PR, 18'inde (%6,5) evre 2 PR, 36'sında (%13) evre 3 PR geliştiği, hiçbir olguda evre 4 ve evre 5 PR gelişmediği tespit edildi. Evre 1 PR gelişen 50 olgunun tamamında tedaviye gerek kalmadan spontan regresyon olduğu tespit edildi.

Evre 2 PR gelişen 18 olgunun 14 tanesinde spontan regresyon oluştuğu, 4 olguya anti-VEGF uygulanması sonrasında regresyon oluştuğu tespit edildi.

Evre 3 PR gelişen 36 olgudan 33'üne anti-VEGF uygulandığı sonrasında regresyon oluştuğu, 2 olguya lazer foto koagülasyon, 1 olguya ise lazer kriyoterapi uygulandığı ve sonrasında regresyon oluştuğu tespit edildi.

Evre-4 ve evre 5 PR gelişen hiç olgu olmadığından cerrahi tedavi gereksinimi olan olgu yoktu. (Şekil 18.)



Şekil 18. Prematüre retinopatisi gelişen hastaların progrezi

5. TARTIŞMA

Dünya çapında doğumların yaklaşık %10'u erken doğar (gebelik yaşı 37 tam haftadan önce)³¹⁰. Preterm doğum en fazla yenidoğan ölümünün³¹¹ ve 5 yaş altı çocuk ölümlerinin sık nedenlerindendir³¹². İsveç'ten³¹³ prospektif bir çalışmada gebelik yaşı 27 haftadan küçük doğan bebeklerde prematür retinopatisi (herhangi bir aşamada) %73'ünde (368/506) ve şiddetli prematür retinopatisinde %35 (176/506) olarak bildirilmiştir. Norveçte³¹⁴ yapılan bir çalışmada gebelik yaşı 28 haftadan daha küçük olan bebeklerin, prematür retinopati (herhangi bir aşamada) oranı %33 (95/290) olarak bildirilmiştir. Belçikada yapılan bir başka çalışmada gebelik yaşı 27 haftadan daha düşük olan bebeklerin daha uzun süren, şiddetli prematüre retinopatisi gelişme oranı %26 (45/175) oranında bildirildi.³¹⁵ Avustralya ve Yeni Zelanda da³¹⁶ ki bir çalışmada 29 haftadan düşük doğum haftalı bebeklerde şiddetli prematüre retinopatisi gelişme oranı %10 (203/2105) olarak bildirildi. Avusturya'daki bir çalışmada gebelik yaşı 27 hafta altı olan bebeklerin %16'sında (50/316) ³¹⁷şiddetli hastalık bildirilmiştir. Finlandiya'daki bir çalışmada doğum ağırlığı daha düşük bebeklerde şiddetli prematüre retinopatisi görülmüştür. Doğum ağırlığı 1000 g'den büyük bebeklerde Prematüre retinopatisi %5-10 (sayı bildirilmemiş) olarak bulunmuş³¹⁸. İsveçte 1784 bebekle yapılan SWEDROP kohort çalışmasında %15,6'sında hafif PR %8,5'inde ağır PR tanısı almıştır. Tedavi %4,4'ünde gerçekleştirildi, bunların hiçbirisi doğumdan 28 haftadan daha büyük doğum haftasına sahip bebekler değildi. Doğumda 28 haftanın üzerinde doğum haftası olan dokuz bebek, kendiliğinden gerileyen evre 3 PR gelişmişti³¹⁹. Ülkemizde 15745 prematüre bebekle yapılan en kapsamlı PR çalışması kabul edile bilinecek TR-ROP çalışmasında⁵⁷ 11 803 (%75) $\leq$ 32 doğum haftasına ve 3942 (%25) doğum haftası > 32 hafta üzeri doğum haftasına sahipti. Genel olarak, %30'un PR'nin herhangi bir evresine sahip olduğu ve %5'inde ise ağır PR tespit edildi. Şiddetli doğum ağırlığı düşüklüğüne sahip bebeklerin %8,2'sinde PR tanısı konuldu. 1500 gr üstü doğum ağırlığına sahip olan bebeklerin %0,6'sında PR tanısı konuldu. Çalışmamızda doğum haftasına göre incelendiğinde 28 hafta altı doğan bebeklerin %43'inde PR geliştiği, tedavi gerektiren hastalık oranının ise %18,4 olduğu; 29-30 hafta doğan bebeklerde PR gelişimi oranı %26,7 ve %2,2 sinde tedavi gerektiren hastalık gelişmiş; 31-32 hafta doğan bebeklerde %16,7'sinde PR gelişimi görülmüş olup hiç birinde tedavi

gerektirecek düzeyde hastalık gelişmemiştir. 33 hafta ve üstü doğan bebeklerde ise PR gelişimi görülmemiştir. Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmaları destekler şekilde doğum haftası düştükçe PR gelişiminde anlamlı bir artış tespit edilmiştir.

2699 prematürle yapılan Palmer ve ark. yaptıkları³²¹ çalışmada hastalarda gelişen prematüre retinopatisi evrelere göre; evre1 (%25,2), evre 2 (%21,2), evre3 (%18,3) olarak bulunmuştur. Aynı şekilde 2320 prematürle yapılan ETROP çalışmasında³²⁰ hastalarda gelişen prematüre retinopatisi evrelere göre; evre 1 (%29), evre 2 (%35,4), evre3 (%35,6) olarak bulunmuştur. Yenidoğan yoğun bakım kliniğimizde PR tanısı konan 104 bebeğin evrelere göre dağılımı incelendiğinde evre 1 hastalık 50 bebekte (%18,1), evre 2 hastalık 18 bebekte (%6,5), evre 3 hastalık 36 bebekte (%13) geliştiği görülmüştür.

Doğum haftası ve doğum ağırlığı, PR gelişimi için bilinen en güçlü iki risk faktörüdür. Kriyoterapi için çok merkezli çalışma ROP (CRYO-ROP), 1.251 gr doğum ağırlığı olan 4.099 bebekle yapılan çalışma sonucunda düşük doğum haftası ve daha düşük doğum ağırlığının “eşik” PR gelişimi için güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu buldu²⁴¹. CRYO-ROP kohortun da, doğum ağırlığındaki her 100 gr’lık artış, PR eşiği ulaşma ihtimalini %27 oranında azalttığı ve doğum haftasındaki her bir haftalık artış eşik hastalığına ulaşma ihtimalini %19 azalttığı tespit edildi²⁴¹. Bu sonuçlar daha sonra hem PR riski hem de PR tedavisi için yapılan çalışmalarla desteklenmiştir^{118,121,122}. CRYO-ROP çalışmasında, doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi gelişimi incelenirse; 750 gr’dan az (%90), 750-999gr (%78), 1000-1250gr (%47) ve 1500gr ve üzerinde (%10)’unda farklı evrelerde prematüre retinopatisi saptanmıştır³³². TR-ROP çalışmasında⁵⁷ doğum ağırlığı 1000gr ve altında %55,9’unda, 1001-1250gr %44,1’inde, 1251-1500 gr %29,3’ünde, 1501gr-2000gr %14,5’inde, 2001gr ve üstünde %0,7’sinde prematüre retinopatisi geliştiği tüm hastalarda bu oran %30 tespit edilmiş. Evre 3 ve üstünde gelişen PR oranları ise; 1000gr ve altında (18,7), 1001-1250gr (5,4), 1251-1500gr (2,4) 1501gr-2000gr (0,6), 2001gr ve üstünde (%0,4) tüm hastalarda %5 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda doğum ağırlığına göre incelendiğinde 0-750 gram doğan bebeklerin %51,5’inde PR geliştiği, tedavi gerektiren hastalık oranının ise %33,8 olduğu; 751-1000 gram doğan bebeklerde PR gelişimi oranı %43,2, %13,6 tedavi gerektiren hastalık gelişmiş; 1001-1250 gram doğan

bebeklerde %37,5'inde PR gelişimi, %7,1 tedavi gerektiren hastalık gelişimi; 1251-1500 gram doğan bebeklerde %20 PR gelişimi, %2,5 tedavi gerektiren hastalık gelişimi; 1501 gram ve üstünde doğan bebeklerde ise %8,3 PR gelişimi tespit edilirken tedavi gerektiren hastalık gelişimi görülmemiştir. Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmaları destekler şekilde doğum ağırlığı düştükçe PR gelişiminde anlamlı bir artış tespit edilmiştir.

Çoğul gebelikler için risk artışı ile ilişkili erken doğum, daha düşük doğum ağırlığı ve perinatal morbiditeler, PR riskini etkileyebilir¹¹³. CRYO-ROP çalışmasında, tek doğan bebeklerin çoğul doğumlulara göre PR riskinin daha az olduğu bulundu²⁴¹. Başka araştırmalarda da çoğul gebelikler ile PR arasında anlamlı ilişki bulundu^{147,215}. Yang ile arkadaşlarının²⁶² kohort çalışmasında çoklu doğumlular ile tedavi gerektiren PR ilişkilendirildi²³⁶. Ancak, birkaç çalışmada tekli doğumlular arasında PR insidansı daha yüksek bildirildi¹⁷⁹ veya başka çalışmalarda tekli ve çoklu doğumlar arasında fark tespit edilemedi^{146,180}. Çalışmamızda herhangi bir evrede PR gelişen hastalardan 11'i (%10,6) çoklu doğumla, 93'ü (%89,4) nün tekli doğumla doğduğu görüldü. Çoklu doğum ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Cinsiyet ve PR riski üzerine çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Yapılan bir çalışmada proinflatuar sitokinlerin daha yüksek anne düzeyleri ve gebelikte VEGF'i de içeren anjiyojenik faktörlerde artış; erkek fetal cinsiyetin PR ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁷³. CRYO-ROP çalışması ve New York kohort çalışmasında ise her iki cinsiyet arasında bir fark bulunmadı. Ancak, diğer çalışmalarda erkek cinsiyetinin PR gelişimiyle ilişkili olduğu sonucuna varıldı^{169,219}. Seiberth ve ark. yaptığı çalışmada cinsiyetler arasında fark olduğu ve erkek bebeklerde PR gelişiminin olasılığının daha fazla olduğu bulmuşlar ve bu durumun sebebinin de erkek bebeklerde RDS ve mortalite sıklığının fazlalığından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmüşler³²². Ancak aksi yönde sonuca ulaşılmış ve cinsiyetler arasında PR gelişim olasılığının farklılık olmadığını sonucuna ulaşılmış birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda herhangi bir evrede PR gelişen hastalardan 54'ü (%51,9) kız, 50 si (%48,1) nin erkek olduğu görüldü. Cinsiyet ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Yau ve ark.³²³ çalışmalarında vaginal doğumlarda sezaryan doğumlara göre prematüre retinopatisin gelişimine anlamlı katkısı olduğunu bulmuştur.

Ülkemizde yapılan Kavurt ve ark.³²⁴ çalışmasında vaginal doğumla sezaryan doğumun prematürite gelişimine anlamlı bir katkısı bulunmamıştır. Çalışmamızda herhangi bir evrede PR gelişen hastalardan 8'i (%7,7) NVYD, 96 si (%92,3) C/S ile doğum öyküsü mevcut. Doğum şekli ile prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Solunuma destek amaçlı oksijen kullanımı, oksijen konsantrasyonu, süresi ve uzun süreli mekanik ventilasyon; şiddetli ve ağır tedavi gerektiren PR gelişimini sağlar. İlk randomize kontrollü deneme prelinik çalışmalarına dayanarak 1956'da yayınlanan çalışmada,PR gelişen hastaların Ashton ve Patz> %50 oksijene maruz kaldığını tespit etmişlerdir^{132,234,235}. Aynı zamanda PR insidansının oksijene maruz kalangrupta arttığını tespit etmişlerdir²¹⁴.1992 yılında, Flynn ve iş arkadaşları¹⁷⁶ bunu her 12 saatlik bir süre için SPO2 ile 80 mm Hg buldular, ciddi PR riski neredeyse iki katına çıktığı anlaşıldı. Ek olarak yüksek oksijenin kendisinin, oksijen saturasyonundaki dalgalanmaların şiddetli PR için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu^{165,265}. Sonraki bir dizi çalışmada oksijen tedavi süresinin, ciddi PR için önemli bir risk faktörü olduğu anlaşıldı^{121,124}.Uzun süreli mekanik havalandırma, genellikle 7 günden fazla ventilatör bağımlılığı olarak tanımlanır, PR için en sık tespit edilen risk faktörleri arasında yer almaktadır. Benzer şekilde, tanımlanmış birçok çalışma uzamış mekanik ventilasyonda kalma süresinin herhangi bir evrede ve ciddi PR için önemli risk faktörü olduğu tespit edildi^{122,123}.Birkaç büyük randomize kontrollü çalışmada farklı hedef aralıkların karşılaştırılmasına rağmen oksijen saturasyonu için ideal aralık tartışmalıdır.

Yau, G. S. ve ark³²⁵ yaptıkları çalışmada; ≤ 1500 gr GH ve ≤ 32 hafta prematürelerde oksijen desteği süresi ve ortalama oksijen konsantrasyonu FiO2 (%) ile PR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Özcan ve ark ³²⁶prematüre bebeklerle yaptıkları çalışmalarında oksijen desteğinin ve destek süresi ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Özbek ve ark ³²⁷yaptıkları çalışmada da aynı sonuca ulaşılmış oksijen desteğinin ve destek süresinin PR gelişimi için bir risk faktörü olacak kadar anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Solunumun İnvaziv mekanik ventilasyonla desteklenme süresindeki artış ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu sonucuna varılmış²⁸⁷.Shah ve ark. çalışmasında³²⁸1500gr altı doğum ağırlığına sahip prematürelerde, solunumun mekanik ventilatörle destek süresinin uzamasının PR

gelişim riskinde artışa bir sebep olduğu bulunmuştur. Sarıkabadayı ve ark.³²⁹ çalışmasında solunumun mekanik ventilatörle desteklenme süresinin uzamasının PR gelişim sıklığını arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Özcan ve ark. çalışmasında prematür bebeklerde solunumun mekanik ventilatör ile desteklenme süresinin ile PR gelişime anlamlı bir artış sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Lin ve ark.³³⁰ çalışmasında solunumun CPAP'la desteklenme süresi artışıyla PR sıklığını arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmamızda, invaziv mekanik ventilatör destek süresi, hood ile solunum desteği süresi ile PR gelişim sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamasa da, nazal CPAP ve total oksijen destek süresi süresi ile herhangi bir evre PR gelişim sıklığının arttığı tespit edilmiştir.

İnvaziv mekanik ventilatör destek süresiyle anlamlı bulunmamasının nedeni; yenidoğan yoğun bakım ünitemizde, prematüre hastalara çoğunlukla İNSURE (Entübe et Sürfaktanı ver Ekstübe et) yöntemi kullanılarak sürfaktan verilmektedir. Bu uygulama sonrası prematüre hastaya invazif mekanik ventilatörle solunum desteği ,neredeyse yok denecek kadar az verilmektedir. Hood ile solunum desteği verilen hastalara oksijen karıştırıcısı ile solunum desteği verildiğinden, invazif mekanik ventilatörle desteklenmede olduğu gibi PR gelişimini ile anlamsız ilişki sonucuna ulaşmamızı açıklar.

RDS ile hem mekanik ventilasyon ve hemde de oksijen ihtiyacını artırdığı için PR görülme sıklığını artırır^{121,122}. RDS tanılı sürfaktan tedavisi gerektiren bebeklerde yüksek PR riskini artırır. Sürfaktan tedavisi ile özellikle 1000 gramın altı pretermilerin mortalitesini azaltır, mortalitede bu azalma PR gelişme olasılığı yüksek gruptaki hasta sayısında artışa yol açar. Çalışmamızda Sürfaktan tedavisi gereken olgularda %48 oranında PR gelişmiştir. Daha önce yapılan birçok çalışmayı destekler şekilde sürfaktan tedavisi ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. RDS'nin varlığının prematüre retinopatisi gelişimini artırdığı farklı zamanlarda yapılmış birçok çalışmada gösterilmiştir. Yau ve ark. 1000gr altındaki, Lin ve ark. 1500gr altındaki prematüreler de RDS varlığının ve PR gelişimini anlamlı oranda artırdığı yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir. Ülkemizde Özbek ve ark. yaptığı çalışmada aynı sonuca ulaşılmış çalışmalarında RDS ve PR sıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda RDS gelişen hastalardan 101 inde (%39,5) herhangi bir evrede PR geliştiği

görüldü. Daha önce yapılan birçok çalışmada olduğu gibi RDS ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Sepsisin varlığının yapılan birçok çalışmada PR gelişimin arttırdığı bulunmuştur. Yenidoğansepsisi PR ve ağır PR gelişimde en sık tespit edilen risk faktörleri arasındadır^{117,121,125}. Doğum sonrası enfeksiyon ve iltihaplanma PR gelişiminde önemli rol oynayabilir¹⁶⁷. New York eyaletinde yapılan bir kohort çalışmasında yenidoğansepsisinin PR gelişiminde yüksek risk faktörü olduğu tespit edildi¹⁶⁰. İleri derece düşük gebelik yaşındaki yenidoğanlarda yapılan çalışmada geç bakteriyeminin ayrıca eşik değerinde / eşik değerini aşmış PR ta bağımsız bir risk olduğunu ortaya çıkardı²⁵⁰. Fungalsepsis PR ve Ciddi PR gelişimi için bağımsız risk faktörüdür^{212,228}. İsveçli bir kohort çalışmasında sepsis ile agresif arka PR gelişimi ilişkilendirildi²²⁰. Brown ve ark. prematüre bebeklerle yaptıkları çalışmalarında sepsis varlığının PR gelişim olasılığını arttırdığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda sepsis gelişen hastalardan 48' inde (%41) herhangi bir evrede PR geliştiği görüldü. Daha önce yapılan birçok çalışmada olduğu gibi sepsis ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Doğum sonrası 28 günün ötesinde oksijen bağımlılığı BPD olarak tanımlanmıştır. Uzun süreli oksijene maruz kalma, klinik tanımı gereği BPD yi PR ile ilişkilendirilir^{164,275}. PR ve kortikosteroidlerin farklı zaman dilimlerinde kullanımı konusunda değerlendirilmelerde çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. BPD, PR gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur^{36,149}. Holmström ve ark²⁰² yaptıkları çalışmada BPD nin varlığının ve PR sıklığı anlamlı derecede artırdığını tespit etmişlerdir. Son zamanlarda doğum ağırlığı <500 gr olan 1472 bebeğin veri analizi; steroid tedavisi PR için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edildi²²⁶. Çalışmamızda BPD gelişen hastalardan 66'sinde (%50,8) herhangi bir evrede PR geliştiği görüldü. Daha önce yapılan birçok çalışmada olduğu gibi BPD ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Prematür bebeklerde görülen önemli komplikasyonlardan biride intrakraniyal kanamadır. İntrakraniyal kanama nörogelişimsel bozulma ile sonuçlanır²²⁷. Tüm erken doğmuş<1.500gr altı bebeklerin %25 - 30'unda intrakraniyal kanama görülmekte²⁴⁵. İncelenen makalelerin çoğunda belirlenemeyen nedenlerle, IKK ile PR ile ilişkilendirilmiştir^{123,125,130}. Bir epidemiyolojik analizde Türkiye'de 2.950 bebekten herhangi birinin IKK olduğunu ortaya çıkardı ve bu bebeklerde PR

riskinin daha yüksek olduğu tespit edildi¹³⁰. Christiansen ve ark³³¹ yaptıkları çalışmada IKK gelişimi ile PR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bunun muhtemel sebebinin de IKK sonrası dolaşım regülasyonunun bozulduğunu, kan dolaşımındaki bu bozulmanın retinayı da etkilediğini ve avasküler retinada hasar sonrası PR gelişebileceği düşünülmüşlerdir. Watts ve ark²⁸⁹ çalışmalarında IKK gelişiminin ve PR gelişimine anlamlı bir katkısı olduğunu sonucuna ulaşmışlardır. Ülkemizde Özbek ve ark. yaptıkları çalışmada ise IKK ve PR arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda IKK ile prematurretinopatisi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Çeşitli çalışmalarda eklampsi ve preeklamsi dahil olmak üzere hipertansif bozukluklar PR ile ilişkili bulunmuştur. PR açısından tek değişkenli veya çok değişkenli analizlerde anlamlı risk faktörleri olduğu^{141,182}; ancak diğer büyük ölçekli çalışmalarda preeklampsinin PR ile ilişkili olmadığı tespit edildi^{130,177}. Yakın dönemde zamanlarda, hipertansif gebelik bozuklukları üzerine bir meta-analiz toplam 13 kohort çalışmasını içeren nancy PR45.082 bebekle yapıldı net bir ilişki olmadığını ortaya koydu²⁶⁸.

Çalışmamızda annesinde preeklampsi öyküsü olan olguların %37,3 ünde herhangi bir evrede PR gelişmiş olup istatistiksel olarak preeklamsi ve PR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

NEC, prematüritenin ciddi bir bağırsak komplikasyonudur ve hayatı tehdit edici olabilir. Hızlı seyir gösterir ve multip organ yetmezliğiyle sonuçlanabilir²⁴⁹. Epidemiyolojik çalışmalar da NEC'in PR riskini arttırdığı anlaşıldı^{160,207}. New York'ta Chiang ve ark yaptığı kohort çalışmasında NEC in PR gelişme riskinde artış tespit ettiler¹⁶⁰. Kanada'da 423 bebekle yapılan bir çalışma da NEC'nin PR için bağımsız bir faktörü risk olduğunu sonucuna ulaşıldı²⁰⁷. Çalışmamızda NEC ile prematurretinopatisi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Birkaç çalışmada korioamniyonit PR ile ilişkilendirilmiştir. Hayvan çalışmaları sistemik inflamasyonun, yenidoğan hayvanlarda bozulmuş retina anjiyojenezi ile ilişkili olduğunu gösterildi^{205,251}. 2014 yılında yapılan 27 çalışmanın meta-analizi; Korioamniyonit, PR ile uni-değişken analizler, ancak hiçbir ilişki bulunamadı²²⁴. Yeni bir çalışma agresif posterior PR ve korioamniyonit arasında bir ilişki olduğunu öne sürdü¹²⁰. Çalışmamızda koryoamniyonitli annelerin bebeklerin

22'sinde (%46,8) herhangi bir evrede PR geliştiği görüldü. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi koryoamniyonit ile prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Bebeklerde PDA ile sistemik kanın pas geçilmesi, atlanması nedeniyle azalmış perfüzyonakışı, gelişmeyi etkileyebilecek olan retinanın hipoksisine, hipokside PR'nin görünmesine ve ilerlemesi neden olabilir¹⁵¹. Birkaç çalışmada PDA'nın PR'un ortaya çıkması veya tedavileri için risk faktörleri olduğunu bildirilmiştir^{140,189}. Türkiye'de 487 bebekten oluşan bir çalışmada PDA'nın ciddi PR için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir¹³⁶. PDA'nın yönetimi ve tedavisinde halen tartışmalı olan siklooksijenaz inhibitörleri ve cerrahi kapatma her iki yöntemde PR ile ilişkilendirilmiştir^{123,168}. Jegatheesanet al ²⁰⁹randomize kontrollü çalışmasında ve yüksek doz indometasin uygulamasının ciddi PR ile ilişkili bulundu. Kanada da yenidoğan verileriyle yapılan analizde cerrahi ligasyon, indometasin uygulaması ile karşılaştırıldığında yüksek PR sıklığı ile ilişkili olduğunu ortaya koydu²²³; ancak, diğer yapılan çalışmalar cerrahi ligasyonun PR üzerine hiçbir etkisi olmadığını ortaya koydu^{161,258}. Gonzalez ve ark.²⁹⁰ çalışmasında PDA'nın PR gelişimine etkisi olmadığı yönünde sonuca ulaşılmıştır. Türkiye'de 487 bebekten oluşan bir çalışmada PDA'nın ciddi PR için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir¹³⁶. PDA'nın yönetimi ve tedavisinde halen tartışmalı olan siklooksijenaz inhibitörleri ve cerrahi kapatma her iki yöntemde PR ile ilişkilendirilmiştir^{123,168}. Çalışmamızda PDA gelişen hastalardan 27'sinden(%58,7) herhangi bir evrede PR geliştiği görüldü. Daha önce yapılan birçok çalışmada olduğu gibi PDA ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik^{23,168}.

Kan değişiminde kullanılan kandaki hemogloblin türünün farklılığı oluşan rölatif hiperoksi sonucunda PR gelişiminin arttığı bildirilmiştir²⁸². PR gelişimini sağlayan bir diğer etkende transfüzyonla demir birikimidir²⁸³. Çalışmamızda Transfüzyon desteği verilmeyen olgularda %37, 2 oranında PR gelişirken, bir defa transfüzyon desteği yapılan vakalarda %55, iki ve daha fazla transfüzyon desteği yapılan vakalarda %43,6 oranında PR geliştiği tespit edildi. Çalışmamızda daha önceki çalışmalara benzer olarak transfüzyon desteği ile PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu konuda yapılacak daha

kapsamlı çalışmaların yapılması ile bu konuda daha net sonuçların ortaya çıkacağı kanaatindeyiz.



6. SONUÇLAR

Çalışmamız, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2015 -Ağustos 2019 tarihleri arasında tedavi edilen 276 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirilerek yapılmıştır.

1. Araştırılan 276 olgudan 104'ünde PR gelişmiştir. PR insidansı %37,7 bulunmuştur.
2. Doğum haftası ve doğum ağırlığı düştükçe PR gelişiminde anlamlı bir artış tespit edilmiştir.
3. PR gelişen hastalardan 11'i (%10,6) çoklu doğumla, 93'ü (%89,4) nün tekli doğumla doğduğu görüldü. Çoklu doğum ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.
4. PR gelişen hastalardan 54'ü (%51,9) kız, 50 si (%48,1) nin erkek olduğu görüldü. Cinsiyet ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.
5. PR gelişen hastalardan 8'i (%7,7) NVYD, 96 si (%92,3) C/S ile doğum öyküsü mevcut ancak NVYD ile doğan hastaların kendi arasında PR gelişme yüzdesi sezeryan doğumlulara göre daha yüksek tespit edildi.
6. İnvaziv mekanik ventilatör destek süresi,Hood ile solunum desteği ile PR gelişim sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamasa da, nazal CPAP ve total oksijen destek süresi süresi ile herhangi bir evre PR gelişim sıklığının arttığı tespit edilmiştir.
7. Sürfaktan tedavisi gereken olgularda %48 oranında PR gelişmiştir. Daha önce yapılan birçok çalışmayı destekler şekilde sürfaktan tedavisi ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.
8. RDS gelişen hastalardan 101 inde (%39,5) herhangi bir evrede PR geliştiği görüldü. Daha önce yapılan birçok çalışmada olduğu gibi RDS ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik.
9. Sepsis gelişen hastalardan 48 inde (%41) herhangi bir evrede PR geliştiği görüldü. Daha önce yapılan birçok çalışmada olduğu gibi sepsis ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

10. BPD gelişen hastalardan 66'sinde (%50,8) herhangi bir evrede PR geliştiği görüldü. BPD ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik.
11. Annesinde preeklampsi öyküsü olan olguların %'37,3 ünde herhangi bir evrede PR gelişmiş olup istatistiksel olarak preeklampsi ve PR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.
12. İKK olan ve NEC, gelişen olgularda prematür retinopatisi gelişiminde anlamlı bir artış tespit edilmedi.
13. Koryoamniyonitli annelerin bebeklerin 22'sinde (%46,8) herhangi bir evrede PR geliştiği görüldü. Koryoamniyonit ile prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik.
14. PDA gelişen hastalardan 27'sinden (%58,7) herhangi bir evrede PR geliştiği görüldü. PDA ve prematüre retinopatisi arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik.
15. Kan transfüzyonu yapılan olgularda PR gelişim insidansında artış tespit edildi.
16. Prematüre retinopatisi gelişen bu 104 olgudan; 64 (%61,5)'ünde spontan regresyon oldu, 37 (%35,6) sine anti-VEGF tedavisi, 3 (%2,9) hastaya da lazer fotokoagülasyon-kriyoterapi tedavisi uygulandığı tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

- 1-Mc Namara, J. A., Tasman, W., (1990). Retinopathy of prematurity. Ophthalmology Clinics of North America, 3: 413-427.
- 2-Terry, T. L., Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. American Journal of Ophthalmology, 1942. 25 (2): p. 203-204.
3. Karadeniz P, Karaçorlu M. Prematür retinopatisi için tarama kriterleri ne olmalıdır. T. Oft. Gaz. 1996; 26:275- 279.
4. Ved G. P., Upreet D., Rohit S., Piyush G., Jolly R. Retinopathy of prematurityRisk factors. Indian J. Pediatr 2004; 71: 887-892.
5. Gezer A, Sezen F, Şerifoğlu I. Management of Retinopathy of prematurity with cryotherapy. Eur J Ophthalmol 1999; 9: 49-52.
6. Altunbaş HH, Kır N, OvalıT. Prematür retinopatisi: klinik seyir ve risk faktörleri. T. Oft. Gaz. 2002; 32:286 -290
- 7-Gilbert, C., Rahi, J., Quinn, G., (2003). Visual impairment and blindness in children. In: Johnson G, Minassian D, Weale R, et al., eds. Epidemiology of eye disease, 2nd ed. Edward Arnold Ltd. : London, 260-286.
- 8-Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2006; 124: 1711-1718.
9. Paysse, EA. Retinopathy of Prematurity. In: UpToDate, Garcia-Prats, JA, Saunders RA (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2014. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity-treatment-and-prognosis/> 05.02.2019
10. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3413-3416.
11. Stout, A. U., Stout, J. T., (2003). Retinopathy of prematurity. Pediatr Clin N Am; 50: 7787.

12. 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.
13. 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.
14. Wu, C., Löfqvist, C., Smith, L. E., VanderVeen DK., Hellström, A., (2012). WINROP Consortium. *Arch Ophthalmol*; 130: 992-999.
- 15-Terry, T., (1942). Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Preliminary report. *Am J Ophthalmol*; 25: 203-204.
- 16-Owens, W. C., Owens, E. U., (1949). Retrolental fibroplasias in premature infants. *Am J Ophthalmol.* ; 32: 1-29.
- 17- Mc Namara JA., Tasman W. S. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990; 3: 413-427.
- 18- Ashton, N., Ward, B., Serpell, G., (1954). Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*; 38: 397-432.
- 19- Yaman A, Çetin E, Berk AT. Prematür Retinopatisinde Tedavi Sonuçlarımız. *Ret - Vit* 2004; 12: 122-5.
- 20- Steinmetz RL, Brooks HL Jr. Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2002; 22: 48-52.
- 21- Kinsey VE Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol* 1956; 56: 481-443.
- 22- LanmanJT. Guy LP., Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J AmMed Assoc* 1954; 155: 223226.
- 23- Cross, K. W., (1973). Cost of preventing retrolental fibroplasia? *Lancet*; 2: 954-956.

- 24- McDonald, A. D., (1963) Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child*; 38: 579-588.
- 25- Hunter DG., Mukai S. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis diagnosis and treatment. *Int. Ophthalmol Clinics* 1992; 32: 163-184.
- 26- Palmer EA, Patz A, Phelps DL, Spencer R. Chapter 85-Retinopathy of Prematurity. Ed: Ryan SJ, *Retina*. pp. 1472-1499, Mosby, St. Louis, 2001.
- 27- Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1686–1688.
- 28- Flynn JT. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81: 549–591.
- 29- Tin, W., Milligan, D. W., Pennefather, P., Hey, E. (2001). Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 84: 106-110.
- 30- Minghua, L. Chen., Lei, Guo., Lois, E., Smith, Christiane, E. L., Dammann, Olaf Dammann (2010). High or Low Oxygen Saturation and Severe Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis *Pediatrics*. ; 10: 2009-2018.
- 31- Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States—1979. *Pediatrics* 1981; 67: 924-926.
- 32- Muñoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 498-504.
- 33- Kocur I, Kuchynka P, Rodni S, Baráková D, Schwartz EC. Causes of severe visual impairment and blindness in children attending schools for the visually handicapped in the Czech Republic. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1149 1152.
- 34-Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999; 104: e26.
- 35-Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628.

- 36-Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005; 115: 990.
- 37-Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F240.
- 38-Todd DA, Wright A, Smith J, NICUS Group. Severe retinopathy of prematurity in infants <30 weeks' gestation in New South Wales and the Australian Capital Territory from 1992 to 2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F251.
- 39-Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116: 15.
- 40-Fielder A, Blencowe H, O'Connor A, Gilbert C. Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F179.
- 41-Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115: e518.
- 42-Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, et al. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 807.
- 43-Antonia M. Jousen, Thomas W. Gardner, Bernd Kirchhof, Stephen J. Ryan. *Retinal Vascular Disease*. C. Jandek, M. H. Foerster. *Clinical Course and Treatment* 2007; 20: 403.
- 44-Rubaltelli DM, Hirose T. Retinopathy of prematurity update. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48: 225-235.
- 45-Riise R. Nordic registers of visually impaired children. *Scand J Soc Med* 1993; 21: 66– 68.
- 46-Palmer EA, Phelps D. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*.1986; 77: 4289.

- 47-Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004; 102: 233-50.
- 48-Sjöström, E. S., et al., Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2016. 101 (2): p. F108-F113.
- 49-Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1686–1688.
- 50-Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115: 518–25.
- 51-Bossi E, Koerner F. Retinopathy of prematurity. *Intensive Care Med* 1995; 21: 241–246.
- 52-Schalij-Delfos NE, Cats BP. Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 72–75.
- 53-Özbek E, Genel F, Atlıhan F, Güngör İ, Malatyalı R, Menteş J, Berk T. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2011; 1 (1): 7-12.
- 54-Esen E, Erdem E, Yar K, Demircan N, Soylu M. Prematüre Retinopati Tarama Sonuçlarımız: İdeal Tarama Programı Nasıl Olmalı? *Türk J Ophthalmol* 2014; 44: 42-46.
- 55-Bas AY, Koc E, Dilmen U et al. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1311-1314
- 56-Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkılıç K, Çetin N. Prematüre retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005; 27: 104-109.
- 57-Baş A, Demirel E, Koç E. Incidence, risk faktors and severity of retinopathy in Turkey (TR-ROP). *Br J Ophthalmol*.2018; 102: 1711-1716.

- 58-Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 636–40
- 59-Michaelson I. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations in its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948; 68: 137–80
- 60-Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. *In vivo* and *in vitro* studies. The XX Francis I. Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 412–35
- 61-Penn JS, Tolman BL, Henry MM. Oxygen-induced retinopathy in the rat: relationship of retinal nonperfusion to subsequent neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3429–35
- 62-Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 101–11
- 63-Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas *in vivo*. *Nature* 1992; 359: 845–8
- 64-Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth *in vivo*. *Nature* 1993; 362: 841–4
- 65-Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 905–9
- 66-Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Foley E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4851–6
- 67-Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization *in vivo* by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10457–61
- 68-Donahue ML, Phelps DL, Watkins RH, LoMonaco MB, Horowitz S. Retinal vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression is altered in

relation to neovascularization in oxygen induced retinopathy. *Curr Eye Res* 1996; 15: 175–84

69- Stone J, Chan-Ling T, Pe'er J, Itin A, Gnessin H, Keshet E. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 290–9

70- Young TL, Anthony DC, Pierce E, Foley E, Smith LE. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. *J Aapos* 1997; 1: 105–10

71- Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 66–71

72- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480–7

73- Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity (Published erratum appears in *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 427). *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1219–28

74- Stone J, Itin A, Alon T, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995; 15: 4738–47

75- Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995; 1: 1024–8

76- Sharp PS, Fallon TJ, Brazier OJ, Sandler L, Joplin GF, Kohner EM. Long-term follow-up of patients who underwent yttrium-90 pituitary implantation for treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1987; 30: 199–207

77- Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science* 1997; 276: 1706–9

- 78-Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999; 5: 1390–5
- 79-Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5804–8
- 80- LeslieMacKeen, BSc'nin kattığı retina fotoğraflarını kabul ediyoruz; AnnaElls, MD, FRCSC; AlistairFielder, FRCOphth; ve XimenaKatz, MD.
- 81-Prematüre Retinopatisi Sınıflandırma Komitesi, Prematüre Retinopatisinin Uluslararası Bir Sınıflandırması. *ArchOftalmol* 1984; 102:1130- 1134
- 82-ICROP Geç Aşamaların Sınıflandırılması Komitesi, Prematüre retinopatisinin uluslararası bir sınıflandırması, II: Retina dekolmanının sınıflandırılması. *ArchOftalmol* 1987; 105:906- 912
- 83-Gallagher KMoseley MTandon AWatson MPCocker KDFielder AR Nazal ve temporal retinada prematüre retinopatisinin asimetrik yeri. *ArchOftalmol* 2003; 121:1563- 1568
- 84-Prematüre Kooperatif Grubunun RetinopatisindeKriyoterapi, Erken doğumun ve retinopatinin doğal oküler sonucu. *ArchOftalmol* 1994; 112:903- 912
- 85-Hristiyan hacı EFlynn JHardy R, ve ark. Prematüre retinopatisinininsidansı ve erken seyri. *Oftalmoloji* 1991; 98:1628- 1638
- 86-Vander JHanda JMcNamara bir ve ark. Prematüre posteriorretinopatisinin erken tedavisi: kontrollü bir çalışma. *Oftalmoloji* 1997; 104:1731- 1736
- 87-STOP-ROP Çok Merkezli Çalışma Grubu, Prematüre öncesi eşik retinopatisi için ek terapötik oksijen (STOP-ROP): randomize, kontrollü bir çalışma, I: birincil sonuçlar. *pediatri* 2000; 105:295- 310
- 88-Prematüre retinopatisinde ışık azalmasının çok merkezli çalışmasının tasarımı (LIGHT-ROP). *J Pediatr Oftalmol Şaşılık* 1999; 36:257- 263
- 89-Prematüre Kooperatif Grubunun Retinopatisinde Erken Tedavi, Prematüre retinopatisinin tedavisi için gözden geçirilmiş endikasyonlar: Prematüre Retinopatisi Erken Tedavi Sonuçları Randomize Deneme. *ArchOftalmol* 2003; 121:1684- 1694

- 90-Soejima NTakagi ITakashima Y Prematüre retinopatisi, şiddetli ve hızlı ilerleyen tipte klinik çalışmalar. *FoliaOftalmolJpn* 1976; 27155- 161
- 91-Morizane'H Japonca'da akut proliferatifretrolentalfibroplazinin en şiddetli formunun başlangıç işareti ve klinik seyri (tip II). *NipponGankaGakkaiZasshi* 1976; 8054- 61
- 92-Uemura YTsukahara INagata M ve ark. Prematüre retinopatisi için tanı ve tedavi kriterleri. *Japon Sağlık ve Refah Bakanlığı Tarafından Atanan Komite Raporu* Tokyo, Japonya Japonya Sağlık ve Refah Bakanlığı1974;
- 93-. Kushner BEssner DCohen IFlynn J Retrolentalfibroplazi, II: patolojik korelasyon. *ArchOftalmol* 1977; 9529- 38
- 94-Katz XKychenthal ADorta P Zon I prematüriteninretinopatisi. *J AAPOS* 2000; 4373- 376
- 95-Repka MXPalmer EATung BCRYO-ROP Kooperatif Grubu, Prematüre retinopatisinin katılımı. *ArchOftalmol* 2000; 118645- 649
- 96-Retrolentalfibroplazinin sınıflandırılması. *Am J Oftalmol* 1953; 361333- 1335
- 97-Fierson WM. Screening examination of premature infants for rethinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2018; 142: e20183061.
- 98-Koc E, Bas AY, TOD PR komisyonu ve ark. Türk Neonatoloji derneği; Türkiye
- Premature Retinopatisi Rehberi 2016; 14: 9-15.
- 99-Crofts BJ, King R, Johnson A. The contribution of low birth weight to severe vision loss in a geographically defined population. *British Journal of Ophthalmology* 1998; 82: 9-13.
- 100-Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. 55 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 195-204.
- 101-Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA et al. Lack of efficacy of light reduction in

preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity

(LIGHT-ROP) Cooperative Group. N Engl J Med 1998; 338: 1572-1576.

102-Mohsen, L., et al., A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. Journal of Perinatology, 2014. 34 (6): p. 453-457.

103-Ying, G. -S., et al., Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. JAMA ophthalmology, 2015. 133 (3): p. 304-311.

104-Sjöström, E. S., et al., Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2016. 101 (2): p. F108-F113.

105-Hellström, A., et al., Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. Pediatrics, 2009. 123 (4): p. e638-e645.

106- Bas, A. Y., et al., Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. British Journal of Ophthalmology, 2015: p. bjophthalmol-2014-306286.

107-Martin, R. J., A. A. Fanaroff, and M. C. Walsh, Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 2010: Elsevier Health Sciences.

108-Löfqvist, C., et al., Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. Archives of ophthalmology, 2006. 124 (12): p. 1711-1718.

109-Bharwani, S. and R. Dhanireddy, Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. Journal of Perinatology, 2008. 28 (1): p. 61-66.

110-Seiberth, V. and O. Linderkamp, Risk factors in retinopathy of prematurity. Ophthalmologica, 2000. 214 (2): p. 131-135.

- 111-Hagadorn, J., et al., Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology*, 2007. 27 (8): p. 502-509.
- 112-Bharwani, S., et al., Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *Journal of Perinatology*, 2016. 36 (11): p. 913-920.
- 113-Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod*. 2000; 15 (8): 1856e64
- 114-Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000; 105 (2): 295e310
- 115- Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr*. 2010; 99 (7): 978e92
- 116-The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015; 136 (4): 819e22
- 117-Abdel HA, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of prematurity: a study of incidence and risk factors in NICU of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol*. 2012; 1 (2): 76e81
- 118-Adhikari S, Badhu BP, Bhatta NK, et al. Retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in eastern Nepal. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2008; 47 (169): 24e7
- 119-Ahmadpour-Kacho M, Motlagh AJ, Rasoulinejad SA, et al. Correlation between hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *Pediatr Int*. 2014; 56 (5): 726e30
- 120-Ahn YJ, Hong KE, Yum HR, et al. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2017; 31 (6): 924e30
- 121-Akcakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012; 49: 21e5

122-Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J Aapos*. 2006; 10 (5): 449e53

123-Al-Amro SA, Al-Kharfi TM, Thabit AA, Al-Mofada SM. Risk factors for acute retinopathy of prematurity. *Compr Ther*. 2007; 33: 73e7

124-Alajbegovic-Halimic J, Zvizdic D, Alimanovic-Halilovic E, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in premature born children. *Med Arch*. 2015; 69 (6): 409e13

125-Ali AA, Gomaa NAS, Awadein AR, et al. Retrospective cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. *Acta Paediatr*. 2017; 106 (12): 1919e27

126-Alizadeh Y, Zarkesh M, Moghadam RS, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in North of Iran. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015; 10 (4): 424e8

127-Allegaert K, Casteels I, Cossey V, Devlieger H. Retinopathy of prematurity: any difference in risk factors between a high and low risk population? *Eur J Ophthalmol*. 2003; 13 (9- 10): 784e8

128-Allvin K, Hellstrom A, Dahlgren J, Andersson Gronlund M.

Birth weight is the most important predictor of abnormal retinal vascularisation in moderately preterm infants. *Acta Paediatr*. 2014; 103 (6): 594e600

129-Aralikatti AK, Mitra A, Denniston AK, et al. Is ethnicity a risk factor for severe retinopathy of prematurity? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95 (3): F174e6

130-Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K, et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97 (1): 15e7

131-Arroe M, Peitersen B. Retinopathy of prematurity: review of a seven-year period in a Danish neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 1994; 83 (5): 501e5

132-Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. 1954; 38: 397e432

- 133-Atalay D, Salihoglu O, Can E, et al. Short-term outcomes of very low birth weight infants born at a tertiary care hospital, Istanbul, Turkey. *Iran J Pediatr.* 2013; 23 (2): 205e11
- 134-Atasay B, Gunlemez A, Unal S, Arsan S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey, 1997-2000. *Turk J Pediatr.* 2003; 45 (4): 283e9
- 135-Au SC, Tang SM, Rong SS, et al. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015; 5: 9091
- 136-Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe PR in VLBW infants. *Eye (Lond).* 2011; 25 (6): 725e9
- 137-Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, et al. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. *BMC Med.* 2015; 13: 16
- 138-Barker L, Bunce C, Husain S, Adams GG. Is artificial reproductive technology a risk factor for retinopathy of prematurity independent of the generation of multiple births? *Eur J Ophthalmol.* 2017; 27 (2): 174e8
- 139-Bassiouny MR. Risk factors associated with retinopathy of prematurity: a study from Oman. *J Trop Pediatr.* 1996; 42: 355e8
- 140-Batton DG, Roberts C, Trese M, Maisels MJ. Severe retinopathy of prematurity and steroid exposure. *Pediatrics.* 1992; 90: 534e6
- 141-Bayat-Mokhtari M, Pishva N, Attarzadeh A, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among preterm infants in Shiraz/Iran. *Iran J Pediatr.* 2010; 20 (3): 303e7
- 142-Bental Y, Reichman B, Shiff Y, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics.* 2011; 128: e848e55
- 143-Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, et al. Systematic review

and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol.* 2016; 36 (11): 913e20

144-Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics.* 2011; 127 (3): e607e14

145-Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, Gong AK. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol.* 2006; 26 (12): 737e41

146-Blumenfeld LC, Siatkowski RM, Johnson RA, et al. Retinopathy of prematurity in multiple-gestation pregnancies. *Am J Ophthalmol.* 1998; 125 (2): 197e203

147-Bossi E, Koerner F, Flury B, Zulauf M. Retinopathy of prematurity: a risk factor analysis with univariate and multivariate statistics. *Helv Paediatr Acta.* 1984; 39 (4): 307e17

148-Brooks SE, Gu X, Kaufmann PM, et al. Modulation of VEGF production by pH and glucose in retinal Muller cells. *Curr Eye Res.* 1998; 17 (9): 875e82

149-Brown BA, Thach AB, Song JC, et al. Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. *Int Ophthalmol.* 1998; 22 (5): 279e83

150-Brown DR, Milley JR, Ripepi UJ, Biglan AW. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child.* 1987; 141: 154e60

151-Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: pathophysiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 Suppl 1: 15e6

152-Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010; 362 (21): 1959e69

153-Chan RV, Yonekawa Y, Morrison MA, et al. Association between assisted reproductive technology and advanced retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol.* 2010; 4: 1385e90

- 154-Charles JB, Ganthier R Jr, Appiah AP. Incidence and characteristics of retinopathy of prematurity in a lowincome inner-city population. *Ophthalmology*. 1991; 98 (1): 14e7
- 155-Chatterjee M, Huang Z, Zhang W, et al. Distinct platelet packaging, release, and surface expression of proangiogenic and antiangiogenic factors on different platelet stimuli. *Blood*. 2011; 117 (14): 3907e11
- 156-Chattopadhyay MP, Pradhan A, Singh R, Datta S. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in neonates. *Indian Pediatr*. 2015; 52 (2): 157e8
- 157-Chaudhari S, Patwardhan V, Vaidya U, et al. Retinopathy of prematurity in a tertiary care centere incidence, risk factors and outcome. *Indian Pediatr*. 2009; 46 (3): 219e24
- 158-Chen Y, Li X-X, Yin H, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in six neonatal intensive care units in Beijing, China. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 326e30
- 159-Chen YH, Lien RI, Lai CC, et al. Retinopathy of prematurity in neonatal patients with birth weight greater than 1500 gr in Taiwan. *Biomed J*. 2013; 36 (2): 84e9
- 160-Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology*. 2004; 111 (7): 1317e25
- 161-Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007; 119 (6): 1165e74
- 162-Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005; 105 (5 Pt 1): 983e90
- 163-Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007; 13 (7): 868e73
- 164-Console V, Gagliardi L, De Giorgi A, De Ponti E. Retinopathy

of prematurity and antenatal corticosteroids. The ItalianROP Study Group. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 1997; 68Suppl 1: 75e9

165-Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet*. 1995; 346 (8988): 1464e5

166-Dai AI, Demiryurek S, Aksoy SN, et al. Maternal iron deficiency anemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr Neurol*. 2015; 53 (2): 146e50

167-Dammann O. Inflammation and retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2010; 99 (7): 975e7

168-Darlow BA, Horwood LJ, Clemett RS. Retinopathy of prematurity: risk factors in a prospective population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1992; 6 (1): 62e80

169-Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005; 115 (4): 990e6

170-Dobson NR, Patel RM, Smith PB, et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2014; 164 (5): 992e8

171-Engels T, Pape J, Schoofs K, et al. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy*. 2013; 32 (4): 459e73

172-Engstrom E, Niklasson A, Wikland KA, et al. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res*. 2005; 57 (4): 605e10

173-Enninga EA, Nevala WK, Creedon DJ, et al. Fetal sex-based differences in maternal hormones, angiogenic factors, and immune mediators during pregnancy and the postpartum

period. *Am J Reprod Immunol*. 2015; 73 (3): 251e62

- 174-Ertl T, Gyarmati J, Gaal V, Szabo I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate*. 2006; 89 (1): 56e9
- 175-Fang JL, Sorita A, Carey WA, et al. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016; 137 (4): e20153387
- 176-Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 1992; 326 (16): 1050e4
- 177-Fortes Filho JB, Costa MC, Eckert GU, et al. Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2011; 158 (3): 372e6
- 178-Friedman CA, McVey J, Borne MJ, et al. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000; 37 (2): 79e86
- 179-Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, et al. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births. *Ophthalmology*. 2007; 114: 321e4
- 180-Friling R, Rosen SD, Monos T, et al. Retinopathy of prematurity in multiple-gestation, very low birth weight infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997; 34 (2): 96e100
- 181-Funnell CL, Dabbs TR. Assisted conception and retinopathy of prematurity: 8-year follow-up study. *Eye (Lond)*. 2007; 21 (3): 383e6
- 182-Gagliardi L, Rusconi F, Bellu R, Zanini R. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. *Pediatrics*. 2014; 134 (1): e154e61
- 183-Gagliardi L, Rusconi F, Da Fre M, et al. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res*. 2013; 73 (6): 794e801

- 184-Gallo JE, Jacobson L, Broberger U. Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 1993; 82 (10): 829e34
- 185-Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2003; 23 (3): 186e94
- 186-Ginovart G, Gich I, Verd S. Human milk feeding protects very low-birth-weight infants from retinopathy of prematurity: a pre-post cohort analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29 (23): 3790e5
- 187-. Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, Aranda JV. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics.* 1980; 65: 1096e100
- 188-Gupta VP, Dhaliwal U, Sharma R, et al. Retinopathy of prematurity: risk factors. *Indian J Pediatr.* 2004; 71 (10): 887e92
- 189-Hadi AM, Hamdy IS. Correlation between risk factors during the neonatal period and appearance of retinopathy of prematurity in preterm infants in neonatal intensive care units in Alexandria, Egypt. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 831e7
- 190-Hallman M, Arjomaa P, Hoppu K. Inositol supplementation in respiratory distress syndrome: relationship between serum concentration, renal excretion, and lung effluent phospholipids. *J Pediatr.* 1987; 110 (4): 604e10
- 191-Hallman M, Bry K, Hoppu K, et al. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1992; 326 (19): 1233e9
- 192-Hallman M, Saugstad OD, Porreco RP, et al. Role of myo-inositol in regulation of surfactant phospholipids in the newborn. *Early Hum Dev.* 1985; 10 (3-4): 245e54
- 193-Hallman M, Slivka S, Wozniak P, Sills J. Perinatal development of myo-inositol uptake into lung cells: surfactant phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol synthesis in the rabbit. *Pediatr Res.* 1986; 20 (2): 179e85
- 194-. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, et al. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1986; 102 (1): 1e6

- 195-Haroon Parupia MF, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2001; 21 (4): 242e7
- 196-Hartnett ME, Cotten CM. Genomics in the neonatal nursery: Focus on ROP. *Semin Perinatol*. 2015; 39 (8): 604e10
- 197-Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006; 118 (5): 1811e8
- 198-Heller CD, O'Shea M, Yao Q, et al. Human milk intake and retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2007; 120 (1): 1e9
- 199-Hellstrom A, Engstrom 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 (5): 1016e20
- 200-Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98 (10): 5804e8
- 201-Hirabayashi H, Honda S, Morioka I, et al. Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2010; 24 (6): 1024e7
- 202- Holmstrom G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity: a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998; 76 (2): 204e7
- 203-Holmstrom G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996; 75 (7): 628e35
- 204-Holmstrom G, van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91 (12): 1704e8

- 205-Hong HK, Lee HJ, Ko JH, et al. Neonatal systemic inflammation in rats alters retinal vessel development and simulates pathologic features of retinopathy of prematurity. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 87
- 206-Husain SM, Sinha AK, Bunce C, et al. Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2013; 163 (1): 67e72
- 207-Isaza G, Arora S, Bal M, Chaudhary V. Incidence of retinopathy of prematurity and risk factors among premature infants at a neonatal intensive care unit in Canada. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013; 50 (1): 27e32
- 208-Italiano JE Jr, Richardson JL, Patel-Hett S, et al. Angiogenesis regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood*. 2008; 111 (3): 1227e33
- 209-Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, et al. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2008; 153 (2): 183e9
- 210-Jensen AK, Ying GS, Huang J, et al. Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J Aapos*. 2011; 15 (1): e3e4
- 211-Kanungo J, James A, McMillan D, et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? *Obstet Gynecol*. 2011; 118 (4): 872e7
- 212-Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, et al. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (<1000 g) neonates? *Pediatrics*. 2000; 105 (5): 1036e40
- 213-Ke X-y, Ju R-h, Zhang J-q, et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in premature infants: a single center study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011; 31 (12): 1963e7
- 214-Kinsey VE. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol*. 1956; 56 (4): 481e543
- 215-Koerner F, Bossi E, Wetzel C, Flury B. Retinopathy of prematurity: the influence of gestational age and retinal maturity on the statistical behavior of risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1986; 224 (1): 40e5

- 216-Kua KP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83 (1): 180e91
- 217-Lee JH, Hornik CP, Testoni D, et al. Insulin, hyperglycemia, and severe retinopathy of prematurity in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol.* 2016; 33 (4): 393e400
- 218-Lee JW, McElrath T, Chen M, et al. Pregnancy disorders appear to modify the risk for retinopathy of prematurity associated with neonatal hyperoxemia and bacteremia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26 (8): 811e8
- 219-Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One.* 2014; 9 (10): e109460
- 220-Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity is associated with multiple infectious episodes and thrombocytopenia. *Neonatology.* 2017; 111 (1): 79e85
- 221-Majerus PW, Ross TS, Cunningham TW, et al. Recent insights in phosphatidylinositol signaling. *Cell.* 1990; 63 (3): 459e65
- 222-McKibbin M, Dabbs TR. Assisted conception and retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 1996; 10 (Pt 4): 476e8
- 223-Mirea L, Sankaran K, Seshia M, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* 2012; 161 (4): 689e94
- 224-Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2014; 105 (3): 189e99
- 225-Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 1998; 101: 654e7
- 226-Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Postnatal corticosteroids and risk of retinopathy of prematurity. *J Aapos.* 2016; 20 (4): 348e52

- 227-Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a metaanalysis. *Pediatrics*. 2015; 136 (6): 1132e43
- 228-Noyola DE, Bohra L, Paysse EA, et al. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Ophthalmology*. 2002; 109 (1): 80e4
- 229-Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, et al. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol*. 2006; 23 (5): 325e8
- 230-Ozdemir R, Sarı FN, Tunay ZO, et al. The association between respiratory tract *Ureaplasma urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants ≤ 1250 g. *Eye (Lond)*. 2012; 26 (7): 992e6
- 231-Park HW, Lim G, Chung SH, et al. Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2015; 30 (12): 1828e35
- 232-Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL. Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol*. 1994; 4 (4): 271e8
- 233-. Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol*. 2013; 33 (2): 134e40
- 234-Patz A. Clinical and experimental studies on role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1954; 58 (1): 45e50
- 235-Patz A, Eastham AB. Oxygen studies in retrolental fibroplasia. VI. The effect of concentration and duration of exposure to oxygen on the immature mouse eye. *Am J Ophthalmol*. 1957; 44 (4 Pt 2): 110e5
- 236-Port AD, Chan RV, Ostmo S, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252 (10): 1669e77
- 237-Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatrics*. 1985; 76: 339e44

- 238-Rana S, Hacker MR, Modest AM, et al. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension*. 2012; 60 (2): 451e8
- 239-Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, et al. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med*. 1976; 294 (7): 357e60
- 240-Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM, et al. Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115 (5): 604e8
- 241-Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993; 100 (2): 230e7
- 242-Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007; 357 (19): 1893e902
- 243-Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309 (20): 2111e20
- 244-Schrufer TL, Antonetti DA, Sonenberg N, et al. Ablation of 4E-BP1/2 prevents hyperglycemia-mediated induction of VEGF expression in the rodent retina and in Muller cells in culture. *Diabetes*. 2010; 59 (9): 2107e16
- 245-Sheth RD. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol*. 1998; 13 (6): 261e4
- 246-Spiegler J, Jensen R, Segerer H, et al. Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2013; 217 (6): 215e9
- 247-Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013; 368 (22): 2094e104

- 248-Stoltz Sjostrom E, Lundgren P, Ohlund I, et al. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016; 101 (2): F108e13
- 249-Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, et al. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: modeling the innate immune response. *Am J Pathol.* 2015; 185 (1): 4e16
- 250-Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, et al. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129 (12): 1555e63
- 251-Tremblay S, Miloudi K, Chaychi S, et al. Systemic inflammation perturbs developmental retinal angiogenesis and neuroretinal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54 (13): 8125e39
- 252-Tunay ZO, Ozdemir O, Acar DE, et al. Maternal diabetes as an independent risk factor for retinopathy of prematurity in infants with birth weight of 1500 gr or more. *Am J Ophthalmol.* 2016; 168: 201e6
- 253-Uchida A, Miwa M, Shinoda H, et al. Association of maternal age to development and progression of retinopathy of prematurity in infants of gestational age under 33 weeks. *J Ophthalmol.* 2014; 2014: 187929
- 254-VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, et al. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64325
- 255-Vinekar A, Hegde K, Gilbert C, et al. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Retina.* 2010; 30 (4 Suppl): S20e3
- 256-Vrachnis N, Vitoratos N, Iliodromiti Z, et al. Intrauterine inflammation and preterm delivery. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1205: 118e22
- 257-Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J Aapos.* 2000; 4 (6): 343e7
- 258-Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, et al. Association of patent ductus arteriosus ligation with death or neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants. *JAMA Pediatr.* 2017; 171 (5): 443e9

- 259-Wikstrand MH, Hard AL, Niklasson A, et al. Maternal and neonatal factors associated with poor early weight gain and later retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2011; 100 (12): 1528e33
- 260-Woo SJ, Park KH, Jung HJ, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250 (6): 915e23
- 261-Woo SJ, Park KH, Lee SY, et al. The relationship between cord blood cytokine levels and perinatal factors and retinopathy of prematurity: a gestational age-matched case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54 (5): 3434e9
- 262-Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2006; 10 (3): 253e61
- 263-Yang MB, Rao S, Copenhagen DR, Lang RA. Length of day during early gestation as a predictor of risk for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2013; 120 (12): 2706e13
- 264-Ying GS, Quinn GE, Wade KC, et al. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133 (3): 304e11
- 265-York JR, Landers S, Kirby RS, et al. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low birth-weight infants. *J Perinatol.* 2004; 24 (2): 82e7
- 266-Zhang S, Zhou R, Li B, et al. Caffeine preferentially protects against oxygen-induced retinopathy. *FASEB J.* 2017; 31 (8): 3334e48
- 267-. Zhou J, Shukla VV, John D, Chen C. Human milk feeding as a protective factor for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2015; 136 (6): e1576e86
- 268-Zhu T, Zhang L, Zhao F, et al. Association of maternal hypertensive disorders with retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0175374

- 269-Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000; 320 (7251): 1708e12
- 270-Sohn K. The trend in the relationship of advanced maternal age to preterm birth and low birthweight. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017; 22 (5): 363e8
- 271-Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93 (5): F351e61
- 272-Pons M, Marin-Castano ME. Nicotine increases the VEGF/ PEDF ratio in retinal pigment epithelium: a possible mechanism for CNV in passive smokers with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (6): 3842e53
- 273-Zhang Y, Ma A, Wang L, Zhao B. Nicotine and nicotine induced neovascularization via increased VEGF/PEDF ratio. *Ophthalmic Res*. 2015; 55 (1): 1e9
- 274-Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005; 116 (1): 15e23
- 275-Gebesce A, Uslu H, Keles E, et al. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *Turk J Med Sci*. 2016; 46 (2): 315e20
- 276-Hwang JH, Lee EH, Kim EA. Retinopathy of prematurity among very-low-birth-weight infants in Korea: incidence, treatment, and risk factors. *J Korean Med Sci*. 2015; 30 Suppl 1: S88e94
- 277-Khalesi N, Shariat M, Fallahi M, Rostamian G. Evaluation of risk factors for retinopathy in preterm infant: a case-control study in a referral hospital in Iran. *Minerva Pediatr*. 2015; 67 (3): 231e7
- 278-Shastry BS. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *J Biomed Sci*. 2010; 17: 69

- 279-Higgins, R. D., et al., Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Archives of Ophthalmology, 1998. 116 (5): p. 601-605.
- 280-Console, V., et al., Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian PR Study Group. Acta bio-medica de L'Ateneo parmense: organo della Societa di medicina e scienze naturali di Parma, 1996. 68: p. 7579
- 281-Halliday, H., R. Ehrenkranz, and L. Doyle, Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. The Cochrane Library, 2003.
- 282-Englert, J. A., et al., The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. Journal of Perinatology, 2001. 21 (1).
- 283-Inder, T., et al., High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. The Journal of pediatrics, 1997. 131 (4): p. 541-544.
- 284-González, V. I., et al. [*Is patent ductus arteriosus a risk factor for retinopathy of prematurity?*]. in *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)*. 2011.
- 285-Watts, P., et al., Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. British Journal of Ophthalmology, 2000. 84 (6): p. 596-599.
- 286-Papile, L. -A., et al., Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. The Journal of pediatrics, 1978. 92 (4): p. 529-534.
- 287- Prendiville, A. and W. Schulenburg, Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. Archives of disease in childhood, 1988. 63 (5): p. 522-527.
- 288-Zhou, J., et al., Human milk feeding as a protective factor for retinopathy of prematurity: A meta-analysis. Pediatrics, 2015. 136 (6): p. e1576-e1586.
- 289- Watts, P., et al., Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. British Journal of Ophthalmology, 2000. 84 (6): p. 596-599.

- 290- González, V. I., et al. *[Is patent ductus arteriosus a risk factor for retinopathy of prematurity?]*. in *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)*. 2011.
- 291-Phelps, D. and J. Watts, Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. The Cochrane Library, 2001.
- 292-Holmström, G., U. Broberger, and P. Thomassen, Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity-a population-based study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 1998. 76 (2): p. 204-207.
- 293-Holmström G, van Wijngaarden P, Coster DJ, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies *BrJ Ophthalmol* 2007; 12: 1704-8..
- 294-Mohamed S, Schaa K, Cooper ME, Ahrens E, Alvarado A, Colaizy T, Marazita ML, Murray JC, Dagle JM. Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2009; 65: 193-197.
- 295-Hiraoka M, Berinstein DM, Trese MT, Shastry BS. Insertion and deletion mutations in the dinucleotide repeat region of the Norrie disease gene in patients with advanced retinopathy of prematurity. *J Hum Genet*. 2001; 46 (4): 178-81.
- 296-Hutcheson KA, Paluru PC, Bernstein SL, et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2005; 14-11: 501-8..
- 297-Movsas, T. Z., A. R. Spitzer, and I. H. Gewolb, Trisomy 21 and Risk of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*, 2015. 136 (2): p. e441-e447.
- 298-Reynolds, J. D., et al., Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine*, 1998. 338 (22): p. 1572-1576.
- 299-Reynolds, J., et al., The design of the multicenter study of light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP). *JOURNAL OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY & STRABISMUS*, 1999. 36 (5): p. 257-263.
- 300-Brion LP, Bell EF, Raghuv eer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.

301-Koc E, Bas AY, TOD PR komisyonu ve ark. Türk Neonatoloji derneği; Türkiye Premature Retinopatisi Rehberi 2016; 14: 9-15.

302-Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch Ophthalmol 2010; 128: 663-671.

303-Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med 2011; 364: 603-615.

304-Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. N Engl J Med 2011; 364: 677- 678.

305-Menke MN, Framme C, Nelle M et al. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. BMC Ophthalmol 2015 Mar 8; 15 (1): 20. doi: 10.1186/s12886-015-0001-7.

306-Wu WC, Lien R, Liao PJ et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. JAMA Ophthalmol 2015; 133: 391-397.

307-Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y et al. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246: 1061-1063.

308-Hu J, Blair MP, Shapiro MJ et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. Arch Ophthalmol 2012; 130: 1000-1006.

309-Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z et al. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. The Indian Twin Cities Retinopathy of Prematurity Screening database Report number 5. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98: 327-333.

310-12 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008; 371: 75–84.

311-Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improvedata. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10 (suppl 1):S1.

312-Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updatedsystematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*2012; 379: 2151–61.

313- Austeng D, Kallen KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmstrom GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1315 19.

314-Markestad T, Kaaresen PI, Ronnestad A, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1289–98.

315-Allegaert K, de Coen K, Devlieger H, for the EpiBel Study group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 239–42.

316- Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, for the Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005; 115: 990–96.

317-Weber C, Weninger M, Klebermass K, et al. Mortality and morbidity in extremely preterm infants (22 to 26 weeks of gestation): Austria 1999–2001. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 740–46.

318- Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000. *Pediatrics* 2007; 119: 29–36.

319-Swedish National Register for Retinopathy of Prematurity (SWEDROP) and the Evaluation of Screening in SwedenGerd E. Holmström, MD, PhD; Ann Hellström, MD, PhD; Peter G. Jakobsson, MD, PhD; et alPia Lundgren, MD;

Kristina Tornqvist, MD, PhD; Agneta Wallin, MD Arch Ophthalmol. 2012; 130 (11): 1418-1424. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.2357

320 - 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

321- Palmer, E. A., et al., Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity. Ophthalmology, 1991. 98 (11): p. 1628-1640.

322-Seiberth, V. and O. Linderkamp, Risk factors in retinopathy of prematurity. Ophthalmologica, 2000. 214 (2): p. 131-135.

323-Yau, G. S., et al., Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity from 2 neonatal intensive care units in a Hong Kong Chinese population. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 2016. 5 (3): p. 185-191.

324-Kavurt, S., et al., Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. Indian pediatrics, 2014. 51 (10): p. 804-806.

325-Yau, G. S., et al., Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity from 2 neonatal intensive care units in a Hong Kong Chinese population. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 2016. 5 (3): p. 185-191.

326-Özcan, E., et al., Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. Ret-Vit, 2006. 14 (2): p. 127-132.

327-Özbek, E., et al., Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi, 2011. 1 (1): p. 7-12.

328-Shah, V., et al., Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. Ann Acad Med Singapore, 2005. 34 (2): p. 169-78.

329-Sarikabadayi, Y. U., et al., Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. Ophthalmic epidemiology, 2011. 18 (6): p. 269-274.

330-Lin, H. -J., et al., Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. Journal of the Chinese Medical Association: JCMA, 2003. 66 (11): p. 662-668.

331-Christiansen, S. P., K. J. Fray, and T. Spencer, Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus, 2002. 39 (3): p. 157-165.

332- Group, C. f. R. o. P. C., Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Pediatrics, 1988. 81 (5): p. 697-706.

